



ARTIGO DE REVISÃO

Canalopatias cardíacas: o papel das mutações nos canais de sódio



Diana João Fonseca*, Manuel Joaquim Vaz da Silva

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Recebido a 9 de abril de 2017; aceite a 3 de novembro de 2017

PALAVRAS-CHAVE

Mutações;
Canais de Sódio;
Doenças cardíacas;
Arritmias cardíacas;
Morte súbita cardíaca

Resumo

Introdução e objetivos: A importância dos canais de sódio para a normal atividade elétrica do coração é enfatizada pelo facto de as mutações (hereditárias ou de novo) nos genes que codificam esses canais ou as proteínas a esses associadas provocarem síndromes arritmogénicas como a síndrome de Brugada e a síndrome do QT longo. O objetivo deste trabalho é proceder a uma revisão bibliográfica sobre as mutações no complexo dos canais de sódio responsáveis por doença cardíaca e as implicações da relação estrita entre a genética e a clínica das principais canalopatias cardíacas, nomeadamente no nível do diagnóstico, da estratificação do risco, do prognóstico, do rastreio de parentes e terapêutica.

Métodos: Foi usada a base de dados online Pubmed® para pesquisar os artigos publicados nessa área, em revistas indexadas. Recorreu-se à *MeSH Database* para definir a seguinte *query*: “Mutation [Mesh] AND Sodium Channels [Mesh] AND Heart Diseases [Mesh]” e incluíram-se artigos publicados nos últimos 15 anos, escritos em inglês ou português e referentes à investigação em humanos.

Conclusões: Nos últimos anos, grandes avanços foram feitos no esclarecimento da base genética e molecular dessas síndromes. A maior compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes demonstrou a importância da relação entre o genótipo e o fenótipo e permitiu efetuar progressos na abordagem clínica desses pacientes. Todavia, é ainda necessário melhorar a capacidade de diagnóstico, aprimorar a estratificação do risco e desenvolver novas terapêuticas específicas de acordo com o binómio genótipo-fenótipo.

© 2017 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

Abreviaturas: Ca²⁺, Ião cálcio; CAV3, Caveolina-3; CMD, Cardiomiopatia Dilatada; CNa, Canais de sódio; DCC, Doença Cardíaca da Condução; ECG, Eletrocardiograma; EVP, Estimulação Ventricular Programada; EEF, Estudo eletrofisiológico; FA, Fibrilhação Auricular; FC, Frequência cardíaca; FV, Fibrilhação Ventricular; I_{Ca}, Corrente de cálcio; I_K, Corrente de potássio; I_{Na}, Corrente de sódio; I_{Na} pico, Pico da corrente de sódio; I_{Na} tardia, Corrente de sódio tardia, persistente ou sustentada; K⁺, Ião potássio; MS, Morte Súbita; MSC, Morte Súbita Cardíaca; ms, Milissegundos; Na⁺, Ião sódio; PA, Potencial de ação; QTc, Intervalo QT corrigido para a frequência cardíaca; SBr, Síndrome de Brugada; SNP, *Single nucleotide polymorphism*; SNTA1, Sintrofina; SQT, Síndrome do QT Longo; SQT1, Síndrome do QT Longo tipo 1; SQT2, Síndrome do QT Longo tipo 2; SQT3, Síndrome do QT Longo tipo 3; SQTc, Síndrome do QT Curto; TdP, *Torsade de pointes*; TV, Taquicardia ventricular; TVP, Taquicardia Ventricular Polimórfica; TVPC, Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: mimed11120@med.up.pt (D.J. Fonseca).

<https://doi.org/10.1016/j.repc.2017.11.007>

0870-2551/© 2017 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

KEYWORDS

Mutations;
Sodium channels;
Heart diseases;
Cardiac arrhythmias;
Cardiac sudden death

Cardiac channelopathies: The role of sodium channel mutations**Abstract**

Introduction and objectives: The importance of sodium channels for the normal electrical activity of the heart is emphasized by the fact that mutations (inherited or de novo) in genes that encode for these channels or their associated proteins cause arrhythmogenic syndromes such as the Brugada syndrome and the long QT syndrome (LQTS). The aim of this study is to conduct a review of the literature on the mutations in the sodium channel complex responsible for heart disease and the implications of a close relationship between genetics and the clinical aspects of the main cardiac channelopathies, namely at the level of diagnosis, risk stratification, prognosis, screening of family members and treatment.

Methods: The online Pubmed® database was used to search for articles published in this field in indexed journals. The MeSH database was used to define the following query: "Mutation [Mesh] AND Sodium Channels [Mesh] AND Heart Diseases [Mesh]", and articles published in the last 15 years, written in English or Portuguese and referring to research in human beings were included.

Conclusions: In the past few years, significant advances have been made to clarify the genetic and molecular basis of these syndromes. A greater understanding of the underlying pathophysiological mechanisms showed the importance of the relationship between genotype and phenotype and led to progress in the clinical approach to these patients. However, it is still necessary to improve diagnostic capacity, optimize risk stratification, and develop new specific treatments according to the genotype-phenotype binomial.

© 2017 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introdução

As canalopatias cardíacas constituem um grupo heterogêneo de doenças cardíacas hereditárias causadas por mutações nos genes que codificam os canais iônicos expressos no coração (envolvidos nas correntes de Na^+ (I_{Na}), K^+ (I_{K}) e Ca^{2+} (I_{Ca})) e/ou as proteínas que regulam a sua função¹⁻³. Essas mutações originam diferentes fenótipos de acordo com as alterações incitadas nas correntes de sódio e outros íons, conferem maior suscetibilidade para ocorrência de síncope, convulsões e arritmias, embora, na maioria das vezes, não existam defeitos cardíacos estruturais subjacentes⁴. Tal evidência a importância dos canais iônicos, nomeadamente dos canais de sódio (CNa), na gênese e propagação do potencial de ação (PA) e, conseqüentemente, na excitabilidade cardíaca^{2,3,5-7}.

As arritmias desencadeadas são potencialmente fatais e a morte súbita cardíaca (MSC) constitui, frequentemente, a primeira manifestação dessas doenças^{4,8}. A morte súbita (MS) é uma das causas mais comuns de morte por patologia cardiovascular e, na população adulta ocidental, as canalopatias cardíacas (1-2%) são uma das patologias predisponentes mais frequentemente diagnosticadas, a par das cardiomiopatias (10-15%) e da doença coronária (75%)⁹. Na verdade, alguns estudos mostram que as canalopatias cardíacas são responsáveis por aproximadamente 1/3 dos casos de MS em jovens com autópsia negativa e por até 50% dos casos de MSC arritmica^{10,11}.

As principais arritmias hereditárias causadas por disfunção dos canais iônicos são a síndrome de Brugada (SBr), a síndrome do QT longo (SQTL), a síndrome do

QT curto (SQTC) e a taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC)^{4,12}. Contudo, a sua prevalência na população em geral é difícil de estimar^{11,13-15}. Além das patologias supracitadas, a síndrome de pré-excitação, a fibrilhação ventricular idiopática e casos raros de cardiomiopatias familiares também se associam a mutações nos canais iônicos^{4,12}.

Nas últimas duas décadas, o conhecimento sobre os mecanismos genéticos e moleculares subjacentes às arritmias (mormente as de cariz hereditário - Tabela 1), foi vastamente alargado e diversas mutações e/ou variantes genéticas têm sido descritas^{16,17}.

Apesar de várias mutações em diversos canais iônicos afetarem as correntes elétricas cardíacas, nesta revisão bibliográfica aborda-se apenas o que concerne às correntes de sódio, designadamente: a estrutura dos CNa e o seu papel na excitabilidade cardíaca, as mutações no complexo dos CNa, os fenótipos associados e as implicações da relação entre a genética e a clínica no nível do diagnóstico, a estratificação do risco, o prognóstico e a terapêutica, fundamentalmente da SQTL e da SBr.

Métodos

Foi feita uma revisão narrativa da literatura acerca do tema *Canalopatias cardíacas: o papel das mutações nos canais de sódio*. Para efetuar a pesquisa dos artigos publicados na área, foi usada a base de dados online Pubmed® e recorreu-se à MeSH Database para selecionar os termos MeSH e definir a seguinte query: "Mutation [Mesh] AND Sodium Channels [Mesh] AND Heart Diseases [Mesh]".

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/7536230>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/7536230>

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