

Nagłe zatrzymanie krążenia kluczem do rozpoznania rodzinnie występującego zespołu wydłużonego QT typu 1 — czy musiało tak być?

Sudden cardiac arrest in family with congenital long QT syndrome type 1 — was it unavoidable?

Łukasz Adam Grzywacz,
Katarzyna Pręgoska,
Maria Posadowska,
Monika Brzezinska,
Maria Miszczak-Knecht,
Katarzyna Bieganowska

Instytut „Pomnik—Centrum Zdrowia Dziecka”

STRESZCZENIE

Zespół wydłużonego QT (LQTS) jest zaliczany do genetycznie uwarunkowanych, arytmogennych chorób serca. Charakteryzuje się wydłużonym okresem repolaryzacji komór, którego odzwierciedleniem jest wydłużenie odstępu QT w standardowym zapisie EKG. Sprzyja to wystąpieniu groźnych dla życia komorowych zaburzeń rytmu serca z typowym wielokształtnym częstoskurczem komorowym typu *torsade de pointes* (TdP) czy migotaniem komór. W zależności od czasu trwania arytmii zespół LQT może objawiać się zasłabnięciami, omdleniami, może doprowadzić do nagłej śmierci sercowej u pozornie zdrowych młodych osób. Częstość występowania LQTS ocenia się na jeden do 2000 żywo urodzonych dzieci. Rodzinne występowanie zespołu wskazuje na konieczność wykonania badań diagnostycznych u potencjalnie zagrożonych krewnych pacjenta. W niniejszej pracy przedstawiamy rodzinę, u której rozpoznano i potwierdzono genetycznie zespół wydłużonego QT typu 1 po zatrzymaniu krążenia u 16-latki. W 8. roku życia dziewczynka demonstrowała omdlenia sugerujące charakter wazowagalny. Wykonanie zapisu elektrokardiograficznego w tym okresie być może przyczyniłoby się do wcześniejszego rozpoznania groźnego dla życia zespołu. Wdrożenie leczenia prawdopodobnie pozwoliłoby uniknąć nagłego zatrzymania krążenia.

Forum Medycyny Rodzinnej 2017, tom 11, nr 6, 245–254

Słowa kluczowe: omdlenie, nagłe zatrzymanie krążenia, rodzinny zespół wydłużonego QT

ABSTRACT

Long QT syndrome (LQTS) is one of genetic arrhythmic disorders. It is featured by prolonged repolarization period reflected by prolongation of QT interval in surface electrocardiogram (ECG). It facilitates occurrence of life-threatening polymorphic ventricular tachycardia- *torsade de pointes* (TdP) and ventricular fibrillation (VF). Depending on duration of ventricular

Adres do korespondencji:

Ilek. Łukasz Adam Grzywacz
Klinika Kardiologii Instytut „Pomnik—Centrum
Zdrowia Dziecka”
al. Dzieci Polskich 20, 04–730 Warszawa, Polska
e-mail: grzywacz.luk@gmail.com

arrhythmia, it may manifest as presyncope, syncope or as sudden cardiac death in apparently healthy people. The incidence of LQTS is estimated at 1 to 2000 live births. Familial occurrence of the disease is an indication for diagnosing relatives potentially at risk. In this paper we present a family with LQT1 diagnosed after cardiac arrest in 16-year-old girl. At the age of eight the girl demonstrated syncope suggestive of their vaso-vagal etiology. Registering electrocardiogram that time might have helped in diagnosing life-threatening arrhythmia. Implementing proper therapy would have prevented the sudden cardiac arrest.

Forum Medycyny Rodzinnej 2017, vol 11, no 6, 245–254

Key words: syncope, cardiac arrest, familial long QT syndrome

WSTĘP

Zespół wydłużonego QT (LQTS, *long QT syndrome*) jest zaliczany do genetycznie uwarunkowanych arytmogennych chorób serca. Wydłużenie okresu repolaryzacji komór jest odzwierciedlone wydłużeniem odstępu QT w standardowym 12-odprowadzeniowym zapisie EKG i wydłużeniem skorygowanego odstępu QT (QTc, *corrected QT*), najczęściej obliczanego za pomocą wzoru Bazetta (tab. 1) [1–4]. Niehomogenna repolaryzacja komórek mięśnia sercowego sprzyja występowaniu groźnej dla życia arytmii komorowej z typowym wielokształtnym częstoskurczem komorowym typu *torsade de pointes* (TdP). W zależności od czasu trwania arytmie te mogą objawiać się zasłabnięciami, omdleniami, mogą spowodować zatrzymanie krążenia czy nagłą śmierć sercową u pozornie zdrowych młodych osób. W niektórych przypadkach odstęp QTc okresowo może być zupełnie prawidłowy, co istotnie utrudnia rozpoznanie [5–6]. Z tego powodu u pacjentów po epizodzie omdlenia jest wskazane powta-

rzanie zapisów EKG. U pacjentów z LQTS, poza wydłużeniem okresu repolaryzacji, często jest zmieniona morfologia załamek T — mogą być dwufazowe, ujemne, dwugarbne, w LQT1 załamki T często mają szeroką podstawę (*T-wave with broadbase*). Choroba dotyczy najczęściej osób ze strukturalnie zdrowym sercem, jest jedną z częstszych przyczyn nagłego zgonu wśród młodych osób zwykle związanego z pobudzeniem adrenergicznym. Częstość występowania LQTS ocenia się na jeden do 2000 żywo urodzonych dzieci [7–9]. W rozpoznaniu LQTS pomocne są kryteria Schwartza, uwzględniające diagnostykę elektrokardiograficzną, dane kliniczne oraz dane z wywiadu (jak omdlenia, zwłaszcza w czasie wysiłku, niewyjaśnione zatrzymanie krążenia lub nagłe sercowe zgony w rodzinie < 30. roku życia) dotyczące pacjenta i jego rodziny (tab. 2) [10]. W diagnostyce niezwykle ważne są badania genetyczne, chociaż penetracja genów jest różna. U około jednej trzeciej osób ze stwierdzoną patogenną mutacją wartość odstępu QTc jest prawidłowa,

Tabela 1

Prawidłowe i wydłużone wartości odstępu QT skorygowanego według wzoru Bazetta. (na podstawie pomiarów w EKG z odprowadzeń kończynowych i przedsercowych) [1]

QTc (ms)	Dzieci (1–15 lat)	Kobiety	Mężczyźni
Prawidłowy	< 440	< 450	< 430
Graniczny	440–460	450–460	430–450
Wydłużony	> 460	> 460	> 450

ale ryzyko pojawienia się groźnej arytmii komorowej jest wyższe niż w zdrowej populacji.

Obecnie, zgodnie z opublikowanym w 2013 roku stanowiskiem ekspertów [8], LQTS rozpoznaje się u osób, u których:

1. punktacja w skali Schwartza wynosi $\geq 3,5$ pkt (bez wtórnych przyczyn wydłużenia odstępu QT) i/lub
2. potwierdzono jednoznacznie patogenną mutację LQTS lub
3. odstęp QTc w powtarzanych 12-odprowadzeniowych zapisach EKG ≥ 500 ms (według wzoru Bazetta, bez wtórnych przyczyn wydłużenia odstępu QT).

Zespół LQTS można również rozpoznać w przypadku, kiedy odstęp QTc wynosi 480–499 ms w powtarzanych 12-odprowadzeniowych zapisach EKG u osób z niewyjaśnionymi omdleniami (bez wtórnych przyczyn wydłużenia odstępu QT) i bez potwierdzenia obecności patogennej mutacji.

Niezbędne dla ustalenia prawidłowego rozpoznania jest wykluczenie wtórnych przy-

czyn wydłużenia odstępu QTc, np. zaburzeń równowagi elektrolitowej, stosowania niektórych leków lub narkotyków [8].

Możliwość rodzinnego występowania choroby wskazuje na konieczność wykonania badań diagnostycznych u potencjalnie zagrożonych krewnych pacjenta [11]. Leczenie pacjentów z LQTS polega na modyfikacji stylu życia z ograniczeniem wysiłku, zwłaszcza zawodniczego (pływania), unikaniu leków mogących wydłużyć odstęp QT, wyrównywaniu zaburzeń jonowych. Leczenie antagonistami receptora β -adrenergicznego jest zalecane u pacjentów objawowych (w przypadku występowania omdleń, udokumentowanego częstoskurczu komorowego lub migotania komór), u pacjentów bezobjawowych, gdy odstęp QTc ≥ 470 ms, a także osoby z dodatnią genetyką a prawidłowym odstępem QTc. W LQT2 i LQT3 meksyletyna może być skuteczna w ograniczeniu arytmii komorowej. U pacjentów po nagłym zatrzymaniu krążenia istnieją wskazania do wszczepienia kardio-

Tabela 2

Kryteria diagnostyczne zespołu wydłużonego QT [10]

Zmiany elektrokardiograficzne ^a	Punkty
QTc ^b > 480 ms	3
QTc 460–479 ms	2
QTc 450–459 ms (mężczyźni)	1
Torsade de pointes ^c	2
Zmienność załamek T	1
Dwugarbny załamek T w trzech odprowadzeniach	1
Spoczynkowy rytm serca zbyt wolny względem wieku (< 2. percentyla dla wieku)	0,5
Objawy	
Omdlenie w stresie (bez stresu)	2 (1)
Wrodzona głuchota	0,5
Wywiady rodzinne^d	
Pewne rozpoznanie LQTS w rodzinie	1
Nagły zgon sercowy poniżej 30. roku życia wśród najbliższych członków rodziny	0,5

^aZapisy EKG ocenia się u pacjentów bez leków i bez wpływu czynników zmieniających zapis

^bQTc – odstęp QT skorygowany według wzoru Bazetta: $QTc = QT/\sqrt{RR}$

^cWyklucza punkty za czas trwania odstępu QTc

^dW wywiadach rodzinnych nie można punktować tych samych osób dwukrotnie

Interpretacja wyników

< 1 punktu — niewielkie prawdopodobieństwo LQTS

2–3 punktów — średnie prawdopodobieństwo LQTS

$\geq 3,5$ punktu — wysokie prawdopodobieństwo LQTS

wertera-defibrylatora (ICD, *implanted cardioverter-defibrillator*) w prewencji wtórnej. Należy również rozważyć wykonanie lewostronnej sympatektomii serca (LCSD, *left cardiac sympathetic denervation*). Śmiertelność u nieleczonych objawowych pacjentów dochodzi do 20% w ciągu roku od wystąpienia pierwszego omdlenia i wynosi około 50% w ciągu 10 lat. U pacjentów z omdleniami przed rozpoczęciem leczenia istnieje prawdopodobieństwo ich ponownego wystąpienia aż do 32% w ciągu pięciu lat, natomiast u 14% osób, u których leczenie rozpoczęto po incydencie zatrzymania krążenia, można spodziewać się kolejnego zatrzymania krążenia czy nagłego zgonu w tym czasie [7, 12–17].

W pracy przedstawiamy rodzinę, u której członków rozpoznano i potwierdzono genetycznie zespół wydłużonego QT typu 1 po zatrzymaniu krążenia u 16-latk.

OPIS PRZYPADKU

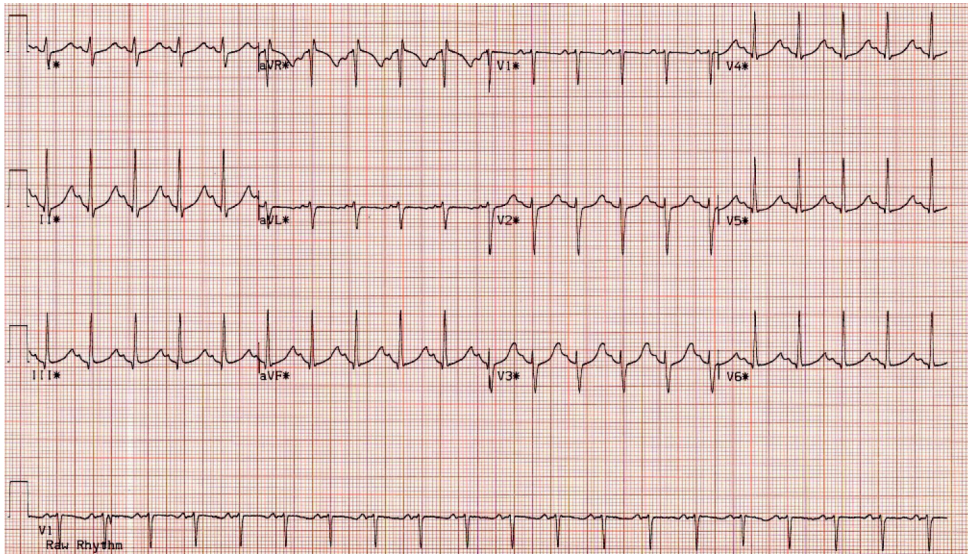
Pacjentka urodzona z ciąży trzeciej, bliźniaczej, o prawidłowym przebiegu, z porodu trzeciego prawidłowego, siłami natury, rozwijająca się prawidłowo, dotychczas zdrowa. W wieku ośmiu lat pojawiły się krótkotrwałe epizody utraty przytomności, występujące w pozycji stojącej, co sugerowało odruchowe omdlenia wazowagalne. Dziewczynka nie była wówczas diagnozowana kardiologicznie, nie wykonywano standardowego zapisu EKG. W 16. roku życia w czasie gry w siatkówkę w szkole doszło u pacjentki do nagłego zatrzymania krążenia (NZK) w mechanizmie migotania komór (VF, *ventricular fibrillation*). Czynności resuscytacyjne rozpoczął kolega. Dziecko przyjęto w bardzo ciężkim stanie do rejonowego Oddziału Intensywnej Terapii, a następnie, z cechami uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN), z czterokończynowym niedowładem spastycznym, afazją oraz agnozą wzrokową przeniesiono do Kliniki Neurologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki. U pacjentki po NZK z wtórnym uszkodzeniem OUN rozpoznano zespół wydłużonego QT. W przebiegu

rehabilitacji niedowład ustąpił, utrzymywała się dysfunkcja OUN. Jedenaście miesięcy po NZK pacjentka została przyjęta do Kliniki Kardiologii Instytutu „Pomnik–Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie. Przy przyjęciu jej stan ogólny był dobry: pacjentka wydolna krążeniowo i oddechowo, rytm serca miarowy, tony serca czyste, prawidłowo akcentowane, prawidłowo wyczuwalne tętno, ciśnienie krwi 120/65 mm Hg. Wywiad rodzinny był obciążony niewyjaśnionymi nagłymi zgonami dwóch braci ojca pacjentki w wieku 13 i 25 lat. Pozostali członkowie rodziny, to jest siostra bliźniaczka, starsza siostra, brat oraz rodzice pacjentki nie zgłaszali niepokojących objawów.

Wykonano nieinwazyjną diagnostykę układu krążenia: w badaniu echokardiograficznym potwierdzono prawidłową anatomię serca i wielkich naczyń, radiologicznie obraz serca i płuc nie wykazywał odchyłań, w standardowym zapisie EKG QTc według wzoru Bazetta wynosił od 460 do 540 ms. W holterowskim zapisie EKG rejestrowano rytm zatokowy z prawidłową średnią wartością dobową, nie zarejestrowano zaburzeń rytmu serca, natomiast wartości odstępu QTc były wydłużone do maksymalnie 535 ms (ryc. 1).

W oparciu o dane z wywiadu oraz wyniki badań kardiologicznych potwierdzono ustalone wcześniej rozpoznanie zespołu wydłużonego QT (według kryteriów diagnostycznych Schwartz’a i Mossa pacjentka otrzymała łącznie 5,5 pkt, to jest odstęp QTc > 0,48 s — 3 pkt, TdP — 2 pkt, nagłe wczesne zgony w rodzinie — 0,5 pkt). Kontynuowano wdrożone leczenie propranololem w dawce 1,75 mg/kg oraz w prewencji wtórnej NZK wszczepiono przeżylnie ICD. Zalecono ograniczenie wysiłku fizycznego oraz bezwzględne unikanie leków wydłużających odstęp QT.

Dodatkowo zalecono wykonanie zapisów EKG rodzicom, siostrze i bratu. W dostarczonych zapisach EKG rodziny stwierdzono wydłużenie odstępu QTc u ojca pacjentki do 520 ms i siostry bliźniaczki do 550 ms. Zapisy starszej siostry, brata i matki były prawidłowe.



Rycina 1. Standardowy 12-odprowadzeniowy zapis EKG pacjentki z wydłużonym QTc

U wszystkich członków rodziny w Zakładzie Genetyki Medycznej Instytutu „Pomnik–Centrum Zdrowia Dziecka” wykonano badania genetyczne. Analiza molekularna obejmowała wszystkie eksony genów *KCNQ1*, *KCNH2* i *KCNE1*: zidentyfikowano mutację c.760G > A (p.Val254Met) na obu allelach genu *KCNQ1* (HGMD accession numer CM960898) u pacjentki, jej siostry bliźniaczki i ich ojca. Mutacja odpowiada za wystąpienie zespołu LQT1. Mutacji nie stwierdzono u pozostałych członków rodziny pacjentki: starszej siostry, brata i matki.

Po 18. roku życia obie siostry przekazano do dalszej opieki do ośrodka kardiologii dla osób dorosłych, gdzie skierowany był wcześniej także ojciec pacjentek.

OMÓWIENIE PRZYPADKU

U prezentowanej pacjentki pierwszymi niepokojącymi objawami, które wystąpiły w 8. roku życia, były omdlenia sugerujące ich odruchowy charakter. Diagnostyka została ograniczona do zebrania krótkiego wywiadu na temat epizodów omdlenia, niepogłębionego o wywiad rodzinny, nie wykonano standardowego zapisu EKG. W pierwszych dwóch dekadach życia omdlenia zdarzają się w 15–20% populacji, zwłaszcza u nastolatków [18]. Najczęst-

szym typem omdleń w tej grupie pacjentów są omdlenia wazowagalne, ortostatyczne. Należy jednak pamiętać o diagnostyce różnicowej i wykluczeniu zagrażającej życiu arytmii, która może pojawić się między innymi w zespole wydłużonego QT, katecholaminergicznym polimorficznym częstoskurczu komorowym, zespole Wolffa-Parkinsona-White’a, czy w kardiomiopatii przerostowej [19]. Obecne standardy diagnostyki omdleń opublikowane przez *American Heart Association*, *American College of Cardiology* oraz *European Society of Cardiology* podkreślają wagę standardowego zapisu EKG, a także rzetelnie zebranego wywiadu zawierającego szczegółowe informacje dotyczące epizodu omdlenia, wywiadu rodzinnego, z uwzględnieniem nagłych zgonów w młodym wieku i wypadków komunikacyjnych z niewyjaśnionych przyczyn [20–22]. Badania obrazowe serca i OUN, wykonanie testu wysiłkowego i badań krwi wydają się mniej przydatne [19, 21]. U naszej pacjentki wykonanie standardowego zapisu EKG z oceną odstępu QTc i wiedza dotycząca nagłych zgonów w młodym wieku w rodzinie być może przybliżyłaby nas do rozpoznania LQTS już w 8. roku życia, tym bardziej, że w pierwszym wykonanym standardowym zapisie EKG skorygowany odstęp QT wahał się pomiędzy

460 ms a 540 ms. Stosując kryteria diagnostyczne LQTS według Schwartza pacjentka otrzymałaby przed incydem NZK w sumie $\geq 3,5$ pkt (odstęp QTc > 480 ms – 3 pkt, nagłe wczesne zgony w rodzinie – 0,5). O ciężkim przebiegu choroby w rodzinie świadczyły dwa nagłe zgony braci ojca pacjentki, a także nagłe zatrzymanie krążenia w mechanizmie migotania komór pacjentki. Wcześniejse wdrożenie odpowiedniego postępowania mogłoby zapobiec dramatowi NZK w czasie gry w siatkówkę w wieku 16 lat, w którego czasie, pomimo szybko rozpoczętych czynności resuscytacyjnych, doszło do uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego wymagającego intensywnej terapii i wielomiesięcznej rehabilitacji.

Zidentyfikowana mutacja c.760G $>$ A (p.Val254Met) genu *KCNQ1* (HGMD accession numer CM960898) pozwoliła na rozpoznanie zespołu LQT1 u pacjentki, jej siostry bliźniaczki i ich ojca. Pozostali członkowie rodziny (matka, starsza siostra i brat) mieli prawidłowy wynik badania molekularnego, jak również zapisy EKG, co pozwoliło na wykluczenie zagrażającej życiu choroby.

Zespół LQT1, spośród 15 typów zespołu wydłużonego QT, występuje u 40–50% pacjentów z dodatnim wynikiem badania genetycznego. Do chwili obecnej zidentyfikowano ponad 250 mutacji w genie *KCNQ1*. Gen ten koduje podjednostkę alfa w głównym odśrodkowym kanale potasowym I_{Ks} działającym w fazie drugiej plateau i częściowo trzeciej potencjału czynnościowego komórki mięśnia sercowego. Mutacja w genie *KCNQ1* może spowodować nieprawidłowe działanie kanału I_{Ks} poprzez późniejsze jego otwarcie bądź skrócenie jego działania, co w efekcie doprowadza do wydłużenia okresu repolaryzacji komórki i wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG [12, 23].

U około 60–65% pacjentów z LQT1 groźna dla życia arytmia komorowa występuje w czasie wysiłku, a zwłaszcza pływania/nurkowania/sportów konkurencyjnych. U około 25% związana jest ze stresem, a pozostałe czynniki

stanowią około 8–10% przypadków. W spoczynku arytmia występuje rzadko (około 3%). Z drugiej strony część pacjentów pozostaje bez objawów [23]. U naszej pacjentki NZK nastąpiło w czasie gry w siatkówkę, natomiast ojciec i siostra bliźniaczka nie demonstrowali niepokojących objawów, pomimo dodatniego wyniku badania genetycznego. U około 35% osób z genetycznie potwierdzoną mutacją LQT1 stwierdza się prawidłowe lub graniczne wartości odstępu QTc w spoczynku. Niestety w tej grupie pacjentów groźne dla życia arytmie występują w czasie pobudzenia adrenergicznego częściej niż w zdrowej populacji. U niektórych z nich odstęp QTc przekracza ustaloną normę po wysiłku, co może być przydatne diagnostycznie.

Leczenie pacjentów z LQTS polega na modyfikacji stylu życia, ograniczeniu wysiłku fizycznego, a przede wszystkim na ograniczeniu pływania. Według wytycznych opublikowanych przez *American Heart Association/American College of Cardiology* w 2015 roku pacjentom z LQT1 nadal zaleca się unikanie sportów o wysokich i konkurencyjnych parametrach. Pozwala się na uprawianie sportu pacjentom skutecznie leczonym antyarytmicznie, a także bezobjawowym pacjentom genotypowo dodatnim, ale wymagane są regularne, skrupulatne badania w celu wykrycia zmian świadczących o wzroście ryzyka wystąpienia arytmii i nagłego zgonu sercowego [24]. Konieczne jest unikanie leków mogących wydłużyć odstęp QT [25]. Uaktualniana lista tych leków zamieszczona jest na stronach: www.qt-drugs.org, www.torsades.net/Drugs.html oraz <https://crediblemeds.org/pdftemp/pdf/CombinedList.pdf>.

Powszechnie zalecane jest włączenie do leczenia antagonistów receptora β -adrenergicznego, które obniżają ryzyko nawracających omdleń i nagłego zatrzymania krążenia (klasa I zaleceń) [26–29]. U pacjentów z LQT1 farmakoterapia jest szczególnie efektywna [26, 30]. Najskuteczniejszy jest propranolol (średnia dawka 3 mg/kg masy

ciała/dobę w trzech dawkach). U naszej pacjentki rozpoczęto leczenie propranololem w dawce 1,75 mg/kg łącznie z preparatami magnezu. Propranolol otrzymała również jej siostra bliźniaczka z dodatnim wynikiem badania genetycznego. Ojciec dziewczynek został skierowany do poradni dla dorosłych. Dawki leków β -adrenolitycznych zwiększa się stopniowo do najwyższych tolerowanych, monitorując częstotliwość pracy serca i ciśnienie krwi.

Pacjenci po nagłym zatrzymaniu krążenia mają wskazania do wszczepienia kardiovertera-defibrylatora (ICD) w prewencji wtórnej, tak jak omawiana pacjentka (klasa I zaleceń). Wszczepienia ICD mogą wymagać również pacjenci z LQTS i omdleniami o podłożu arytmicznym w trakcie leczenia β -adrenolitykami oraz ci, którzy nie tolerują leczenia β -adrenolitykiem (klasa IIa zaleceń) [5, 6, 14–16, 27, 30–31]. U osób z utrzymującą się — pomimo leczenia — złożoną arytmia komorową skuteczne może być lewostronne współczulne odnerwienie serca poprzez usunięcie splotu szyjno-piersiowego (sympatektomię; LCSD, *left cardiac sympathetic denervation*). Ten zabieg jest szczególnie pomocny u pacjentów z LQTS i nawracającymi omdleniami o podłożu arytmicznym, którzy nie tolerują leczenia β -adrenolitykami lub u których — pomimo leczenia — nadal występują omdlenia [17, 32–36]. W Klinice Kardiologii IPCZD tę metodę leczenia zastosowano już u 14 pacjentów.

Od 1993 roku wiadomo, że zespół Romano-Warda jest chorobą uwarunkowaną genetycznie. Postęp w identyfikacji mutacji genów będących przyczyną zespołu LQTS spowodował istotne zmiany w rozpoznawaniu i leczeniu tej zagrażającej życiu choroby [37]. Badania genetyczne w zespole wydłużonego QT są niesłychanie istotnym elementem diagnostyki. Do dnia dzisiejszego znaleziono 15 genów autosomalnych dominujących i ponad 600 mutacji genowych odpowiedzialnych za wrodzoną postać LQTS. Większość zidentyfikowanych dotychczas zaburzeń genetycz-

nych prowadzi do wydłużenia czasu trwania potencjału czynnościowego poprzez zmniejszenie prądu potasowego (mutacja typu utraty funkcji) lub zwiększenie natężenia prądu sodowego czy wapniowego (mutacja typu wzmocnienia funkcji), powodując wydłużenie odstępu QT w EKG (tab. 3) [38]. Badania molekularne stają się coraz powszechniejsze, zwłaszcza u osób z wątpliwym rozpoznaniem LQTS, a także u niemych klinicznie członków rodzin pacjentów z LQTS. Identyfikacja genów odpowiedzialnych za patologie kanałów jonowych odgrywa bardzo ważną rolę w identyfikacji typu LQTS, daje szansę na określenie ryzyka związanego z wykrytą mutacją oraz ułatwia podjęcie odpowiednich decyzji terapeutycznych i wdrożenia leczenia, zanim wystąpią groźne dla życia objawy [12].

Według opinii ekspertów *Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association* (HRS/EHRA) dotyczącej testów genetycznych w kanałopatiach i kardiomiopatiach mutacje genów związanych z LQTS są wykrywane w około 75% klinicznie jawnych zespołów LQTS, dla typu LQT1, LQT2 i LQT3 współczynniki te mają wartość odpowiednio 30–35%, 25–40% i 5–10% [12]. Wciąż jednak u około 20–25% pacjentów z rozpoznaniem zespołem LQTS nie udaje się znaleźć mutacji będącej przyczyną choroby [11, 39–40]. Zaleca się wykonanie testów genetycznych w kierunku mutacji genów *KCNQ1*, *KCNH2* i *SCN5A* u każdego pacjenta spełniającego następujące kryteria: (1) w przypadku kiedy kardiolog podejrzewa z dużym prawdopodobieństwem LQTS w oparciu o badania kliniczne, (2) w przypadku bezobjawowego wydłużenia odstępu QT oraz braku innych stanów klinicznych mogących wydłużyć odstęp QT, (3) w przypadku bezobjawowego pacjenta z wydłużonym skorygowanym odstępem QTc do 460 ms (przed pokwitaniem) lub 480 ms (dorośli) w powtarzanych EKG, (4) u członków rodziny pacjenta ze zidentyfikowaną mutacją genu LQTS [12]. Niestety badania genetyczne są nadal trudno dostępne dla naszych pacjentów (wykonywane w poje-

Tabela 3

Geny odpowiedzialne za wrodzoną postać LQTS [37]

Typ LQTS	Gen	Białko	Kanał jonowy
Zespół Romano-Warda			
LQT1	KCNQ1	Kv7.1	$I_{Ks} \downarrow$
LQT2	KCNH2	KV11.1	$I_{Kr} \downarrow$
LQT3	SCN5A	Nav1.5	$I_{Na} \uparrow$
LQT4	Ankyrin-B	Ankyrin	$Na^+/K^+ \text{ ATPase}$
LQT5	KCNE1	MinK	$I_{Ks} \downarrow$
LQT6	KCNE2	MiRP1	$I_{Kr} \downarrow$
LQT7	KCNJ2	Kir2.1	$I_{K1} \downarrow$
LQT8	CACNA1C	CaV1.2	$I_{Ca-L} \uparrow$
LQT9	CAV3	Caveolin3	$I_{Na} \uparrow$
LQT10	SCN4B	SCN β 4subunit	$I_{Na} \uparrow$
LQT11	AKAP-9	Yotiao	$I_{Ks} \downarrow$
LQT12	SNTA1	Syntrophin- α 1	$I_{Na} \downarrow$
LQT13	KCNJ5	Kir3.4	$I_{KACH} \downarrow$
LQT14	CALM1	Calmodulin1	ICa^{2+}
LQT15	CALM2	Calmodulin2	ICa^{2+}
Zespół Jervella i Lange-Nielsen			
JLN1	KCNQ1	Kv7.1	$I_{Ks} \downarrow$
JLN2	KCNE1	MinK	$I_{Ks} \downarrow$

dynczych pracowniach, wysoka cena badania), a stosunek ich kosztów do skuteczności (*cost-effectiveness*) pozostaje w dalszym ciągu kontrowersyjny [37].

PODSUMOWANIE

U osób po omdleniu należy szczegółowo zebrać dane z wywiadu dotyczące również wywiadu rodzinnego oraz wykonać i skrupulatnie przeanalizować standardowy 12-odprowadzeniowy zapis EKG; jest to bardzo ważne badanie w diagnostyce różnicowej

omdleń i ocenie ryzyka nagłego zgonu. Rozpoznanie zespołu wydłużonego QT obliuguje do przebadania członków rodziny. Badania molekularne, aczkolwiek nie tak powszechne, jak wymagaliby tego nasi pacjenci, odgrywają istotną rolę w procesie diagnostycznym i są szczególnie przydatne u pacjentów z granicznymi wartościami odstępu QTc, do potwierdzenia lub wykluczenia choroby u krewnych osoby z pozytywnym wynikiem badania genetycznego, szczególnie w przypadku niewystępowania u nich charakterystycznych objawów.

PIŚMIENNICTWO

1. Sawicka-Parobczyk M, Bieganowska K. Odstęp QT/QTc w elektrograficznym zapisie - ważny parametr, trudna ocena. Forum Med Rodzinnej. 2010; 4: 17–25.
2. Mason JW, Ramseth DJ, Chanter DO, et al. Electrocardiographic reference ranges derived from 79,743 ambulatory subjects. J Electrocardiol. 2007; 40(3): 228–234, doi: 10.1016/j.jelectrocard.2006.09.003, indexed in Pubmed: 17276451.
3. Eberle T, Hessling G, Ulmer HE, et al. Prediction of normal QT intervals in children. J Electrocardiol. 1998; 31 Suppl: 121–125, indexed in Pubmed: 9988015.
4. Davignon A, Rautaharju P, Boisselle E, et al. Normal ECG standards for infants and children. Pediatric Cardiology. 1980; 1(2): 123–131, doi: 10.1007/bf02083144.
5. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. Circulation. 1991; 84(3): 1136–1144, indexed in Pubmed: 1884444.
6. Garson A, Dick M, Fournier A, et al. The long QT syndrome in children. An international study of 287 patients. Circulation. 1993; 87(6): 1866–1872, indexed in Pubmed: 8099317.

7. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. Prevalence of the Congenital Long-QT Syndrome. *Circulation*. 2009; 120(18): 1761–1767, doi: 10.1161/circulationaha.109.863209.
8. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. Document Reviewers, Heart Rhythm Society, European Heart Rhythm Association, Asia Pacific Heart Rhythm Society. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace*. 2013; 15(10): 1389–1406, doi: 10.1093/europace/eut272, indexed in Pubmed: 23994779.
9. Tristani-Firouzi M. Revisiting the challenges of universal screening for long QT syndrome. *J Electrocardiol*. 2015; 48(6): 1053–1057, doi: 10.1016/j.jelectrocard.2015.08.024, indexed in Pubmed: 26355713.
10. Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L, et al. The Jervell and Lange-Nielsen syndrome: natural history, molecular basis, and clinical outcome. *Circulation*. 2006; 113(6): 783–790, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592899, indexed in Pubmed: 16461811.
11. Weissler-Snir A, Gollob MH, Chauhan V, et al. Evaluation of Prolonged QT Interval: Structural Heart Disease Mimicking Long QT Syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2017; 40(4): 417–424, doi: 10.1111/pace.13040, indexed in Pubmed: 28155223.
12. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies. *Europace*. 2011; 13(8): 1077–1109, doi: 10.1093/europace/eur245, indexed in Pubmed: 21810866.
13. Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, et al. Ca(V)_{1.2} calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell*. 2004; 119(1): 19–31, doi: 10.1016/j.cell.2004.09.011, indexed in Pubmed: 15454078.
14. Zareba W, Moss AJ, Daubert JP, et al. Implantable cardioverter defibrillator in high-risk long QT syndrome patients. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003; 14(4): 337–341, indexed in Pubmed: 12741701.
15. Schwartz PJ, Spazzolini C, Priori SG, et al. Who are the long-QT syndrome patients who receive an implantable cardioverter-defibrillator and what happens to them?: data from the European Long-QT Syndrome Implantable Cardioverter-Defibrillator (LQTS ICD) Registry. *Circulation*. 2010; 122(13): 1272–1282, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.950147, indexed in Pubmed: 20837891.
16. Horner JM, Kinoshita M, Webster TL, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy for congenital long QT syndrome: a single-center experience. *Heart Rhythm*. 2010; 7(11): 1616–1622, doi: 10.1016/j.hrthm.2010.08.023, indexed in Pubmed: 20816872.
17. Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. *Circulation*. 2004; 109(15): 1826–1833, doi: 10.1161/01.CIR.0000125523.14403.1E, indexed in Pubmed: 15051644.
18. Redd C, Thomas C, Willis M, et al. Cost of Unnecessary Testing in the Evaluation of Pediatric Syncope. *Pediatr Cardiol*. 2017; 38(6): 1115–1122, doi: 10.1007/s00246-017-1625-6, indexed in Pubmed: 28523341.
19. Dalal A, Czošek RJ, Kovach J, et al. Clinical Presentation of Pediatric Patients at Risk for Sudden Cardiac Arrest. *J Pediatr*. 2016; 177: 191–196, doi: 10.1016/j.jpeds.2016.06.088, indexed in Pubmed: 27502104.
20. Sheldon RS, Benditt DG, Cohen MI, et al. Writing Committee Members. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2017; 14(8): e155–e217, doi: 10.1016/j.hrthm.2017.03.004, indexed in Pubmed: 28286247.
21. Brignole M, Alboni P, Benditt DG, et al. Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope-update 2004. Executive Summary. *Eur Heart J*. 2004; 25(22): 2054–2072, doi: 10.1016/j.ehj.2004.09.004, indexed in Pubmed: 15541843.
22. Strickberger SA, Benson DW, Biaggioni I, et al. American Heart Association Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, Cardiovascular Disease in the Young, and Stroke, Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, American College of Cardiology Foundation, Heart Rhythm Society, American Autonomic Society, AHA/ACCF scientific statement on the evaluation of syncope: from the American Heart Association Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, Cardiovascular Disease in the Young, and Stroke, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and the American College of Cardiology Foundation In Collaboration With the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(2): 473–484, doi: 10.1016/j.jacc.2005.12.019, indexed in Pubmed: 16412888.
23. Wu J, Ding WG, Horie M. Molecular pathogenesis of long QT syndrome type 1. *J Arrhythm*. 2016; 32(5): 381–388, doi: 10.1016/j.joa.2015.12.006, indexed in Pubmed: 27761162.
24. Ackerman MJ, Zipes DP, Kovacs RJ, et al. American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee of Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Disease in Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and American College of Cardiology. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 10: The Cardiac Channelopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(21): 2424–2428, doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.042, indexed in Pubmed: 26542662.
25. Schwartz PJ, Woosley RL. Predicting the Unpredictable: Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(13): 1639–1650, doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.063, indexed in Pubmed: 27150690.
26. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA*. 2004; 292(11): 1341–1344, doi: 10.1001/jama.292.11.1341, indexed in Pubmed: 15367556.

27. Vincent GM, Schwartz PJ, Denjoy I, et al. High efficacy of beta-blockers in long-QT syndrome type 1: contribution of noncompliance and QT-prolonging drugs to the occurrence of beta-blocker treatment "failures". *Circulation*. 2009; 119(2): 215–221, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772533, indexed in Pubmed: 19118258.
28. Liu JF, Jons C, Moss AJ, et al. International Long QT Syndrome Registry. Risk factors for recurrent syncope and subsequent fatal or near-fatal events in children and adolescents with long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(8): 941–950, doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.025, indexed in Pubmed: 21329841.
29. Chockalingam P, Crotti L, Girardengo G, et al. Not all beta-blockers are equal in the management of long QT syndrome types 1 and 2: higher recurrence of events under metoprolol. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(20): 2092–2099, doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.046, indexed in Pubmed: 23083782.
30. Abu-Zeitone A, Peterson DR, Polonsky B, et al. Efficacy of different beta-blockers in the treatment of long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(13): 1352–1358, doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.068, indexed in Pubmed: 25257637.
31. Jons C, Moss AJ, Goldenberg I, et al. Risk of fatal arrhythmic events in long QT syndrome patients after syncope. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(8): 783–788, doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.042, indexed in Pubmed: 20170817.
32. Ouriel K, Moss AJ. Long QT syndrome: an indication for cervicothoracic sympathectomy. *Cardiovasc Surg*. 1995; 3(5): 475–478, indexed in Pubmed: 8574528.
33. Collura CA, Johnson JN, Moir C, et al. Left cardiac sympathetic denervation for the treatment of long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia using video-assisted thoracic surgery. *Heart Rhythm*. 2009; 6(6): 752–759, doi: 10.1016/j.hrthm.2009.03.024, indexed in Pubmed: 19467503.
34. Cho Y. Management of Patients with Long QT Syndrome. *Korean Circ J*. 2016; 46(6): 747–752, doi: 10.4070/kcj.2016.46.6.747, indexed in Pubmed: 27826330.
35. Waddell-Smith KE, Skinner JR. members of the CSANZ Genetics Council Writing Group. Update on the Diagnosis and Management of Familial Long QT Syndrome. *Heart Lung Circ*. 2016; 25(8): 769–776, doi: 10.1016/j.hlc.2016.01.020, indexed in Pubmed: 27262388.
36. Jang SeY, Cho Y, Kim NK, et al. Video-Assisted Thoracoscopic Left Cardiac Sympathetic Denervation in Patients with Hereditary Ventricular Arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2017; 40(3): 232–241, doi: 10.1111/pace.13008, indexed in Pubmed: 28012188.
37. Gonzalez FM, Veneziano MA, Puggina A, et al. A Systematic Review on the Cost-Effectiveness of Genetic and Electrocardiogram Testing for Long QT Syndrome in Infants and Young Adults. *Value Health*. 2015; 18(5): 700–708, doi: 10.1016/j.jval.2015.03.1788, indexed in Pubmed: 26297099.
38. Nakano Y, Shimizu W. Genetics of long-QT syndrome. *J Hum Genet*. 2016; 61(1): 51–55, doi: 10.1038/jhg.2015.74, indexed in Pubmed: 26108145.
39. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med*. 2003; 348(19): 1866–1874, doi: 10.1056/NEJMoa022147, indexed in Pubmed: 12736279.
40. Goldenberg I, Horr S, Moss AJ, et al. Risk for life-threatening cardiac events in patients with genotype-confirmed long-QT syndrome and normal-range corrected QT intervals. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(1): 51–59, doi: 10.1016/j.jacc.2010.07.038, indexed in Pubmed: 21185501.