

# CARACTERIZAÇÃO DA VARIANTE SQT1 OU DEFEITO KVLQT1

Andrés Ricardo Pérez Riera

- I. Nome: SQT1. (“LQT1”
- II. Gene: KCNQ1 - Harvey ras-1 gene. KvLQT1
- III. Cromossomo afetado: braço curto do cromossomo 11.

Foi o primeiro identificado por Keating et-<sup>1</sup> al.

Estes investigadores demonstram pela primeira vez a origem genética da síndrome do QT longo congênita identificando no braço curto do cromossomo 11 condicionando a SQT1 heredofamiliar conhecida como gene Harvey RAS.

Mais tarde se identifica no cromossomo 11 mutação 11q15.5 que afeta o canal de saída retificador lento de potássio mutação Kv SQT1 e proteína minK(1sK) que formam o canal retificador lento de saída de potássio  $I_{ks}$ <sup>2</sup>.

- Recentemente se descrevera uma nova mutação (L251P) no segmento 5 (S5) do canal de potássio KCNQ1 que afeta minimamente a cinética de ativação e inativação do canal. O efeito negativo dominante da mutação L251P no canal KCNQ1 explica a repolarização prolongada nos portadores desta mutação<sup>3</sup>. A mutação [Phe193Leu (F193L)] no gene KCNQ1 ocasiona um SQT1 menos severo com um fenótipo levemente afetado<sup>1</sup>.
- Foi identificada uma família com fibrilação atrial FA persistente hereditária com uma mutação. (S140G) no gene KCNQ1 (KvLQT1) do cromossomo 11p15.5. O gene KCNQ1 que

codifica o poro que forma a subunidade alfa do canal I(Ks) canais de potássio (KCNQ1/KCNE1), KCNQ1/KCNE2 e KCNQ1/KCNE3. Uma análise da mutação S140G revelou um ganho funcional nos canais KCNQ1/KCNE1 e KCNQ1/KCNE, o qual contrasta com o efeito negativo ou perda de função no KCNQ1 observada na SQT1. Assim a mutação S140G inicia e mantém a FA por reduzir a duração do potencial de ação e o período refratário dos miócitos atriais<sup>5</sup>.

- **Mutação:** 11p15. 5
- **Canal afetado no PA:**  $I_{ks}$  “delayed rectifier potassium current”.
- **Fase do PA afetada:** Fase 3.
- **Deflagradores (“Trigger”):** Estresse psicofísico e em geral qualquer libertador de adrenérgicos, estímulo simpático como estresse físico ou psíquico prolonga o QT e pode desencadear arritmias fatais com maior freqüência do que as variantes SQT2 ou SQT3. A variante SQT1 possui expressividade variável e penetrância incompleta sendo muito mais sensível à estimulação simpática que as outras formas. Adicionalmente a sensibilidade é diferente na dependência da localização da mutação. Assim, os pacientes portadores da mutação transmembrana foram mais afetados baseados nos critérios do ECG (82% vs. 24%,  $p < 0.0001$ ) e com mais eventos cardíacos (todos os eventos cardíacos 55% vs. 21%,  $p = 0.002$ ; síncope: 55% vs. 21%,  $p = 0.002$ ; parada cardíaca abortada e MCS inesperada (15% vs. 0%,  $p = 0.03$ ) que aqueles com a mutação no C-terminal<sup>6</sup>. O  $\beta$ -estímulo adrenérgico ocasiona uma maior dispersão da repolarização ventricular por encurtar o PA. Estas drogas aumentam a dispersão transmural na espessura do miocárdio ventricular por encurtar mais intensamente o PA nas células epicárdicas e endocárdicas e atuando e menor medida nas células M do miocárdio médio as quais possuem naturalmente um canal  $I_{ks}$  mais fraco. Os pacientes SQT1 em 62% das instâncias apresentam seus eventos durante o exercício e só 3% ocorrem durante o sono ou repouso. 99% dos pacientes que tiveram eventos durante a natação são SQT1. Estímulo auditivo só desencadeia eventos em 2% dos Pacientes<sup>7</sup>. SQT1 é a única variante que apresenta elevada percentagem

de eventos durante o exercício ou natação diferente da SQT2 ou SQT3. Os pacientes portadores da variante SQT1 deveriam ser proibidos de participar em atividades atléticas. Trabalho de pesquisadores chineses revelaram que a forma SQT1 teria seu deflagrador (“trigger”) na dependência da mutação. Assim, a mutação L191P ocorreria durante o sono ou ao acordar depois de dormir. Ao passo que as mutações F275S, S277L no domínio transmembrana S5 e G306V no poro do canal parecem ser desencadeadas por excitação estresse e exercício<sup>8</sup>.

- **Fenótipo:** pode causar tanto a forma autossômica dominante sem surdez conhecida como síndrome de Romano-Ward autossômica dominante e muito mais frequente (RWS) como a síndrome de Hervell e Lange-Nielsen (JLNS)<sup>9</sup>.
- **Incidência relativa:** 60% do total. (A variante mais frequente).
- **Características particulares do ECG:** a) Onda T de base larga (“broad-based prolonged T waves”); b) Moderada dependência da frequência cardíaca do intervalo QT.
- **Drogas que melhoram a repolarização:**  $\beta$ -bloqueadores. Esta é a variedade que mais se beneficia com estas drogas ao bloquearem o efeito de dispersão da repolarização causado pelos  $\beta$  estimulantes como o isoproterenol e a epinefrina. Os pacientes com as variantes SQT1 ou SQT2 respondem bem ao tratamento com  $\beta$ -bloqueadores. Marcapasso são indicados preferencialmente na variante SQT3.
- **As drogas abridoras dos canais de potássio (“K<sup>+</sup> channel opener”)** como o nicorandil melhoram a repolarização nesta variedade abreviando o intervalo QT e reduzindo a dispersão transmural da repolarização<sup>10</sup>. Também as drogas deste grupo melhoram a repolarização da variante SQT2.
- **Drogas que pioram a repolarização na variante SQT1:** As drogas simpaticomiméticas pela ação  $\beta$  estimulante. Ex. isoproterenol esta droga aumenta da dispersão transmural na espessura do miocárdio ventricular por encurtar mais intensamente o PA nas células subepicárdicas e subendocárdicas e atuando e menor medida nas células M do miocárdio médio as quais possuem naturalmente um canal I<sub>Ks</sub> mais fraco. Em outras palavras existe uma resposta desigual

- perante o  $\beta$  estímulo do isoproterenol e assim aumentando a dispersão da repolarização e a largura da base da onda T.
- Na variante SQT1 sem intervalo QT prolongado conhecida como forma cancelada “concealed LQT1” (20%) perante a infusão de epinefrina todos os pacientes manifestaram prolongamento do intervalo QT (resposta paradóxica), ao passo que nos controles e nas variantes SQT2 e SQT3 se observou tendência a encurtamento do QT<sup>11</sup>.
  - **Prognóstico:** O genótipo constitui um condicionante do curso clínico, assim o risco de eventos é significativamente maior nas mutações das variantes SQT1 e SQT2 se comparadas com a variante SQT3. A mortalidade cumulativa resulta semelhante nos três tipos porque a percentagem de eventos letais é significativamente mais elevada na variante SQT3<sup>12</sup>.
  - Nas crianças, o risco de eventos cardíacos é significativamente mais elevado no gênero masculino do que no feminino na variante SQT1 (hazard ratio [HR] = 1.72). Durante a idade adulta, SQT2 e SQT3 do gênero feminino possuem maior risco de eventos cardiovasculares que os respectivos no gênero masculino<sup>13</sup>.
  - **Tratamento:** As variantes SQT1 e SQT2 se beneficiam mais com o emprego dos  $\beta$ -bloqueadores. A resposta favorável com estas drogas obedece a prevenção de súbito incremento da dispersão transmural da repolarização, pós despolarizações precoces (EAD) a frequências cardíacas elevadas na variante SQT1<sup>14</sup>.

## Referências

- 1) Keating M, Atkinson D, Dunn C et al. Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene. Science 1991; 252:704-706.
- 2) Wang Q, Curran ME, Splawski I et al. Positional cloning of a novel potassium channel gene: kvLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. Nat Genet 1996; 12:17-23.
- 3) Deschenes D, Acharfi S, Pouliot V, Hegele R, Krahn A, Daleau P, Chahine M. Biophysical characteristics of a new mutation on the KCNQ1 potassium channel (L251P) causing long QT syndrome. Can J Physiol Pharmacol 2003;81:129-134.
- 4) Yamaguchi M, Shimizu M, Ino H, Terai H, Hayashi K, Mabuchi H, Hoshi N, Higashida H. Clinical and electrophysiological characterization of a novel mutation (F193L) in the KCNQ1 gene associated with long QT syndrome. Clin Sci (Lond) 2003; 104:377-382.
- 5) Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, Wang XL, et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. Science 2003;299:251-254.

- 6) Shimizu W, Horie M, Ohno S, et al. Mutation site-specific differences in arrhythmic risk and sensitivity to sympathetic stimulation in the LQT1 form of congenital long QT syndrome; Multicenter study in Japan. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44:117-125.
- 7) Herbert E, Trusz-Gluza M, Moric E, et al. KCNQ1 gene mutations and the respective genotype-phenotype correlations in the long QT syndrome. *Med Sci Monit* 2002;8:240-248.
- 8) Liu W, Yang J, Hu D, et al. KCNQ1 and KCNH2 mutations associated with long QT syndrome in a Chinese population. *Hum Mutat* 2002; 20:475-476.
- 9) Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval, and sudden death, *Am Heart J* 1957; 54:59-68.
- 10) Shimizu W, Kurita T, Matsuo K, et al. Improvement of repolarization abnormalities by a K<sup>+</sup> channel opener in the LQT1 form of congenital long QT syndrome. *Circulation* 1998; 97:16, 1581-1588.
- 11) Ackerman MJ, Khositseth A, Tester DJ, et al. Epinephrine-induced QT interval prolongation: a gene-specific paradoxical response.
- 12) Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, et al. Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med* 1998; 339:960-965.
- 13) Zareba W, Moss AJ, Locati EH, et al. International Long QT Syndrome Registry. Modulating effects of age and gender on the clinical course of long QT syndrome by genotype. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 103-109.
- 14) Viitasalo M, Oikarinen L, Swan H, et al. Effects of beta-blocker therapy on ventricular repolarization documented by 24-h electrocardiography in patients with type 1 long-QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48:747-753.