

### Síndrome de Timothy: relato de caso

*Timothy syndrome: case report*

Claudia da Silva Fragata<sup>1</sup>, Dalmo Antonio Ribeiro Moreira<sup>2</sup>, Rogério Braga Andalaft<sup>3</sup>, Ricardo Garbe Habib<sup>4</sup>, Heloísa Maria Khader<sup>5</sup>, Paula Vargas de Saboya<sup>6</sup>, Marcio Jansen de Oliveira Figueiredo<sup>7</sup>, Ana Paula Damiano<sup>8</sup>, Fernando Piza de Sousa Cannavan<sup>9</sup>

**Resumo:** Na síndrome de Timothy, caracterizada pela presença de QT longo (intervalo QT entre 480-700 ms) e de sindactilia cutânea e/ou óssea, além de outras manifestações, a causa mais comum de morte é secundária a taquiarritmias. Relata-se o caso de paciente do sexo feminino, com 1 ano e 3 meses de idade, que evoluiu no segundo dia de vida com bradicardia e apneia de resolução espontânea. O eletrocardiograma evidenciou bloqueio atrioventricular de 2º grau e bradicardia, sendo submetida a implante de marcapasso epicárdico e posterior troca de cabo-eletrodo, evoluindo durante o procedimento com parada cardiorrespiratória em fibrilação ventricular, que foi revertida. Ao ser encaminhada para implante de cardiodesfibrilador em nosso serviço, cerca de 30 dias após o procedimento, apresentava febrícula esporádica, sem comprometimento do estado geral, e bom desenvolvimento pômbero-estatural e neuropsicomotor. Durante a internação, apresentou nova parada cardiorrespiratória em fibrilação ventricular, falecendo antes do procedimento.

**Descritores:** Síndrome do QT Longo; Sindactilia; Arritmias Cardíacas; Morte Súbita.

---

**Abstract:** Timothy syndrome is characterized by the presence of long QT interval (between 480-700 ms) and skin and/or bone syndactyly, in addition to other manifestations and the most common cause of death is secondary to tachyarrhythmias. We report the case of a female patient, with 1 year and three months of age who evolved with bradycardia and apnea of spontaneous resolution. The ECG showed 2<sup>nd</sup> degree atrioventricular block and she was submitted to epicardial pacemaker implantation and lead exchange. During the procedure she had a cardiorespiratory arrest due to ventricular fibrillation which was reverted. At admission for cardiodefibrillator implantation, approximately 30 days after the procedure, she had sporadic mild fever, which did not have an impact on her overall condition and she had good stature and psychomotor development. During hospitalization, she had a new cardiorespiratory arrest caused by ventricular fibrillation and died before the procedure.

**Keywords:** Long QT Syndrome; Syndactyly; Cardiac Arrhythmias; Sudden Death.

---

Trabalho realizado na Seção Médica de Eletrofisiologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil.

1. Doutora, médica assistente da Seção de Eletrofisiologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), São Paulo, SP, Brasil. 2. Doutor, chefe da Seção Médica de Eletrofisiologia do IDPC, São Paulo, SP, Brasil. 3. Especialista, médico assistente da Seção de Eletrofisiologia do IDPC, São Paulo, SP, Brasil. 4. Especialista, médico assistente da Seção de Eletrofisiologia do IDPC, São Paulo, SP, Brasil. 5. Especialista, médica assistente da Seção de Cardiopatias Congênitas do IDPC, São Paulo, SP, Brasil. 6. Residente da Seção de Eletrofisiologia do IDPC, São Paulo, SP, Brasil. 7. Doutor pela Universidade de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil. 8. Especialista pela UNICAMP, Campinas, SP, Brasil. 9. Doutor pela UNICAMP, Campinas, SP, Brasil.

**Correspondência:** Claudia da Silva Fragata. Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – Ibirapuera – São Paulo, SP, Brasil – CEP 04012-180  
E-mail: claudiadasilvafragata@gmail.com

Trabalho submetido em 10/2014 e publicado em 12/2014.

## Introdução

A síndrome de Timothy, também conhecida como síndrome do QT longo tipo 8 (LQT8), é caracterizada pela presença de intervalo QT longo, entre 480 ms e 700 ms, e sindactilia cutânea e/ou óssea uni ou bilateral com comprometimento variável de mãos e pés. Outras manifestações incluem alterações cardíacas estruturais (como comunicação interatrial, comunicação interventricular, persistência do canal arterial, cardiomiopatia hipertrófica, tetralogia de Fallot), arritmias (bloqueio atrioventricular 2:1 é a bradiarritmia mais comum), alternância de onda T, e dismorfismos faciais (nariz em sela, mandíbula superior pequena, implante baixo das orelhas e face arredondada).

A causa mais comum de morte é secundária a taquiarritmias ventriculares, principalmente em crianças com até 2 anos e meio de idade. Foi descrita primeiramente em 1992 e em 1995<sup>1</sup> como relatos de casos de crianças portadoras de QT longo e sindactilia e denominada síndrome de Timothy em 2004 por Splawski et al.<sup>2</sup>.

É uma doença rara, com pouquíssimos casos descritos na literatura com análise genética comprovando a mutação causadora dessa alteração<sup>3-5</sup>.

## Relato do Caso

Criança do sexo feminino, com 1 ano e 3 meses de idade na primeira avaliação no serviço, portadora de sindactilia (Figura 1) em mãos e pés e QT longo (Figura 2).

Segundo relato da mãe, no segundo dia de vida a criança evoluiu com bradicardia e apneia. Foi diagnosticado bloqueio atrioventricular de 2º grau e QT longo, sendo realizado implante de marcapasso epicárdico no sexto dia de vida em outro serviço.

Em retorno ambulatorial após quatro dias, foram observadas deiscência da sutura e hiperemia em loja de marcapasso, com posterior extrusão do gerador (apesar de antibioticoterapia com cefalexina por sete dias).



Figura 1: Sindactilia.

Durante indução anestésica para cirurgia de troca do gerador de marcapasso, evoluiu com parada cardiorrespiratória em fibrilação ventricular, que foi revertida. Na ocasião foi colhida amostra de sangue para análise genética para confirmação de síndrome de Timothy, mas limitações técnicas impossibilitaram essa análise, ficando o diagnóstico exclusivamente fenotípico.

A criança então foi transferida para nosso serviço em abril de 2012 para substituição do marcapasso por cardiodesfibrilador implantável (CDI). A paciente estava em uso de propranolol 1,6 mg/kg/dia, furosemida 1 mg/kg/dia e cefalexina, em decorrência de secreção em ferida operatória (*swab* da secreção com crescimento de *Staphylococcus aureus*).

O ecocardiograma realizado em março de 2012 mostrou canal arterial pérvio de 3 mm, discreto aumento de átrio esquerdo, e fração de ejeção de 0,65. O Holter realizado em dezembro de 2010 mostrava frequência cardíaca média de 99 batimentos por minuto (mínima de 62 e máxima de 171 batimentos por minuto) e QT longo durante toda a gravação, com momentos de nítida alternância de onda T, sem registro de bloqueios (Figura 3). A criança evoluiu com quadro febril

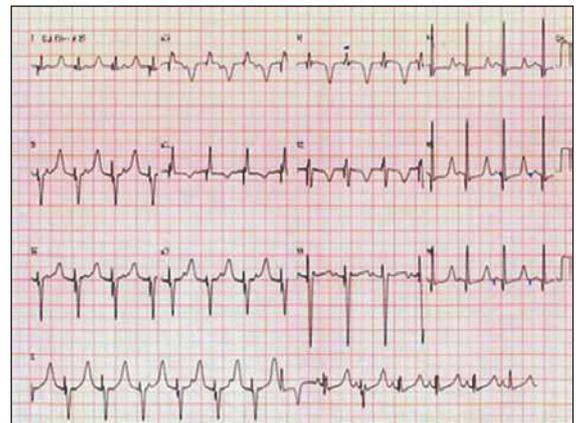


Figura 2: Eletrocardiograma evidenciando ritmo de marcapasso e QT longo.



Figura 3: Holter evidenciando alternância de onda T.

nos dias 7 e 8 de abril de 2012, sendo colhidas culturas, que foram negativas. A antibioticoterapia foi suspensa pela infectologia. Em 14 de abril a criança apresentou secreção na ferida operatória do marcapasso e foi colhido novo material para cultura. A paciente ficou internada aguardando melhora do quadro infeccioso para implante de cardiodesfibrilador. Em continuidade à investigação desse quadro infeccioso, a paciente foi submetida a tomografia computadorizada de abdome. Durante sedação para o procedimento, evoluiu com parada cardiorrespiratória em fibrilação ventricular, sendo reanimada e vindo a falecer algumas horas depois após nova parada cardiorrespiratória em atividade elétrica sem pulso.

## Discussão

A síndrome de Timothy é causada por uma mutação no gene *CACNA1C*. Essa mutação altera o funcionamento dos canais de cálcio (reduz a inativação do canal Cav1.2 tipo L), que mantém as correntes de despolarização de cálcio durante a fase de platô do potencial de ação com consequente prolongamento desse potencial miocárdico e aumento do intervalo QT<sup>1,2</sup>.

Repolarização ventricular prolongada e período refratário ventricular prolongado podem causar bloqueio atrioventricular 2:1 e colocar pacientes com síndrome de Timothy sob risco de arritmias ventriculares potencialmente fatais<sup>6</sup>. An et al.<sup>6</sup> relataram o caso de uma criança de 2 anos e meio que sofreu parada cardiorrespiratória durante indução anestésica com sevoflurano e óxido nítrico para cirurgia de correção de sindactilia. Ela não havia sido submetida a eletrocardiograma previamente ao procedimento e após dez minutos de ressuscitação cardiopulmonar a criança restabeleceu ritmo sinusal e foi evidenciado prolongamento do intervalo QT. Bloqueio atrioventricular 2:1 e alternância de onda T também foram achados no Holter de 24 horas, confirmando o diagnóstico. Foram administrados betabloqueadores com supressão das arritmias e a correção da sindactilia aconteceu tempos depois, sem intercorrências.

Como os canais de cálcio envolvidos nessa síndrome se expressam em muitos tecidos, incluindo sistema gastrointestinal, cérebro, pulmões e sistema imunológico, alterações como dismorfismos faciais, miopia, imunodeficiência e infecções recorrentes, bem como atraso de desenvolvimento e autismo, são comuns<sup>5,6</sup>.

Aproximadamente 70% dos portadores dessa síndrome possuem cardiopatias congênitas, como persistência do canal arterial, comunicação interatrial, comunicação interventricular, tetralogia de Fallot e cardiomiopatia hipertrófica<sup>6-8</sup>.

Sindactilia (cutânea e/ou óssea) em mãos e/ou pés, dismorfismos craniofaciais e alterações neuropsiquiátricas (como atraso no desenvolvimento e autismo) são manifestações extracardíacas da síndrome de Timothy<sup>5-11</sup>.

A síndrome de Andersen-Tawil (LQT7) também pode cursar com sindactilia, mais frequentemente em pés. Outros achados como paralisia periódica podem ajudar na diferenciação<sup>5,6</sup>. Outras alterações, como nariz em sela, implantação baixa das orelhas e mandíbula superior pequena, podem ocorrer em ambas as síndromes.

Apesar de seu comportamento autossômico dominante, a síndrome de Timothy usualmente é resultante de novas mutações. Com isso, o risco de irmãos do afetado desenvolverem a doença é baixo. Entretanto, em decorrência da possibilidade de mosaicismos germinativos parentais, os irmãos podem apresentar mutação do gene *CACNA1C*<sup>1,2,5,6</sup>.

Geralmente o diagnóstico de síndrome de Timothy é feito com base nos achados de QT longo e nas alterações supradescritas.

Especificamente neste caso, o diagnóstico de síndrome de Timothy foi feito mediante os achados de QT longo, sindactilia, alternância de onda T no Holter, e bloqueio atrioventricular. Arritmia ventricular durante procedimento anestésico também é descrito com certa frequência nessa enfermidade, principalmente *torsades de pointes*. Isso ocorre porque anestésicos podem afetar a repolarização ventricular, e situações de aumento do tônus simpático, como taquicardia, hipertermia, hipoxemia, bradicardia, hipocapnia ou hiperapnéia, também podem prolongar o intervalo QT. A monitorização cardíaca rigorosa durante o procedimento anestésico nesses pacientes é mandatória.

Arritmia ventricular é a principal causa de morte em 80% dos pacientes com síndrome de Timothy<sup>6</sup>.

Usualmente o tratamento envolve o uso de betabloqueadores (que estabilizam o intervalo QT) e de outros antiarrítmicos, como verapamil e mexiletina. Entretanto, arritmias ventriculares fatais ainda podem ocorrer, a despeito desse tratamento. CDI e terapêuticas como simpatectomia<sup>11</sup> devem ser considerados para se evitar a morte súbita.

Schwartz et al.<sup>11</sup> acompanharam 147 pacientes portadores de síndrome do QT longo (de vários tipos), cujo intervalo QT era muito prolongado ( $543 \pm 65$  ms), submetidos a simpatectomia. Desses pacientes, após 2,3 anos, 99% estavam assintomáticos, 48% tinham histórico de parada cardiorrespiratória e 75% daqueles em uso de betabloqueadores permaneciam sintomáticos. Após a simpatectomia, houve diminuição significativa dos sintomas, da ocorrência de síncope e morte súbita

abortada. Em 5 pacientes portadores de CDI com múltiplas terapias, houve diminuição significativa desses eventos, mas morte súbita ainda ocorreu em 7% dos casos. Esses autores concluíram que a simpatectomia está associada a redução significativa da incidência de parada cardiorrespiratória e síncope em pacientes de alto risco com QT longo. Entretanto, não é inteiramente efetiva em prevenir eventos como morte súbita durante o seguimento tardio, diferentemente do implante de cardiodesfibrilador, que tem sua eficácia comprovada nessa prevenção.

Este caso de diagnóstico apenas fenotípico de síndrome de Timothy alerta para a atenção redobrada que os procedimentos anestésicos em pacientes com sindactilia e dismorfismos faciais demandam (prudente fazer eletrocardiograma e ecocardiograma na avaliação pré-operatória), bem como para a gravidade e as possibilidades de intercorrências durante o tratamento que podem infelizmente ter um desfecho fatal, que pode ser evitado pelo implante de cardiodesfibrilador associado a medicamentos.

## Referências

1. Marks ML, Whisler SL, Clericuzio C, Keating M. A new form of long QT syndrome associated with syndactyly. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:59-64.
2. Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, Decher N, Kumar P, Bloise R, et al. Ca(V)<sub>1.2</sub> calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell.* 2004;119:19-31.
3. Splawski I, Timothy KW, Decher N, Kumar P, Sachse FB, Beggs AH, et al. Severe arrhythmia disorder caused by cardiac L-type calcium channel mutations. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:8089-96.
4. Nathan AT, Antzelevitch C, Montenegro LM, Vetter VL. Case scenario: anesthesia-related cardiac arrest in a child with Timothy syndrome. *Anesthesiology.* 2012;117(5):1117-26.
5. Krause U, Gravenhorst V, Kriebel T, Ruschewski W, Paul T. A rare association of long QT syndrome and syndactyly: Timothy syndrome (LQT8). *Clin Res Cardiol.* 2011;100:1123-7.
6. An HS, Choi EY, Kwon BS, Kim GB, Bae EJ, Noh CI, et al. Sudden cardiac arrest during anesthesia in a 30-month-old boy with syndactyly: a case of genetically proven Timothy syndrome. *J Korean Med Sci.* 2013;28:788-91.
7. Splawski I, Timothy KW, Priori SG, Napolitano C, Bloise R. Timothy syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong C-T, et al., editors. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2014.
8. Kies SJ, Pabelick CM, Hurley HA, White RD, Ackerman MJ. Anesthesia for patients with congenital long QT syndrome. *Anesthesiology.* 2005;102:204-10.
9. Nathan AT, Berkowitz DH, Montenegro LM, Nicolson SC, Vetter VL, Jobs DR. Implications of anesthesia in children with long QT syndrome. *Anesth Analg.* 2011;112:1163-8.
10. Whyte SD, Sanatani S, Lim J, Booker PD. A comparison of the effect on dispersion of repolarization of age-adjusted MAC values of sevoflurane in children. *Anesth Analg.* 2007;104:277-82.
11. Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, Spazzolini C, Otero A, Napolitano C, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. *Circulation.* 2004;109:1826-33.