Morbidade e Mortalidade em uma Família com Síndrome de Jervell e Lange-Nielsen

Morbidity and mortality in a family with Jervell and Lange-Nielsen Syndrome

Jussara de Oliveira Pinheiro Duarte,[1,2] Samuel Ulisses Chaves Nogueira do Nascimento,[1] Pedro Henrique Souza de Aragão,[1] Victória Valadares Andrade,[1] Ana Luísa Soares Chiaretti,[1] Alex Teixeira Guabiru,[1] Luiz Pereira de Magalhães,[1,2] Roque Aras Junior[1,2]

Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA),[1] Salvador, BA – Brasil
Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde (PPgMS) - UFBA,[2] Salvador, BA – Brasil

Introdução

A síndrome de Jervell e Lange-Nielsen (JLNS), descrita originalmente em 1957,[1] é uma canalopatia autossômica recessiva rara causada por variantes patogênicas em genes que codificam canais de potássio cardíacos, principalmente KCNQ1 e KCNE1. A síndrome é caracterizada pela associação de surdez neurossensorial congênita e prolongamento acentuado do intervalo QT, sendo frequentemente associada a alta morbidade e mortalidade devido a arritmias ventriculares malignas e morte súbita cardíaca.[2]

O diagnóstico clínico, juntamente com a confirmação genética, é essencial não apenas para o manejo terapêutico individualizado, mas também para o rastreio familiar, aconselhamento genético e prevenção de eventos fatais. A descrição original da JLNS representou um marco na compreensão da síndrome do QT longo, estabelecendo a relação entre a disfunção do sistema nervoso autônomo e a arritmogênese ventricular.[1,3]

O presente relato descreve uma família consanguínea composta por cinco indivíduos clinicamente avaliados, quatro dos quais foram submetidos a testes genéticos e apresentaram a mesma variante patogênica no gene KCNQ1. A variante foi identificada em homozigose no probando e em heterozigose em ambos os pais e em uma irmã. Uma segunda irmã, já falecida, apresentava um fenótipo clínico altamente sugestivo da forma homozigótica da síndrome.

Este relatório destaca a alta morbidade e mortalidade associadas à forma homozigótica da JLNS, a acentuada variabilidade fenotípica observada entre os portadores heterozigóticos e a importância do aconselhamento genético. Além da terapia com betabloqueadores, são discutidas estratégias terapêuticas adjuvantes, incluindo a desnervação simpática cardíaca esquerda e o implante de dispositivo eletrônico cardíaco, particularmente cardioversor desfibrilador implantável (CDI).

Palavras-chave

Síndrome de Jervell-Lange Nielsen; Síndrome do QT Longo; Mortalidade.

Correspondência: Jussara de Oliveira Pinheiro Duarte •
Hospital Universitário Professor Edgard Santos - Rua Augusto Viana, s/n, Canela, 5º andar. CEP 40.110-060, Salvador, BA – Brasil
E-mail: jussara.pinheiro@gmail.com
Artigo recebido em 17/02/2026, revisado em 06/06/2026, aceito em 05/08/2026
Editor responsável pela revisão: Mauricio Scanavacca

DOI: https://doi.org/10.36660/abc.20260131

Descrição da série de casos

A família foi submetida a uma avaliação clínica e genética abrangente, incluindo a construção de um heredograma (Figura 1), permitindo a avaliação da gravidade e progressão da doença ao longo das gerações.

O caso índice (Caso 1) foi um menino de 11 anos com surdez congênita, encaminhado para avaliação cardiológica após episódios de convulsões durante o primeiro mês de vida e histórico familiar positivo para arritmia cardíaca. O eletrocardiograma revelou um intervalo QT corrigido (QTc) de 623 ms associado à alternância macroscópica da onda T (Figura 2A), resultando em um escore de Schwartz de 5,5 pontos.[4] O escore foi calculado com base nos seguintes achados: QTc >480 ms (3 pontos), alternância da onda T (1 ponto), surdez congênita (0,5 ponto) e um parente de primeiro grau com diagnóstico definitivo de síndrome do QT longo (1 ponto).

A análise genética identificou a variante KCNQ1 c.778C>T (p.Gln260*) em homozigose. Essa variante já foi classificada como patogênica de acordo com os critérios ACMG/AMP[5] e está listada no banco de dados ClinVar (ClinVar ID: 842276).[6] O tratamento foi iniciado com propranolol, titulado até a dose máxima recomendada (4 mg/kg/dia dividida em três doses diárias), resultando em redução parcial do intervalo QTc para 580 ms. Apesar da terapia contínua, o paciente permaneceu com alto risco de arritmia.

Aos oito anos de idade, ele foi submetido à desnervação simpática cardíaca esquerda por meio de cirurgia toracoscópica videoassistida. Desde então, permanece assintomático, embora os valores do intervalo QTc tenham persistentemente ultrapassado 500 ms. Devido ao alto risco de eventos arrítmicos potencialmente letais, um CDI transvenoso de dupla câmara foi implantado em dezembro de 2025 (Figura 3).

Ambos os pais do probando (Caso 1), que eram primos em primeiro grau, foram identificados como portadores heterozigotos da mesma variante patogênica. Uma irmã faleceu aos 17 anos de idade após apresentar surdez congênita, síncope de esforço e um intervalo QTc marcadamente prolongado (Figura 2B), um fenótipo altamente sugestivo da forma homozigótica da síndrome. Naquela época, o diagnóstico foi baseado exclusivamente em achados clínicos e no fenótipo, e se iniciou o tratamento com propranolol.

Outra irmã, heterozigótica para a variante, permanece assintomática e apresenta eletrocardiograma normal. O pai também apresenta ECG normal, enquanto a mãe apresenta leve prolongamento do intervalo QTc (470 ms). Todos os membros da

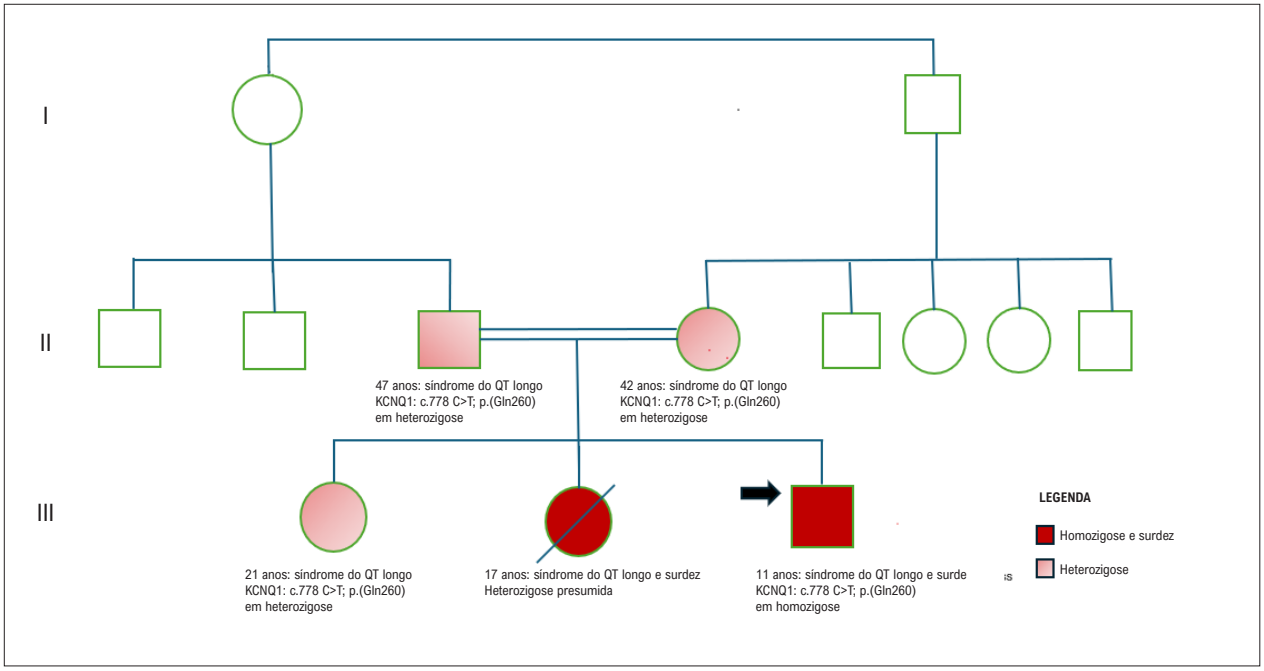

Figura 1 – *Genealogia da família com síndrome de Jervell e Lange-Nielsen. O probando é portador da variante KCNQ1 c.778C>T (p.Gln260*) em homozigose. Ambos os pais e uma irmã foram identificados como portadores heterozigotos. Outra irmã, que faleceu aos 17 anos de idade, apresentou um fenótipo altamente sugestivo da forma homozigótica da síndrome.*

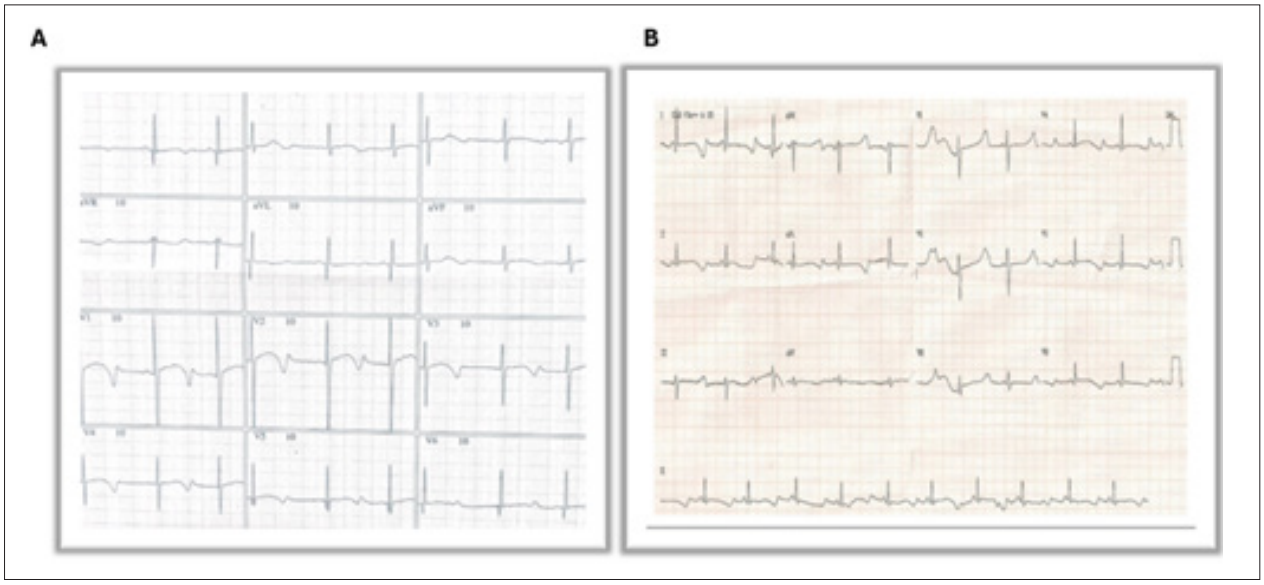

Figura 2 – *Eletrocardiogramas do probando (A) e da irmã falecida (B). (A) Eletrocardiograma do probando mostrando alternância macroscópica visível da onda T nas derivações V3-V4 e um intervalo QTc de 623 ms. (B) Eletrocardiograma da irmã falecida demonstrando prolongamento acentuado do intervalo QT e alternância da onda T em múltiplas derivações, com um intervalo QTc de 618 ms*

família estão atualmente em tratamento com propranolol. Não foi possível realizar teste ergométrico. As características demográficas, clínicas, genéticas e de acompanhamento de todos os membros da família estão resumidas na Tabela 1.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, da Universidade Federal da Bahia, Brasil, sob o número de aprovação 6.304.113, datado de 15 de setembro de 2023. Todos os procedimentos foram conduzidos de acordo com os padrões éticos da Declaração de Helsinque. O consentimento livre e esclarecido por escrito foi obtido dos responsáveis legais para participação e publicação dos dados clínicos.

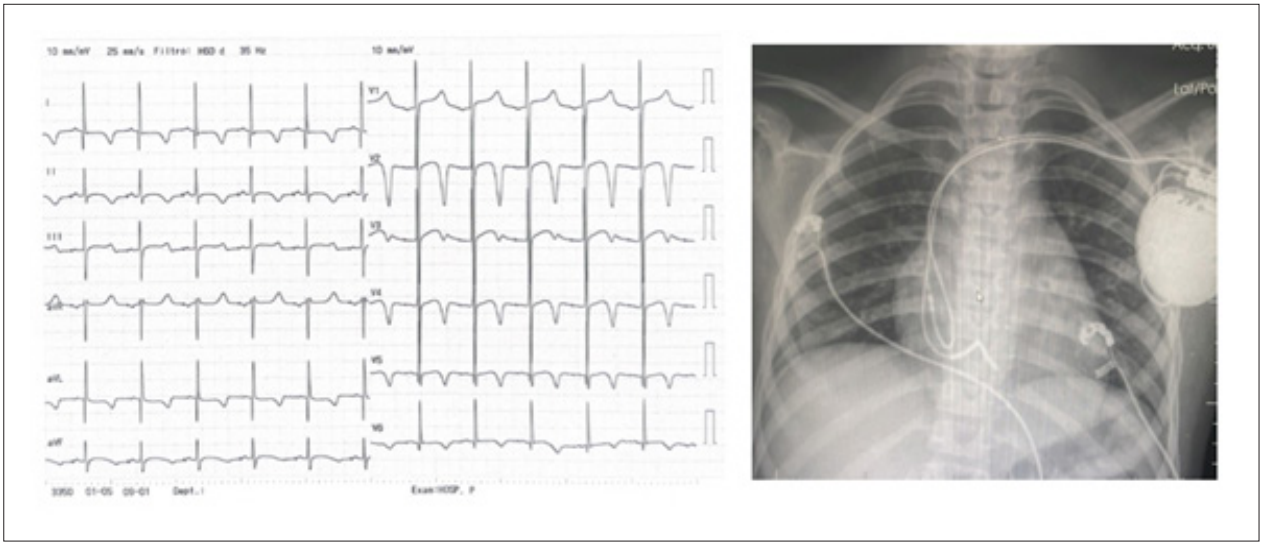

Figura 3 – *Eletrocardiograma e radiografia de tórax do paciente após implante de um cardioversor-desfibrilador implantável transvenoso de dupla câmara.*

Tabela 1 – Características demográficas, genéticas e clínicas dos cinco pacientes

Paciente	Idade	Genótipo	Sintomas	Fenótipo	Tratamento	Resultado
Caso 1 (Probando)	11 anos	Homozigoto KCNQ1 c.778C>T (p.Gln260*)	Convulsões no primeiro ano de vida	Surdez congênita, intervalo QTc de 623 ms	Propranolol + desnervação simpática cardíaca esquerda + CDI	Assintomático, QTc > 500 ms
Caso 2 (Irmã 1)	17 anos	Presumivelmente homozigoto	Síncope de esforço	Surdez congênita, síndrome do QT longo	Propranolol	Morte
Caso 3 (Irmã 2)	21 anos	Heterozigoto	Assintomático	ECG normal	Propranolol	Assintomático
Caso 4 (Mãe)	42 anos	Heterozigoto	Assintomático	Prolongamento leve do intervalo QTc	Propranolol	Assintomático
Caso 5 (Pai)	47 anos	Heterozigoto	Assintomático	ECG normal	Propranolol	Assintomático

CDI: cardiodesfibrilador implantável; ECG: eletrocardiograma.

Discussão

A JLNS foi descrita pela primeira vez por Anton Jervell e Fred Lange-Nielsen em 1957, em uma família norueguesa na qual quatro dos seis filhos apresentavam surdez congênita e episódios sincopais recorrentes, com três mortes súbitas ocorridas durante a infância. Naquela época, o único achado clínico notável era o prolongamento acentuado do intervalo QT, estabelecendo a associação entre a síndrome congênita do QT longo e a morte súbita cardíaca.[1,3]

A JLNS representa um dos fenótipos mais graves dentro do espectro das síndromes congênitas do QT longo, caracterizada por início muito precoce da doença, alta carga arrítmica e mortalidade substancial. Mais de 50% das crianças não tratadas morrem antes dos 15 anos de idade, e aproximadamente metade dos indivíduos afetados apresenta eventos cardíacos antes dos três anos de idade. Mesmo com terapia com betabloqueadores, a mortalidade permanece significativa, com quase 27% dos pacientes apresentando parada cardíaca ou morte súbita cardíaca, apesar do tratamento. Os preditores independentes de morte súbita cardíaca incluem: duração do intervalo QTc superior a 550 ms, síncope durante o primeiro ano de vida, sexo masculino e variantes patogênicas no gene KCNQ1.[7,8] Várias dessas características de alto risco estavam presentes no probando descrito neste relato.

Notavelmente, o presente caso não foi avaliado intencionalmente utilizando o escore de risco 1-2-3-LQTS.[9,10] Este modelo de risco foi especificamente desenvolvido e validado para pacientes com as três formas autossômicas dominantes mais comuns da síndrome do QT longo, a saber, LQT1, LQT2 e LQT3. A JLNS, em contraste, é uma condição recessiva e substancialmente mais grave, caracterizada por um risco arrítmico excepcionalmente alto desde a primeira infância. Consequentemente, os indivíduos afetados frequentemente requerem estratégias de manejo individualizadas

e implementação precoce de terapias avançadas, o que limita a aplicabilidade dos modelos convencionais de predição de risco.

A família aqui relatada ilustra o fenótipo grave associado à JLNS homozigótica e reflete fielmente a história natural descrita em coortes clássicas. O probando apresentou intervalo QTc superior a 600 ms, achado consistentemente associado a um risco extremamente elevado de arritmias ventriculares com risco de vida. Embora os betabloqueadores não seletivos, como o nadolol e o propranolol, permaneçam a base do tratamento e constituam o tratamento padrão de primeira linha para a síndrome do QT longo, pacientes refratários frequentemente necessitam de intervenções adicionais.[11,12] No Brasil, o propranolol continua sendo o único betabloqueador não seletivo amplamente disponível no sistema público de saúde. Em contrapartida, o nadolol é geralmente preferido em diversos países devido à sua meia-vida mais longa, administração uma vez ao dia, efeito farmacológico mais estável, melhor adesão ao tratamento e menor incidência de eventos arrítmicos recorrentes.

Nesse contexto, a desnervação simpática cardíaca esquerda (DSCE) emergiu como uma estratégia terapêutica eficaz para reduzir eventos arrítmicos, particularmente como terapia de transição em crianças que ainda não são candidatas ideais para implante de CDI. Estudos observacionais demonstraram uma redução significativa na carga arrítmica e, em alguns casos, encurtamento do intervalo QT após a DSCE, independentemente do genótipo.[13,14] A evolução clínica favorável observada em nosso paciente após a DSCE toracoscópica reforça o papel dessa intervenção como uma importante terapia adjuvante em pacientes com JLNS de alto risco.

O implante de CDI em crianças com síndrome do QT longo, incluindo formas graves como a JLNS, é uma estratégia estabelecida para prevenção secundária e, em circunstâncias selecionadas, prevenção primária de morte súbita cardíaca.[15,16] A idade por si só não deve ser considerada uma contraindicação; em vez disso, a indicação deve ser baseada na gravidade clínica, na resposta à terapia medicamentosa, em considerações anatômicas e nos resultados esperados a longo prazo. As recomendações atuais geralmente favorecem sistemas transvenosos em crianças maiores com anatomia adequada, enquanto abordagens epicárdicas ou subcutâneas podem ser consideradas em pacientes mais jovens ou quando a preservação venosa é desejável.

Em pacientes com síndrome do QT longo, particularmente aqueles com bradicardia induzida por betabloqueadores, os sistemas de CDI transvenoso de dupla câmara podem oferecer vantagens funcionais adicionais. A estimulação atrial pode prevenir bradicardia excessiva, minimizando a estimulação ventricular desnecessária e, assim, evitando a dissincronia ventricular e potenciais alterações na repolarização.

Contudo, o implante de CDI em pacientes pediátricos permanece associado a taxas consideráveis de complicações. Estudos recentes relataram taxas de complicações precoces próximas a 20% em sistemas epicárdicos, com taxas menores em dispositivos transvenosos. Complicações tardias ocorrem em aproximadamente 20–30% dos pacientes durante o acompanhamento a longo prazo.[17,18] A disfunção do eletrodo pode afetar até 20% dos casos, dependendo da idade do paciente e do tipo de dispositivo. Da mesma forma, choques inapropriados ocorrem em aproximadamente 10–20% dos pacientes durante o acompanhamento a médio e longo prazo, achados consistentes em coortes pediátricas e registros de síndrome do QT longo.[19] Além disso, intervenções repetidas durante o crescimento somático são comuns e representam uma importante limitação da terapia com dispositivos.

Além das considerações técnicas, o impacto psicossocial do implante de CDI na infância não deve ser subestimado. Ansiedade, medo de choques, restrições às atividades físicas e preocupações com a integração social podem afetar substancialmente a qualidade de vida. Essas considerações reforçam a importância da seleção criteriosa do paciente, da escolha individualizada do dispositivo e do acompanhamento multidisciplinar a longo prazo. No presente caso, o implante de CDI foi deliberadamente adiado até a otimização da terapia medicamentosa e a obtenção de condições antropométricas mais favoráveis. É importante ressaltar que o paciente e seus pais participaram ativamente do processo de tomada de decisão após uma discussão minuciosa dos potenciais riscos e benefícios.

Por fim, a consanguinidade parental desempenhou um papel crucial na ocorrência da variante patogênica em homozigose, enfatizando a importância do aconselhamento genético reprodutivo em famílias afetadas.[20] Embora os portadores heterozigotos geralmente apresentem um fenótipo mais leve, o risco arrítmico residual não é desprezível e o acompanhamento clínico ao longo da vida continua sendo necessário.

Conclusão

A JLNS representa uma forma sindrômica recessiva da síndrome congênita do QT longo tipo 1, resultante predominantemente de variantes patogênicas bialélicas em KCNQ1 e, menos frequentemente, em KCNE1. Trata-se de uma canalopatia rara associada a um risco acentuadamente aumentado de arritmias ventriculares e morte súbita cardíaca, particularmente em indivíduos homozigotos.

Esta série de casos destaca a morbidade e mortalidade substanciais associadas à doença, a variabilidade fenotípica observada entre os portadores heterozigotos e os desafios terapêuticos impostos pela idade pediátrica. O presente relato reforça a importância do diagnóstico precoce, de uma abordagem terapêutica gradual — incluindo terapia com betabloqueadores, desnervação simpática cardíaca esquerda e dispositivos cardíacos implantáveis — e de aconselhamento genético abrangente em famílias consanguíneas.

Apesar dos avanços significativos no diagnóstico e tratamento, a JLNS continua sendo um grande desafio clínico, exigindo tomada de decisão individualizada e manejo multidisciplinar envolvendo eletrofisiologistas, geneticistas, pediatras e equipes especializadas em arritmias hereditárias.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Duarte JOP, Nascimento SUCN, Magalhães LP, Aras R; Obtenção de dados: Duarte JOP, Aragão PHS, Andrade VV, Chiaretti ALS, Guabiru AT; Análise e interpretação dos dados: Duarte JOP, Aras R; Redação do manuscrito: Duarte JOP, Nascimento SUCN, Guabiru AT; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Duarte JOP, Nascimento SUCN, Magalhães LP, Aras R.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Jussara de Oliveira Pinheiro Duarte pelo Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde da Universidade Federal da Bahia.

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (UFBA) sob o número de protocolo 6.304.113. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Uso de Inteligência Artificial

Durante a preparação deste trabalho, o(s) autor(es) usaram Gemini para correção de erros gramaticais e tradução para o inglês. Após o uso desta ferramenta/serviço, o(s) autor(es) revisaram e editaram o conteúdo conforme necessário e assumem total responsabilidade pelo conteúdo do artigo publicado.

Disponibilidade de Dados

Os conteúdos subjacentes ao texto da pesquisa estão contidos no manuscrito.

Referências

1. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital Deaf-Mutism, Functional Heart Disease with Prolongation of the Q-T Interval and Sudden Death. Am Heart J. 1957;54(1):59-68. doi: 10.1016/0002-8703(57)90079-0.
2. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, Shamloo AS, Ackerman MJ, Ashley EA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for Cardiac Diseases. Europace. 2022;24(8):1307-67. doi: 10.1093/europace/euac030.
3. Hem E, Gjesdal KT, Tranebjærg L, Nylenna M. The History of Jervell and Lange-Nielsen Syndrome. Tidsskr Nor Laegeforen. 2024;144(15). doi: 10.4045/tidsskr.24.0412.
4. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic Criteria for the Long QT Syndrome. An Update. Circulation. 1993;88(2):782-4. doi: 10.1161/01.cir.88.2.782.
5. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30.
6. National Center for Biotechnology Information. ClinVar. Bethesda: National Library of Medicine; 2026 [cited 2026 Sep 1]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/.
7. Tranebjærg L, Samson RA, Green GE. Jervell and Lange-Nielsen syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington, Seattle; 2024 [cited 2026 Sep 1]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1405/.
8. Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L, Bathen J, Amlie JP, Timothy K, et al. The Jervell and Lange-Nielsen Syndrome: Natural History, Molecular Basis, and Clinical Outcome. Circulation. 2006;113(6):783-90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592899.
9. Mazzanti A, Maragna R, Vacanti G, Monteforte N, Bloise R, Marino M, et al. Interplay between Genetic Substrate, QTc Duration, and Arrhythmia Risk in Patients with Long QT Syndrome. J Am Coll Cardiol. 2018;71(15):1663-71. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.078.
10. Mazzanti A, Trancuccio A, Kukavica D, Pagan E, Wang M, Mohsin M, et al. Independent Validation and Clinical Implications of the Risk Prediction Model for Long QT Syndrome (1-2-3-LQTS-Risk). Europace. 2022;24(4):614-9. doi: 10.1093/europace/euab238.
11. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. Eur Heart J. 2022;43(40):3997-4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262.
12. Schwartz PJ, Crotti L. Long QT Syndrome. N Engl J Med. 2025;393(20):2023-34. doi: 10.1056/NEJMra2400853.
13. Dusi V, Pugliese L, De Ferrari GM, Odero A, Crotti L, Dagradi F, et al. Left Cardiac Sympathetic Denervation for Long QT Syndrome: 50 Years' Experience Provides Guidance for Management. JACC Clin Electrophysiol. 2022;8(3):281-94. doi: 10.1016/j.jacep.2021.09.002.
14. Bhattacharya D, Namboodiri N, Sreelekshmi MP, Prabhu MA, Pushpangadhan AS, Menon S, et al. Left Cardiac Sympathetic Denervation in Children with Jervell Lange-Nielsen Syndrome and Drug Refractory Torsades - A Case Series. Pacing Clin Electrophysiol. 2023;46(10):1197-202. doi: 10.1111/pace.14827.
15. Silka MJ, Shah MJ, Silva JNA, Balaji S, Beach CM, Benjamin MN, et al. 2021 PACES Expert Consensus Statement on the Indications and Management of Cardiovascular Implantable Electronic Devices in Pediatric Patients: Executive Summary. Heart Rhythm. 2021;18(11):1925-50. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.07.051.
16. Silvetti MS, Colonna D, Gabbarini F, Porcedda G, Rimini A, D'Onofrio A, et al. New Guidelines of Pediatric Cardiac Implantable Electronic Devices: What is Changing in Clinical Practice? J Cardiovasc Dev Dis. 2024;11(4):99. doi: 10.3390/jcdd11040099.
17. Le Bos PA, Pontailler M, Maltret A, Kraiche D, Gaudin R, Barbanti C, et al. Epicardial vs. Transvenous Implantable Cardioverter Defibrillators in Children. Europace. 2023;25(3):961-8. doi: 10.1093/europace/euad015.
18. Knops RE, Nordkamp LRAO, Delnoy PHM, Boersma LVA, Kuschyk J, El-Chami MF, et al. Subcutaneous or Transvenous Defibrillator Therapy. N Engl J Med. 2020;383(6):526-36. doi: 10.1056/NEJMoa1915932.
19. Wang M, Peterson DR, Rosero S, McNitt S, Rich DQ, Seplaki CL, et al. Effectiveness of Implantable Cardioverter-Defibrillators to Reduce Mortality in Patients with Long QT Syndrome. J Am Coll Cardiol. 2021;78(21):2076-88. doi: 10.1016/j.jacc.2021.09.017.
20. Fareed M, Afzal M. Genetics of Consanguinity and Inbreeding in Health and Disease. Ann Hum Biol. 2017;44(2):99-107. doi: 10.1080/03014460.2016.1265148.

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons