

Wrodzony zespół wydłużonego QT — aspekty diagnostyczne

Congenital long-QT syndrome — diagnostic aspects

Grażyna Markiewicz-Łoskot¹, Ewa Moric-Janiszewska²,
Maria Łoskot¹ i Lesław Szydłowski¹

¹Katedra i Klinika Kardiologii Dziecięcej Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

²Katedra i Zakład Biochemii Śląskiej Akademii Medycznej w Sosnowcu

Abstract

Congenital Long-QT syndrome (LQTS) is a disease caused by various mutations (more than 50) in at least five genes coding cardiac ion channels. Mutations in KVLQT1 (LQTS1) and HERG (LQTS2) are most commonly identified. These mutations induce functional defects in either slow (I_{Ks} :LQTS1) or rapid (I_{Kr} :LQTS2) delayed potassium current. SCN5A (LQTS3) is the cardiac sodium channel gene. This genetic heterogeneity makes genetic testing very difficult. KVLQT1 (LQTS1) mutations are screened initially, because this appears to be the most common disease-causing gene. If no mutation is uncovered in KVLQT1, HERG and SCN5A, one cannot conclude that the subject does not have LQTS, because other disease-causing genes remain to be discovered. Various phenotypic patterns of T waves have been noted in a respective genotype. In LQTS1 arrhythmias and sudden cardiac death are more frequently associated with enhanced adrenergic factors (physical or emotional stress) than in other forms of LQTS. Swimming is a common trigger for symptoms in patients with LQTS1, auditory triggers are common in LQTS2. The diagnosis of LQTS can be difficult in some patients using the surface electrocardiogram alone. Many patients have borderline ($QTc = 0.42-0.47$ s) or normal QT intervals with either symptoms (ie, syncope) torsade de pointes or a family history of LQTS. In these patients provocative tests (treadmill exercise) may be useful. Prophylactic treatment in asymptomatic children is indicated, because 30–40% of patients present with cardiac arrest and no preceding symptoms. (Folia Cardiol. 2005; 12: 403–411)

**long-QT syndrome, ion channels, mutation, repolarization parameters,
ST-T wave patterns, exercise stress test**

Historia

Formalnie po raz pierwszy w 1957 r. Jervell i Lange-Nielsen opisali w Norwegii rodzinę, w której 4 z 6 dzieci charakteryzowało się wydłużonym

odstępem QT w EKG, wrodzoną głuchotą i omdleniami, co doprowadziło do nagłej śmierci u 3 dzieci (dziedziczenie autosomalnie recesywne) [1]. Okazało się, że już w 1856 r. Meissner [2] opublikował doniesienie o nagłym zgonie w szkole głuchej dziewczynki, której dwaj bracia zmarli nagle w czasie napadów złości i przestraszenia.

Adres do korespondencji: Dr Grażyna Markiewicz-Łoskot
Katedra i Klinika Kardiologii Dziecięcej Śl. AM
ul. Medyków 16, 40–752 Katowice
tel. (0 32) 207 18 55, (0 32) 207 18 61
e-mail: grazynaloskot@tlen.pl

Nadesłano: 13.12.2004 r. Przyjęto do druku: 20.02.2005 r.

W 1963 r. Romano we Włoszech i w 1964 r. Ward w Irlandii opisali zespół autosomalnie dominujący, bez wrodzonej głuchoty, z wydłużeniem odstępu QT w EKG, z nawracającymi omdleniami i nagłą śmiercią [3, 4]. Autorami pierwszego (1961 r.) doniesienia o nagłym zgonie prawidłowo słyszącego

dziecka z zaburzeniami repolaryzacji komórek w EKG typowymi dla zespołu wydłużonego QT są Polacy: Lenartowska i Świdorski [5].

Epidemiologia

Częstość zespołu wydłużonego QT (LQTS, *long-QT syndrome*) w ogólnej populacji nie jest dokładnie znana. Dawniej powszechne było powiedzenie, że „LQTS jest niewątpliwie zespołem bardziej nierozpoznanym niż rzadkim”. Ostatnio, dzięki nowym badaniom genetyki molekularnej, wzrostowi zasobu wiedzy i edukacji oraz możliwości korzystania z komputerowych baz danych, uważa się, że częstość tego zespołu jest zbliżona do częstości mukowiscydozy [6].

Częstość zespołu z wrodzoną głuchotą szacuje się na mniej niż 10% wszystkich przypadków LQTS — 2–3/1000 w populacji dzieci głuchych, a w populacji dzieci w wieku 4–14 lat w Anglii, Walii i Irlandii — 1,6–6/1 000 000.

Częstość zespołu Romano-Warda wynosi 1:10 000, ale jeśli uwzględnia się przypadki z prawidłowym zapisem repolaryzacji w EKG, częstość ta przypuszczalnie jest większa. Istnieją doniesienia o braku wydłużenia odstępu QT w EKG — u 10–15% nosicieli mutacji genowych [7–9]. U około 6% członków rodzin obciążonych LQTS mimo normalnego zapisu EKG występują omdlenia lub zatrzymanie akcji serca [10].

Pomimo dziedziczenia autosomalnego LQTS, które, jak wiadomo, nie jest zależne od płci, występuje przewaga tego zespołu (2:1) u dziewczynek i kobiet [11, 12]. W wieku niemowlęcym i do 15. rż. częstość występowania jest taka sama u dziewczynek i chłopców. Po ukończeniu 15. rż. pierwsze objawy choroby częściej ujawniają się u chłopców (80%) niż u dziewcząt (52%) [11, 13].

Natomiast zdecydowanie większa śmiertelność występuje u chłopców do 10. roku życia. Większe jest wtedy u nich ryzyko powikłań arytmicznych, które zmniejsza się po okresie pokwitania. U dziewczynek z zespołem wydłużonego QT stwierdza się nieco mniejsze ryzyko powikłań arytmicznych niż u chłopców, natomiast u kobiet ryzyko to jest większe niż u mężczyzn. Ta zależność pomiędzy wiekiem, płcią i ryzykiem powikłań antyarytmicznych jest również uwarunkowana genetycznym typem zespołu wydłużonego QT [14–16].

Mutacje w zespole LQTS1 i LQTS2 charakteryzują się w prezentowanym fenotypie wczesnym ujawnieniem dolegliwości, z małym ryzykiem nagłego zgonu. U pacjentów z LQTS3 objawy występują później, ale ryzyko nagłej śmierci jest u nich

duże, dlatego konieczne jest ich intensywne leczenie [17, 18].

Rola badań genetycznych

Początkowo uważano, że przyczyną zaburzeń w zespole wydłużonego QT jest nierównomierne unerwienie współczulne serca ze zmniejszonym napięciem włókien współczulnych prawostronnych (prawdopodobnie wrodzonym) i odruchowo wzmożonym napięciem współczulnym po lewej stronie [19, 20].

Nowe teorie genetycznego uwarunkowania wrodzonego LQTS pozostawiają układowi współczulnemu jedynie rolę inicjatora, wyzwalającego groźne dla życia komorowe zaburzenia rytmu serca (wielokształtny częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes*) poprzez wywołanie wczesnych depolaryzacji następczych, w komórkach z wydłużonym czasem trwania potencjału czynnościowego [21, 22].

W 1991 r. dzięki badaniom Keatinga i wsp. [23] opracowano molekularny model arytmogenezy. Stwierdzono, że przyczyną zaburzeń elektrofizjologicznych w zespole wydłużonego QT są nieprawidłowości w białkach kanałów jonowych błony podstawowej komórek mięśnia sercowego. Zmutowane geny kodujące, odpowiedzialne za postacie genotypowe od LQTS1 do LQTS6, zlokalizowano na chromosomie 3, 4, 7, 11 oraz 21.

Uważa się, że 50–60% pacjentów z zespołem wydłużonego QT ma genotyp LQTS1, zaś genotyp LQTS2 to 35–40% przypadków. Zatem te dwie postacie choroby są odpowiedzialne za zdecydowaną większość klinicznych postaci zespołu LQTS.

Zespół LQTS3 ujawnia się u około 8% chorych, podczas gdy LQTS5 oraz LQTS6 występują rzadko (ok. 5%). Obie postacie autosomalne recesywne zespołu Jervella i Lange-Nielsena, związane z mutacjami homozygotycznymi w genach *KCNQ1* oraz *KCNE1*, odpowiadają za mniej niż 1% przypadków [21, 24, 25].

Geny odpowiedzialne za wystąpienie zespołu wydłużonego QT

W patogenezę zespołu wydłużonego QT jest zaangażowanych 7 genów: 5 z nich wiąże się z białkami potasowych kanałów jonowych, 1 z kanałem sodowym, 1 z ATP-azą Na/K (wymieniaczem Na/Ca z ankiryngą beta) (tab. 1).

Pierwszy z genów kandydujących do miana odpowiedzialnego za zespół wydłużonego QT zmapowano na chromosomie 11 w prążku 15,5 w 1991 r. i nazwano go *KCNQ1* [23]. Jest on zbudowany

Tabela 1. Geny związane z zespołem wydłużonego QT**Table 1.** Genes associated with long QT syndrome

Typ LQTS	Locus	Gen	Kanał jonowy	Fenotyp
LQTS1	11p 15.5	<i>KCNQ1</i>	↓ I _{Ks}	RWS, JLNS
LQTS2	7q 35–36	<i>KCNH2</i>	↓ I _{Kr}	RWS
LQTS3	3p 21–24	<i>SCN5A</i>	↑ I _{Na}	RWS
LQTS4	4q 25–27	<i>ANKB</i> lub <i>ANK2</i>	↓ Na-Cax, Na ⁺ /K ⁺ -ATPaza	RWS
LQTS5	21q 22.1–22.2	<i>KCNE1</i>	↓ I _{Ks}	RWS, JLNS
LQTS6	21q 22.1–22.2	<i>KCNE2</i>	↓ I _{Kr}	RWS, JLNS
LQTS7	17q23	<i>KCNJ2</i>	↓ Kir2.1	RWS

RWS (*Romano-Ward syndrome*) — zespół Romano-Warda; JLNS (*Jervell and Lange-Nielsen syndrome*) — zespół Jervella i Lange-Nielsen

z 15 eksonów i zajmuje 400 kB [26]. Wielu autorów podaje różną liczbę eksonów, np. Splawski i wsp. — 16 eksonów [27], Itoh i wsp. — 17 eksonów [28], Neyroud i wsp. — 19 eksonów [29]. Różnice te wynikają z alternatywnego składowania eksonów 1 i 2, co jest odzwierciedlone w powstających wariantach białka [30].

Gen *KCNQ1* koduje fragment białka (monomer) podjednostki alfa kanału potasowego. Funkcjonalny kanał potasowy zostaje utworzony przez 4 monomery podjednostki alfa i podjednostkę beta, kodowaną przez *KCNE1* [30, 31]. Podobnie jak we wszystkich kanałach potasowych, każda podjednostka alfa składa się z 6 transmembranowych segmentów przedzielonych domeną pory. Czwarty subfragment zawiera dodatkowo naładowane aminokwasy, co sprawia, że działa on w kanale jako wskaźnik potencjału, miejsce pomiędzy S5 i S6 tworzy selektywną porę jonową.

Gen *KCNQ1* ulega ekspresji nie tylko w sercu, ale także w innych tkankach: trzustce, nerkach, płucach, natomiast nie ulega ekspresji w wątrobie, mięśniach szkieletowych czy mózgu. W sercu występują dwie izoformy *KCNQ1*: izoforma 1 kodująca białko zbudowane z 676 aminokwasów i skrócona izoforma 2 kodująca białko o długości 549 aminokwasów [30].

Mutacje tego genu są przyczyną LQTS1. Większość z nich to mutacje zmiany sensu powodujące utratę funkcji kanału i efekt dominujący negatywny. Dotychczas zidentyfikowano ponad 115 mutacji tego genu: mutacje zmiany sensu (72%), zmiany ramki odczytu (10%), delecje i mutacje miejsc składowania (5–7%). Większość jest zlokalizowana w domenach wewnątrzkomórkowych (52%) i transmembranowych (30%), niektóre zaś w rejonie pory (12%) i w segmentach zewnątrzkomórkowych (6%) [30–32].

Drugi z genów to *SCN5A*, który zmapowano na chromosomie 3 w prążku 21 [33]. Jest on zbudowa-

ny z 28 eksonów i koduje białko składające się z 2016 aminokwasów o masie molekularnej 227 kDA [34].

Sercowa podjednostka alfa jest zbudowana z 4 homologicznych domen DI-DIV, a każda domena z 6 transmembranowych segmentów. Gen ten ulega ekspresji w sercu i w mózgu, lecz nie w mięśniach szkieletowych czy wątrobie i macicy [35].

Mutacje zmiany sensu i miejsc donorowych są przyczyną szybkiego powrotu kanału sodowego z fazy inaktywacji, mutacje zmiany ramki odczytu powodują utratę funkcji kanału, co wywołuje utratę fazy *plateau* lub fazy 2 tylko w epikardium prawej komory, lecz nie w endokardium (odprowadzenia V1–V3). Inną konsekwencją mutacji zmiany sensu w *SCN5A* jest wzrost wolnych postaci inaktywacji, co powoduje utratę aktywności kanału sodowego, a w konsekwencji zredukowanie napięcia kanału [35].

Utrata funkcji kanału sodowego poprzez redukcję poziomu ekspresji genu czy zwiększenie kinetyki inaktywacji są charakterystyczne dla zespołu Brugadów — jednego z fenotypów związanych z *SCN5A*, podczas gdy mutacje wywołujące LQTS3 wiążą się z uzyskaniem funkcji z wolnym lub stałym wejściem kanału w fazę 2 (przedłużona inaktywacja), co w konsekwencji powoduje wydłużenie czasu trwania odcinka ST w EKG prowadzącego do wydłużenia QTc i późnego powstawania załamka T [36–38].

Do chwili obecnej zidentyfikowano ponad 103 mutacje tego genu [35, 38]. Więcej niż 30 jest związanych z LQTS3, a 48 z zespołem Brugadów, natomiast reszta z nich jest powiązana z pozostałymi chorobami dotyczącymi zaburzeń czynności kanału sodowego [35]. Mutacje zmiany sensu są najbardziej powszechne (72%), delecje stanowią 10%, mutacje miejsc składowania 8%, zmiany ramki odczytu 5%, i nonsensu 4%. Większość z nich jest umiejscowiona w wewnątrzkomórkowych (52%) i transmembranowych domenach (30%), pozostałe w regio-

nie pory (12%) i w segmentach pozakomórkowych (6%) [Herbert i wsp., dane nieopublikowane].

Trzeci gen *KCNH2* zmapowano na chromosomie 7 w prążku q35 [39, 40]. Ulega on ekspresji w sercu, składa się z 15 eksonów (19 kb) i koduje białko o budowie segmentowej, składające się z 6 domen transmembranowych. Produkty genów *KCNH2* i *KCNE2* współuczestniczą w formowaniu białka szybkiego kanału potasowego (I_{kr}) [41].

Mutacje genu *KCNH2* u pacjentów z LQTS2 powodują wydłużenie odcinka QT, wywołując redukcję potencjału. Większość zidentyfikowanych w nim mutacji to mutacje zmiany sensu, delecje, zmiany ramki odczytu i miejsc donorowych. Wykazano, iż mutacje punktowe (minimalne zmiany) wywołują redukcję funkcji napięcia kanału I_{kr} . Opisało jedno gorące miejsce dla mutacji w *KCNH2* w pozycji 561, gdzie zidentyfikowano substytucję alaniny z waliną [42]. Zmutowany gen ulega ekspresji wraz z formą dziką, wywołując efekt dominujący negatywny z punktu widzenia funkcjonowania kanału [41] (tab. 2).

Cechy kliniczne i elektrokardiograficzne

W zespole wydłużonego QT u 40% nosicieli nieprawidłowych genów nie występują objawy kliniczne [43]. U dzieci i młodzieży częściej niż u dorosłych pierwszym objawem może być utrata przytomności (26%), zatrzymanie krążenia (9%) i nagły zgon w pełnym zdrowiu [10]. U 10% dzieci występują utraty przytomności z towarzyszącymi drgawkami. Dzieci te są najczęściej leczone w poradniach neurologicznych z powodu mylnie rozpoznanej padaczki. Utraty przytomności u dzieci z objawami prodromalnymi (zawroty głowy, mroczki) poprzedzającymi wystąpienie drgawek zawsze powinny skłaniać do podejrzenia LQTS.

Niektóre dzieci zgłaszają okresowe kołatania serca, gorsze samopoczucie, zwiększoną męczliwość w czasie wysiłku. Objawy bradykardii mogą się wiązać z relatywnie wolnym rytmem serca, częstszym występowaniem u tych dzieci zaburzeń przewodzenia (blok przedsionkowo-komorowy II° 2:1, blok III°) lub dysfunkcją węzła zatokowego [10]. W badaniach Garsona i wsp. [10] u 6% dzieci zgłaszających dolegliwości stwierdzono prawidłowy czas trwania odstępu QT w badaniu EKG.

Wyodrębnione na podstawie badań genetycznych molekularne genotypy LQTS różnią się między sobą zaburzeniami okresu repolaryzacji ze zmienną morfologią załamka T w zapisach elektrokardiograficznych oraz czynnikami wyzwalającymi objawową arytmie komorową [21, 44].

Objawy wywołane wysiłkiem częściej stwierdzano u chorych z wrodzonymi zespołami wydłużonego QT spowodowanymi zaburzoną funkcją kanałów potasowych (LQTS1, LQTS2, JLNS1 i JLNS2). W LQTS1 i LQTS2 objawy występują przede wszystkim w okresie czuwania, rzadziej w nocy. Typowymi czynnikami wyzwalającymi epizody sercowe w LQTS1 są wysiłek fizyczny (zwłaszcza pływanie) i stres emocjonalny (gniew, lęk, walka, ucieczka). U tych pacjentów stymulacja β -adrenergiczna powoduje wydłużenie czasu trwania odstępu QT w EKG.

W LQTS2 charakterystycznym czynnikiem wyzwalającym jest głośny bodziec słuchowy (nagły dźwięk budzika, telefonu, dzwonnka, syreny alarmowej, grzmot w czasie burzy). Sen i wolna akcja serca wyzwalają dolegliwości u pacjentów z LQTS3 [16, 17].

Różne typy genetyczne zespołu wydłużonego QT warunkują odmienną prezentację elektrokardiograficzną [24, 44, 45]. Stwierdzone zmiany okresu repolaryzacji w zapisie EKG mogą być pomocne we wstępnym diagnozowaniu pacjentów z LQTS i dal-

Tabela 2. Mutacje genów związanych z zespołem wydłużonego QT

Table 2. Spectrum of mutations associated with long QT syndrome genes

Typ mutacji	<i>KCNQ1</i>	<i>KCNE1</i>	<i>SCN5A</i>
Zmiany sensu	86	71	76
Zmiany nonsensu	6	5	4
Delecja/inercja	13	2	12
Zmiany ramki odczytu	1	22	5
Zmiany miejsc składania	7	5	8
Pozycja zewnątrzkomórkowa	0	7	5
Pozycja transmembranowa	33	13	30
Region pory	22	14	12
Pozycja wewnątrzkomórkowa	33	48	52

szym skierowaniu do pracowni badań genetycznych [24].

W zapisie EKG pacjentów z LQTS1 załamek T może mieć szeroką podstawę, może powoli narastać, mieć prawidłowy kształt lub późny początek z wydłużeniem odcinka ST. U pacjentów z LQTS2 załamek T jest najczęściej niskoamplitudowy, dwugarbny, z małym lub dużym ząbieniem (typ S lub L) na ramieniu zstępującym załamka T. W EKG spoczynkowym też mogą występować załamki T na szerokiej podstawie. U pacjentów z LQTS3 załamek T jest wąski i szpiczasty z długim izoelektrycznym odcinkiem ST [44]. W obrębie tej samej rodziny załamki T mogą mieć różną morfologię [24, 44, 45].

Ocena morfologiczna załamka T w spoczynkowym EKG może być pomocna diagnostycznie, ale nie jest wystarczającym kryterium oceny pacjentów z LQTS. Badanie EKG wykonane w trakcie i po wysiłku może wzmacniać i ujawnić fenotypowe cechy załamka T u pacjentów z LQTS1 i LQTS2 [44].

Kryteria diagnostyczne

Obraz kliniczny i elektrokardiograficzny LQTS jest bardzo różnorodny. Obecnie rozpoznanie zespołu wydłużonego QT opiera się na kryteriach diagnostycznych podanych w zmodyfikowanej skali punktowej Schwartza i Mossa (tab. 3), która obejmuje parametry elektrokardiograficzne, objawy kliniczne i dane z wywiadu rodzinnego [15]. Istotne jest wczesne rozpoznanie zespołu z powodu wysokiej śmiertelności nieleczonych pacjentów z objawami (20% chorych umiera w okresie roku po pierwszej utracie przytomności, 50% — po 10 latach) [19, 46].

Wywiad rodzinny z niewyjaśnionymi epizodami zgonów sercowych wśród członków najbliższej rodziny (przed 30 rż.) powinien również uwzględniać nagłe zgony niemowląt, utonięcia i wypadki samochodowe w niewyjaśnionych okolicznościach.

W najwcześniej opublikowanych kryteriach elektrokardiograficznych [46] wartość diagnostyczna czasu trwania odstępu QT skorygowanego według Bazetta wynosiła 440 ms, a po uwzględnieniu różnicy płci diagnostyczne wartości obejmowały $QTc > 0,45$ s u mężczyzn oraz $QTc > 0,46$ s u kobiet i u dzieci powyżej 15 rż. [14].

Wyniki badań genetycznych wśród rodzin z LQTS narzuciły nową modyfikację norm prawidłowego czasu trwania odstępu QT [43]. Stwierdzając u pacjentów z potwierdzonym genotypem LQTS1 przedział wartości granicznych skorygowanego odstępu QT wynoszący 0,42–0,47 s, przyjęto wartość $QTc < 0,41$ s jako wykluczającą obecność zespołu

Tabela 3. Kryteria diagnostyczne rozpoznania wrodzonego zespołu wydłużonego QT

Table 3. Diagnostic criteria for congenital long QT syndrome

	Liczba punktów	
Parametry EKG		
> 480 ms	} QTc wg Bazetta	3
460–470 ms		2
> 450 (płeć męska)		1
Wielokształtny częstoskurcz komorowy <i>torsade de pointes</i> *		2
Naprzemiennosc załameków T		1
Ząbione załamki T — dwugarbne w 3 odprowadzeniach		1
Częstość rytmu serca u dzieci w spoczynku zwolniona w stosunku do wieku (< 2. percentyla)		0,5
Dane kliniczne		
Omdlenia:*		
Związane ze stresem, wysiłkiem		2
Bez stresu, wysiłku		1
Wrodzona głuchota		0,5
Wywiad rodzinny		
Członkowie rodziny z rozpoznaniem LQTS ≥ 4 pkt w skali Schwartza i Mossa		1
Nagły zgon sercowy wśród członków najbliższej rodziny < 30 rż.		0,5

*Wzajemnie wykluczające się; Punktacja: < 1 pkt = niskie prawdopodobieństwo LQTS; 2–3 pkt = możliwość wystąpienia LQTS; > 4 pkt = wysokie prawdopodobieństwo LQTS

wydłużonego QT. Zastosowanie w tej grupie pacjentów diagnostycznej wartości $QTc > 0,44$ s spowodowało uzyskanie fałszywie ujemnego wyniku u 11% osób z potwierdzonym genotypem LQTS.

Przyjęcie nieprawidłowych wartości: $QTc > 0,47$ s u mężczyzn i $QTc > 0,48$ s u kobiet dało fałszywie negatywne wyniki aż w 40% przypadków [43]. Nierozpoznani na podstawie dotychczas przyjętych kryteriów diagnostycznych nosiciele mutacji genowych, u których nie występują objawy, charakteryzują się dużym ryzykiem nagłej śmierci sercowej. W granicznych przypadkach czasu trwania odstępu QT (oprócz danych z wywiadu i objawów klinicznych) bardzo ważna jest morfologiczna ocena okresu repolaryzacji komór w zapisie EKG (kształt i zmienność załamka T, obecność fali U) oraz zastosowanie testów prowokacyjnych (próby wysiłkowej).

Genotypowa identyfikacja pacjentów (nosicieli) bez objawów nadal ma pewne ograniczenia, ponieważ nie wszystkie mutacje powodujące LQTS są rozpoznawalne genotypowo [44, 47] (tab. 3).

Testy prowokacyjne

Dodatkowych informacji o nieprawidłowej repolaryzacji może dostarczyć dynamika komorowej repolaryzacji w czasie testów prowokacyjnych, które wykonuje się u pacjentów z granicznymi lub prawidłowymi wartościami czasu trwania QTc w EKG, ze zgłaszanymi dolegliwościami lub z dodatnim wywiadem rodzinnym. Najczęściej przeprowadza się test wysiłkowy, rzadziej stosuje się dożylną adrenalinę lub izoproterenol [6].

W zależności od postaci genotypowej LQTS po stymulacji wysiłkiem stwierdza się zmiany morfologii i czasu trwania różnych parametrów repolaryzacji QT, QTo (*T onset*), QTp (*T peak*), QTpe (*T peak-end*). Zapis EKG wykonany w trakcie i po wysiłku może wzmocnić i ujawnić fenotypowe cechy załamka T, zarówno dla pacjentów z LQTS1, jak i LQTS2 [44, 47, 48].

U pacjentów z LQTS1 z nieprawidłowym kanałem jonowym I_{Ks} , zależnym od układu wegetatywnego, odstęp QT w czasie stymulacji adrenergicznej, pomimo przyspieszania rytmu serca, jest nieprawidłowo wydłużony (szczególnie w 3. min odpoczynku). Pacjenci z tym zespołem mogą się również charakteryzować nieprawidłową odpowiedzią chronotropową w czasie trwania próby wysiłkowej. U chorych z genotypem LQTS2 i LQTS3 odstęp QT w czasie wysiłku ma prawidłowe wartości [44, 47].

Podczas testu wysiłkowego u pacjentów z LQTS1, mających w EKG załamek T na szerokiej podstawie, zaobserwowano wydłużenie odstępu QTc i QTpe — bez zmian morfologii załamka T. W przypadku LQTS1 z prawidłowym kształtem załamka T lub z późnym początkiem załamka T w EKG w czasie wysiłku stwierdzono zmianę kształtu załamka T na załamek T o szerokiej podstawie (oprócz wydłużenia QTc).

U pacjentów z LQTS2 w czasie wysiłku może się powiększyć zażębienie na ramieniu zstępującym załamka T lub załamek T na szerokiej podstawie może się zmienić w załamek T dwugarbny lub dwufazowy [44].

Wzrost odstępu QT i QTpe w teście wysiłkowym u pacjentów z LQTS1 może się wiązać z częst-

szym występowaniem nagłych zgonów w czasie wysiłku u pacjentów z LQTS1 [44, 48, 49].

Leczenie i profilaktyka

Mutacji genowej należy przede wszystkim poszukiwać u osoby z klinicznymi objawami LQTS. Molekularne potwierdzenie LQTS jest równoznaczne z identyfikacją rodziny dużego ryzyka genetycznego. Oznacza to, że każdy chory może mieć krewnych będących nosicielami potencjalnie śmiertelnego genu, u których nie występują objawy i którzy w porównaniu z całą populacją cechują się większym ryzykiem wystąpienia nagłych zgonów.

Nosiciele zmutowanych genów powinni unikać m.in. stanów prowadzących do hipokaliemii, hipokalcemii, hipomagnezemu (odpowiednia podaż elektrolitów w diecie) oraz stosowania leków wydłużających odstęp QT w EKG (wszyscy powinni posiadać szczegółowy wykaz leków wydłużających czas QT) [18, 21, 24].

Ważne jest ograniczanie sytuacji prowokujących omdlenie: nadmiernych emocji, intensywnego wysiłku; szczególnie przeciwwskazane jest pływanie.

W zależności od dysfunkcji kanałów jonowych w poszczególnych genotypach możliwe jest zastosowanie odpowiedniej terapii: w LQTS1 — β -bloker, nikorandil, w LQTS2 — β -bloker, potas, spironolakton, w LQTS3 — meksyletyna, flekainid, to-kainid, fenytoina.

Pacjenci z objawami, pomimo terapeutycznych dawek β -blokerów, wymagają wszczęcia rozrusznika, kardiowertera-defibrylatora lub rzadko obecnie stosowanej lewostronnej sympatektomii. Implantację stymulatora szczególnie poleca się w genotypie LQTS3, ponieważ częste, nagłe zgony sercowe, występują w tym zespole w czasie zwolnionego rytmu serca [21, 50, 51]. Młodzi pacjenci bez objawów (< 40 rż.) powinni być objęci leczeniem profilaktycznym z powodu możliwości występowania u nich (30–40% przypadków) epizodów nagłego zatrzymania krążenia, bez objawów poprzedzających [10, 43].

Streszczenie

Zespół wydłużonego QT charakteryzuje się zaburzeniami repolaryzacji z wydłużeniem czasu trwania odstępu QT w zapisie EKG i predyspozycją do groźnych komorowych arytmii (torsade de pointes) prowadzących do omdleń i nagłych zgonów. Na podstawie badań molekularnych za przyczynę zaburzeń elektrofizjologicznych występujących w tym zespole uznano defekty w białkach kanałów jonowych (potasowych i sodowych) błony komórkowej komórek mięśnia

sercowego. Dziedziczony autosomalnie dominująco, bez wrodzonej głuchoty zespół Romano-Warda jest zbiorem co najmniej 6 genotypów, z których najczęściej występują 3 pierwsze postacie LQTS1, LQTS2 i LQTS3. W zależności od położenia zmutowanego genu na chromosomie 11 (I_{Ks}), 7 (I_{Kr}) lub 3 (I_{Na}) te 3 genotypy różnią się między sobą zaburzeniami okresu repolaryzacji ze zmienną morfologią załamka T w zapisach elektrokardiograficznych oraz czynnikami wyzwalającymi objawową arytmie komorową. W obrazie klinicznym dominują nawracające utraty przytomności, które w LQTS1 i LQTS2 są najczęściej wywołane stymulacją układu adrenergicznego (wysiłek, emocje, przestrasz, nagły bodziec dźwiękowy). W genotypie LQTS3 objawowa arytmia komorowa najczęściej występuje w spoczynku lub we śnie. U 40% pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego QT przebieg kliniczny jest bezobjawowy. W postaciach LQTS klinicznie utajonych — wydłużenie odstępu QT, zmiany załamka T oraz komorowe zaburzenia rytmu serca — mogą występować napadowo, co można zaobserwować w zapisie Holtera lub w teście wysiłkowym. Często u pozornie zdrowych dzieci i młodzieży pierwszym objawem może być zatrzymanie krążenia lub nagły zgon. Młodzi pacjenci bez objawów powinni być objęci leczeniem profilaktycznym ze względu na możliwość występowania u nich epizodów nagłego zatrzymania krążenia, bez objawów poprzedzających. (Folia Cardiol. 2005; 12: 403–411)

zespół wydłużonego QT, kanały jonowe, mutacje, parametry repolaryzacji, morfologia załamka T, test wysiłkowy

Piśmiennictwo

- Jervell A., Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, function heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am. Heart J.* 1957; 54: 59–68.
- Meissner F.L. Taubstummheit und Taubstrummenbildung. Leipzig and Heidelberg. Winter 1856; 119–120.
- Romano C., Gemme G., Pongiglione R. Aritmie cardiache rare in età pediatrica. *Clin. Pediatr.* 1963; 45: 656–683.
- Ward O.C. A new familial cardiac syndrome in children. *J. Ir. Med. Assoc.* 1964; 54: 103–106.
- Lenartowska I., Świdorski J. Zespół napadowych zaburzeń rytmu serca drgawek i zaburzeń elektrolitowych. *Pediatr. Pol.* 1961; 3: 277–284.
- Towbin J.A., Vatta M. Molecular biology and the prolonged QT syndromes. *Am. J. Med.* 2001; 110: 385–395.
- Fraser G.R., Froggatt P., James T.N. Congenital deafness associated with electrocardiographic abnormalities, fainting attacks and sudden death. A recessive syndrome. *Q.J. Med.* 1964; 33: 361–385.
- Schwartz P.J., Periti M., Malliani A. The long Q-T syndrome. *Am. Heart J.* 1975; 89: 378–390.
- Roden D.M., Spooner P.M. Inherited long QT syndromes: a paradigm for understanding arrhythmogenesis. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1999; 10: 1664–1683.
- Garson A., Dick M.D., Fournier A. i wsp. The long QT syndrome in children: An international study of 287 patients. *Circulation* 1993; 87: 1866–1872.
- Moss A.J., Schwartz P.J., Crampton R. i wsp. The long QT syndrome: prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991; 84: 1136–1144.
- Hashiba K. Sex differences in phenotypic manifestation and gene transmission in the Romano-Ward syndrome. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1992; 644: 142–156.
- Rautaharju P.M., Zhou S.H., Wong S. i wsp. Differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. *Can. Cardiol.* 1992; 8: 690–695.
- Moss A.J., Robinson J. Clinical features of the idiopathic long QT syndrome. *Circulation* 1992; 85 (supl. D): I-140–I-144.
- Schwartz P.J., Moss A.J., Vincent G.M., Crampton R.S. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993; 88: 782–784.
- Lehmann M.H., Timothy K.W., Frankovich D. i wsp. Age-gender influence on the rate-corrected QT interval and the QT-heart rate relation in families with genotypically characterized long QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29: 93–99.
- Zareba W., Moss A.J., Schwartz P.J. i wsp. Influence of the genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 960–965.

18. Zareba W., Moss A.J., Locati E.H. i wsp. Modulating effects of age and gender on the clinical course of long QT syndrome by genotype. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 103–109.
19. Schwartz P.J., Periti M., Malliani A. The long QT syndrome. *Am. Heart J.* 1975; 89: 378–390.
20. Schwartz P.J. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions. *Am. Heart J.* 1985; 2: 399–411.
21. Schwartz P.J., Priori S.G., Spazzolini C. i wsp. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001;103: 89–95.
22. Moss A.J., Robinson J.L., Gessman L. i wsp. Comparison of clinical and genetic variables of cardiac events associated with loud noise versus swimming among subjects with the long QT syndrome. *Am. J. Cardiol.* 1999; 84: 876–879.
23. Keating M.T., Atkinson D., Dunn C., Timothy K., Vincent G.M., Leppert M. Linkage of cardiac arrhythmia, the long QT syndrome and the Harvey ras-1 gene. *Science* 1991; 252: 704–706.
24. Zhang L., Timothy K.W., Vincent G.M. i wsp. Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000; 102: 2849–2855.
25. Tanaka T., Nagai R., Tomolke H. i wsp. Four novel KVLQT1 and four novel HERG mutations in familial long-QT syndrome. *Circulation* 1997; 96: 1733–1736.
26. Wang Q., Curran M.E., Splawski I. i wsp. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat. Genet.* 1996; 12: 17–23.
27. Splawski I., Shen J., Timothy K.W., Vincent G.M., Lehmann M.H., Keating M.T. Genomic structure of three long QT syndrome genes: KVLQT1, HERG, and KCNE1. *Genomics* 1998; 51: 86–97.
28. Itoh T., Tanaka T., Nagai R. i wsp. Genomic organisation and mutational analysis of KVLQT1 a gene responsible for familial long QT syndrome. *Hum. Genet.* 1998; 103: 290–294.
29. Neyroud N., Richard P., Vignier N. i wsp. Genomic organisation of the *KCNQ1* K⁺ channel gene and identification of C-terminal mutations in the Long-QT syndrome. *Circ. Res.* 1999; 84: 290–297.
30. Moric E., Herbert E., Mazurek U. i wsp. The KV-LQT1 gene is not common target for mutations in patients with various heart pathologies. *J. Appl. Genet.* 2002; 43: 245–254.
31. Herbert E., Trusz-Gluza M., Moric E., Śmiłowska-Dzielicka E., Mazurek U., Wilczok T. KCNQ1 gene mutations and the respective genotype-phenotype correlations in the long QT syndrome. *Med. Sci. Monit.* 2002; 8: 240–248.
32. Splawski I., Shen J., Timothy K.W. i wsp. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1 and KCNE2. *Circulation* 2000; 102: 1178–1185.
33. George A.L. Jr., Varkony T.A., Drabkin H.A. i wsp. Assignment of the human heart tetrodotoxin resistant voltage gated Na(+) channel alpha subunit gene (SCN5A) to band 3p21. *Cytogenet. Cell Genet.* 1995; 68: 67–70.
34. Gellens M.E., George A.L., Chen L. i wsp. Primary structure and functional expression of the human cardiac tetrodotoxin insensitive voltage dependent sodium channel. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1992; 89: 554–558.
35. Moric E., Herbert E., Trusz-Gluza M., Filipiecki A., Mazurek U., Wilczok T. The implications of genetic mutations in the sodium channel gene (SCN5A). *Europace* 2003; 5: 325–334.
36. Balsler J. Sodium „channelopathies” and sudden death: must you be so sensitive? *Circ. Res.* 1999; 85: 872–874.
37. Deschenes I., Baroudi G., Berthet M., Barde I., Chalvidan T., Denjoy I. i wsp. Electrophysiological characterization of SCN5A mutations causing long QT (E1784K) and Brugada (R1512W and R1432G) syndromes. *Cardiovasc. Res.* 2000; 46: 55–65.
38. Moric-Janiszewska E., Herbert E., Cholewa K., Filipiecki A., Trusz-Gluza M., Wilczok T. Mutational Screening of SCN5A linked disorders in Polish patients and their family members. *J. Appl. Genet.* 2004; 45: 383–390.
39. Jiang C., Atkinson D., Towbin J.A. i wsp. Two long QT syndrome loci map to chromosomes 3 and 7 with evidence for further heterogeneity. *Nat. Genet.* 1994; 8: 141–147.
40. Itoh T., Tanaka T., Nagai R. i wsp. Genomic organisation and mutational analysis of HERG, a gene responsible for familial long QT syndrome. *Hum Genet.* 1998; 102: 435–439.
41. Herbert E., Trusz-Gluza M., Moric E., Śmiłowska-Dzielicka E., Mazurek U., Wilczok T. The polymorphism of the HERG gene responsible for the autosomal dominant long-QT syndrome. *Folia Cardiol.* 2002; 9: 193–202.
42. Sanguinetti M.C., Curran M.E., Spector P.S., Keating M.T. Spectrum of HERG K⁺ channel dysfunction in an inherited cardiac arrhythmia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; 93: 2208–2212.
43. Vincent G.M., Timothy K.W., Leppert M., Keating M.T. The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long-QT syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 846–852.
44. Takenaka K., Tomohiko A., Shimizu W. i wsp. Stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT1 and LQT2 forms of the long-QT syndrome. *Circulation* 2003; 107: 838–844.

45. Moss A.J., Zareba W., Benhorin J. i wsp. Electrocardiographic T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long-QT syndrome. *Circulation* 1995; 92: 2929–2934.
46. Moss A.J., Schwartz P.J., Crampton R.S., Locati E., Carleen E. The long QT syndrome: a prospective international study. *Circulation* 1985; 1: 17–21.
47. Dillenburg R.F., Hamilton R.M. Is exercise testing useful in identifying congenital long QT syndrome? *Am. J. Cardiol.* 2002; 89: 233–235.
48. Swan H., Toivonen L., Viitasalo M. Rate adaptation of QT intervals during and after exercise in children with congenital long QT syndrome. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 508–513.
49. Swan H., Viitasalo M., Piippo K., Laitinen P., Kontula K., Toivonen L. Sinus node function and ventricular repolarization during exercise stress test in long QT syndrome patients with KvLQT1 and HERG potassium channel defects. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 823–824.
50. Markiewicz-Łoskot G., Rokicki W. Problemy diagnostyczne i terapeutyczne dzieci z rodzinnym zespołem wydłużonego QT. *Przegl. Ped.* 1995; 25 (supl. 3): 157–161.
51. Zareba W., Moss A.J., Daubert J.P., Hall W.J., Robinson J.L., Andrews M. Implantable cardioverter defibrillator in high-risk long QT syndrome patients. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2003; 14: 337–341.