

# Variabilidade Fenotípica em uma Família com Síndrome de Andersen-Tawil

## Phenotypic Variability in a Family with Andersen-Tawil Syndrome

Samuel Ulisses Chaves Nogueira do Nascimento,<sup>1</sup> Jussara de Oliveira Pinheiro Duarte,<sup>1</sup> Luiz Pereira de Magalhães,<sup>1,2</sup> Alex Teixeira Guabiru,<sup>1</sup> Adimeia Souza Santos,<sup>1</sup> Anderson Cavalcanti,<sup>2</sup> Victoria Bastos Rodrigues,<sup>2</sup> Roque Aras<sup>2</sup>

Hospital Universitário Professor Edgard Santos,<sup>1</sup> Salvador, BA – Brasil

Universidade Federal da Bahia,<sup>2</sup> Salvador, BA – Brasil

## Introdução

As canalopatias cardíacas são distúrbios genéticos causados por variantes patogênicas em genes que codificam canais iônicos, resultando em alterações na eletrofisiologia cardíaca e predisposição a arritmias potencialmente fatais. Dentre essas condições, a Síndrome do QT Longo (SQTL) se destaca como uma entidade clínica heterogênea, caracterizada pelo prolongamento do intervalo QT e risco aumentado de taquiarritmia ventricular e morte súbita.

Algumas formas hereditárias da SQTL ocorrem no contexto de síndromes genéticas, como a Síndrome de Andersen-Tawil (SAT), causada por variantes no gene *KCNJ2*, que codifica o canal de potássio Kir2.1. Além do QT longo e da predisposição a arritmias ventriculares, a SAT se manifesta com paralisia periódica e distorções craniofaciais, compondo uma tríade diagnóstica. Apesar do diagnóstico poder ser clínico, a confirmação molecular é essencial para a estratificação de risco, o aconselhamento genético e a diferenciação de outras condições com sobreposição fenotípica.<sup>1</sup>

Este relato descreve uma família com SAT associada à variante *KCNJ2:p.Thr75Met*, ressaltando a expressividade variável e um achado fenotípico incomum na filha do caso índice, a presença de anomalia de Ebstein, que não é associada à síndrome. A correlação entre achados clínicos, moleculares e funcionais enfatiza a relevância deste caso para a compreensão da SAT e suas manifestações atípicas.

## Descrição

O caso índice, um homem de 52 anos, foi encaminhado à nossa equipe por quadro de crises de paralisia periódica desde os 14 anos, caracterizadas por perda de movimentos voluntários nos membros inferiores, com duração de 3 a

5 dias. Aos 25 anos, as crises se intensificaram, afetando também os membros superiores e sendo desencadeadas por repouso pós-exercício, ingestão de carboidratos e corticosteroides. Relatava palpitações esporádicas associadas ao estresse. A irmã faleceu subitamente aos 37 anos, com possível envolvimento cardíaco relacionado à SAT, um irmão apresenta quadro de paralisias periódicas desencadeadas por exercício.

O exame físico do caso índice revelou micrognatia, orelhas de implantação baixa, fenda palpebral oblíqua para baixo, palato ogival, clinodactilia do quinto dedo e sindactilia dos segundo e terceiro pododáctilos (Figura 1). O eletrocardiograma (ECG) mostrou intervalo QT prolongado, bradicardia sinusal, desvio do eixo do QRS para a esquerda e bloqueio incompleto de ramo direito. O Holter de 24 horas identificou bigeminismo ventricular; ecocardiograma confirmou fração de ejeção preservada (79%), sem alterações estruturais significativas. O sequenciamento completo do exoma identificou a variante c.224C>T (dbSNP: rs104894585), resultando em p.Thr75Met no gene *KCNJ2* (NM\_000891.3) em heterozigose. A classificação como patogênica seguiu os critérios ACMG:<sup>2</sup> predições in silico (PP3), estudos de caso-controle (PS4), ensaios funcionais demonstrando perda de função do canal Kir2.1 (PS3), baixa frequência populacional (PM2), segregação familiar (PP1) e relatos prévios na literatura (PS1).<sup>3-6</sup> O heredograma (Figura 2) confirmou o padrão de herança autossômico dominante.

Os filhos do paciente foram avaliados com o objetivo de investigar a presença da variante identificada no caso índice e possíveis manifestações clínicas associadas. A filha apresentava distorções semelhantes aos do pai, mas não referia episódios de paralisia periódica. Seu eletrocardiograma revelou prolongamento acentuado do intervalo QT corrigido (QTc = 579 ms). O Holter de 24 horas evidenciou atividade ectópica ventricular significativa, com episódios de bigeminismo, extrassístoles ventriculares predominantemente polimórficas e taquicardias ventriculares não sustentadas, algumas com morfologia polimórfica. O teste ergométrico confirmou a presença de arritmias ventriculares polimórficas desencadeadas pelo esforço físico. O ecocardiograma transtorácico mostrou achados compatíveis com anomalia de Ebstein, incluindo deslocamento apical do folheto septal da valva tricúspide (acolamento de 36,3 mm), valva tricúspide displásica e dilatação discreta do átrio direito, atribuída à atrialização do ventrículo direito. Os septos interatrial e interventricular

## Palavras-chave

Síndrome de Andersen; Paralisia; Arritmias Cardíacas; Canalopatias; Genética Humana

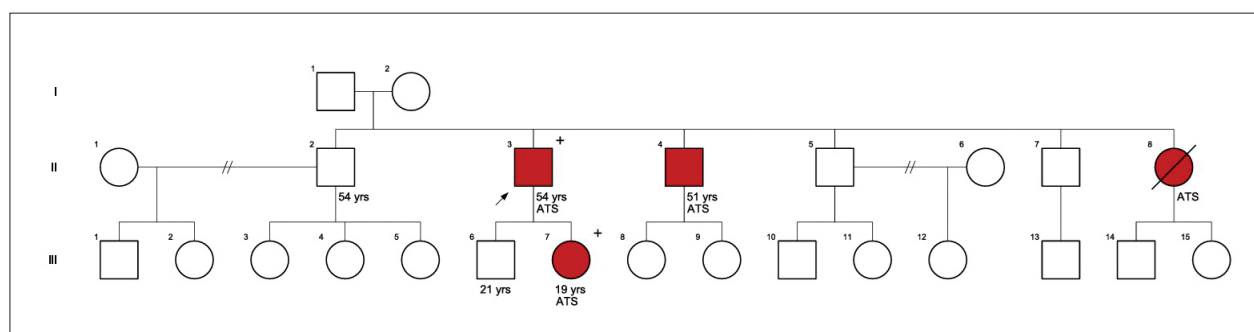
**Correspondência:** Samuel Ulisses Chaves Nogueira do Nascimento • Universidade Federal da Bahia - R. Dr. Augusto Viana, s/n. CEP 40110-060, Canela, Salvador, BA – Brasil  
E-mail: sunchaves@hotmail.com

Artigo recebido em 09/01/2025, revisado em 23/07/2025, aceito em 01/10/2025  
Editor responsável pela revisão: Natália Olivetti

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20240861>



**Figura 1** – Exame físico revelou micrognatia, orelhas de implantação baixa, fenda palpebral oblíqua para baixo, palato ogival, clinodactilia do quinto dedo bilateralmente e sindactilia dos segundo e terceiro pododáctilos.



**Figura 2** – Heredograma mostrando padrão autossômico dominante da Síndrome de Andersen-Tawil (SAT). Pacientes em vermelho possuem diagnóstico clínico de SAT. Os pacientes que realizaram teste genético e confirmaram são indicados com “+”. Os outros familiares ainda aguardam realizar teste genético, apesar de possuírem diagnóstico clínico.

encontravam-se íntegros, e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo estava preservada. A ressonância magnética cardíaca não revelou outras anormalidades estruturais ou funcionais. Considerando a complexidade fenotípica, foi realizado sequenciamento completo do exoma na filha, com o intuito de identificar outras variantes potencialmente relevantes. No entanto, o exame confirmou apenas a presença da variante p.Thr75Met no gene *KCNJ2*, previamente identificada no caso índice. O filho do

paciente, por sua vez, não apresentava distorções nem alterações em exames cardiológicos realizados. Diante do baixo índice de suspeição clínica, optou-se por investigação molecular dirigida apenas para a variante identificada, por meio de sequenciamento do gene *KCNJ2* (Sanger), com resultado negativo.

Foi instituído tratamento com propranolol para o paciente e sua filha, com melhora observada no prolongamento do intervalo QT em ambos. O paciente também iniciou uso

de espironolactona e suplementação oral de potássio ( $K^+$ ), com alívio parcial dos sintomas. Orientou-se a ambos a evitar medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT, conforme listados na base de dados CredibleMeds. Recomendou-se ainda que o irmão do paciente, que apresenta episódios de paralisia periódica, bem como os demais familiares de primeiro grau do caso índice, comparecessem ao ambulatório para realização de teste genético específico e subsequente aconselhamento genético.

Os canais Kir têm estrutura tetramérica com 4 subunidades idênticas ou homólogas formando o poro central que permite a passagem seletiva de íons de potássio. Cada subunidade possui 2 hélices transmembrana (M1 e M2) e um loop H5 que atua como filtro de seletividade, enquanto as extremidades N-terminal e C-terminal regulam a atividade via interação com moléculas como PIP2. Variantes patogênicas no gene *KCNJ2* (a subunidade alfa do canal Kir2.1) causam, entre outros quadros, a SAT, uma canalopatia rara autossômica dominante com paralisia periódica, arritmias ventriculares e dismorfias faciais, decorrente de disfunção na repolarização celular.<sup>1</sup> A variante p.Thr75Met localiza-se no domínio N-terminal citoplasmático, uma região crucial para a regulação da abertura do canal e seu tráfego para a membrana plasmática. Estudos funcionais demonstram que essa variante compromete o transporte do canal Kir2.1 à membrana plasmática e reduz as correntes de potássio, resultando em perda de função do canal e alterações eletrofisiológicas graves, principalmente pela diminuição da corrente iônica  $IK1$ .<sup>7,8</sup>

Clinicamente, a variante p.Thr75Met manifesta-se com expressividade variável, incluindo arritmias ventriculares graves, paralisia periódica e dismorfismos faciais. As arritmias incluem taquicardia ventricular bidirecional, prolongamento do intervalo QTc e ondas U proeminentes, aumentando o risco de *torsades de pointes* e morte súbita cardíaca.<sup>3,6</sup> A paralisia periódica pode ser normocalêmica ou hipocalêmica, sendo precipitada por jejum, repouso pós-exercício ou ingestão de carboidratos. A penetração incompleta da variante p.Thr75Met resulta em fenótipos variados, inclusive dentro da mesma família, sugerindo a influência de modificadores genéticos e ambientais. O teste genético é essencial para confirmação diagnóstica e orientação terapêutica individualizada.

Para o manejo das arritmias cardíacas, os betabloqueadores são a primeira linha de tratamento, reduzindo a ectopia ventricular e o risco de arritmias graves. O nadolol é frequentemente preferido devido à sua longa meia-vida e menor variabilidade plasmática. O propranolol também é opção eficaz, especialmente em pacientes que necessitam de betabloqueador mais acessível e amplamente disponível. Já o metoprolol, por ser  $\beta_1$ -seletivo, pode ter menor eficácia na prevenção de arritmias ventriculares.<sup>9</sup> Em casos de arritmias ventriculares refratárias, a fenitoína demonstrou eficácia na sua supressão, possivelmente por seu efeito estabilizador da membrana celular e influência na condução iônica.<sup>10</sup> Para pacientes de alto risco, o implante de cardiodesfibriladores está indicado para a prevenção primária de morte súbita.<sup>11</sup> A amiodarona é contraindicada na SAT por prolongar o intervalo QT e aumentar o risco de *torsades de pointes*.<sup>12</sup>

No controle da paralisia periódica associada à síndrome de Andersen-Tawil, a acetazolamida, um inibidor da anidrase carbônica, é frequentemente utilizada; no entanto, a diclorfenamida tem demonstrado superioridade em alguns casos, reduzindo a frequência e a gravidade dos episódios paralisantes.<sup>13</sup>

A anomalia de Ebstein é uma malformação rara da válvula tricúspide, cuja etiologia genética ainda não está completamente elucidada. Variantes no gene *MYH7*, que codifica a cadeia pesada de  $\beta$ -miosina, foram associadas a casos familiares, especialmente quando acompanhadas de não compactação ventricular esquerda.<sup>14,15</sup> Além disso, microdeleções nos loci 1p36 e 8p23.1, envolvendo genes como *GATA4* e *NKX2-5*, foram identificadas em pacientes com a condição.<sup>16</sup> Outros estudos indicam que variantes de número de cópias em genes relacionados ao desenvolvimento miocárdico, como *NODAL*, *PDLIM5*, *SIX1*, *ASF1A* e *FGF12*, além de genes da via de sinalização BMP, podem contribuir para sua etiologia.<sup>17,18</sup> No presente caso, a família apresenta diagnóstico clínico e molecular de SAT causada por uma variante patogênica em *KCNJ2* (p.Thr75Met), e a filha do caso índice apresenta, de forma inédita, a coexistência de anomalia de Ebstein com a SAT — uma associação até o momento não descrita na literatura. Embora não se estabeleça relação causal entre essas condições, a coexistência dos achados levanta a hipótese de influência de fatores genéticos modificadores ou de um espectro fenotípico mais amplo relacionado a *KCNJ2*. Estudos futuros poderão esclarecer se há interações genéticas ou mecanismos compartilhados entre canalopatias e malformações estruturais cardíacas.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, da Universidade Federal da Bahia, sob o número de protocolo CAAE 42370821.9.3007.0049. Todos os procedimentos envolvidos neste estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa; Obtenção de dados; Análise e interpretação dos dados; Análise estatística; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Nascimento SUCN, Duarte JOP, Magalhães LP, Guabiru AT, Santos AS, Cavalvanti E, Rodrigues VB, Aras R.

## Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

## Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de mestrado de Samuel Ulisses Chaves Nogueira do Nascimento pelo Programa

de Pós-Graduação em Medicina e Saúde - Universidade Federal da Bahia.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (Universidade Federal da Bahia) sob o número de protocolo CAAE 42370821.9.3007.0049. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

### Uso de Inteligência Artificial

Os autores não utilizaram ferramentas de inteligência artificial no desenvolvimento deste trabalho.

### Disponibilidade de Dados

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

## Referências

1. Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M, Canún 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(4):511-9. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00342-7.
2. 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.
3. Eckhardt LL, Farley AL, Rodriguez E, Ruwaldt K, Hammill D, Tester DJ, et al. KCNJ2 Mutations in Arrhythmia Patients Referred for LQT Testing: A Mutation T305A with Novel Effect on Rectification Properties. *Heart Rhythm*. 2007;4(3):323-9. doi: 10.1016/j.hrthm.2006.10.025.
4. 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(21):2720-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.472498.
5. Davies NP, Imbrici P, Fialho D, Herd C, Bilsland LG, Weber A, et al. Andersen-Tawil Syndrome: New Potassium Channel Mutations and Possible Phenotypic Variation. *Neurology*. 2005;65(7):1083-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000178888.03767.74.
6. Kostera-Pruszyk A, Potulska-Chromik A, Pruszyk P, Bieganski K, Miszczak-Knecht M, Bienias P, et al. Andersen-Tawil Syndrome: Report of 3 Novel Mutations and High Risk of Symptomatic Cardiac Involvement. *Muscle Nerve*. 2015;51(2):192-6. doi: 10.1002/mus.24293.
7. Brnich SE, Tayoun ANA, Couch FJ, Cutting GR, Greenblatt MS, Heinen CD, et al. Recommendations for Application of the Functional Evidence P53/BS3 Criterion Using the ACMG/AMP Sequence Variant Interpretation Framework. *Genome Med*. 2019;12(1):3. doi: 10.1186/s13073-019-0690-2.
8. Tani Y, Miura D, Kurokawa J, Nakamura K, Ouchida M, Shimizu K, et al. T75M-KCNJ2 Mutation Causing Andersen-Tawil Syndrome Enhances Inward Rectification by Changing Mg<sup>2+</sup> Sensitivity. *J Mol Cell Cardiol*. 2007;43(2):187-96. doi: 10.1016/j.jmcc.2007.05.005.
9. Ransom JL, Wong KC, Kircher J, Usry C, Larson C. Bidirectional Ventricular Tachycardia in a Young Female: A Case of Andersen-Tawil Syndrome. *Mil Med*. 2023;188(1-2):e412-e416. doi: 10.1093/milmed/usab076.
10. Rai MK, Pai R, Prabhu MA, Pasha SW, Kedambadi RC, Kamath P, et al. Short-Term Response to Phenytoin Sodium in Andersen-Tawil Syndrome-1 with a Cardiac-Dominant Phenotype. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2019;42(2):201-7. doi: 10.1111/pace.13569.
11. Delannoy E, Sacher F, Maury P, Mabo P, Mansourati J, Magnin I, et al. Cardiac Characteristics and Long-Term Outcome in Andersen-Tawil Syndrome Patients Related to KCNJ2 Mutation. *Europace*. 2013;15(12):1805-11. doi: 10.1093/europace/eut160.
12. Mazzanti A, Guz D, Trancuccio A, Pagan E, Kukavica D, Chargeishvili T, et al. Natural History and Risk Stratification in Andersen-Tawil Syndrome Type 1. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(15):1772-84. doi: 10.1016/j.jacc.2020.02.033.
13. Gupta A, Iyadurai S, Roggenbuck J, LoRusso S. Marked Reduction in Paralytic Attacks in a Patient with Andersen-Tawil Syndrome Switched from Acetazolamide to Dichlorphenamide. *Neuromuscul Disord*. 2021;31(7):656-9. doi: 10.1016/j.nmd.2021.04.001.
14. Bettinelli AL, Mulder TJ, Funke BH, Lafferty KA, Longo SA, Niyazov DM. Familial Ebstein Anomaly, Left Ventricular Hypertrabeculation, and Ventricular Septal Defect Associated with a MYH7 Mutation. *Am J Med Genet A*. 2013;161A(12):3187-90. doi: 10.1002/ajmg.a.36182.
15. Vermeer AM, van Engelen K, Postma AV, Baars MJ, Christiaans I, De Haij S, et al. Ebstein Anomaly Associated with Left Ventricular Noncompaction: An Autosomal Dominant Condition that can be Caused by Mutations in MYH7. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2013;163C(3):178-84. doi: 10.1002/ajmg.c.31365.
16. Digilio MC, Bernardini L, Lepri F, Giuffrida MG, Guida V, Baban A, et al. Ebstein Anomaly: Genetic Heterogeneity and Association with Microdeletions 1p36 and 8p23.1. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(9):2196-202. doi: 10.1002/ajmg.a.34131.
17. Giannakou A, Sicko RJ, Zhang W, Romitti P, Browne ML, Caggana M, et al. Copy Number Variants in Ebstein Anomaly. *PLoS One*. 2017;12(12):e0188168. doi: 10.1371/journal.pone.0188168.
18. Sicko RJ, Browne ML, Rigler SL, Druschel CM, Liu G, Fan R, et al. Genetic Variants in Isolated Ebstein Anomaly Implicated in Myocardial Development Pathways. *PLoS One*. 2016;11(10):e0165174. doi: 10.1371/journal.pone.0165174.



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