

Comunicación breve

Estudio genético en el síndrome de QT largo en nuestro medio

Juan Jiménez-Jáimez^{a,*}, Luis Tercedor-Sánchez^a, Miguel Álvarez-López^a, Esther Martínez-Espín^b, Ricardo Sebastián Galdeano^a, Isabel Almansa-Valencia^c, José A. Lorente^d y Rafael Melgares-Moreno^a

^aUnidad de Arritmias, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^bLORGEN GP, SL, Granada, España

^cServicio de Cardiología, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

^dDepartamento de Medicina Legal y Toxicología, Universidad de Granada, GENYO - Centro Pfizer-Universidad de Granada-Junta de Andalucía de Genómica y Oncología, Granada, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de enero de 2010

Aceptado el 25 de febrero de 2010

On-line el 3 de diciembre de 2010

Palabras clave:

Síndrome de QT largo

Muerte súbita

Mutación genética

Keywords:

Long QT syndrome

Sudden death

Genetic mutation

RESUMEN

El síndrome de QT largo congénito tiene su causa principal en mutaciones de los genes *KCNQ1*, *KCNH2* y *SCN5A*. Nos proponemos analizar la prevalencia de mutaciones en estos genes en nuestra serie de pacientes con síndrome de QT largo y fibrilación ventricular idiopática. Se incluyó a 9 pacientes con síndrome de QT largo y 4 con fibrilación ventricular idiopática. Se estudió a los familiares de primer grado de los probandos con genotipo positivo. Encontramos mutaciones *missense* en 7 pacientes con síndrome de QT largo y en 2 con fibrilación ventricular idiopática. El 71,4% de las mutaciones fueron en *KCNH2* y el 28,6% en *SCN5A*. No se halló ninguna mutación en *KCNQ1*. Sólo dos mutaciones estaban previamente descritas. En 6 familiares de los 19 estudiados se encontró una mutación. En conclusión, en nuestra experiencia inicial el estudio genético tuvo una alta sensibilidad para el diagnóstico de síndrome de QT largo. El gen más frecuentemente mutado fue *KCNH2*.

© 2010 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Genetic Testing of Patients With Long QT Syndrome

ABSTRACT

Congenital long QT syndrome is mainly caused by mutations in the *KCNQ1*, *KCNH2* and *SCN5A* genes. The aim of this study was to investigate the prevalence of mutations in these three genes in patients with long QT syndrome or idiopathic ventricular fibrillation seen at our center. The study included nine patients with long QT syndrome and four with idiopathic ventricular fibrillation. The first-degree relatives of genotype-positive probands were also investigated. Missense mutations were found in seven patients with long QT syndrome and two with idiopathic ventricular fibrillation. Overall, 71.4% of mutations were in *KCNH2* and 28.6% were in *SCN5A*. No mutations in *KCNQ1* were found. Only two mutations had been previously observed. Mutations were also found in six of the 19 relatives studied. In conclusion, our initial experience shows that genetic testing had a high sensitivity for diagnosing long QT syndrome. Mutations were found most frequently in the *KCNH2* gene.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

© 2010 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de QT largo (SQTl) es una canalopatía cardíaca que puede causar muerte súbita por arritmias ventriculares. Se han descrito cientos de mutaciones en doce genes de canales de sodio y potasio principalmente^{1,2}. Aproximadamente el 75% de las mutaciones descritas en el SQTl se encuentran en tres genes: *KCNQ1* (canal de potasio), *KCNH2* (canal de potasio) y *SCN5A* (canal de sodio)¹. Un 25–30% de los pacientes con SQTl permanecen sin diagnóstico genético a pesar de la secuenciación completa de todos los genes descritos³.

El SQTl tiene una penetrancia de un 25–90%, por lo que existe la posibilidad de padecer la enfermedad con un electrocardiograma

normal. En caso de parada cardíaca, estos pacientes pueden catalogarse como fibrilación ventricular idiopática (FVI). Aunque la etiología de este síndrome no sólo implica a las canalopatías, recientemente se ha señalado la posible utilidad del estudio de los genes implicados en el SQTl⁴.

El objetivo principal de este trabajo es describir las características básicas del genotipo en nuestra serie de pacientes con SQTl y la utilidad de este análisis genético en los casos con FVI.

MÉTODOS

Se incluyó a 9 pacientes con criterios diagnósticos de SQTl (media de edad, 22,6 ± 21,6 años; el 66,7% mujeres) y 4 con FVI (26 ± 22,1 años; el 50% mujeres) estudiados en nuestra unidad de arritmias. El estudio incluyó historia familiar, analítica, ecocardiograma y Holter. En los 4 pacientes con FVI e intervalo QT corregido (QTc) normal, además se realizó estudio electrofisiológico, coronariografía y test de

* Autor para correspondencia. Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Avda. de las Fuerzas Armadas, 2. 18014 Granada, España.

Correo electrónico: jimenez.jaimez@gmail.com (J. Jiménez-Jáimez).

provocación con flecainida y adrenalina. Realizamos estudio genético en 19 familiares de los probandos con genotipo anormal. Todos los pacientes o tutores firmaron un consentimiento informado.

Mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa, se secuenciaron los genes en una muestra de 5 ml de sangre periférica. Para considerar patológico un hallazgo, se exigió una mutación *missense* y que dicha alteración no estuviese presente en el grupo control.

RESULTADOS

Las características clínicas de los pacientes se muestran en la [tabla 1](#). Los resultados del estudio clínico y genético se muestran en la [tabla 2](#). De los 9 pacientes con SQT, 7 (77,7%) presentaban mutaciones: el 71,4% de éstas en *KCNH2* y el 28,6% en *SCN5A*. No encontramos ninguna mutación en *KCNQ1*. Únicamente dos mutaciones estaban ya descritas como causa de SQT^{2,5}. Dos enfermos (50%) con FVI presentaron mutaciones, uno en *KCNH2* y otro en *SCN5A*, que tampoco estaban previamente descritas.

Gen *KCNH2*

Este es el gen con más frecuencia de mutaciones. La media de edad fue $17,3 \pm 16$ años y el intervalo QTc medio, 511 ms. Encontramos ocho mutaciones ([tabla 2](#)), sólo dos de ellas descritas previamente como causa de SQT (*G1882S* y *G1714R*)^{2,5}. Ambas están localizadas entre la región P (poro) y el dominio transmembrana 5, una región fundamental como filtro de selectividad de potasio⁶.

Gen *SCN5A*

El 28,6% de los casos de SQT genéticamente positivos presentó mutaciones *missense* no descritas previamente en este gen. Una paciente con FVI presentó una mutación para la que no hay evidencia de implicación causal directa en el SQT. Sin embargo, en la evolución clínica hay datos que respaldan el diagnóstico de SQT tipo 3; por un lado, ha tenido descargas del desfibrilador automático implantable, con registro de episodios de *torsade de pointes*, y por otro, ha presentado episodios de fibrilación auricular paroxística con respuesta a flecainida.

Tabla 1

Características clínicas de los pacientes de QT largo y fibrilación ventricular idiopática incluidos en el estudio

	Sexo	Edad al primer síntoma	Historia de síncope	Edad (años) al diagnóstico	Síntoma que motiva el diagnóstico	Diagnóstico fenotípico	PCR o descarga DAI	Desencadenantes
Caso 1	M	11	Sí	49	PCR	SQT	Sí	Ruidos
Caso 2	M	60	No	67	PCR	SQT	Sí	Emociones
Caso 3	M	14	Sí	23	PCR	SQT	Sí	Emociones
Caso 4	V	17	No	24	PCR	FVI	Sí	Natación
Caso 5	M	10	Sí	11	PCR	FVI	Sí	Despertar
Caso 6	V	9	Sí	11	Síncope	SQT	No	Emociones
Caso 7	M	53	Sí	58	PCR	FVI	Sí	Desconocido
Caso 8	M	0	No	1 día	PCR	SQT	Sí	Descanso
Caso 9	M	19	Sí	20	Síncope	SQT	No	Descanso
Caso 10	V	2	Sí	10	Síncope	SQT	No	Desconocido
Caso 11	M	12	Sí	18	PCR	SQT	Sí	Emociones
Caso 12	V	10	Sí	11	Síncope	FVI	Sí	Desconocido
Caso 13	V	No	No	5	Asintomático	SQT	No	No

DAI: desfibrilador automático implantable; FVI: fibrilación ventricular idiopática; M: mujer; PCR: parada cardiorrespiratoria; SQT: síndrome de QT largo; V: varón.

Valor diagnóstico y pronóstico del estudio genético en nuestro medio. Utilidad en la fibrilación ventricular idiopática

Basalmente había 5 pacientes sin cardiopatía e intervalo QTc normal. El test farmacológico con adrenalina fue normal en 4 de ellos y diagnóstico de SQT en 1 caso que, además, luego tuvo test genético positivo. En 2 de los 4 pacientes con FVI e intervalo QTc basal y tras fármacos dentro de la normalidad, el estudio genético mostró mutaciones *missense*.

El registro de eventos sufridos por los enfermos con bloqueadores beta y en función del canal afecto se muestra en la [figura 1](#). Tres enfermos con mutación en *KCNH2* presentaron episodios: 2 casos taquicardia ventricular polimórfica tipo *torsade de pointes* y 1 síncope, frente a 2 con mutación en *SCN5A*: 1 síncope y 1 descarga apropiada de desfibrilador automático implantable.

Estudio genético en familiares asintomáticos

Se ha estudiado a 19 familiares directos de los enfermos con mutaciones, y se encontró la mutación del caso índice en 6 (31,5%), con fenotipo negativo en 2 de ellos (portadores silentes).

En los 2 casos con mutaciones ya descritas, el estudio genético fue negativo en los 7 familiares estudiados; todos ellos tenían un QTc normal, lo que nos ha permitido descartar la enfermedad.

DISCUSIÓN

No hay datos en nuestro medio acerca de las características genéticas del SQT en series de pacientes, y se han publicado únicamente mutaciones aisladas⁷. Nuestro trabajo es una experiencia preliminar e inicial en nuestro país, y describe el perfil genotípico de nuestra pequeña muestra de pacientes con SQT y FVI. Es necesaria una colaboración multicéntrica para obtener grupos más amplios y conclusiones extrapolables a la población general. Estudios previos demuestran que en un 65-70% de los casos se detecta alteración genética, y el gen más frecuentemente mutado es *KCNQ1*^{1,8}. Nosotros hemos encontrado una frecuencia de mutaciones algo superior (77,7%), y en nuestra serie *KCNH2* es el gen más frecuentemente afectado. Estos resultados no se pueden generalizar debido al pequeño tamaño muestral.

De las nueve mutaciones *missense* encontradas, únicamente dos estaban previamente descritas como causa de SQT. En los familiares asintomáticos de dichos pacientes fue posible descartar

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3014760>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3014760>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)