

## Comunicación breve

# Estudio genético en el síndrome de QT largo en nuestro medio

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

<sup>a</sup>Unidad de Arritmias, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

<sup>b</sup>LORGEN GP, SL. Granada, España

<sup>c</sup>Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

<sup>d</sup>Departamento 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](http://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<sup>1,2</sup>. 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)<sup>1</sup>. Un 25–30% de los pacientes con SQTL permanecen sin diagnóstico genético a pesar de la secuenciación completa de todos los genes descritos<sup>3</sup>.

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 SQTL<sup>4</sup>.

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 SQTl, 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 SQTl<sup>2,5</sup>. 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 SQTl (G1882S y G1714R)<sup>2,5</sup>. Ambas están localizadas entre la región P (poro) y el dominio transmembrana 5, una región fundamental como filtro de selectividad de potasio<sup>6</sup>.

### Gen *SCN5A*

El 28,6% de los casos de SQTl 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 SQTl. Sin embargo, en la evolución clínica hay datos que respaldan el diagnóstico de SQTl 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	SQTl	Sí	Ruidos
Caso 2	M	60	No	67	PCR	SQTl	Sí	Emociones
Caso 3	M	14	Sí	23	PCR	SQTl	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	SQTl	No	Emociones
Caso 7	M	53	Sí	58	PCR	FVI	Sí	Desconocido
Caso 8	M	0	No	1 día	PCR	SQTl	Sí	Descanso
Caso 9	M	19	Sí	20	Síncope	SQTl	No	Descanso
Caso 10	V	2	Sí	10	Síncope	SQTl	No	Desconocido
Caso 11	M	12	Sí	18	PCR	SQTl	Sí	Emociones
Caso 12	V	10	Sí	11	Síncope	FVI	Sí	Desconocido
Caso 13	V	No	No	5	Asintomático	SQTl	No	No

DAI: desfibrilador automático implantable; FVI: fibrilación ventricular idiopática; M: mujer; PCR: parada cardiorrespiratoria; SQTl: 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 SQTl 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 SQTl en series de pacientes, y se han publicado únicamente mutaciones aisladas<sup>7</sup>. Nuestro trabajo es una experiencia preliminar e inicial en nuestro país, y describe el perfil genotípico de nuestra pequeña muestra de pacientes con SQTl 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*<sup>1,8</sup>. 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 SQTl. En los familiares asintomáticos de dichos pacientes fue posible descartar

**Tabla 2**

Espectro mutacional del síndrome de QT largo en nuestra serie de pacientes

	QTc	Test farmacológico (epinefrina/flecainida)	Diagnóstico fenotípico	Score diagnóstico	Tratamiento	Estudio genético	Diagnóstico final
Caso 1	555	No	SQTL	8	DAI	KCNH2+(1910 A>G Glu>Gly)	SQTL2
Caso 2	478	No	SQTL	4	DAI	SCN5A+(3985 G>R Gly>Ser)	SQTL3
Caso 3	442	+	SQTL	4	DAI	SCN5A+(1673 A>R His>Arg)	SQTL
Caso 4	367	-	FVI	1	DAI	Negativo	FVI
Caso 5	405	-	FVI	2	DAI	KCNH2+(541 C>Y Arg>Tpf) (577 G>R Al>Thr) (62 G>R Gly>Asp)	SQTL2
Caso 6	631	No	SQTL	8	DAI	KCNH2+(1714 G>R Gly>Ser)	SQTL2
Caso 7	413	-	FVI	2	DAI	SCN5A+(1673 A>R His>Arg)	FVI
Caso 8	720	No	SQTL	7,5	DAI	Negativo	SQTL
Caso 9	577	No	SQTL	4	BB	Negativo	SQTL
Caso 10	-	No	SQTL	4	DAI	KCNH2+(343G>R Val>Met)	SQTL2
Caso 11	488	+	SQTL	5	DAI	KCNH2+(1882 G>S Gly>Arg)	SQTL2
Caso 12	400	-	FVI	1	DAI	Negativo	FVI
Caso 13	476	No	SQTL	3,5	No	KCNH2+(del 3079-3124)	SQTL2

A: adenina en homocigosis; Al: alanina; Arg: arginina; Asp: ácido aspártico; BB: bloqueadores beta; C: citosina en homocigosis; DAI: desfibrilador automático implantable; FVI: fibrilación ventricular idiopática; G: guanina en homocigosis; Gly: glicina; Glu: ácido glutámico; His: histidina; Met: metionina; R: guanina/adenina en heterocigosis; S: guanina/citosina en heterocigosis; Ser: serina; SQTL: síndrome de QT largo; Thr: treonina; Tpf: triptófano; Val: valina.

la enfermedad, pero para establecer de manera incontestable la patogenicidad del resto de las mutaciones, sería preciso un estudio de las propiedades biofísicas del canal iónico afectado con esa mutación. Sin embargo, ciertos datos, como la zona del canal afecto, el cambio aminoacídico resultante y la ausencia de esta proteína en los controles, orientan sobre la patogenicidad de la mutación<sup>9</sup>.

En nuestra serie, el 22,2% de los enfermos con SQTL y el 50% de los casos de FVI permanecieron con genotipo negativo. Ello subraya la necesidad de extender el análisis genético en los casos negativos al resto de los genes descritos, así como la importancia de explorar nuevos genes candidatos para explicar la causa del SQTL<sup>10,11</sup>.

La proporción de eventos arrítmicos tras tratamiento con bloqueadores beta, mayor en los SQTL3, es elevada; la razón fundamental es el sesgo de selección por tratarse de población en alto riesgo reclutada en ámbito hospitalario, con 8 de los 13 casos reanimados tras una parada cardíaca.

Dos de los 4 pacientes con FVI presentaron mutaciones. Aunque no podemos saber el impacto patogénico de estas mutaciones, uno de los casos presentó tres mutaciones en la región N-terminal de *KCNH2*, con alta probabilidad de alterar la corriente de potasio a través del canal. Nuestro trabajo sugiere que el test genético tiene utilidad diagnóstica en los pacientes supervivientes a una

fibrilación ventricular en los que no se llegue al diagnóstico tras un protocolo de estudio completo, incluso tras test farmacológicos negativos.

El 31,5% de los familiares estudiados eran portadores de la mutación y el 33% de éstos, portadores silentes. Aunque todavía es incompleto el conocimiento acerca del pronóstico de los portadores silentes, es obligado prevenirlos sobre el uso de fármacos que prolonguen el intervalo QT y valorar la iniciación de tratamiento con bloqueadores beta.

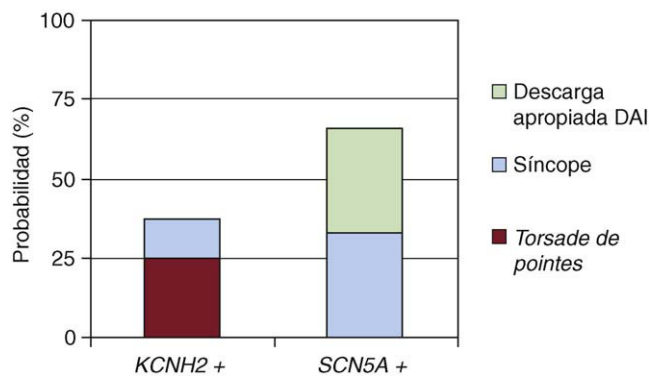
En conclusión, en nuestra experiencia inicial, el estudio genético tuvo una alta sensibilidad en nuestra serie de pacientes con SQTL y su resultado difiere del previamente descrito porque el subtipo 2 es el más prevalente. Nuestro trabajo sugiere que el análisis genético de estos tres genes puede ser una prueba útil en la FVI. Estas hipótesis deben ser contrastadas en estudios con mayor tamaño muestral.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Medeiros-Domingo A, Iturralde-Torres P, Ackerman MJ. Clínica y genética en el síndrome de QT largo. Rev Esp Cardiol. 2007;60:739-52.
- Tester DJ, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Compendium of cardiac channel mutations in 541 consecutive unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing. Heart Rhythm. 2005;2:507-17.
- Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome clinical impact. Circulation. 1999;99:529-33.
- Krahn AD, Healey JS, Chauhan V, Birnie DH, Simpson CS, Champagne J, et al. Systematic assessment of patients with unexplained cardiac arrest: Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry (CASPER). Circulation. 2009;120:278-85.
- Splawski I, Shen J, Timothy KW, Lehmann MH, Priori S, Robinson JL, et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. Circulation. 2000;102:1178-85.
- Doyle DA, Morais Cabral J, Pfuetzner RA, Kuo A, Gulbis JM, Cohen SL, et al. The structure of the potassium channel: molecular basis of K<sup>+</sup> conduction and selectivity. Science. 1998;280:69-77.
- Gimeno JR, Lacunza J, García-Alberola A, Cerdán MC, Oliva MJ, García-Molina E, et al. Penetrance and risk profile in inherited cardiac diseases studied in a dedicated screening clinic. Am J Cardiol. 2009;104:406-10.



**Figura 1.** Probabilidad de sufrir un evento (síncope, descarga apropiada del desfibrilador automático implantable [DAI] o torsade de pointes) tras tratamiento con bloqueador beta ( $p > 0,05$ ).

8. Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, Bloise R, Ronchetti E, Nastoli J, et al. Genetic testing in the long QT syndrome: development and validation of an efficient approach to genotyping in clinical practice. *JAMA*. 2005;294:3027-8.
9. Millat G, Chevalier P, Restier-Miron L, Da Costa A, Bouvagnet P, Kugener B, et al. Spectrum of pathogenic mutations and associated polymorphisms in a cohort of 44 unrelated patients with long QT syndrome. *Clin Genet*. 2006;70:214-27.
10. Medeiros-Domingo A, Kaku T, Tester DJ, Iturralde-Torres P, Itty A, Ye B, et al. Scn4b-encoded sodium channel beta4 subunit in congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2007;116:134-42.
11. Vatta M, Ackerman MJ, Ye B, Makielski JC, Ughanze EE, Taylor EW, et al. Mutant caveolin-3 induces persistent late sodium current and is associated with long-QT syndrome. *Circulation*. 2006;114:2104-12.