

Zmienność odstępu QTc. Czy jeden pomiar QTc wystarczy do podjęcia decyzji terapeutycznych i stratyfikacji ryzyka u chorych z zespołem długiego QT?

QTc variability. Is a single measurement of QT/QTc interval enough to perform risk stratification and therapeutic decisions in a patient with long QT syndrome?

Agnieszka Zienciuł-Krajka¹, Piotr Kukła², Anna Pazdyga¹, Przemysław Krajka³, Grzegorz Raczak¹

¹Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

²Oddział Internistyczno-Kardiologiczny, Szpital Specjalistyczny im. Klimontowicza, Gorlice

³Zakład Fizjoterapii, Katedra Rehabilitacji, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

Abstract

We described a case of 30 year-old woman with episodes of syncope primarily diagnosed as epilepsy, and finally recognised as long QT syndrome. Based on QTc prolongation > 600 ms in series of electrocardiograms and Holter monitoring the patient was implanted with cardioverter-defibrillator (ICD). During follow-up many appropriate ICD shocks due to ventricular fibrillation occurred.

Key words: long QT syndrome, cardioverter-defibrillator, QT interval

Kardiol Pol 2013; 71, 3: 295–299

OPIS PRZYPADKU

Pacjentkę w wieku 30 lat przyjęto na oddział kardiologiczny po kolejnej w życiu utracie przytomności. Była to pierwsza hospitalizacja na takim oddziale. Omdlenia występowały od 24. rż., podczas stresu, bez związku z wysiłkiem fizycznym, nigdy w czasie spoczynku, z częstością 1–2 razy w roku. Omdlenia kilkakrotnie przebiegały z drgawkami, 2-krotnie z oddaniem moczu. Chora była diagnozowana i leczona neurologicznie z powodu podejrzenia padaczki, przy prawidłowym wyniku badania EEG. Leki przeciwpadaczkowe odstawiono po 3 latach. Nie skierowano pacjentki na diagnostykę kardiologiczną.

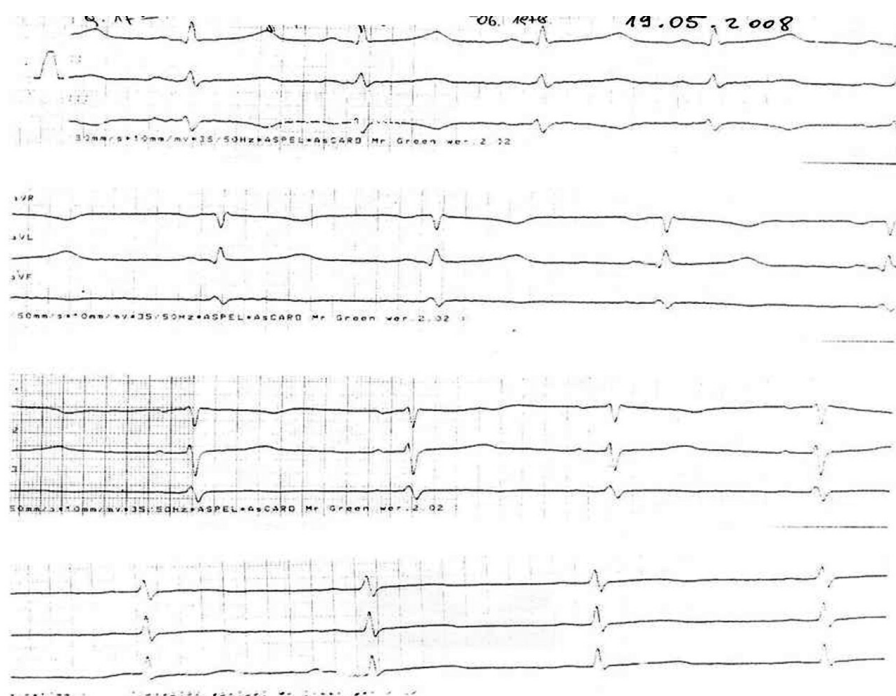
Pacjentka w chwili rozpoznania miała dwoje dzieci, w wieku 10 i 5 lat. W ciąży i w okresie okołoporodowym chora nie doświadczała utraty przytomności, choć w okresie 6 miesięcy do 2 lat po drugiej ciąży zaobserwowała zwiększenie częstości omdleń. W wywiadzie rodzinnym nie zanotowano utraty przytomności i przypadków nagłej śmierci sercowej.

Omdlenie, stanowiące przyczynę przyjęcia na oddział kardiologiczny, było poprzedzone uczuciem kołatania serca. W wykonanym przy przyjęciu EKG stwierdzono wydłużenie QT: QT (I) — 460 ms i QTc (I) — 521 ms (ryc. 1), pacjentka przyjmowała jedynie doustne leki antykoncepcyjne. Wysłano podejrzenie zespołu długiego QT (LQTS) i wdrożono leczenie (metoprolol SR 50 mg). Wyniki badań laboratoryjne były prawidłowe: TSH 2,62 uIU/ml, K 4,14 mmol/l. W badaniu echokardiograficznym nie stwierdzono cech strukturalnej choroby serca. W EKG metodą Holtera opisano rytm zatokowy 50–116/min w czasie dnia, 43–88/min w nocy, ze średnią dobową częstością 68/min. W nocy zaobserwowano zwolnienie rytmu zatokowego do 40/min (zahamowania zatokowe z zastępczym rytmem węzłowym). Nie stwierdzono istotnej arytmii nadkomorowej i komorowej, natomiast odstęp QT wynosił maks. 640 ms (QTc 595 ms) w czasie aktywności dziennej, bez adekwatnego skrócenia QT podczas tachykardii (QTc 598 ms) (ryc. 2). W czasie próby wysiłkowej na bieżni

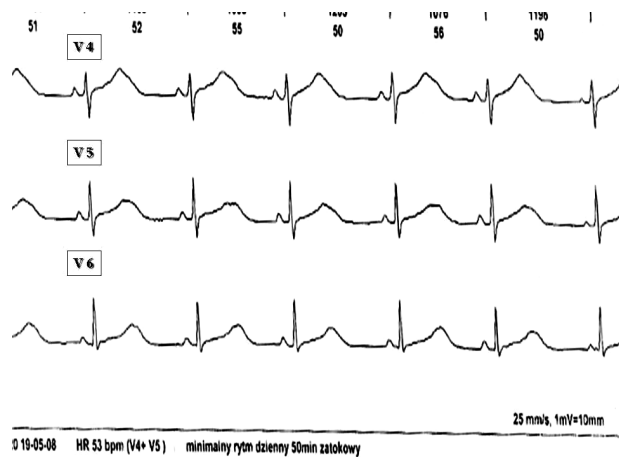
Adres do korespondencji:

dr n. med. Piotr Kukła, Oddział Internistyczno-Kardiologiczny, Szpital Specjalistyczny, ul. Węgierska 21, 38–300 Gorlice, e-mail: kukla_piotr@poczta.onet.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne



Rycina 1. Elektrokardiogram przy przyjęciu na oddział kardiologii. Opis w tekście



Rycina 2. Fragment zapisu 24-godzinnego EKG metodą Holtera, odprowadzenia V_4 - V_6 . Opis w tekście

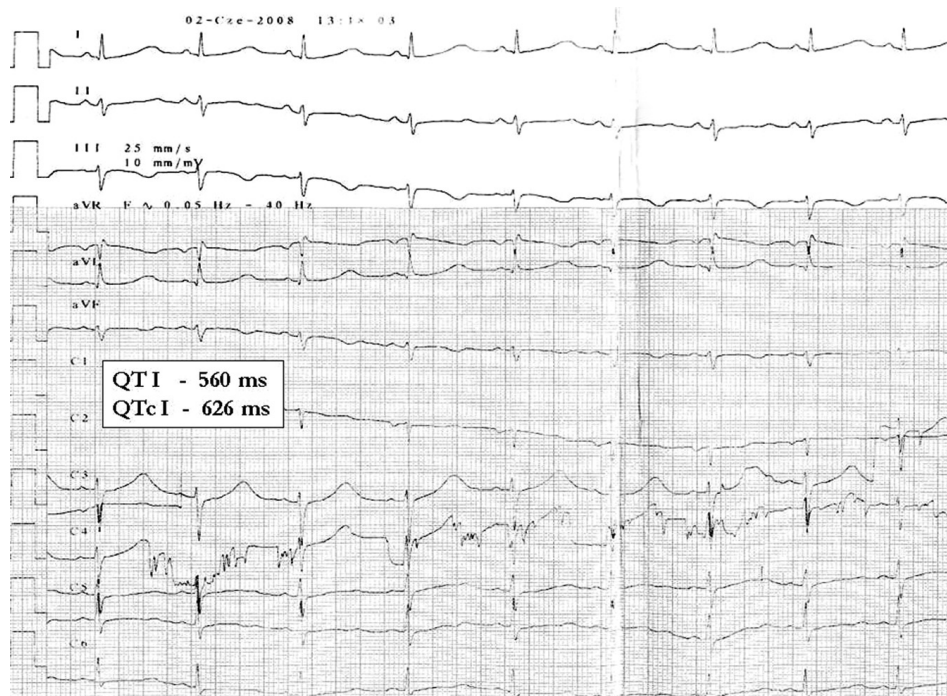
(protokół Bruce'a), zakończonej z powodu zmęczenia, chora osiągnęła 13,4 METS i 78% limitu tętna. Nie wystąpiły dolegliwości stenokardialne, zmiany ST ani arytmia. Pacjentka została następnie przeniesiona do kliniki w celu przeprowadzenia dalszej diagnostyki. W EKG przy przyjęciu stwierdzono istotne wydłużenie QT: QT (I) — 560 ms, QTc (I) — 626 ms (ryc. 3). Według tzw. kryteriów diagnostycznych Schwartza pacjentka otrzymała 5 pkt (QTc > 480 ms — 3 pkt i omdlenia w czasie stresu — 2 pkt). Ponadto przeprowadzono konsultację endokrynologiczną, gdyż od okresu pokwitania u pacjentki występowały zaburzenia hormonalne o typie *oligomenorrhea*,

hirsutyzm i otyłość. Po wykonaniu wielu badań hormonalnych rozpoznano zespół metaboliczny, włączono luteinę, metforminę, substytucję II fazy cyklu miesięcznego i zalecono redukcję masy ciała.

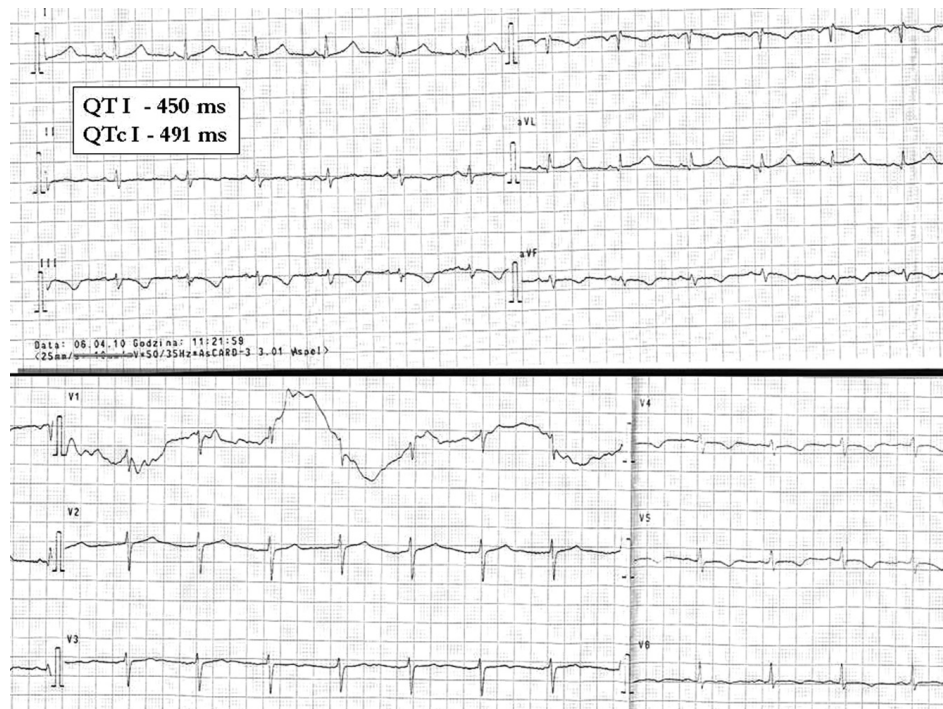
W czerwcu 2008 r., opierając się na istotnym wydłużeniu QTc > 600 ms w kontrolowanych warunkach szpitalnych (prawidłowe stężenia potasu i magnezu, bez wpływu leków wydłużających QT), implantowano pacjentce 2-jamowy kardiowerter-defibrylator serca (ICD). Chora regularnie przyjmuje metoprolol SR 100 mg/d., którego dawki nie można zwiększyć ze względu na źle tolerowaną przez pacjentkę hipotonię. Sześć miesięcy po implantacji podczas pracy na nocną zmianę u kobiety nastąpiła pierwsza adekwatna interwencja ICD w tym czasie doszło do omdlenia połączonego z urazem głowy. W okresie od stycznia do września 2009 r. pacjentka była w ciąży, stosowała metoprolol 100 mg/d., poród odbył się siłami natury. W ciąży, w okresie okołoporodowym i poporodowym nie występowały arytmie ani omdlenia. Kolejne wyładowania ICD miały miejsce 20.03.2011 i 22.02.2012 r. Tak jak poprzednio, było to *torsade de pointes* (TdP)/migotanie komór bez ewidentnych czynników wyzwalających, przerwane po 14 s przez *shock* 34,5 J. Chora regularnie przyjmuje metoprolol. Wykonane podczas rutynowych wizyt w poradni kardiologicznej EKG przedstawiono na rycinie 4 [QT (I) — 450 ms, QTc (I) — 491 ms].

OMÓWIENIE

Zespół wydłużonego QT jest zaburzeniem repolaryzacji miokardium, a charakteryzuje się wydłużeniem odstępu QT,



Rycina 3. Elektrokardiogram przy przyjęciu do kliniki. Opis w tekście



Rycina 4. Elektrokardiogram wykonany w trakcie okresu obserwacji w poradni kardiologicznej. Opis w tekście

które może prowadzić do wystąpienia częstoskurczów komorowych typu TdP i nagłej śmierci sercowej. Objawami LQTS mogą być kołatania serca, *presyncope*, omdlenia, drgawki i zatrzymanie krążenia [1].

Podstawową cechą LQTS jest wydłużenie odstępu QT w EKG. Odstęp QT odzwierciedla czas potrzebny do depolaryzacji (QRS) i repolaryzacji miokardium (załamek T). Ponieważ proces repolaryzacji ma większy udział w całoś-

ci QT, przyjmuje się (jeśli nie ma istotnego poszerzenia QRS), że wydłużenie QT jest miarą zaburzeń repolaryzacji. Czas trwania odstępu QT zależy od płci i częstości rytmu serca: im szybsza akcja serca, tym krótszy odstęp QT. Aby uniezależnić wartość QT od rytmu serca, wprowadzono pojęcie skorygowanego QT (QTc). Ponadto na czas repolaryzacji wpływają: aktywność układu autonomicznego, stężenie elektrolitów (potas, magnez, wapń), przyjmowane leki, aktywność pacjenta [1]. Za górną granicę wartości prawidłowych QTc przyjęto 450 ms dla mężczyzn i 460 ms dla kobiet [2]. Aktualne wytyczne zalecają pomiar odstępu QT jako średniej z 3 cykli rytmu podstawowego przy rytmie zatokowym oraz minimalnie z 5 cykli przy rytmach niemiaryowych [2, 3]. Odstęp QT mierzy się w odprowadzeniu, w którym początek zespołu QRS i koniec załamka T są dobrze widoczne [2, 3]. Ważne, aby odstęp QT był zmierzony od najwcześniejszego początku zespołu QRS we wszystkich 12 odprowadzeniach do końca załamka T [2, 3]. Zalecanymi przez ekspertów odprowadzeniami do pomiaru odstępu QT są odprowadzenia: II, V₅ i V₆ [3]. Jednak eksperci przypominają również, że zawsze należy brać pod uwagę maksymalny odstęp QT/QTc ze wszystkich 12 odprowadzeń [2, 3]. Niestety bardzo często problem sprawia identyfikacja końca załamka T. Dlatego zaleca się pomiar odstępu QT w tych odprowadzeniach, w których amplituda załamka T wynosi co najmniej 2 mm [2, 3]. W opisanym przypadku, stosując się do powyższych rekomendacji, oszacowano odstęp QT/QTc w odprowadzeniu I, ponieważ amplituda załamka T była w nim większa niż 2 mm i można było bezproblemowo oraz wiarygodnie dokonać identyfikacji końca załamka T. W odprowadzeniach rekomendowanych przez ekspertów, czyli w II, V₅ i V₆, niestety amplituda załamka T wynosiła poniżej 2 mm, dlatego nie można było wiarygodnie oszacować końca załamka T. W sytuacji, kiedy załamek U nakłada się na załamek T, należy przeprowadzić styczną do ramienia zstępującego załamka T w jego najbardziej stromym odcinku, i za koniec załamka T przyjmować punkt przecięcia stycznej z linią izoelektryczną. Jeżeli pojawia się rozdwojony załamek T o dwóch szczytach o identycznej lub zbliżonej amplitudzie należy za koniec załamka T uznać powrót do linii izoelektrycznej ramienia zstępującego za drugim szczytem rozdwojonego załamka T [2, 3].

Na przykładzie opisanej chorej warto podkreślić, że objawami LQTS mogą być drgawki toniczno-kloniczne występujące w czasie omdlenia. Tak jak i w tym przypadku, jest to czasem powodem błędnego rozpoznania padaczki, niepotrzebnego leczenia przeciwpadaczkowego i opóźnienia wdrożenia właściwego leczenia kardiologicznego, co może mieć poważne następstwa [4, 5]. Diagnostyka różnicowa LQTS i padaczki może być trudna, gdyż spoczynkowe EKG może być prawidłowe, choroby te mogą współistnieć, a stwierdzenie drobnych nieprawidłowości w EEG może opóźnić rozpoznanie LQTS [5]. Występowanie omdleń i drgawek w czasie wysiłku fizycznego lub silnego stresu, zwłaszcza u osób młodych,

powinno wzbudzić podejrzenie występowania genetycznie uwarunkowanych zespołów arytmicznych. Zebranie dokładnego wywiadu i wykonanie niedrogiego badania, jakim jest EKG, pozwala zidentyfikować pacjentów wysokiego ryzyka nagłego zatrzymania krążenia (NZK) [6].

Jak wspomniano, parametry repolaryzacji (czyli odstęp QT i morfologia załamka T) wykazują zmienność dobową, co można uchwycić za pomocą ambulatoryjnego monitorowania EKG metodą Holtera. Jest to badanie szczególnie przydatne w diagnostyce pacjentów z granicznym wydłużeniem QT w EKG, gdyż można w nim wykryć intermitujące wydłużenie QT, bradykardię, makroskopową zmienność załamków T, zmianę morfologii załamków T, tj. pojawienie się dwugarbnych załamków T (*T-wave notching*), częstoskurcze komorowe i arytmie przedsionkowe [7, 8]. Istotną jest także technika zapisu EKG (dotyczy to głównie zapisów analogowych, w których może różnić się szybkość przesuwu taśmy), co sprawia, że pomiary QT w EKG stacjonarnym i badaniach holterowskich mogą się różnić [1]. Wyniki badania EKG metodą Holtera powinny być interpretowane ostrożnie, gdyż nie ustalono dotychczas standardów monitorowania QT/QTc dla badań holterowskich. Rozpoznanie LQTS nie może być zatem oparte jedynie na wyniku badania holterowskiego — jest to jedynie badanie pomocnicze [1]. W przypadku opisanej pacjentki rejestracja EKG metodą Holtera ujawniła okresowe wydłużenie QT > 600 ms, co zostało potem potwierdzone w EKG spoczynkowym (ryc. 3).

Istotnym zagadnieniem jest zmienność QTc w kolejnych EKG. Czułość pomiaru QT w pojedynczym EKG jest mniejsza niż 100% [1]. Ponadto w EKG ocenia się morfologię załamków T, dyspersję QT, niemniej jednak to QTc ma największą wartość diagnostyczną i prognostyczną [9]. Priori i wsp. [10] na podstawie retrospektywnej analizy 647 chorych przed 40. rż. zaproponowała schemat stratyfikacji ryzyka opierający się na wartości QTc, płci i genotypie LQT. Do grupy najwyższego ryzyka zaliczono chorych z QTc > 498 ms (z wyjątkiem kobiet z LQT typu 3). Prognostyczne znaczenie wydłużenia QTc > 500 ms zostało potwierdzone następnie m.in. w pracy Sauer i wsp. [11], w której ryzyko NZK u dorosłych pacjentów z LQTS rosło ponad 3-krotnie dla QTc 500–549 ms (w porównaniu z pacjentami z QTc < 500 ms), jeśli jednak QTc wynosiło więcej niż 550 ms ryzyko NZK wzrastało aż 6-krotnie [11]. U opisanej pacjentki wydłużenie QT > 600 ms było okresowe, a w EKG wykonywanych w czasie rutynowych wizyt w poradni QTc zwykle było krótsze niż 500 ms. Ważne jest zatem seryjne przeprowadzanie EKG, a podczas oceny ryzyka NZK przejrzanie całej dokumentacji medycznej pacjenta. Wartość prognostyczna QTc w przewidywaniu zdarzeń sercowych została także potwierdzona w analizie danych z europejskiego rejestru chorych z LQTS i ICD. U pacjentów z QTc > 550 ms istotnie częściej i w krótszym czasie po wszczępieniu ICD występowały wyładowania urządzenia [12]. W zaproponowanej przez autorów tej pracy klasyfikacji ryzyka

M-FACT QTc > 500 ms przypisano 1 pkt, a QTc > 550 ms aż 2 pkt — był to najwyższy punktowany czynnik ryzyka [12].

Choć nie ma danych z dużych badań klinicznych, zgodnie z zaleceniami ESC z 2006 r. wskazaniem do wszczepienia ICD u pacjentów z LQTS jest zatrzymanie krążenia (klasa I) oraz występowanie omdleń i/lub częstoskurcz komorowy mimo stosowania beta-adrenolityków (klasa IIa). Implantacja ICD jest zalecana (klasa IIb) u osób wysokiego ryzyka z rozpoznaniem w badaniach genetycznych LQT typu 2 i 3. Za pacjentów wysokiego ryzyka uznano chorych z QTc > 500 ms [13]. W zaleceniach *Heart Rhythm Society* uwzględniono także występowanie NZK w wywiadzie rodzinnym, brak współpracy z chorym i nietolerancję beta-adrenolityków [14]. Na podstawie analizy danych z rejestru chorych z LQTS z implantowanym ICD autorzy tej pracy zaproponowali rewizję wskazań do wszczepienia ICD, wprowadzając grupę pacjentów bezobjawowych z QTc > 550 ms i innymi czynnikami niestabilności elektrycznej (np. naprzemiennością załamek T) lub innymi wykładnikami wysokiego ryzyka (np. długie pauzy, które mogą predysponować do wystąpienia TdP) [12]. U opisanej chorej podjęto decyzję o wszczepieniu ICD na podstawie istotnego wydłużenia QT i QTc oraz nietolerancji wyższych dawek beta-adrenolityków. Ze względu na hipotonię pacjentka otrzymywała metoprolol w dawce 100 mg/d., choć są stosowane wyższe dawki — 121 mg/d. (1,8 mg/kg/d.) [15]. Po implantacji zaprogramowano długi czas detekcji ICD (biorąc pod uwagę tendencję do samo ograniczającego się charakteru TdP). Wydaje się zatem, że interwencja ICD może być traktowana u tej chorej jako surogat NZK, a decyzja o implantacji ICD była uzasadniona.

Podsumowując, odpowiedź na pytanie, który pacjent z LQTS może być leczony wyłącznie beta-adrenolitykiem, a który wymaga dodatkowo implantacji ICD bywa niezwykle trudna. Ze względu na zmienność QT/QTc w poszczególnych badaniach EKG, ocena ryzyka NZK u osób z LQTS wymaga dokładnej analizy całej dokumentacji medycznej pacjenta, tj. wszystkich dostępnych badań elektrokardiograficznych. Aktualne wskazania do wszczepienia ICD w prewencji pierwotnej nagłej śmierci sercowej w LQTS wydają się niedoskonałe, podejmując decyzję o implantacji ICD u młodej osoby, należy brać pod uwagę ryzyko z nią związane (infekcyjne zapalenie wsierdza na elektrodzie ICD, złamania i przemiesz-

czenie elektrod, nieadekwatne interwencje, burze elektryczne i konsekwencje psychologiczne) [12], a programowanie ICD powinno uwzględniać specyfikę arytmii w LQTS.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-congenital-long-qtsyndrome?source=search_result&search=LQTS&selectedTitle=2~150#H3.
2. Zalecenia dotyczące stosowania rozpoznawczych elektrokardiograficznych. *Kardiologia Polska*, 2010; 68: supl. IV.
3. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. QT interval: how to measure it and what is "normal". *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006; 17: 333–336.
4. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation*, 1991; 84: 1136.
5. Pfammatter JP, Donati F, Dürig P et al. Cardiac arrhythmias mimicking primary neurological disorders: a difficult diagnostic situation. *Acta Paediatr*, 1995; 84: 569.
6. Cerrone M, Priori SG. Routine electrocardiogram and medical history in syncope: a simple approach can identify most high-risk patients. *Europace*, 2009; 11: 1411–1412.
7. Eggeling T, Osterhues HH, Hoehner M et al. Value of Holter monitoring in patients with the long QT syndrome. *Cardiology*, 1992; 81: 107.
8. Lupoglazoff JM, Denjoy I, Berthet M et al. Notched T waves on Holter recordings enhance detection of patients with LQ2 (HERG) mutations. *Circulation*, 2001; 103: 1095.
9. Mönnig G, Eckardt L, Wedekind H et al. Electrocardiographic risk stratification in families with congenital long QT syndrome. *Eur Heart J*, 2006; 27: 2074.
10. Priori, S. G. Schwartz PJ, Napolitano C et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med*, 2003; 348: 1866–1874.
11. Sauer AJ, Moss AJ, McNitt S et al. Long QT syndrome is adults. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49: 329–337.
12. 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: 1272–1282.
13. 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: 2099–2140.
14. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. *Circulation*, 2008; 117: e350–e408.
15. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation*, 2000; 101: 616–623.