

EKG-gyöngyszem: szerzett hosszú-QT-szindróma

Tomcsányi János dr.¹ ■ Tomcsányi Kristóf dr.²

¹A Betegápoló Irgalmasrend Budai Irgalmasrendi Kórháza, Kardiológia, Budapest

²Uzsoki utcai Kórház, I. Belgyógyászati Osztály – Kardiológia, Budapest

*Mottó: „Az ember gyakran attól fél, amitől nem kellene, vagy nem úgy fél, ahogyan kellene, vagy nem akkor, amikor kellene.”
Arisztotelész*

A szerzők egy gyógyszerindukált hosszú-QT-szindrómát ismertetnek. Az eset kapcsán felhívják a figyelmet a torsade de pointes polimorf kamrai tachycardia veszélyére, és kiemelik a ritmuszavarra jellemző EKG-eltéréseket. A QT-megnyúlás hosszan megmarad a provokáló moxifloxacin elhagyása után is. A feltételezett patomechanizmus egy poszt-transzkripcionális remodeláció, a rejtett kóros repolarizációs rezervet tartósan manifesztálja. Orv Hetil. 2018; 159(39): 1607–1610.

Kulcsszavak: proarrhythmia, LQTS, torsade de pointes, moxifloxacin, haloperidol

ECG pearl: acquired long QT syndrome

Authors report the case of a patient with drug-induced long QT syndrome. This case highlights the importance of ECG signs of LQTS that may lead to torsade de pointes tachycardia. The patient received the QT prolonging moxifloxacin and the QT remained long even after the offending drug was discontinued.

Keywords: proarrhythmia, LQTS, torsade de pointes, moxifloxacin, haloperidol

Tomcsányi J, Tomcsányi K. [ECG pearl: acquired long QT syndrome]. Orv Hetil. 2018; 159(39): 1607–1610.

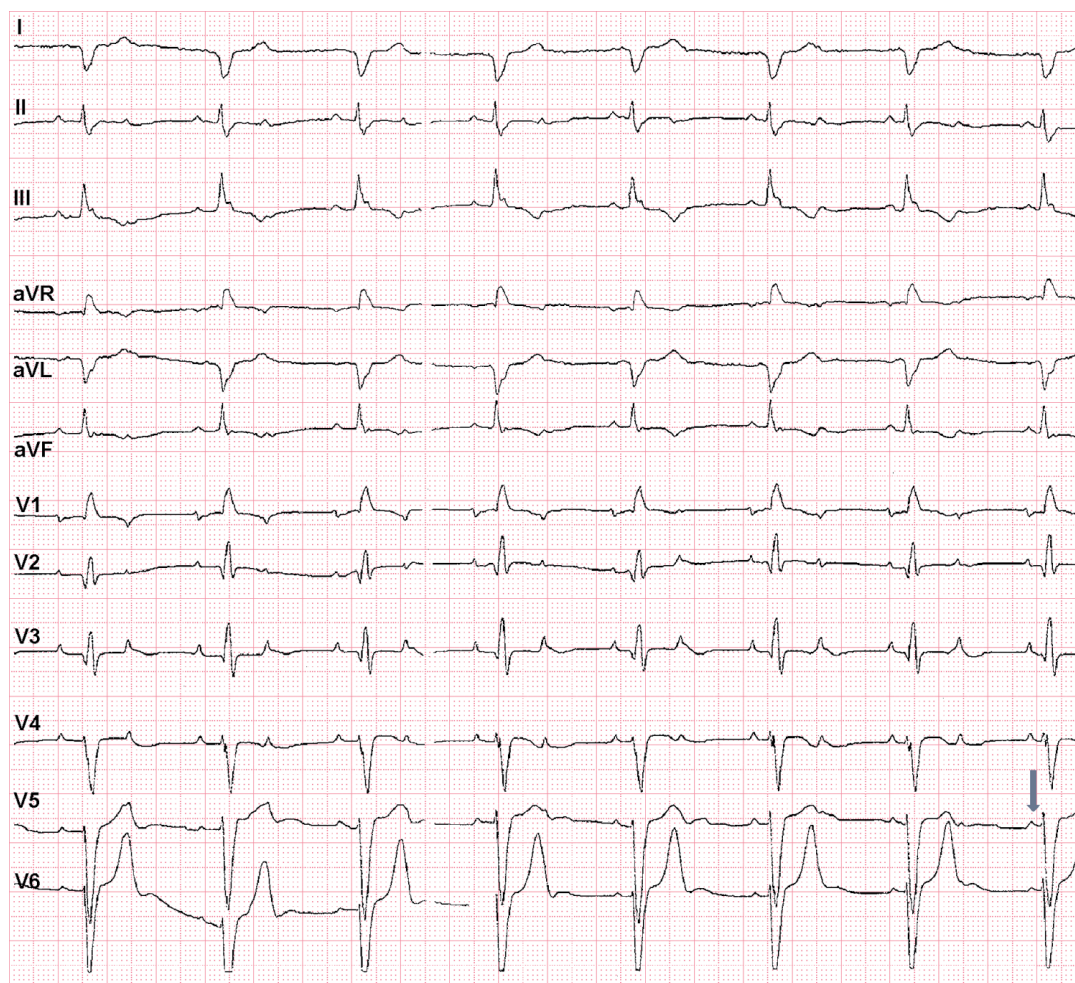
(Beérkezett: 2017. december 11.; elfogadva: 2018. január 2.)

Rövidítések

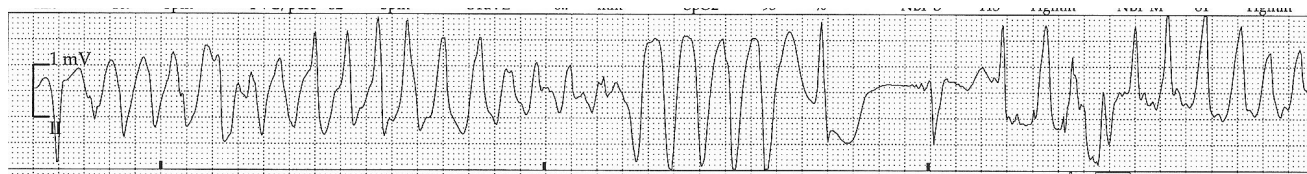
AV = atrioventricularis; CK = kreatinin-kináz; CK-MB = CK-myocardialis izoenzim; CRP = C-reaktív protein; EKG = elektrokardiogram; FVS = fehérvérsejt; IV = intravénás; LQTS = hosszú-QT-szindróma; QTc = korrigált QT-idő; TdP = torsade de pointes polimorf kamrai tachycardia

Egy 76 éves férfi beteg anamnézisében érdemi, a jelen állapotával összefüggésbe hozható betegség nincsen. Gyógyszert korábban nem szedett. Bronchitis gyanúja miatt családorvos bromhexinkezelést kezdett, majd egy héttel később kórházba utalta, ahol a dyspnoe hátterében bal oldali pneumonia igazolódott (CRP: 108, fvs: 14 000). Stabil keringés mellett komplett AV-blokkot észleltek 56/min frekvenciájú pótritmussal (1. ábra). A betegnek pneumonia miatt per os moxifloxacin terápia

indult. A kezelés negyedik napján éjjel a beteg zavarttá vált, ezért iv. 2,5 mg, majd 6 órával később iv. 5 mg haloperidolt kapott. A monitoron spontán terminálódó torsade de pointes kamrai tachycardiák jelentkeztek néhány perccel a második dózis beadása után (2. ábra). Iv. magnézium adása effektív volt. A felvételi EKG-n még jelen nem lévő, azonban a moxifloxacin kezelés 2. napján már kialakult hosszú QTc (510 ms) ekkor került az EKG-n felismerésre (amely már a haloperidol adása előtt is fennállt). Pacemakerkezelés ekkor a fennálló infekcióra hivatkozva nem történt. Később egy ismételt torsade után a moxifloxacin is leállításra került, de a hosszú QT továbbra is perzisztált. Ezért öt nappal a moxifloxacin leállítása után a betegnél – az amúgy is indokolt – pacemaker-beültetés megtörtént. A 3. ábra a pacemaker-beültetés előtti és utáni EKG-t demonstrálja. A pitvar-kam-



1. ábra | Pitvar-kamrai disszociáció, jobb-Tawara-szár-blokk és bal posterior hemiblokk mintájú pótritmus. A QT-idő nem megnyúlt (440 ms). A nyíl a V5-elvezetésben közvetlenül a QRS előtt lévő P-hullámot mutatja, ami a pitvar-kamrai disszociációra utal



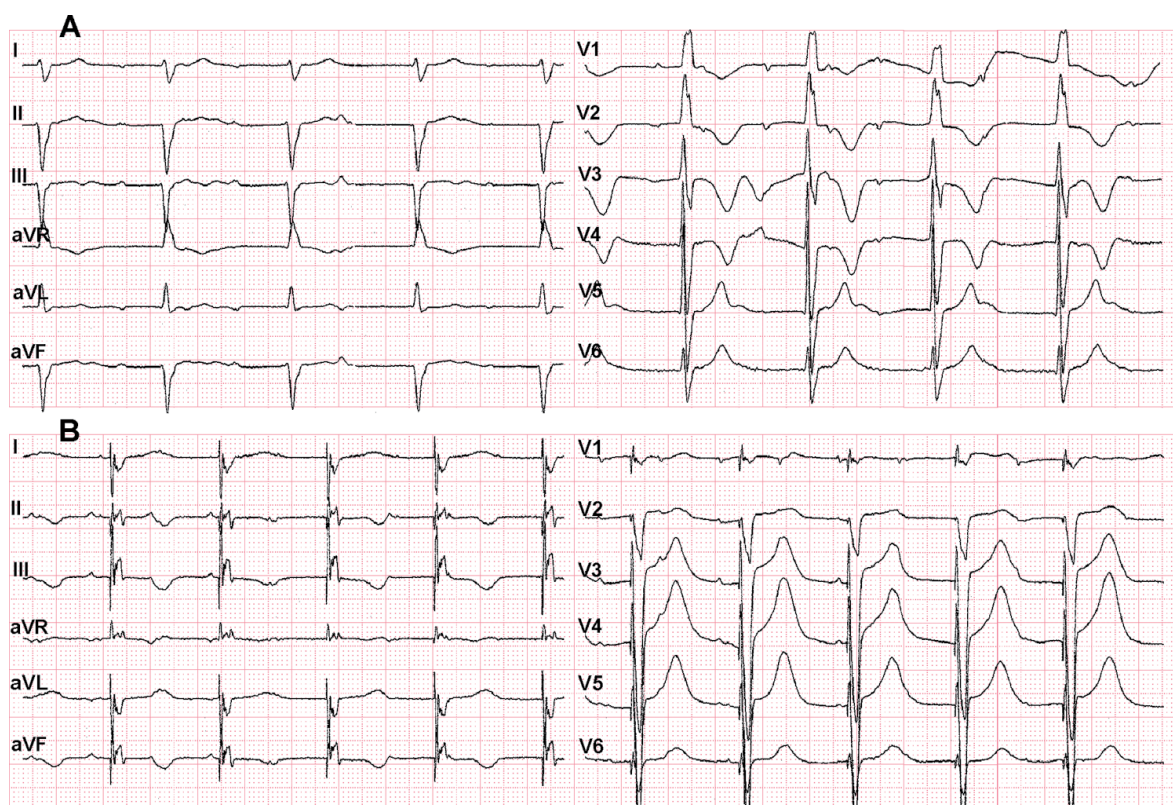
2. ábra | Monitorregisztrátum a torsade de pointes kamrai tachycardia spontán megszűnéséről és újraindulásáról

rai disszociáció mellett a jelentősen megnyúlt QT/QTc (600/580 m/s) is jól látható. A beteg elektrolitértékei, beleértve a szérum magnéziumszintjét, a kezelés alatt végig a terápiás tartományban mozogtak. A betegnek sem anginás panasza, sem myocardialis necrosisra utaló CK-, CK-MB-laboreltérése nem volt.

EKG-analízis

A felvételi EKG-n a pitvar-kamrai disszociáció leginkább a fokozatosan rövidülő PQ-távolságok alapján ismerhető fel. A nyíl egy olyan P-hullámra mutat, amely közvetle-

nül a QRS előtt helyezkedik el. A T-hullámot deformáló „rejtett” P-hullámok leginkább a V2–3-elvezetésekben különíthetők el. A QRS-morfológia leginkább egy bal anterior fasciculusból eredő pótritmusnak felel meg. A felvételi EKG-n a QT/QTc idők (440/425 ms) a normálhatáron belül vannak. A második monitorelvezetés egy típusos torsade spontán megszűnését és ismételt beindulását mutatja a TdP-re jellemző rövid-hosszú-rövid szekvenciával. A ritmuszavar hátterében a szekunder hosszú QT áll, amit a 3/A ábra mutat. Jól látható a jelentősen megnyúlt QT/QTc (600/580 ms) és a prominens U-hullám a T-hullám terminális részén (V5-elvezetés).



3. ábra A) Pacemaker-behelyezés előtti EKG a pitvar-kamrai disszociációval és megnyúlt QT-idejével. A pótritmus azonos a felvételtkor észlelt pótritmussal. QT: 600 ms, QTc: 580 ms (a Bazett-formula szerint)
B) Pacemakerritmus mellett, a QRS-ek előtt a pacemaker-artefaktum jól látható. A pacemaker a pitvart érzékelve a kamrát stimulálja

Megbeszélés

A veleszületett hosszú-QT-szindróma (LQTS) egy régóta ismert „elektromos betegség”, amelynek hazai ismertetése és vizsgálata már több mint negyven évre tekint vissza *Csanády professzor* elkötelezett munkájának köszönhetően [1].

Az LQTS szerzett formái a felnőttgyógyászatban jelentős klinikai szereppel bírnak. Ezek közül a leggyakoribbak a gyógyszer okozta [2] és az időskori bradycardiával (AV-blokkal) járó formák. Napjainkban számolni kell az energiatalok okozta QT-megnyúlással is [3].

A szerzett hosszú-QT-szindróma legfontosabb kérdése, hogy mely betegeknél jelentkezhet nagyobb valószínűséggel az életet veszélyeztető TdP-ritmuszavar. A TdP egy speciális polimorf kamrai tachycardia, ahol a QRS-ek tengelyállása fokozatosan 180 fokos csavart ír le.

Az ágy mellett azonnal értékelhető EKG-eltérések segíthetnek a magas rizikójú betegek kiszűrésében [4]. A diagnózist megerősítheti a genetikai vizsgálat [5], amely azonban hazánkban egyelőre nem tartozik a könnyen elérhető vizsgálatok közé.

Az LQTS legfontosabb három EKG-jele:

1. A QT-ideő több, mint 600 ms.
2. A QTc-ideő több, mint 500 ms.
3. A T-hullám trifázisos, magas késői komponenssel.

Jelen esetünkben az első két EKG-eltérés volt látható. Ezek az EKG-jelek azért fontosak, mert felhívják a figyelmet, hogy a stabil klinikai állapot ellenére sürgős pacemaker-beültetés szükséges a malignus kamrai ritmuszavar megelőzése érdekében.

A szerzett komplett AV-blokkot kísérő TdP egyharmadában genetikai mutáció mutatható ki [6]. A nem tartós és a tartós TdP megelőzésére a leghatékonyabb az iv. magnézium (2 g iv.), amely celluláris szinten a korai utódepolarizációt szuprimálja [7]. Az ajánlások szerint ennek adása II/A fokozatú erősséggel bír. Emellett a TdP-t provokáló paúzák kivédésére ideiglenes pacemaker javasolt [8].

A nem antiarrhythmiaszerek okozta LQTS a leggyakrabban az Ikr-csatorna blokkolásán keresztül történik. Hasonló mechanizmussal, mint az LQTS2-formában jelentkező congenitalis génmutációban. Ha a QT-nyújtó szerek önmagukban „nem elegendők” a ritmuszavar kiváltására, akkor egyéb precipitáló tényezők „kellenek” a TdP megjelenéséhez. Ezek a következők lehetnek: hypokalaemia, bradycardia, egyéb gyógyszer, akut ischaemia. A moxifloxacin egészségesekben átlagosan 12 milliszekundummal nyújtja meg a QTc-t, de LQTS2-gén-hordozóknál ennél lényegesen hosszabb QTc-megnyúlást eredményez [9].

Ugyanakkor a fluorokinolon okozta torsade ritka, de a TdP alapját képező QTc-megnyúlás a gyógyszer elhagyása után akár 7 napig fennállhat, aminek az ideiglenes, preventív pacemaker eltávolítása céljából van jelentősége [10].

A fluorokinolonok T/2-idejét többszörösen meghaladó megnyúlt QT fennállása egy példa arra, hogy a QT-megnyúlás akkor is megmaradhat, amikor a kiváltó tényező már korrigálva volt.

A molekuláris mechanizmus nem ismert, de valószínűleg poszttranszkripcionális remodelációról van szó. Ennek következtében megváltozik a proteinszintézis, és lehetővé válik az addig rejtett kóros repolarizációs rezerv manifesztációja, amely azt követően is fennmarad, hogy a kiváltó tényező megszűnik.

Ugyanakkor az újabb vizsgálatok nem támasztották alá az iv. haloperidol QT-időt megnyújtó torsadogen hatását [11–13]. Ezen irodalmi adatok is a fluorokinolonok QT-nyújtó hatását támasztják alá, és azok azonnali elhagyását javasolják. Jelen esetben nem zárható ki, hogy a haloperidol potenciózta, additív hatással volt a torsade de pointes kialakulásában. A harmadik potenciózó tényező a komplett AV-blokk miatti bradycardia lehetett, amely kezdetben, önmagában, még nem járt QT-megnyúlással.

Következtetések

Komplett AV-blokk, bradyarrhythmia esetén nagyon fontos a QT/QTc meghatározása.

Ha a QTc 500 ms felett van, magas a TdP rizikója.

A magas rizikójú betegeket monitorozni kell, és mielőbb pacemaker-implantáció, illetve TdP esetén 2 g iv. magnézium preventív adása javasolt. Ha nincs végleges pacemaker-indikáció, vagy ha fennállna, de a beteg lázas, illetve szepikus állapotban van, abban az esetben ideiglenes pacemakert kell beültetni.

Az életet veszélyeztető ritmuszavart kiváltó megnyúlt hosszú QT háttérben állhat – a napi gyakorlatban gyakran használt – moxifloxacin antibiotikum is, továbbá a ritmuszavar veszélyét növelheti haloperidol adása.

A QT-megnyúlás a kiváltó tényező megszüntetése után is tartósan fennmaradhat.

Anyagi támogatás: A közlemény megírásával kapcsolatban a szerzők anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: Mindkét szerző részt vett a beteg osztályon történő ellátásában és a kézirat megalkotásában. A cikk végleges változatát a szerzők elolvasták és jóváhagyták.

Érdekltségek: A szerzőknek a cikk megírásával, illetve tartalmával kapcsolatban nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak *Paul Dorian* és *Varró András* professzoroknak értékes tanácsaikért, valamint *Tordas Györgynek* az EKG-k szerkesztéséért.

Irodalom

- [1] Csanády M, Kiss Z. Hereditary protraction of the QT distance in the ECG without congenital deafness (Romano–Ward syndrome). [Az elektrokardiogram QT-távolságának örökletes megnyúltsága, veleszületett sükettség nélkül. Romano–Ward-szindróma.] *Orv Hetil.* 1972; 113: 2840–2843. [Hungarian]
- [2] Fazekas T, Liskai G. Clinical proarrhythmias induced by antiarrhythmic drugs, non-cardiovascular agents and implantable cardioverter-defibrillators. [Antiarrhythmias és nem-szívérrendszeri gyógyszerek, valamint beültethető cardioverter defibrillátorok által előidézett klinikai proarrhythmia.] *Orv Hetil.* 2002; 143: 61–69. [Hungarian]
- [3] Tomcsányi J, Jávorka K. Excessive energy drink consumption caused marked QT prolongation. [Nagy mennyiségű energiadrink okozta jelentős QT-megnyúlás.] *Orv Hetil.* 2015; 156: 1758–1760. [Hungarian]
- [4] Topilski J, Rogowski O, Rosso R, et al. The morphology of the QT interval predicts torsade de pointes during acquired bradyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 320–328.
- [5] Cavalier P, Bellocq C, Millat G, et al. Torsade de pointes complicating atrioventricular block: Evidence for a genetic predisposition. *Heart Rhythm* 2007; 4: 170–174.
- [6] Sabbiah RN, Gollob MH, Gula LJ, et al. Torsades de pointes during complete atrioventricular block: genetic factors and electrocardiogram correlates. *Can J Cardiol.* 2010; 26: 208–212.
- [7] Fazekas T, Scherlag BJ, Vos M, et al. Magnesium and the heart: antiarrhythmic therapy with magnesium. *Clin Cardiol.* 1993; 16: 768–774.
- [8] Drew JB, Ackerman MJ, Funk M, et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings. Scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 934–948.
- [9] Couderc JP, Xiaojan X, Peterson DP, et al. T-wave morphology abnormalities in benign, potent and arrhythmogenic Ikr inhibition. *Heart Rhythm* 2011; 8: 1036–1047.
- [10] Altin T, Ozcan O, Turhan S, et al. Torsade de pointes associated with moxifloxacin: a rare but potentially fatal adverse event. *Can J Cardiol.* 2007; 23: 907–908.
- [11] Duprey MS, Al-Qadheeb N, Roberts R, et al. The use of low-dose IV haloperidol is not associated with QTc prolongation: post hoc analysis of a randomized, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med.* 2016; 42: 1818–1819.
- [12] Hatta K, Takahashi T, Nakamura H, et al. The association between intravenous haloperidol and prolonged QT interval. *J Clin Psychopharmacol.* 2011; 21: 257–261.
- [13] Izumi-Nakaseko H, Nakamura Y, Cao X, et al. Assessment of safety margin of an antipsychotic drug haloperidol for torsade de pointes using the chronic atrioventricular block dogs. *Cardiovasc Toxicol.* 2017; 17: 319–325.

(Tomcsányi János dr.,
Budapest, Árpád fejedelem útja 7., 1023
e-mail: tomcsanyij@gmail.com)