

## Transmissão hereditária da morte súbita cardíaca nas canalopatias

### *Hereditary transmission of sudden cardiac death in channelopathies*

Roberto Kazushigue Yano<sup>1</sup>, Bruno Guimarães Dantas<sup>2</sup>

**Resumo:** O caso clínico sugere uma forma rara de canalopatia mista, cujo sintoma clínico e eletrocardiográfico indicava taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC). Porém, ao realizar o teste ergométrico, no pós-esforço, quando há predomínio do sistema nervoso parassimpático, nota-se a indução de eletrocardiograma (ECG) compatível com Brugada do tipo I. Outro aspecto importante foi a transmissão hereditária observada neste caso, em que os avós do paciente eram primos de primeiro grau e houve seis casos de morte súbita cardíaca (MSC) nas gerações subsequentes, com irmão que teve MSC aos 5 anos durante uma crise de choro, mostrando um importante fator genético e familiar relacionado às canalopatias.

**Descritores:** Canalopatias, Hereditariedade, Síndrome de Brugada, Taquicardia Ventricular, Morte Súbita

**Abstract:** The clinical case suggests a rare form of mixed channelopathy, whose clinical and electrocardiographic symptom suggested catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT). However, when the exercise test was performed, during post-exercise, where there is a predominance of the parasympathetic nervous system, there was an electrocardiogram (ECG) induction compatible with Brugada type I. Another important aspect was the hereditary transmission observed in this patient, whose grandfathers were first cousins, and 6 cases of sudden cardiac death (SCD) were observed in subsequent generations and one brother had SCD at 5 years of age during a crying episode, showing an important genetic and familial factor related to channelopathies.

**Keywords:** Channelopathies, Hereditary, Brugada Syndrome, Tachycardia, Ventricular, Death, Sudden

### Caso clínico

Paciente do sexo masculino, com 28 anos, branco, procedente de Ribeirão Preto, SP, com queixa de palpitações relacionadas ao esforço por três meses. Dois meses antes, apresentara dois episódios de pré-síncope relacionada a estresse emocional.

De antecedentes familiares, referia uma série de casos de morte súbita cardíaca (MSC) na família e que seus avós eram primos de primeiro grau. Na árvore genealógica, os avós tiveram oito filhos, todos sem história de MSC. Porém, entre os netos, três apresentaram MSC e três, MSC abortada, todos antes dos 35 anos (Figura 1).

Ao exame físico, não apresentava alterações e o ECG era normal. Foi submetido à ecocardiograma

transtorácico que demonstrou apenas prolapso mitral competente. Ao Holter de 24 horas, não ocorreram arritmias ventriculares ou supraventriculares, com condução atrioventricular e intraventricular preservadas e repolarização normal.

No teste ergométrico, realizado sob protocolo de Ellestad, sob esforço submáximo iniciou quadro de arritmias ventriculares polimórficas, que se intensificaram com o esforço. Próximo à frequência cardíaca máxima, apresentou episódio de taquicardia ventricular polimórfica, associado a tontura, palpitação e hipotensão, sendo necessária a interrupção do exame. Logo no início da recuperação, houve completa remissão das arritmias (Figura 2).

**1** - Médico em Estimulação Cardíaca Artificial pela Santa Casa de Ribeirão Preto, Médico Assistente em Estimulação Cardíaca Artificial na Santa Casa de Ribeirão Preto. **2** - Médico em Cardiologia Clínica pela Santa Casa de Ribeirão Preto, Médico do Ambulatório de Especialidades em Cardiologia da Santa Casa de Ribeirão Preto.

**Correspondência:** Santa Casa de Ribeirão Preto, Avenida da Saudade, 447 - Ribeirão Preto - SP. CEP 14080-000. Tel.: (16) 3904-9051 - E-mail: robertoyano@gmail.com

Artigo submetido em 05/2013 e publicado em 06/2013.

Mesmo com a hipótese diagnóstica de TVPC, o paciente foi submetido ao EEF, no qual não se conseguiu induzir arritmias ventriculares.

Durante a infusão de procainamida 10 mg/kg, evidenciou-se no ECG padrão de Brugada tipo I, além da ocorrência de taquicardia ventricular polimórfica que degenerou para fibrilação ventricular, sugerindo o diagnóstico de uma canalopatia mista, envolvendo canais iônicos distintos, achado extremamente raro na literatura médica.

Para que houvesse a confirmação diagnóstica definitiva, seria necessário realizar teste genético ou genotipagem, exame que na época dos fatos não era realizado na instituição.

Optou-se pelo implante de cardioversor-desfibrilador implantável (CDI), associado ao uso de nadolol 80 mg/dia e proibição da prática de atividade física.

No seguimento de 2,5 anos, paciente apresentou seis terapias apropriadas em zona de fibrilação ventricular, sendo que em três dessas ocasiões apresentou síncope. Em duas delas, referiu ter sofrido estresse emocional intenso.

Em teste ergométrico realizado recentemente, houve ocorrência de extrassístoles ventriculares polimórficas e taquicardia ventricular polimórfica, sintomática durante o exame. Logo após o esforço, em que ocorreu predominância do sistema nervoso parassimpático, houve novamente indução de ECG característico de Brugada tipo I (Figura 3).

Sendo assim, optou-se por aumentar a dose do nadolol para 160 mg/dia, reforçando-se a contraindicação absoluta à prática de qualquer atividade física.

Após um seguimento de seis meses, o paciente permanece assintomático, sem novos episódios de terapia antitaquicardia.

### Discussão

A MSC é um evento inesperado e dramático, sendo conceituada como a morte que ocorre no máximo em uma hora após início dos sintomas, em geral em poucos minutos. É a morte inesperada, não decorrente de trauma ou violência, causada pela perda da função miocárdica, sendo um dos maiores problemas de saúde pública no mundo, acometendo mais de 200.000 pessoas ao ano somente nos Estados Unidos e 712 pessoas ao dia no Brasil, principalmente na faixa etária mais produtiva.

Apresenta-se hoje como um enorme desafio para os cardiologistas, principalmente quando envolve pacientes sem doença cardíaca estrutural, o que corresponde a cerca de 12% dos casos. Suas principais representantes são as síndromes de Brugada, do QT longo, do QT curto e a taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.

As canalopatias são doenças genéticas caracterizadas por um risco aumentado de ocorrência de arritmias e que frequentemente levam à MSC, por muitas vezes em jovens aparentemente saudáveis. Houve grande progresso na área nas últimas décadas, porém a conduta e o prognóstico desses pacientes permanecem assunto controverso.

A apresentação clínica das canalopatias é muito variável de indivíduo para indivíduo e a MSC pode ocorrer até mesmo em pacientes de baixo risco. Por isso, muitas vezes opta-se pela colocação de um CDI como forma de prevenção.



Figura 1: Árvore genealógica até a terceira geração, evidenciando os casos de MSC na família.



Figura 2: Traçado eletrocardiográfico durante o teste ergométrico, no pico do esforço, evidenciando extrassístoles ventriculares isoladas e pausas polimórficas, além de taquicardia ventricular polimórfica, sendo necessária a interrupção do exame.

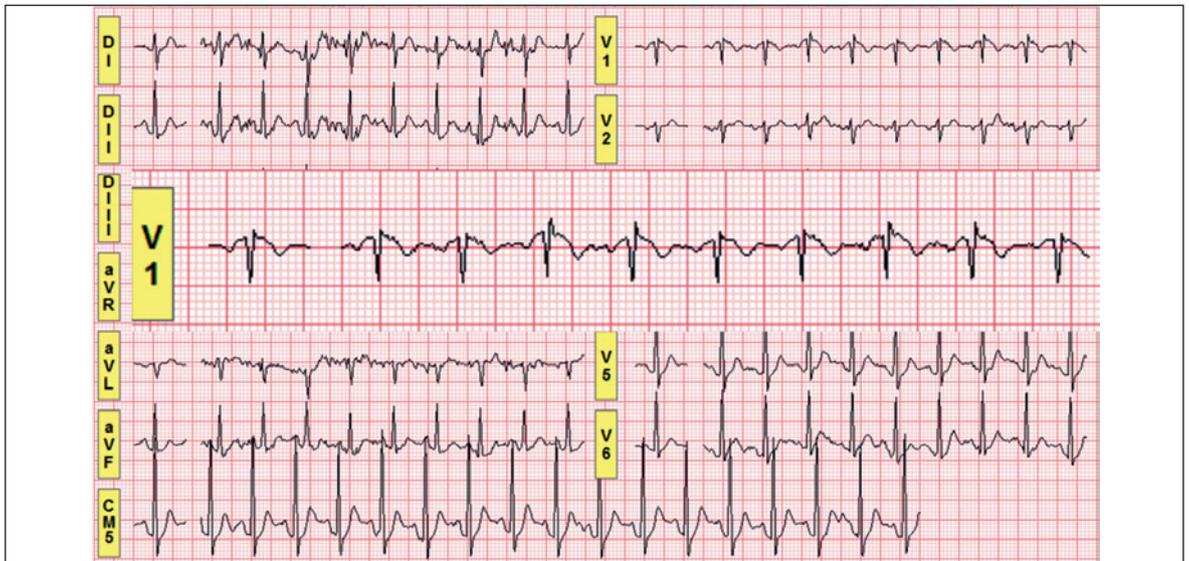


Figura 3: Registro eletrocardiográfico realizado durante teste ergométrico, realizado logo no início da recuperação, no qual há predomínio do sistema nervoso parassimpático, evidenciando-se claramente o ECG com padrão de Brugada tipo I na derivação precordial V1.

A principal característica da TVPC são as arritmias ventriculares bidirecionais e/ou polimórficas em condições de aumento da atividade simpática em pacientes jovens e com coração estruturalmente normal<sup>1</sup>. Ocorre por mutações no gene da ryanodina que, ligado ao seu receptor RyR2, é um liberador importante de íons cálcio no retículo sarcoplasmático dos miócitos.

Eventos de arritmias fatais não são raros. Em pacientes que fazem uso de betabloqueador, a

ocorrência de arritmias malignas diminui consideravelmente, porém muitas vezes sua eficácia é limitada<sup>2</sup>. Sendo assim, não há dúvidas de que o implante do CDI continua sendo a opção de escolha para a prevenção primária de morte súbita nesses casos, independentemente do controle arritmogênico com betabloqueador<sup>3</sup>.

Desde sua introdução como entidade clínica em 1992, a Síndrome de Brugada progrediu de uma condição rara para uma das maiores causas de

mortes entre os jovens. Nos últimos anos, tem ocorrido um aumento exponencial do número de casos notificados e uma proliferação impressionante de artigos, definindo aspectos clínicos, genéticos, celulares, iônicos e moleculares da doença<sup>4</sup>.

O ECG de Brugada tipo I é caracterizado por elevação de segmento ST nas derivações precordiais direitas e está associado a um alto risco de MSC em jovens e adultos saudáveis e, menos frequentemente, em lactentes e crianças. Devido ao ECG ser dinâmico e muitas vezes oculto, é difícil estimar a verdadeira prevalência da doença.

Atualmente, o implante do CDI é o único tratamento realmente eficaz<sup>6</sup>. Relatos na literatura sobre canalopatias mistas, também chamadas de “*overlap syndromes*”, ocorrem quase exclusivamente em doenças relacionadas a distúrbios dos canais de sódio, também chamadas de síndrome das canalopatias dos canais de sódio. Envolvem distúrbios arritmogênicos relacionados à mutação do gene SCN5A. A Síndrome de Brugada associada à Síndrome do QT longo do tipo 3 é a mais relatada.

Para maior elucidação diagnóstica da canalopatia envolvendo canais iônicos diferentes, seria necessário realizar a genotipagem, embora um exame negativo seria insuficiente para descartar essa hipótese. A sensibilidade do teste genético para Síndrome de Brugada é baixa, em torno de 30%, e a da TVPC é de aproximadamente 80%.

Relatos de canalopatias mistas envolvendo diferentes canais iônicos são achados raríssimos e novos estudos são necessários para compreender

sua fisiopatologia e, conseqüentemente, a conduta mais adequada para esses casos.

## Referências

1. Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F, Maltret A, Buisson NR, Lupoglazoff JM, et al. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2009;119(18):2426-34.
2. van der Werf C, Zwinderman AH, Wilde AA. Therapeutic approach for patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: state of the art and future developments. *Europace*. 2012;14(2):175-83.
3. Russo AM, Stainback RF, Bailey SR, Epstein AE, Heidenreich PA, Jessup M, et al. ACCF/HRS/AHA/ASE/HFSA/SCAI/SCCT/SCMR 2013 appropriate use criteria for implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy: a report of the American College of Cardiology Foundation appropriate use criteria task force, Heart Rhythm Society, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Failure Society of America, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Heart Rhythm*. 2013;10(4):e11-58.
4. Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R, Shimizu W, Gussak I, et al. Brugada syndrome: a decade of progress. *Circ Res*. 2002;91(12):1114-8.
5. Brugada P, Brugada R, Antzelevitch C, Nademanee K, Towbin J, Brugada J. The Brugada syndrome. In: Gussak I, Antzelevitch C, eds. *Cardiac Repolarization. Bridging Basic and Clinical Science*. Totowa: Humana Press; 2003. p.427-46.
6. Brugada P, Brugada R, Brugada J, Geelen P. Use of the prophylactic implantable cardioverter defibrillator for patients with normal hearts. *Am J Cardiol*. 1999;83(5B):98D-100D.