



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
E SAÚDE HUMANA**

LENISES DE PAULA VAN DER STELD

**PREDITORES PROGNÓSTICOS EM PORTADORES DA SÍNDROME DE
WOLFF-PARKINSON-WHITE E HIPERTROFIA VENTRICULAR**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Salvador-Bahia

2014



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**PREDITORES PROGNÓSTICOS EM PORTADORES DA SÍNDROME DE
WOLFF-PARKINSON-WHITE E HIPERTROFIA VENTRICULAR**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para obtenção do título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Autora:

Lenises de Paula van der Steld

Orientador:

Prof. Dr. Mário de Seixas Rocha

Salvador

2014

Ficha Catalográfica elaborada pela
Biblioteca Central da EBMSP

D278 De Paula, Lenises Van Der Steld
Preditores Prognósticos em Portadores da Síndrome de Wolff-
Parkinson-White e hipertrofia ventricular./ Lenises de Paula Van Der Steld. –
Salvador. 2014.

99 f. il.

Dissertação (Mestrado) apresentada à Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública. Programa de Pós-Graduação Medicina e Saúde
Humana.

Orientador: Prof. Dr. Mário de Seixas Rocha

Inclui bibliografia

1. Síndrome de Wolff-Parkinson-White. 2. Hipertrofia ventricular. 3.
Morte Súbita. 4. Gene PRKAG2 I. Título

CDU: 616.12-007.61

FOLHA DE APROVAÇÃO – DISSERTAÇÃO

Nome: DE PAULA, Lenises van der Steld

Título: Preditores prognósticos em portadores da síndrome de Wolff-Parkinson-White e Hipertrofia Ventricular

Dissertação apresentada à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para obtenção do título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Aprovado em: 28/05/2014

Banca Examinadora

Prof. Dr. Lucíola Crisóstomo
Mestrado em Medicina Interna - UFBA
Doutorado em Ciências / Cardiologia - USP
Professora Adjunta em Medicina da EBMSP

Prof. Dr. Maria Betânia Torales
Doutorado em Medicina Interna- UFBA
Prof. Associado de Genética Medica – UFBA

Prof..Dr. Gilson Soares Feitosa Filho
Doutorado em Ciências pelo Incor -HCFMUSP
Professor Adjunto em Medicina Interna III da EBMSP

Dedico esta dissertação de Mestrado ao meu marido Albert, meu grande amor, e a minha família, que tanto contribuíram com atenção e carinho para a realização desse sonho!

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Professor Dr. Mário de Seixas Rocha pelo exemplo de ética, competência e comprometimento com a ciência e atenção a mim dedicada.

Ao Professor Dr. Bernardo Galvão e Professora Dra. Ana Marice Ladeia por terem me apoiado e incentivado para a realização deste trabalho na Instituição.

Ao Dr. Armênio Guimarães, que tanto contribuiu para a minha formação.

Aos diretores do Hospital São Rafael, por terem me apoiado na coleta dos dados.

À Professora Dra. Maria Betânia Torales, aos Professores Dr. Ramon Brugada e Dr. Oscar Campuzano Larea, pela ajuda da análise genética.

Ao Professor Dr. Gervásio Campos, pela apresentação à família e ajuda na coleta de dados.

Aos Professores, Drs. Carlos Teles, Miguel Carlos e Carlos Alberto Gentil, pela orientação na área de estatística.

À bibliotecária Ana Rosa por toda a disponibilidade e presteza para a coleta e organização das referências.

Aos amigos Humberto Lago, Antônio Raimundo Martins Cardoso e Daiane Oliveira que tanto me ajudaram para a criação das tabelas, figuras e formatação da tese.

À Dra. Nila Orrico, pela realização e interpretação dos ecocardiogramas.

À Professora Doralice Louzada Lopes, pelas correções linguísticas da tese.

Aos pacientes da Instituição pela imprescindível colaboração e participação para a realização desta pesquisa e por tudo que tenho aprendido com vocês.

Aos meus amigos, que tantas vezes souberam compreender minha ausência e cujos nomes e lembranças estão sempre em meu coração, muito obrigada pela amizade e apoio nos momentos difíceis. Se tivesse que escolher novamente meus colegas, seriam vocês...

“A minha fé mais profunda é que podemos
mudar o mundo pela verdade e pelo amor”.

(Gandhi)

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

EBMSP - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

HSR – Monte Tabor – Hospital São Rafael de Salvador, Bahia.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Recursos próprios da autora.

EQUIPE

Lenises de Paula van der Steld – Mestranda do Curso de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, médica cardiologista.

Mário de Seixas Rocha – Professor Dr. Adjunto da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Orientador, médico cardiologista.

RESUMO

Introdução: A Síndrome do PRKAG2 é classificada como uma doença de armazenamento de glicogênio, caracterizada pela presença da Síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW), hipertrofia ventricular (HV) e doença do sistema de condução (DSC). **Objetivos:** identificar potenciais fatores prognósticos para eventos em indivíduos acometidos com a Síndrome do PRKAG2 e descrever as características clínicas. **Método:** Sessenta indivíduos foram acompanhados de março de 2005 a março de 2013. Indivíduos com WPW, HV, ou ambos foram considerados grupo I (GI) e os indivíduos assintomáticos, com exame físico, eletrocardiograma (ECG) e ecocardiograma transtorácico (ECO) normais foram classificados em grupo II (GII). Foram colhidas amostras de sangue periférico de um subgrupo, para análise genética e 6 pacientes foram submetidos à ablação por radiofrequência (ARF) e estudo eletrofisiológico. **Resultados:** dos 60 indivíduos selecionados, 18 foram do GI e destes, 11 (61,1%) tiveram HV em associação com WPW, 6 (33,3%) apresentaram WPW isolado e 1 (5,6%) paciente apresentou HV isolada. A idade média foi de 27 ± 16 anos e 32 (53,3%) eram do sexo masculino. Em 9 (50%) indivíduos do GI ocorreram eventos combinados (EC): morte súbita (MS), parada cardiorrespiratória (PCR), implantes de marca-passo (MP) ou acidentes isquêmicos cerebrais transitórios (AIT). Apenas os indivíduos do grupo I, apresentaram os eventos isolados: 3(17%) PCR, 2 (11 %) morte súbita (MS), 6 (33%) implantes de marca-passo (MP) e 4 (22%) acidente isquêmico transitório (AIT). Os potenciais preditores de eventos combinados (EC) foram: tamanho de átrio esquerdo (AE) ($p=0,07$) diabetes mellitus (DM) ($p=0,05$) e os bloqueios atrioventriculares (BAV) ($p=0,019$). Esses fatores não evidenciaram significância estatística, quando comparados na análise de regressão de COX. Foi identificada a nova variação genética (p.K290I) no gene PRKAG2. **Conclusões:** A população estudada representa uma variante mutante no gene PRKAG2, associada a mau prognóstico. A presença de DM, BAV e o tamanho do AE nos indivíduos do GI, estão associados a uma maior frequência de ECs.

Palavras-chave: Síndrome de Wolff-Parkinson-White, Hipertrofia ventricular, Morte súbita, gene PRKAG2.

ABSTRACT

Introduction: PRKAG2 Syndrome is considered a glycogen storage disease, characterized by Wolff -Parkinson-White syndrome (WPW), ventricular hypertrophy and conduction system disease. **Objectives:** to identify potential prognostic factors for events in affected individuals with the PRKAG2 syndrome and to describe the clinical characteristics. **Methods:** Sixty subjects were followed from March 2005 to March 2013. Individuals with WPW syndrome, ventricular hypertrophy, or both were considered affected and classified in group 1, and asymptomatic individuals with normal physical examination, normal electrocardiogram (ECG) and normal transthoracic echocardiography (ECHO) were considered from group II (GII). Peripheral blood samples from 6 individuals were collected for genetic analysis and 6 patients underwent radiofrequency catheter ablation and electrophysiological study **Results:** From 60 selected individuals, 18 were from group 1 with WPW and HV in 11 (61.1 %), isolated WPW in six (33.3 %) and isolated HV in 1(5.6%). The men age was 27 ± 16 years and 32 (33.3 %) were male. In 9 (50%) subjects from G1 occurred combined events (CE): sudden death (SD), cardiopulmonary arrest (CPA), implants of pacemaker (PM) or cerebral transient ischemic attacks (TIAs). Only individuals from group 1, had the following outcomes: 3 (17%) cardio- respiratory arrests, 2 (22 %) sudden cardiac deaths, 6 (33 %) pacemaker's implants and 4(22%) strokes. The potential predictors of combined events were: left atrium (LA) ($p=0,07$), diabetes mellitus (DM) ($p = 0.05$) and atrio-ventricular block ($p = 0.019$). The Cox regression analysis did not show statistical significance when compared these variables. An unknown genetic mutations (p.K290I) was identified in gene PRKAG2. **Conclusions:** The study population represents a variant in PRKAG2 gene mutation associated with poor prognosis. The presence of DM, AV block and LA size in group I individuals, are associated with an increased frequency of ECs.

Keywords: Wolff-Parkinson-White Syndrome, Hypertrophic Cardiomyopathy, Sudden cardiac death.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Mutação genética.....	19
Figura 2 – Fluxograma de captação dos pacientes	30
Figura 3 – Heredograma da Família SS.....	39
Figura 4 – Padrão eletrocardiográfico de BRD.....	45
Figura 5 – Padrão eletrocardiográfico de BRE.....	46
Figura 6 – Padrão ecocardiográfico dos indivíduos do G1.....	48
Figura 7 – ECG realizado antes da ablação por RF.....	50
Figura 8 – ECG realizado após a ablação por RF.....	51
Figura 9 – Análise genética	52
Figura 10 – Mecanismo de parada cardiorrespiratória (1).....	56
Figura 11 – Mecanismo de parada cardiorrespiratória (2).....	57
Figura 12 – Curvas de sobrevidas livres de EC (Kaplan-Meier) entre indivíduos do G1 e G2.....	59
Figura 13 – Curvas de sobrevidas nos indivíduos do G1 livres dos EC (Kaplan-Meier) para os fatores DM e BAV.....	60
Figura 14 – Curvas de sobrevidas dos indivíduos do G1 livres de EC para o fator tamanho do AE.....	61

LISTA DE TABELAS E QUADRO

Tabela 1 – Características demográficas, clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas	37
Tabela 2 – Estudo comparativo entre os indivíduos do G1 e G2	43
Tabela 3 – Frequência dos desfechos em portadores da Síndrome do PRKAG2.....	54
Tabela 4 – Análise Multivariada	62
Quadro 1 – Achados ecocardiográficos nos indivíduos do G1	47

LISTA DE ABREVIATURAS

AE	Átrio Esquerdo
AIT/AVC	Acidente Isquêmico Transitório/Acidente Vascular Cerebral
ARF	Ablação por Radiofrequência
BAV	Bloqueio átrio-ventricular
BRD	Bloqueio do ramo direito
BRE	Bloqueio do ramo esquerdo
CMH	Cardiomiopatia Hipertrófica
DM	Diabetes Mellitus
DP	Desvio Padrão
DSC	Doença do Sistema Excito condutor do Coração
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecocardiograma Transtorácico
FA	Fibrilação Atrial
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
FLA	Flutter Atrial
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HV	Hipertrofia Ventricular
IC	Intervalo de Confiança
MS	Morte Súbita
PA	Pressão arterial
PCR	Parada Cardiorrespiratória
PP	Parede Posterior
QTc	Intervalo QT corrigido
SIV	Septo Interventricular
TA	Taquicardia Atrial
TV	Taquicardia Ventricular
TSV	Taquicardia supra-ventricular
VA	Via Acessória
WPW	Síndrome de Wolff-Parkinson-White

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1	DEFINIÇÃO DA SÍNDROME	18
2.2	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E ELETROCARDIOGRÁFICAS	18
2.3	PRIMEIRAS MUTAÇÕES NO GENE PRKAG2 DESCRITAS	19
2.4	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	19
2.5	ALTERAÇÕES FENOTÍPICAS E INTELLECTUAIS	20
2.6	CONDIÇÕES ASSOCIADAS A MUTAÇÕES NO GENE PRKAG2	21
2.7	RISCOS DE MORTE SÚBITA	22
3	OBJETIVOS	24
3.1	PRIMÁRIOS	24
3.2	SECUNDÁRIOS	24
4	METODOLOGIA, MATERIAIS E MÉTODOS	25
4.1.	DELINEAMENTO DO ESTUDO	25
4.2.	PERÍODO DO ESTUDO	25
4.3.	POPULAÇÃO DO ESTUDO	25
4.3.1	Modo do recrutamento da população	25
4.3.2	Definição da população estudada	26
4.4.	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	26
4.4.1	Critérios de inclusão	26
4.4.2	Critérios de exclusão	26
4.5	DEFINIÇÕES E OPERACIONALIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS	26
4.5.1	Variáveis dependentes	26
4.5.2	Variáveis independentes	27
4.5.3	Avaliação bioquímica	29
4.6	CARACTERÍSTICAS DO LOCAL DO ESTUDO E DA AMOSTRA	29
4.7	PROCEDIMENTO PARA SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES	29
4.8	PROCEDIMENTO PARA COLETA DE DADOS	31
4.8.1	Anamnese, exame físico e exames realizados	31
4.8.2	Análise de sub - estudos	32

4.9	ANÁLISE ESTATÍSTICA	33
4.9.1	Hipótese nula (Ho)	33
4.9.2	Hipótese alternativa (Ha)	34
4.9.3	Estatística descritiva	34
4.9.4	Testes inferenciais estatísticos	34
4.9.5	Programa estatístico.....	34
4.10	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	35
5	RESULTADOS	36
5.1	DADOS GERAIS DA AMOSTRA.....	36
5.2	DESCRIÇÃO DOS INDIVÍDUOS DO GRUPO 1	41
5.3	DESCRIÇÃO DOS INDIVÍDUOS DO GRUPO 2.....	41
5.4	ESTUDO COMPARATIVO ENTRE OS GRUPOS.....	42
5.5	ACHADOS ELETROCARDIOGRÁFICOS.....	44
5.6	ACHADOS ECOCARDIOGRÁFICOS.....	47
5.7	ANÁLISE GENÉTICA DE SUB ESTUDOS	48
5.7.1	Estudo eletrofisiológico e ablação por radiofrequência.....	48
5.7.2	Análise Genética	52
5.8	OUTROS ACHADOS	53
5.9	DESFECHOS.....	54
5.9.1	Morte súbita.....	55
5.9.2	Parada cardiorrespiratória recuperada e documentada.....	55
5.9.3	AIT/AVC.....	57
5.9.4	Implantes de marcapasso.....	58
5.9.5	Eventos combinados.....	58
6	ANÁLISE UNIVARIADA	59
7	ANÁLISE MULTIVARIADA	62
7.1	POTENCIAIS PREDITORES DOS EVENTOS COMBINADOS – ANÁLISE DE REGRESSÃO DE COX.....	62
8	DISCUSSÃO	63
9	LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS	66
10	CONCLUSÕES	67
	REFERÊNCIAS	68
	APÊNDICES	74
	ANEXOS	89

1. INTRODUÇÃO

A síndrome do PRKAG2 foi descrita inicialmente como uma doença do grupo das cardiomiopatias metabólicas, caracterizada pela associação entre a tríade: síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) do tipo familiar, hipertrofia ventricular (HV) e doença do sistema de condução (DSC). Esses achados podem estar associados ou isolados. A síndrome de WPW ocorre em cerca de 50% a 100% dos indivíduos acometidos pela doença, além de arritmia supraventricular frequente, incluindo a fibrilação atrial (FA). A DSC ocorre em cerca de 30%-76% e HV em 26-74% dos portadores da doença. Foram descritas até o momento 10 mutações ligadas ao gene PRKAG2. No Brasil, Sternick e cols foi o único autor que descreveu duas famílias com intervalo PR curto, fibras de Mahaim e DSC.¹⁻⁴

Diferentemente da cardiomiopatia hipertrófica (CMH) que é causada por uma mutação proteica sarcomérica, na síndrome do PRKAG2 ocorre depósito vacuolar de glicogênio.^{4,7} A HV manifesta-se a partir da segunda década de vida e a síndrome de WPW apresenta alterações no eletrocardiograma (ECG) desde a infância.

A doença possui alto grau de penetrância e variável grau de expressividade fenotípica. Estudos experimentais sugerem que a mutação neste gene, pode resultar no ganho da função da enzima AMPK ou perda da função do canal iônico de fosforilação.^{1,2,7,8} A morte prematura pode ocorrer em cerca de 10% dos pacientes, devido à taquiarritmias supraventriculares ou bradiarritmias. Cerca de 80% dos portadores da síndrome do PRKAG2, acima dos 50 anos de idade, desenvolvem a fibrilação atrial (FA) com tendência a cronificar. A DSC costuma manifestar-se tardiamente, com perda da pré-excitação e necessidade de implante de MP.^{1,3} Há relatos de dilatação progressiva dos ventrículos associado à fibrose miocárdica.⁹

Na ausência de DSC, o diagnóstico diferencial é feito principalmente com a Doença de Pompe, a Doença de Danon e miopatias mitocondriais transmitidas matematicamente.^{10,11}

Muitos casos dessa síndrome são diagnosticados como CMH idiopática, de forma equivocada, devido a grande semelhança dos aspectos ecocardiográficos, mas os aspectos clínicos são bastante diferenciados nas duas patologias. As consequências fisiopatológicas ainda são desconhecidas, bem como a real incidência de fatores preditores dos eventos fatais e não fatais, ligados a essa complexa síndrome. Acreditamos que o diagnóstico precoce poderá influenciar no tratamento correto, prevenindo as complicações, reduzindo o número de internamentos hospitalares e melhorando a qualidade de vida desses indivíduos. O tratamento baseado nas drogas antiarrítmicas, implantes de marcapassos e ablação por radiofrequências

dos focos arritmogênicos, poderá influenciar de forma positiva para o prognóstico dos portadores dessa cardiopatia.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DEFINIÇÃO DA SÍNDROME

Desde o primeiro relato da Síndrome de WPW em 1930, surgiram várias descrições anatômicas, eletrofisiológicas, ecocardiográficas e genéticas com as bases estruturais sobre a Síndrome do PRKAG2 que consiste na associação entre a síndrome de WPW, HV e DSC do coração.^{1,3}

Em 2001, Gollob e cols descreveram a mutação (R302Q) no gene PRKAG2 responsável por pré-excitação ventricular familiar, de caráter autossômico dominante, com propriedades decrementais, do tipo fascículo ventricular (Mahaim) e ocorreram 6 mortes antes dos 40 anos de idade.¹ Ainda em 2001, esses mesmos autores descreveram uma nova mutação no gene PRKAG2 (Arg 531 Gly), responsável pela síndrome de WPW, DSC e FA desde a infância, na ausência de hipertrofia cardíaca.³

2.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E ELETROCARDIOGRÁFICAS

Trata-se de uma síndrome com muitas manifestações fenotípicas, sendo que existe o predomínio da síndrome de WPW familiar em todos os casos. Os sintomas mais comuns são a palpitação, dor torácica, tontura, pré-síncope e síncope. As bradiarritmias são mais raras na infância e o início das taquicardias supraventriculares tendem a se manifestar com maior frequência na adolescência. Os achados ecocardiográficos sugestivos de hipertrofia ventricular são encontrados na segunda década de vida e acompanham-se, de maior sintomatologia.^{2,4}

O ECG mais frequentemente encontrado na infância é o intervalo PR curto, onda delta, complexos QRS estreitos, com ou sem morfologia de bloqueios. A partir da segunda década de vida, por volta dos 10 anos de idade, o ECG tende a apresentar alargamento dos complexos QRS taquiarritmias atriais e taquicardia supra-ventricular (TSV) pelo mecanismo de macro reentrada, mediadas pelas vias acessórias. Essas arritmias quando associadas à taquicardia atrial (TA) e síncope, são fatores que precedem os eventos de morte súbita (MS), devido principalmente a FA com condução anterógrada pela via acessória. Embora as bradicardias e os BAV totais possam ocorrer na infância, sua maior incidência acontece após os 10 anos de idade, podendo também ser uma causa de MS, nessa síndrome.^{3,4,7}

Existem variantes da pré-excitação ventricular, incluindo o trato átrio fascicular, nodo fascicular e fascículo ventricular. Sternick e cols descreveram duas famílias com 20 portadores da mutação (Arg302 Gln) no gene PRKAG2, manifestada pela presença de intervalo PR curto, bradicardia sinusal, BRD, taquiarritmias atriais e progressiva DSC com implante de MP em 30%. Apenas dois pacientes apresentaram HV e 8 pacientes apresentaram a variante de pré-excitação do tipo Mahaim (fascículo ventricular).^{4,5,6,29}

Recentemente, foram descritas famílias portadoras de vias acessórias convencionais e também com as fibras de Mahaim.¹⁹

2.3 PRIMEIRAS MUTAÇÕES NO GENE PRKAG2 DESCRITAS

Esta síndrome é causada por uma mutação no gene PRKAG2, com localização citogenética no cromossoma 7q36.1, conforme a **Figura 1**.^{5,6}

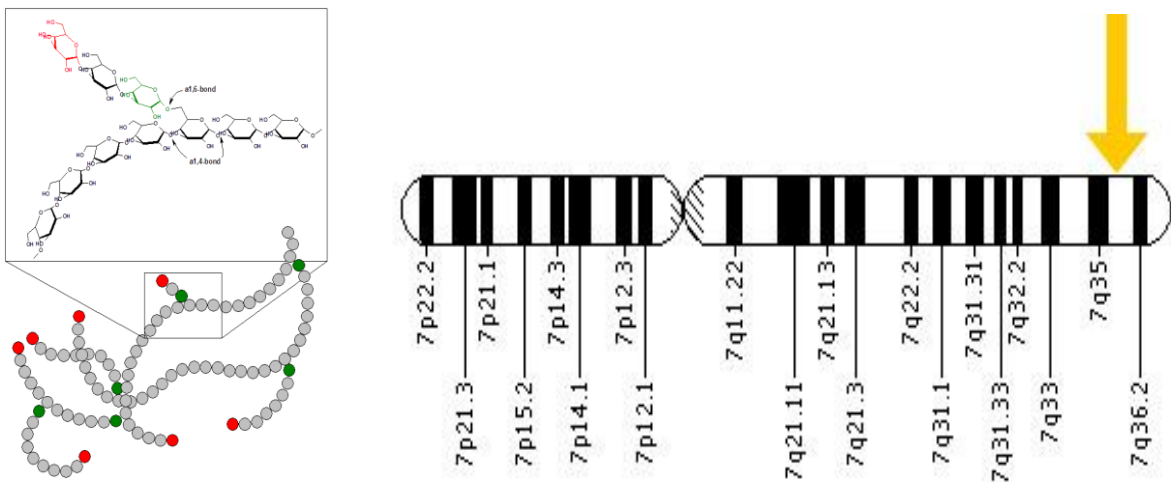


Figura 1. Mutação genética.

Localização molecular no cromossoma 7: base dos pares 151, 556, 113 a 151, 877, 230. Figura adaptada de: Lister Hill National Center for Biomedical Communications U.S. National Library of Medicine, handbook, April 2014.

Gollob e cols em 2001, descreveram a mutação (R302Q) no gene PRKAG2, responsável por WPW familiar, com fibras do tipo Mahaim. Nesse mesmo ano, eles também relataram as mutações (Arg531 Gly) e (Arg302Gln), introduzindo o termo “síndrome do PRKAG2).¹⁻³

Em 2002, Arad e cols estudaram 18 indivíduos portadores da síndrome do PRKAG2 com WPW isolado, HV isolada ou os dois associados, sobre os aspectos genéticos, clínicos e eletrofisiológicos de 3 famílias. Os mesmos descobriram duas mutações no gene PRKAG2 (Arg302 Gln) e (Asn 488Ile), sendo que a mutação Arg302Gln evidenciou uma maior prevalência de distúrbio do sistema de condução e com mais implantes de marcapasso (MP).⁷

Murphy e cols descreveram a história natural de 44 pacientes de 3 famílias distintas, portadores das mutações (Asn488Ile), (Arg302Gln) e (Arg302Gln) no gene PRKAG2, caracterizados por DSC, HV e manifestações extra cardíacas como miopatia esquelética, compatíveis com doença de depósito de glicogênio.⁸

Shibata e cols em 1996,descreveram dois pacientes (mãe e filha) portadores de WPW associado à HV, dilatação do ventrículo esquerdo e fibrose miocárdica importante, compatíveis com a síndrome do PRKAG2.⁹

2.4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da síndrome do PRKAG3 é feito com a doença de Danon, que consiste em uma doença de depósito do glicogênio com defeito na parede do lisossoma. Nessa patologia, costuma-se encontrar miopatia esquelética, atraso mental associada à cardiomiopatia, sendo o gênero masculino o que apresenta o acometimento mais grave. O gene feminino também pode ser acometido pela doença. A síndrome de Danon está associada a mutações no gene LAMP2.¹⁰

Outra patologia que faz o diagnóstico diferencial com a síndrome do PRKAG2, é a doença de Pompe, que pode apresentar a síndrome de WPW associada à HV. A doença de Pompe é também chamada de glicogenose do tipo II, por deficiência de maltase ácida e da alfa-glicosidase ácida e é classificada como uma doença de depósito de glicogênio do Tipo II. Pode ocorrer antes ou depois dos 12 meses de vida, com a presença ou ausência de cardiomiopatia. Um terço dos pacientes portadores da doença de Pompe, apresentam a forma infantil, que é rapidamente fatal, enquanto a maior parte dos pacientes apresentam a forma tardia; cuja progressão é mais lenta. Pode acometer o coração, vísceras, aparelho gastrointestinal e geralmente, não ocorre comprometimento mental. Está associada a

mutações no gene da alfa-glicosidase ácida, identificadas no braço longo do cromossomo 17 (17q36.1).¹¹

2.5 ALTERAÇÕES FENOTÍPICAS E INTELECTUAIS

Anderson e cols descreveram em 2001, semelhantemente a Gollob e cols, um gene responsável pela Síndrome de WPW familiar no gene 7q 36.1.¹²

Em 1986, Cherry e cols, descreveram uma família portadora da tríade: WPW, HV e progressiva DSC, sem detectar a mutação genética.¹³ Em 1995, MacRae e Mehdirdad e cols, identificaram um locus com bloqueio AV (BAV) total e fibrose miocárdica.^{14,15}

Charron e cols (2007), descreveram 4 membros de uma família portadores da mutação R302Q no gene PRKAG2, com intervalo PR curto, bloqueio do ramo direito (BRD), bloqueio divisional anterossuperior esquerdo, hipertrofia atrial, FA e DSC requerendo implante de MP, mas sem a presença de HV e na ausência de onda delta.¹⁶

Chen e cols (1999), descreveram a ativação da enzima AMPKe que a fosforilação da AMPK eNOS Ser633 é um evento de sinalização funcional para biodisponibilidade em células endoteliais cardiovasculares.¹⁷

Dois importantes estudos experimentais com mutação transgênica em ratos, demonstraram uma forte relação causal entre mutações no gene PRKAG2, hipertrofia severa do ventrículo esquerdo, alta incidência de hipertrofia do ventrículo direito e obstrução da via de saída do VE. Observou-se como mecanismos da doença, depósitos de amilopectina nos miócitos em ratos, mas essa anormalidade isolada, não justificaria a heterogeneidade dessa desordem no homem.¹⁸⁻¹⁹

Recentemente, Lalani e cols relataram uma alteração genômica, relacionada ao gene BMP2, em indivíduos portadores de micro deleções em 20p12.3, presentes na síndrome de WPW. Os achados sugeriram que o mecanismo genético da síndrome de WPW, não está relacionado a apenas uma mutação de um único gene, mas também rearranjos genômicos que podem potencialmente causar essa síndrome. Utilizando a matriz de hibridização genômica comparativa (CGH), esses autores descobriram cinco indivíduos com deleções não recorrentes de 20p12.3. Quatro destes indivíduos tinham WPW, síndrome com dismorfias variáveis, convulsões na infância, atraso neurocognitivo, com quociente de inteligência (QI) abaixo de 84, alterações na fala, dificuldade no aprendizado, na compreensão e uso da linguagem falada abaixo da média. O score T e índice de metacognição foram de 67(93%), indicando dificuldade para iniciar, planejar, organizar, e sustentar a resolução de problemas. Além disso,

foram descritas características dismórficas incluído macrocefalia, hipertelorismo, inclinação ínfero palpebral, fissuras labiais, epicanto bilateral, raiz nasal larga, hipoplasia malar, bochechas cheias com microcefalia, deformidade torácica, com uma aparência carinatum, escavam superiormente, polegares das mãos e pés com almofadas fetais persistentes e crises de taquicardia supraventricular que respondiam bem ao uso de sotalol.²⁰ Existem também relatos de maior incidência de morte súbita nessa síndrome.²¹

Koneru e cols descreveram o caso clínico de um jovem de 16 anos, portador de preexcitação do tipo fascículo ventricular, HV, obesidade, hipotelorismo, clinidactilia do quinto dedo. O cateterismo cardíaco evidenciou coronárias sem anomalias ou obstruções. Ao estudo eletrofisiológico diagnosticaram taquicardia com QRS alargado e morfologia de BRD, desvio de eixo do SÂQRS para a esquerda, que os autores caracterizaram como taquicardia ventricular, já que as vias fascículo ventriculares foram descritas como “by standard”, ou seja, que não participaram do circuito da taquicardia.²²

2.6 CONDIÇÕES ASSOCIADAS A MUTAÇÕES NO GENE PRKAG2

A síndrome do PRAKG2 tem sido descrita com algumas condições que podem agravar a evolução desses pacientes, como é o caso da hipertensão arterial sistêmica (HAS), DM e obesidade. Isso predispõe a uma maior incidência de fenômenos trombo embólicos, AIT/AVC e aumento do número de internamentos desses pacientes.²

Sidhu e cols relataram o aumento na prevalência de HAS em portadores dessa síndrome. Além disso, eles observaram que o AMPK estaria envolvido na síntese do óxido nítrico endotelial (eNOS) e poderia ser a chave da regulação da homeostasia da pressão arterial.¹⁹

Kim E e cols (2012) descreveram alterações cognitivas e DM em portadores de mutações no PRKAG2, mas com idade mais avançada.²⁸

2.7 RISCO DE MORTE SÚBITA

Zhang e cols (2011) descreveram uma família portadora de alto risco de MS associado à WPW familiar, FA, com vias acessórias convencionais localizadas na parede lateral e a ânteroseptal isolada associada ao flutter atrial (FLA) com condução atrioventricular acelerada, reforçando a hipótese de que essa síndrome não se manifesta apenas com as vias

acessórias fascículo ventriculares do tipo Mahaim e as vias acessórias fazem parte do mecanismo de MS.²¹

O ecocardiograma pode ajudar na estratificação do risco de MS, podendo identificar os pacientes com pior prognóstico, como aqueles portadores de PP >20 mm, gradiente sistólico do VE > 50 mmHg, disfunção diastólica padrão restritivo, disfunção sistólica associada e grande extensão de hipertrofia.^{23,24, 34,35,36}

Dentre os fatores eletrocardiográficos preditores de MS nessa síndrome, são relatadas a presença de taquiarritmias atriais, em especial a FA, com condução anterógrada pela VA, bem como a presença de bradiarritmias, como o BAV total e assistolias, que costumam manifestar-se mais frequentemente a partir da segunda década de vida.^{17,25,34}

Apesar da síndrome do PRKAG2 apresentar grande semelhança ecocardiográfica com a CMH, o aspecto histológico é bastante diferenciado, bem como as manifestações clínicas, por se tratar de uma doença de depósito de glicogênio e não uma doença sarcomérica. Além da hipertrofia visualizada macroscopicamente, a síndrome do PRKAG2 apresenta a síndrome de WPWe evolui com DSC, o que não acontece na CMH sarcomérica.^{26,27,30}

A literatura descreve grande polimorfismo associado a mutações no gene PRKAG2, bem como alterações cognitivas e DM em indivíduos com idade avançada.²⁸ Do ponto de vista eletrofisiológico, foram descritas inicialmente a presença de vias acessórias do tipo nodo-fascicular ou ventrículo-fascicular com condução anterógrada do tipo decrementar. Posteriormente, foram encontradas novas mutações nesse gene que se associaram a vias acessórias convencionais com condução anterógrada e retrógrada decrementais. A presença de múltiplas vias acessórias foram pouco relatadas na literatura até o momento.^{29,31,32}

Pesquisas com peixes zebra feitas por Zhang et al (2013), revelaram a presença da mutação (G100S) no gene PRKAG2, que também apresentaram uma relação à presença de WPW, HVE e DSC.³³ Esses autores concluíram que tal mutação poderia contribuir para prejudicar a função da proteína cinase ativada AMP, o que resultaria no aumento do débito cardíaco e do armazenamento de glicogênio nos miócitos, servindo de patogênese para WPW. O mesmo Zhang e cols, em 2009 correlacionaram um maior risco de MS em 4 crianças portadores da mutação R302Q no gene PRKAG2 e WPW familiar. O mecanismo de morte cardíaca foi FA com condução anterógrada pela VA.³⁷

Com base nessas evidências, podemos concluir que a Síndrome do PRKAG2 consiste na combinação entre HV, WPW e DSC. Trata-se de uma doença heterogênea, com

mau prognóstico e muitas mutações descritas. Os eventos fatais estão relacionados com a presença de taquiarritmias atriais, com condução anterógrada pela via acessória e podem acontecer mesmo na presença de HV discreta. Os BAV também fazem parte da fisiopatologia da MS.^{2,7,15,30}

A correlação fenótipo-genótipo poderá melhor nos guiar em relação às estratégias terapêuticas, no sentido de tentarmos prevenir as complicações e melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

3.3. OBJETIVOS

3.1 PRIMÁRIOS

3.1.1 Identificar potenciais fatores preditores de risco para eventos cardíacos fatais e não fatais em portadores da associação entre a síndrome de Wolff-Parkinson-White, hipertrofia ventricular e doença do sistema de condução.

3.1.2 Descrever as características clínicas, eletrocardiográficas, ecocardiográficas e de uma coorte familiar em portadores dessa doença.

3.2 SECUNDÁRIOS

3.2.1 Descrever as características das alterações genéticas de um sub-estudo.

3.2.2 Descrever as características das alterações eletrofisiológicas de um sub-estudo.

4. METODOLOGIA, MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo.

4.2 PERÍODO DO ESTUDO

Março de 2005 a março de 2013.

4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Adultos e crianças integrantes de uma família, naturais e procedentes de Passagem dos Teixeira, Bahia, mestiços, das classes C e D, usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), constituindo-se em uma mistura de caucasianos, negros e índios, de quatro gerações, com portadores da associação entre a síndrome de WPW, HV e/ou DSC.

4.3.1 Modo de recrutamento da população

Foi obtida uma amostra de conveniência de adultos e crianças, membros de uma mesma família composta em sua totalidade por residentes na região nordeste do Brasil, com menor nível socioeconômico e cultural, sendo em sua maioria alfabetizados, e com nível de escolaridade de primeiro e segundo grau. A família é natural e procedente do distrito de Passagem dos Teixeira, no Município de Candeias, com 3.176 habitantes (censo de 1/08/2010), cuja economia gira em torno da lavoura e localiza-se a uma distância 34 Km da Cidade de Salvador, no Estado da Bahia.

Os indivíduos foram atendidos no ambulatório do SUS, na área de cardiologia do Hospital São Rafael, em Salvador, Bahia. Trata-se de uma Instituição de caráter privado, que atende a um nível de população de classes sociais mais elevadas, mas que também possui um atendimento filantrópico. Além disso, os indivíduos foram atendidos em uma clínica de cardiologia do tipo privada, em Salvador. Os pacientes foram recrutados através de busca ativa por telefonemas e por demanda espontânea.

4.3.2 Definição da população estudada

- a) **População alvo:** todos os indivíduos pertencentes à família;
- b) **População acessível:** 60 indivíduos que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE);
- c) **População do grupo 1 (G1) :** pacientes que apresentaram pelo menos uma dessas características: sintomáticos, exame físico anormal, eletrocardiograma (ECG) e/ou ecocardiograma transtorácico (ECO) anormais;
- d) **População do grupo 2 (G2):** foram considerados indivíduos do G2 aparentemente normais, aqueles que eram assintomáticos, com exame físico, ECG e ECO normais.

4.4 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

4.4.1 Critérios de inclusão

- Pacientes componentes da família, que assinaram o TCLE.

4.4.2 Critérios de exclusão

- Pacientes portadores da Doença de Chagas.

4.5 DEFINIÇÕES E OPERACIONALIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS

4.5.1 Variáveis dependentes

4.5.1.1 **Morte súbita (MS)** – definida como morte natural introduzida por perda súbita da consciência no prazo de uma hora do início dos sintomas agudos em paciente previamente estável.

4.5.1.2 **Parada Cardiorrespiratória(PCR)** – cessação da respiração e dos batimentos cardíacos.

- 4.5.1.3 **Acidente isquêmico transitório/acidente vascular cerebral (AIT/AVC)** – descreve o déficit neurológico resultante da insuficiência de suprimento sanguíneo cerebral, podendo ser temporário (acidente isquêmico transitório, AIT) ou permanente, e tendo como principais fatores de risco a HAS, as cardiopatias e o diabetes mellitus (DM).
- 4.5.1.4 **Implante de Marcapasso (MP)** – dispositivos eletrônicos para o tratamento das bradicardia e taquiarritmias.
- 4.5.1.5 **Desfechos combinados (DC)**: quando existe um ou mais dos desfechos: MS, PCR, AIT/AVC ou MP.

4.5.2 Variáveis independentes

- a) **Clínicas**: idade, gênero, palpitação, tontura, mialgia, dor torácica, pré-síncope, síncope, dispneia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM) e tabagismo.
- b) **Eletrocardiográficas**: intervalo PR, duração dos complexos QRS, QTc, pausas $\geq 2,0$ segundos, taquicardia supraventricular (TSV), taquicardia ventricular (TV), fibrilação atrial (FA), flutter atrial (FLA), taquicardia atrial (TA), pausas, bloqueio átrio ventricular (BAV) de I, II e III grau.
- c) **Ecocardiográficas**: tamanho do átrio esquerdo (AE), espessura da PP e SIV, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).

4.5.2.1 Definições das variáveis clínicas

- a) **Síndrome de Wolff-Parkinson-White ou pré-excitação ventricular (WPW)**: portadores de ECG evidenciando o intervalo PR curto, onda delta, complexos QRS alargados e/ou alteração da repolarização ventricular e a presença de TSV.
- b) **Hipertrofia ventricular (HV)** – definido através da avaliação ecocardiográfica como o aumento da massa ventricular esquerda assimétrica difusa ou segmentar, sem dilatação de câmara, espessura do SIV ou da PP do ventrículo esquerdo maior que 13 mm. Espessura entre 11 e 13 mm, com ou sem relação entre SIV/PP $>1,3$, sem causa aparente e pode corresponder à forma incipiente.

- c) **Doença do Sistema excito condutor do coração (DSC):** interrupção total ou parcial da passagem da condução pelo sistema elétrico de condução do coração, ocasionando bradicardias, BAV ou bloqueios interventriculares.
- d) **Comorbidades:** pesquisados os diagnósticos de DM e HAS.
- e) **Tabagismo:** ato de consumir cigarros ou outros produtos que contenham tabaco, cuja droga ou princípio ativo é a nicotina. Categorizado como presente e ausente aqueles que pararam de fumar por um período mínimo de 6 meses. Considerado presentes e tabagismo atual ou antecedente.

4.5.2.2 Definições das variáveis eletrocardiográficas

4.5.2.2.1 Principais achados eletrocardiográficos: foram estudados os intervalos PR, a presença da onda delta, duração dos complexos QRS, alterações da repolarização ventricular, intervalo QT corrigido(QTc).

4.5.2.2.2 Principais arritmias avaliadas:

- a) **Fibrilação atrial (FA)** – taquiarritmia atrial caracterizada pela irregularidade nos intervalos R-R, presença de ondas “F” com frequência atrial maior que 300 bpm.
- b) **Flutter atrial (FLA)** – caracterizado pelo aumento da frequência atrial em torno de 300 bpm e a condução ventricular variável, sendo a proporção 2:1 a mais frequente, cujo foco está localizado na região do istmo, no átrio direito. Pode ser regular ou irregular.
- c) **Taquicardia atrial (TA)** - é uma taquiarritmia cuja frequência atrial é mais lenta que as duas acima descritas, menor ou a igual a 250 bpm e os focos podem estar localizados em ambos os átrios. Pode ser regular ou irregular, a amplitude e duração das ondas P estão diminuídas.
- d) **Taquicardia supraventricular (TSV)** – arritmia cujo foco está localizado acima das válvulas átrio ventriculares, podem ser mediadas pelas vias acessórias, pelo mecanismo de reentrada, quase sempre os complexos QRS são estreitos e regulares.

- e) **Taquicardia ventricular (TV)** – arritmia cujo foco está localizado nos ventrículos e caracteriza-se pela dissociação atrioventricular, complexos QRS alargados, frequência ventricular acima de 100 bpm.
- f) **Pausas sinusais** – manifestação eletrocardiográfica da DSC, pela ausência de batimento cardíaco. Pode corresponder a um bloqueio sinoatrial ou bloqueio atrioventricular. São consideradas significativas, as pausas $\geq 2,0$ segundos.
- g) **Bradicardia sinusal** – frequência cardíaca < 50 bpm na vigília.
- h) **Bloqueio atrioventricular (BAV)** – bradiarritmia patognomônica de lesão supra ou infra-hissiana, com ou sem dissociação atrioventricular. Os complexos QRS estão quase sempre alargados e com frequência ventricular baixa (< 50 bpm).

4.5.3 Avaliação bioquímica

Foram analisados os resultados laboratoriais anuais em todos os indivíduos da coorte. Os responsáveis pelo ambulatório de cardiologia, com atendimento na parte do Sistema Único de Saúde (SUS) do Hospital São Rafael, realizavam rotineiramente, a coleta dos exames laboratoriais (hemograma, glicemia, colesterol total e frações, triglicérides, hemoglobina glicada e sumário de urina) a cada três meses, ou quando se fizesse necessário. Além disso, todos os indivíduos realizaram três sorologias seriadas para a Doença de Chagas constando de: hemaglutinação, imunofluorescência e ELISA (enzyme-linked immunoabsorbent assay).

4.6 CARACTERÍSTICAS DO LOCAL DO ESTUDO E DA AMOSTRA

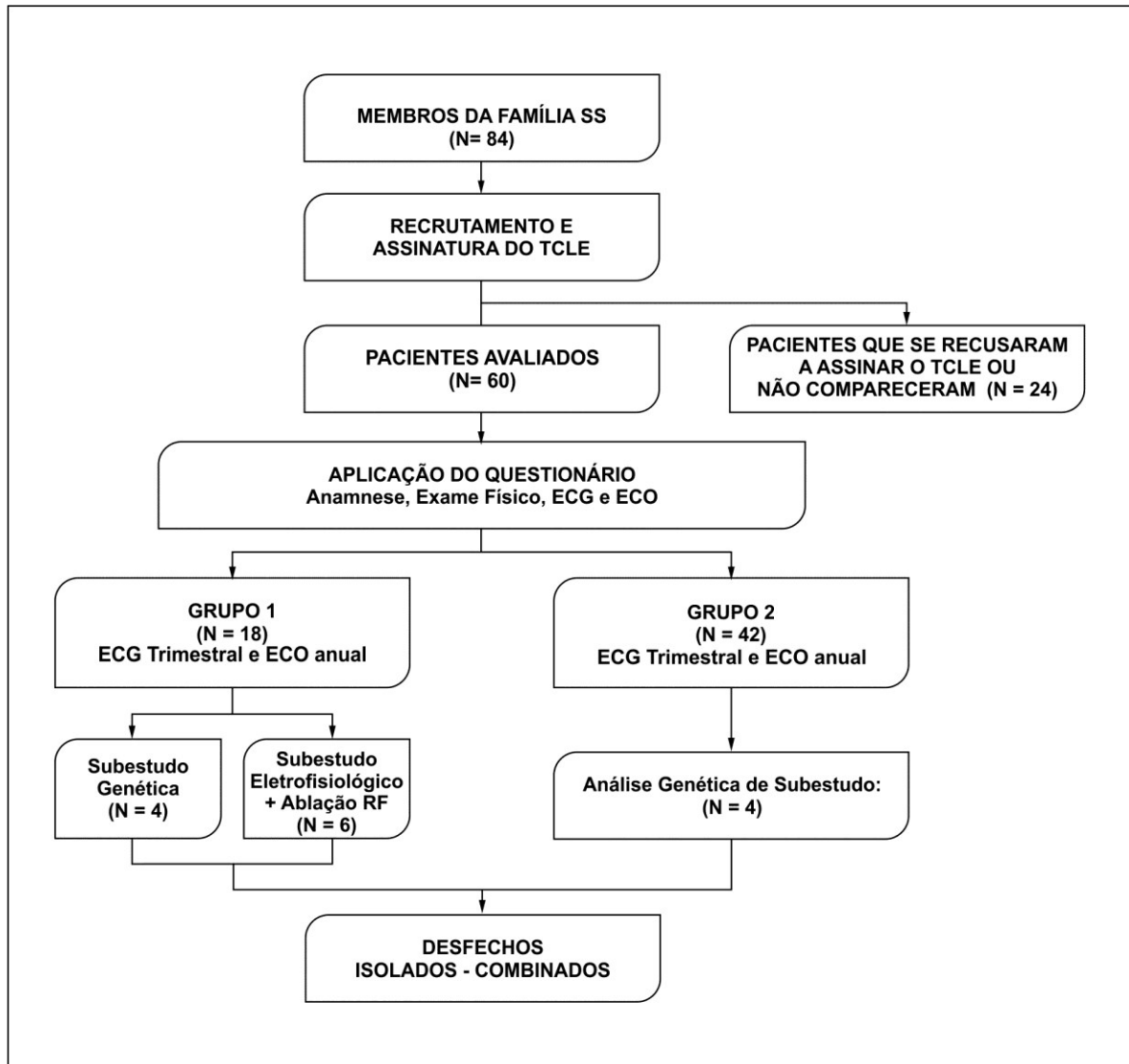
O estudo foi realizado no ambulatório de cardiologia do Hospital São Rafael de Salvador, de caráter privado, mas com assistência pelo SUS e em uma clínica de direito privado, que atende pacientes portadores de cardiopatias em geral, e em especial arritmias, com funcionamento em dois turnos, de segunda a sexta-feira.

Ambos os locais atendem pacientes que residem em Salvador e também originários de outros municípios, que não dispõem deste tratamento especializado.

Os pacientes com indicação para o estudo eletrofisiológico e ablação por radiofrequência (ARF), realizaram esse procedimento no setor de hemodinâmica do Hospital São Rafael.

4.7 PROCEDIMENTOS PARA SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES

Foi realizada uma palestra de sensibilização e esclarecimento sobre a doença, em um auditório do Hospital São Rafael de Salvador. Os pacientes considerados elegíveis foram questionados quanto ao interesse em participar do estudo; caso o paciente aceitasse participar após estes esclarecimentos, foi solicitada a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1). Todos os pacientes foram então submetidos a anamnese com o preenchimento de um questionário detalhado, exame físico, eletrocardiograma e ecocardiograma uni e bi dimensional com doppler colorido. A partir daí, todos os pacientes foram acompanhados a cada 3 meses com consultas cardiológicas, ECG e ECO anual, de acordo com a **Figura 2**.

Figura 2. Fluxograma de captação dos pacientes

4.8 PROCEDIMENTO PARA COLETA DOS DADOS

Os dados foram coletados pela pesquisadora. A coleta de dados se deu através de consultas ambulatoriais trimestrais, de todos os participantes da coorte através de:

4.8.1 Anamnese, exame físico e exames realizados

a) **Anamnese** foi realizada e dirigida, voltada para dados demográficos, sintomas e a ocorrência dos desfechos de morte súbita, AIT/AVC e implante de marcapasso, destacando os principais sintomas associados e a terapêutica para eles empregada. A ficha de coleta de dados foi preenchido de acordo com o Apêndice 2.

b) **Exame físico**

Realizado com medida de pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e voltado para detecção de alteração do ritmo cardíaco, cardiomegalia, presença de sopro cardíaco e sinais de insuficiência cardíaca sistólica.

c) **Eletrocardiograma de 12 derivações simultâneas trimestrais:**

Utilizou-se o eletrocardiógrafo da marca Micromed Model 300G (Louisville, KY), com 12 derivações simultâneas e eletrodos da marca M3, com nitrato de prata na região precordial, correspondente as derivações de V1 a V6 e nos membros (superiores e inferiores). Foi considerado intervalo PR curto, quando foi menor que 120 ms, QRS alargado, quando maior que 120 ms e QTc alongados e > 450 ms nas mulheres e > 470 nos homens.

d) **Ecocardiograma uni e bidimensional transtorácico:**

Todos os ecocardiogramas foram realizados por duas observadoras, utilizando o ecocardiógrafo uni e bidimensional com doppler colorido da marca modelo Vivid 7 GE Healthcare, Horten, Norway. Os exames foram realizados de acordo com as recomendações da Sociedade Americana e Brasileira de Ecocardiografia.³⁴ A aquisição das imagens bidimensionais foram realizadas na sequência do exame ecocardiográfico bidimensional. As imagens foram obtidas com o mesmo ecocardiográfico, empregando-se um transdutor matricial, estando o paciente em apneia expiratória.

As medidas foram realizadas em 3 ciclos cardíacos consecutivos, sendo os valores calculados pelas médias simples dessas medidas.

e) **Holter de 24h:**

Realizado para diagnóstico das arritmias nos pacientes que apresentaram sintomas compatíveis com síncope ou taquicardias sustentadas, pois possibilita a pesquisa da presença de arritmias supraventriculares e ventriculares, bem como

de bradiarritmias, sendo fundamental na estratificação de risco de morte súbita (MS).

Foram utilizados gravadores da marca DMI, com 3 derivações simultâneas, calibração fixada em 1 mV:10 mm, digitais e dotados de análise de vetorcardiograma, QTc e variabilidade de R-R, revisados pela autora deste trabalho. Cada paciente foi submetido à preparação para fixação na pele, de eletrodos revestidos com cloreto de prata, nas posições V1 – V5 e D2 e acoplados ao gravador. Para cada paciente foi fornecido um diário para anotação das intercorrências e sintomas.

4.8.2 Análise de sub-estudos

a) Estudo eletrofisiológico e ablação por radiofrequência:

Indicado em 6 pacientes de acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia, para identificar as causa das síncope e palpitações, utilizando a estimulação ventricular programada que consiste em: indução de taquiarritmias supra e ventriculares com um, dois e três extra estímulos aplicados no átrio direito e ventrículo direito. Foram realizadas as medidas dos intervalos basais do sistema de condução. Após a aplicação da energia de radiofrequência para tratamento das arritmias, foi realizado o teste da adenosina, para verificação da presença da via acessória. Para ablação por RF foram utilizados cateteres quadripolares com termistor de 4 mm, 8 mm e cateteres irrigados. Utilizou-se o aparelho da St Jude, modelo IRVINE, IBI-1500T7, Minnesota, St Paul, USA.

b) **Análise de genética:** realizada em 4 pacientes do G1 e 4 pacientes do G2, com o envio das amostras coletadas de sangue para o Instituto de Cardiologia em Quebec, Canadá. Amostras de 10 ml de sangue periférico foram coletadas em tubos de vidro lacrados e contendo o anticoagulante EDTA. Encaminhadas para o Canadá por via aérea em caixas especiais, de acordo com as normas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em Português e traduzido para o Inglês e Francês, conforme as leis vigentes no Brasil e no Canadá. A análise genética foi realizada no Instituto de Cardiologia de Montreal, com o sequenciamento direto de todas as conexões codificantes do gene PRKAG2(CCDS5929). O DNA foi isolado a partir de leucócitos do sangue

periférico, utilizando-se um kit comercial (Gentra System, Puregene, Minneapolis, MN, EUA). Os limites exons e intron-exon de PRKAG2 foram analisados por meio do sequenciamento direto. A pesquisa de mutações foi realizada por sequenciamento direto de todos os exons de codificação e de acompanhamento das seqüências intrônicas do gene PRKAG2 (CCDS5928).

Produtos de reação da polimerase em cadeia foram purificados usando um reagente comercial (ExoSAP-IT, Corporação USB, Cleveland, OH, EUA) e foram diretamente sequenciados em ambas as direções utilizando o aparelho ABI PRISM 3130XL automatic DNA Sequencer (Applied Biosystems-Life Technologies).

Variações genéticas foram consultadas no banco de dados Human Gene Mutation (<http://www.biobase-international.com/product/hgmd>).

O alinhamento entre diferentes espécies foi realizado utilizando a base de dados UniProt (<http://www.uniprot.org/>) para identificar a conservação da região que inclui a variação genética. A possível patogenicidade da alteração foi consultada “in silico”, usando o banco de dados do Condel (score consenso DEleteriousness de SNVs missense – <http://bg.upf.edu/condel/analysis>). As frequências alélicas foram consultadas no Exome Variant Server (<http://evs.gs.washington.edu/EVS/>). O banco de dados dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>) e 1.000 dados de variantes de genomas (<http://browser.1000genomes.org/>) também foram consultados para identificar variações genéticas comuns e em populações saudáveis.

4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

4.9.1 Hipótese nula (H_0)

As distribuições dos potenciais preditores de eventos fatais e não fatais são semelhantes nos dois grupos.

Expressa como $H_0: RR=1$

4.9.2 Hipótese alternativa (H_a)

Os fatores preditores de eventos fatais e não fatais no grupo portador da síndrome do PRKAG2, são diferentes do grupo 2.

Expressa como: $H_1: RR \neq 1$

4.9.3 Estatística descritiva

As variáveis categóricas foram expressas em percentagens, enquanto as variáveis contínuas foram expressas como média e/ou desvio padrão (DP), medianas e intervalo interquartil (IIQ) de distribuição não normal. O teste de Shapiro-Wilks foi utilizado para testar a normalidade das variáveis.

4.9.4 Testes inferenciais estatísticos

As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do qui-quadrado e na sua impossibilidade, o teste exato de Fisher, para comparar grupos, em relação a variáveis dicotômicas. Para as variáveis quantitativas foi empregado o teste t Student na sua impossibilidade, foi utilizado um teste não paramétrico de Mann-Whitney para a comparação entre os grupos. A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

A análise de sobrevida e demais desfechos ao longo do acompanhamento foram avaliados através das curvas de Kaplan-Meier, comparativas entre indivíduos do G1 e G2 e nos indivíduos do G1, foram comparados os desfechos em relação às diversas variáveis. Utilizou-se o teste de Log-Rank para fazer a comparação entre os grupos.

Em relação aos potenciais preditores independentes foi realizada a análise multivariada de Coe Entraram para a análise as variáveis cujo modelo uni variado apresentaram significância $\leq 0,10$. Foi considerada preditora independente, a variável que permaneceu com significância de $p < 0,05$. Os resultados foram expressos sob a forma de Hazard Ratio com os respectivos intervalos de confiança de 95%.

4.9.5 Programa estatístico

As análises foram conduzidas com o programa estatístico SPSS versão 14.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) e R 2.15.2. (2013).

4.10 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto atendeu aos postulados da Declaração de Helsinque. Todos os pacientes leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, segundo as normas de Resolução Conselho Nacional de Saúde para a pesquisa em seres humanos nº 196 de 1996 e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Rafael nº 03/10 (Anexo B) e pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública nº 165.803 credenciados pelo Conselho Nacional de Ética e Pesquisa. (Anexo A).

5. RESULTADOS

5.1 DADOS GERAIS DA AMOSTRA

Em um total de 84 indivíduos pertencentes à coorte, 24 foram excluídos, permanecendo 60 (71,4%) que foram estudados no período março de 2005 a março de 2013. Contudo, o levantamento das informações foi baseado na história de vida de todos os indivíduos. A Tabela 1 mostra as características demográficas e clínicas da amostra. A coorte é composta de indivíduos jovens, com idade média de $27,4 \pm 16,2$, não brancos (100%), com nível de escolaridade primária e secundária, hipertensos 12 (20%), com poucos tabagistas 4 (4,6 %), diabéticos 3 (5%) e com discreto predomínio de homens 37 (53%).

Do total de 60 indivíduos estudados, 18 (30%) foram considerados do G1 e destes, 11(18,3%) apresentaram WPW associado a HV e DSC, 6 (10%) WPW isolado e 1 (1,6 %) HV isolada.

Os principais sintomas foram: palpitação 17 (28,3%), tontura 14 (23,3%), dispneia 14 (23,3 %), síncope 14 (23,3%), dor torácica 13 (21,7 %), mialgia 2 (3,3%), pré-síncope 13(21,7%), síncope 14(23,3%). Os sintomas palpitação, tontura e síncope foram importantes e precederam as três paradas cardiorrespiratórias documentadas eletrocardiograficamente.

Ao exame físico, só foram observados sopros cardíacos de graus variados, na população de acometidos em 8 (44,4%) no foco mitral, do tipo sistólico e 5 (27,8%) em foco aórtico do tipo diastólico.

Os principais achados eletrocardiográficos foram: bradicardia 17(28,3%), taquicardia paroxística supraventricular 14(23,3%), pausas 6 (10%), intervalo PR curto com onda delta 3(5%) morfologia de BRD 9(15%), morfologia de BRE 7(11,5%), FA 8(13,3%) FLA 8(13,3%), TA 7(11,7%), BAV total 2(3,3%), TV não sustentada 1 (1,7 %). As principais medidas ecocardiográficas foram: AE: $33,2 \pm 8,5$, PP: $10 \pm 8,5$, SIV: $11 \pm 7,6$ e a FEVE: $72 \pm 8,8$, conforme a **Tabela 1**.

Tabela 1. Características demográficas, clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas.

	(N=60)
Idade (anos)	27,4 ± 16,2
Cor: não branca	60 (100)
Gênero: masculino	37(53)
WPW+ HV	11 (18,3)
WPW isolada	6 (10,0)
HV isolada	1 (1,6)
Palpitação	17(28,3)
Dor torácica	13(21,7)
Pré-síncope	13 (21,7)
Síncope	14(23,3)
Dispneia	14(23,3)
Tontura	14(23,3)
Mialgia	2 (3,3)
HAS	12(20,0)
Diabetes Mellitus	3(5,0)
Tabagismo	4(4,6)
BAV total	2(2,3)
Bradycardia	17(28,3)
Pausas	6(10,0)
PR curto e onda delta isolada	3(5,0)
TPSV	14(23,3)
TV	1(1,7)
Morfologia de BRD	9(15,0)
Morfologia de BRE	7(11,5)
Fibrilação atrial	8(13,3)
Flutter atrial	8(13,3)
Taquicardia atrial	7(11,7)
Átrio esquerdo	33,2 ± 8,5
Parede posterior	10,0 ± 8,5
Septo interventricular	11,0 ± 7,6
Fração de ejeção do VE	72,0± 8,8

BRD= bloqueio do ramo direito; BRE= bloqueio do ramo esquerdo; CH = cardiomiopatia hipertrófica; DP= desvio padrão; EV = eventos combinados (PCR+AIT/AVC + marcapasso; HAS = hipertensão arterial sistêmica; AIT/AVC = acidente vascular cerebral isquêmico transitório/ acidente vascular cerebral; PR=intervalo da onda P ao complexo QRS no eletrocardiograma; TPSV= taquicardia supraventricular; TV= taquicardia ventricular; PCR = parada cardiorrespiratória; WPW = Síndrome de Wolff-Parkinson-White. Medidas em médias, desvios padrões (DP) e percentuais.

O heredograma da família de quatro gerações evidenciou uma doença de caráter hereditário, do tipo autossômica dominante. Dos 84 indivíduos pertencentes à coorte, 18 eram do G1.

Os quadrados simbolizam o sexo masculino e círculos, o sexo feminino. Em branco estão representados os indivíduos aparentemente saudáveis do GII e em preto, os portadores da doença do GI, com WPW associado à HV, o que constituiu a maioria desse grupo.

Os pontilhados identificam os portadores de hipertrofia ventricular isolada (III. 25), as listras verticais identificam a presença de WPW isolado.

A estrela identifica os indivíduos portadores de alterações no desenvolvimento físico e mental. Os traços inclinados identificam os pacientes do GI que apresentaram MS, conforme a **Figura 3**.

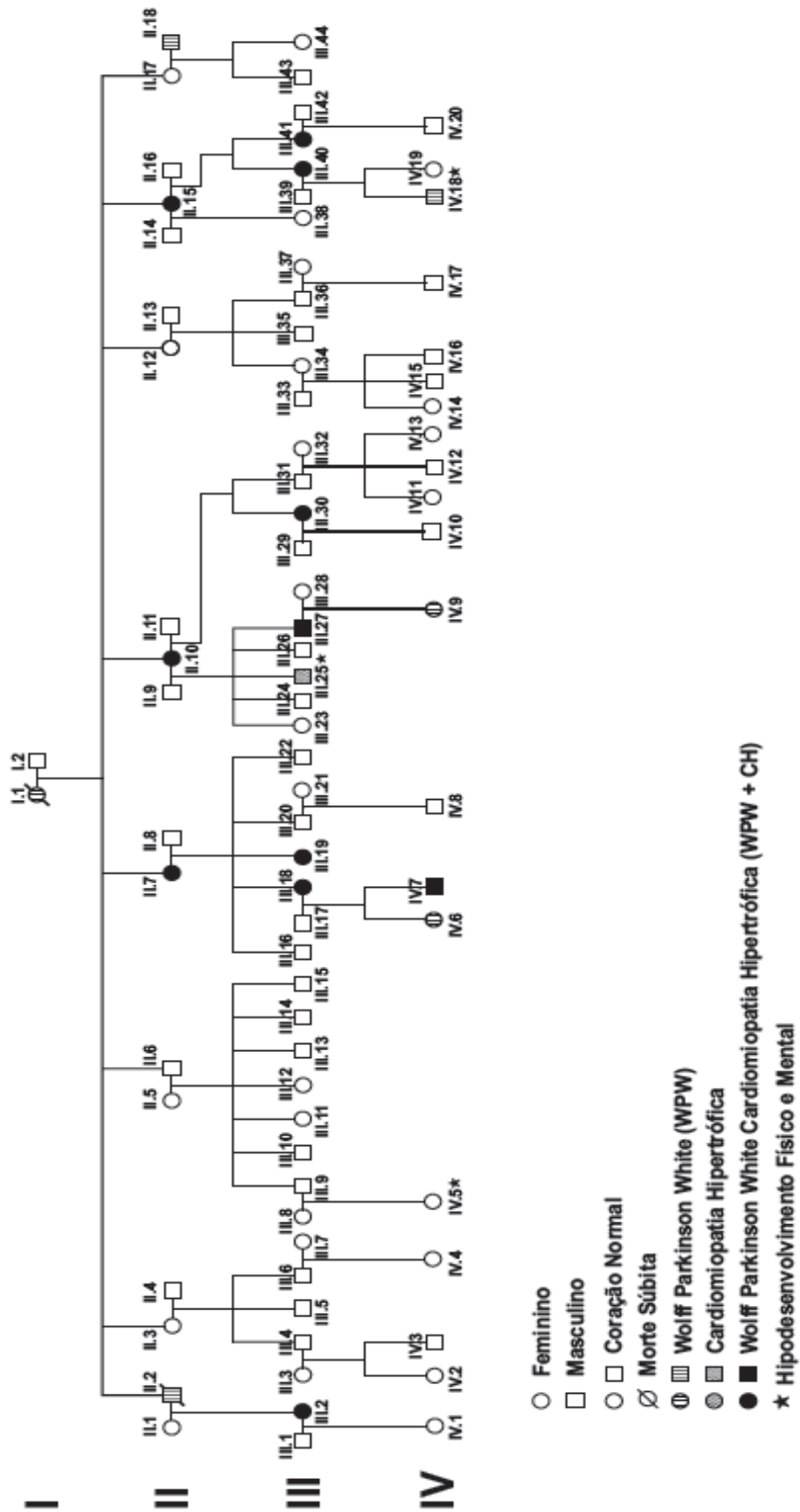


Figura 3. Heredograma da Família SS

O início da sintomatologia começou ainda na infância, intensificando-se com o aumento da idade, bem como as complicações.

Na primeira e segunda geração os pacientes I. 1 e o paciente II.4, apresentaram morte súbita precedida por crises de palpitação, aos 37 e 27 anos de idade, respectivamente. Ambos tinham o diagnóstico eletrocardiográfico da Síndrome de Wolff-Parkinson-White. O paciente II. 20 portador de WPW morreu em decorrência de um acidente automobilístico. Com isso, sobreviveram 15 pacientes do G1s.

Dos 15 pacientes do G1 e sobreviventes, 14 são portadores de WPW familiar e o paciente III. 45 só apresentou HV associada a DSC.

Na segunda geração, os pacientes II. 9, II,12 e II,17, são portadores de HV, WPW e DSC e todas possuem marcapasso. A paciente II. 12 apresentou parada cardiorrespiratória aos 51 anos de idade, durante implante do eletrodo atrial do marcapasso, é portadora de hipertensão arterial sistêmica severa, dislipidemia e já apresentou um episódio de AIT/AVC aos 55 anos de idade.

Na terceira geração, o paciente III. 47 , portador de WPW, HV , DSC , apresentou PCR duas vezes, aos 16 e 20 anos de idade. Foi submetido a implante de MP de dupla câmara aos 22 anos de idade. O paciente III. 45 é portador de HV importante, DSC, MP de dupla câmara, disartria, déficit intelectual e hipodesenvolvimento físico.

As pacientes III. 22, III.38 III.50, III.58 e III.61, são portadoras de WPW e HV e FA intermitente. Observou-se AIT nas pacientes III. 22 e III.58, que por sua vez apresentaram também DM não insulino dependente e HAS.

Na quarta geração, os asteriscos (IV. 68 e IV. 82) identificam os pacientes que apresentaram alterações da fala, hipodesenvolvimento físico e baixo déficit intelectual. A paciente de número IV. 69 possui o diagnóstico de autismo detectado à partir dos 2 anos de idade, além de surdez, hipodesenvolvimento físico para a idade. O menor IV. 82 é portador de WPW isolado, sem alterações ecocardiográficas de hipertrofia, disartria, hipodesenvolvimento físico e intelectual, diminuição da audição, tontura e mialgia sem alteração das enzimas musculares. Queixa-se de palpitação e pré-síncope durante esforço, correlacionado com taquicardia supraventricular sustentada. A paciente IV. 70 apresentou síncope com 8 meses de idade, é portadora de WPW e pausas menores que 2,0 segundos no Holter de 24h. O paciente IV. 71 apresentou o primeiro episódio de síncope aos 8 anos de idade e atualmente está cursando com bradicardia sinusal, em avaliação para implante de MP.

5.2 DESCRIÇÃO DOS INDIVÍDUOS DO GRUPO 1

A idade média dos pacientes do G1 foi de $29,5 \pm 15,9$ anos, variando entre 8 meses e 57 anos, sendo 4(22%) tabagistas, 3 (17%) diabéticos, 8(44%) hipertensos, 11(18,3 %) eram portadores de WPW associado à HV, 6 (10%) apresentaram WPW isolado e 1(1,7%) apresentou HV isolada.

Foram observados os seguintes sintomas: palpitação 16(89%), dor torácica 12(67%), dispneia 13(72 %), tontura 13(72%), mialgia 2 (11%), pré-síncope 13 (72%), síncope 15(83%).

A evolução eletrocardiográfica evidenciou bradicardia sinusal 13(72%) com as seguintes medianas: PR = $90 \pm 349,6$ ms, QRS = $115 \pm 340,3$ ms, QTc = $429 \pm 228,1$ ms. Foram observadas as seguintes taquiarritmias: TSV 14 (78%), FA 8(44%), FLA 8(44%), TA 6(33%), TV 1(1,7%). Presença de dois BAV no paciente III. 47 aos 22 anos de idade e a paciente III.50 aos 36 anos de idade, com perda da pré-excitação ventricular.

A evolução ecocardiográfica evidenciou as seguintes medianas: AE = $38,5 \pm 9$, PP = $12,7 \pm 4,1$, SIV = $14,3 \pm 4,7$ FE = $66,6\% \pm 12,3$, insuficiência mitral moderada 2(4,8%). Hipertrofia ventricular esteve presente em 12 (67%). Houve predominância de hipertrofia septal assimétrica, acometendo mais o SIV alto e médio, com 6 (33%) portadores de obstrução da via de saída do VE do tipo dinâmica.

5.3 DESCRIÇÃO DOS INDIVÍDUOS DO GRUPO 2

A idade média foi de $26,4 \pm 16,5$, variando entre 8 meses e 64 anos, sendo 25 (59,5%) do sexo masculino. Durante os 8 anos de acompanhamento não ocorreram desfechos fatais ou não fatais no grupo 2. Foram observados os seguintes achados: 33 (78,6%) eram casados, 2 (4,8%) tabagistas, 4 (9,5%) hipertensos e nenhum diabético. Os sintomas referidos foram: dor torácica 1 (2,4%), dispneia 2 (5 %) e tontura 2 (5%).

A evolução eletrocardiográfica evidenciou: bradicardia sinusal em 4(9,5%) indivíduos, sem sinais de pré-excitação ou BAV. A mediana dos intervalos eletrocardiográficos foi: intervalos foram: PR = 348 ms, QRS = 80 ms, QTc = 360 ms. Não foram observadas taquiarritmias. Apenas 1 (2,4%) paciente apresentou BRD.

A evolução ecocardiográfica evidenciou as seguintes medianas: AE = $31,4 \pm 7,1$ mm, PP $8,9 \pm 2,4$ mm, SIV = $9,8 \pm 8,3$ mm, FE = $74,5 \pm 5,5$ %, insuficiência mitral leve 2 (4,8%). Nenhum indivíduo evoluiu com sinais de HV.

5.4 ESTUDO COMPARATIVO ENTRE OS GRUPOS:

Ao analisarmos a Tabela 2, observamos que não existiu diferença significativa em relação às variáveis idade, sexo, presença de TV, tamanho do AE e espessura da PP ao ecocardiograma, todas as demais variáveis avaliadas, apresentaram diferença estatisticamente significativa, quando comparamos os indivíduos do G1 em relação dos indivíduos do G2.

Nos indivíduos do G1 predominaram as seguintes variáveis de sintomatologia (palpitação, dispneia, tontura, mialgia, dor torácica, pré-síncope, síncope) e os fatores associados: HAS, DM e tabagismo, que contribuíram para uma maior incidência de eventos.

Quando comparamos as medidas eletrocardiográficas entre os indivíduos do G1 e G2, observamos que os indivíduos do G1 apresentaram o intervalo PR mais curto, os complexos QRS mais alargados, intervalo QTc mais longo. Os BAV só estiveram presentes nos indivíduos do G1 bem como as bradi e taquiarritmias.

Com relação às variáveis ecocardiográficas, os indivíduos do G1 apresentaram uma menor FEVE e uma maior espessura do SIV em relação aos indivíduos do G2, conforme a **Tabela 2**.

Tabela 2. Estudo comparativo entre os indivíduos do G1e G2

	G1 N = 18	G2 N = 42	P
Idade: anos	29,5 ± 15,9	26,4 ± 16,5	0,794
Sexo Feminino	11,0 (60)	17,0 (40)	0,167
Tabagismo	4,0 (22)	1,0 (2,4)	0,025
Palpitação	16,0 (89)	NH	<0,001
Dispneia	13,0 (72)	2,0 (5)	<0,001
Tontura	13,0 (71)	2,0 (5)	<0,001
Mialgia	2,0 (11)	NH	<0,001
Dor torácica	12,0 (67)	1,0 (2,4)	<0,001
Pré-síncope	13,0 (72)	NH	<0,001
Síncope	15,0 (83)	NH	<0,001
HAS	8,0 (44)	4,0 (9,5)	0,013
DM	3,0 (17)	NH	0,014
Intervalo PR	85,0 ± 7,0	129,0 ± 38,2	<0,001
Complexos QRS	114,0 ± 29,7	82,0 ± 28,3	<0,001
QTc	454,0 ± 36,1	358,0 ± 53,9	<0,001
BRD	8,0 (44)	1,0(2,4)	<0,001
BRE	7,0 (39)	NH	<0,001
Bradicardia	13,0 (72)	4,0 (9,5)	<0,001
Pausas	6,0 (33)	NH	<0,001
Fibrilação atrial	8,0 (44)	NH	<0,001
Taquicardia atrial	6,0 (33)	NH	<0,001
Flutter atrial	8,0 (44)	NH	<0,001
Taquicardia supraventricular	14,0 (78)	NH	<0,001
Taquicardia ventricular	1,0 (1,7)	NH	0,30
BAV total	2,0(11)	NH	<0,001
Átrio esquerdo	38,3 ± 9,0	31,4 ± 7,1	0,103
Parede posterior	12,7 ± 4,1	8,9 ± 2,4	0,085
Septo interventricular	14,3 ± 4,7	9,8 ± 8,3	0,011
Fração de ejeção	66,6 ± 12,3	74,5 ± 5,5	0,011

BRD = bloqueio do ramo direito, BRE = bloqueio do ramo esquerdo, DM = diabetes mellitus, DP = desvio padrão, HAS = hipertensão arterial sistêmica, GI = grupo de indivíduos portadores da doença, GII = indivíduos aparentemente saudáveis, NH = não houve QTc = intervalo QT corrigido. Medidas em médias, desvios padrões (DP) e percentuais.

5.5 ACHADOS ELETROCARDIOGRÁFICOS

Durante o acompanhamento de 8 anos, o grupo 2 apresentou bradicardia em 4 (9,5%) e 1(2,4%), todos as demais variáveis clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas, permaneceram normais.

Observamos o padrão progressivo de alterações eletrocardiográficas nas crianças do G1 com intervalo PR curto e onda delta inicialmente isolados. Posteriormente, a partir dos dez anos de idade, ocorreu o desenvolvimento de morfologia de bloqueios intraventriculares com alargamento dos complexos QRS e taquicardias supraventriculares.

O intervalo PR foi menor no grupo do G1($85 \pm 7,0$) ($p = 0,001$) em relação ao G2 ($129 \pm 38,2$) ($p = 0,001$), os complexos QRS foram mais alargados no grupo 1 ($114 \pm 36,1$) e no G2($82 \pm 28,3$)($p = 0,001$), o intervalo QT corrigido foi superior no do G1($358 \pm 53,9$) ($p = 0,001$).

Dos 15 indivíduos do G1 sobreviventes, 8(44,4%) apresentaram padrão de BRD e 7 (38,9%)o padrão de BRE em 8 (44,4%) Essa variação na morfologia deve-se à presença da pré-excitação, que simula as morfologias de distúrbio da condução intraventricular, de acordo com a localização de cada via acessória e o grau de condutibilidade.

O paciente III. 45 que é portador de HV isolada, apresentou o intervalo PR curto durante todo o período de acompanhamento ($PR=0,09s$) associado a bloqueio do ramo direito, mas sem onda delta evidente. Nunca apresentou TSV e as queixas de tontura associado à síncope correlacionaram-se com bradicardia sinusal severa (30 bpm). Por este motivo, foi submetido a implante de MP de dupla câmara. O mesmo se recusou a ser submetido ao estudo eletrofisiológico.

As **Figuras 4 e 5** mostram o aspecto eletrocardiográfico desses pacientes, com onda delta evidente, complexos QRS aberrantes e alargados, intervalo PR curto, além do padrão de bloqueio intraventricular (BRD e BRE). Observamos também a presença de ondas T bífidas em 8 (44,4%) pacientes e QTc prolongado com média de $509 \pm 228,14$ ms.



Figura 4. Padrão eletrocardiográfico de BRD.

Paciente III. 47 ♂ 16 anos, queixa de palpitação ao jogar futebol. O estudo eletrofisiológico confirmou a presença de uma via acessória lateral esquerda.



Figura 5. Padrão eletrocardiográfico de BRE

Paciente II. 17, sexo ♀, 32 anos portadora de via acessória do tipo Mahaim e HV.

As arritmias encontradas apenas no G1 foram: TV 1 (5,6%) FA 8(44%), TA 6(33%), FLA 8(44%), BAV do I grau 1 (5,6 %) BAV de II grau Mobitz tipo I 1 (5,6 %), BAV 2:1 em 1 (5,6%) e BAVT em 2 (11%).

5.6 ACHADOS ECOCARDIOGRÁFICOS

A população do G2 permaneceu sem sinais de hipertrofia durante todo o período de acompanhamento. Na população do G1, os exames que inicialmente eram normais, passaram a apresentar o padrão de remodelamento hipertrófico, com aumento da espessura da parede posterior e do SIV a partir da segunda década de vida. Nenhum paciente apresentou medida de PP ou SIV > 30 mm, conforme o **Quadro 1**.

	MIN	MÁX	MEDIANAS
FE	49	83	66,3±8,9
AE	16	57	38,2± 10,5
PP	4	20	13,1±4,9
SIV	4	21	16±4,9

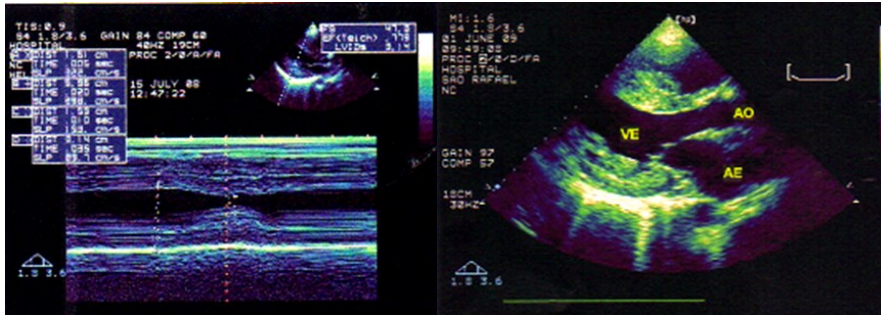
Quadro 1. Achados ecocardiográficos nos indivíduos do G1.

O G1 evidenciou predominantemente o padrão hipertrófico septal assimétrico, não obstrutivo, acometendo principalmente a região alta e média do SIV com função sistólica preservada, conforme o quadro 1. Dois pacientes do G1 desenvolveram disfunção sistólica ventricular esquerda, aos 22 (III. 47) e 34 anos (III. 22) de idade respectivamente, devido à taquicardiomiopatia; secundário a FLA com condução AV 2:1. Após o tratamento através de cardioversão elétrica, furosemida, carvedilol e espironolactona, a FEVE normalizaram-se em ambos os casos.

À exceção da FEVE, as demais variáveis ecocardiográficas não apresentaram diferença significativa. Observamos também a presença de insuficiência mitral leve a moderada e insuficiência tricúspide leve a moderada, nos indivíduos do G1. Duas crianças (11%) portadoras de WPW sem evidência de HV apresentaram forame oval patente. As manifestações de HV estiveram ausentes na infância e foram observadas a partir dos 10 anos de idade em todas as crianças estudadas.

Observou-se um predomínio de HV esquerda no G1 com significância estatística, em relação ao SIV cuja média foi de $16 \pm 4,9$ ($p = 0,011$), bem como a FEVE que foi menor no grupo $G166,3 \pm 8,9$ ($p = 0,011$).

A **Figura 6** mostra o aspecto ecocardiográfico de uma paciente portadora de WPW e hipertrofia do VE com predomínio da região septal alta e média.



AB

Figura 6. Padrão ecocardiográfico dos indivíduos do G1

A = incidência em modo M.B corte para-esternal esquerdo.

Paciente III. 38 do sexo ♀, 32 anos, portadora de HV.

A idade está relacionada à penetrância do padrão ecocardiográfico de remodelamento hipertrófico, que só foi observado do ponto de vista da imagem, na adolescência.

Logo, a ausência de hipertrofia ao ecocardiograma não afasta o seu desenvolvimento subsequente.

5.7 ANÁLISES DE SUB-ESTUDOS

5.7.1 Estudo eletrofisiológico e ablação por radiofrequência

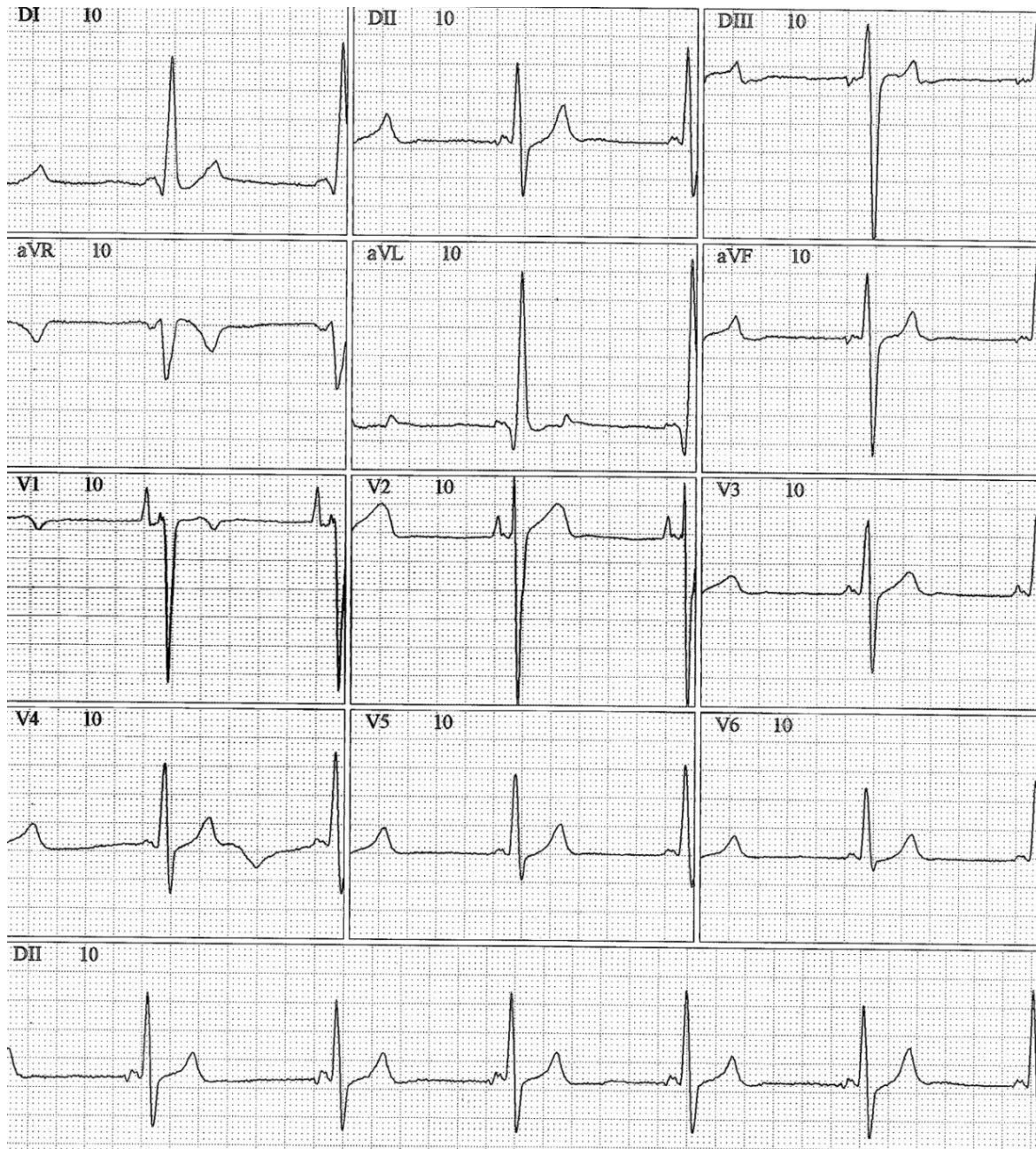
Foram realizados 6 estudos eletrofisiológicos com indicações de acordo com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia, nos pacientes (II. 7, II. 10, III. 2, III. 8, III. 19, III.27 e III.30). Todos os pacientes eram portadores de crises de TSV refratária ao tratamento clínico com drogas antiarrítmicas e possuíam a associação de via acessória com FA, o que pode ocasionar MS.

Dos 6 estudos eletrofisiológicos, foram diagnosticadas 8 vias acessórias, sendo que 2 pacientes apresentaram duas vias acessórias do tipo Mahaim, ou seja, com condução anterógrada decremental. As localizações das vias acessórias submetidas à ablação por RF com sucesso, foram: póstero-lateral direita (1), póstero-lateral esquerda (1), lateral esquerda

(1), lateral direita (1), ântero-septal direita (1), pósteroseptal direita submetidas e ablação por RF com sucesso. A ablação por RF foi sem sucesso em duas vias acessórias eram do fascículo ventriculares ou nodo fasciculares.

A figura 6 mostra o aspecto eletrocardiográfico de uma paciente de 25 anos portadora de WPW e HV, que foi submetida a estudo eletrofisiológico e ablação por RF da via acessória com sucesso. Houve mudança na morfologia de BRE (via ântero-septal direita) para BRD e aumento do intervalo PR, pós-aplicação da energia de RF, porque a condução anterógrada deixou de existir através da via acessória, passando a conduzir exclusivamente pelo nó AV, conforme as **Figuras 7 e 8**.

Figura 7. ECG realizado antes da ablação por RF:



Morfologia de BRE antes da ablação por RF. Intervalo PR curto e onda delta.

Paciente III. 18, do sexo ♀ 25 anos, portadora de via acessória póstero-lateral direita.



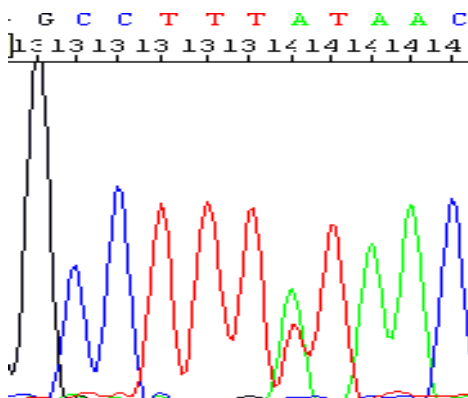
Figura 8. ECG realizado após a ablação por RF:

5.7.2 Análise genética

A análise genética de 8 pacientes demonstrou que o sequenciamento revelou que quatro indivíduos do G2 apresentaram resultados normais, enquanto uma variação genética de significado desconhecido foi detectada no gene PRKAG2 (c.869^a > T, p.K290I) em todos os quatro indivíduos do G1. O alinhamento entre as espécies e os bancos de dados “in silico” prevê que essa nova mutação p.K209I_PRKAG2 seja deletéria. Além disso, esta nova mutação, não foi identificada em quaisquer bases de dados globais da população, quer como uma variante comum ou rara, conforme a **Figura 9**.

Figura 9. Análise genética.

A: Eletroesferograma mostrando a nova sequência inversa c.869^a > T (p.K290I) no gene PRKAG2. Tripleto (Lisina, Lys, K) e a alteração (Isoleucina, Ile, I).



B Sequenciamento da mutação genética

241	GMLEKLEFEDEAVEDESESGVYMRFMRSKCYDIVPTSSKLVVFDTTLQVKKAFFALVANG	300	Q9UGJ0	AAKG2_HUMAN
197	GMLEKLEFEDE-VEDESESGVYMRFMRSKCYDIVPTSSKLVVFDTTLQVKKAFFALVANG	255	Q5R4S0	AAKG2_PONAB
1	-MLEKLEFQEE--EDSESGVYMRFMRSKCYDIVPTSSKLVVFDTTLQVKKAFFALVANG	57	Q6V7V4	Q6V7V4_RAT
				*
			Q6V7V4	Q6V7V4_RAT
			Q9UGJ0	AAKG2_HUMAN
			Q5R4S0	AAKG2_PONAB

B: Alinhamento de sequências Múltiplas e Taxonomia. Conservação do aminoácido alterado na p.K290I variação genética. O asterisco indica a posição do aminoácido alterado.

5.8 OUTROS ACHADOS

Identificamos seis pacientes com alterações dignas de relato, porque não encontramos tais achados na literatura:

- 5.8.1 Hipodesenvolvimento físico.
- 5.8.2 Hipodesenvolvimento intelectual.
- 5.8.3 Alterações da fala.
- 5.8.4 Surdez.
- 5.8.5 Autismo.
- 5.8.6 Hiperatividade.
- 5.8.7 Aborto espontâneo.
- 5.8.8 Mortes prematuras de recém-nascidos.

Paciente III. 45, ♂, 28 anos atualmente, portador de hipertrofia ventricular isolada do tipo médio basal com função ventricular sistólica preservada (FE 64%), MP artificial de dupla câmara implantado aos 26 anos de idade. Em relação aos familiares, apresenta hipodesenvolvimento físico, 150 cm, 47 Kg. Começou a andar independentemente com 24 meses de idade e apresentou crises convulsivas desde os 7 anos de idade. Possui disartria, estrabismo convergente, dificuldade para se expressar, mas entende o que se fala. Não conseguiu aprender a ler ou escrever.

Paciente IV. 69, ♀, 4 anos atualmente, possui diagnóstico de autismo e surdez bilateral, diagnosticado a partir dos 2 anos de idade. O exame físico é normal, bem como ECG e ECO. Encontra-se em uso de oxcarbamazepina e periciazina. Possui também um quadro clínico de hiperatividade.

Paciente IV. 82 18 anos atualmente, portador de WPW, 1,65 cm, 47 Kg, que apesar de ter tido acesso à escola, não conseguiu se alfabetizar, possui disartria e dificuldade para o entendimento de uma oratória. Possui quadro de hiperagitação e hipoacusia. Encontra-se atualmente em tratamento especializado com psicólogos, fonoaudiólogos e terapeutas ocupacionais.

Mortes de recém-nascidos e aborto:

A paciente **II. 9** portadora de WPW e HV referiu a morte prematura de um recém nascido, do sexo masculino, no terceiro mês de nascido, de causa desconhecida e um aborto espontâneo aos 2 meses de gestação.

A paciente **III. 38**, filha da paciente acima descrita (**II.9**), referiu-se a um aborto espontâneo de feto do sexo feminino, no segundo mês gestacional e a morte de causa desconhecida em um recém-nascido do sexo masculino, no terceiro mês de vida e cujo parto foi cesariano. Segundo a genitora essa criança nasceu com baixo APGAR, aceitava mal a dieta desde os primeiros de vida e tinha baixo peso.

A paciente **II. 12** referiu uma recém-nascida do sexo feminino que apresentou morte de causa indeterminada aos 6 meses de vida.

Não há relato da realização de necropsia nas crianças que apresentaram mortes precoces ou de avaliação cardiológica.

5.9 DESFECHOS

Os principais desfechos isolados observados nos indivíduos do G1 foram: MS, PCR recuperada, AIT/AVC e implantes de MP.

Desfechos combinados: quando apresentou um ou mais que um dos desfechos: MS, PCR, AIT/AVC e ou MP conforme a **Tabela 3**.

Nenhum paciente do grupo 2 apresentou desfechos durante os 8 anos de acompanhamento.

Tabela 3. Frequência dos desfechos em portadores da Síndrome do PRKAG2

Desfechos	N (%)
Morte Súbita	2 (11%)
Parada cardiorrespiratória recuperada (episódios)	3 (17%)
AIT / AVC	4 (22%)
Implantes de marcapasso	6 (33%)
MS + PCR	4 (22%)
Eventos combinados	9 (50%)

AIT/AVC = acidente isquêmico transitório/acidente vascular cerebral, MS = morte súbita, PCR = parada cardiorrespiratória.

Entre pacientes do G1, MS e PCR ocorreram em 4 (22,2%),AIT/AVC em 4 (22%)%, enquanto nos pacientes do G2 esses achados foram nulos ($p = 0,002$). Os implantes de MP foram realizados em 6 (33,3%) e nenhum implante foi realizado nos indivíduos do G2.

A sobrevida foi menor no G1, quando comparados aos indivíduos do G2 (50% versus 0% respectivamente com ($p = 0,0001$)).

5.9.1 Morte Súbita

Dois pacientes do G1 apresentaram MS sendo uma mãe (I. 1) e filho (II. 2) aos 37 e aos 27 anos respectivamente. Ambos tinham o diagnóstico clínico e eletrocardiográfico da Síndrome de WPW, associado a crises frequentes de palpitação, antes do evento fatal.

5.9.2 Parada cardiorrespiratória recuperada e documentada

Foram observados três episódios de PCR em dois pacientes, sendo uma mãe e seu filho (**II. 10 e III. 27**). O paciente **III.27** apresentou essa complicação duas vezes. Ambos os pacientes eram portadores de WPW associado à HV.

A paciente **II.10** apresentou um episódio de PCR aos 51 anos de idade, devido a FA com condução anterógrada pela via acessória (VA), que se degenerou para fibrilação ventricular. Essa arritmia aconteceu durante a colocação do eletrodo atrial do MP artificial definitivo, indicado devido à bradicardia sinusal severa e choque cardiogênico (FC= 20 bpm). Foram realizadas as manobras de ressuscitação cardiorrespiratória com ventilação respiratória utilizando-se ambu, máscara, além da massagem cardíaca externa, desfibrilação comum

choque 300 J, com reversão imediata ao ritmo sinusal e recuperação hemodinâmica. Não ocorreram sequelas neurológicas. Após isso, foi implantado o eletrodo no ventrículo direito e a paciente permanece em modo de estimulação ventricular exclusiva, devido ao risco de se tentar novamente implantar o eletrodo atrial. A mesma foi mantida sob uso de amiodarona e não aceitou ser submetida a ablação por radiofrequência, para tratamento da arritmia.

A **Figura 10** mostra o traçado do paciente **III. 47**, do sexo masculino que apresentou o primeiro episódio de PCR aos 16 anos devido a FA com condução anterógrada pela VA degenerando para FV, submetido às mesmas manobras acima relatadas. Após a recuperação do ritmo sinusal, o paciente permaneceu com hipotensão arterial severa e bradicardia sinusal de 30 bpm. A estabilidade hemodinâmica foi recuperada 24 horas após, através da infusão de solução fisiológica, atropina (0,04 mg/Kg/dose) e amiodarona endovenosa, na dose de 10mg/kg/dia.

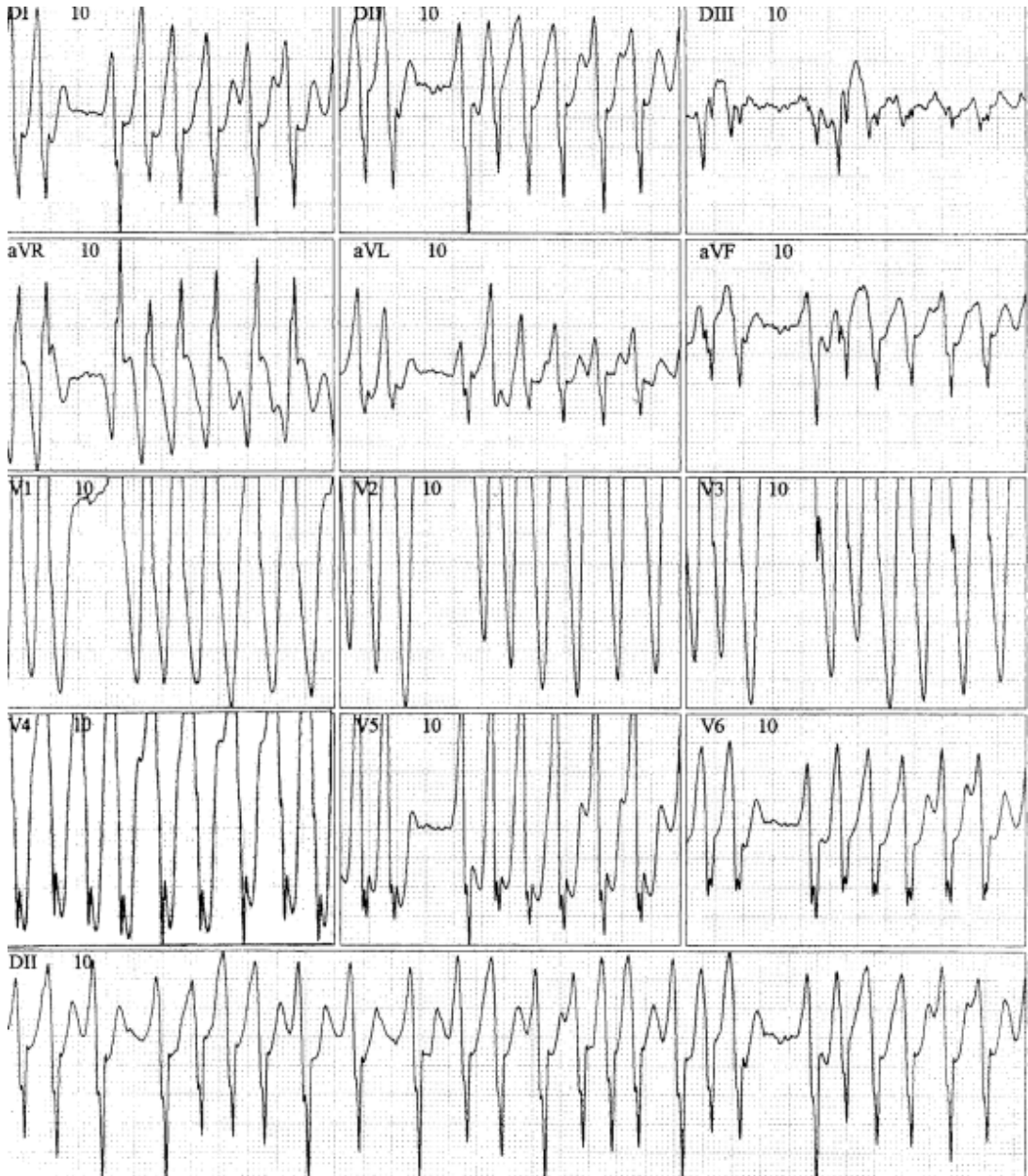


Figura 10. Mecanismo de parada cardiorrespiratória (1).

Quatro anos após, aconteceu o segundo episódio de PCR no mesmo paciente (III. 27), aos 20 anos de idade, devido à assistolia secundária ao uso de amiodarona endovenosa (10 mg/kg), para tratamento de flutter atrial 1:1 do tipo comum com frequência ventricular de 300 bpm. Foi submetido aos mesmos procedimentos de reanimação já descritos acima. A recuperação pós PCR, foi mais lenta que da primeira vez, e com as mesmas características. Desta vez, foi submetido a implante de MP artificial provisório, que foi retirado 48 horas após o evento, devido a bradicardia sinusal severa após reversão da arritmia. A **Figura 11** ilustra o traçado de flutter atrial do tipo comum com assistolia ventricular. Esse paciente foi submetido

a implante de MP artificial definitivo de dupla câmara aos 22 anos de idade, sem intercorrências, secundário a evolução da doença do sistema de condução do coração.

Figura 11: Paciente (III. 47) do sexo ♂, 22 anos. Flutter atrial do tipo comum com assistolia ventricular após uso de amiodarona venosa. Mecanismo da segunda parada cardiorrespiratória.

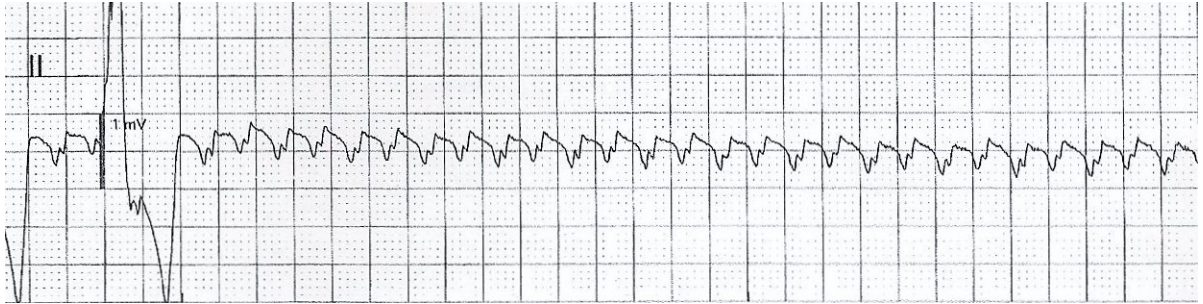


Figura 11. Mecanismo de parada cardiorrespiratória (2).

Todos os eventos de PCR foram precedidos por taquiarritmias atriais (FA e FLA) e estas arritmias associaram-se com os sintomas palpitação, pré-síncope e síncope.

5.9.3 AIT/AVC

Ocorreu AIT em 4 (22%) portadoras de HV e WPW (II. 9 II. 12 III. 22 III. 59). Em todos os casos observou-se a presença de fibrilação atrial, flutter atrial e HAS. Destes 4 casos de AIT, 3 pacientes eram também portadoras de DM e apresentaram AIT. Apenas a paciente II. 9, de 50 anos, era tabagista, estava em uso de warfarina, mas o RNI não estava na faixa terapêutica, entre 2 e 3 , antes da ocorrência do desfecho.

5.9.4 Implantes de marcapasso

Foram realizados 6 (33%) implantes de MP sendo um cardioversor-desfibrilador interno de dupla câmara, na paciente II. 7, devido a HV com obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo, associado a taquicardia ventricular não sustentada, detectada no Holter de 24h e FA com preexcitação ventricular. Os pacientes: II. 15, III.25,III.27 e III.30, possuem marcapassos artificiais definitivos de dupla câmara e a paciente II.10 possui um MP em modo ventricular, porque apresentou PCR durante a instalação do eletrodo atrial.

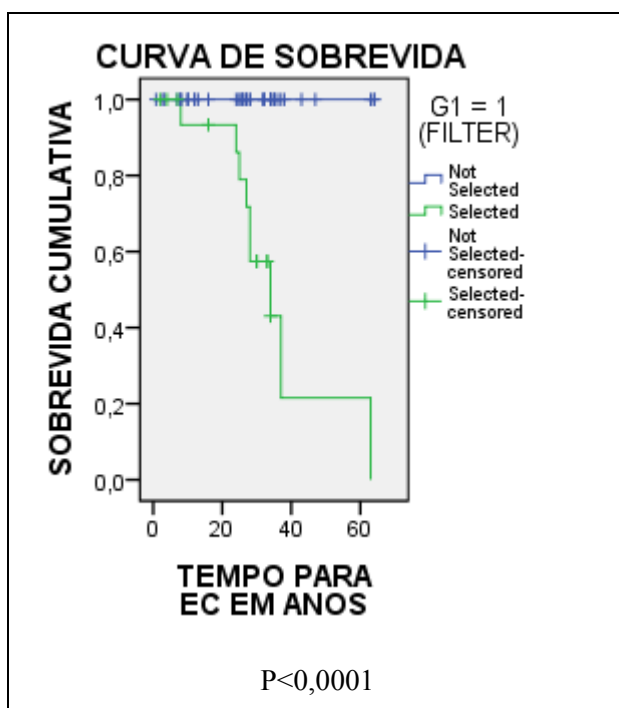
5.9.5 Eventos Combinados

Observou-se a presença de EC apenas no G1 em um total de 9, o que corresponde a 50% dos indivíduos desse grupo. Esses dados confirmam a afirmativa de que ter a doença ocasiona uma grande predisposição ao desenvolvimento de eventos fatais ou não fatais.

6. ANÁLISE UNIVARIADA:

Ocorreu uma maior prevalência de desfechos e com significância estatística nos indivíduos do G1, em relação aos indivíduos do G2. As curvas de sobrevida de Kaplan-Meier do G1 e G2 para os desfechos combinados evidenciaram a presença de cruzamentos entre as mesmas, e isso demonstra a mudança na sobrevida e o seu impacto entre ter ou não a doença.

Na **Figura 12** podemos observar as curvas de sobrevida de Kaplan-Meier dos indivíduos do G1 e G2, que sobreviveram livres dos eventos combinados.



A

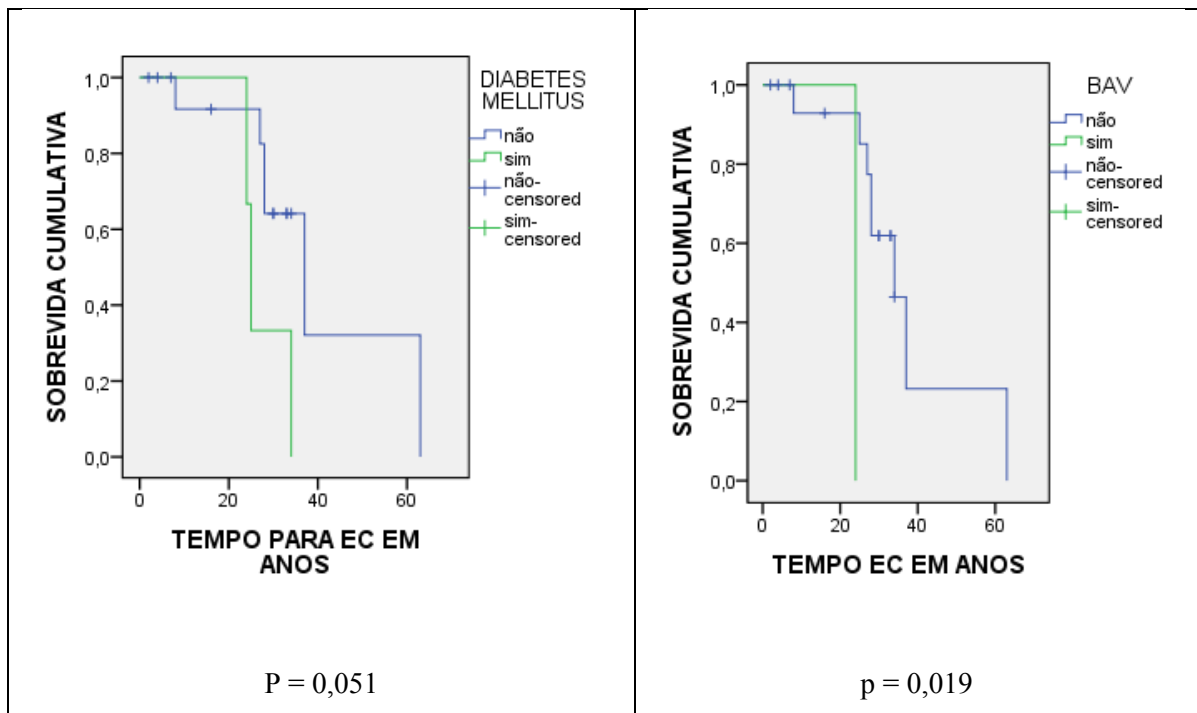
Figura 12. Curva de sobrevida livre de eventos combinados (Kaplan-Meier) entre indivíduos do G1 e G2.

A curva de sobrevida da **Figura 12** refere-se a sobrevida dos indivíduos do G1 e livres dos EC. O início dos eventos deu-se a partir dos 8 anos de idade e apresentou um aumento da frequência ao longo do tempo.

A idade considerada para análise estatística, inferior a ou superior à mediana de 27 anos, não discriminou maior incidência dos desfechos combinados (MS, PCR, AIT/AVC, implantes deMP). O sexo também não apresentou diferença estatisticamente significativa.

Foram considerados desfechos combinados à presença de um ou mais desfechos: MS, PCR, AIT/AVT e implante de MP.

Os fatores encontrados na análise univariada que estiveram associados com os eventos combinados foram: DM, com média de eventos ocorrendo aos 27 anos, variando entre 21 a 34 anos, com um nível de significância (Log-Rank) de $p=0,05$, IC 95 % :23,400 – 26,600 e a presença de BAV com média de ocorrência dos eventos de 40 anos, variando entre 25a 56 anos, Log-Rank ($p=0,045$) e IC 95%24,000 – 24,000 e o tamanho do AE média de 39 mm, ($p=0,07$) e IC95%: 15,128 – 33,938, conforme a **Figura 13**.



A B

Figura 13. Curvas de sobrevida nos indivíduos do G1 livres dos EC (Kaplan-Meier)

A curva A, refere-se ao gráfico de sobrevida dos indivíduos do G1 livres dos EC para o fator DM.

A curva B corresponde à curva de sobrevida dos indivíduos do G1, livres dos EC para o fator BAV.

Constatamos também que o tamanho do AE apresentou significância estatística para a ocorrência de EC conforme a **Figura 14**.

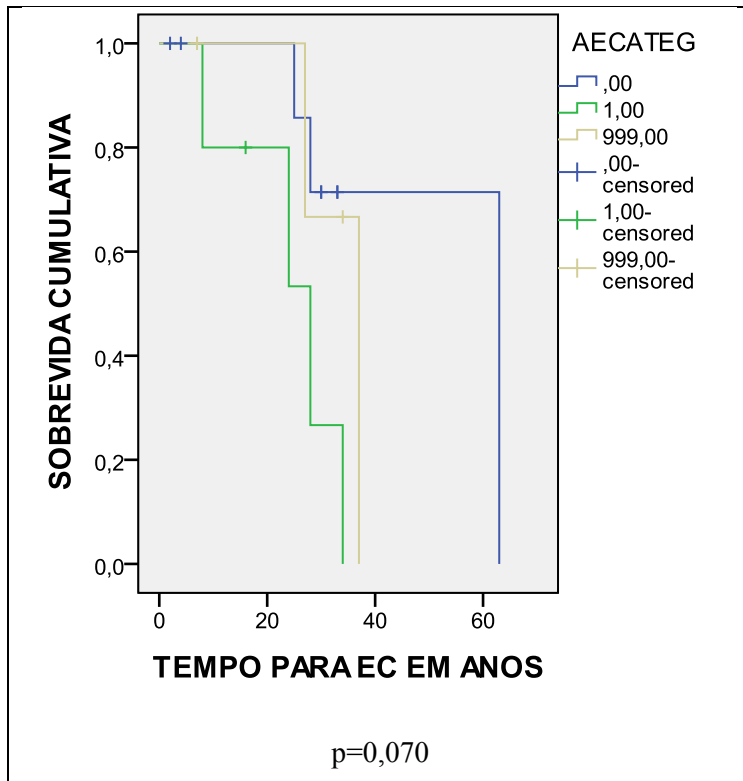


Figura 14. Curva de sobrevivência dos indivíduos do G1 livres do EC para o fator AE.

O início dos EC deu-se a partir dos 8 anos de idade e apresentou aumento da frequência ao longo do tempo.

A idade considerada para análise estatística, inferior a ou superior à mediana de 27 anos, não discriminou maior incidência dos EC (MS, PCR, AIT/AVC e MP). O sexo também não apresentou diferença estatisticamente significativa.

Algumas variáveis que apresentaram plausibilidade biológica para a ocorrência de EC, não apresentaram significância estatística nessa coorte, através da análise univariada. Foi o caso da FA, FLA e pausas, que foram documentadas como mecanismos fisiopatológicos de PCR, mas não revelaram dados estatisticamente significantes.

Não foi observada significância estatística entre os desfechos combinados e outros eventos arrítmicos (TPSV, TV, TA, pausas, bradicardia), bem como as variáveis clínicas (sexo, síncope, pré-síncope, dor torácica, tontura, dispneia, mialgia, HAS, DM) ou ecocardiográficas (PP, SIV, AE ou FEVE).

7. ANÁLISE MULTIVARIADA

7.1 POTENCIAIS PREDITORES DOS EVENTOS COMBINADOS – ANÁLISE DE REGRESSÃO DE COX

Para determinar o impacto relativo dos preditores prognósticos, o modelo de Cox foi utilizado. Entraram neste modelo todas as variáveis com $p \leq 0,10$ na análise univariada. Os fatores DM ($p= 0,201$), BAV (0,180) e AE ($p=0,475$) perderam a significância estatística. Nenhum fator analisado permaneceu como preditor independente de EC conforme a (**Tabela 4**).

Tabela 4.Análise Multivariada

Variável	β	Wald	p	HR
Diabetes Mellitus	- 0,131	0,074	0,786	0,731
BAV	-1,532	0,963	0,326	0,216
AE	0,878	0,511	0,475	2,406

AE = átrio esquerdo, BAV = bloqueio-átrio-ventricular, HR= hazard ratio.

8. DISCUSSÃO

A Síndrome de WPW com cardiopatia estrutural é rara ⁶ e mais raro ainda é associação com BAV, perda da condução através da via normal (nó AV) e da VA, o que foi detectado na maioria dos pacientes do G1 desta coorte. Embora não tenhamos realizado a análise genética de todos os indivíduos da família, os achados fenotípico-genotípicos corroboram com a suspeita de tratar-se da síndrome do PRKAG2 descrita por Gollob et al, por um processo degenerativo miopático causado pelo depósito de glicogênio.¹

Observamos que na população do G1, ocorreu um predomínio da doença no sexo feminino e todos os indivíduos eram mestiços. Na literatura não encontramos referências quanto a diferenças sobre o sexo e apenas um autor fez referências sobre portadores de mutação no gene PRAKG2 em mulatos.⁵

A sintomatologia foi predominante no G1, chamando a atenção para os sintomas palpitação, tontura e síncope, que precederam as três PCRs documentadas. Só foram encontrados sopros cardíacos no G1. Esses achados coincidem com as descrições de Mehdirad e cols, ao descreverem as características clínicas e eletrofisiológicas das conexões atrioventriculares na síndrome de WPW familiar em associação com HV.¹⁴ Outro fato interessante foi a detecção de HAS e DM em maior frequência no G1 que no G2 e isso também foi observado por Gollob e cols² Esses fatores de risco estiveram presentes nos pacientes que desenvolveram os desfechos, PCR e AIT, mostrando a importância do tratamento preventivo de complicações através de anti-hipertensivos e controle glicêmico.

Com relação aos achados eletrocardiográficos e eletrofisiológicos, encontramos morfologia eletrocardiográfica do BRD e BRE, o que corresponde a presença de pré-excitação em ambos os ventrículos e um predomínio de VA convencionais com condução anterógrada e retrógrada rápidas. Dois pacientes apresentaram duas VA, sendo uma delas do tipo Mahaim, que possui condução anterógrada decremental exclusiva e são uma variante nodo fascicular ou fascículo ventricular. Esses dados diferem dos encontrados por Sternick e cols que descreveram fibras do tipo Mahaim como uma pseudo síndrome de WPW relacionada à mutação (Arg302Gln) no gene PRKAG2.²⁶ As evidências sugerem tratar-se de uma variante da mutação do gene PRKAG2 complexa, de caráter fenotípico bastante heterogênea. Encontramos relatos de mutações no referido gene com características semelhantes às da coorte estudada.^{7 11 12}

No ecocardiograma, foi observado um predomínio de HV no septo alto e médio. Esses dados são concordantes com as descrições de Michel Arad e cols sobre a HV secundária aos depósitos de glicogênio e associada a mutações nos genes PRKAG2 e LAMP2.¹

Todos os indivíduos do G1, portadores de DM apresentaram um episódio de AIT/AVC. O BAV precedeu um dos episódios de PCR documentada. Esses fatores foram potenciais preditores para a ocorrência dos EC e estão associados a mau prognóstico. Contudo, a análise de regressão de COX não conseguiu comprovar a independência prognóstica, provavelmente devido ao pequeno tamanho amostral.

A HAS esteve presente em todas as pacientes que apresentaram AIT/AVC, mas sem significância estatística na análise univariada ($p = 0,279$). Esses achados foram semelhantes aos relatados por Gollob e cols, que descreveram a HAS associada à mutação (R302Q) no gene PRKAG2, em um jovem de 23 anos de idade³ bem como Eosu e cols, que descreveram alterações metabólicas como o DM em idade avançada e distúrbios cognitivos em portadores de mutações no PRKAG2.²

Não conseguimos identificar na literatura descrições sobre essa síndrome, iguais as do presente estudo com relação aos potenciais preditores de EC, o predomínio do sexo feminino, além da documentação eletrocardiográfica de 3 episódios de PCRs.

Poucos estudos descreveram as VA convencionais em associação a Síndrome do PRKAG2, como nos achados do presente estudo.

Foi identificada uma nova mutação (A869T) (K2901) no gene PRKAG2, onde apenas os indivíduos G1 apresentaram a alteração genética associada a alta frequência de EC, diferentemente dos autores Bayrak F e cols,³¹ que descreveram a mutação (Glu506Lys) no gene PRKAG2, responsável por pré-excitação e HV, com manifestações clínicas benignas.

Sugere-se existir uma relação de causalidade desta nova mutação para com o fenótipo, pelo fato de que a mutação esteve presente em todos os indivíduos estudados que eram acometidos pela doença e ausente nos indivíduos considerados aparentemente saudáveis. Essa nova mutação não foi encontrada na literatura e nem nas bases de dados da população mundial, quer seja como uma variante genética comum ou rara.

No presente estudo, observamos que o tamanho do AE apresentou uma associação à maior frequência dos EC e com significância estatística. Este fator está também relacionado às taquiarritmias atriais, em especial a FA e FLA, que foram frequentes em portadores da associação WPW e HV. A HAS, DM estiveram presentes em todos os indivíduos do G1 que apresentaram AIT/AVC e PCR. Esses achados sugerem que o tamanho do AE, a presença das taquiarritmias atriais, BAV, HAS e DM, conferem uma relação de mau prognóstico nesta

patologia. Os dados encontrados estão de acordo com Mehidirad e cols que descreveram alterações metabólicas podendo afetar os canais iônicos, servindo como base fisiopatológica na gênese da FA e BAV, muito relacionados aos mecanismos de MS, na associação entre WPW e HV.¹⁵

Como achados aparentemente incidentais encontramos relatos de mulheres portadoras da síndrome do PRKAG2, com passado de abortos espontâneos, mortes prematuras de recém-nascidos em portadoras de WPW e HV. Outros achados foram as observações de hipodesenvolvimento físico, alterações na fala, baixo rendimento intelectual, surdez e autismo, não encontrados na literatura. Nesses casos, não podemos afastar o acaso, mas os autores sugerem a investigação fenotípica-genotípica e comprovação anatomo patológica, para o fator causal.

Acreditamos que o tratamento medicamentoso da HAS, DM e das arritmias, além de medidas invasivas como implantes de marcapassos, ablação por RF das arritmias sejam medidas benéficas, que podem modificar a evolução desses pacientes.

Esse trabalho possui características singulares devido ao acompanhamento prolongado de uma família portadora de uma variação mutante no gene PRKAG2, associada a mau prognóstico.

9. LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

Uma limitação do estudo foi a ausência da análise genética de todos os indivíduos da coorte, devido ao alto custo. A biópsia miocárdica também seria de grande validade para a confirmação da presença de depósitos de glicogênio nos cardiomiócitos. Por outro lado, considerando os riscos inerentes ao procedimento, optamos pelo diagnóstico clínico.

Pretende-se dar continuidade ao presente estudo e manter o aconselhamento genético familiar no Hospital das Clínicas de Salvador, no Departamento de Genética.

Objetiva-se terminar a análise genética de toda a coorte.

10. CONCLUSÕES

1 – A presença da síndrome do PRKAG2 determinou um mau prognóstico e a presença dos desfechos MS, PCR, AIT/AVC e implantes de MP. Ser portador da doença causou impacto nas curvas de sobrevida.

2 – Foram fatores associados a maior frequência de EC os fatores DM, BAV e o tamanho do AE.

3 – Os mecanismos documentados de PCR foram o fibrilo-flutter atrial pré-excitado e a assistolia.

4 – A população estudada, constituída por indivíduos jovens e não brancos, representa uma variante de mutação no gene PRKAG2, associada a mau prognóstico e de caráter autossômico dominante.

5 – O presente estudo encontrou um predomínio de VA convencionais em relação às fibras do tipo Mahaim.

6 – Uma nova mutação no gene A869T(K2901) PRKAG2 foi detectada em um sub-grupo da coorte estudada.

7 – Acreditamos que medidas terapêuticas medicamentosas, implantes de marcapassos, ablação por radiofrequências poderão modificar para melhor o curso dessa doença.

REFERÊNCIAS

1. 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(24):1823-31. Errata em: *N Engl J Med.* 2001;345(7):552. *N Engl J Med.* 2002;(4):300.
2. Gollob MH, Green MS, Tang AS, Roberts R. PRKAG2 cardiac syndrome: familial ventricular preexcitation, conduction system disease, and cardiac hypertrophy. *Curr Opin Cardiol.* 2002;17(3):229-34.
3. Gollob MH, Seger JJ, Gollob TN, Tapscott T, Gonzales O, Bachinski L, et al. Novel PRKAG2 mutation responsible for the genetic syndrome of ventricular preexcitation and conduction system disease with childhood onset and absence of cardiac hypertrophy. *Circulation.* 2001;104(25):3030-3.
4. Sternick EB, Oliva A, Gerken LM, Magalhães L, Scarpelli R, Correia FS, et al. Clinical, electrocardiographic, and electrophysiologic characteristics of patients with a fasciculoventricular pathway: the role of PRKAG2 mutation. *Heart Rhythm.* 2011;8(1):58-64.
5. Sternick EB, Oliva A, Magalhães LP, Gerken LM, Hong K, Santana O, et al. Familial pseudo-Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17(7):724-32.
6. Sternick EB, Rodriguez LM, Gerken LM, Wellens HJ. Electrocardiogram in patients with fasciculoventricular pathways: a comparative study with anteroseptal and midseptal accessory pathways. *Heart Rhythm.* 2005;2(1):1-6.
7. 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.

8. Murphy RT, Mogensen J, McGarry K, Bahl A, Evans A, Osman E, et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase disease mimicks hypertrophic cardiomyopathy and Wolff-Parkinson-White syndrome: natural history. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45 (6):922-30.
9. Shibata M, Yamakado T, Imanaka-Yoshida K, Isaka N, Nakano T. Familial hypertrophic cardiomyopathy with Wolff-Parkinson-White syndrome progressing to ventricular dilation. *Am Heart J.* 1996;131 (6):1223-5.
10. Danon MJ, Oh SJ, DiMauro S, Manaligod JR, Eastwood A, Naidu S, et al. Lysosomal glycogen storage disease with normal acid maltase. *Neurology.* 1981;31 (1):51-7.
11. Bulkley BH, Hutchins GM. Pompe's disease presenting as hypertrophic myocardiopathy with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J.* 1978;96 (2):246-52.
12. Anderson KP, Vidaillet HJ Jr, Josephson ME. A gene responsible for familial Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med.* 2001;345 (14):1063-4.
13. Cherry JM, Green MS. Familial cardiomyopathy: a new autosomal dominant form. *Clin Invest Med.* 1986;9:B31.
14. MacRae CA, Ghaisas N, Kass S, Donnelly S, Basson CT, Watkins HC, et al. Familial Hypertrophic cardiomyopathy with Wolff-Parkinson-White syndrome maps to a locus on chromosome 7q3. *J Clin Invest.* 1995;96 (3):1216-20.
15. Mehdiraz 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.
16. Charron P, Genest M, Richard P, Komajda M, Pochmalicki G. A familial form of conduction defect related to a mutation in the PRKAG2 gene. *Europace.* 2007;9 (8):597-600.

17. Chen ZP, Mitchelhill KI, Michell BJ, Stapleton D, Rodriguez-Crespo I, Witters LA, et al. AMP-activated protein kinase phosphorylation of endothelial NO synthase. *FEBS Lett.* 1999;443 (3):285-9.
18. Arad M, Moskowitz IP, Patel VV, Ahmad F, Perez-Atayde AR, Sawyer DB, et al. GHTransgenic mice overexpressing mutant PRKAG2 define the cause of Wolff-Parkinson-White syndrome in glycogen storage cardiomyopathy. *Circulation.* 2003;107 (22):2850-6.
19. Sidhu JS, Rajawat YS, Rami TG, Gollob MH, Wang Z, Yuan R, et al. Transgenic mouse model of ventricular preexcitation and atrioventricular reentrant tachycardia induced by an AMP-activated protein kinase loss-of-function mutation responsible for Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation.* 2005;111 (1):21-9.
20. Lalani SR, Thakuria JV, Cox GF, Wang X, Bi W, Bray MS, et al. 20p12.3 microdeletion predisposes to Wolff-Parkinson-White syndrome with variable neurocognitive deficits. *J Med Genet.* 2009;46 (3):168-75.
21. Zhang LP, Hui B, Gao BR. High risk of sudden death associated with a PRKAG2-related familial Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Electrocardiol.* 2011;44 (4):483-6.
22. Koneru JN, Wood MA, Ellenbogen KA. Rare forms of preexcitation: a case study and briefoverview of familial forms of preexcitation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(4):e82-7.
23. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Disease.* 7th ed. Philadelphia. WB Saunders; 2005:865-908.
24. Henry WL, DeMaria A, Gramiak R, King DL, Kisslo JA, Popp RL, et al. Report of the American Society of Echocardiography Committee on nomenclature and standards in two-dimensional echocardiography. *Circulation.* 1980;62 (2):212-7.

25. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;104(21):2517-24.
26. Gollob MH. Glycogen storage disease as a unifying mechanism of disease in the PRKAG2 cardiac syndrome. *BiochemSoc Trans*. 2003;31 (Pt 1):228-31.
27. 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.
28. Kim E, Lee SH, Lee KS, Cheong HK, Namkoong K, Hong CH, et al. AMPK γ 2 subunit gene PRKAG2 polymorphism associated with cognitive impairment as well as diabetes in old age. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(3):358-65.
29. Mahaim I, Benatt A. Nouvelles recherches sur les connexions supérieures de la branche gauche du faisceau de His-Tawara avec la cloison interventriculaire. *Cardiologia* 1937;1:61-73.
30. Arad M, Maron BJ, Gorham JM, Johnson WH Jr, Saul JP, Perez-Atayde AR, et al. Glycogen storage disease presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2005;352 (4):362-72.
31. Bayrak F, Komurcu-Bayrak E, Mutlu B, Kahveci G, Basaran Y, Erginel-Unaltuna N. Ventricular pre-excitation and cardiac hypertrophy mimicking hypertrophic cardiomyopathy in a Turkish family with a novel PRKAG2 mutation. *Eur J Heart Fail*. 2006;(7):712-5.
32. Wolff L, Parkinson J, White, P. Bundle-branch block with short P-R interval in healthy young people prone to paroxysmal tachycardia. *Am. Heart J*. 1930;5: 685-704.

33. Zhang B, Ye Z, Xu R, You X, Qin Y, Wu H, et al. Overexpression of G100S mutation in PRKAG2 causes Wolff-Parkinson-White syndrome in zebrafish. *Clin Genet*. 2013 Aug. 30.[Epub ahead ofprint].
34. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58 (25):e212-60.
35. Klues HG, Schiffers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26 (7):1699-708.
36. Maron BJ, Spirito P. Implications of left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1998;81(11):1339-44
37. Zhang BL, Xu RL, Zhang J, Zhao XX, Wu H, Ma LP, et al. Identification and functional analysis of a novel PRKAG2 mutation responsible for Chinese PRKAG2 cardiac syndrome reveal an important role of non-CBS domains in regulating the AMPK pathway. *J Cardiol*. 2013;62(4):241-8.

APÊNDICES

APÊNDICE A: Ficha de coleta de dados

1. DADOS SOCIODEMO-DEMOGRÁFICOS IDENTIFICAÇÃO: _____

NOME: _____

• DN: _____ / _____ / _____ IDADE: _____

• SEXO: () MASC () FEM

• RAÇA: () BRANCA () NÃO BRANCA

• PESO: _____ ALTURA: _____

• ESTADO CIVIL: () CASADO () DIVORCIADO () VIÚVO

() SOLTEIRO () COM UNIÃO ESTÁVEL: () SIM

• ESCOLARIDADE: () SEM ESCOLARIDADE

() ENSINO FUNDAMENTAL () COMPLETO

() ENSINO MÉDIO () INCOMPLETO

() ENSINO SUPERIOR

• EXAME FÍSICO: () NORMAL () ANORMAL

DESCREVER: _____

• ELETROCARDIOGRAMA: () NORMAL () ANORMAL

() BRD () BRE () BAV () PR CURTO () QTC

DESCREVER:

• ECOCARDIOGRAMA: (MS) () PP () SIV () FE () AE

DESCREVER:

• ESTUDO ELETROFISIOLÓGICO : () PA () AH () HV

ARRITMIAS INDUZIDAS E LOCALIZAÇÃO DAS VIAS ACESSÓRIAS: _____

ABLAÇÃO POR RADIOFREQUÊNCIA: _____

2. DADOS CLÍNICOS / LABORATORIAS

• HEMAGLUTINÇÃO PARA CHAGAS: () POSITIVO () NEGATIVO

• ELISA PARA CHAGAS: () POSITIVO () NEGATIVO

() SIM _____ () PRECOCE (> 3 MESES)

• IMUNOFLOURESCÊNCIA PARA CHAGAS : () POSITIVO () NEGATIVO

- HEMAGLUTINÇÃO PARA CHAGAS: POSITIVO NEGATIVO
- ELISA PARA CHAGAS: POSITIVO NEGATIVO
- IMUNOFLUORESCÊNCIA PARA CHAGAS : POSITIVO NEGATIVO
- BIOQUÍMICA:
- COLESTROL TOTAL: DATA: _____ VALOR: _____
- HDL: LDL: VLDL:
- TRIGLICÉRIDAS:
- ÁCIDO ÚRICO:
- HEMOGRAMA:
- GLICEMIA:
- HEMOBLOBINA GLICADA:
- HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA: NÃO LEVE MODERADA SEVERA
- TABAGISMO: ATUAL EX-FUMANTE NUNCA FUMOU
- ABORTO ESPONTÂNEO: NÃO SIM QUANTOS?
- MORTE DE RECÉM NASCIDO: SIM IDADE DO FALECIMENTO _____
CAUSA _____ NÃO
- DIABETIS MELLITUS: SIM NÃO
- IMPLANTE DE MARCAPASSO: NÃO SIM ANO: _____
- MODO DE ESTIMULAÇÃO: VVI DDD CDI RSC
- ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL/ ACIDENTE ISQUÊMICO TRANSITÓRIO:
 NÃO SIM ANO:
- PARADA CÁRDIO-RESPIRATÓRIA: NÃO SIM ANO
- MEDICAÇÕES EM USO E DOSES : _____

- INTERNAÇÕES COM ANO E MOTIVOS _____

- CARDIOVERSÕES ELETRICAS COM ANO E ARRITMIAS. _____

- OUTROS ACHADOS: SURDEZ ALTERAÇÕES DA FALA ALTERAÇÕES DA MARCHA
 DORES MUSCULARES HIPODESENVOLVIMENTO FÍSICO HIPODESENVOLVIMENTO
INTELLECTUAL AUTISMO ALTERAÇÕES VISUAIS DISTÚRBIOS DA MARCHA
ALFABETIZAÇÃO: NÃO ALFABETIZADO I GRAU II GRAU UNIVERSITÁRIO
- DESCREVA OS ACHADOS: _____

APÊNDICE B: Artigo científico enviado para publicação

Número do artigo: CJC-D-13-01370

Título: "A NOVEL MUTATION IN GENE *PRKAG2*, CARDIAC ARREST AND CONGESTIVE HEART FAILURE".

Nome da revista: International Heart Journal.

Data de submissão: 08/02/14.

For Peer Review**A novel mutation in gene *PRKAG2*, cardiac arrest, and congestive heart failure**

Journal: *International Heart Journal*.

Manuscript ID: IHJ-14-013.R1.

Manuscript Type: Case Report.

Date Submitted by the Author: n/a.

Complete List of Authors: van der Steld, Lenises; Bahiana School of Medicine and Public Health, Cardiology Rocha, Mário; Bahiana School of Medicine and Public Health, Post-Graduation Campuzano, Oscar; cardiovascular genetics center, Brugada, Ramon; Cardiovascular Genetics Center, Keywords: Wolff-Parkinson-White Syndrome, Ventricular Hypertrophy, Sudden Cardiac Death, *PRKAG2*.

Category: 2) Arrhythmia.

<http://mc.manuscriptcentral.com/ihj>.

International Heart Journal**For Peer Review****A novel mutation in gene *PRKAG2*, cardiac arrest, and congestive heart failure****AUTHORS**

Lenises de Paula MDa, Oscar Campuzano PhD, Ramon Brugada MD, PhD, Jacob Atie MD, PhD e Mario de Seixas Rocha MD, PhDa.

AFFILIATIONS

a) Bahiana School of Medicine and Public Health, Salvador, Brazil.

Avenida ACM, 585. Salas 209-10, Ed Louis Pasteur, Itaipara. ZIP CODE: 41825-000 – Salvador, BA – Brazil.

Telefax: +55 71 3358.2606.

Phone: +55 71 9139.9030.

E-mail: lenisesdepaula@gmail.com.

b) Cardiovascular Genetics Center, University of Girona-IDIBGI

Universitat de GironaEmiliGrahit, 77 17071 Girona

Phone: +34 972.419.618 Fax: +34 972.419.617

Institut d'InvestigacioBiomedicaGirona-IdIBGi

C/ Pic de Peguera 15, 17003 Girona

Phone: +34 972.183.366 Fax: +34 972.183.367

c) Federal University of Rio de Janeiro.

Rua Prof. Vera Suassuna 520.

Zip code: 22641-500.

Rio de Janeiro.

Tel 55-21-999856497.

Fax 55-21-22744339.

Page 1 of 12

<http://mc.manuscriptcentral.com/ihj>

International Heart Journal.

For Peer Review

CORRESPONDING AUTHOR

Lenises de Paula, MD

Avenida ACM, 585. Salas 209-10.

Ed Louis Pasteur, Itaigara. ZIP CODE: 41825-000 – Salvador, BA – Brazil.

Telefax: +55 71 3358.2606 Phone: +55 71 9139.9030.

E-mail: lenisesdepaula@gmail.com.

Running title

Cardiac arrest and the *PRKAG2* gene.

Tables: 0.

Figures: 5 (1,2, 3A and 3B and 4).

INTRODUCTION

The *PRKAG2* gene encodes the γ -regulatory subunit of AMP-activated protein kinase (AMPK γ 2). Pathogenic mutations in this gene can cause glycogen-storage disease, Wolff-Parkinson-White syndrome (WPW), ventricular hypertrophy, conduction system disease and sudden cardiac death. 1) Few studies have detailed the long-term follow-up of patients affected by this syndrome. 2) We describe a rare and severe form of cardiomyopathy in a Brazilian male of African descent patient carrying a novel genetic variation in the gene *PRKAG2*.

CASE REPORT

A 16-year-old male of African descent reported palpitations and syncope while playing football in December 2005. His grandmother and uncle had died suddenly at the ages of 37 and 27.

Page 2 of 12

<http://mc.manuscriptcentral.com/ihj>

International Heart Journal

For Peer Review

Respectively. Physical examination was normal, blood pressure was 120/80mm Hg and resting heart rate was 60 bpm. Hemagglutination, enzyme-linked immunoabsorbent assay and immunofluorescence to detect Chagas' disease were negative.

An electrocardiogram (ECG) revealed sinus bradycardia, a short PR interval (90ms), the presence of δ (delta) waves, a QRS interval of 120ms and RBBB morphology. Holter monitoring identified sinus rhythm with intermittent episodes of atrial fibrillation (AF).

A transthoracic echocardiogram (TTE) demonstrated non-obstructive asymmetric septal hypertrophy with a maximal interventricular septum (IVS) thickness of = 17mm, a left ventricle posterior wall (LVPW) thickness of = 15mm, an end-diastolic LV diameter of = 32mm and normal left ventricle ejection fraction (LVEF) of = 77%.

Genetic screening was performed at the Institute de Cardiologie de Montreal (Montreal, Quebec, Canada), by directly sequencing all coding exons and flanking intronic sequences of the *PRKAG2* gene (CCDS5928). Blood samples (10 ml) with EDTA anticoagulant were

obtained and genomic DNA was isolated from peripheral blood leukocytes using a commercial kit (Gentra System,

Puregene, Minneapolis, MN, USA). Exons and intron-exon boundaries of *PRKAG2* were analyzed using direct sequencing and mutation screening was performed by direct sequencing of all coding exons and flanking intronic sequences of the *PRKAG2* gene (CCDS5928).

Polymerase chain reaction products were purified using a commercial reagent (ExoSAP-IT, USB Corporation, Cleveland, OH, USA) and were directly sequenced from both directions using an ABI PRISM 3130XL Automatic DNA Sequencer (Applied Biosystems –Life Technologies, CA, USA).

Genetic variations were consulted in the Human Gene Mutation Database (<http://www.biobaseinternational.com/product/hgmd>). Alignment between different species was performed using the UNIPROT database (<http://www.uniprot.org/>) to identify conservation of the region that includes the genetic variation. The possible pathogenicity of the alteration was consulted *in silico* using the Condel database (CONsensusDEleteriousness score of missense Single Nucleotide Variations – SNVs- - <http://bg.upf.edu/condel/analysis>). Allelic frequency was consulted in the Exome Variant.

Page 3 of 12

<http://mc.manuscriptcentral.com/ihj>

International Heart Journal

For Peer Review

Server (<http://evs.gs.washington.edu/EVS/>). The dbSNP database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>) and 1,000 Genomes genetic variants database (<http://browser.1000genomes.org/>) were also consulted to identify common genetic variations in healthy populations. A novel genetic variation, c.869A>T (p.K290I), was identified in *PRKAG2*.

On January 20, 2006, a mean R-R interval of 200ms, with the shortest pre-excited R-R interval of 170 ms and LBBB morphology, was observed during spontaneous AF, resulting in hemodynamic collapse and ventricular fibrillation. Direct-current cardioversion was successful with shocks of 200 J and hemodynamic stability with sinus bradycardia was achieved without neurological sequelae (Fig.1).

On February 11, 2006, an electrophysiological study (EP) and successful radiofrequency catheter ablation were performed. Anterograde (250ms) and retrograde conduction through a left lateral accessory pathway (AP) was detected without the inducibility of tachycardia, similar to previously reported findings.³ (Fig.2). The ECG pattern in sinus rhythm changed from RBBB to LBBB (Fig.3). The patient remained asymptomatic under treatment with aspirin (100mg/day) and amiodarone (200mg/day).

On November 16, 2009, he experienced a second cardiac arrest due to asystole after administration of intravenous amiodarone for the treatment of a common atrial flutter (AFL) with preexcitation and an R-R interval of 200 ms. Basic cardiac resuscitation maneuvers were conducted in conjunction with external chest compressions, positive pressure ventilation, drugs (adrenaline (10 mcg/kg), atropine (0,04 mg/kg) and amiodarone (10 mg/kg). A temporary trans venous pacemaker was implanted, which was subsequently removed after 24 hours, when sinus rhythm returned. The patient recovered without sequelae and treatment with amiodarone (400 mg/day) and rivaroxaban (20 mg/day) was administered.

On July 4, 2012, he underwent to another electrophysiological study to investigate complaints of palpitation and presyncope. No evidence of any AP was found and there was no inducibility of

Page 4 of 12

<http://mc.manuscriptcentral.com/ihj>

International Heart Journal

For Peer Review

Tachyarrhythmia. An ECG showed a short PR interval (90 ms) with left bundle brunch block pattern.

On August 30, 2012, he complained of dizziness and presyncope at the same time as sinus bradycardia (30 bpm), and a permanent dual chamber pacemaker (Advisa DR MRITM A3 DR01, St Jude Medical, California, USA) was implanted.

Annual TTEs have revealed the evolution of asymmetric and disproportionate growth of the IVS to 21mm, LVPW to 20mm, and left atrium (LA) to 41mm. Also, an LVEF of 66.36%,

with gradients < 30mm Hg at rest and under provocation, diastolic dysfunction, and mild aortic and mitral regurgitation were observed.

From 2012 to 2013, the patient has had high blood pressure and frequent episodes of spontaneous sustained AFL. Radio-frequency catheter ablation had not yet been performed because the patient developed congestive heart failure (LVEF 34%), and moderate systolic dysfunction (LA: 49 mm, IVS: 24mm,PW:18.2mm,EF:31.58%) and, moderate mitral and aortic valve insufficiency.(Fig.4).

He is under treatment with furosemide 80 mg/day, espironolactone 25 mg/day, amiodarone 400 mg/day, losartan 50 mg/day, and rivaroxaban 20 mg/day.

DISCUSSION

The literature contains few reports of familial ventricular hypertrophy in association with WPW.4)

The present study describes the long-term follow-up of a Brazilian male of African descent with a novel *missense* genetic variation in the *PRKAG2* gene, affected by WPW, ventricular hypertrophy and two documented episodes of cardiac arrest. Our findings are consistent with the cardiac syndrome reported by Gollob *et al.* (2001).1) This novel genetic variation has not been identified in any global population databases as either a common or rare genetic variant. In addition, conserved amino acid position between species and dangerous *in silico* predictions support the potential pathogenic role of this novel variation.

Page 5 of 12

<http://mc.manuscriptcentral.com/ihj>

International Heart Journal

For Peer Review

Tan *et al.*4) reported that the p.R302Q genetic mutation in *PRKAG2* caused preexcitation and was associated with the presence of Mahaim fibers.

The coexistence of a left lateral AP and flutter atrial with Mahaim, has been described in the literature, especially atrioventricular nodal reentrant tachycardia (association of up to 10-40%) and WPW syndrome due to Kent bundle 5,6,7) We believe that there is a possibility of

Mahaim fibers, both nodoventricular or nodofascicular, but we could not demonstrate during atrial pacing, the presence of such kind of accessory pathway. We only found a left side AP that was ablated. It is possible that the catheter manipulation induced the mechanical trauma, with a transient loss of conduction via Mahaim fibers. For this reason we could not make this diagnosis. These data explain the LBBB morphology during AF.

After controlling the metabolic and congestive heart failure, the patient will be submitted to new EP study to look for other accessories pathways and to undergo radiofrequency catheter ablation, as soon as possible.

A treatment based on radiofrequency catheter ablation, anticoagulation and pacemaker implantation may positively influence the outcome of this patient's cardiomyopathy.

In summary, the present case report details a rare genotype-phenotype correlation related to a novel genetic variation in the gene *PRKAG2*, which could be responsible for WPW, ventricular hypertrophy, conduction system disease, congestive heart failure and cardiac arrest.

REFERENCES

1. 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 EngMed J* 2001;344:1823-31.
2. Arad M, Benson DW, Perez-Atayde AR, *et al.* Constitutively active AMP kinase mutations cause glycogen storage disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2002;109:357.

Page 6 of 12

<http://mc.manuscriptcentral.com/ihj>

International Heart Journal

For Peer Review

62.

3. Mehidirad AA, Fatkin D, Di Marco JP, *et al.* Electrophysiologic characteristics of accessory atrioventricular connections in an inherited form of Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:629-35.

4. Tan HL, van der Wal AC, Campian ME, *et al.* Nodoventricular accessory pathways in PRKAG2 dependent familial preexcitation syndrome reveal a disorder in cardiac development. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2008;1:276-81.
5. Grogan HR, Lee R J, Kwasman M *et al.* Radiofrequency catheter ablation of atriofascicular and nodoventricular Mahaim tracts. *Circulation.* 1994;90:272–81.
6. Heal SC, Davies D W, Garratt C J, Rowland E. Radiofrequency catheter ablation of Mahaim tachycardia by targeting Mahaim potentials at the tricuspid annulus. *Br Heart J.* 1995;73:250–57.
7. Bohora S, Dora K, Namboodiri N *et al.* Electrophysiology study and radiofrequency catheter ablation of atriofascicular tracts with decremental properties (Mahaim fibre) at the tricuspid annulus. *Europace.* 2008;10:1428–33.

Page 7 of 12

<http://mc.manuscriptcentral.com/ihj>

International Heart Journal

For Peer Review

ECG before first cardiac arrest. AF with pre-excitation, wide QRS complex tachycardia with a variable R-R interval, LBBB morphology and a mean ventricular rate of 200 bpm. 175x203mm (300 x 300 DPI).

Page 8 of 12

<http://mc.manuscriptcentral.com/ihj>

International Heart Journal

For Peer Review

Intracardiac recordings demonstrating a left lateral accessory pathway.

Page 9 of 12

<http://mc.manuscriptcentral.com/ihj>

International Heart Journal

For Peer Review

A) ECG before radiofrequency catheter ablation. Right bundle branch block pattern. 99x111mm (300 x 300 DPI).

Page 10 of 12

<http://mc.manuscriptcentral.com/ihj>

International Heart Journal

For Peer Review

B) ECG after procedure. Left bundle brunch block pattern.

99x72mm (300 x 300 DPI).

Page 11 of 12

<http://mc.manuscriptcentral.com/ihj>

International Heart Journal

For Peer Review

Echocardiography with asymmetrical left ventricular hypertrophy. 152x107mm (300 x 300 DPI).

Page 12 of 12

<http://mc.manuscriptcentral.com/ihj>

International Heart Journal

¹ Arad M, Maron B J, Gorham J M et al. Glycogen storage disease presenting as hypertrophic cardiomyopathy. The New England Journal of Medicine. 2005: 352:362-72.

²Eosu K, Lee S H, Lee K S et al. AMPK γ 2 subunit gene PRKAG2 polymorphism associated with cognitive impairment as well as diabetes in old age. Psyconeuroendocrinology 2012, 37, 358-365.

³ Fatih B, Komurcu-Bayrak E, Mutlu B, Kahveci G, Basaran Y, Erginel-Unaltuna N. Ventricular pre-excitation and cardiac hypertrophy mimicking hypertrophic cardiomyopathy in a Turkish family with a novel PRKAG2 mutation. Eur J of Heart Failure. 2006:8:712-715.

APÊNDICE C: Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

Título do Projeto: **“Preditores prognósticos na associação entre a Síndrome de Wolff-Parkinson-White e hipertrofia ventricular”**

Pesquisador responsável: Mario de Seixas Rocha (Telefone:71- 88769366

Pesquisador colaborador: Lenises de Paula van der Steld (Telefone: 71- 9139 9030

Convidamos você a participar de nossa pesquisa, que tem o objetivo de estudar a doença do coração que você apresenta e, tentar prevenir complicações futuras. Para isso, serão realizadas consultas cardiológicas e exames complementares como eletrocardiograma, ecocardiograma de rotina. Se necessário você será submetido a um tratamento de cura ou paliativo da arritmia, que é o batimento fora do ritmo normal, através de um cateterismo cardíaco ou implante de marcapasso. Para realizar esses tratamentos, você precisará permanecer internado em enfermaria, durante alguns dias, mas provavelmente, não será necessário ficar na UTI ou tomar sangue.

Os riscos que você poderá correr durante o projeto são: alergia ao gel ou eletrodo usado para os exames Os riscos relacionados aos tratamentos são raros, mas podem acontecer, tais como: sangramento, trombose, tamponamento cardíaco (lesão do coração) ou lesão de um nervo que fica abaixo dos pulmões, chamado de diafragma. Em caso de urgências, relacionados ao cateterismo ou implante de marcapasso, você terá o atendimento imediato no hospital onde estiver internado.

Você terá o benefício do atendimento cardiológico gratuito e exames complementares, durante o período de 2 anos e não precisará pagar coisa alguma e nem receberá valor algum por estar no estudo.

Para algum questionamento, relato de acontecimentos ou dúvidas, você poderá contatar a Dra. Lenises de Paula a qualquer momento pelo celular de número 71- 9139 9030 ou no 3358 2606 e do Dr. Mário Rocha tel. (88769366) Através do estudo dessa cardiopatia rara, a comunidade científica poderá melhor entender e tratar essa doença.

O TCLE será entregue em duas vias, sendo que uma ficará com a Dra. Lenises.

Toda informação obtida durante este estudo, incluindo os registros médicos, dados pessoais e da pesquisa são confidenciais. Sua identidade pessoal, quer dizer, seu nome, endereço e outros dados, permanecerão sob sigilo, apenas para o fim do estudo. A forma de garantir este sigilo será identificá-lo(a) através de código numérico, data de nascimento e as iniciais do seu nome. Durante sua participação neste estudo clínico, sua médica irá coletar seus dados pessoais, os dados sobre sua saúde e os resultados dos seus exames.

Em caso de urgências, como taquicardia que é o disparo no coração, você deverá se dirigir a um posto de saúde da rede pública munido do relatório médico, que permanecerá em sua mão e, posteriormente ligar para o celular da investigadora.

Em caso de dúvidas ou denúncias, você poderá entrar em contato com o comitê de ética em pesquisa da Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências, cujo endereço é: Avenida D João VI 275 CEP 40 290 – 000 Salvador – Bahia Tel 3276 8225. Sua participação poderá ser cancelada a qualquer momento.

Após o término do projeto, você poderá continuar sendo acompanhado com a DraLenises em seu consultório e terá o seu cadastro no Hospital São Rafael.

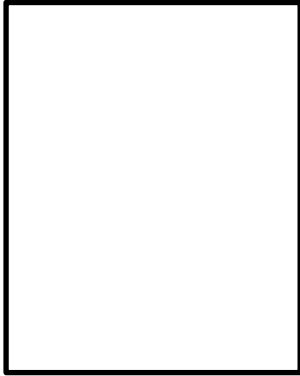
Declaro estar ciente do exposto e desejo participar do projeto intitulado “**Preditores prognósticos na associação entre a Síndrome de Wolff-Parkinson-White e hipertrofia ventricular**” e autorizo a participar da pesquisa.

Atenciosamente,

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE**PROJETO: “Preditores prognósticos na associação entre a Síndrome de Wolff-Parkinson-White e hipertrofia ventricular”.**

NOME DO PACIENTE (a ser preenchido pelo paciente, representante legal ou testemunha)

ASSINATURA DO PACIENTE



POLEGAR DIREITO

PESQUISADOR: MARIO DE SEIXAS ROCHA

ASSISTENTE: LENISES DE PAULA VAN DER STELD

TESTEMUNHA

Eu, Mário de Seixas Rocha e minha assistente, Lenises de Paula van der Steld, declaramos que fornecemos todas as informações do projeto ao participante e/ou responsável.

Salvador, _____ de _____ de 20____.

Lenises de Paula van der Steld

Av, ACM Ed Louis Pasteur. salas 209/210. Itaipara, Salvador- BA.

CEP 41.825-000. Telefone (71) 358-2606

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

Monte Tabor – Centro Ítalo-Brasileiro de Promoção Sanitária. Avenida São Rafael, 2152.

São Marcos. Salvador. Bahia

CEP 41253-900. Telefone (71) 3409-8000

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Avenida D. João VI, 275. Brotas

Fone: (71) 3276-8265

Fax: (71) 3357-3454

ANEXOS

ANEXO A: Aprovação do comitê de ética em pesquisada EBMS

ESCOLA BAHIANA DE
MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA /
FUNDAÇÃO BAHIANA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREDITORES PROGNÓSTICOS NA ASSOCIAÇÃO ENTRE CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA E A SÍNDROME DE WOLFF-PARKINSON WHITE

Pesquisador: Mario de Seixas Rocha

Área Temática: Área 1. Genética Humana.

Versão: 2

CAAE: 06512812.1.0000.5544

Instituição Proponente: Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências - FUNDECI

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 165.803

Data da Relatoria: 31/10/2012

Apresentação do Projeto:

A associação da Síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) a cardiomiopatia hipertrófica (CMPH) consiste em uma síndrome muito rara e recentemente descrita como uma provável doença de depósito do glicogênio, caracterizada pela presença de arritmias supra e ventriculares freqüentes, incluindo a fibrilação atrial e doença do sistema excito-condutor do coração, requerendo implante de marcapasso. Eventos fatais e não fatais estão relacionados às arritmias presentes. Os mecanismos da morte súbita (MS) ainda não estão bem esclarecidos. Trata-se do estudo de uma nova e rara síndrome, associada a desfechos graves e cujos marcadores prognósticos são desconhecidos. Tentar-se-á estabelecer oportunidades de intervenções que possam, minimizar a morbimortalidade associada. Trata-se de um estudo de coorte familiar retrospectivo, sobre portadores de uma anomalia no gen PRKAG2, que causa a associação entre a cardiomiopatia hipertrófica e a síndrome de Wolff-Parkinson-White. Pode evoluir com bradicardia severa e a necessidade de implante marcapasso definitivo. Cursa com todos os tipos de arritmias, que por sua vez, podem ocasionar a morte súbita e fenômenos trombo-embólicos. O presente estudo consiste em um acompanhamento de 7 anos.

Endereço: Av D. JOÃO VI, Nº 274

Bairro: BROTAS

UF: BA

Telefone: (71)3276-8225

Município: SALVADOR

CEP: 40.290-000

E-mail: cep-ebmsp@bahina.edu.br

ESCOLA BAHIANA DE
MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA /
FUNDAÇÃO BAHIANA



Objetivo da Pesquisa:

Objetivos primários: Determinar a incidência e identificar os fatores preditivos de eventos fatais e não fatais em membros de uma família com portadores da associação entre a síndrome de Wolff-Parkinson-White e cardiomiopatia hipertrófica (Síndrome do PRKAG2)

Objetivo Secundário: Descrever as características clínicas, ecocardiográficas, eletrocardiográficas, eletrofisiológicas e genéticas em um subgrupo de indivíduos com fenótipos da SD.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Durante a realização do ecocardiograma e eletrocardiograma, será utilizado um gel específico para o exame, que pode causar uma reação alérgica na pele. A mesma poderá ser tratada apenas com a lavagem da pele com água e sabão, além da colocação de uma pomada à base de corticoide. Pacientes portadores de arritmias refratárias ao tratamento convencional, poderão ser submetidos a estudo eletrofisiológico invasivo e

ablação por radiofrequência, através do cateterismo cardíaco. Os riscos relacionados ao cateterismo cardíaco são raros e incluem: trombose, sangramento, tamponamento cardíaco, lesão do diafragma. O Hospital São Rafeal, local onde serão realizados esses procedimentos, dispõe de toda a infraestrutura de equipamentos, medicamentos e equipe de profissionais com experiência na área para a solução imediata de tais problemas (cirurgia cardíaca, UTI, banco de sangue etc...)

Benefícios: Todos os pacientes terão o benefício de um diagnóstico preciso e tratamento específico da doença, sem ônus algum e por tempo indeterminado, porque a pesquisa continuará sendo realizada por tempo indeterminado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo longitudinal de coorte ambiespectivo de base família

População: núcleo familiar de 4 gerações, com 84 pessoas, naturais e procedentes do interior da Bahia. Serão estudados 54 pessoas indivíduos no ambulatório do Hospital São Rafael e em clínica particular em Salvador, Ba.

Critérios de inclusão: Pessoas de um núcleo familiar que apresentaram características no ECG e ECO sugestivas da presença da síndrome de WPW e/ou CMPH. Critérios de exclusão: portadores da doença de Chagas.

Variáveis clínicas: será utilizado um questionário contendo anamnese, exame físico, dados do ECG e ECO. Sintomas a serem avaliados: palpitação, síncope, dor torácica e tontura. Todos os indivíduos farão uma avaliação do perfil lipídico, função renal, hepática e sorologia para a Doença de Chagas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos anexados.

ASF

Endereço: Av D. JOÃO VI, Nº 274

Bairro: BROTAS

CEP: 40.290-000

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3276-8225

E-mail: cep-ebmsp@bahiana.edu.br

ESCOLA BAHIANA DE
MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA /
FUNDAÇÃO BAHIANA



Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto sem pendências.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SALVADOR, 07 de Dezembro de 2012

Assinador por:
Roseny Ferreira
(Coordenador)

ANEXO B: Aprovação do comitê de ética em pesquisa Hospital São Rafael

Salvador, 10 de outubro de 2012.

CE CEP / HSR Nº 16/12

Dra. Lenises de Paula Van der Steld
Pesquisadora Responsável

Ref.: Projeto de pesquisa nº 46/09, intitulado “Síndrome de Wolf – Parkinson – Write Associada á Cardiomiopatia Hipertrófica e Morte Súbita”.

Prezada pesquisadora:

Informamos que o Projeto acima citado foi analisado e aprovado no dia 20/01/2010, na 124ª. reunião do Comitê de Ética em Pesquisa.

Comunicamos ainda, que a Instituição estará á disposição para possível revisão dos prontuários em forma física.

Aproveitamos a oportunidade para solicitar o Relatório Final do referido estudo para que possamos dar fechamento ao processo.

Atenciosamente,

Dra. Regina Oliveira
Coordenadora do CEP / HSR

Dra. Regina Oliveira
Coordenadora do CEP
Monte Tabor/ HSR

ANEXO C: Tema livre – Congresso Brasileiro de Cardiologia, 2011

CARDIOPATIA HIPERTRÓFICA OBSTRUTIVA, WPW FAMILIAR E CDI

Lenises de Paula, Ramon Brugada, Jacob Atié.

FUNDAMENTO:

A Síndrome de Wolf-Parkinson-White (WPW), associada à Cardiomiopatia Hipertrófica (CMPH) e Doença do Nó Sinusal (DNS), está relacionada a uma mutação do gen PRKAG2. A fibrilação atrial frequentemente associa-se a tromboembolismo. Na presença de WPW, pode causar morte súbita (MS). Não há relatos de casos de CMPH obstrutiva e nem implantes de CDI nesses pacientes (PT).

OBJETIVO:

Relatar um caso de CMPHO associada a WPW, com implante de CDI.

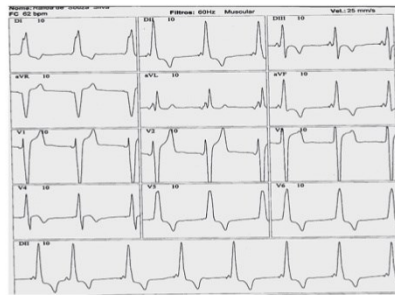
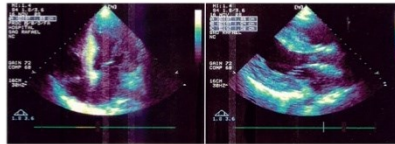
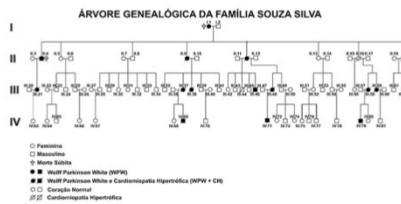
RELATO DE CASO:

Paciente do sexo feminino, 53 anos, acompanhada há 28 anos devido a dispnéia, dor torácica em repouso e aos esforços, tontura, palpitação taquicárdica e síncope convulsiva, desde a adolescência. Aos 45 anos, foi submetida a implante de marcapasso (MP), VVI devido a bradicardia sinusal. AP: mãe e irmão apresentaram morte súbita aos 37 e 27 anos de idade respectivamente.

EF: PA 130x80 mm Hg FC: 60 bpm Cabeça e pescoço: ndn AP respiratório: normal ACV precórdio calmo, bulhas arritmicas normo-fonéticas, sopro sistólico em bordo eternal esquerdo, no terceiro quarto espaço intercostal esquerdo(++/4+), foco aórtico e mitral.

ECG: Ritmo sinusal bradicárdico, pré-excitação ventricular de localização à direita

ECO UNI BI COM DOPPLER COLORIDO: compatível com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva médio-septal posterior, insuficiência moderada, aumento de átrio esquerdo(4,2 cm), FE 83,88% SIV: 1,7 cm PP 1,5 cm. Padrão cintilográfico compatível com fibrose entremeada com fibras viáveis. CATE: coronárias normais e função de VE preservada ,



HOLTER: ritmo de marcapasso predominante , presença de FA e TVNS.

ANÁLISE GENÉTICA: detectada a mutação PRKAG2, A869T (K290I), até então, não descrita na literatura.

ESTUDO ELETROFISIOLÓGICO: presença de duas vias acessórias, localizadas na parede lateral direita (ablação com sucesso) e antero-septal (ablação sem sucesso) , instabilidade atrial e ausência de arritmia ventricular durante EVP.

EVOLUÇÃO: Troca do VVI por CDI de dupla câmara, choque inapropriado um ano após, devido a taquicardia atrial. Melhora da arritmia após uso da amiodarona associada ao metoprolol . Em 2009 apresentou um quadro de ataque isquêmico transitório cerebral, controlado com anticoagulação. Atualmente referindo síncope precedida por palpitação

DISCUSSÃO:


A raridade da patologia está na forma hipertrófica obstrutiva e na abordagem terapêutica. Optamos pelo CDI devido a presença de TVNS na CMPHO, síncope convulsiva e risco de morte súbita. Além disso, existe FA na presença de uma via acessória, que não se conseguiu fazer ablação, por ser septal. Sabemos da maior incidência de choques inapropriados, mas as drogas antiarrítmicas e a programação do CDI estão sendo eficazes nesse controle.

CONCLUSÃO:

Trata-se de um caso raro de CMPHO associada a WPW, com seguimento de longo prazo, de caráter hereditário autossômico dominante, com algumas complicações e boa evolução até o momento.

NÃO EXISTE CONFLITO DE INTERESSES NESTE TRABALHO E NÃO HOUVE PATROCÍNIO.

ANEXO D: Apresentação de Poster : Europace em Atenas 2013 e em Amsterdam (2013)



Sudden Cardiac Death correlated to Wolff-Parkinson-White Syndrome in association with Hypertrophic Cardiomyopathy

L. De Paula Van Der Steld¹, MS. Rocha¹
Bahiana School of Medicine and Public Health, Salvador – Bahia - BRAZIL

lenisesdepaula@gmail.com
+55 (71) 9139-9030

BACKGROUND:

- Mutations in PRKAG2 have been described in patients (PT) with familial WPW syndrome and hypertrophic cardiomyopathy (HC). Many PT develop conduction system disease, embolic stroke and heart failure. Tachyarrhythmias are frequent and can cause sudden cardiac death (SCD), yet its incidence, prognosis and predictive factors remain unknown.

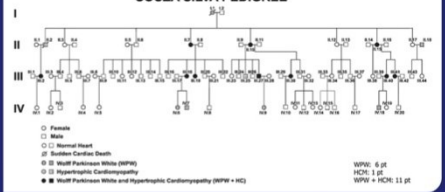
OBJECTIVE:

- The purpose of this study is to describe the mechanism of aborted SCD in individuals affected by WPW in association with HCM.
- NO CONFLICTS OF INTEREST EXIST IN THE PRESENT STUDY

METHODOLOGY:

- A total of 18 (21%) PT selected from an 84-member Brazilian family cohort from Bahia were included retrospectively from March 2005 to March 2012. Diagnosis of WPW was based on ECG with a shortened PR interval and a slurred upstroke to the QRS complex (i.e. delta wave). Diagnosis of HCM was based on ECHO by demonstrating evidence of LVH, asymmetric in distribution, and with any diffuse or segmental pattern of left ventricular (LV) wall thickening ≥ 15 mm.
- Follow-up: 7-year period.
- PTs were submitted to anamnesis, physical examination and 12-lead ECG every 3 months. ECHO 2D was performed annually, 24h-Holter monitoring when indicated
- Genetic analysis: Blood samples (10 ml) with EDTA, commercial kit (Genza System, Peregrine).
- Using ExoSeq-IT (USB corporation), samples were directly sequenced in both directions by an ABI PRISM Automatic DNA Sequencer
- Inclusion criteria: all family members that signed the term of informed written consent
- Exclusion criteria: Chagas disease

SOUZA SILVA PEDIGREE

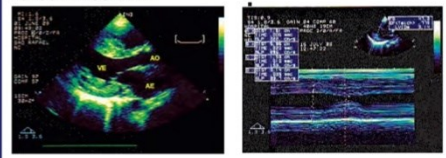


I: Female (square), Male (circle)
 II: Normal Heart (square/circle), Sudden Cardiac Death (square/circle with star), Wolff Parkinson White (WPW) (square/circle with W), Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM) (square/circle with H)
 III: Wolff Parkinson White and Hypertrophic Cardiomyopathy (WPW + HCM) (square/circle with WH)
 Legend: WPW = 6 pt, HCM = 1 pt, WPW + HCM = 11 pt

RESULTS:

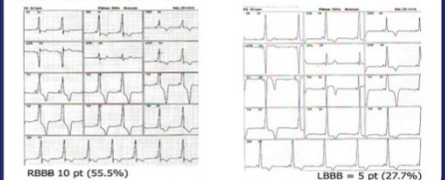
- N = 18 affected patients
- mean age: 27 \pm 16 (2 months - 54 years)
- Main symptoms: Palpitations in 12 (67%), chest pain in 6 (33.3%), syncope in 5 (28%) and dizziness in 4 (22%).
- Additional findings: learning disabilities, retarded growth and delayed language development in 3 males (16.7%).
- TIA: n = 3 (16.7%); spontaneous abortion n = 3 (16.7%).
- Pacemaker implantation: DDD in 3 Pts 1; VVI in 1 Pt; ICD in 1 Pt with HCM
- SUDDEN CARDIAC DEATH: 2 pts (11.11%) with WPW had SD at 37 (♂) and 27 (♂) yrs of age.
- ABORTED SUDDEN DEATH: 2 Pts = 11.1%, 3 episodes
- Stroke: 4 Pts = 22.2% all females with WPW, HCM, AF, hypertension and diabetes mellitus. None were on anticoagulants.

ECHOCARDIOGRAPHY



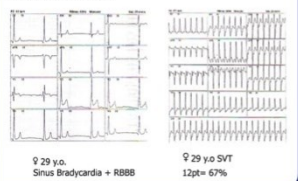
GENERALIZED DIFFUSE LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY WITH SEPTAL THICKNESS, GOOD CONTRACTILITY, MITRAL VALVE INSUFFICIENCY. ONLY ONE CASE OF OBSTRUCTIVE HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

ELECTROCARDIOGRAMS:



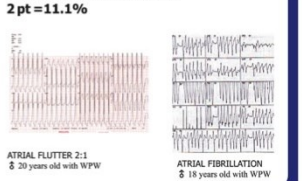
RBBB 10 pt (55.5%) LBBB = 5 pt (27.7%)

ARRHYTHMIAS:



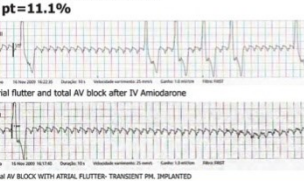
♀ 29 y.o. Sinus Bradycardia + RBBB ♀ 29 y.o SVT 12pt = 67%

ABORTED SUDDEN DEATH
2 pt = 11.1%



♂ 20 years old with WPW ATRIAL FLUTTER 2:1 ATRIAL FIBRILLATION ♂ 18 years old with WPW


ABORTED SUDDEN DEATH
2 pt = 11.1%



♂ 18 years old with WPW Total AV BLOCK WITH ATRIAL FLUTTER. TRANSIENT PM. IMPLANTED

CONCLUSIONS:

- The present study describes a cohort whose affected members have WPW syndrome, HCM and conduction system disease.
- An elevated incidence of SCD was found and the underlying mechanism was determined to be AF or AFL with anterograde conduction through the accessory pathway.



New Mutation in PRKAG2 Syndrome and Sudden Cardiac Death

L. De Paula Van Der Steld¹, MS. Rocha¹
Bahiana School of Medicine and Public Health, Salvador – Bahia - BRAZIL

lenisesdepaula@gmail.com
+55 (71) 9139-9030

BACKGROUND:

- Mutations in PRKAG2 have been described in patients (PT) with familial WPW syndrome and hypertrophic cardiomyopathy (HC). Conduction system disease, embolic stroke and heart failure can happen. Tachyarrhythmias are frequent and can cause sudden cardiac death (SCD) and the predictive factors remain unknown

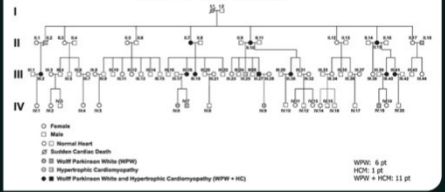
OBJECTIVE:

- The purpose of this study is to describe the mechanism of aborted SCD in individuals affected by WPW in association with HCM.

METHODOLOGY:

- N = 84 members, 18 affected patients
- Local: Salvador, Bahia, Brazil
- Period: March 2005 to March 2012
- WPW diagnosis: shortened PR interval and a slurred upstroke to the QRS complex (i.e. delta wave).
- HCM diagnosis: based on ECHO by demonstrating evidence of LVH, asymmetric in distribution, and with any diffuse or segmental pattern of left ventricular (LV) wall thickening ≥ 15 mm.
- Follow-up: 7-year period.
- PTs were submitted to anamnesis, physical examination and 12-lead ECG every 3 months. ECHO 2D was performed annually, 24h-Holter monitoring when indicated
- Genetic analysis: Blood samples (10 ml) with EDTA, commercial kit (Genza System, Peregrine).
- Using ExoSeq-IT (USB corporation), samples were directly sequenced in both directions by an ABI PRISM Automatic DNA Sequencer
- Inclusion criteria: all family members that signed the term of informed written consent
- Exclusion criteria: Chagas disease

SOUZA SILVA PEDIGREE

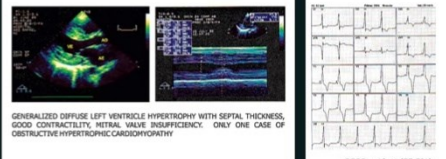


I: Female (square), Male (circle)
 II: Normal Heart (square/circle), Sudden Cardiac Death (square/circle with star), Wolff Parkinson White (WPW) (square/circle with W), Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM) (square/circle with H)
 III: Wolff Parkinson White and Hypertrophic Cardiomyopathy (WPW + HCM) (square/circle with WH)
 Legend: WPW = 6 pt, HCM = 1 pt, WPW + HCM = 11 pt

RESULTS:

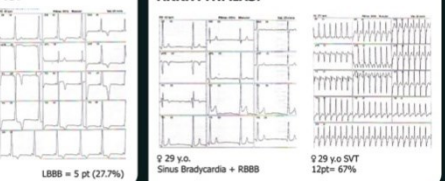
- N = 18 affected patients
- mean age: 27 \pm 16 (2 months - 54 years)
- WPW+HCM = 11 (61.1%), WPW isolated in 6 (33%), HCM isolated 1 (5.6%)
- Main symptoms: Palpitations in 12 (67%), chest pain in 6 (33.3%), syncope in 5 (28%) and dizziness in 4 (22%).
- Additional findings: learning disabilities, retarded growth and delayed language development in 3 males (16.7%).
- TIA: n = 3 (16.7%); spontaneous abortion n = 3 (16.7%).
- Pacemaker implantation: DDD in 3 Pts 1; VVI in 1 Pt; ICD in 1 Pt with HCM
- SUDDEN CARDIAC DEATH: 2 pts (11.11%) with WPW had SD at 37 (♂) and 27 (♂) yrs of age.
- ABORTED SUDDEN DEATH: 2 Pts = 11.1%, 3 episodes
- Stroke: 4 Pts = 22.2% all females with WPW, HCM, AF, hypertension and diabetes mellitus. None were on anticoagulants.

ECHOCARDIOGRAPHY:



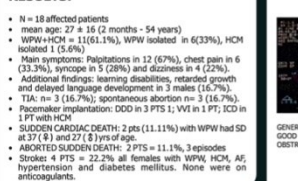
GENERALIZED DIFFUSE LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY WITH SEPTAL THICKNESS, GOOD CONTRACTILITY, MITRAL VALVE INSUFFICIENCY. ONLY ONE CASE OF OBSTRUCTIVE HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

ELECTROCARDIOGRAMS:



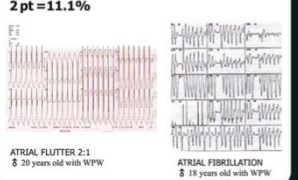
RBBB = 10 pt (55.5%) LBBB = 5 pt (27.7%)

ARRHYTHMIAS:



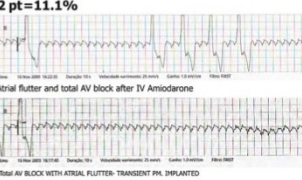
♀ 29 y.o. Sinus Bradycardia + RBBB ♀ 29 y.o SVT 12pt = 67%

ABORTED SUDDEN DEATH
2 pt = 11.1%



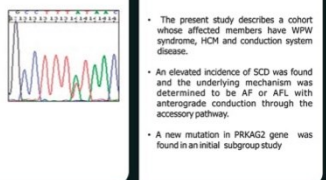
♂ 20 years old with WPW ATRIAL FLUTTER 2:1 ATRIAL FIBRILLATION ♂ 18 years old with WPW

ABORTED SUDDEN DEATH
2 pt = 11.1%



♂ 18 years old with WPW Total AV BLOCK WITH ATRIAL FLUTTER. TRANSIENT PM. IMPLANTED

GENETIC ANALYSIS



Genetic analysis revealed a novel mutation (c.869A>T, p.K290I) in the PRKAG2 gene in 4 affected PT. Human pedigree analysis of our Brazilian family demonstrates autosomal dominant transmission of a trait that causes HCM and/or WPW. This novel mutation induces that at nucleotide 869 in exon 7 of the PRKAG2 gene, the Lysine (Lys-K) changes to Isoleucine (Ile-I). The high degree conservation of the amino acid 290 in all species may be indicative of its relevance in protein. In silico software predicted that the mutation is neutral.

CONCLUSIONS:

- The present study describes a cohort whose affected members have WPW syndrome, HCM and conduction system disease.
- An elevated incidence of SCD was found and the underlying mechanism was determined to be AF or AFL with anterograde conduction through the accessory pathway.
- A new mutation in PRKAG2 gene was found in an initial subgroup study

ANÉXOD E: Premiações em congressos nacionais



ANEXO F: Certificados de Apresentações em Congressos Internacionais

Tema Livre Oral no Europace, Madri, Espanha 2011



CERTIFICATE

This is to certify that

Doctor L de Paula van der Steld
(Salvador - Brazil)

has presented an abstract entitled

Sudden death in wpw syndrome with hypertrophic cardiomyopathy; clinical and eletrophysiological aspects of this association

in the session entitled

Bench to bedside application of ...

On Tuesday, June 28, 2011 from 08:30 to 10:00 in Bilbao - Lecture Room

during the

EHRA EUROPACE 2011

in Madrid - Spain

European Society of Cardiology

B. Hainsworth

B. Hainsworth
Congress Division Director

The mission of the ESC: to improve the quality of life of the European population by reducing the impact of cardiovascular disease

The European Heart House - 2035, Route des Colles - Les Templiers - BP 179 - 06903 Sophia Antipolis Cedex - France
Tel. +33-(0)4 92 94 76 00 - Fax. +33-(0)4 92 94 76 01 - Web Site: www.escardio.org

SOCIÉTÉ EUROPÉENNE DE CARDIOLOGIE Association loi 1901 - Déclaration du 08/04/1992 N° 1/10006 17. N° 18 du 29/04/1997 - Association agréée de l'Etat N°AG 004 00 0007

ANEXO G :Apresentação oral noEuropace em Madri -Espanha – 2011

EHRA 2011

EUROPACE THE MEETING OF THE EUROPEAN HEART RHYTHM ASSOCIATION

MADRID, SPAIN 26-29 JUNE 2011

CERTIFICATE OF ATTENDANCE



Panos E. Vardas
President EHRA

Gerhard Hindricks
Chairperson Programme
Committee

Hans Kottkamp
Vice Chairperson Programme
Committee

Fernando Arribas Ynsaurriaga
Ignacio Fernandez Lozano
Local Host Committee

The European Board for Accreditation in Cardiology (EBAC) has granted

Dr Lenises DE PAULA VAN DER STELD

18 external CME credits for participation in the

Europace 2011

in Madrid - Spain

from Sunday 26 June to Wednesday 29 June



**Congress Secretariat
ESC**

The European Heart House
2035, Route des Colles
Les Templiers - BP 179
06903 Sophia Antipolis Cedex
France

General

Tel.: +33 (0)4 92 94 76 00
Fax: +33 (0)4 92 94 76 01
europace@escardio.org

Exhibition

Tel.: +33 (0)4 92 94 76 17
Fax: +33 (0)4 92 94 76 26
EPexhibition@escardio.org

Hotels & Social Events

Tel.: +33 (0)4 92 94 76 43
Fax: +33 (0)4 92 94 76 16
EPhotels@escardio.org

Registration

Tel.: +33 (0)4 92 94 76 12
Fax: +33 (0)4 92 94 76 10
EPregistration@escardio.org

Scientific Programme

Tel.: +33 (0)4 92 94 76 22
Fax: +33 (0)4 92 94 76 20
EPscientific@escardio.org

Sponsorship

Tel.: +33 (0)4 92 94 86 78
Fax: +33 (0)4 92 94 76 26
Sponsorship@escardio.org

Web Site

www.escardio.org/europace

Ben Hainsworth

Ben Hainsworth

Congresses and Meetings Division Director
European Society of Cardiology



The Europace 2011 has been accredited by EBAC for 18 hours of external CME credits. Each participant should claim only those hours of credit that have actually been spent in the educational activity.

EBAC works according to the quality standards of the European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME), which is an institution of the European Union of Medical Specialists (UEMS).

List of institutions officially recognising the competence of EBAC in international accreditation:
CardioVasculair Onderwijs Instituut (NL), Österreichische Akademie der Ärzte (AT).

List of National Cardiac Societies officially recognising the competence of EBAC in international accreditation

Albanian Society of Cardiology
Austrian Society of Cardiology
Belgian Society of Cardiology
British Cardiovascular Society
Croatian Cardiac Society
Cyprus Society of Cardiology
Danish Society of Cardiology
Finnish Cardiac Society
French Society of Cardiology

German Cardiac Society
Hellenic Cardiological Society
Hungarian Society of Cardiology
Irish Cardiac Society
Italian Federation of Cardiology
Lebanese Society of Cardiology
Lithuanian Society of Cardiology
Luxembourg Society of Cardiology
Netherlands Society of Cardiology

Norwegian Society of Cardiology
Polish Cardiac Society
Portuguese Society of Cardiology
Romanian Society of Cardiology
Slovenian Society of Cardiology
Spanish Society of Cardiology
Swedish Society of Cardiology
Swiss Society of Cardiology
Turkish Society of Cardiology

ANEXO H : Apresentação de Poster no Heart Rhythm Society Congress, Denver, 2013**CONTINUING MEDICAL EDUCATION CERTIFICATE**

The Heart Rhythm Society certifies that

Lenises De Paula, MD

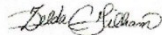
has participated in the educational activity titled

**Heart Rhythm 2013: 34th Annual Scientific Sessions
in Denver, CO on May 8th-11th, 2013**

and is awarded 18 *AMA PRA Category 1 Credits*[™]

The Heart Rhythm Society is accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education to provide continuing medical education for physicians.

Heart Rhythm Society designates this live educational activity for a maximum of 24 *AMA PRA Category 1 Credits*[™]. Physicians should only claim credit commensurate with the extent of their participation in the activity.



Zelda Gilliam
Director, CME Programs & Services
Heart Rhythm Society