

# Reporte de una familia con síndrome de QT largo, forma recesiva, Jervell y Lange Nielsen.

Juan E. Domínguez-Aburto López<sup>1</sup>; Fabiola Huesca Hernández<sup>1</sup>; Mario Rene Romero González<sup>2</sup>; Carlos Zamora<sup>3</sup>; Luz Minerva Cuesta Córdova<sup>4</sup>; Dr. Santiago Mendoza Benítez<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Instituto de la Comunicación Humana/CNR, SSA; <sup>2</sup> Hospital Central Norte, PEMEX; <sup>3</sup> Instituto Nacional de Cardiología, SSA; <sup>4</sup> Hospital General de PEMEX Tampico; <sup>5</sup> Hospital Civil de Cuernavaca.

## Resumen:

*El Síndrome de QT Largo es una enfermedad genéticamente heterogénea, tiene tres variantes: la autosómica dominante, llamada Síndrome de Romano Ward, la forma esporádica ó Síndrome de Brugada; y la forma recesiva, mejor conocida como Síndrome de Jervell y Lange-Nielsen (SJLN) que es un padecimiento de herencia autosómica recesiva, que consiste en: sordera neurosensorial profunda congénita bilateral y cardiopatía caracterizada por un intervalo QT largo y que puede manifestarse con ataques sincopales y muerte súbita, que aparece en la temprana infancia y al inicio de la adolescencia. Es de baja incidencia. En este trabajo se reporta a una familia consanguínea de cinco miembros, dos de los cuales diagnosticamos como Síndrome de QT Largo, forma recesiva, Jervell y Lange Nielsen por métodos cardiológicos, audiológicos y genéticos. La incidencia de este síndrome en México es desconocida, pocos son los casos reportados, el tratamiento oportuno puede reducir su letalidad.*

## Abstracts:

*The QT long syndrome is a genetic heterogeneity disease, It has three variants: dominant, called Romano Ward syndrome, sporadic form or Brugada Syndrome; and recessive form, well-known as Jervell and Lange-Nielsen Syndrome (JLNS) which is an ailment of autosomal recessive inheritance that consists in: bilateral, congenital, profound, sensorineural deafness and cardiopathy characterized by a QT long interval, that can be manifest with syncopal attack in early childhood and at the begin of adolescence and sudden death. Its incidence is low. This report show a consanguinity family of five membres, with two members affected diagnosticated as QT Long Syndrome, recessive form, SJLN for cardiologic, audilogic and genetics methods. The syndromic incidence is unknown in Mexico, fews cases are reported. The treatment timely decrease the letality.*

## INTRODUCCIÓN

En 1957, Antón Jervell y Fred Lange-Nielsen (1), publican la descripción del síndrome que lleva su nombre: Síndrome de Jervell y Lange Nielsen

(SJLN), también se le conoció como Síndrome Sordo cardíaco; en 1958 se reporta el modo de transmisión: autosómico recesivo (2). Romano, Ward y otros,

estudian a dos familias con QT largo, pero con audición normal y un patrón autosómico dominante (3)(4). Posteriormente se describe el Síndrome de Brugada, el cual comparte con los anteriores el alargamiento de QT y la muerte súbita, pero con herencia esporádica (5). (Entidades que hasta ese momento se consideran independientes). En 1998, se les asocia como una sola entidad, en el Síndrome de QT Largo, que es considerado genéticamente heterogéneo (6).

El comportamiento audiológico en el SJLN, corresponde a una sordera neurosensorial, congénita, profunda y bilateral SNHL, lo cual condiciona la ausencia y/o severo retraso en el desarrollo del lenguaje (7), ya que los umbrales tonales de esta sordera, quedan por fuera de la zona de la palabra, tanto en frecuencia (500 a 4000 Hz), así como de la intensidad en que el oído humano capta la voz, (< de 70 dB.).

El SJLN variante recesiva del Síndrome QT Largo (SQTL), tiene anomalías electrocardiográficas caracterizadas por un intervalo Q-T prolongado, episodios sincopales repetidos y muerte súbita en la niñez y adolescencia, con una expectativa de vida corta, Spalawski, 1997 (8). Los portadores presentan el intervalo Q-T largo o limítrofe, (5),(9). El intervalo QT representa la diferencia de potenciales no cancelados durante la despolarización y la repolarización ventricular. Se mide del comienzo del complejo QRS al final de la onda T en la derivación DII. Se acorta cuando aumenta la frecuencia cardíaca y se prolonga cuando disminuye la cifra medida, por esta razón, debe ser corregida de acuerdo a la frecuencia cardíaca. Se utiliza, para ello, la fórmula de Bazett, que señala que el QTc (corregido) =  $k(R-R)^{1/2}$ ; donde k equivale a una constante de 0.397 para el hombre y 0.415 para la mujer. En ritmo sinusal un intervalo QTC \_ 450 mseg en el hombre y de 460 mseg en la mujer se considera anormalmente prolongado. Un intervalo QTC con valores entre 350 y 440 mseg se considera en el límite superior a lo normal, denominado limítrofe. (10)

En el SQTL excede frecuentemente los 550 mseg y se acompaña de cambios intermitentes de la onda T (inversión). Ver figura 1, extrasístoles ventriculares

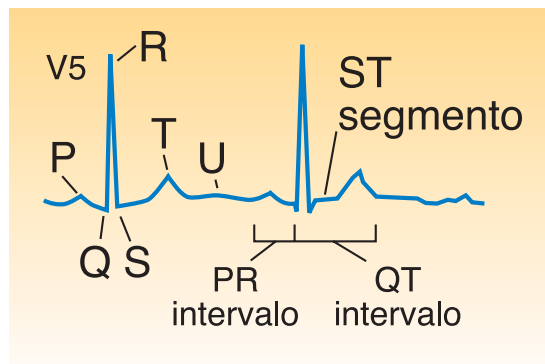


Figura 1

acopladas, bradicardia sinusal y de taquicardia ventricular "helicoidal" denominada "torsade de pointes" (11).

Tales cambios electrocardiográficos, de fibrilación ventricular y muerte, suelen desencadenarse por ejercicio o estrés.

La incidencia estimada de nacimientos vivos del SJLN es del orden de 1.6 a 6 casos por millón,(12),(8). Dentro de las Sorderas Congénitas Profundas Neurosensoriales (SCPNs) la del SJLN representa el 0.25%, correspondiente a 1/100 000 en población general. (13) En el país no se cuenta con reportes de su incidencia.

El SQTL, es causado por la mutación de seis genes, el LQT1 al LQT6. Por otro lado, el SJLN puede estar causado por la mutación de la proteína KCNE1, producida por el gene LQT4, que esta asociada con el intercambio iónico del corazón y que está localizado en los cromosoma 11p15.5 (14) y 21q22.1-q22.2. (15).

## CASO

El presente un estudio fué realizado a partir de una familia con padres consanguíneos, aparentemente sanos, quienes tuvieron tres hijos varones, dos de ellos con sospecha de SJLN.

Se recibe a un paciente masculino producto de la primera gesta que fué enviado por la División de Diagnóstico con una impresión diagnóstica de Cortipatía bilateral probablemente debida a causas adversas al prenatales y consanguinidad.

Se realiza la historia clínica genética, descripción fenotípica y se esboza el Árbol Genealógico. El propósito en efecto tenía antecedentes de factores adversos pre y peri natales, tales como amenaza de aborto a los 40 días, cesárea por sufrimiento fetal importante F.C.F. 88.

El padre de 35 años aparentemente sano y la madre de 26 años, sana también, con embarazo de 8/12. Informaron que el propósito presentaba crisis convulsivas desde los tres meses, con relajación de esfínteres y pérdida del conocimiento. Siendo tratado por el médico especialista con Epamin, Tegretol y Valium.

El estudio psicológico reportó: Hipoacusia mixta más problema de integración. Maduración normal.

El resultado del estudio audiológico fué: Hipoacusia profunda sensorial.

El fenotipo además de la hipoacusia presentó macrotia discreta unilateral derecha; sin otros datos patológicos.

En el Árbol genealógico se detectó que existe consanguinidad entre el padre y la madre, pero no se pudo precisar el grado por la falta de información. Además se anotó la existencia de unos primos en tercer grado que habían fallecido a edad temprana, no pudiéndose precisar la causa de la muerte, se refiere que pudieron presentar hipoacusia.

El Diagnóstico al que se llevó fué “Hipoacusia sensorial que parece no ser de tipo hereditario, sino

secundaria al sufrimiento fetal del producto al nacimiento.

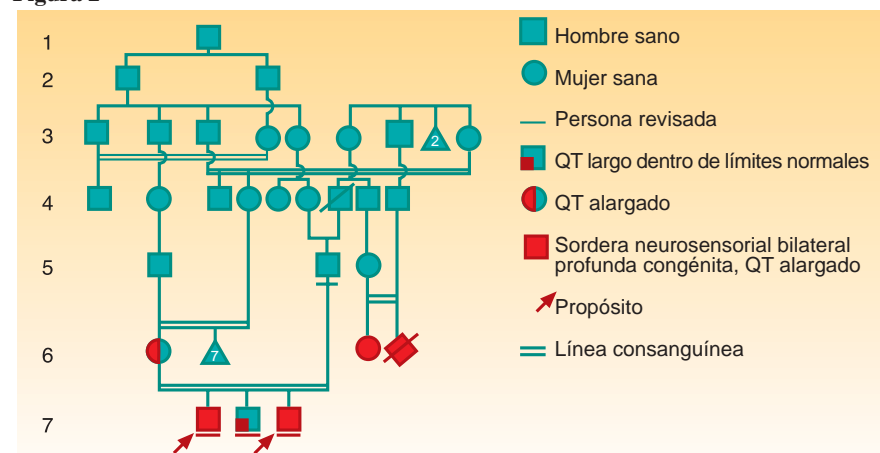
Dos años después, los padres acuden nuevamente trayendo a dos hijos más, el producto del embarazo que presentaba la madre en la anterior ocasión. Este era varón normo-oyente y aparentemente sano. El producto de la tercera gesta, igual varón de 10 meses no tiene respuesta a estímulos sonoros. Además los padres solicitan consulta para otra familia que dicen es prima de sus hijos y que presenta hipodesarrollo del lenguaje al parecer secundario a hipoacusia, presenta además crisis convulsivas.

Diagnóstico envía a genética a los pacientes con diagnóstico de Cortipatía bilateral autosómica recesiva.

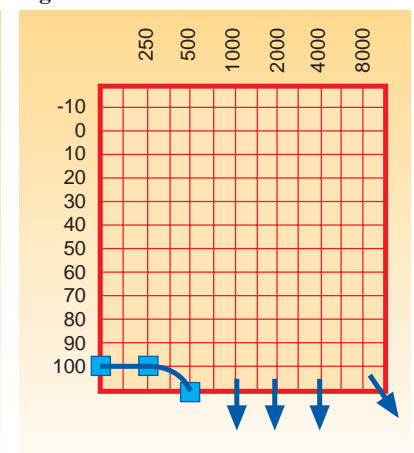
Se realiza el interrogatorio y los estudios correspondientes y en esta ocasión los padres aportan numerosos datos que permiten ampliar el Árbol genealógico determinándose su consanguinidad de tercer grado entre ellos; los abuelos maternos tienen el mismo grado de consanguinidad.

La paciente referida, dicen los padres de los propósitos que es prima de sus hijos, resulta ser tía de los casos índice, además de provenir de otra línea consanguínea, ya que entre los padres de ella hay consanguinidad en segundo grado. Así también se determina la existencia de otros familiares, once en total, con probable hipoacusia, desmayos, crisis convulsivas y/o muerte súbita. El más pequeño de los tres hermanos, no sufre aún de crisis.

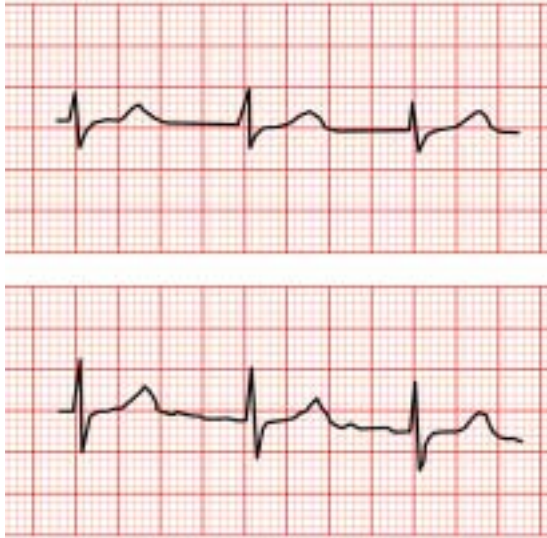
**Figura 2**



**Figura 3**



**Figura 4**



**Figura 5**



Sospechando Síndrome de QT Largo forma recesiva Jervell y Lange-Nielsen se hizo contacto con el Servicio de Cardiología Pediátrica, del Instituto Nacional de Cardiología. El cual confirmó la sospecha de alargamiento QT en el electrocardiograma. Siendo además que la madre de los propósitos también tenía un alargamiento del QT, su hermano normoyente también lo tenía pero dentro de los límites normales superiores.

## RESULTADOS

Se confirmó el diagnóstico de Síndrome QT largo, forma recesiva, Jervell y Lange-Nielsen en los propósitos, así como su grado de consanguinidad.

Hechos que se pueden ver en el árbol genealógico de la familia, figura 2, en donde se muestra con una

línea doble las relaciones de consanguinidad. Los estudios audiométricos (figura 3) y electrocardiograma (ECG), tanto para los propósitos (figura 4) como el QT largo de la madre de los propósitos (figura 5).

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Como se ha establecido los portadores pueden tener un alargamiento del QT en el ECG (9), la madre y el hermano de los propósitos lo presentan, de hecho la madre comenzó a recibir tratamiento era el efecto con beta bloqueadores, al igual que los casos índice.

Un dato importante de comentar es que los estados sincopales, se llegan a confundir con crisis convulsivas, y el tratamiento será totalmente erróneo.

La prevalencia del Síndrome QT largo, forma recesiva, Jervell y Lange-Nielsen, en México no se conoce, los casos son raros. El hecho interesante es que la familia más que la consanguinidad es que pertenecen a una población con costumbres endogámicas, lo cual con una enfermedad que puede ser letal, si no recibe tratamiento médico adecuado lo hace un problema de salud.

Esto motivó otros estudios de población, que será materia de posteriores escritos, para determinar el grado de endogamia de la población a estudiar. Ya que por referencia de los padres ésta es una población genéticamente cerrada, dado que si bien llegan a salir, los miembros que salen de la comunidad regresan a casarse a la comunidad.

Esto serviría para tomar medidas específicas de Salud en la comunidad.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of Q-T interval and sudden death. *Am. Heart J.* 54: 59-68, 1957.
- 2 Levine SA, Woodworth CR. Congenital deaf-mutism, prolonged Q-T interval, syncopal attacks and sudden death. *New Eng. J. Med.* 259: 412-417, 1958.
- 3 Romano, C. Congenital cardiac arrhythmia. (Letter) *Lancet I*: 658-659, 1965.
- 4 Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. *J. Irish Med. Assoc.* 54: 103-106, 1964.
- 5 Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1391-1396.
- 6 Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bianchi L, Dennis A, De Fusco, et al. Recessive Variant of the Romano-Ward Long QT Syndrome? *Circulation* 97: 2420-25, 1998.
- 7 Gorlin RJ, Toriello HV and Cohen N (1995). *Hereditary Hearing Loss and Its Syndromes*. Oxford University Press. Pag. 415-420.
- 8 Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Atkinson DL, Keating MT. Molecular basis of the long-QT syndrome associated with deafness. *New Eng. J. Med.* 336: 1562-1567, 1997.
- 9 Schwartz JP. 2003.
- 10 Kocak G, Kara CO, Karaduman D, Kaftan A. Jervell And Lange-Nielsen Syndrome In A Deaf Children Population. *Internet J Pediat Neonatol.* 2001.2(1).
- 11 Swartz 2003. European Long QT Syndrome Information Center. Web site <http://www.qtsyndrome.ch/faq.html>
- 12 Fraser GR, Froggatt P, Murphy T. Genetical aspects of the cardioauditory syndrome of Jervell and Lange-Nielsen (congenital deafness and electrocardiographic abnormalities). *Ann. Hum. Genet.* 28: 133-157, 1964.
- 13 Moss AJ. The Long QT Syndrome: a prospective International Study. *Circulation* 1996. 71: 21.
- 14 Neyroud N, Tesson F, Denjoy I, Leibovici M, Donger C, Barhanin J, et al. A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome. *Nature Genet.* 15: 186-189, 1997.
- 15 Tyson J, Tranebjaerg L, Bellman S, Wren C, Taylor J, Bathen J, et al. IsK and KvLQT1: mutation in either of the two components of the delayed rectifier potassium channel can cause the Jervell and Lange-Nielsen syndrome. (Abstract) *Am. J. Hum Genet.* 61: A349 only, 1997.