

AS CAUSAS GENÉTICAS DA FIBRILAÇÃO ATRIAL: PROPOSTA DE CLASSIFICAÇÃO AVANÇADA

Andrés Ricardo Pérez Riera

Resumo

A fibrilação atrial é a mais freqüente arritmia sustentada, principalmente na idade avançada. Nos jovens, (idade <50 anos) ocorre em 1 a cada 1.000 pessoas. Com o aumento drástico das descobertas na área da genética, o grupo da fibrilação atrial isolada ou idiopática foi ficando cada vez mais reduzido. Com maior freqüência a fibrilação atrial genética é monogénica e dominante autossômica, afetando os vários canais retificadores tardios de potássio da fase 3. Menos frequentemente pode ser autossômica recessiva ou ligada ao sexo. Se há informado que o canal de sódio pode ser afetado.

Existem formas com mutações em múltiplos genes conhecidas como fibrilação atrial poligénica familiar.

A fibrilação atrial genética pode ser isolada quando associada com canalopatias, como as síndromes do QT longo e QT curto, a síndrome de Brugada e a taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. Finalmente, pode estar associada a cardiopatia estrutural genética (cardiomiopatias genéticas) como a cardiomiopatia dilatada familiar, cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia restritiva idiopática, displasia arritmogénica do ventrículo direito e aquelas não classificadas, como a cardiomiopatia não compactada, fibroelastose e as enfermidades mitocondriais.

Introdução

A fibrilação atrial (FA) é o tipo mais comum de arritmia sustentada, considerada de longe a arritmia mais comum no homem, afetando milhões de pessoas ao redor do mundo. No primeiro mundo afeta entre o 1% e 1,5% da população. Nos Estados Unidos da América mais de 3 milhões de pessoas são portadoras da arritmia. Na faixa etária acima dos 80 anos a FA afeta 1 em 10 pessoas ocasionando uma morbi-mortalidade significativamente aumentada, e sua simples presença constitui-se num preditor de mortalidade. Os dados projetados de estudos baseados nas populações sugerem que a prevalência da FA aumentará no mínimo três vezes para o ano 2050 (1). O risco de desenvolver esta atividade elétrica irregular e caótica dos átrios aumenta com a idade.

A FA caracteriza-se por atividade elétrica não coordenada nos átrios (caótica), que ocasiona um ritmo rápido, normal ou lento mais sempre irregular. Este ritmo cardíaco anormal pode manifestar-se por tontura, dor torácica, palpitações, dispnéia ou até síncope. A FA multiplica o risco de [acidente cerebrovascular](#) (ACV). Aproximadamente 15% de todos os ACV são ocasionados por FA.

As complicações de FA familiar podem ocorrer a qualquer idade, porém algumas pessoas portadoras da arritmia nunca experimentam problema de saúde associado (comorbidades).

Prevalência: Em jovens (idade <50 anos) é de 0,1% ou 1:1.000 pessoas(2).

Incidência: A incidência de FA familiar é desconhecida, porém, estudos recentes sugerem que até um 30% das pessoas com FA podem ter antecedentes da condição na sua família.

Idade: A FA isolada geralmente aplica-se a portadores menores de 60 anos (3); porém, Brand e cols(4) têm incluído pacientes \geq 65 anos que parecem possuir um risco

tromboembólico maior do que aqueles pacientes mais jovens. Tendo como base estes problemas ainda não resolvidos, as guias ACC/AHA/ESC 2006 concluíram que não existe uma definição padrão para FA isolada. (5). As guias aplicaram o termo aos pacientes menores de 60 anos sem evidências clínicas ou ecocardiográficas de cardiopatia. Porém, uma definição estrita pode não ser importante porque uma maior quantidade de pacientes, além de aqueles com FA isolada, possuem baixo risco de tromboembolia.

Em geral, pacientes menores de 60 anos com função do ventrículo esquerdo (VE) e tamanho do átrio esquerdo normais possuem baixo risco de eventos tromboembólicos e não é provável que obtenham benefício significativo com anticoagulantes; porém, maiores de 60 anos com comprometimento da função do VE, átrio esquerdo aumentado e/ou condições associadas como hipertensão arterial possuem risco aumentado de tromboembolia e se beneficiarão com a terapia anticoagulante a longo prazo. As decisões em referência ao uso de anticoagulantes se simplificariam com o emprego de um sistema de pontuação que leve em conta parâmetros clínicos e de investigação (6). Os ensaios clínicos que avaliaram a eficácia da warfarina e aspirina em pacientes com FA, geralmente excluem aqueles com FA isolada. No ensaio SPAF-I, por exemplo, considerou-se que apenas 51 de 1.330 pacientes (3,8%) eram portadores de FA isolada (7); porém, este ensaio foi capaz de identificar pacientes maiores de 60 anos que careciam dos fatores considerados específicos de alto risco (Ex., enfermidade valvular, tromboembolia prévia, insuficiência cardíaca, disfunção do VE, hipertensão, ou em alguns casos, diabetes), e que eram portadores de baixo risco de eventos tromboembólicos quando em uso de aspirina, mesmo não preenchendo com a definição estrita de FA isolada.

História familiar: Os pacientes com FA isolada possuem familiares de primeiro grau com FA com uma frequência consideravelmente maior que outros com FA isolada. Este fato sugere que o fator hereditário pode ser particularmente importante neste subgrupo de pacientes. (8). Kato e cols(9) identificaram polimorfismos genéticos que ocasionam susceptibilidade para desenvolver FA isolada. A população deste estudo esteve composta por 1069 pessoas japonesas, dos quais 196 sujeitos com FA isolada crônica e 873 controles. Os genótipos para os 40 polimorfismos de 32 genes candidatos determinaram-se por um método que combina a reação em cadeia de polimerase e sondas oligonucleótidas específicas a sequência com tecnologia de “*suspension array*”. O análise de regressão logística multivariada com correção por idade, sexo, índice de massa corpórea e a prevalência de tabagismo, hipertensão, diabetes mellitus e hipercolesterolemia, assim como o procedimento de seleção tipo “*stepwise forward*” revelou que o polimorfismo -1306C>T do gene da matriz metaloproteínase 2 (MMP2) e o polimorfismo -592A>C do gene interleucina 10 (IL10) associaram-se significativamente (índice de falsos negativos de <0,05) com prevalência de FA.

O alelo T do polimorfismo MMP2 e o alelo C do polimorfismo IL10 foram fatores de risco para FA e fator protetor contra a FA, respectivamente.

Gênero: A predileção masculina para a FA isolada atenua-se a medida que a probabilidade de herança dominante mendeliana aumenta. A frequência aumentada de FA isolada “*esporádica*” entre homens pode obedecer parcialmente a herança recessiva ligada ao cromossomo X.

As FA isoladas esporádicas e familiares são clinicamente indistinguíveis (10). A FA é um transtorno hereditário com predileção masculina, o que sugere um defeito cromossômico ligado ao sexo em alguns pacientes.

A mutação da enfermidade de Emery Dreifuss pode ser o substrato subjacente da FA familiar ligada ao cromossomo X. A Lys37 associa-se com deficiência de emerin celular epitelial, como na distrofia muscular de Emery Dreifuss, e mesmo assim ocasiona átriomiopatia elétrica na ausência de doença no músculo esquelético. As provas genéticas com a enfermidade de Emery Dreifuss como alvo devem considerar-se em pacientes com FA associada a disfunção do Nó Sinusal e/ou história familiar que sugira herança ligada ao

cromossomo X. As mutações de truncação de perda de função na enfermidade de Emery Dreifuss que codificam a emerina, proteína de membrana nuclear, causam distrofia muscular de Emery Dreifuss ligada ao cromossomo X, caracterizada por contraturas localizadas e miopatia esquelética na adolescência, disfunção do nodo sinusal no adulto jovem e FA como um traço associado em forma variável. A mutação de Emery Dreifuss pode ser o substrato subjacente da FA familiar ligada ao cromossomo X. A *lys37del* associa-se com deficiência de emerina celular epitelial, como na distrofia muscular de Emery Dreifuss, porém mesmo assim causa doença miocárdica atrial elétrica na ausência de enfermidade do músculo esquelético. A prova genética com a enfermidade de Emery Dreifuss como alvo deve considerar-se em pacientes com disfunção do No sinusal associado à FA e/ou história familiar que sugira herança ligada ao cromossomo X(11).

A FA familiar parece ser -na maioria dos casos- herdada num padrão dominante autossômico, o que significa que uma cópia única autossômica do gene defeituoso - herdado de um progenitor- é suficiente para causar o transtorno que causa a alteração do ritmo cardíaco normal. Mutações de múltiplos genes têm sido implicadas na FA familiar, porém, os mecanismos subjacentes, e deste modo as implicações terapêuticas, continuam sem definição correta..

Em 1997 Ramón Brugada e cols(12) identificaram o primeiro locus da FA familiar no cromossomo 10q22-24 em três famílias espanholas diferentes. Desde este momento, vários locus têm sido mapeados por análise de ligação para a FA monogénica, incluindo: 1-q24.2, 1p36-p35 (13), 4q25 (14;15), 5p13 (16), 5p15 (17), 6q14-16 (18), 7q35-36 (19), 10p11-q21 (20), 11p15.5 (21), 16q22 (22;23), 17q23 (24), e 21q22.12(19).

Alguns destes locus codificam as subunidades dos canais de potássio.

Os genes *KCNE2* y *KCNJ2* asociam-se com FA familiar. Uma porcentagem menor de todos os casos de FA familiar associa-se com câmbios nos genes *KCNE2*, *KCNJ2* y *KCNQ1*. Estes genes fornecem instruções para fazer proteínas que atuam como canais a través da membrana celular. Estes canais transportam íons de potássio positivamente carregados para o interior e exterior das células. No músculo cardíaco, os canais iônicos produzidos desde os genes *KCNE2*, *KCNJ2* e *KCNQ1* possuem papeis críticos para a manutenção do ritmo cardíaco normal. As mutações em estes genes tem se identificado apenas em umas poucas famílias em todo o mundo. Estas mutações aumentam a atividade dos canais, que cambiam o fluxo dos íons de potássio entre as células. Esta alteração no transporte iônico altera a maneira com que o coração bate, aumentando o risco de síncope, ACV e morte súbita.

1) Símbolo oficial del gen *KCNQ1*: Las mutaciones en el gen *KCNQ1* causan FA familiar. Recientemente Das y cols(25) identificaron una familia con FA pseudo-solitaria por una mutación en el dominio S3 altamente conservado de *KCNQ1*, una región del canal no implicada previamente en la patogénesis de la FA. En comparación con los familiares no afectados, aquellos con FA tuvieron una duración QRS promedio más prolongada (100 vs. 86 ms, $P = 0,015$) pero sin diferencias en el intervalo QT corregido (423 ± 15 ms vs. 421 ± 21 ms). Las mutaciones en los genes *KCNQ1* y precursor del péptido natriurético auricular (*ANPPA*) resultan en una "ganancia de función" en el canal I_{Ks} rectificador con retardo de K^+ , acortamiento del PA auricular y como consecuencia, corriente alterada de Ca^{2+} como un mecanismo común entre los diversos síndromes familiares de FA(26).

2) Símbolo oficial *KCNE2*, canal de potasio abierto por voltaje (*Kv*), familia relacionada con *Isk*, miembro 2: los canales representan la clase más compleja de canales iónicos abiertos por voltaje, desde los puntos de vista funcional y estructural. Sus diversas funciones incluyen regular la liberación de neurotransmisores, la frecuencia cardíaca, la secreción de insulina, la excitabilidad neuronal, el transporte de electrolitos epiteliales, la contracción del músculo liso y el volumen celular. Este gen codifica un miembro del canal de potasio, abierto por voltaje, de la subfamilia relacionada con I_{Ks} . Este miembro es una subunidad de membrana integral pequeña, que se une con el producto del gen *KCNH2*, una proteína formadora de poros, para alterar su función. Este gen se expresa

en el corazón y el músculo y las mutaciones genéticas se asocian con FA. Cromosoma: 21; ubicación: 21q22.12(19).

3) Símbolo oficial gen KCNJ2: Canal rectificador de entrada de potasio, subfamilia J, miembro 2. Otras designaciones: canal cardíaco rectificador de entrada de potasio; canal rectificador de entrada de K^+ KIR2.1; canal J2 rectificador de entrada de potasio. Cromosoma: 17; ubicación: 17q23.1-q24.2.

4) Símbolo oficial KCNH2 (HERG): La subunidad alfa del canal miocárdico I_{kr} , codificada por el gen KCNH2, es crucial para la repolarización ventricular y auricular. Los pacientes con mutaciones en el KCNH2 se presentan con una incidencia mayor de FA. Se ha demostrado que las variantes comunes en el KCNH2 modifican la repolarización ventricular(27).

5) KCNE5: símbolo oficial: Kcne1, y nombre: canal de potasio abierto por voltaje, familia relacionada con Iks, tipo miembro 1 [*Rattus norvegicus*]. Otros alias: Kcne5. Otras designaciones: subunidad 5 accesoria a canal de potasio abierto por voltaje. Cromosoma: X; ubicación: Xq14. Una mutación missense en KCNE5 puede asociarse con formas no familiares o adquiridas de FA. El mecanismo arritmogénico muy probablemente es una ganancia de función de I_{ks} (28).

El bloqueo de I_{kur} puede suministrar el sustrato para el desarrollo de FA en las aurículas caninas sanas, supuestamente por el acortamiento de la duración del potencial de acción (DPA) y el período refractario efectivo (PRE) puede suministrar el sustrato para el desarrollo de FA en las aurículas caninas sanas, supuestamente por acortamiento de la DPA y del PRE(29). Yang y cols(30), identificaron tres mutaciones KCNA5 nuevas, que se hallaron en 4 de 120 familias con FA no relacionadas entre sí. Entre ellas, se halló T527M en dos familias con FA, y A576V y E610K en otras dos familias con FA, respectivamente. Las mutaciones T527M y A576V también se detectaron en 2 y 1 de 256 pacientes con FA idiopática, respectivamente. Las mismas mutaciones no se observaron en 200 pacientes con FA secundaria y 500 controles. Los análisis funcionales revelaron efectos consistentes de pérdida de función de las proteínas mutantes del KCNA5 en las corrientes I_{kur} , rectificadoras de K^+ con retardo que se activan en forma ultra-rápida. Estos hallazgos expanden el espectro de las mutaciones en el KCNA5 ligadas a FA y ofrecen una nueva comprensión sobre el mecanismo molecular involucrado en la FA.

Zhang y cols(31) demostraron que el gen específico de la FA que subyace a esta ligación es el NUP155, que codifica un miembro de las nucleoporinas, los componentes del complejo de poro nuclear (NPC). La pérdida de función del NUP155 causa FA al alterar el mRNA y el transporte de proteína y liga el NPC con la enfermedad cardiovascular.

La FA familiar remanente afecta al canal de Na^+ en el gen SCN5A. Se ha informado sobre canales de Na^+ codificados por el SCN5A en la FA familiar. Se ha sugerido que un mecanismo de torsade auricular ocurre en pacientes con síndrome de QT prolongado (SQTL). En comparación con la prevalencia de historia de 0,1%, la FA de inicio precoz se observó en casi el 2% de los pacientes con SQTL genéticamente probado y debe considerarse como una disrritmia poco común pero posible, relacionada con el SQTL. Los síntomas clínicos de palpitaciones necesitan una evaluación completa en pacientes con SQTL(2). Todas las mutaciones de potasio y sodio se asocian con una ganancia de función de corrientes de repolarización de potasio o sodio, resultando en un acortamiento de la duración del potencial de acción (DPA), período refractario efectivo auricular y duración de onda P prolongada en ECG de señales promediadas, que facilitan múltiples circuitos de reentrada en la FA(19).

Se observó una perturbación de la vía del péptido natriurético auricular-guanosina monofosfato cíclico (cGMP) en la inestabilidad eléctrica clínica. Hodgson-Zingman y cols(13) mapearon un locus de FA en el cromosoma 1p36-p35 e identificaron una mutación "frameshift" heterocigota que causa una extensión de 12 aminoácidos en la terminal C del péptido natriurético auricular (PNA). El producto "frameshift" (fsANP), pero no tipo "wild" (wtANP), estaba aumentado en el suero de los pacientes afectados, pero la base molecular para las concentraciones elevadas de péptidos no se determinó.

Mutaciones en la predisposición poligenética familiar de múltiples genes a la FA

Varios estudios familiares han demostrado una fuerte predisposición poligenética a la FA, pero hasta ahora, la mayoría de los análisis de ligación y estudios de genes candidatos han descubierto solamente mutaciones monogénicas, raras, deletéreas. Descubrimientos recientes en la tecnología de genotipificación de gran productividad (*high-throughput genotyping technology*) han permitido un escaneo mejorado del genoma con un mayor poder estadístico para detectar alelos susceptibles a la FA. Con el uso de esta tecnología, una región en el 4q25 se ha identificado ahora y validado en miles de casos como un factor común de susceptibilidad a la FA con un odd ratio de más de 3,0 para los homocigotos. El gen factor 2 de transcripción de homeodominio tipo pareado (PITX2), que está involucrado en el desarrollo cardíaco embrionario, se ha identificado como una variante causal para el locus 4q25 de susceptibilidad(32). Esta condición con frecuencia se relaciona con las anormalidades estructurales del corazón o cardiopatía subyacente. Los factores de riesgo adicionales de FA incluyen hipertensión, diabetes mellitus, hipertiroidismo, estenosis mitral, ACV previo o aterosclerosis de las arterias. Aunque en la mayoría de los casos de FA ésta no es familiar, hay estudios que sugieren que puede surgir en parte de factores de riesgo genético. Los investigadores están trabajando para determinar que cambios genéticos pueden influir el riesgo de FA.

El síndrome de Holt-Oram, también llamado síndrome corazón-mano, es un trastorno hereditario caracterizado por anormalidades de las extremidades superiores y del corazón. Holt y Oram describieron esta condición primero en 1960, en una familia de 4 generaciones con comunicación interauricular y anormalidades del pulgar. Las mutaciones en el factor 5 de transcripción T-box (TBX5) subyacen a este síndrome. Postma y cols(33) describieron una gran variante atípica en una familia en la que los pacientes afectados tienen deformaciones esqueléticas leves y FA paroxística, pero pocos tienen cardiopatía congénita. La secuenciación del TBX5 reveló una mutación novedosa, c.373G>A, que resulta en la mutación missense p.Gly125Arg, en todos los familiares afectados investigados, cosegregando con la enfermedad. Los autores demuestran que la mutación resulta en una interacción Nkx2-5 normal, tiene el núcleo como blanco correcto, tiene unión de ADN significativamente aumentada y activación del Nppa(Anf) y el promotor Cx40 y aumenta significativamente la expresión de Nppa, Cx40, Kcnj2 y Tbx3 en comparación con el TBX5 tipo *wild*. De este modo, al contrario de datos publicados previamente, la mutación p.G125R TBX5 resulta en una ganancia de función. Los autores especulan que el mecanismo de ganancia de función subyace al fenotipo esquelético leve y FA paroxística y sugiere un rol posible del TBX5 en el desarrollo de FA paroxística en base a una ganancia de función mediante una estimulación directa de genes blanco vía TBX5 o indirectamente vía TBX3 estimulado por TBX5. Estos hallazgos pueden precisar una mirada renovada sobre los fenotipos de familias e individuos de ahora en adelante, no clasificados como síndrome de Holt-Oram o como atípicos, pero que se presentan con FA paroxística, porque los mismos pueden posiblemente pueden resultar de mutaciones adicionales de ganancia de función TBX5.

Se ha planteado la hipótesis de un compromiso del sistema de renina-angiotensina en la FA y se ha sugerido el genotipo ACE DD como una influencia que predispone a la FA.

Fantini y cols(34) investigan el papel del polimorfismo ACE I/D en relación con las diferentes formas clínicas de FA, fibrilación auricular solitaria y secundaria no valvular (FANV). Los autores estudiaron 510 pacientes consecutivos con FANV documentada (106 pacientes tenían FANV solitaria y 404 FANV secundaria) y 520 controles con historia negativa de enfermedad cardiovascular. Se ha hallado una diferencia significativa en la frecuencia alélica entre FANV solitaria y secundaria. El alelo ACE D se asoció con la predisposición a FANV solitaria bajo un modelo dominante, recesivo y aditivo, en análisis univariado y multivariado, luego de corrección por edad y género. El alelo ACE D se asoció significativamente con FANV secundaria a análisis univariado y multivariado bajo un modelo recesivo y aditivo pero no dominante. Este estudio resalta el rol del gen ACE en la

predisposición a FANV solitaria y secundaria, contribuyendo más a la penetración de mecanismos genéticos responsables de esta compleja enfermedad. La relevancia clínica de estos resultados puede relacionarse con la caracterización posible de sujetos predispuestos a FANV en ausencia de factores de riesgo tradicional, y al uso de terapia con IECA capaz de mejorar el sustrato arritmogénico.

El gen de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) contiene un polimorfismo común basado en la inserción (I) o deleción (D) de un fragmento de ADN intrónico 287-bp. El alelo D se asocia con una mayor actividad ECA y de este modo, niveles más altos de angiotensina II. La angiotensina II estimula la fibrosis cardíaca y heterogeneidad de conducción.

Watanabe y cols., estudiaron 3 cohortes diferentes de pacientes:

- I) 69 pacientes con FA solitaria paroxística
- II) 151 pacientes con cardiopatía estructural y sin historia de FA
- III) 161 sujetos saludables sin enfermedad cardiovascular o FA.

El polimorfismo ACE I/D se asoció con el intervalo PR y bloqueo cardíaco en la cohorte de FA solitaria. En los modelos de regresión lineal multivariable, el alelo D se asoció con un intervalo PR más prolongado en la FA solitaria y cohortes de cardiopatía. La duración de la onda P mostró una tendencia similar, con aumento en el intervalo PR a través de genotipos ACE I/D en las cohortes con FA solitaria y cardiopatía. El alelo ACE D se asocia con remodelado eléctrico en pacientes con FA solitaria y en aquellos con cardiopatía, pero no en sujetos de control. La actividad ECA puede tener un rol en el remodelado cardíaco luego del desarrollo de FA y cardiopatía(35).

Se ha demostrado que el Na(v)1.5, el canal principal de Na(+) abierto por voltaje en el corazón, está involucrado en muchas cardiopatías. Las variantes genéticas en el gen SCN5A, que codifican el Na(v)1.5, se han vinculado con diversos fenotipos cardíacos, como los síndromes de QT prolongado congénitos y adquiridos, síndrome de Brugada, retardo de la conducción (enfermedad de Lenègre), síndrome del seno enfermo, síndromes superpuestos, miocardiopatía dilatada e incluso FA. Los estudios genéticos han identificado las variantes genéticas del canal iónico en las familias que producen FA, la arritmia más común en la práctica clínica. La variación en el gen SCN5A no es la causa principal de FA familiar(36).

Las mutaciones de variantes raras en SCN5A pueden predisponer a los pacientes con o sin cardiopatía subyacente, a la FA. Esto expande el espectro clínico de trastornos del canal cardíaco de sodio para incluir la FA y representa un progreso importante hacia la fenotipificación molecular y dirigido antes que una terapia empírica para esta arritmia común(37).

Hay una asociación positiva significativa entre el alelo menor rs2200733T en el cromosoma 4q25 y los pacientes con FA/aleteo auricular (AA) en una muestra derivada de la población italiana(38).

Los polimorfismos de nucleótidos simples rs2200733 y rs10033464 que no codifican, se asocian fuertemente con la FA en cuatro cohortes de descendencia europea. Un meta-análisis confirma las relaciones significativas entre la FA y variantes intergénicas en el cromosoma 4(39).

Canalopatías y FA genética

I) Síndrome de QT prolongado

Comparada con la prevalencia de la historia de 0,1%, la FA de inicio precoz se observó en casi el 2% de los pacientes con SQTG genéticamente probado y debe verse como una arritmia poco común pero posible, relacionada con el SQTG(2).

La variante LQT-3 es causada por mutaciones de ganancia de función en el gen SCN5A que codifica el canal cardíaco de Na⁺. La FA familiar, previamente considerada una canalopatía K⁺, ha sido recientemente relacionada con las variantes genéticas de Na⁺, en formas aisladas y en pacientes con cardiopatía subyacente. Benito y cols(40) informaron una asociación de FA familiar y LQT-3 por mutación en el gen SCN5A. Este hallazgo ofrece más

evidencias del rol del SCN5A en la FA. Los autores también confirman la utilidad de la flecaínida en este fenotipo complejo particular, como herramienta diagnóstica para el LQT-3 y como tratamiento agudo de la FA. Recientemente, Makiyama y cols(41), identificaron en una familia japonesa con pseudo FA solitaria, un nuevo fenotipo que resulta de las mutaciones de ganancia de función del SCN5A y es diferente de la variante LQT-3. El mismo causó una mutación heterocigota nueva de ganancia de función en el gen cardíaco del canal de Na⁺, SCN5A. Los canales mutantes mostraron una modulación tipo ganancia de función de los canales cardíacos de Na⁺, que es un mecanismo novedoso que predispone a una excitabilidad auricular aumentada y FA familiar.

II) Síndrome de Andersen-Tawil (SAT): Es considerado la variante LQT-7. La entidad es una canalopatía autosómica dominante multisistémica de potasio, que afecta al locus cromosómico 17q23.1-q24.2 y mutación genética en KCNK2, caracterizada por una tríada clínica que consiste en parálisis periódica, arritmia cardíaca y características dismórficas generalmente leves pero útiles para el diagnóstico. Esta canalopatía se debe a mutación del gen KCNJ2 que codifica la proteína Kir 2.1 con potasio afectado por corriente iónica (I_{K1}). Una mutación missense en el gen KCNJ2 (que codifica D71V) en la corriente Kir2.1 según el ensayo de fijación de voltaje.

La prolongación QT asociada al SAT es relativamente benigna en la clínica y el aumento de la dispersión transmural de repolarización, en vez del intervalo QT, puede ser responsable del desarrollo de torsade des pointes(42). Los pacientes con SQTl tienen electrofisiología auricular alterada: las duraciones del potencial de acción (DPA) auricular y los períodos refractarios efectivos (PRE) están prolongados en los pacientes con SQTl y ocurren taquicardias auriculares polimórficas. Las TA polimórficas parecen ser una arritmia específica al SQTl semejante a la forma auricular de “torsade des pointes”(43).

III) Síndrome de Brugada

La FA y la FV espontáneas están estrechamente vinculadas clínica y electrofisiológicamente en los pacientes con SBr. Los pacientes con FA espontánea tienen historias clínicas más severas en el SBr. La mutación del SCN5A se asocia con anomalía eléctrica pero con la gravedad de la enfermedad(44). El ritmo sinusal es el usual; sin embargo, los pacientes con síndrome de Brugada (SBr) exhiben una proporción anormalmente alta de arritmias auriculares que se hallan en el 10 al 25% de los casos, puesto que el sustrato arritmogénico no está limitado a los ventrículos. En el manuscrito del descubrimiento original de los hermanos Brugada (1992)(45), se mencionó la FA temporal, así como lo hicieron los autores de Brasil(46), de Japón(47) y de Grecia. Estos autores griegos verificaron una incidencia elevada de FA paroxística en pacientes con patrón electrocardiográfico espontáneo o inducido tipo 1 de SBr, y mencionan que la presencia de taquiarritmias auriculares puede reflejar una etapa avanzada de la enfermedad. La importancia pronóstica de la FA paroxística, especialmente en los pacientes asintomáticos con un patrón ECG consistente con SBr requiere de una mayor evaluación. Los médicos siempre deben ser conscientes del SBr en los pacientes jóvenes con FA solitaria, especialmente en aquellos con historia de síncope(48). Hay un proceso más avanzado de la enfermedad en los pacientes con SBr con arritmias auriculares espontáneas y la inducibilidad ventricular se relacionó significativamente con la historia de arritmias auriculares. La incidencia de arritmias auriculares en pacientes con un electrocardiograma espontáneo de SBr fue 26% vs. 10% en pacientes con ECG inducido por flecaínida.

En pacientes con indicación de CDI, la incidencia de arritmias auriculares alcanzó un 27% vs. 13% en pacientes con SBr pero sin indicación de CDI.

Las descargas inapropiadas por episodios de arritmias auriculares se observaron en el 14% de los pacientes con CDI vs. el 10,5% de descargas apropiadas.

El implante de un dispositivo unicameral es un factor predictivo independiente de descargas CDI inadecuadas. La programación cuidadosa del CDI unicameral debe recomendarse para evitar descargas inadecuadas en pacientes con SBr(49).

Itho y cols(47) mencionaron que la forma paroxística de la FA se observó en un 30% de los

casos. Una publicación por Eckardt y cols(50) indica una frecuencia para las arritmias supraventriculares del 29%. Estos autores describen episodios de taquicardia supraventricular AV con reentrada.

IV) Síndrome de QT corto congénito

El síndrome de QT corto hereditario es una entidad clínico-electrocardiográfica con modo autosómico dominante de transmisión y es la canalopatía descrita más recientemente. El síndrome puede afectar a lactantes, niños o adultos jóvenes con fuerte historia familiar positiva de muerte súbita. El síndrome de QT corto se caracteriza por QT corto e intervalos QTc corregidos según frecuencia cardíaca. Frecuentemente se asocia con ondas T altas, en pico y con base estrecha, que son semejantes a las ondas T típicas en “tienda de campaña” de hipercalemia. Hay una alta tendencia a FA paroxística por el acortamiento heterogéneo de la DPA y refractariedad de los miocitos auriculares. La arritmia también puede inducirse por estimulación eléctrica programada. Los clínicos deben ser conscientes de este patrón electrocardiográfico (ECG) mortal que implica un riesgo alto de FA paroxística en jóvenes y muerte súbita en sujetos sanos en todo lo demás, con corazones estructuralmente normales(51).

El síndrome de QT corto hereditario (SQTC) es una arritmia nueva, determinada genéticamente que es semejante a la contraparte fisiopatológica del síndrome de QT prolongado (SQTL). Las mutaciones de ganancia de función de canales iónicos en los genes de canales cardíacos de potasio, son la causa conocida actualmente de SQTC y una heterogeneidad genética obvia es evidente en las pocas familias sobre las que se ha informado. En la actualidad, se conocen tres subformas.

- SQTC tipo 1(52)
- SQTC tipo 2(53)
- SQTC tipo 3(54).

Las mutaciones de ganancia de función se han detectado en tres genes que codifican los canales de potasio.

La mayoría de los casos de FA familiar no son causados por mutaciones en un único gen.

V) Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC)

Es una condición que se presenta con síncope inducido por ejercicio o muerte súbita en niños o adultos jóvenes. La terapia primaria para la TVPC es el beta bloqueo y la colocación de cardiodesfibrilador implantable (CDI). A pesar de la terapia CDI adecuada, las descargas inadecuadas del CDI son una consecuencia posible de FA paroxística(55).

Mutación de las gap junctions y fibrilación auricular

En los ventrículos hay una gran cantidad de conexinas 43 y 45, mientras que la conexina 40 no es tan numerosa. El nodo SA y el nodo AV tienen solamente conexinas 40 y 45, mientras que en las aurículas hay una gran cantidad de los tres tipos; sin embargo, la conexina 40 (Cx40) es la proteína gap junction más encontrada en el tejido del músculo auricular. Una Cx40 expresada anormalmente aumenta la vulnerabilidad y la ocurrencia de fibrilación auricular y el desencadenamiento en la formación de las venas torácicas(56). La terapia de gap junctions tiene como objetivo mejorar la conducción sin afectar los canales de sodio, y en la actualidad se considera un nuevo enfoque farmacológico en investigación para el tratamiento de FA(57).

Piatniski y cols(58) desarrollaron una clase de modificadores de gap junction, tipificados por GAP-134, un compuesto actualmente en evaluación clínica. Los compuestos seleccionados con el perfil positivo in-vitro deseado demostrado in vivo, resultan en el modelo en ratas de arritmia CaCl₂ con administración oral.

Una investigación reciente ha hallado una variedad de novedosas terapias potenciales relacionadas con la Cx43, que puede ayudarnos a saber más sobre el mecanismo de las enfermedades cardiovasculares y la vía de señalización(59).

Fibrilación auricular asociada con cardiopatía estructural genética

1) Miocardiopatía dilatada familiar

Es una forma subreconocida. LMNA, que codifica las proteínas de la membrana nuclear, lamin A/C, se seleccionó como un gen candidato para la FA solitaria en base a su asociación establecida con un síndrome de miocardiopatía dilatada, enfermedad del sistema de conducción y FA. Las mutaciones LMNA causan rara vez FA solitaria y las pruebas genéticas de rutina de LMNA en aquellos pacientes no parecen ser necesarias(60). La deficiencia familiar de lamin A/C es probablemente la causa más común para la misma. Un modelo animal ha demostrado que la insuficiencia de lamin A/C causa apoptosis, especialmente en el sistema de conducción. La herencia es predominantemente dominante autosómica, pero la penetrancia es variable. Para los pacientes asintomáticos, el curso es maligno, con FA, enfermedad del sistema de conducción, insuficiencia cardíaca y muerte súbita(61).

2) Miocardiopatía hipertrófica (MCH): En un registro regional no seleccionado, la FA fue el principal determinante del deterioro clínico en pacientes con MCH(62). La frecuencia de descargas CDI inadecuadas y la frecuencia de complicaciones con el dispositivo en pacientes con MCH no son insignificantes y son más comunes en pacientes más jóvenes y aquellos con FA. Las descargas CDI inadecuadas son la complicación más común del dispositivo, y se debe informar sobre las mismas al aconsejar implante de CDI a los pacientes con MCH de alto riesgo(63).

3) Miocardiopatía restrictiva idiopática (MRI): Mutación p.Arg721Lys en el gen MYH7. Las MRI y MCH con fisiología restrictiva, son parte de la expresión clínica de mutaciones de MYH7 y TNNI3 y resultan en un inicio clínico peor y progresión de la enfermedad con cerca del 50% de FA(64).

4) Displasia arritmogénica del ventrículo derecho (DAVD): La DAVD es una miocardiopatía hereditaria no común que es familiar en el 30% al 50% de los casos. La entidad compromete predominantemente al ventrículo derecho (VD) con un reemplazo progresivo de tejido fibroadiposo, también en otras cámaras cardíacas. Un seguimiento a largo plazo (duración 8,5 años) analizó a pacientes típicos con DAVD (313 pacientes con 197 hombres) de diferentes centros primarios y terciarios, y arritmias auriculares se observaron en el 12%(65). Balderramo y cols(66) informaron sobre un caso de DAVD en un hombre de 60 años que desarrolló síndrome del seno enfermo durante su evolución. Las arritmias auriculares pueden explicarse por un reemplazo gradual de los miocitos de la aurícula derecha por tejido adiposo.

De um grupo de 126 pacientes portadores de DAVD analisados retrospectivamente para la presença de complicações tromboembólicas, isto é embolia pulmonar (n=2), trombose do TSVD com insuficiência severa do VD (n=1) e acidente cerebrovascular associado com FA (n=2) observaram-se no 4% dos pacientes. O contraste ecogênico espontâneo observou-se em 7 pacientes com dano severo do VD. Em 4 deles informou-se sobre arritmias supraventriculares, resultando em insuficiência cardíaca.

A incidência anual de complicações tromboembólicas foi de 0,5/100 pacientes(67).

A terapia com cardiodesfibriladores implantáveis (CDI) parece reduzir significativamente a mortalidade em pacientes selecionados portadores de DAVD. Como o CDI tipicamente coloca-se por abordagem transvenoso no VD, pode existir complicações associadas com a colocação e seguimento do CDI.

A terapia com CDI parece tolerar-se bem e ser importante no tratamento de pacientes com DAVD (68). A etiologia mais comum de terapia inadequada é a FA com elevada taxa de resposta ventricular (68%), flutter atrial (13%) e a taquicardia sinusal (11%)(69).

5) Cardiomiopatias no clasificadas: Incluem uns poucos casos que não encaixam facilmente em qualquer grupo (por ex., miocárdio não compactado, fibroelastose, disfunção sistólica com dilatação mínima e enfermidade mitocondrial).

A cardiomiopatía não compactada, também chamada cardiomiopatía esponjiforme ou não compactação isolada do miocárdio do VE.

A cardiomiopatía não compactada (MNC) é um tipo raro de cardiomiopatía genética (79), que resulta da detenção do desenvolvimento do miocárdio durante a embriogénese. A entidade é causada por mutações no gene LDB3 ou "Cypher/ZASP"(71). A MNC pode ser

diagnosticada com facilidade pela característica aparência de trabeculações miocárdica proeminentes e espaços profundos intertrabeculares. As manifestações clínicas incluem sinais de insuficiência cardíaca, FA, arritmias ventriculares e eventos cardioembólicos.

É considerado um predictor de ACV junto com aneurisma, eco-contraste espontâneo e hipertensão pulmonar. Nestes subgrupos de alto risco parece razoável usar anticoagulação profilática. A FA (9%) relaciona-se com extensão do MNC (72).

6) Distrofia muscular de Emery-Dreifuss (DMED)

A distrofia muscular de Emery-Dreifuss apresenta herança recessiva ligada ao cromossomo X com mutaciones no gene STA no cromossomo Xq28, >70 mutações diferentes que codificam uma proteína chamada emerina.

DMED dominante autossômica por mutações (>100 mutações) no gene lamin A/C (LMNA) que codifica as laminas A e C no cromossomo 1q21.

Mutações SYNE1 na proteína do envoltório sináptico nuclear 1.

Mutação SYNE2 na proteína do envoltório sináptica nuclear 2.

Proposta de classificação da fibrilação atrial familiar

I) FA sem cardiopatia estrutural aparente

- **Isolada: apenas FA**

- **Associada a outra canalopatia**

1. **Síndrome do QT prolongado variante 3 (SQT3)**

2. **Síndrome de Andersen Tawil, do QT prolongado variante 7 (SAT):** próximo do gene KCNJ2 do canal retificador de ingresso de potássio. Uma mutação missense no gene KCNJ2 (que codifica D71V) na corrente Kir2.1 segundo o ensaio por fixação de voltagem. As mutações no Kir2.1 causam a síndrome de Andersen.

3. **Síndrome do QT curto congênito**

4. **Síndrome de Brugada**

5. **Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica**

6. **Enfermidade de Lenègre**

7. **Síndromes mistos**

A) Mutação monogética

- 1) Como traço dominante autossômico ou padrão de herança dominante autossômica (apenas uma cópia do gene defeituoso – herdado de um progenitorp é suficiente para causar o transtorno.).

- (1a) Mutações nos genes do canal de potássio têm se associado com FA familiar, porém são responsáveis apenas por uma pequena fração de todos os casos de FA Os lócus que codificam as subunidades dos canais de potássio são:

- Locus no cromossomo 10q22-24
- Locus no cromossomo 1-q24.2
- Locus no cromossomo 1p36-p35
- Locus no cromossomo 4q25
- Locus no cromossomo 5p15
- Locus no cromossomo 6q14-16
- Locus no cromossomo 10p11-q21
- Locus no cromossomo 11p15.5
- Locus no cromossomo 17q23
- Locus no cromossomo 21q22.12

- (1b) Mutações no canal de sódio: investigações recentes têm demonstrado que as mutações no gene que codifica o canal cardíaco de sódio (SCN5A) associam-se com FA.

- Locus no cromossomo 3p

- 2) Como traço recessivo autossômico ou padrão de herança autossômica recessiva (um transtorno recessivo autossômico implica em duas cópias de um gene anormal que devem estar presentes para que se desenvolva a enfermidade ou o traço).

- Locus no cromossomo 5p13
- 3) Mutações nos genes que codificam as conexinas/uniões de hiatos.
- B) Mutações em múltiplos genes: Predisposição poligénica familiar.
- II) FA associada à cardiopatia estrutural genética** (cardiomiopatias genéticas).
- 1) Cardiomiopatia dilatada familiar
- 2) Cardiomiopatia hipertrófica
- 3) Cardiomiopatia restritiva idiopática
- 4) Displasia arritmogênica do ventrículo direito
- 5) Não classificada:
 - Miocárdio não compactado, cardiomiopatia não compactada, hipertrabeculação/não compactação do VE ou cardiomiopatia espongiiforme (mutações em LDB3 ou "Cypher/ZASP").
 - Fibroelastose
 - Disfunção sistólica com dilatação mínima
 - Enfermidade mitocondrial
 - Distrofia muscular de Emery-Dreifuss
- o Distrofia muscular Emery-Dreifuss (EDMD1) de herança recessiva ligada ao cromossomo X
- o Distrofia muscular Emery-Dreifuss (EDMD2) autossômico dominante
- o Mutações SYNE1 na proteína 1 do envoltório nuclear sináptico
- o Mutações SYNE2 na proteína 2 de envoltório nuclear sináptico.

Referências

1. Savelieva I, Camm J. Update on atrial fibrillation: part I. Clin Cardiol. 2008 Feb; 31: 55-62.
2. Johnson JN, Tester DJ, Perry J, Salisbury BA, Reed CR, Ackerman MJ. Prevalence of early-onset atrial fibrillation in congenital long QT syndrome. Heart Rhythm. 2008 May; 5: 704-709.
3. Kopecky SL; Gersh BJ; McGoon MD; Whisnant JP; Holmes DR Jr; Ilstrup DM; Frye RL The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. N Engl J Med 1987 Sep 10; 317: 669-674.
4. Brand FN; Abbott RD; Kannel WB; Wolf P Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study JAMA 1985 Dec 27; 254:3449-3453.
5. Fuster, V, Ryden, LE, Cannom, DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). J Am Coll Cardiol 2006; 48:854.
6. More RS, Brack MJ, Gershlick AH. Lone atrial fibrillation and anticoagulant therapy. Clin Cardiol. 1993 Jun; 16: 504-506.
7. Authors non-listed. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. Circulation 1991 Aug; 84:527-539.
8. Marcus GM, Smith LM, Vittinghoff E, Tseng ZH, Badhwar N, Lee BK, Lee RJ, Scheinman MM, Olgin JE. A first-degree family history in lone atrial fibrillation patients. Heart Rhythm. 2008 Jun; 5: 826-830.
9. Kato K, Oguri M, Hibino T, Yajima K, Matsuo H, et al. Genetic factors for lone atrial fibrillation. Int J Mol Med. 2007 Jun; 19: 933-939.
10. Chen LY, Herron KJ, Tai BC, Olson TM. Lone atrial fibrillation: influence of familial disease on gender predilection. J Cardiovasc Electrophysiol. 2008 Aug; 19: 802-806.
11. Karst ML, Herron KJ, Olson TM. X-linked nonsyndromic sinus node dysfunction and atrial fibrillation caused by emerin mutation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2008 May; 19: 510-515.
12. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, Marian AJ, Iglesias A, Mont L, Brugada J, Girona J, Domingo A, Bachinski LL, Roberts R. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. N Engl J Med. 1997 Mar 27; 336: 905-911.
13. Hodgson-Zingman DM, Karst ML, Zingman LV, Heublein DM, Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, de Andrade M, Burnett JC Jr, Olson TM. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. 2008; N. Engl. J. Med. 359, 158-165.
14. Kääh S, Darbar D, van Noord C, Dupuis J, Pfeufer A, Newton-Cheh C, Schnabel R, Makino S,

- Sinner MF, Kannankeril PJ, Beckmann BM, Choudry S, Donahue BS, Heeringa J, Perz S, Lunetta KL, Larson MG, Levy D, MacRae CA, Ruskin JN, Wacker A, Schömig A, Wichmann HE, Steinbeck G, Meitinger T, Uitterlinden AG, Wittman JC, Roden DM, Benjamin EJ, Ellinor PT. Large scale replication and meta-analysis of variants on chromosome 4q25 associated with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2009 Apr; 30:813-819.
15. Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadóttir A, Gretarsdóttir S, et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature*. 2007 Jul 19; 448: 353-357.
 16. Oberti C, Wang L, Li L, Dong J, Rao S, Du W, Wang Q. Genome-wide linkage scan identifies a novel genetic locus on chromosome 5p13 for neonatal atrial fibrillation associated with sudden death and variable cardiomyopathy. *Circulation*. 2004 Dec 21; 110:3753-3759.
 17. Darbar D, Hardy A, Haines JL, Roden DM. Prolonged signal-averaged P-wave duration as an intermediate phenotype for familial atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Mar 18; 51: 1083-1089.
 18. Ellinor PT, Shin JT, Moore RK, Yoerger DM, MacRae CA. Locus for atrial fibrillation maps to chromosome 6q14-16. *Circulation*. 2003 Jun 17; 107: 2880-2883.
 19. Tsai CT, Lai LP, Hwang JJ, Lin JL, Chiang FT. Molecular genetics of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jul 22; 52: 241-250.
 20. Volders PG, Zhu Q, Timmermans C, Eurlings PM, Su X, Arens YH, Li L, Jongbloed RJ, Xia M, Rodriguez LM, Chen YH. Mapping a novel locus for familial atrial fibrillation on chromosome 10p11-q21. *Heart Rhythm*. 2007 Apr; 4: 469-475.
 21. Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, Wang XL, Wang Y, Xu WY, Jin HW, Sun H, Su XY, Zhuang QN, Yang YQ, Li YB, Liu Y, Xu HJ, Li XF, Ma N, Mou CP, Chen Z, Barhanin J, Huang W. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science*. 2003 Jan 10; 299: 251-254.
 22. Benjamin EJ, Rice KM, Arking DE, Pfeufer A, van Noord C, Smith AV, Schnabel RB, Bis JC, Boerwinkle E, Sinner MF, Dehghan A, Lubitz SA, D'Agostino RB Sr, Lumley T, Ehret GB, Heeringa J, Aspelund T, Newton-Cheh C, Larson MG, Marcicante KD, Soliman EZ, Rivadeneira F, Wang TJ, Eiriksdóttir G, Levy D, Psaty BM, Li M, Chamberlain AM, Hofman A, Vasani RS, Harris TB, Rotter JJ, Kao WH, Agarwal SK, Stricker BH, Wang K, Launer LJ, Smith NL, Chakravarti A, Uitterlinden AG, Wolf PA, Sotoodehnia N, Köttgen A, van Duijn CM, Meitinger T, Mueller M, Perz S, Steinbeck G, Wichmann HE, Lunetta KL, Heckbert SR, Gudnason V, Alonso A, Kääb S, Ellinor PT, Wittman JC. Variants in ZFHX3 are associated with atrial fibrillation in individuals of European ancestry. *Nat Genet*. 2009 Aug; 41: 879-881.
 23. Gudbjartsson DF, Holm H, Gretarsdóttir S, Thorleifsson G, Walters GB, Thorgeirsson G, Gulcher J, Mathiesen EB, Njølstad I, Nyrnes A, Wilsgaard T, Hald EM, Hveem K, Stoltenberg C, Kucera G, Stubblefield T, Carter S, Roden D, Ng MC, Baum L, So WY, Wong KS, Chan JC, Gieger C, Wichmann HE, Gschwendtner A, Dichgans M, Kuhlenbäumer G, Berger K, Ringelstein EB, Bevan S, Markus HS, Kostulas K, Hillert J, Sveinbjörnsdóttir S, Valdimarsson EM, Løchen ML, Ma RC, Darbar D, Kong A, Arnar DO, Thorsteinsdóttir U, Stefansson K. A sequence variant in ZFHX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nat Genet*. 2009 Aug; 41:876-878.
 24. Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M, Canún S, Bendahhou S, Tsunoda A, Donaldson MR, Iannaccone ST, Brunt E, Barohn R, Clark J, Deymeer F, George AL Jr, Fish FA, Hahn A, Nitu A, Ozdemir C, Serdaroglu P, Subramony SH, Wolfe G, Fu YH, Ptáček LJ. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell*. 2001 May 18; 105: 511-519.
 25. Das S, Makino S, Melman YF, Shea MA, Goyal SB, Rosenzweig A, Macrae CA, Ellinor PT. Mutation in the S3 segment of KCNQ1 results in familial lone atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009 Aug; 6: 1146-1153.
 26. Abraham RL, Yang T, Blair M, Roden DM, Darbar D. Augmented potassium current is a shared phenotype for two genetic defects associated with familial atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol*. 2009 Jul 29. [Epub ahead of print].
 27. Sinner MF, Pfeufer A, Akyol M, Beckmann BM, Hinterseer M, Wacker A, Perz S, Sauter W, Illig T, Nábauer M, Schmitt C, Wichmann HE, Schömig A, Steinbeck G, Meitinger T, Kääb S. The non-synonymous coding IKr-channel variant KCNH2-K897T is associated with atrial fibrillation: results from a systematic candidate gene-based analysis of KCNH2 (HERG). *Eur Heart J*. 2008 Apr; 29: 907-914.
 28. Ravn LS, Aizawa Y, Pollevick GD, Hofman-Bang J, Cordeiro JM, Dixen U, Jensen G, Wu Y, Burashnikov E, Haunso S, Guerchicoff A, Hu D, Svendsen JH, Christiansen M, Antzelevitch C. Gain of function in IKs secondary to a mutation in KCNE5 associated with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2008 Mar; 5: 427-435.

29. Burashnikov A, Antzelevitch C. Can inhibition of IKur promote atrial fibrillation? *Heart Rhythm*. 2008 Sep; 5: 1304-1309.
30. Yang Y, Li J, Lin X, Yang Y, Hong K, Wang L, Liu J, Li L, Yan D, Liang D, Xiao J, Jin H, Wu J, Zhang Y, Chen YH. Novel KCNA5 loss-of-function mutations responsible for atrial fibrillation. *J Hum Genet*. 2009 May; 54: 277-283.
31. Zhang X, Chen S, Yoo S, Chakrabarti S, Zhang T, Ke T, Oberti C, Yong SL, Fang F, Li L, de la Fuente R, Wang L, Chen Q, Wang QK. Mutation in nuclear pore component NUP155 leads to atrial fibrillation and early sudden cardiac death. *Cell*. 2008 Dec 12; 135: 1017-1027.
32. Damani SB, Topol EJ. Molecular genetics of atrial fibrillation. *Genome Med*. 2009 May 22;1: 54.
33. Postma AV, van de Meerakker JB, Mathijssen IB, Barnett P, Christoffels VM, Ilgun A, Lam J, Wilde AA, Lekanne Deprez RH, Moorman AF. A gain-of-function TBX5 mutation is associated with atypical Holt-Oram syndrome and paroxysmal atrial fibrillation. *Circ Res*. 2008 Jun 6; 102: 1433-1442.
34. Fatini C, Sticchi E, Gensini F, Gori AM, Marcucci R, et al. Lone and secondary nonvalvular atrial fibrillation: role of a genetic susceptibility. *Int J Cardiol*. 2007 Aug 9; 120: 59-65.
35. Watanabe H, Kaiser DW, Makino S, Macrae CA, Ellinor PT, Wasserman BS, Kannankeril PJ, Donahue BS, Roden DM, Darbar D. ACE I/D polymorphism associated with abnormal atrial and atrioventricular conduction in lone atrial fibrillation and structural heart disease: Implications for electrical remodeling. *Heart Rhythm*. 2009 May 15. [Epub ahead of print]
36. Ellinor PT, Nam EG, Shea MA, Milan DJ, Ruskin JN, MacRae CA. Cardiac sodium channel mutation in atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2008 Jan; 5: 99-105.
37. Darbar D, Kannankeril PJ, Donahue BS, Kucera G, Stubblefield T, Haines JL, George AL Jr, Roden DM. Cardiac sodium channel (SCN5A) variants associated with atrial fibrillation. *Circulation*. 2008 Apr 15; 117:1927-1935.
38. Viviani Anselmi C, Novelli V, Roncarati R, Malovini A, Bellazzi R, Bronzini R, Marchese G, Condorelli G, Montenero AS, Puca AA. Association of rs2200733 at 4q25 with atrial flutter/fibrillation diseases in an Italian population. *Heart*. 2008 Nov; 94: 1394-1396.
39. Käb S, Darbar D, van Noord C, Dupuis J, Pfeufer A, Newton-Cheh C, Schnabel R, Makino S, Sinner MF, Kannankeril PJ, Beckmann BM, Choudry S, Donahue BS, Heeringa J, Perz S, Lunetta KL, Larson MG, Levy D, MacRae CA, Ruskin JN, Wacker A, Schömig A, Wichmann HE, Steinbeck G, Meitinger T, Uitterlinden AG, Witteman JC, Roden DM, Benjamin EJ, Ellinor PT. Large scale replication and meta-analysis of variants on chromosome 4q25 associated with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2009 Apr; 30: 813-819.
40. Benito B, Brugada R, Perich RM, Lizotte E, Cinca J, Mont L, Berruezo A, Tolosana JM, Freixa X, Brugada P, Brugada J. A mutation in the sodium channel is responsible for the association of long QT syndrome and familial atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2008 Oct; 5: 1434-1440.
41. Makiyama T, Akao M, Shizuta S, Doi T, Nishiyama K, Oka Y, Ohno S, Nishio Y, Tsuji K, Itoh H, Kimura T, Kita T, Horie M. A novel SCN5A gain-of-function mutation M1875T associated with familial atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Oct 14; 52: 1326-1334.
42. Tsuboi M, Antzelevitch C. Cellular basis for electrocardiographic and arrhythmic manifestations of Andersen-Tawil syndrome (LQT7). *Heart Rhythm*. 2006 Mar; 3:328-335.
43. Kirchhof P, Eckardt L, Franz MR, Mönnig G, Loh P, Wedekind H, Schulze-Bahr E, Breithardt G, Haverkamp W. Prolonged atrial action potential durations and polymorphic atrial tachyarrhythmias in patients with long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003 Oct; 14: 1027-1033.
44. Kusano KF, Taniyama M, Nakamura K, Miura D, Banba K, Nagase S, Morita H, Nishii N, Watanabe A, Tada T, Murakami M, Miyaji K, Hiramatsu S, Nakagawa K, Tanaka M, Miura A, Kimura H, Fuke S, Sumita W, Sakuragi S, Urakawa S, Iwasaki J, Ohe T. Atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome relationships of gene mutation, electrophysiology, and clinical backgrounds. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Mar 25; 51: 1169-1175.
45. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1391-1396.
46. Villacorta H, Faig Torres RA, Simões de Castro IR, Lambert H. de Araujo Gonzáles Alonso R.: Sudden death in patient with right bundle branch block and persistent ST segment elevation. *Arq Bras Cardiol*. 1996; 66: 229-231.
47. Itoh H, Shimizu M, Ino H, et al. Hokuriku Brugada Study Group. Arrhythmias in-patients with Brugada-type electrocardiograph findings. *Jpn Circ J* 2001; 65:483-486.
48. Letsas KP, Sideris A, Efremidis M, Pappas LK, Gavrielatos G, Filippatos GS, Kardaras F. Prevalence of paroxysmal atrial fibrillation in Brugada syndrome: a case series and a review of

the literature. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2007; 8: 803-806.

49. Bordachar P, Reuter S, Garrigue S, Cai X, Hocini M, Jais P, Haissaguerre M, Clementy J. Incidence, clinical implications and prognosis of atrial arrhythmias in brugada syndrome. *Eur Heart J*. 2004; 25: 879-884.

50. Eckardt L, Kirchhof P, Loh P, et al. Brugada Syndrome and Supraventricular Tachyarrhythmias: A Novel Association? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 680-685.

51. Perez Riera AR, Ferreira C, Dubner SJ, Schapachnik E, Soares JD, Francis J. Brief review of the recently described short QT syndrome and other cardiac channelopathies. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005; 10: 371-377.

52. Brugada R, Hong K, Dumaine R, et al. Sudden Death Associated With Short-QT Syndrome Linked to Mutations in HERG. *Circulation*. 2004; 109: 30-35.

53. Bellocq C, van Ginneken AC, Bezzina CR, et al. Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation* 2004; 109:2394-2397.)

54. Priori SG, Pandit SV, Rivolta I, et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. *Circ Res*. 2005; 96: 800-807.

55. Pizzale S, Gollob MH, Gow R, Birnie DH. Sudden death in a young man with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008 Dec; 19: 1319-1321.

56. Chaldoupi SM, Loh P, Hauer RN, de Bakker JM, van Rijen HV. The role of connexin40 in atrial fibrillation. The role of connexin40 in atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2009 Jul 7. [Epub ahead of print]

57. Burashnikov A, Antzelevitch C. New pharmacological strategies for the treatment of atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2009 Jul; 14: 290-300.

58. Piatniski Chekler EL, Butera JA, Di L, Swillo RE, Morgan GA, Rossman EI, Huselton C, Larsen BD, Hennan JK. Discovery of a class of potent gap-junction modifiers as novel antiarrhythmic agents. *Bioorg Med Chem Lett*. 2009 Aug 15; 19: 4551-4554.

59. Song YN, Zhang H, Zhao JY, Guo XL. Connexin 43, a new therapeutic target for cardiovascular diseases. *Pharmazie*. 2009 May; 64: 291-295.

60. Brauch KM, Chen LY, Olson TM. Comprehensive mutation scanning of LMNA in 268 patients with lone atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2009 May 15; 103:1426-1428.

61. Malhotra R, Mason PK. Lamin A/C deficiency as a cause of familial dilated cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. 2009 May; 24: 203-208.

62. Kubo T, Kitaoka H, Okawa M, Hirota T, Hayato K, Yamasaki N, Matsumura Y, Yabe T, Takata J, Doi YL. Clinical Impact of Atrial Fibrillation in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ J*. 2009 Jul 9. [Epub ahead of print]

63. Lin G, Nishimura RA, Gersh BJ, Phil D, Ommen SR, Ackerman MJ, Brady PA. Device complications and inappropriate implantable cardioverter defibrillator shocks in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2009 May; 95: 709-714.

64. Rai TS, Ahmad S, Ahluwalia TS, Ahuja M, Bahl A, Saikia UN, Singh B, Talwar KK, Khullar M. Genetic and clinical profile of Indian patients of idiopathic restrictive cardiomyopathy with and without hypertrophy. *Mol Cell Biochem*. 2009 May 17. [Epub ahead of print]

65. Peters S. Long-term follow-up and risk assessment of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: personal experience from different primary and tertiary centres. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2007 Jul; 8: 521-526.

66. Balderramo DC, Caeiro AA. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia and sick sinus syndrome *Medicina (B Aires)*. 2004; 64: 439-441.

67. Wlodarska EK, Wozniak O, Konka M, Rydlewska-Sadowska W, Biederman A, Hoffman P. Thromboembolic complications in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Europace*. 2006 Aug; 8: 596-600.

68. Roguin A, Bomma CS, Nasir K, et al. Implantable Cardioverter-Defibrillators in patients with arrhythmogenic right ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 1843-1852.

69. Krivan L, Kozak M, Sepsi M, Svobodnik A, Spinar J. Specific complications in the treatment with implantable cardioverter-defibrillators *Cas Lek Cesk*. 2004; 143:521-525.

70. Finsterer J, Stollberger C. Genetic background of left ventricular hypertrabeculation/non-compaction with stroke. *Europace*. 2007 May; 9:333.

71. Vatta M, Mohapatra B, Jimenez S, Sanchez X, Faulkner G, Perles Z, Sinagra G, Lin JH, Vu TM, Zhou Q, Bowles KR, Di Lenarda A, Schimmenti L, Fox M, Chrisco MA, Murphy RT, McKenna W, Elliott P, Bowles NE, Chen J, Valle G, Towbin JA. Mutations in Cypher/ZASP in patients with dilated

cardiomyopathy and left ventricular non-compaction. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Dec 3; 42: 2014-2027.

72. Stöllberger C, Winkler-Dworak M, Blazek G, Finsterer J. Association of electrocardiographic abnormalities with cardiac findings and neuromuscular disorders in left ventricular hypertrabeculation/non-compaction. *Cardiology.* 2007; 107: 374-379.