

## Archivos de Cardiología de México

Volumen **74**  
Volume

Suplemento **2**  
Supplement

Abril-Junio **2004**  
April-June

*Artículo:*

### Genética del síndrome de QT largo y síndrome de Brugada

Derechos reservados, Copyright © 2004  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in  
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



**Medigraphic.com**

## Genética del síndrome de QT largo y síndrome de Brugada

Gilberto Vargas-Alarcón

### Resumen

El síndrome de QT largo y el síndrome de Brugada son desordenes cardíacos hereditarios causados por mutaciones en los genes que codifican para proteínas transmembranales de los canales iónicos de sodio y potasio. En el síndrome de QT largo se han encontrado mutaciones en seis genes, sin embargo el síndrome de Brugada se caracteriza por mutaciones en el gen que codifica el canal de sodio (SCN5A). A la fecha, se han detectado más de 200 mutaciones en estos genes. Recientes estudios sugieren una correlación fenotipo-genotipo con importantes implicaciones para el diagnóstico y tratamiento de estas arritmias ventriculares hereditarias.

### Summary

#### GENETICS OF LONG QT AND BRUGADA SYNDROMES

Long QT and Brugada syndromes are inheritable cardiac disorders caused by a number of mutations in the genes encoding for the transmembrane sodium or potassium ion channel proteins. Mutations in six genes have been found in the long QT syndrome, whereas, Brugada syndrome is characterized by mutations in the sodium channel gene (SCN5A). To date more than 200 mutations have been reported in these genes. Recent studies suggest genotype-phenotype correlations with important implications for diagnosis and treatment of these inherited ventricular arrhythmias.

**Palabras clave:** Canales iónicos. Genes. Mutaciones. Síndrome de QT largo.

**Key words:** Ion channels. Genes. Long QT syndrome. Mutations.

### Síndrome de QT largo

**E**l síndrome de QT largo congénito (LQTS siglas en inglés) es un trastorno cardíaco hereditario genéticamente heterogéneo. Las anomalías en la repolarización cardíaca que se presentan en este síndrome producen prolongación del intervalo QT, síncope, convulsiones y muerte súbita en jóvenes aparentemente sanos.<sup>1</sup> Las manifestaciones más frecuentes son la presencia de arritmias cardíacas letales como *torsades de pointes* y fibrilación ventricular.<sup>1,2</sup> El LQTS congénito existe en dos formas clínicas llamadas síndrome de Jervell & Lange-Nielsen (JLN) y síndrome de Romano-Ward (RW). El síndrome de JLN es una afección con un patrón de herencia autosómico recesivo caracterizado por sordera congénita.<sup>3</sup> El síndrome de RW es el trastorno más común y es transmitido como un rasgo autosómico dominante no asociado a otras anomalías fenotípicas.<sup>3</sup>

Diversos estudios han demostrado que las alteraciones presentes en el LQTS son originadas por mutaciones en genes que codifican para proteínas estructurales de canales iónicos de potasio y sodio.<sup>4,5</sup> A la fecha se han identificado como causa del LQTS mutaciones en seis genes. Dependiendo del gen afectado, el síndrome RW se ha clasificado en 6 tipos (LQT1-LQT6) y el de JLN en dos (JLN1 y JLN2) (*Tabla 1*).<sup>2,6</sup> El LQT1 es causado por mutaciones en el gen KCNQ1 (anteriormente llamado KVLQT1) que codifica un canal de potasio (subunidad  $\alpha$ ). Alteraciones en este gen se han observado en alrededor del 50% de los pacientes analizados. Las mutaciones en el gen HERG que codifica para un canal de potasio (subunidad  $\alpha$ ) son la causa del LQT2, mientras que mutaciones en el gen SCN5A (canal de sodio) son las responsables del LQT3. El LQT4 se asocia con alteraciones en un gen desconocido, siendo el más raro ya que sólo se ha reportado en una

Departamento de Fisiología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Correspondencia: Dr. Gilberto Vargas-Alarcón, Departamento de Fisiología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH, Juan Badiano No. 1 Col. Sección XVI, Tlalpan 14080 México D.F.). México. Tel: 55 73 29 11 Ext: 1278, Fax: 55 73 09 26. E-mail: gvargas63@yahoo.com

**Tabla I.** Subtipos del síndrome de QT largo y genes involucrados.

Subtipo	Cromosoma	Gen defectuoso	Canal afectado	Familias afectadas
LQT1	11 p15.5	KCNQ1 (KVLQT1)	K $\alpha$	50%
LQT2	7 q35-36	HERG	K $\alpha$	45%
LQT3	3 p21-24	SCN5A	Na	5%
LQT4	4 q25-27	Desconocido	Desconocido	Una familia
LQT5	21 q22.1-22.2	KCNE1 (minK)	K $\beta$	Pocas familias
LQT6	21 q22.1-22.2	KCNE2 (MiRP1)	K $\beta$	Desconocido

sola familia. Mutaciones en genes reguladores del canal de potasio (KCNE1 y KCNE2) se asocian con LQT5 y LQT6, respectivamente. El síndrome de JLN presenta dos tipos, el primero (JLN1) asociados a mutaciones presentes en el gen KCNQ1 y el segundo (JLN2) con mutaciones en el gen KCNE1. Actualmente se han reportado más de 200 casos con mutaciones en diferentes exones de los 6 genes y muchas de ellas son únicas en algunas familias (Tabla II).<sup>4,5</sup> Nuestro grupo de investigación en el Instituto Nacional de Cardiología junto con investigadores de la Universidad Panamericana nos encontramos actualmente analizando los diferentes genes en un grupo de pacientes mexicanos con LQTS. Resultados preliminares indican la presencia de mutaciones diferentes a las reportadas previamente por otros grupos (datos no publicados).

Estudios de correlación fenotipo-genotipo han mostrado que cerca del 70% de los pacientes con mutaciones en el gen KCNQ1 presentan las alteraciones propias del síndrome durante estrés emocional o físico, mientras que sólo el 9% las pre-

sentan en estado de reposo. Por el contrario aquellos pacientes con alteraciones en los genes HERG y SCN5A tiene más probabilidad de presentar estas alteraciones cuando están en estado de reposo o durante el sueño (64 y 49% respectivamente).<sup>4</sup> Se sabe que la mortalidad a 10 años sin tratamiento de los pacientes con LQTS es del 50%, sin embargo con la terapia adecuada esto baja hasta un 5%. Las opciones de tratamiento incluyen los beta bloqueadores, la implantación de un marcapaso o de un desfibrilador automático. Sin embargo, el tratamiento se vuelve más efectivo si se conoce cuál de los genes es el afectado en cada paciente. Así, los individuos que presentan LQT1 responden adecuadamente al tratamiento con beta bloqueadores. Por el contrario, en los pacientes que tienen LQT3 se sugiere el tratamiento con bloqueadores de canales de sodio, o la implantación de marcapaso o de un desfibrilador automático.

### Síndrome de Brugada

Este síndrome se caracteriza por un bloqueo de rama derecha, elevación del segmento ST

**Tabla II.** Casos de LQTS reportados con mutaciones en los diferentes exones de los genes involucrados.

KCNQ1 Exón	No. Casos	HERG Exón	No. Casos	SCN5A Exón	No. Casos
1	4	1	0	18	1
2	3	2	17	22	1
3	26	3	2	23	1
4	2	4	3	26	5
5	10	5	3	28	12
6	14	6	8	Total =	20
7	54	7	54	KCNE1 (minK) Exón No. Casos	
8	10	8	2		
9	2	9	6		
10	2	10	10	3	12
11	0	11	1	KCNE2 (MiRP1) Exón No. Casos	
12	5	12	6		
13	3	13	4		
14	3	14	1	1	3
15	7	Total =	117	Total KCNE1 y 2 = 15	
16	2				
Total =	147				

en las derivaciones V1 a V3 y muerte súbita. Los episodios de síncope y de muerte súbita son causados por una crisis de taquicardia ventricular polimórfica rápida que aparece de manera inesperada.<sup>3</sup> El síndrome de Brugada se hereda de forma autosómica dominante, con penetrancia incompleta.<sup>7</sup> Se asocia a mutaciones encontradas en el gen SCN5A (*Tabla I*). Inicialmente se identificaron mutaciones en el gene SCN5A en tres familias,<sup>7</sup> una mutación que causa cambio de treonina por metionina en el codón 1620 (T1620M). Otro cambio es la inserción de dos nucleótidos (AA) en el intrón 7 y una delección de un nucleótido (A) en el codón 1397, lo que resulta en un cam-

bio en el marco de lectura dando lugar a una proteína incompleta. A la fecha se han encontrado más mutaciones en el gene SCN5A asociados a este síndrome.<sup>8-10</sup>

### Conclusiones

Las arritmias ventriculares hereditarias son el resultado de mutaciones en los genes que codifican para canales iónicos. El gen afectado puede llevar a diferentes resultados clínicos dependiendo de la mutación específica. El conocimiento de más mutaciones, así como de su correlación con el fenotipo clínico puede ayudar en un futuro a establecer un mejor diagnóstico y tratamiento para estas alteraciones.

### Referencias

1. VINCENT GM: *Long QT syndrome*. Cardiology Clinics 2000; 18: 309-325.
2. DUMAINE R, ANTZELEVITCH C: *Molecular mechanisms underlying the long QT syndrome*. Curr Opin Cardiol 2002; 17: 36-42.
3. ROBERTS R, BRUGADA R: *Genetics and arrhythmias*. Annu Rev Med 2003; 54: 257-267.
4. HERBERT E, TRUSZ-GLUZA M, MORIC E, SMILOWSKA DZIELICKA E, MAZUREK U, WILCZOK T: *KCNQ1 gene mutations and the respective genotype-phenotype correlations in the long QT syndrome*. Med Sci Monit 2002; 8: 240-248.
5. 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: 1178-1185.
6. CHIANG C, RODEN DM: *The Long QT Syndromes: Genetic basis and clinical implications*. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1-12.
7. CHEN Q, KISCH GE, ZHANG D, BRUGADA R, BRUGADA J, BRUGADA P, ET AL: *Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation*. Nature 1998; 392: 293-296.
8. ANTZELEVITCH C: *The Brugada syndrome: ionic basis and arrhythmia mechanism*. J Cardiovasc Electrophysiol 2001; 12: 268-272.
9. PRIORI SG, NAPOLITANO C, GASPARINI M, PAPPONE C, DELLA BELLA P, GIORDANO U, ET AL: *Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management*. Circulation. 2002; 105: 1342-1347.
10. Balser JR: *The cardiac sodium channel: gating function and molecular pharmacology*. J Mol Cell Cardiol 2001; 33: 599-613.

