

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA
DE VITÓRIA - EMESCAM

LORENA MARCHETTE RODRIGUES
ROBERTA SILVA DE MENEZES

SÍNDROME DE TIMOTHY: RELATO DE CASO

VITÓRIA - ES
2019

LORENA MARCHETTE RODRIGUES
ROBERTA SILVA DE MENEZES

SÍNDROME DE TIMOTHY: RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Orientador: Dr. **Gustavo Carreiro Pinasco**

VITÓRIA
2019

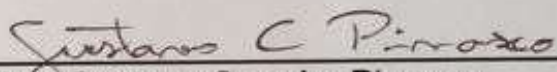
LORENA MARCHETTE RODRIGUES
ROBERTA SILVA DE MENEZES

SÍNDROME DE TIMOTHY: RELATO DE CASO

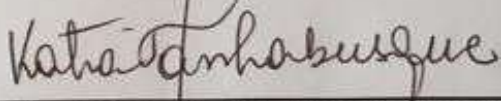
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em 23 de Maio de 2019

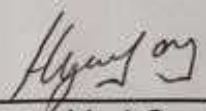
COMISSÃO EXAMINADORA



Msc, Gustavo Carreiro Pinasco.
Esp. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM.
Orientador.



Msc, Katia Valéria Manhabusque.
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM.



Msc, Hector Yuri Conti Wanderley.
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM.

AGRADECIMENTOS

Queremos agradecer primeiramente a Deus, por ter nos guiado durante esses seis anos.

Aos nossos pais, pelo apoio, compreensão, ajuda e suporte em todos os momentos desta caminhada.

Aos nossos amigos e familiares, por entenderem nossas ausências.

Ao nosso orientador, Msc. Gustavo Pinasco, pelos conhecimentos transmitidos, pela dedicação e instrução.

À Dra. Ana Carolina de Goés Batista, pela confiança e colaboração no presente trabalho.

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana”.

Carl Jung

RESUMO

Objetivo: Descrever a história, o diagnóstico e tratamento da Síndrome de Timothy a partir do relato de caso de um paciente atendido no Hospital Vila Velha. **Métodos:** Revisão sistematizada da literatura e consulta a prontuário. **Resultado:** Recém-nascido, sexo masculino, apresentou bradicardia fetal, bloqueio atrioventricular 2:1 neonatal e prolongamento do intervalo QT com ausência de sindactilia e dimorfismo facial. Diagnóstico realizado clinicamente e, posteriormente, confirmado por análise genética, ratificando mutação do gene CACNA1C. **Conclusão:** Síndrome rara, com manejo terapêutico limitado e baixa expectativa de vida.

Palavras-chaves: Síndrome de Timothy; Síndrome do QT longo; Gene CACNA1C; Bloqueio atrioventricular.

ABSTRACT

Objective: To describe the history, diagnosis and treatment of Timothy Syndrome from the case report of a patient treated at the Hospital Vila Velha. **Method:** Systematic review of the literature and consultation with medical records. **Result:** Newborn, male, with fetal bradycardia and neonatal 2:1 atrioventricular block, prolongation of the QT interval with absence of syndactyly and facial dimorphism. Diagnosis performed clinically and, later, confirmed by genetic analysis, confirming mutation of the CACNA1C gene. **Conclusion:** Rare syndrome, with limited therapeutic management and low life expectancy.

Keywords: Timothy syndrome; Long QT syndrome; CACNA1C gene; AV block.

LISTA DE SIGLAS

BAV: Bloqueio Atrioventricular.

BPM: Batimentos por minuto.

CDI: Cardioversor desfibrilador implantável.

ECG: Eletrocardiograma.

LQTS: Síndrome do QT longo.

LQTS 1: Síndrome do QT longo tipo 1.

LQTS 2: Síndrome do QT longo tipo 2.

LQTS 3: Síndrome do QT longo tipo 3.

LQTS 8: Síndrome do QT longo tipo 8.

TS: Síndrome de Timothy.

TS 1: Síndrome de Timothy tipo 1.

TS 1: Síndrome de Timothy tipo 2.

UTIN: Unidade de Terapia Intensiva.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: ECG evidenciando intervalo QT prolongado.....	15
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Genes ligados à LQTS congênita.....	13
Tabela 2: Critérios de Schwartz (atualização em 2011).....	17

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	RELATO DE CASO.....	15
3	DISCUSSÃO	17
4	CONCLUSÃO	19
	REFERÊNCIAS	20
	ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP.....	24

1 INTRODUÇÃO

A síndrome do QT longo é caracterizada por alterações nos canais iônicos cardíacos que cursam com prolongamento do intervalo QT, arritmias ventriculares, síncope e risco elevado de morte súbita. Tem prevalência estimada em 1:2000¹. São descritos 15 genes diferentes causadores da síndrome (Tabela 1), sendo KCNQ1, KCNH2 e SCN5 responsáveis por mais de 90% dos casos genótipos positivos de LQTS e causando, respectivamente, LQTS 1, LQTS 2 e LQTS 3².

Tipo de LQTS	Gene	Frequência (%)
Romano-Ward		
LQTS 1	KNCQ1	40-55
LQTS 2	KCNH2	30-45
LQTS 3	SCN5A	5-10
LQTS 4	ANKB	Raro
LQTS 5	KCNE1	Raro
LQTS 6	KCNE2	Raro
LQTS 7	KCNJ2	Raro
LQTS 8	CACNA1C	Raro
LQTS 9	CAV3	Raro
LQTS 10	SCN4B	Muito raro
LQTS 11	AKAP9	Muito raro
LQTS 12	SNTA1	Muito raro
LQTS 13	KCNJ5	Muito raro
LQTS 14	CALM1	Raro
LQTS 15	CALM2	Raro
Jervell e Lange-Nielsen		
JLN1	KCNQ1	Raro
JLN2	KCNE1	Raro

Tabela 1: Genes ligados à LQTS congênita²

Uma mutação no gene CACNA1C caracteriza um subtipo raro de LQTS denominada Síndrome de Timothy ou LQTS tipo 8¹. Esta síndrome é marcada por múltiplas anormalidades sistêmicas levando a duas formas clinicamente distintas da mesma³. Não há menção na literatura acerca de sua prevalência.

Na TS são encontrados defeitos cardíacos estruturais como ducto arterioso patente, forame oval patente e defeitos do septo estrutural, dimorfismos faciais, hipoglicemia episódica e manifestações neurológicas como atraso no desenvolvimento, autismo e convulsões⁴. A TS 1 tem classicamente a sindactilia

como marca morfológica³. Causada por uma mutação *de novo* (p.Gly406Arg) no éxon 8A, que codifica a subunidade alfa do canal de cálcio voltagem dependente do tipo L, a Cav1.2⁴. Provoca um influxo sustentado de cálcio para o meio intracelular e atraso da repolarização, deixando o coração mais suscetível às arritmias ventriculares³⁻⁵. Enquanto na TS 2 os pacientes carregam todas as manifestações multissistêmicas da doença, incluindo um fenótipo cardíaco mais grave sem apresentar, no entanto, sindactilia^{3,6}. Envolve uma mutação idêntica (p.Gly406Arg) e uma adicional (p.Gly402Ser) no éxon 8⁴. Esta variante permanece muito rara e, considerando as definições clínicas e moleculares, foi reportada em apenas 3 indivíduos⁴.

O gene CACNA1C é expresso em múltiplos tecidos adultos e fetais, incluindo coração, cérebro, sistema gastrointestinal, pulmões, sistema imunológico, músculo liso e testículo³. Entretanto, o éxon 8 tem uma expressão muito maior no coração e cérebro do que o éxon 8A^{3,7,8}. Além disso, mosaïcismo somático e germinal foram documentados em ambos os tipos de TS^{3,7,8}. Recentemente, outras mutações envolvendo o gene CACNA1C foram descritas em pacientes portadores da síndrome^{1,9-12}. Esses fatores podem explicar o aparecimento de fenótipos variantes da mesma.

Neste relato de caso, é descrito um fenótipo da Síndrome de Timothy tipo 1, manifestada com bradicardia fetal, bloqueio atrioventricular 2:1 neonatal, prolongamento do intervalo QT e sindactilia em mãos. A análise genética revelou **TAL mutação** do gene CACNA1C confirmando o diagnóstico sindrômico.

2 RELATO DE CASO

Recém-nascido, sexo masculino, gestação sem complicações e pais não consanguíneos. História familiar de morte súbita de avó materna aos 56 anos, sem fatores de risco conhecidos. **Pai com sindactilia em mãos, atualmente corrigida por procedimento cirúrgico, sem outras manifestações extra-cardíacas e cardíacas.** Notada bradicardia fetal (frequência cardíaca de 75 BPM) em ultrassonografia com 31 semanas de gestação. Nasceu com 37,6 semanas de gestação por parto cesárea eletiva devido à bradicardia. Escore de Apgar foi de 9 e 9 no primeiro e quinto minuto, respectivamente. Sem necessidade de manobras de reanimação neonatal. Encaminhado à UTIN.

Nas primeiras 24 horas de vida, a avaliação mostrou bradicardia devido ao BAV do tipo 2:1 e prolongamento do intervalo QT ao ECG (Figura 1). Ecocardiograma evidenciou persistência do canal arterial sem repercussão hemodinâmica e frequência cardíaca de 56 BPM, sem outras alterações. Sem achados laboratoriais de hipoglicemia e hipocalcemia. **Paciente apresentava sindactilia em mãos e ausência de dimorfismo facial.**

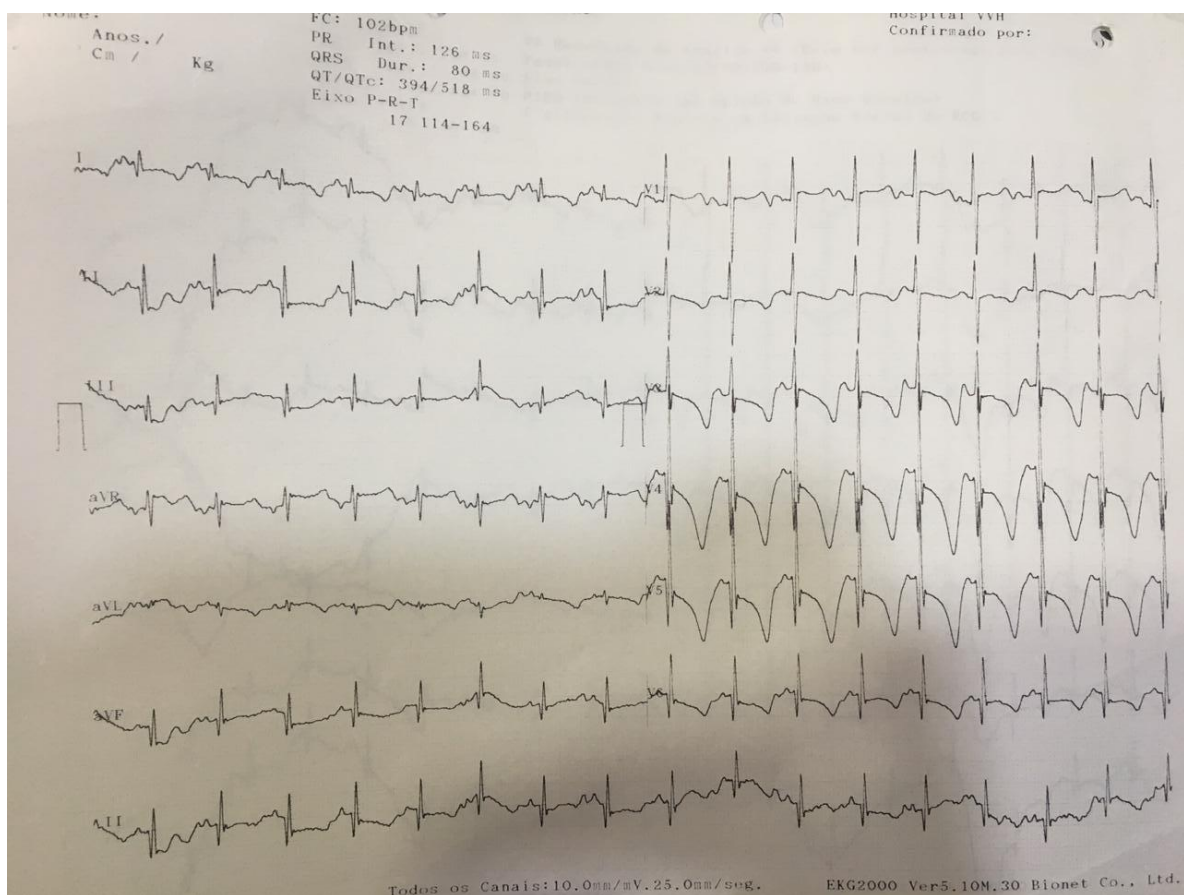


Figura 1: ECG evidenciando intervalo QT prolongado.

Clinicamente diagnosticado com SQTL. Iniciada terapia farmacológica com Propranolol 0,25 mg/kg de 6/6 horas, Fenitoína 5 mg/kg/dia e Magnésio 0,3 mEq/kg/dia. Durante doze dias manteve ao eletrocardiograma QT longo e condução 1:1.

Holter, no 14º dia de vida, mostrou ritmo de base sinusal com variações adequadas da frequência cardíaca, ausência de atividade ectópica supraventricular, condução atrioventricular e intraventricular normais, presença de prolongamento significativo do intervalo QT e QTc, presença de alterações morfológicas de condução ventricular. No 19º dia de vida retornou à condução 2:1. No 21º dia de vida, foi iniciado Mexiletine 1,8mg/kg de 8/8 horas com planos de aumento da dose em 1 mg/kg dose a cada 3-4 dias até chegar a dose de 5 kg/dose, de acordo com protocolo de coleta de enzimas hepáticas.

Evoluiu durante internação em UTIN com manutenção de bradicardia e do BAV 2:1, apresentou curtos períodos de frequência cardíaca acima de 90 BPM e manteve estabilidade hemodinâmica. O painel genético realizado **evidenciou mutação TAL do gene CACNA1C, confirmando Síndrome do QT longo tipo 8 (Síndrome de Timothy).**

Teve alta para o alojamento conjunto com 57 dias de vida, sem indicação inicialmente para implante de marca-passo. Com 58 dias de vida recebeu alta para casa com Mexiletine (10mg/ml) 5 mg/kg/dose, 2,2 ml de 8 em 8 horas, Propranolol (10mg/ml) 5 mg/kg/dose, 0,55 ml de 6 em 6 horas, Fenitoína (10mg/ml) 100 mg a ser diluído 1 comprimido em 10 ml de água e administrado 2,2 ml de 12 em 12 horas, Sulfato de magnésio 10% (1ml = 8 mEq), 0,3 mEq/dia, 0,4 ml de 6 em 6 horas e Vitamina D 200 UI/gotas administrando 1 gota por dia.

3 DISCUSSÃO

O diagnóstico de síndrome do QT longo pode ser dado através de um escore desenvolvido por Peter Schwartz, que considera achados eletrocardiográficos, história clínica e histórico familiar (Tabela 2)¹³. O paciente descrito apresentava QTc superior à 480 ms, era do sexo masculino e tinha frequência cardíaca baixa para a idade na ausência de causa secundária para o prolongamento do intervalo QT, sendo diagnosticado com LQTS. Foi realizado um painel genético para os 15 genes mais comuns causadores da síndrome e foi **identificada mutação TAL no gene CACNA1C**, confirmado a síndrome de Timothy.

Critérios	Pontos
Achados eletrocardiográficos	
QTc > 480 ms	3
QTc entre 460-470 ms	2
QTc 450 ms em indivíduo do sexo masculino	1
QTc no quarto minuto de recuperação do teste ergométrico \geq 480 ms	1
<i>Torsades de pointes</i>	2
Alternância de onda T	1
Onda T “apiculada” em três derivações	1
Frequência cardíaca baixa para a idade	0,5
História clínica	
Síncope relacionada ao estresse	2
Síncope sem relação com estresse	1
Surdez congênita associada	0,5
Histórico familiar	
Familiares com diagnóstico comprovado de LQTS	1
Morte súbita inexplicada em familiares imediatos com idade < 30 anos	0,5

QTc = QT corrigido (calculado utilizando-se a fórmula de Bazett, onde QTc = QT medido/ \sqrt{RR})

Tabela 2: Critérios de Schwartz (atualização em 2011) ²

A TS é um dos tipos mais graves dentre as LQTS⁵. Trata-se de uma síndrome que, além da arritmia, caracteriza-se pela associação com anormalidades fenotípicas multissistêmicas, incluindo sindactilia, doença

cardíaca congênita, autismo e imunodeficiência⁵. O paciente descrito no caso apresentava bradicardia fetal, bloqueio atrioventricular 2:1 neonatal, prolongamento do intervalo QT e sindactilia em mãos. O prolongamento extremo do intervalo QT e a natureza letal da síndrome⁷, cuja sobrevida média é de 2,5 anos¹³, são elementos importantes na determinação do padrão de herança raro⁷. A maioria dos casos relatados, são de casos únicos na família⁷. No entanto, os pais do probando podem exibir sindactilia isolada, sem outras manifestações fenotípicas, sugerindo mosaicismos¹⁴. O pai do paciente referia presença de sindactilia em mãos, tendo sido corrigida por procedimento cirúrgico, sem alterações cardíacas descritas ou relatadas, sugerindo a hipótese de mosaicismos somático e germinal. O mesmo não quis ser submetido à confirmação molecular da síndrome, que teria importância no aconselhamento genético, já que mutações identificadas anteriormente como *de novo*, podem representar, na verdade, mosaicismos parentais¹⁴.

A principal causa de morte são as taquiarritmias ventriculares, como a taquicardia ventricular e a fibrilação ventricular¹⁵. O uso de anestésicos pode desencadear arritmias e contribuir para a morte prematura^{8,15}. Outras causas de morte são devido a infecções graves, a despeito do uso de antibióticos, hipoglicemia intratável e atividade elétrica sem pulso^{8,15}.

A base terapêutica consiste em medicamentos antiarrítmicos e implante de CDI. Para as demais formas de LQTS, os betabloqueadores são utilizados como opções de tratamento¹⁶. Devido ao reduzido número de pacientes, nenhuma terapia medicamentosa validada foi estabelecida até o momento¹⁶.

O Mexiletine, antiarrítmico da classe 1B, bloqueia os canais lentos de sódio sem induzir o bloqueio dos canais de cálcio e tem sido usada na prevenção de taquiarritmias ventriculares, causadoras de morte súbita na TS¹⁷. Ele encurta o intervalo QT, abole o bloqueio atrioventricular e elimina as ondas T alternantes¹⁸.

A idade e peso do nosso paciente não eram apropriados para o implante de CDI. Foi iniciada, então, terapia medicamentosa com um betabloqueador associado à Mexiletine. Manteve estabilidade hemodinâmica, entretanto, sustentou a bradicardia e o ritmo permaneceu 2:1. A medicação foi continuada pensando em evitar as ondas T alternantes, precursoras das arritmias fatais¹⁸ e o paciente teve alta para acompanhamento ambulatorial.

4 CONCLUSÃO

Síndrome rara, com limitado manejo terapêutico em decorrência do pouco número de casos. Pacientes com expectativa de vida reduzida, tendo nas taquiarritmias ventriculares a principal causa de morte súbita. O tratamento se baseia em medicações antiarrítmicas e implante de CDI.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FUKUYAMA, Megumi et al. Long QT syndrome type 8: novel CACNA1C mutations causing QT prolongation and variant phenotypes. *Ep Europace*, [s.l.], v. 16, n. 12, p.1828-1837, 12 abr. 2014. Oxford University Press (OUP). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/europace/euu063>.
2. FRAGATA, Claudia da Silva; MOREIRA, Dalmo Antonio Ribeiro; ANDALAF, Rogério Braga. Síndrome do QT longo congênito: o que sabemos até o momento? *Jornal Brasileiro de Arritmias Cardíacas: Relampa*, São Paulo, v. 29, n. 1, p.16-23, mar. 2016. Disponível em: <http://relampa.org.br/details/1022/pt-BR>.
3. SEPP, Róbert et al. Timothy syndrome 1 genotype without syndactyly and major extracardiac manifestations. *American Journal Of Medical Genetics Part A*, [s.l.], v. 173, n. 3, p.784-789, 17 fev. 2017. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.38084>.
4. DIEP, Vinson; SEAVER, Laurie H.. Long QT syndrome with craniofacial, digital, and neurologic features: Is it useful to distinguish between timothy syndrome types 1 and 2?. *American Journal Of Medical Genetics Part A*, [s.l.], v. 167, n. 11, p.2780-2785, 31 jul. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.37258>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajmg.a.37258>. Acesso em: 20 abr. 2019.
5. SPLAWSKI, Igor et al. CaV1.2 Calcium Channel Dysfunction Causes a Multisystem Disorder Including Arrhythmia and Autism. *Cell*, [s.l.], v. 119, n. 1, p.19-31, out. 2004. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2004.09.011>.

6. **OZAWA, Junichi et al. A novel CACNA1C mutation identified in a patient with Timothy syndrome without syndactyly exerts both marked loss- and gain-of-function effects.** *Heartrhythm Case Reports*, [s.l.], v. 4, n. 7, p.273-277, jul. 2018. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrcr.2018.03.003>.
7. **ETHERIDGE, Susan P. et al. Somatic mosaicism contributes to phenotypic variation in Timothy syndrome.** *American Journal Of Medical Genetics Part A*, [s.l.], v. 155, n. 10, p.2578-2583, 9 set. 2011. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.34223>.
8. **DUFENDACH, Keith A. et al. Clinical Outcomes and Modes of Death in Timothy Syndrome.** *Jacc: Clinical Electrophysiology*, [s.l.], v. 4, n. 4, p.459-466, abr. 2018. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacep.2017.08.007>
9. **GILLIS, Jane et al. Long QT, syndactyly, joint contractures, stroke and novel CACNA1C mutation: Expanding the spectrum of Timothy syndrome.** *American Journal Of Medical Genetics Part A*, [s.l.], v. 158, n. 1, p.182-187, 21 nov. 2011. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.34355>.
10. **BOCZEK, Nicole J. et al. Exome Sequencing and Systems Biology Converge to Identify Novel Mutations in the L-Type Calcium Channel, CACNA1C , Linked to Autosomal Dominant Long QT Syndrome.** *Circulation: Cardiovascular Genetics*, [s.l.], v. 6, n. 3, p.279-289, jun. 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1161/circgenetics.113.000138>.
11. **WEMHÖNER, Konstantin et al. Gain-of-function mutations in the calcium channel CACNA1C (Cav1.2) cause non-syndromic long-QT but not Timothy syndrome.** *Journal Of Molecular And Cellular Cardiology*, [s.l.], v. 80, p.186-195, mar. 2015. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.01.002>.

12. MITTRE, Cindy C. et al. Unusual clinical description of adult with Timothy syndrome, carrier of a new heterozygote mutation of CACNA1C, European Journal of Medical Genetics, 2019, ISSN 1769-7212. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.04.005>.
13. SCHWARTZ, Peter J.; CROTTI, Lia. QTc Behavior During Exercise and Genetic Testing for the Long-QT Syndrome. Circulation, Pavia, v. 124, n. 20, p.2187-2184, nov. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.062182>
14. DUFENDACH, K. A. et al. Maternal Mosaicism Confounds the Neonatal Diagnosis of Type 1 Timothy Syndrome. Pediatrics, [s.l.], v. 131, n. 6, p.e1991 - e1995, 20 maio 2013. American Academy of Pediatrics (AAP). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2012-2941>.
15. Splawski I, Timothy KW, Priori SG, Napolitano C, Bloise R. Síndrome de Timothy. 15 de fevereiro de 2006 [Atualizado em 21 de abril de 2011]. Em: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): Universidade de Washington, Seattle; 1993-2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1403/>.
16. ERGUL, Yakup et al. A rare association with suffered cardiac arrest, long QT interval, and syndactyly: Timothy syndrome (LQT-8). The Anatolian Journal Of Cardiology, [s.l.], v. 15, n. 8, p.672-674, 21 ago. 2015. Kare Publishing. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5152/anatoljcardiol.2015.6315>.
17. SAHIN, Gulhan Tunca; ERGUL, Yakup. A case report: Is mexiletine usage effective in the shortening of QTC interval and improving the T-wave alternans in Timothy syndrome?. Annals Of

Noninvasive Electrocardiology, [s.l.], v. 23, n. 3, p.12522-12525, 30 nov. 2017. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/anec.12522>.

18. GAO, Yuanfeng et al. Inhibition of Late Sodium Current by Mexiletine. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology, [s.l.], v. 6, n. 3, p.614-622, jun. 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1161/circep.113.000092>.

ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP