

Czas trwania skorygowanego odstępu QT w zespole długiego QT typu 2 – problemy diagnostyczne

QTc duration in the long QT syndrome type 2 – diagnostic dilemma

Agnieszka Zienciuk¹, Jakub Machejek², Celina Cybulska³

¹ Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, Akademia Medyczna, Gdańsk

² Klinika Elektrokardiologii, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

³ Katedra i Zakład Biologii i Genetyki, Akademia Medyczna, Gdańsk

Abstract

We present a case of a 43-year old woman with a long QT syndrome (LQTS). Despite her family history of several sudden deaths in close relatives the patient was misdiagnosed, being treated many years for epilepsy. Finally, after another series of syncopal spells she was diagnosed with LQTS. Although QTc interval was normal on surface ECG, the presence of notched T-waves and QT prolongation up to 543 ms on Holter recording were helpful in establishing the correct diagnosis, which was later confirmed by genotyping revealing G601S mutation in the *HERG* gene. The patient refused an ICD and despite beta-blocker treatment died suddenly several months later.

Key words: long QT syndrome (LQTS), LQTS type 2, notched T-wave, *HERG* G601S, QTc length

Kardiol Pol 2008; 66: 1333-1337

Prezentujemy serię EKG 43-letniej kobiety z wielokrotnymi utratami przytomności w wywiadach, występującymi od 22. roku życia. Pomimo bardzo obciążającego wywiadu rodzinnego (kilka nagłych zgonów u bliskich krewnych w młodym wieku) chora przez wiele lat była leczona z powodu padaczki. Po kolejnych epizodach omdleń, występujących m.in. po dzwonku telefonu, chora została przyjęta do szpitala na oddział kardiologiczny. Na Rycinie 1. pokazano EKG wykonany podczas hospitalizacji. Czas trwania odstępu QT (odprowadzenie V_5) wynosi 440 ms przy akcji serca 58/min, a QTc skorygowany wg wzoru Bazetta – 431 ms. Rycina 4. przedstawia fragment badania holterowskiego wykonanego dzień wcześniej, w którym QTc (V_5) wynosi 529 ms (QT 560 ms dla akcji serca 50/min). Ponieważ zastosowanie formuły Bazetta przy wolnej akcji serca powoduje nadmierne skrócenie QTc, korekcję odstępu QT względem akcji serca przeprowadzono wg wzoru Hodgesa [1]. Tak wyliczony odstęp QTc wyniósł 437 ms i 543 ms, odpowiednio dla EKG z Ryciny 1. i 4.

Porównaliśmy poprzednie badania EKG chorej, wykonane na kilka miesięcy przed przyjęciem do szpitala. Za-

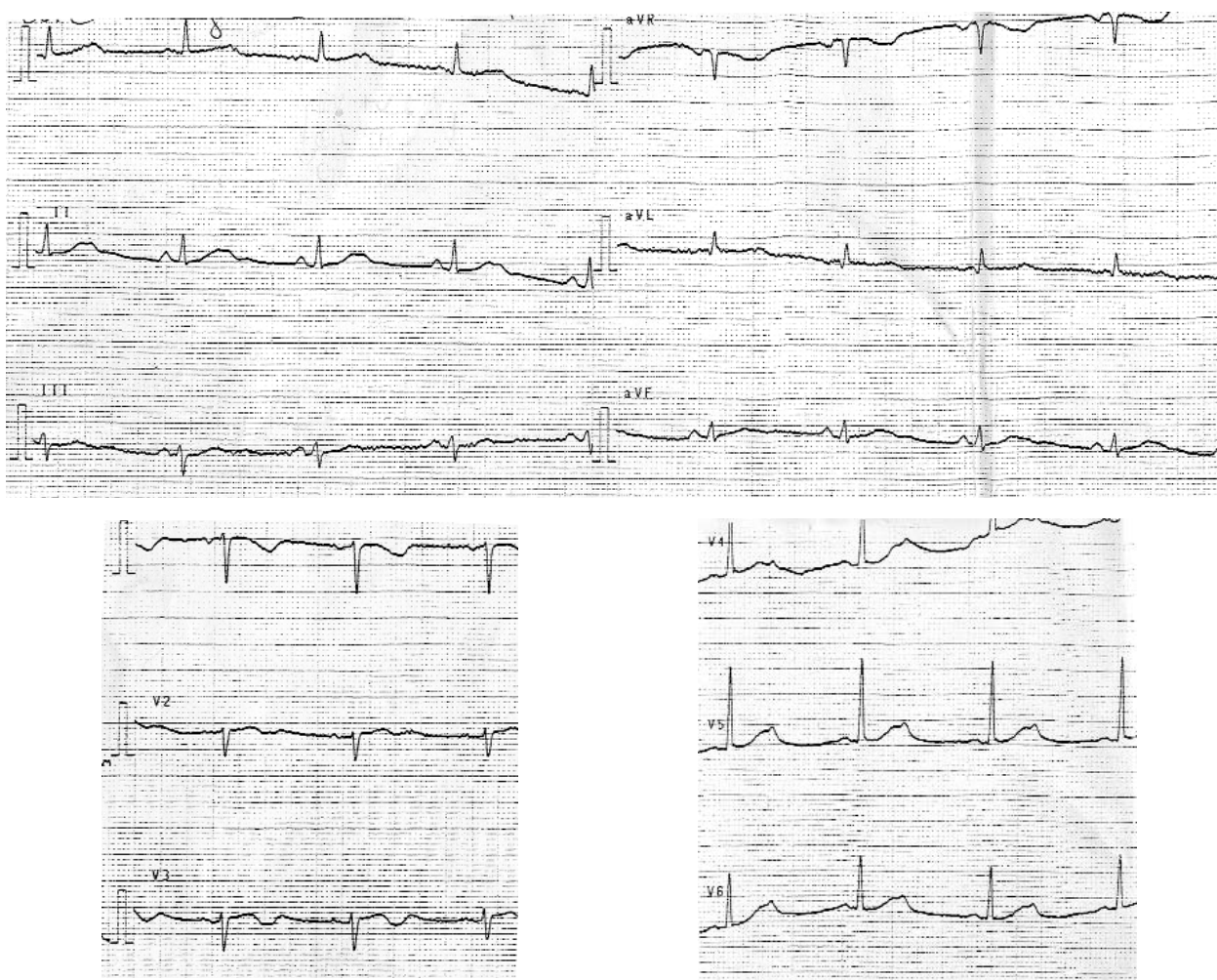
ówno odstępy QT, i jak QTc były prawidłowe lub miały wartość graniczną (ok. 470 ms), ale we wszystkich zapisach załamki T mają nieprawidłową formę dwugarbnych załamków T (ang. *notched T-wave*) (Ryciny 2. i 3.). Obecność dwugarbnych załamków T w co najmniej 3 odprowadzeniach jest jednym z kryteriów diagnostycznych zespołu wydłużonego QT (LQTS), charakterystycznym dla typu 2 LQTS [2–4], może zatem być pomocna w ustaleniu właściwego rozpoznania u chorych, u których wartość QTc jest prawidłowa lub graniczna.

U chorej rozpoznano zespół wydłużonego QT [2] i rozpoczęto leczenie beta-blokerem (atenolol w dawce 2×25 mg *p.o.*). Rozpoznanie LQTS potwierdziliśmy następnie za pomocą badania genetycznego, wykrywając mutację G601S w genie *KCNH2*, którego produktem jest podjednostka alfa kanału *HERG*. *HERG* jest kanałem potasowym, który przewodzi prąd I_{Kr} (opóźniony szybki prąd prostowniczy) [5]. Co ciekawe, w odróżnieniu od mutacji, których skutkiem jest zmiana właściwości biofizycznych kanału (na przykład opóźniona aktywacja kanału lub/i szybsza jego dezaktywacja), G601S zaburza trans-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Agnieszka Zienciuk, Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, Akademia Medyczna, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk, tel.: +48 58 349 39 18, faks: +48 58 349 39 20, e-mail: agzien@amg.gda.pl

Praca finansowana ze środków Komitetu Badań Naukowych, grant nr 2 P05B 098 26

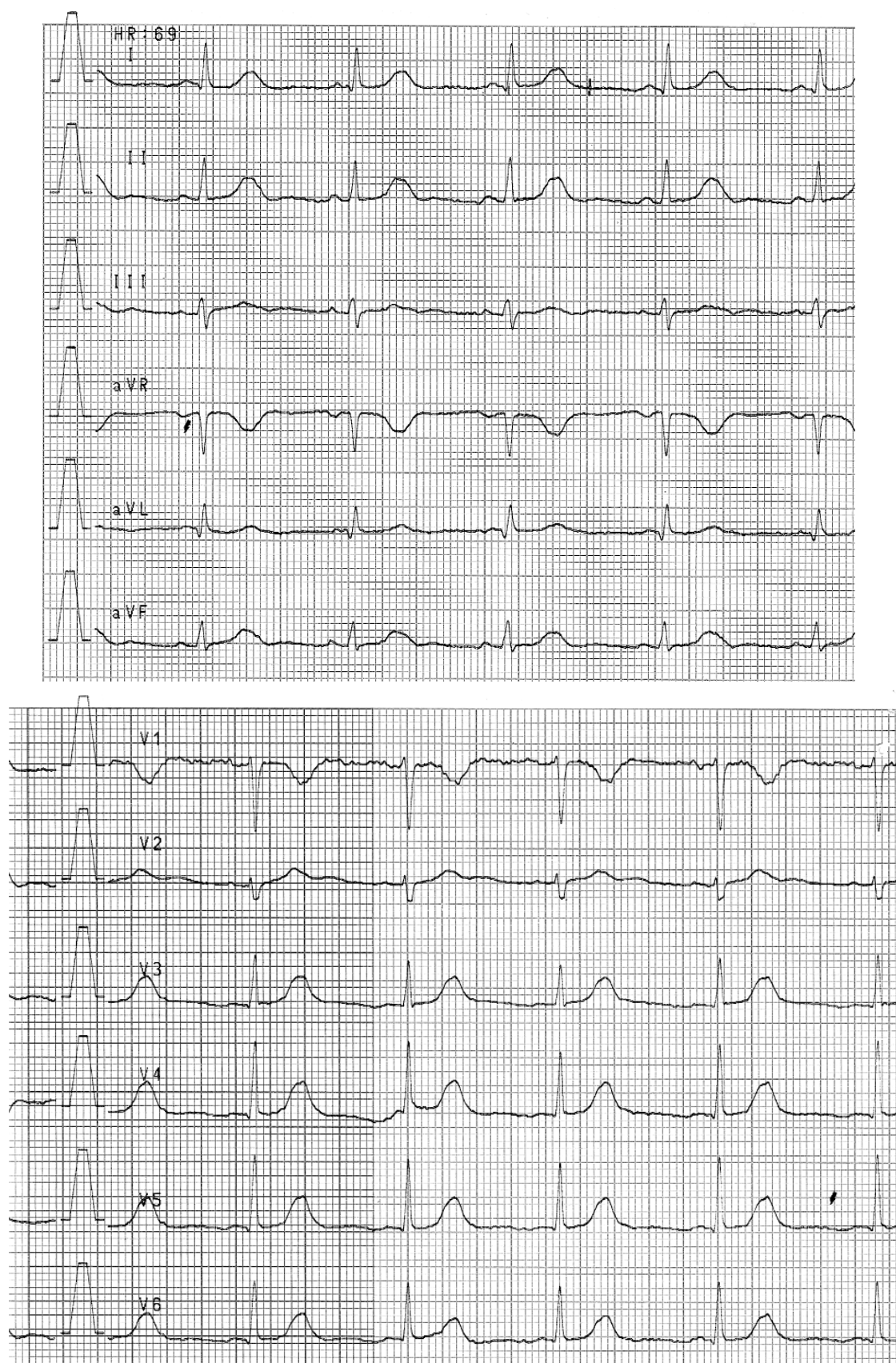


Rycina 1. EKG w trakcie hospitalizacji (4 kwietnia 2007 r.). Opis w tekście

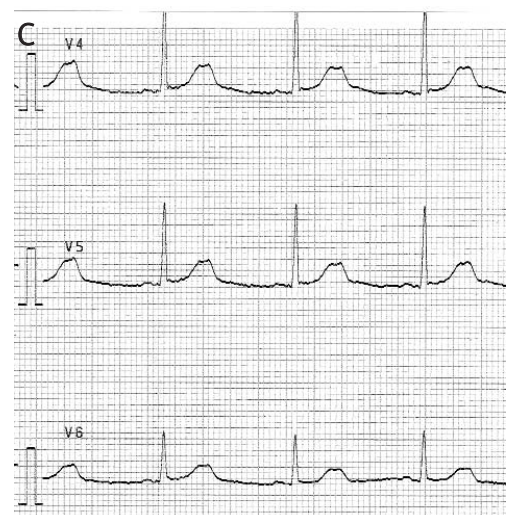
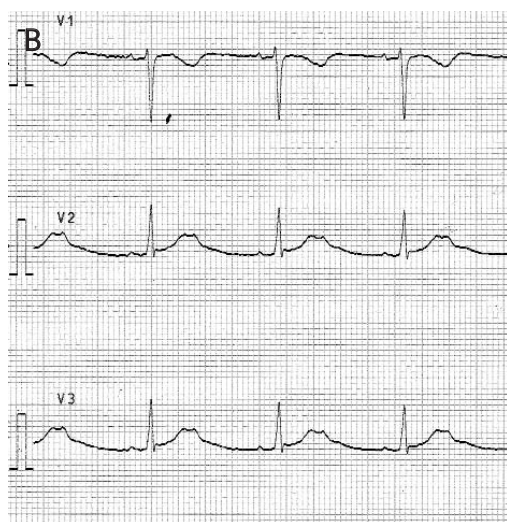
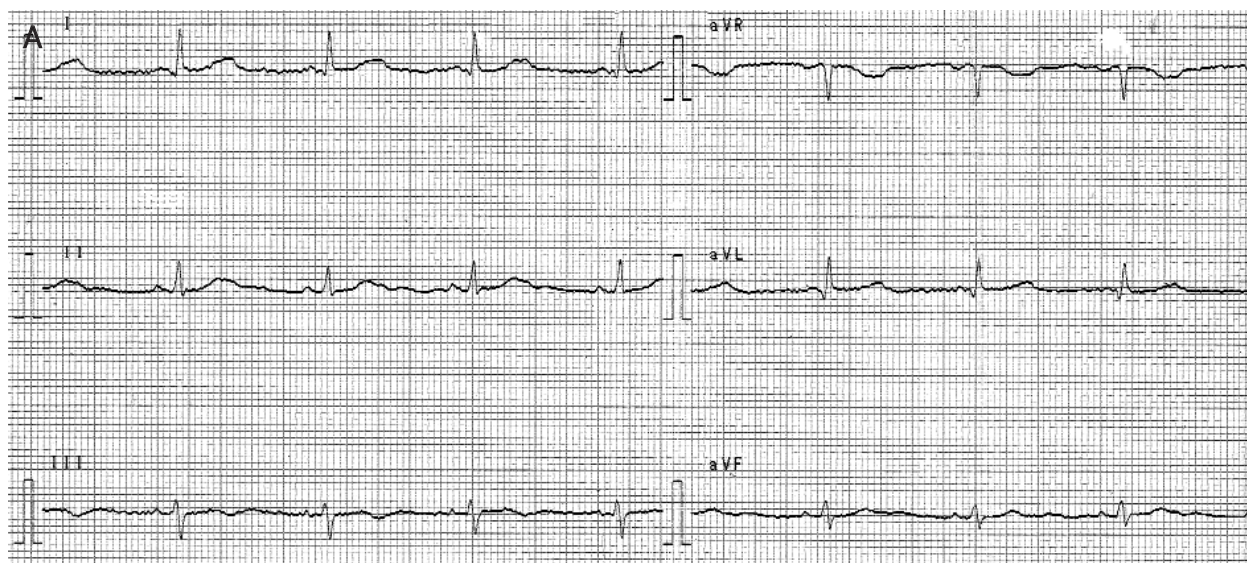
port zmutowanych podjednostek alfa kanału HERG do błony komórkowej, powodując ich zatrzymanie w siateczce sarkoplazmatycznej. Do sarkolemy docierają tylko prawidłowe podjednostki, czego skutkiem jest zmniejszenie liczby dostępnych podjednostek alfa zdolnych do uformowania kanału i redukcja o $\leq 50\%$ aktywności HERG [6].

Początkowo uważano, że złym rokowaniem charakteryzuje się przede wszystkim typ 3 LQTS [7]. Priori i wsp., analizując dane ponad 600 chorych z LQTS, wykazali, że z niekorzystnym rokowaniem wiąże się ponadto typ 2 LQTS [8], także u chorych leczonych beta-adrenolitykami [9]. Według zaproponowanego przez Priori i wsp. schematu stratyfikacji ryzyka, płęć żeńska w LQTS typu 2 jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, a chorzy z mutacją w genie *HERG* i $QTc \geq 500$ ms należą do grupy o najwyższym prawdopodobieństwie zdarzeń sercowych wśród chorych z LQTS [8]. W najnowszych wytycznych *American College of Car-*

diology (ACC), American Heart Association (AHA) i European Society of Cardiology (ESC) występowanie mutacji w genie *HERG* stanowi wskazanie klasy IIb do implantacji kardiowertera-defibrylatora serca (ang. *implantable cardioverter defibrillator, ICD*) w ramach prewencji pierwotnej nagłej śmierci sercowej (ang. *sudden cardiac death, SCD*) [10]. Dodatkowym, choć nieuwzględnionym w tych zaleceniach, czynnikiem ryzyka jest położenie mutacji w kanale HERG, gdyż jak wykazano, ryzyko zdarzeń arytmicznych rośnie 11-krotnie, jeśli mutacja zlokalizowana jest w otworze kanału HERG [11]. Wykryta u opisywanej chorej zmiana G601S położona jest właśnie w tym miejscu. Kobiętę poinformowano o wysokim ryzyku nagłego zgonu i związanej z tym konieczności wszczęcia ICD. Niestety, chora odwlekała decyzję o implantacji ICD i pomimo stosowania beta-blokeru zmarła nagle kilka miesięcy później. Zgon nastąpił rano, był poprzedzony dzwonkiem domofonu.



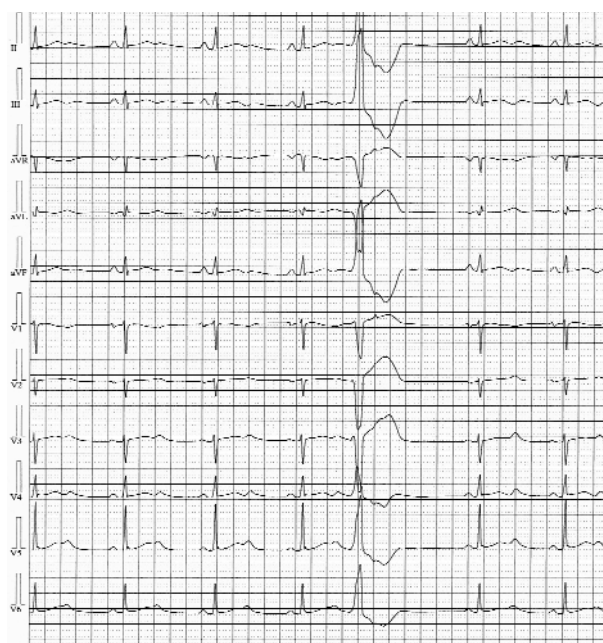
Rycina 2. EKG (grudzień 2006 r.), przesuw 25 mm/s. QT (II) 420 ms, QTc (II) 443 ms, QT (V₅) 420 ms, QTc (V₅) 443 ms. Dwugarbne zatamki T w I, II, aVF, V₃-V₆



Rycina 3. EKG (styczeń 2007 r.), prędkość 25 mm/s, QT (II) 440 ms, QTc (II) 449 ms, QT (V₅) 460 ms, QTc (V₅) 475 ms. Dwugarbné załamki T w odprowadzeniach I, II, V₂-V₆

Pytania do Pani Profesor Barbary Dąbrowskiej

Jak wykazano, wartość QT ≥ 500 ms wiąże się ze wzrostem zagrożenia SCD u chorych z LQTS [5, 8]. Widzimy jednak, że QTc w standardowym EKG nie może być jedynym elementem w ocenie ryzyka, a rozpoznanie LQTS warto oprzeć na wyniku badania genetycznego, które wnosi cenne informacje rokownicze. U naszej chorej mamy do dyspozycji badania EKG (12-odprowadzeniowe i holterowskie), wykonane w odstępie 2-dniowym, w których wartość QTc istotnie się różni. Jaka jest rola badania holterowskiego rozpoznawaniu LQTS? Dlaczego nie możemy porównywać



Rycina 4. Fragment 12-odprowadzeniowego badania holterowskiego (Del Mar Reynolds) z godziny 00:56 z 3 kwietnia 2007 r. Opis w tekście

wartości QTc wyliczonej z EKG standardowego i holterowskiego? Dlaczego w LQTS typu 2 i w polekowym LQTS zaburzenie funkcji kanału HERG przejawia się powstaniem dwugarbnych załamków T?

Piśmiennictwo

1. Dąbrowska B, Dąbrowski A. Podręcznik elektrokardiografii, wyd. 3. *Wyd. Lek. PZWL*, Warszawa 1996; 66-8.
2. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993; 88: 782-4.
3. Zhang L, Timothy KW, Vincent GM, et al. Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome: ECG findings identify genotypes. *Circulation* 2000; 102: 2849-55.
4. Lupoglazoff JM, Denjoy I, Berthet M, et al. Notched T waves on Holter recordings enhance detection of patients with LQT2 (HERG) mutations. *Circulation* 2001; 103: 1095-101.
5. Priori SG, Napolitano C, Schwartz P. Genetics of cardiac arrhythmias. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP (ed). *Braunwald's heart disease. Saunders Elsevier*, Philadelphia 2008; 101-9.
6. Furutani M, Trudeau MC, Hagiwara N, et al. Novel mechanism associated with an inherited cardiac arrhythmia: defective protein trafficking by the mutant HERG (G601S) potassium channel. *Circulation* 1999; 99: 2290-4.
7. Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, et al. Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 960-5.
8. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1866-74.
9. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with betablockers. *JAMA* 2004; 292: 1341-4.
10. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2006; 27: 2099-140.
11. Moss AJ, Zareba W, Kaufman ES, et al. Increased risk of arrhythmic events in long-QT syndrome with mutations in the pore region of the human ether-a-go-go-related gene potassium channel. *Circulation* 2002; 105: 794-9.