

Mutazione R222Q del gene SCN5A in età pediatrica: fenotipo e risposta alla terapia farmacologica

Silvana Catucci, Maristella Lombardi, Ugo Vairo
Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII - Bari

Introduzione: Il gene SCN5A è coinvolto in svariate canalopatie e cardiopatie elettriche. Negli ultimi anni alcuni studi hanno dimostrato l'associazione tra aritmie, prevalentemente ventricolari ma anche atriali, cardiopatia dilatativa e mutazione R222Q del gene SCN5A, che codifica per la subunità alfa del canale cardiaco del sodio. La mutazione missense causa un'alterata attivazione del canale del sodio generando una corrente di maggior ampiezza e di insorgenza più precoce. Questo favorisce la genesi di extrasistolia soprattutto a partenza dalle fibre di Purkinje e lo sviluppo di cardiopatia dilatativa; entrambe rispondono soprattutto alla terapia antiaritmica con amiodarone e flecainide (bloccanti dei canali del sodio) rispetto alle convenzionali terapie antiscompenso. Altri studi hanno mostrato l'efficacia dell'idrochinidina nel controllo della extrasistolia ventricolare e nel normalizzare la frazione d'eiezione.

Scopo dello studio: Osservare le caratteristiche cliniche e la risposta alla terapia farmacologica di soggetti in età pediatrica portatori della mutazione R222Q del gene SCN5A.

Materiali e metodi: Abbiamo osservato soggetti pervenuti al nostro Centro per aritmie (atriali e ventricolari), portatori della variante R222Q. I pazienti sono stati sottoposti a valutazione cardiologica con ECG, Ecocardiogramma, Holter ECG, test da sforzo e regolare follow up.

Risultati: Sono stati osservati 4 pazienti, 3 maschi e una femmina, con età compresa alla prima osservazione tra 0 e 12 anni. Il primo paziente aveva familiarità per morte improvvisa, cardiomiopatia dilatativa (CMPD) e disturbi del ritmo cardiaco; presentava aritmia cardiaca già in età fetale, successivamente ha sviluppato BAV di I e II grado, ritmo giunzionale, extrasistolia ventricolare e salve di tachicardia ventricolare non sostenuta polimorfa. L'ecocardiogramma e il test da sforzo erano nella norma. Con flecainide a basso dosaggio si è ottenuto un soddisfacente controllo del profilo tachiaritmico. La stessa mutazione genetica è stata riscontrata nel padre, affetto anche lui da extrasistolia ventricolare complessa, e nel nonno di linea paterna, affetto da CMPD, disturbi della conduzione, aritmie ventricolari maligne e portatore di ICD. La seconda paziente, con familiarità negativa, dall'età di 8 anni è in osservazione per extrasistolia ventricolare polimorfa, isolata e ripetitiva, scarsamente responsiva alla terapia con propafenone, flecainide, flecainide associata a nadololo, sotalolo. All'ecocardiogramma e alla RMN cardiaca si evidenziava minima compromissione della funzione contrattile del ventricolo sinistro. Le extrasistoli ventricolari non scomparivano durante sforzo. A 15 anni veniva impiantato un defibrillatore in prevenzione primaria e si associava terapia con idrochinidina, senza soddisfacente controllo dell'aritmia. Il terzo paziente presentava familiarità per aritmie (tachicardia atriale e ventricolare); era stata riscontrata tachiaritmia già dall'epoca fetale. All'età di 6 anni, in assenza di sintomi, è stata rilevata tachicardia atriale poco sensibile alla flecainide ma ben controllata da sotalolo, successivamente anche extrasistolia ventricolare isolata. L'ecocardiogramma non mostrava anomalie. Il quarto paziente, cugino del precedente, ha sviluppato extrasistolia ventricolare monomorfa isolata e ripetitiva all'età di 12 anni. L'ecocardiogramma era normale, al test da sforzo presentava aritmie ventricolari ripetitive solo nel recupero e l'Holter ECG documentava anche periodi di ritmo atriale e giunzionale. L'extrasistolia ventricolare ha risposto in maniera soddisfacente alla terapia con flecainide.

Conclusioni: Dal nostro studio emerge che la mutazione R222Q del gene SCN5A è responsabile di aritmie frequentemente maligne già dall'età pediatrica e si esprime con un fenotipo variabile, anche nella risposta alla terapia, forse per la presenza di fattori ancora sconosciuti modulanti l'espressività del gene. Solo un paziente con aritmia resistente alla terapia farmacologica presentava lieve disfunzione contrattile. La cardiopatia dilatativa in questi soggetti potrebbe dunque essere conseguenza di un elevato burden aritmico e presentarsi perciò in età successive, se l'aritmia non è trattata in quanto misconosciuta. Fondamentale una diagnosi quanto più possibile precoce e un inquadramento genetico.