

CAUSAS GENÉTICAS E ADQUIRIDAS DE MORTE SÚBITA

Jeffrey A. Towbin, M.D.
Professor & Chefe, Cardiologia Pediátrica
Diretor, Laboratório Cardiologia Pediátrica molecular Phoebe Willingham Muzzy
Cadeira de Pesquisa em Cardiologia Pediátrica da Fundação do Hospital
pediátrico do Texas
125
Diretor, Programa de insuficiência cardíaca
Co-Diretor, Clínica de Gernética Cardiovascular
Escola de Medicina Baylor
Hospital Pediátrico do Texas
6621 Fannin Street, MC 19345-C
Houston, TX 77030 USA

Nas últimas duas décadas, as bases genéticas de várias formas de doenças cardíacas têm sido estudadas e aumentou o nível de entendimento das causas destas desordens clínicas, dos mecanismos das doenças, e ganhou-se uma estratificação de risco clínica. Será descrito o conhecimento atual a respeito da morte súbita focando as bases genéticas da miocardiopatia e as alterações arrítmicas. Somente nos Estados Unidos, mais de 300.000 indivíduos morrem subitamente por ano e são computados como morte cardíaca súbita. Em muitos casos, a causa base da doença é difícil de ser identificada. Entretanto, os dados genéticos dos últimos quinze anos têm identificado as causas base destas doenças que estão frequentemente associadas à morte súbita. Estas alterações e as bases genéticas serão discutidas. Além disso, as implicações clínicas destas informações também serão discutidas.

MIOCARDIOPATIAS

Estas alterações são classificadas em tipos funcionais separados incluindo (1) Miocardiopatia dilatada (MCD), (2) Miocardiopatia hipertrófica (MCH), (3) Miocardiopatia restritiva (MCR), (4) miocardiopatia/dislipasia arritmogênica do ventrículo direito (M/DARVD), e (5) não compactação do ventrículo esquerdo (NCVE). Além disso, existem doenças com características mistas dos tipos funcionais que não estão atualmente classificadas.¹

Miocardiopatia hipertrófica (MCH): Esta doença, caracterizada pela hipertrofia do ventrículo esquerdo, hipercontratilidade sistólica e disfunção diastólica associada com o desarranjo das miofibrilas, é a causa mais comum de morte súbita em jovens saudáveis nos Estados Unidos, particularmente entre os atletas.^{1,2} Os estudos genéticos inicialmente demonstraram uma heterogeneidade genética; em outras palavras, muitos loci genéticos diferentes em muitos cromossomos diferentes codificando uma variedade de diferentes genes mutantes que desencadeiam doenças clínicas semelhantes.^{1,2} O primeiro gene, β -miosina de cadeia pesada, localizado no cromossomo 14, foi o primeiro a ser identificado e seguido pela identificação de 9 genes.^{1,2} Em todos estes casos iniciais, estes genes codificavam proteínas do sarcômero, incluindo actina, troponina T, troponina I, α -tropomiosina, proteína C ligante da miosina, titian, as cadeias leves de miosina essenciais e reguladoras, e proteína muscular LIM, sugerindo que a MCH é uma doença do sarcômero.³ Recentemente, entretanto, foram identificados genes codificadores de proteínas não sarcoméricas, incluindo AMP cinase, proteína 2 do lisossomo (LAMP2), e o gene da α -hiduronidase que causa a doença de Fabry. Estes defeitos, contudo, também alteram a função do sarcômero secundariamente.

Causas adicionais de MCH têm sido identificadas. Em bebês, anormalidades na função mitocondrial devido a mutações do DNA (mtDNA) importam genes codificadores de proteínas do genoma e mutações nos genes codificadores de proteínas do metabolismo, particularmente aqueles da via da oxidação ácidos graxos tais como genes acil desidrogenase (MCAD, LCAD, VLCAD e a proteína trifuncional) são causas importantes, juntamente com a síndrome de Barth, causada por mutações no G4.5 (em garotos).⁴ Estas anormalidades podem ser vistas em adultos, mas parece ser incomum.

As correlações fenótipo-genótipo foram inicialmente realizadas na cadeia pesada da miosina β , α -tropomiosina, proteína C ligante da miosina, na troponina T cardíaca e as diferenças na idade de início, na severidade da hipertrofia, e na sobrevida foram reportadas.^{1,2} Portanto, os estudos foram realizados num pequeno número de indivíduos genotipados e podem não ser representativos. Muitas destas contribuições iniciais são paciente-específicas e não gene ou mutação específica com os achados clínicos variando amplamente entre os indivíduos portadores destes genes mutantes. Portanto, a estratificação de risco com base no genótipo é abastecida de perigo.

Miocardiomatia Dilatada (MCD): Esta doença é caracterizada pelo ventrículo esquerdo dilatado com disfunção sistólica.¹ A insuficiência mitral e as arritmias ventriculares podem estar associadas. Os estudos das bases genéticas da MCD foram relativamente lentos no início, em parte devido ao reconhecimento tardio de que esta doença tinha uma base genética. Até o momento, aproximadamente 20 loci genéticos foram identificados e 13 genes são agora conhecidos.^{1,2} Nós identificamos o primeiro destes genes, a distrofina,^{1,3} a causa da Miocardiomatia ligada ao X e é especulado que a via final comum para as MCD é o citoesqueleto e a ligação entre o sarcolema e o sarcômero.³ Na última década, as mutações identificadas nos genes incluem genes de sarcolema/citoesqueleto (δ -sarcoglicano, metavinculina, desmina), genes codificadores de Proteína do disco Z (ZASP, α -actinina-2, MLP, titina), e genes codificadores de proteínas sarcoméricas (β -miosina de cadeia pesada, α -tropomiosina, proteína C ligante da miosina, troponina T).^{1, 3-6} Em adição, foram identificadas as mutações na laminina A/C, uma proteína do envelope nuclear e na G4.5/tafazzin (com função incerta). Pouco tem sido feito a respeito da correlação genótipo:fenótipo.

Semelhante ao que foi visto na MCH, causas adicionais de MCD a também têm sido identificadas. Anormalidades da função mitocondrial devido a mutações do DNA mitocondrial (mtDNA), importam genes codificadores de proteínas de genoma e mutações nos genes codificadores de proteínas do metabolismo, particularmente aqueles da via da oxidação ácidos graxos tais como genes acil desidrogenase (MCAD, LCAD, VLCAD e a proteína trifuncional) são causas importantes, juntamente com a síndrome de Barth, causada por mutações no G4.5 (em garotos), semelhante ao visto para MCH.⁴

Causas não genéticas da doença também são relativamente comuns. Em crianças e adultos, a miocardite é prevalente. As causas virais comuns de miocardite e MCD são adenovirus, parvovirus e as enterovirose, particularmente coxsakie B3 e B4.⁵ Recentemente, nós demonstramos que mais de 35% dos casos de miocardite podem ser identificados etiologicamente utilizando a reação de polimerase em cadeia (PCR) na análise dos espécimes de miocárdio e previamente foi demonstrado a utilidade da PCR para avaliação de aspirado traqueal em crianças intubadas “ muito doentes para a biopsia”.

Não compactação do Ventrículo esquerdo (NCVE): Esta doença, caracterizada pela trabeculação profunda do endocárdio do VE, particularmente no ápice e na parede livre, hipertrofia apical, com disfunção sistólica intermitente é uma doença pouco reconhecida.¹ A desordem tem um curso imprevisível, com alguns pacientes desenvolvendo insuficiência cardíaca progressiva que necessita de transplante e outros desenvolvendo um “fenótipo ondulante” no qual as características do ecocardiograma alternam entre doença semelhante a MCD e semelhante a MCH, e ainda permanecem outras com disfunção diastólica primária. Em alguns casos, a NCVE está associada com doenças sistêmicas como a síndrome de Barth, e doenças mitocondriais ou metabólicas.^{7, 8}

O padrão de herança na NCVE varia. Na maioria dos casos são transmitidos como traços autossômicos dominantes, mas a transmissão ligada ao X e mitocondrial também são relativamente comuns. Nós identificamos os dois genes autossômicos dominantes (α -distrobrevina, ZASP) e também o gene ligado ao X, G4.5.^{7, 9} (o gene responsável pela síndrome de Barth).

Miocardioptia/Displasia Arritmogênica do ventrículo direito (M/DARVD): Esta doença é caracterizada por uma parede fina e dilatada do VD com infiltração fibro gordurosa do VD.⁶ Estes pacientes sofrem de TV com morfologia de bloqueio de ramo esquerdo, insuficiência cardíaca direita, síncope e morte súbita.¹⁰⁻¹² A M/DARVD é considerada a causa mais comum de morte súbita em adultos jovens saudáveis e atletas na Itália, mas não é considerada comum nos Estados Unidos.

M/DARVD é herdada como uma doença autossômica dominante. Múltiplos loci e genes já foram descobertos. O primeiro gene, o receptor da rianodina (RYR2), é o mesmo gene responsável pela TV catecolaminérgica polimórfica,⁶ e não está claro se este gene é na verdadeira causa da M/DARVD. Os genes remanescentes incluem a plakofilina-2, desmogleína e a desmoplakina,¹³ todos são proteínas importantes para as junções aderentes e desmossomos. Uma doença autossômica recessiva com fenótipo complexo, a síndrome de Naxos, caracterizada por ceratoderma palmoplantar, cabelo sedoso, e M/DARVD, descrita inicialmente numa população procriada da ilha de Naxos na Grécia, resultado de mutações homozigóticas em outra proteína das junções aderentes chamada de plakoglobina. Uma doença autossômica recessiva semelhante, na qual são afetados o VD e o VE, é chamada de síndrome de Carvajal, e é devida a mutações homozigóticas na desmoplakina.

Miocardioptia restritiva (MCR): MCR, a mais rara das miocardioptias, é uma desordem diastólica na qual o átrio está dilatado face a um ventrículo com tamanho, espessura e função sistólica normais. A morte súbita é comum embora a insuficiência cardíaca diastólica aconteça em alguns casos. A doença, quando herdada, é mais comumente autossômica dominante.¹

A MCR pode estar associada com miopatia esquelética, doença do sistema de condução, ou pode ocorrer como uma desordem isolada. Alguns pacientes com MCH, outra doença diastólica, também podem desenvolver fisiologia restritiva associada com o átrio dilatado. Os genes identificados até o momento são desmina e troponina I.

ARRITMIAS

Múltiplas doenças arrítmicas têm sido estudadas com respeito às suas causas genéticas com sucesso. A desordem do paradigma, a síndrome do QT longo (SQTL), foi a primeira a ser estudada e a partir disso gerou o conceito de que anormalidades nos canais iônicos resultam em fenótipos clínicos.⁷ Desde os estudos iniciais sobre a SQTL, estudos têm sido providos para as causas genéticas da síndrome de Brugada, síndrome da morte súbita na infância (SMSI), síndrome da morte súbita noturna inexplicada (SMSNI), desordens do bloqueio AV, síndrome da disfunção do nó sinusal, e taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC).

Síndrome do QT longo (SQTL): Estas alterações da despolarização, caracterizadas pelo prolongamento do intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca (QTc), anormalidades da onda T, bradicardia relativa, doença do sistema de condução, e taquiarritmias ventriculares (taquicardia ventricular, fibrilação ventricular, torsades de points), afetam 1 em 5000 indivíduos da população⁷. Síncope e morte súbita são os sintomas dominantes.

A síndrome do QT longo é herdada em aproximadamente 50% dos casos. Na forma mais comum, síndrome de Romano-Ward, a herança tem padrão autossômico dominante. A outra forma, síndrome de Jervell e Lange-Nielsen, é herdada como traço autossômico recessivo e está associada com surdez neurosensorial⁷.

Os genes responsáveis pela SQTL que forma descritos até hoje, codificam canais iônicos ou proteínas moduladoras dos canais iônicos.^{3, 7} Os genes da síndrome de Romano-Ward têm mutações heterozigóticas (i.e., um dos dois alelos é mutante e o outro é normal) em um dos vários genes (i.e., heterogeneidade). Estes genes incluem KCNQ1 (QTL1, KVLQT1), KCNH2 (QTL2, HERG), SCN5A (QTL3), Ankyrin B (QTL4), KCNE1 (QTL5L, minK), e KCNE2 (QTL1, MiRP1).¹⁴⁻¹⁷ Os genes que codificam QTL1, QTL2 < QTL5, e QTL6 codificam canais de potássio, enquanto que o gene do QTL3 é um gene de canais cardíacos de sódio.

Os genes responsáveis pela síndrome de Jervell e Long-Nielsen incluem mutações homozigotas (os dois alelos mutantes) ou com componente heterozigoto (diferentes mutações em dois diferentes alelos) nos genes do QTL1 (KCNQ1) ou QTL5 (minK). A surdez neurosensorial ocorre devido a total perda de função do órgão de Corti do ouvido médio devido à

perda da função do canal de potássio necessário para criar o fluido de banho rico em potássio desta estrutura.

O gene mais novo identificado, Kir2.1, codifica uma proteína do canal de potássio e suas mutações resultam numa doença complexa chamada de síndrome de Andersen-Tawil. Esta patologia é caracterizada por períodos de paralisia hipocalêmica, anormalidades do esqueleto, características dismórficas, prolongamento do QT, e arritmias ventriculares.

Correlações fenótipo-genótipo têm sido úteis na SQT. Mutações em genes específicos resultam em diferentes morfologias de onda T, diferentes sintomas deflagradores (i.e., mutações do QTL comumente vistas em associação com morte súbita durante o nado, e as mutações do QTL3 estão associadas a morte súbita durante o sono), efeitos na estratificação de risco, e tratamentos específicos potenciais.

Síndrome de Brugada: Identificada clinicamente pelos achados eletrocardiográficos de elevação do segmento ST nas derivações de V1-V3 com ou sem bloqueio de ramo direito e episódios de fibrilação ventricular resultando em síncope ou morte súbita, esta doença ocorre mais freqüentemente em homens. Os sintomas ocorrem tipicamente durante o sono. Não está normalmente associado com doença cardíaca estrutural.

A síndrome de brugada é transmitida geneticamente em aproximadamente 50% dos casos som o padrão tico padrão de herança autossômica dominante. Em 1988, nosso laboratório identificou mutações no gene do canal de sódio SCN5A, o mesmo gene que causa o QTL3. Somente 10-20% dos pacientes com síndrome de Brugada têm mutações no SNC5A. Um segundo gene, também no cromossomo 3, tem sido relatado, mas ainda não foi identificado.

Outras doenças semelhantes nas quais a morte súbita ocorre durante o sono, incluem a síndrome da morte súbita na infância (SMSI) e síndrome da morte súbita noturna inexplicada (SMSNI), também demonstradas pelo nosso laboratório resultar de mutações no SCN5A. Outro grupo de pacientes, aqueles com doença do sistema de condução e síndrome de disfunção do nó sinusal, também apresenta mutações no SCN5A.

Síndrome do QT curto (SQTC): Identificada recentemente por Gussak e colegas em 2000, estes pacientes são caracterizados por intervalos QT mais curtos do que o normal, <340ms e tipicamente < 300ms, associados com fibrilação atrial paroxística, períodos refratários curtos, e idade de início jovem, normalmente menor de 1 ano de idade. A morte súbita é comum. Geneticamente, esta normalmente associada com herança autossômica dominante. Três genes foram identificados, KCNH2 (QTC1), KCNQ1 (QTC2) e KCNJ2 (QTC3), todos causando ganho de função do canal.

Taquicardia Ventricular Catecolaminérgica: Esta doença, primeiramente descrita por Coumel em 1976, desenvolve sintomas desencadeados por catecolaminas como ocorre no exercício e emoção. Em adição a TV, estes pacientes podem apresentar TV polimórfica ou bidirecional. Esta doença foi inicialmente hipotetizada por Coumel por ser semelhante a toxicidade digitalica e portanto, anormalidades na manipulação do cálcio tem sido considerado como mecanismo por muitos anos.

Geneticamente, esta doença parece se transmitida como traço autossômico dominante. As bases genéticas desta doença foram identificadas como mutações no receptor da ryanodina (RYR2). Este é um gene enorme que o torna difícil e demorado a procura de mutações.

Síndromes e Doenças Cardíacas Congênitas Associadas

Duas síndromes comuns, síndrome DiGeorge e síndrome Noonan, foram estudadas recentemente e tiveram genes identificados. A síndrome Noonan, associada com estenose pulmonar, defeitos septais e miocardiopatia hipertrófica, foi demonstrada ocorrer devido a mutações no cromossomo 12q22-qter gene chamado de PTPN11,⁸ a fosfatase proteína-tirosina 11 do gene. Mutações neste gene correspondem por aproximadamente 50% dos pacientes com a síndrome de Noonan, particularmente aqueles com estenose pulmonar. Mutações neste gene também podem causar a síndrome de LEOPARD (lentigenas, anormalidades eletrocardiográficas, hipertelurismo ocular, estenose pulmonar, anormalidades da genitália,

retardo mental e surdez), que agora é considerada ser uma doença alélica com a síndrome de Noonan.

O complexo de DiGeorge (incluindo síndrome de velcardiofacial, síndrome da anomalia conotruncal da face) é um fenótipo complexo com achados clínicos ocorrendo devido a anormalidades do aparato faríngeo embrionário, anormalidades neurocomportamentais, e anormalidades em múltiplos órgãos incluindo defeitos cardiovasculares, renais e no esqueleto.⁹ As anormalidades cardiovasculares mais comuns afetam a região conotruncal e o trato da via de saída e arco aórtico predominantemente. Hipoplasia ou aplasia do Timo e da paratireóide, assim como anormalidades craniofaciais são comuns. As anormalidades genéticas iniciais foram notadas no cromossomo 22q11 com amplas deleções. Mais recentemente, mutações no gene TBX1 foram identificadas. Nos ratos a deficiência do TBX1 afeta o desenvolvimento das artérias do quarto arco faríngeo, que contribui para o arco aórtico (na esquerda) e para o teto da artéria subclávia direita. Os mecanismos exatos que resultam nos fenótipos clínicos estão atualmente sendo estudados.

A síndrome de Holt-Oram, uma condição autossômica dominante, é caracterizada por deformidades bilaterais dos membros superiores e doença cardíaca congênita, e ocorre em 1 em 100,000 nascidos vivos.¹⁸ Esta é a síndrome mais comum do membro-coração. Os fenótipos cardíacos incluem defeitos septais, veia cava superior persistente, prolapso de válvula mitral, síndrome do coração esquerdo hipoplásico, e bloqueio atrioventricular. Mutações no fator T-box de transcrição TBX5 tem sido identificada nestes pacientes.¹⁰

Mutações em outros genes causando doença cardíaca congênita também tem sido descritas.¹⁰ Mutações no NKX2.5 e CRELD1 levam a defeitos septais, assim como mutações no GATA4. Outros genes responsáveis por doença cardíaca congênita serão identificados num futuro próximo. A chave para o entendimento das causas de doenças cardíacas a nível molecular é como chegar ao final da fase 1, a identificação dos genes envolvidos. As próximas fases, identificação dos mecanismos causadores, e a interação dos mecanismos com as correlações genótipo: fenótipo durarão provavelmente a maior parte da próxima década, durante o tempo em que provavelmente se desenvolverão terapias alvos para os pacientes (e provavelmente fetos). A utilidade clínica do entendimento da base molecular da doença se tornará aparente.

As distrofias musculares de Duchene e Becker são duas formas comuns de distrofia muscular que estão associadas com a miocardiopatia dilatada. Ambas as doenças são secundárias a mutações no gene distrofina, um gene com 2.5Mb localizado no Xp21.1.¹¹ A distrofina é um dos maiores genes conhecidos codificando para transcrição 14-kb e proteína 427-kDa. Embora o grau do envolvimento cardíaco possa variar, a doença cardíaca esta presente aos 20 anos de idade em todos os garotos com DMD e ~70% daqueles com BMD. Nós relatamos recentemente que existe uma associação da miocardiopatia dilatada e mutações nos exons 12 e 14 a 17 com tendência a associação da miocardiopatia dilatada com as mutações nos exons 31 a 42.¹¹

Talvez mais interessante, as mutações nos exons 51 e 52 parecem ser protetoras contra o início da MCD. Além do mais, os pacientes com MCD estabelecida pelo ecocardiograma tinham uma evidência de remodelamento ventricular esquerdo favorável quando tratados com inibidores da ECA sozinhos ou em combinação com betabloqueadores. Estudos futuros serão necessários para avaliar estas associações, assim como, a correlação da mutação específica com a resposta a terapia. Estudos estão em andamento.

A síndrome de Marfan é uma alteração do tecido conectivo com manifestações clínicas de formação de aneurisma proximal de aorta, crescimento longo dos ossos e deslocamento das lentes oculares.¹² Esta síndrome é secundária a mutações na fibrilina 1 gene localizado no 15q21.1 que é distante do locus do cromossomo da elastina na 7q11.2 e codifica a proteína 350kDa. Existem 65 exons e a maioria das mutações ocorrem dentro do 47 **tandemly repeated epidermal growth factor-like domains of the protein**. Existe uma evidência recente de que o bloqueio do receptor da angiotensina em ratos pode parar o alongamento da aorta. Outras alterações têm sido descritas que envolvem aneurismas da aorta e que não preenchem critérios diagnósticos para síndrome de Marfan. O fenótipo MASS, enfatizando a constelação de **M**itral, **A**orta, **S**kin (pele) e involução do **eS**queleto, é uma doença caracterizada por achados

inespecíficos de pele e ósseos, e dilatação não progressiva e leve da raiz da aorta. Outras fibrinopatias, ectopia de lentes familiar e síndrome do prolapso mitral familiar, têm sido descritas. Recentemente achados de uma nova síndrome que associa algumas características da síndrome de Marfan incluindo aneurisma de aorta com outras características fenotípicas que são quase únicas foram relatados. A síndrome do aneurisma aórtico de Loeys-Dietz (também conhecida como Marfan tipo II) é secundária a anormalidades na sinalização do fator de crescimento transformante tipo beta (TGF β), especificamente TGF β R1 e TGF β R2 caracterizados pelo hiperteturismo, úvula bífida e/ou fenda palatina, e tortuosidade arterial generalizada incluindo aneurismas da aorta ascendente.¹² Recentemente, foi relatada a parada do alargamento da raiz da aorta na fibrilina1 do modelo murino missense com o uso de bloqueador do receptor da angiotensina e com o losartan.¹² Pensou-se que isto deve ser secundário a atenuação da sinalização do TGF β . Estudos em humanos estão sendo realizados atualmente.

REFERÊNCIAS

1. Towbin JA, Bowles NE. The failing heart. *Nature*. 2002;415:227-233.
2. Fatkin D, Graham RM. Molecular mechanisms of inherited cardiomyopathies. *Physiol Rev*. 2002;82:945-980.
3. Bowles NE, Bowles KR, Towbin JA. The "final common pathway" hypothesis and inherited cardiovascular disease. The role of cytoskeletal proteins in dilated cardiomyopathy. *Herz*. 2000;25:168-175.
4. Towbin JA, Lipshultz SE. Genetics of neonatal cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. 1999;14:250-262.
5. Bowles NE, Ni J, Kearney DL, et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction. evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:466-472.
6. Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Genetics of right ventricular cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005; 16:927-935.
7. Keating MT, Sanguinetti MC. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell*. 2001;104:569-580.
8. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet*. 2001;29:465-468.
9. Baldini A. DiGeorge syndrome: an update. *Curr Opin Cardiol*. 2004;19:201-204.
10. Bruneau BG. The developing heart and congenital heart defects: a make or break situation. *Clin Genet*. 2003;63:252-261
11. Jefferies JL, Eidem BW, Belmont JW, et al. Genetic predictors and remodeling of dilated cardiomyopathy in muscular dystrophy. *Circulation*. 2005;112:2799-2804.
12. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet*. 2005;366:1965-1976.