

Nova mutação no gene PRKAG2 associado a parada cardiorrespiratória, insuficiência cardíaca congestiva e múltiplas vias acessórias

A novel mutation in the PRKAG2 gene associated with cardiorespiratory arrest, congestive heart failure and multiple accessory pathways

Lenises de Paula van der Steld¹, Oscar Larea Campuzano², Ramon Brugada³, Mario de Seixas Rocha⁴

Resumo: Relata-se o caso de paciente do sexo masculino portador de síndrome de Wolff-Parkinson-White, hipertrofia ventricular e doença do sistema de condução, que apresentou duas paradas cardiorrespiratórias, insuficiência cardíaca congestiva e uma nova variação no gene PRKAG2.

Descritores: Síndrome de Wolff-Parkinson-White; Parada Cardíaca; Mutação.

Abstract: We report the case of a male patient suffering from Wolff-Parkinson-White syndrome, ventricular hypertrophy, cardiac conduction system disease, who presented two cardiorespiratory arrests, congestive heart failure and a new variation in the PRKAG2 gene.

Keywords: Wolff-Parkinson-White Syndrome; Heart Arrest; Mutation.

Introdução

Mutações patogênicas no gene PRKAG2 podem causar uma doença de armazenamento de glicogênio, caracterizada pela síndrome de Wolff-Parkinson-White, associada a hipertrofia ventricular, doença do sistema de condução e morte súbita^{1,2}. Descrevemos uma forma rara e grave de cardiomiopatia em paciente do sexo masculino, brasileiro, portador de uma variação mutante no gene PRKAG2.

Relato do Caso

Paciente do sexo masculino, com 16 anos de idade, referindo palpitações e síncope enquanto

jogava futebol, acompanhado no período de dezembro de 2005 a março de 2014 em hospital e clínica privada de Salvador, Bahia. A avó e um tio tiveram morte súbita aos 37 anos e 27 anos de idade, respectivamente. O exame físico foi normal, com pressão arterial de 120/80 mmHg e frequência cardíaca de 60 bpm. O eletrocardiograma (ECG) revelou bradicardia sinusal, intervalo PR curto (90 ms), ondas delta, intervalo QRS de 120 ms, e morfologia de bloqueio de ramo direito (BRD). Ao Holter de 24 horas foi observada presença de fibrilação atrial intermitente.

O ecocardiograma transtorácico demonstrou hipertrofia septal assimétrica não obstrutiva, es-

Trabalho realizado em hospital e clínica privada de Salvador, BA, Brasil.

1. Cardiologista, especialista em Marcapasso e Arritmias, mestranda pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, Brasil. 2. Geneticista do Centro de Genética Cardiovascular do Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGi), Girona, Espanha. 3. Diretor do Centro de Genética Cardiovascular do IDIBGi, Girona, Espanha. 4. Doutor em Medicina e Saúde Humana pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, coordenador da Unidade Coronariana (UCO) do Hospital Português, Salvador, BA, Brasil.

Correspondência: Lenises de Paula van der Steld. Avenida ACM, 585 – salas 209/210 – Ed. Louis Pasteur – Itaipara – Salvador, BA, Brasil – CEP 41825-000

E-mail: lenisesdepaula@gmail.com

Artigo submetido em 5/2014 e publicado em 9/2014.

pessura do septo interventricular de 17 mm, parede posterior do ventrículo esquerdo de 15 mm, diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo de 32 mm e fração de ejeção do ventrículo esquerdo normal (77%).

A análise genética foi realizada no Instituto de Cardiologia de Montreal (Quebec, Canadá), por meio do sequenciamento direto de todos os segmentos do DNA para codificação das sequências intrônicas (sequências de nucleotídeos do DNA ou RNA) do gene PRKAG2 (CCDS5928), através de amostra de sangue periférico (10 ml) com EDTA e extraído o DNA a partir de leucócitos, utilizando-se reagente comercial (Gentra System, Puregene, Minneapolis, Estados Unidos).

Os produtos da reação em cadeia da polimerase foram purificados utilizando-se reagente comercial (ExoSAP-IT, USB Corporation, Cleveland, Estados Unidos) e sequenciador automático de DNA ABI PRISM 3130XL (Applied Biosystems®, Life Technologies, Califórnia, Estados Unidos).

As variações genéticas foram consultadas nos seguintes bancos de dados: Human Gene Mutation (<http://www.biobase-international.com/product/hgmd>), UniProt (<http://www.uniprot.org/>), CONDEL (CONsensus DELeteriousness score of missense Single Nucleotide Variations – SNVs: <http://bg.upf.edu/condel/analysis>), PROVEAN (Protein Variation Effect: <http://provean.jcvi.org/index.php>), Exome Variant Server (<http://evs.gs.washington.edu/EVS/>), Banco de Dados Único Nucleotide Polymorphism (dbSNP) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>), e em um banco de dados específico (<http://browser.1000genomes.org/>).

Em 20 de janeiro de 2006, foi documentada a primeira parada cardiorrespiratória (PCR) secundária a fibrilação atrial, com o menor intervalo RR de 170 ms e morfologia de bloqueio de ramo esquerdo (BRE), resultando em colapso hemodinâmico e fibrilação ventricular. O paciente foi reanimado com sucesso, utilizando-se uma corrente elétrica contínua de 200 J e obtendo-se estabilidade hemodinâmica, e evoluiu com bradicardia sinusal e sem sequela neurológica (Figura 1). Em 11 de fevereiro de 2006, foi realizado estudo eletrofisiológico e ablação por radiofrequência com sucesso (Figura 2). Havia uma via acessória lateral esquerda com conduções anterógrada e retrógrada, sem indução de taquicardia supraventricular, semelhante às descrições da literatura^{2,3}.

O ECG em ritmo sinusal modificou a morfologia de BRD para BRE, mantendo-se intervalo PR curto e ondas delta nas derivações inferiores, sugerindo a presença de outra via acessória que não foi tratada (Figuras 3 e 4). O paciente permaneceu assintomático, em uso de aspirina (100 mg/dia) e amiodarona (200 mg/dia).

Em 16 de novembro de 2009, durante consulta de rotina, ocorreu uma segunda PCR decorrente de assistolia após a administração de amiodarona intravenosa, para o tratamento de *flutter* atrial comum pré-excitado e intervalo RR de 200 ms. Foram realizadas manobras de ressuscitação cardiopulmonar com compressões torácicas externas, ventilação com pressão positiva, e administração de adrenalina (10 mcg/kg), atropina (0,04 mg/kg)

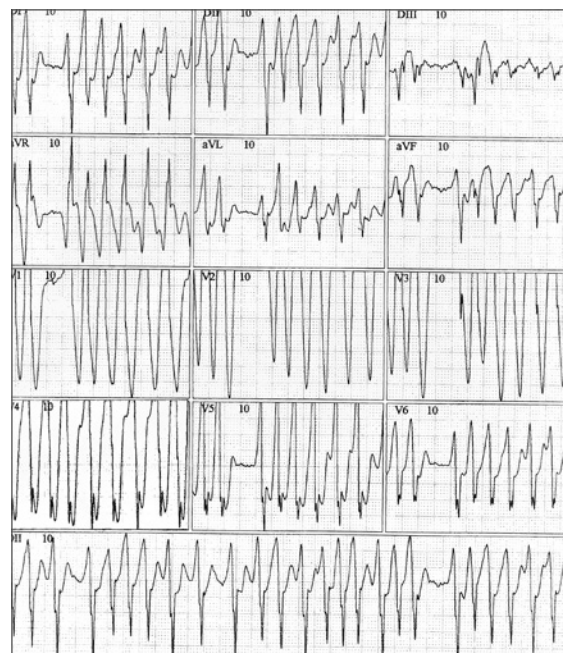


Figura 1: Primeiro episódio de parada cardíaca precedido por fibrilação atrial pré-excitada com a indução de fibrilação ventricular.

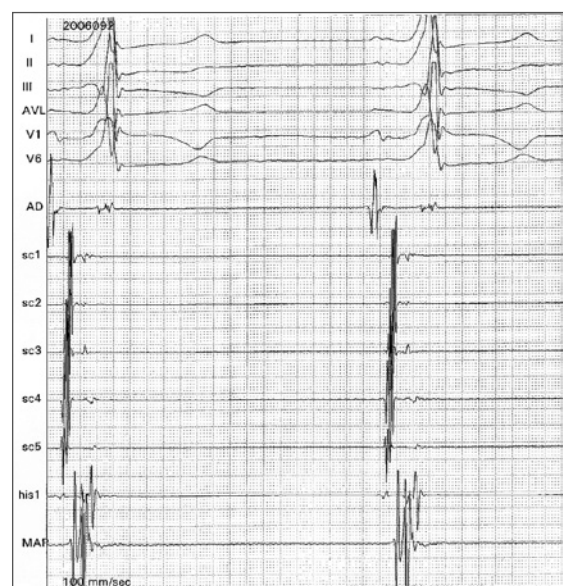


Figura 2: Traçado intracardiaco demonstrando os potenciais precoces da via acessória no seio coronário compatível com localização lateral esquerda.

e amiodarona (10 mg/kg). Foi implantado marca-passo transvenoso provisório, o qual foi removido 24 horas após recuperação do ritmo. Não houve sequelas e o paciente foi tratado com amiodarona (400 mg/dia) e rivaroxabana (20 mg/dia).

Em 30 de agosto de 2012, o paciente foi submetido a implante de marca-passo definitivo de dupla câmara (Advisa DR MRI™ A3 DR01, St Jude Medical, San Francisco, Estados Unidos), em decorrência de bradicardia sinusal (30 bpm), tontura e síncope.

Ecocardiogramas transtorácicos anuais revelaram o crescimento assimétrico e desproporcional do septo interventricular para 21 mm, parede posterior para 20 mm, e átrio esquerdo para 41 mm, com fração de ejeção de 66,36%, gradientes < 30 mmHg,

disfunção diastólica, insuficiências aórtica e mitral leves, em repouso e sob manobras provocativas. De 2012 a 2013, o paciente apresentou hipertensão arterial sistêmica e frequentes episódios de *flutter* atrial comum espontâneos, com o desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva, disfunção sistólica moderada (fração de ejeção: 34%, átrio esquerdo: 49 mm, septo interventricular: 24 mm, parede posterior: 18,2 mm), insuficiências mitral e aórtica moderadas, *flutter* atrial comum com condução 1:1 e 2:1, e taquicardiomiopatia. O paciente foi tratado com furosemida (80 mg/dia), espironolactona (25 mg/dia), amiodarona (400 mg/dia), losartana (50 mg/dia), e rivaroxabana (20 mg dia), com melhora da congestão pulmonar.

A análise genética identificou a nova mutação c.869A>T (p.K290I) no gene PRKAG2, não encontrada, até o momento, nos bancos de dados de populações globais como variante genética comum ou rara e em bancos de dados como variação patogênica (Figuras 5 e 6).

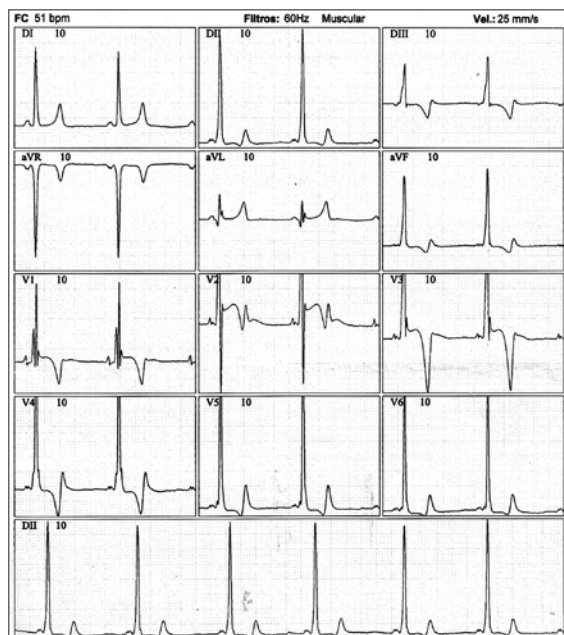


Figura 3: Eletrocardiograma antes de ablação por radiofrequência (padrão de bloqueio de ramo direito).

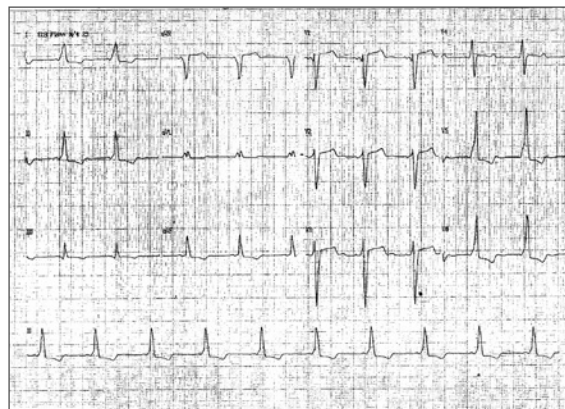


Figura 4: Eletrocardiograma após ablação por radiofrequência (padrão de bloqueio de ramo esquerdo).

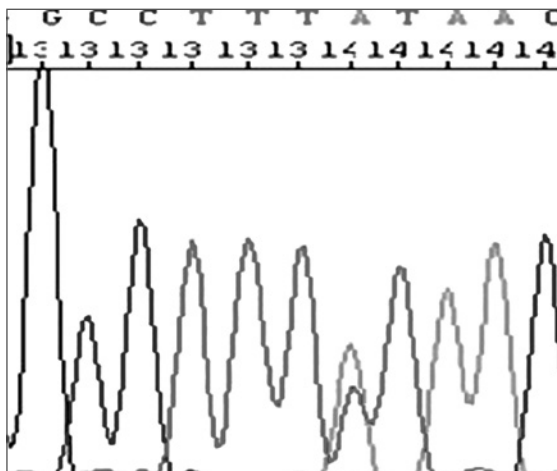


Figura 5: Eletroesferograma da sequência inversa c.869A>T (p.K290I) no gene PRKAG2.

241	GMLEKLEFEDEAVEDESESGVYMRFRMRSHKCYDIVPTSSKLVVFDITTLQVKKAFFALVANG	300	Q9UGJ0	AAKG2_HUMAN
197	GMLEKLEFEDE-VEDESESGVYMRFRMRSHKCYDIVPTSSKLVVFDITTLQVKKAFFALVANG	255	Q5R4S0	AAKG2_PONAB
1	-MLEKLEFQEE--EDESESGVYMRFRMRSHKCYDIVPTSSKLVVFDITTLQVKKAFFALVANG	57	Q6V7V4	Q6V7V4_RAT

*Posição do aminoácido alterado.

Figura 6: Alinhamento de sequências múltiplas e taxonomia.

CBS (beta-sintetase cistationina) (275-335) e as mudanças nessa região induzem alterações na atividade do AMPK associado aos achados clínicos descritos. Há relatos da coexistência de via acessória lateral esquerda (Kent) com *flutter* atrial comum, Mahaim e taquicardia reentrante nodal (>10%-40%)^{5,6}. Observamos alterações no gene PRKAG2, a partir da posição 275-335 da beta-sintetase cistationina existente no domínio CBS, além de K290 e R302. Essa nova variação genética (K290 e R302) relaciona-se com os achados clínicos da doença.

Acreditamos na possibilidade da existência de múltiplas vias acessórias, incluindo fibras de Mahaim (nodoventricular ou nodofascicular), porque o ECG em fibrilação atrial com pré-excitação evidenciou a morfologia de BRE (onda delta negativa predominantemente em V1), o que sugere a presença de via acessória do lado direito. No entanto, o ECG em ritmo sinusal antes de ablação por cateter evidenciou intervalo PR curto, onda delta proeminente e morfologia de BRD (ondas delta positivas em V1), o que, por sua vez, sugeriu a presença de via acessória do tipo lateral esquerda, a qual foi tratada (Figura 3). No ECG, havia evidência da existência de uma ou mais vias septais. O ECG após ablação por radiofrequência continuou apresentando intervalo PR curto, onda delta proeminente (especialmente encontrada em II, III, e aVF), e padrão de BRE. Esse ECG demonstrou precisamente uma outra via acessória residual do lado direito e anterior. O paciente apresentou *flutter* atrial comum 1:1 e 2:1 após ablação, sendo outra evidência da presença de via acessória anterógrada. A combinação de ablação por radiofrequência, anticoagulação e implante de marcapasso pode influenciar positivamente o prognóstico da cardiomiopatia desse paciente. Em conclusão, o presente relato de caso descreve

uma nova mutação no gene PRKAG2, responsável pela síndrome de Wolff-Parkinson-White, hipertrofia ventricular, doença do sistema de condução, insuficiência cardíaca congestiva, PCR e múltiplas vias acessórias.

Agradecimentos

A Gervásio Campos, por sua ajuda na coleta de dados, Maria Betânia Torales, pela contribuição para o manuscrito, Andris K. Walter, pela revisão da língua inglesa, e Ana Rosa Montenegro, pela correção das referências.

Referências

- Gollob MH, Green MS, Tang AS, Gollob T, Karibe A, Ali Hassan AS, et al. Identification of a gene responsible for familial Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med*. 2001;344:1823-31.
- Arad M, Benson DW, Perez-Atayde AR, McKenna WJ, Sparks EA, Kanter RJ, et al. Constitutively active AMP kinase mutations cause glycogen storage disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 2002;109(3):357-62.
- Mehdirad AA, Fatkin D, DiMarco JP, MacRae CA, Wase A, Seidman JG, et al. Electrophysiologic characteristics of accessory atrioventricular connections in an inherited form of Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999;10(5):629-35.
- Tan HL, van der Wal AC, Campian ME, Kruyswijk HH, ten Hove Jansen B, van Doorn DJ, et al. Nodoventricular accessory pathways in PRKAG2 dependent familial preexcitation syndrome reveal a disorder in cardiac development. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1(4):276-81.
- Grogan HR, Lee RJ, Kwasman M, Epstein LM, Schamp DJ, Lesh MD, et al. Radiofrequency catheter ablation of atriofascicular and nodoventricular Mahaim tracts. *Circulation*. 1994;90(1):272-81.
- Heal SC, Davies DW, Garratt CJ, Rowland E. Radiofrequency catheter ablation of Mahaim tachycardia by targeting Mahaim potentials at the tricuspid annulus. *Br Heart J*. 1995;73:250-7.