

# Espectro mutacional del gen *SCN5A* en pacientes españoles con síndrome de Brugada

Mónica García-Castro<sup>a</sup>, Cristina García<sup>a</sup>, Julián R. Reguero<sup>b</sup>, Ana Miar<sup>a</sup>, José M. Rubín<sup>b</sup>, Victoria Álvarez<sup>a</sup>, César Morís<sup>b</sup> y Eliecer Coto<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup>Genética Molecular. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias. España.

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología. Fundación Asturcor. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias. España.

<sup>c</sup>Instituto de Investigación Nefrológica-Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo. Madrid. España.

El síndrome de Brugada se caracteriza por un bloqueo de la rama derecha y elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas del electrocardiograma. Con frecuencia se observa una transmisión familiar, y en aproximadamente el 25% de los casos se han hallado mutaciones en el gen *SCN5A*. Hemos analizado la secuencia de este gen en 25 pacientes españoles con síndrome de Brugada. En 4 de ellos (16%) hallamos mutaciones que no habían sido descritas previamente: 3 eran cambios de aminoácidos (Ala2>Tre, Ala735>Tre y Val1340>Ile) y 1 era intrónica y afectaría al procesamiento del ARNm (intrón 18 IVS18-1G>A). En los 4 había familiares portadores, y varios de ellos tenían electrocardiogramas normales, incluso tras inducción con flecainida. Nuestro estudio indica que el análisis genético sería útil para el diagnóstico presintomático, pero de utilidad limitada para estratificar el riesgo de eventos adversos.

**Palabras clave:** Síndrome de Brugada. Gen *SCN5A*. Mutaciones. Riesgo genético.

## The Spectrum of *SCN5A* Gene Mutations in Spanish Brugada Syndrome Patients

Brugada syndrome is characterized by right bundle branch block and ST-segment elevation in the right precordial ECG leads. Familial transmission is frequent and approximately 25% of cases exhibit mutations in the *SCN5A* gene. We analyzed the sequence of this gene in 25 Spanish patients with Brugada syndrome. In 4 (16%), we found mutations that had not previously been described: three were amino acid changes (i.e. Ala2>Thr, Ala735>Thr and Val1340>Ile) and one was an intron mutation that affected messenger RNA processing (i.e. IVS18-1G>A). These four patients had relatives who were also mutation carriers, several of whom had normal ECGs, even on flecainide challenge. Our study suggests that genetic analysis could be helpful in the presymptomatic diagnosis of Brugada syndrome, but may be less useful for stratifying the risk of adverse events.

**Key words:** Brugada syndrome. *SCN5A* gene. Mutations. Genetic risk.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Brugada (SB) es una arritmia cardíaca caracterizada por la presencia en el electrocardiograma (ECG) de un bloqueo de la rama derecha y elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas en ausencia de

cardiopatía estructural<sup>1</sup>. En muchos casos es difícil diferenciar el SB de otras arritmias, aunque puede ser «desenmascarado» por bloqueadores de los canales de sodio<sup>2</sup>. El SB conlleva un riesgo elevado de muerte súbita (MS), en algunos casos infantil. Puede diagnosticarse desde los pocos días hasta la edad adulta, con una media de edad a la MS alrededor de los 40 años. La prevalencia sería de unos 5 casos/10.000 habitantes, aunque el ECG puede ser normal en muchas personas realmente afectadas, lo que dificulta conocer su incidencia real. El SB podría causar alrededor del 20% de las muertes súbitas en varones menores de 40 años con corazones estructuralmente normales.

Muchos pacientes tienen antecedentes familiares de la enfermedad, que se transmite con un patrón autosómico dominante. El 25% de los pacientes tendrían mutaciones en el gen *SCN5A*, que codifica la subunidad alfa del canal de sodio cardíaco<sup>3-5</sup>. Se

Estudio financiado por el Proyecto FIS-06/0214, del Fondo de Investigaciones Sanitarias-Fondos FEDER Unión Europea (Investigador principal, Eliecer Coto García). Red de Investigación Renal-REDINREN (RD06/0016) del Instituto de Salud Carlos III.

Correspondencia: Dr. E. Coto.  
Laboratorio de Genética Molecular. Hospital Universitario Central de Asturias (Maternidad).  
33006 Oviedo. Asturias. España.  
Correo electrónico: [eliecer.coto@sespa.prncast.es](mailto:eliecer.coto@sespa.prncast.es)

Recibido el 8 de mayo de 2009.

Aceptado para su publicación el 31 de julio de 2009.

han descrito más de 100 mutaciones en *SCN5A* en pacientes con SB, aunque también en algunos con síndrome de QT largo tipo III (LQT3), con síndrome de Lev-Lenegre, y fibrilación auricular<sup>6</sup>. Todas estas mutaciones se traducirían en la pérdida de la función del canal de sodio. Recientemente se han descrito otros genes que podrían estar mutados en pacientes con SB, como los de la glicerol-3-fosfato deshidrogenasa (*GPD1L*) y las subunidades alfa-1 y beta del canal cardiaco de calcio de tipo L (*CACNA1C* y *CACNB2b*)<sup>7</sup>. Está por determinar el porcentaje de casos sin mutaciones en *SCN5A* que tendrían alguna mutación en esos genes.

Nuestro objetivo es caracterizar el espectro mutacional de *SCN5A* en un grupo de pacientes españoles definiendo el fenotipo que acompaña a las mutaciones halladas.

## MÉTODOS

### Pacientes

Estudiamos a 25 pacientes que habían sido diagnosticados por especialistas del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). El diagnóstico se estableció tras un ECG basal de tipo 1 con elevación del segmento ST seguida de una onda T negativa. En los pacientes con ECG de tipos 2 o 3 se diagnosticó el SB ante un patrón de tipo 1 en más de una derivación precordial derecha (V1-V3) tras administración de flecainida. Las pruebas diagnósticas se completaron con un estudio electrofisiológico (EEF) para determinar la inducibilidad de arritmias ventriculares y medir los tiempos de conducción. La tabla 1 resume las principales características de los pacientes.

### Estudio genético

Obtuvimos ADN genómico de los 25 pacientes a partir de los leucocitos de 10 ml de sangre. Mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se amplificaron los 27 exones codificantes del gen *SCN5A* empleando cebadores diseñados a partir de las regiones intrónicas flanqueantes. Cada fragmento fue purificado y secuenciado mediante química de BigDye en un equipo ABI3130 (Applied Biosystems, Foster City, California, Estados Unidos). La secuencia de cada paciente se comparó con la del gen *SCN5A* en la base de datos Ensembl (referencia del gen *SCN5A* ENSG00000183873; www.ensembl.org). La información sobre los cebadores y las condiciones de PCR puede solicitarse al autor para correspondencia.

Todas las variantes nucleotídicas halladas en los pacientes que no habían sido descritas previamente se analizaron en 200 individuos sanos (edades,

**TABLA 1. Características de los 25 pacientes con síndrome de Brugada incluidos en el estudio**

Edad al diagnóstico (años)	42 ± 14 (17-66)
Varones/mujeres	18/7 (72%)
Edad en varones	40 ± 14 (17-66)
Edad en mujeres	49 ± 11 (36-60)
ECG basal*	
Tipo 1	18 (72%)
Tipo 2 o 3	7 (28%)
Antecedentes familiares de síndrome de Brugada	5 (20%)
Antecedentes de MS (≤ 45 años)	9 (36%)
Síncope	2 (8%)
Respiración agónica nocturna	1 (4%)
Estudio EEF	
TV	6 (24%)
TVNS	1 (4%)
FV	1 (4%)

ECG: electrocardiograma; EEF: estudio electrofisiológico; FV: fibrilación ventricular; MS: muerte súbita; TV: taquicardia ventricular; TVNS: TV no sostenida.

\*En los 7 pacientes con ECG basal de tipos 2-3, se obtuvo un ECG de tipo 1 tras inducción con flecainida.

20-70 años) reclutados a través del Banco de Sangre del Principado de Asturias. Estos controles no tenían síntomas de enfermedad cardiovascular, aunque no habían sido estudiados electrocardiográficamente para excluir arritmias. Cada fragmento en el que se halló una posible mutación se amplificó en el paciente y en los 200 controles, y se definió el genotipo mediante SSCA (análisis de la conformación de hebras simples). El SSCA también fue empleado para definir el genotipo del polimorfismo H558R en los pacientes y los controles.

En los casos en que hallamos una mutación en *SCN5A*, se ofreció a todos los familiares del paciente un estudio que incluía un ECG basal y la determinación de la mutación. Para los familiares con ECG normal que eran portadores de la mutación, el estudio se completó con el test de flecainida. Todas las personas incluidas en el estudio (pacientes, familiares y controles) firmaron un consentimiento para el análisis genético.

## RESULTADOS

De los 25 pacientes, 18 (64%) tenían un ECG basal de tipo 1 y 7 (36%), de tipos 2 o 3, que fueron de tipo 1 tras el test de flecainida (tabla 1). En estos pacientes hallamos 16 variantes nucleotídicas en *SCN5A*, y sólo 4 no fueron halladas también en alguno de los 200 controles. Ninguna de las 4 mutaciones había sido descrita en pacientes con SB (tabla 2). Los cambios Ala2>Tre, Ala735>Tre y Val1340>Ile afectaban a aminoácidos conservados entre especies. Los 4 pacientes eran homocigotos para histidina 558, por lo que no pudimos obtener conclusiones del efecto de este polimorfismo en el

**TABLA 2. Características de los 4 pacientes portadores de mutaciones en SCN5A**

Mutación	Cambio	Portador, edad/sexo	MS familiar	ECG basal	EEF
c.4G>A (exón 2)	Ala2Thr GCA>ACA	52/varón	No	Tipo 2*	Negativo
c.2203G>A (exón 14)	Ala735Thr GCG>ACG	60/mujer	No	Tipo 1	Negativo
c.3390-1G>A (intrón 18)	-1G>A	60/varón	Sí	Tipo 1	Positivo
c.4018G>A (exón 23)	Val1340Ile GTC>ATC	55/varón	Sí	Tipo 2*	Negativo

ECG: electrocardiograma; EEF: estudio electrofisiológico; MS: muerte súbita.

\*ECG de tipo 1 tras inducción con flecainida.

fenotipo. A continuación se resumen las principales características de los 4 pacientes y sus familiares.

### Mutación Ala2Thr (c.4G>A)

Varón de 52 años diagnosticado en un reconocimiento rutinario y con antecedentes familiares de SB. Presentaba un ECG basal de tipo 2, que resultó de tipo 1 tras inducción con flecainida. El estudio EEF fue negativo. Su madre (75 años) era portadora de la mutación, estaba asintomática y tenía ECG normal, tanto basal como tras inducción con flecainida.

### Mutación Ala735Thr (c.2203G>A)

Mujer de 60 años con palpitaciones recurrentes y sin antecedentes familiares de MS que tenía un ECG basal de tipo 1; el EEF fue normal. La paciente, una hermana y dos hijas, de 64, 29 y 28 años, eran portadoras de la mutación. La hermana y una de las hijas tenían un ECG basal de tipo 2, que fue de tipo 1 en el test de flecainida. La hija mayor tenía un ECG normal, tanto basal como tras inducción con flecainida.

### Mutación IVS18-1G>A (c.3390-1G>A)

Varón diagnosticado a los 40 años, con un ECG basal de tipo I y estudio EEF positivo. La madre y un hijo habían fallecido súbitamente a los 52 y los 20 años de edad, respectivamente. Hallamos una mutación en el último nucleótido del intrón 18 (G>A), y el análisis mediante un programa informático ([http://www.fruitfly.org/seq\\_tools/other.html](http://www.fruitfly.org/seq_tools/other.html)) indicó que afectaría al procesamiento del ARN, eliminando el exón 19 del ARNm. Se trataría de una mutación de ajuste, de la que una hija de 30 años asintomática era también portadora. Esta mujer mostró un ECG basal normal, que fue de tipo 1 tras inducción con flecainida.

### Mutación Val 1344Ile (c.4018G>A)

El caso índice era un varón de 55 años con un ECG de tipo 1 cuyo hermano había fallecido súbi-

tamente a los 45 años. El EEF fue negativo. El paciente y 4 familiares eran portadores de esta mutación: su madre (76 años), una hermana (52 años) y dos hijos (32 y 36 años). Todos ellos tenían ECG normal, tanto basal como tras inducción con flecainida.

## DISCUSIÓN

El 16% de nuestros pacientes tenían una mutación en *SCN5A*, una frecuencia similar a la descrita<sup>5,8</sup>. Al igual que los demás estudios publicados, hemos analizado los exones codificantes y unas pocas bases intrónicas, por lo que no podemos descartar que haya mutaciones en otras regiones del gen (como el promotor o las secuencias internas de los intrones). Nuestro estudio se ha limitado al gen *SCN5A*, pero recientemente se han descrito otros genes que podrían tener mutaciones en un porcentaje reducido de los pacientes con SB<sup>7,9</sup>. Los pacientes con mutaciones en estos genes tendrían un intervalo QT más corto, por lo que se ha propuesto una nueva entidad clínica que combina el SB y el síndrome de QT corto.

Las cuatro mutaciones halladas en nuestros pacientes no habían sido descritas previamente (véase la base de datos Biobase:HGMD, disponible en: [www.biobase-international.com](http://www.biobase-international.com)). Esto indica que el análisis directo no sería eficaz para identificar las mutaciones, y en la mayoría de los casos sería necesaria la secuenciación de *SCN5A*. Aunque no hemos realizado estudios para demostrar el efecto funcional de las mutaciones halladas, es de esperar que todas ellas se traduzcan en un mal funcionamiento del canal de sodio y alteraciones en la corriente eléctrica cardiaca.

Sólo 2 de los pacientes (50%) tenían antecedentes familiares de SB, y entre los familiares portadores de la mutación había varios asintomáticos y con ECG normales. En la mayor serie publicada (130 pacientes) Priori et al<sup>5</sup> no hallaron síntomas de la enfermedad en el 23% de los familiares que también tenían la mutación. Sólo la coexistencia de síncope y elevación del ST en el ECG sería un signo de mal pronóstico en estos pacientes, pues las mutaciones no conllevan un peor pronóstico de la enfermedad.

Esos autores concluyeron que la información genética serviría como criterio diagnóstico, pero sería poco útil para estratificar el riesgo de eventos adversos.

Finalmente, algunos polimorfismos de *SCN5A* (como H558R) podrían ser modificadores del fenotipo en los pacientes con mutaciones en este gen. El genotipo de estos polimorfismos podría explicar las diferencias clínicas y/o en el ECG entre los portadores de mutación, incluidos los de una misma familia<sup>10</sup>. Todos los portadores de mutaciones en *SCN5A* eran homocigotos para histidina 558, por lo que no pudimos obtener conclusiones sobre el efecto de este polimorfismo en el fenotipo.

En conclusión, la frecuencia de mutaciones en el gen *SCN5A* en nuestros pacientes con SB es similar a la descrita en otras poblaciones. La existencia de familiares portadores de mutación sin síntomas clínicos y con ECG normales indica que el estudio genético sería de utilidad limitada para estratificar el riesgo, aunque serviría como criterio diagnóstico.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1391-6.
2. Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, Kirsch GE, Potenza D, Towbin JA, et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation*. 2000;101:510-5.
3. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, et al. Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*. 1998;392:29-36.
4. Ackerman MJ, Splawski I, Makielski JC, Tester DJ, Will ML, Timothy KW, et al. Spectrum and prevalence of cardiac sodium channel variants among black, white, Asian, and Hispanic individuals implications for arrhythmogenic susceptibility and Brugada/long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*. 2004;1:600-7.
5. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Giordano U, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation*. 2002;105:1342-7.
6. Benito B, Brugada R, Perich RM, Lizotte E, Cinca J, Mont L, et al. A mutation in the sodium channel is responsible for the association of long QT syndrome and familial atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2008;5:1434-40.
7. Cordeiro JM, Marieb M, Pfeiffer R, Calloe K, Burashnikov E, Antzelevitch C. Accelerated inactivation of the L-type calcium current due to a mutation in *CACNB2b* underlies Brugada syndrome. *J Mol Cell Cardiol*. 2009;46:695-703.
8. Schulze-Bahr E, Eckardt L, Breithardt G, Seidl K, Wichter T, Wolpert C, et al. Sodium channel gene (*SCN5A*) mutations in 44 index patients with Brugada syndrome: different incidences in familial and sporadic disease. *Hum Mutat*. 2003;21:651-2.
9. Weiss R, Barmada MM, Nguyen T, Seibel JS, Cavlovich D, Kornblit CA, et al. Clinical and molecular heterogeneity in the Brugada syndrome. A novel gene locus on chromosome 3. *Circulation*. 2002;105:707-13.
10. Poelzing S, Forleo C, Samodell M, Dudash L, Sorrentino S, Analerio M, et al. *SCN5A* polymorphism restores trafficking of a Brugada syndrome mutation on a separate gene. *Circulation*. 2006;114:368-76.