

Síndrome de Andersen-Tawil

Andersen-Tawil Syndrome

Rafael de March Ronsoni¹, Tiago Luiz Silvestrini²

Resumo: A síndrome de Andersen-Tawil é uma condição rara composta por arritmias ventriculares, paralisia periódica e dimorfismo. É uma doença de canal iônico cardíaco, possui herança de forma autossômica dominante e é classificada como tipo 7 da síndrome do QT longo congênito. A síndrome de Andersen-Tawil é a única canalopatia que une a excitabilidade dos músculos cardíaco e esquelético. Os pacientes podem ser assintomáticos ou minimamente sintomáticos, apesar da elevada carga de arritmia com ectopia ventricular frequente e taquicardia ventricular bidirecional. No entanto, continuam a ser pacientes com risco de arritmias potencialmente fatais, incluindo *torsades de pointes* e fibrilação ventricular, embora com menor frequência que as observadas em outras síndromes de arritmia genética. Nesta revisão a doença foi abordada sob o ponto de vista dos diagnósticos clínico e molecular, com ênfase nas manifestações cardíacas.

Descritores: Síndrome de Andersen; Síndrome do QT Longo; Arritmias Cardíacas.

Abstract: Andersen-Tawil syndrome is a rare condition consisting of ventricular arrhythmias, periodic paralysis, and dysmorphic features. It is a cardiac ion channel disease, with autosomal dominant inheritance and is classified as type 7 of the congenital long QT syndromes. Andersen-Tawil syndrome is a unique channelopathy which links cardiac and skeletal muscle excitability. Patients may be asymptomatic, or minimally symptomatic despite a high arrhythmia burden with frequent ventricular ectopy and bidirectional ventricular tachycardia. However, patients remain at risk for life-threatening arrhythmias, including torsades de pointes and ventricular fibrillation, although less frequently than observed in other genetic arrhythmia syndromes. In this review we address the disease from the point of view of clinical and molecular diagnosis with emphasis on cardiac manifestations.

Keywords: Andersen Syndrome; Long QT Syndrome; Arrhythmias, Cardiac.

Trabalho realizado no Instituto de Ritmologia Cardíaca, Joinville, SC, Brasil.

1. Eletrofisiologista, coordenador dos Serviços de Eletrofisiologia do Centro Hospitalar Unimed Joinville e do Hospital Dona Helena, Joinville, SC, Brasil. **2.** Eletrofisiologista, coordenador dos Serviços de Eletrofisiologia do Hospital Maternidade Marieta Kondet Bornhausen, Itajaí, SC, e do Hospital do Coração, Balneário Camboriú, SC, Brasil.

Correspondência: Rafael de March Ronsoni. Rua Salvador, 25 – América – Joinville, SC, Brasil – CEP 89204-353
E-mail: rafaelronsoni@gmail.com

Artigo submetido em 6/2015 e publicado em 9/2015.

Introdução

A síndrome de Andersen-Tawil é uma canalopatia autossômica dominante, acometendo o gene *KCNJ2* (lôcus 17q23-q24.2) codificador do canal retificador de potássio Kir2.1¹. Descrita pela primeira vez em 1963 na presença de paralisia familiar periódica com ectopia ventricular polimórfica, foi complementada por Andersen, em 1971, que descreveu a tríade clássica, acrescentando o dimorfismo^{2,3}. Posteriormente foi reconhecida a contribuição dos critérios diagnósticos, por Tawil, passando a ser nomeada síndrome de Andersen-Tawil⁴. Alguns autores classificam como síndrome do QT longo congênito tipo 7^{5,6}. Nesta revisão, abordaremos a doença do ponto de vista dos diagnósticos clínico e molecular com ênfase nas manifestações cardíacas.

Fisiopatologia

Os canais Kir2.1 possuem papel fundamental nos sistemas musculoesquelético e cardíaco, e a presença de sua disfunção ocasiona os achados clássicos da síndrome de Andersen-Tawil⁷. A corrente fornecida por esses canais, denominada IK1, na presença da mutação, ocasiona retardo da repolarização, prolongando a duração do potencial de ação e desestabilizando o potencial de repouso da membrana celular⁵. Do ponto de vista arritmico, leva à formação de ectopias ventriculares por meio de pós-despolarizações precoces (*terminal-phase*) e prolongamento do intervalo QT⁸.

Concomitantemente, podem ocorrer pós-despolarizações tardias resultantes da alteração da bomba de troca de sódio-cálcio, ocorrendo acúmulo de cálcio intracelular, semelhante à intoxicação digitalica, mecanismo da taquicardia ventricular bidirecional⁹.

A ocorrência de paralisia flácida resulta da despolarização sustentada da membrana celular¹⁰.

Alterações do desenvolvimento esquelético são decorrentes da alteração do meio ácido nos

osteoblastos, acarretando disfunção da reabsorção óssea, influenciada pelo Kir2.1¹¹.

Entre 6% e 20% dos indivíduos com a mutação *KCNJ2* identificada apresentam-se com o fenótipo normal (não penetrante)⁷.

Entre 30% e 40% dos pacientes com síndrome de Andersen-Tawil não possuem mutação *KCNJ2*, o que poderia ser explicado por mutações em proteínas reguladoras do *KCNJ2* e mutações de outros membros da subfamília Kir2^{4,5}. Isso poderia explicar a variabilidade fenotípica, apesar de nenhuma hipótese ser completamente esclarecedora.

Manifestações Clínicas

Desde os primeiros casos descritos de síndrome de Andersen-Tawil na literatura surgiram inconsistências na expressão fenotípica e na gravidade da doença. Essa variabilidade foi vista até entre membros da mesma família, o que muitas vezes dificulta o diagnóstico⁴.

Embora a síndrome de Andersen-Tawil seja uma doença autossômica dominante mas com expressão heterogênea, uma história familiar característica pode não ser atingida⁴.

Alguns autores sugerem que os indivíduos portadores da mutação no gene *KCNJ2* sejam classificados em síndrome de Andersen-Tawil 1 e aqueles não portadores dessa mutação sejam considerados em síndrome de Andersen-Tawil 2¹².

Dimorfismo

Em estudo que incluiu 36 portadores da mutação do gene *KCNJ2*, 78% tiveram pelo menos duas das características dimórficas, sendo as mais comuns clinodactilia (curvatura medial ou lateral de algum dedo da mão ou do pé, classicamente o quinto dedo), observada em 64% dos casos, e hipoplasia mandibular, observada em 44% dos casos (Figura 1)⁵. Os outros achados compreenderam baixa estatura, hipertelorismo, defeitos em palato, leve ptose bilateral, implantação baixa das



Figura 1: Dimorfismo em portadores de síndrome de Andersen-Tawil (implantação baixa de orelhas, clinodactilia e micrognatismo). (Fonte: Serviço de Cardiologia do Hospital Hans Dieter Schmidt, Joinville, SC, Brasil.)

orelhas, escoliose, hipertireoidismo, atresia vaginal, rim displásico e doença cardíaca estrutural (válvula aórtica bicúspide, coarctação aórtica e estenose pulmonar)¹³. A gravidade do dimorfismo facial não possui correlação com o envolvimento cardíaco ou esquelético¹⁴.

Paralisia periódica

Historicamente a idade de início é muito variável, embora ocorra geralmente nas primeiras duas décadas de vida, com grande alternância em número de episódios e gravidade. Em geral ocorre previamente à manifestação cardíaca e está associada a atividade física prolongada, podendo durar de horas até dias¹⁴. Ao exame físico observa-se fraqueza de origem proximal muscular. A paralisia pode ocorrer com qualquer nível sérico de potássio⁷. Reposição de potássio está indicada na presença de hipocalemia. Os outros achados compreenderam elevação acentuada da creatinquinase, eletroneuromiografia normal e alterações mínimas na biópsia muscular¹⁵.

Manifestações Cardíacas

Existe grande variabilidade de manifestações eletrofisiológicas. Os intervalos QT podem estar prolongados ou com duração normal, sendo comum a presença de ondas U proeminentes em derivações precordiais¹². É importante destacar que as ondas U são mais bem visualizadas com frequência cardíaca mais elevada, ao contrário da população hígida⁵.

As arritmias ventriculares estão presentes em 88% dos casos. Variam desde ectopias ventriculares isoladas e complexas até taquicardia ventricular polimórfica, como a bidirecional, e são detectadas em até 20% dos pacientes, sendo a menos frequente *torsades de pointes*⁵. A taquicardia ventricular bidirecional, tal como vista na intoxicação digitalica e na taquicardia ventricular catecolamínica, é associada a sobrecarga de cálcio intracelular e seu diagnóstico obriga a investigação de outros achados de síndrome de Andersen-Tawil no portador e em seus familiares⁵.

A taquicardiomiopatia pode ocorrer em consequência da alta densidade de ectopias ventriculares polimórficas. Há relato de administração de flecainida com normalização da estrutura cardíaca após a supressão arritmica¹⁶.

A síncope e a morte súbita são menos frequentes em relação à síndrome do QT longo congênito¹⁷. Há evidências de que a modulação hormonal da gestação produza um efeito protetor¹⁸. Por ser uma afecção de acometimento raro, não existe literatura que correlacione algum genótipo ou característica clínica para o desenvolvimento de morte súbita.

Alguns bloqueios podem ser detectados, como bloqueio de ramo direito, de ramo esquerdo, bifascicular e atrioventricular de 1º grau⁵.

Recentemente a associação entre síndrome de Andersen-Tawil e QT longo foi colocada em discussão.

Alguns autores relataram que 71% dos portadores da mutação genética (KCNJ2) possuíam onda T terminal negativa, junção da onda T-U alargada, ondas U bifásicas e amplas e intervalo QT longo, sugerindo-se a denominação de tipo 7⁵. Entretanto, a avaliação sistemática de eletrocardiogramas em portadores de síndrome de Andersen-Tawil (independentemente da mutação genética) demonstrou que apenas 17% possuíam intervalo QT > 460 ms¹².

Diagnóstico

Geralmente são necessárias duas manifestações fenotípicas (cardíaca, esquelética ou paralisia episódica). Outra forma de diagnóstico seria a presença de apenas uma das três apresentações fenotípicas, mas, nesses casos, impõe-se o acometimento familiar com duas manifestações fenotípicas para o diagnóstico definitivo (Tabela 1)^{4,5}.

Em decorrência da mutação no Kir2.1, o *screening* para mutação do gene KCNJ2 fornece uma ferramenta valiosa nessa condição heterogênea, mas a exclusão da mutação não descarta o diagnóstico^{4,5}.

Tabela 1: Critérios diagnósticos na síndrome de Andersen-Tawil

Parte A	Parte B
Paralisia periódica	Um dos três critérios da parte A associado com um familiar com dois a três critérios da parte A
Ectopias ventriculares ou proeminentes, ondas U ou intervalo QT corrigido prolongado	
Fácies típica, alterações dentais, extremidades pequenas e pelo menos dois dos abaixo: <ul style="list-style-type: none"> - implantação baixa de orelhas - hipertelorismo - micrognatismo - clinodactilia do quinto dedo - sindactilia 	

Quanto ao aconselhamento genético, a chance de um filho herdar a doença é de 50%, e um dos fatores que podem reduzir essa probabilidade é a falta de penetrância estimada entre 6% e 20%^{19,20}.

Tratamento

A terapia é dirigida para as manifestações fenotípicas que conduzem a morbidade significativa, tais como paralisia episódica ou taquicardia ventricular sustentada.

Sintomas musculares

Relatos descrevem que a terapia de suplementação de potássio, restrição de sódio, espironolactona e acetazolamida pode ser benéfica. Alguns autores sugerem melhora com terapia anticoncepcional oral, principalmente por relatos de piora clínica após a suspensão do uso desses fármacos^{2,14,15,21}.

Em decorrência da variabilidade fenotípica e da característica errática dos surtos, não há normas terapêuticas até o momento.

Antiarrítmico

Não existe grande evidência científica quanto ao tratamento com essa classe de fármacos. Nos relatos publicados, os objetivos são diferentes, como diminuição da densidade das ectopias e supressão da taquicardia ventricular. Chama a atenção, porém, que a introdução da terapia antiarrítmica está associada à piora dos sintomas de fraqueza muscular^{2,15}. Os dados de eficácia, portanto, são empíricos e conflitantes.

Betabloqueadores apresentam resposta ao término da taquicardia ventricular bidirecional, mas são ineficazes na redução das ectopias²²⁻²⁵.

Dentre os fármacos antiarrítmicos, a flecainida apresentou melhores resultados na supressão das ectopias, podendo ser associada a betabloqueadores e/ou antagonista de canais de cálcio²⁶⁻²⁸. A amiodarona poderá ser associada ao desenvolvimento de *torsades de pointes*²⁹.

Um relato de boa resposta foi obtido com a associação de estimulação cardíaca artificial com nicorandil, por meio dos mecanismos de aumento da frequência cardíaca e de modificação das correntes intracelulares de potássio, com redução da onda U e redução da dispersão da despolarização ventricular^{21,22,29}.

Ablação percutânea

Recentemente a ablação de batimentos ectópicos, que seriam o gatilho das taquicardias ventriculares sustentadas, foi realizada em outras canalopatias, como Brugada^{23,24}. Sanders et al.²⁴ descreveram que a origem desses batimentos na síndrome de Andersen-Tawil seria em diferentes partes da rede de Purkinje esquerda. Essa estraté-

gia poderia ser indicada em pacientes com tempestade elétrica, apesar da ausência de relatos de literatura na síndrome de Andersen-Tawil.

Cardiodesfibrilador

As indicações são semelhantes às das outras síndromes arrítmicas, como morte súbita abortada, síncope recorrentes e taquicardia ventricular com instabilidade hemodinâmica^{22,30,31}. É importante salientar que o estudo eletrofisiológico não é um grande preditor na estratificação de risco²².

Conclusão

A síndrome de Andersen-Tawil possui um fenótipo característico. Sendo assim, é essencial aos médicos, especialmente cardiologistas, identificar a doença e compreender sua importância, principalmente do ponto de vista de morte súbita dos portadores e de seus familiares.

Referências

1. Abriol H, Zaklyazminskaya EV. Cardiac channelopathies: Genetic and molecular mechanisms. *Gene*. 2013;517:1-11.
2. Klein R, Ganelin R, Marks JF, Usher P, Richards C. Periodic paralysis with cardiac arrhythmia. *J Pediatr*. 1963;62:371-85.
3. Andersen ED, Krasilnikoff PA, Overvad H. Intermittent muscular weakness, extrasystoles, and multiple developmental anomalies. A new syndrome? *Acta Paediatr Scand*. 1971;60:559-64.
4. Donaldson MR, Jensen JL, Tristani-Firouzi M, Tawil R, Bendahhou S, Suarez WA, et al. PIP2 binding residues of Kir2.1 are common targets of mutations causing Andersen syndrome. *Neurology*. 2003;60:1811-6.
5. Tristani-Firouzi M, Jensen JL, Donaldson MR, Sansone V, Meola G, Hahn A, et al. Functional and clinical characterization of KCNJ2 mutations associated with LQT7 (Andersen syndrome). *J Clin Invest*. 2002;110(3):381-8.
6. Wilde AA. Andersen-Tawil syndrome, scarier for the doctor than for the patient? Who, when, and how to treat. *Europace*. 2013;15:1690-2.
7. Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M, Canun S, Bendahhou S, Tsunoda A, et al. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell*. 2001;105:511-9.
8. Miake J, Marban E, Nuss HB. Functional role of inward rectifier current in heart probed by Kir2.1 overexpression and dominant-negative suppression. *J Clin Invest*. 2003;111:1529-36.
9. Piccini J, Zaas A. Cases from the Osler Medical Service at Johns Hopkins University. Digitalis toxicity with bidirectional ventricular tachycardia. *Am J Med*. 2003;115:70-1.
10. Diaz-Manera J, Querol L, Clarimón J, Yagüe S, Illa I. Unique post-exercise electrophysiological test results in a new Andersen-Tawil syndrome mutation. *Clin Neurophysiol*. 2011;122:2537-9.
11. Zaritsky JJ, Eckman DM, Wellman GC, Nelson MT, Schwarz TL. Targeted disruption of Kir2.1 and Kir2.2 genes reveals the essential role of the inwardly rectifying K(+) current in K(+)-mediated vasodilation. *Circ Res*. 2000;87:160-6.

12. Zhang L, Benson DW, Tristani-Firouzi M, Ptacek LJ, Tawil R, Schwartz PJ, et al. Electrocardiographic features in Andersen-Tawil syndrome patients with KCNJ2 mutations: characteristic T-U-wave patterns predict the KCNJ2 genotype. *Circulation*. 2005;111:2720-6.
13. Andelfinger G, Tapper AR, Welch RC, Vanoye CG, George AL Jr, Benson DW. KCNJ2 mutation results in Andersen syndrome with sex-specific cardiac and skeletal muscle phenotypes. *Am J Hum Genet*. 2002;71:663-8.
14. Canun S, Perez N, Beirana LG. Andersen syndrome autosomal dominant in three generations. *Am J Med Genet*. 1999;85:147-56.
15. Tawil R, Ptacek LJ, Pavlakis SG, DeVivo DC, Penn AS, Ozdemir C, et al. Andersen's syndrome: potassium-sensitive periodic paralysis, ventricular ectopy, and dysmorphic features. *Ann Neurol*. 1994;35:326-30.
16. Pellizzón OA, Kalaizich L, Ptáček LJ, Tristani-Firouzi M, Gonzalez MD. Flecainide suppresses bidirectional ventricular tachycardia and reverses tachycardia-induced cardiomyopathy in Andersen-Tawil syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:95-7.
17. Peters S, Schulze-Bahr E, Etheridge SP, Tristani-Firouzi M. Sudden cardiac death in Andersen-Tawil syndrome. *Europace*. 2007;9:162-6.
18. James AF, Choisy SC, Hancox JC. Recent advances in understanding sex differences in cardiac repolarization. *Prog Biophys Mol Biol*. 2007;94(3):265-319.
19. Subbiah RN, Gula LJ, Skanes AC, Krahn AD. Andersen-Tawil syndrome: management challenges during pregnancy, labor, and delivery. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:987-9.
20. Ingles J, Yeates L, Semsarian C. The emerging role of the cardiac genetic counselor. *Heart Rhythm*. 2011;8:1958-62.
21. Junker J, Haverkamp W, Schulze-Bahr E, Eckardt L, Paulus W, Kiefer R. Amiodarone and acetazolamide for the treatment of genetically confirmed severe Andersen syndrome. *Neurology*. 2002;59:466.
22. Chun TU, Epstein MR, Dick M, Andelfinger G, Ballesster L, Vanoye CG, et al. Polymorphic ventricular tachycardia and KCNJ2 mutations. *Heart Rhythm*. 2004;1:235-41.
23. Haissaguerre M, Extramiana F, Hocini M, Cauchemez B, Jais P, Cabrera JA, et al. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. *Circulation*. 2003;108:925-8.
24. Sanders P, Hsu LF, Hocini M, Jais P, Takahashi Y, Rotter M, et al. Mapping and ablation of ventricular fibrillation. *Minerva Cardioangiol*. 2004;52:171-81.
25. Kannankeril PJ, Roden DM, Fish FA. Suppression of bidirectional ventricular tachycardia and unmasking of prolonged QT interval with verapamil in Andersen's syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15:119.
26. Schoonderwoerd BA, Wiesfeld AC, Wilde AA, van den Heuvel F, Van Tintelen JP, van den Berg MP, et al. A family with Andersen-Tawil syndrome and dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2006;3:1346-50.
27. Bökenkamp R, Wilde AA, Schalij MJ, Blom NA. Flecainide for recurrent malignant ventricular arrhythmias in two siblings with Andersen-Tawil syndrome. *Heart Rhythm*. 2007;4:508-11.
28. Fox DJ, Klein GJ, Hahn A, Skanes AC, Gula LJ, Yee RK, et al. Reduction of complex ventricular ectopy and improvement in exercise capacity with flecainide therapy in Andersen-Tawil syndrome. *Europace*. 2008;10:1006-8.
29. Takahashi T, Tandai S, Toki T, Sato T, Eto S, Sato A, et al. KCNJ2 mutation in intractable ventricular arrhythmia with Andersen's syndrome. *Pediatr Int*. 2005;47:220-3.
30. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med*. 1997;337:1576-83.
31. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines/North American Society for Pacing and Electrophysiology Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *Circulation*. 2002;106:2145-61.