

Vrodený syndróm dlhého QT intervalu

MUDr. Jaroslav Tomko^{1,2}, MUDr. Marko Bjelošević^{1,2}, MUDr. Michal Chalupka², MUDr. Viera Illíková, PhD.²

¹Klinika detskej kardiológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského, Bratislava

²Detské kardiocentrum, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, Bratislava

Vrodený syndróm dlhého QT intervalu (z angl. *long QT syndrome* – *LQTS*) je najčastejšie sa vyskytujúcim primárnym kardiálnym arytmiickým syndrómom. Ochorenie sa typicky prejavuje predĺžením korigovaného QT intervalu na elektrokardiograme (EKG), čo môže byť u niektorých jedincov asociované so vznikom malignej komorovej arytmie až náhlým kardiálnym úmrtím. Cieľom tohto článku je poukázať na dôležitosť včasnej diagnostiky LQTS ako nástroja primárnej prevencie náhlej kardiálnej smrti.

Kľúčové slová: vrodený arytmiický syndróm, elektrokardiogram, náhla kardiálna smrť, betablokátory

Congenital long QT syndrome

Congenital long QT syndrome (LQTS) is the most prevalent primary cardiac arrhythmia syndrome. Typical presentation includes prolonged QT interval on electrocardiogram, which can be in some individuals associated with malignant ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. This article emphasizes the importance of setting up an early diagnosis of LQTS as a tool for primary prevention of sudden cardiac death.

Key words: congenital arrhythmia syndrome, electrocardiogram, sudden cardiac death, beta-blockers

Pediatr. prax, 2020;21(3):105-107

Úvod

Vrodený syndróm dlhého QT intervalu je primárnym kardiálnym arytmiickým syndrómom, pre ktorý je charakteristické predĺženie fázy komorovej myokardiálnej repolarizácie. Na povrchovom EKG sa manifestuje ako predĺženie korigovaného QT intervalu (QTc). Jedinci s LQTS sú ohrození vznikom malignej komorovej arytmie, ktorá v niektorých prípadoch vedie k náhlej kardiálnej smrti (z angl. *sudden cardiac death* – SCD). Stanovenie včasnej diagnózy je esenciálne, pretože cieľná terapia vedie k významnej redukcii symptómov a významnému zníženiu mortality pacientov s LQTS.

Prevalencia

Príbližný výskyt vrodeného LQTS priniesli dáta z veľkej talianskej multicentrickej prospektívnej štúdie, ktorá zahŕňala okolo 43 000 novorodencov. Prevalencia ochorenia bola v tejto štúdii stanovená na 1 : 2 500, čím môžeme tento syndróm zaradiť medzi zriedkavé choroby (1). Medzi prítomnosťou LQTS v subpopulácii mužského a ženského pohlavia neexistujú významné rozdiely.

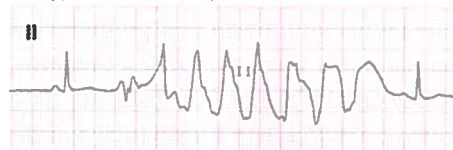
Genetický podklad a mechanizmus vzniku arytmie

Vrodený LQTS zaraďujeme medzi tzv. genetické arytmie. Príčinou vzniku ochorenia je mutácia aspoň v jednom

z génov, ktoré kódujú proteíny podieľajúce sa na správnej funkcii rôznych iónových kanálov kardiomyocytov. Do dnešného dňa bolo identifikovaných celkovo 17 génov asociovaných s vrodeným LQTS. Vo väčšine prípadov sa stretávame s autozomálne dominantnou dedičnosťou. Výskyt *de novo* mutácií sa odhaduje iba u 5 – 10 % pacientov (2).

Abnormálne fungujúci proteín má za následok dysfunkciu iónového kanála vedúcu k predĺženiu fázy repolarizácie komorovej svaloviny srdca. Predĺžená repolarizácia sa manifestuje na EKG ako dlhý QTc interval (QT interval korigovaný na frekvenciu srdca). Za určitých provokujúcich podmienok a priamoúmerne hodnote predĺženia QTc intervalu môžu u pacientov s vrodeným LQTS vzniknúť ektopické komorové vzruchy, ktoré sú schopné mechanizmom R na T fenoménu iniciovať vznik polymorfnej komorovej tachykardie typu „torsades de

Obrázok 1. Iniciácia vzniku komorovej tachykardie typu „torsades de pointes“



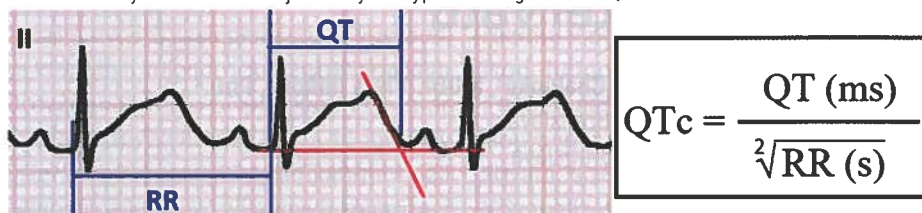
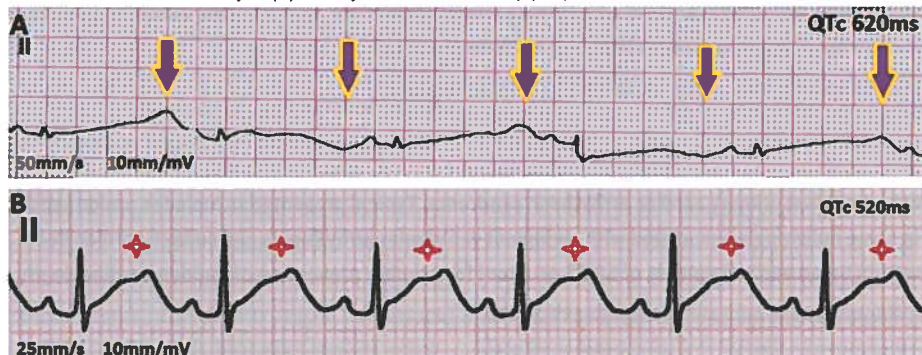
pointes“, ktorá niekedy prechádza do komorovej fibrilácie (obrázok 1).

Klasifikácia

Vrodený LQTS delíme do jednotlivých podskupín podľa genotypizácie patologických mutácií. Rozlišujeme tzv. majoritné gény (KCNQ1, KCNH2, SCN5A) a minoritné gény. Je vhodné označovať konkrétnym číslom iba subtypy, ktoré sú asociované s mutáciou v majoritnom gène. V prípade mutovaného minoritného génu sa daná podskupina označuje ako LQTS asociovaný s konkrétnym génom. Klasifikáciu vrodeného LQTS prezentuje tabuľka 1.

Tabuľka 1. Rozdelenie syndrómu dlhého QT intervalu

Gén	Prevalencia	Gén	Prevalencia
Majoritné gény		Minoritné gény	
KCNQ1 (LQTS 1)	40 – 55 %	KCNE1	< 1 %
KCNH2 (LQTS 2)	30 – 45 %	KCNE2	< 1 %
SCN5A (LQTS 3)	5 – 10 %	KCNJ5	< 1 %
Minoritné gény		SCN4B	< 1 %
AKAP9	< 1 %	SNTA1	< 1 %
CALM1	< 1 %	TRDN	< 1 %
CALM2	< 1 %	KCNJ2	< 1 %
CALM3	< 1 %	ANK2	< 1 %
CAV3	< 1 %	CACNA1C	< 1 %

Obrázok 2. Využitie Bazettovej formuly na výpočet korigovaného QT intervalu**Obrázok 3.** Alternans vlny T (A) a dvojvrcholová vlna T (B) u pacientov s LQTS

Klinická manifestácia

Vrodený syndróm dlhého QT intervalu sa môže klinicky prejavíť v ktoromkoľvek veku. Pri prenátálnom ultrazvukovom vyšetrení plodu môže na diagnózu upozorniť nález sinusovej bradykardie, atrioventrikulárnej blokády 2. stupňa, komorovej tachykardie či hydropsu plodu bez zjavnej príčiny. Limitáciou ultrazvukového vyšetrenia je neschopnosť určenia QTc intervalu.

Odhaduje sa, že syndróm dlhého QT intervalu sa podieľa na syndróme náhleho úmrtia do 5 až 10 % (3).

Asi štvrtina pacientov s LQTS udáva v čase prvého vyšetrenia v terciárnom centre prítomnosť klinickej symptomatológie. Prvé príznaky ochorenia sa typicky prejavujú okolo 12. roku života, avšak ich výskyt je ovplyvnený mutáciou v konkrétnom gène a jej závažnosťou, ktorá môže byť variabilná. Najčastejšie sa stretávame s prítomnosťou presynkopy a synkopy (v 80 % prípadov) v kontexte fyzickej a emocionálnej záťaže. Niekedy sa malígna komorová arytmia môže klinicky manifestovať ako tonicko-klonické kŕče, ktoré vznikajú pri nedostatočnom srdcovom výdaji a hypoxii mozgového tkaniva. Preto môžu byť niektoré deti mylne liečené ako epileptické záchvaty bez korelácie na eeg zázname. Srdcové zastavenie sa u pacientov s LQTS vyskytuje v približne 12 % prípadov. U každého dieťaťa s odvrátenou náhlou kardiálnou smrťou sa musia realizovať opakované

12-zvodové ekg záznamy so zameraním sa na dĺžku QTc intervalu (4).

Diagnostika

Diagnóza vrodeného syndrómu dlhého QT intervalu sa stanoví v prípade, ak:

- 1) je Schwartzovo skóre viac ako 3 body alebo
- 2) má pacient dokázanú patologickú mutáciu v gène asociovanom s LQTS, alebo
- 3) je na opakovaných 12-zvodových ekg záznamoch nameraný QTc interval viac ako 460 ms u prepupertálneho dieťaťa, viac ako 470 ms u postpubertálneho chlapca a viac ako 480 ms u postpubertálneho dievčaťa (5).

V diagnostike LQTS zohráva dôležitú úlohu dôkladná rodinná a osobná anamnéza, opakované 12-zvodové ekg záznamy, 24-hodinový ekg holter, záťažové ekg vyšetrenie a genetický dôkaz patologických mutácií.

V rodinnej anamnéze sa zameriavame na výskyt náhleho kardiálneho úmrtia v mladom veku, utopenia, autonehody, synkopy, vrodené hluchoty a implantácie kardioverter-defibrilátora. V osobnej anamnéze pátrame po presynkopálnych a synkopálnych stavoch, tonicko-klonických kŕčoch, hluchote a prekonanej kardiopulmonálnej resuscitácii.

Veľmi dôležitým faktorom je výskyt arytmií na ekg zázname. V prvom rade hodnotíme dĺžku QT intervalu, ktorý meriame od začiatku QRS komplexu po koniec T vlny najlepšie vo zvode II alebo V5 v rozmedzí

Tabuľka 2. Schwartzovo skóre (6)

Elektrokardiografické nálezy	Body
A. QTc* interval	
> 480 ms	3
460 – 479 ms	2
450 – 459 ms (u mužov)	1
B. QTc* v 4. minúte zotavovacej fázy počas ergometrie > 480 ms	1
C. torsades de pointes**	2
D. alternans T vlny	1
E. dvojvrcholová T vlna v aspoň 3 zvodoch	1
F. nízke priemerné frekvencie (pod 2. percentilom)	0,5
Osobná anamnéza	
A. synkopa**	
pri stresujúcom podnete	2
bez stresujúceho podnetu	1
B. vrodená hluchota	0,5
Rodinná anamnéza	
A. rodinný príslušník s dokázaným LQTS***	1
B. náhla nevysvetlená kardiálna smrť u priameho člena rodiny vo veku < 30 rokov***	0,5

< 1 bod = nízke riziko diagnózy LQTS

1,5 – 3 body = stredné riziko diagnózy LQTS

≥ 3,5 bodu = vysoké riziko diagnózy LQTS

*QTc kalkulované pomocou Bazettovej formuly,

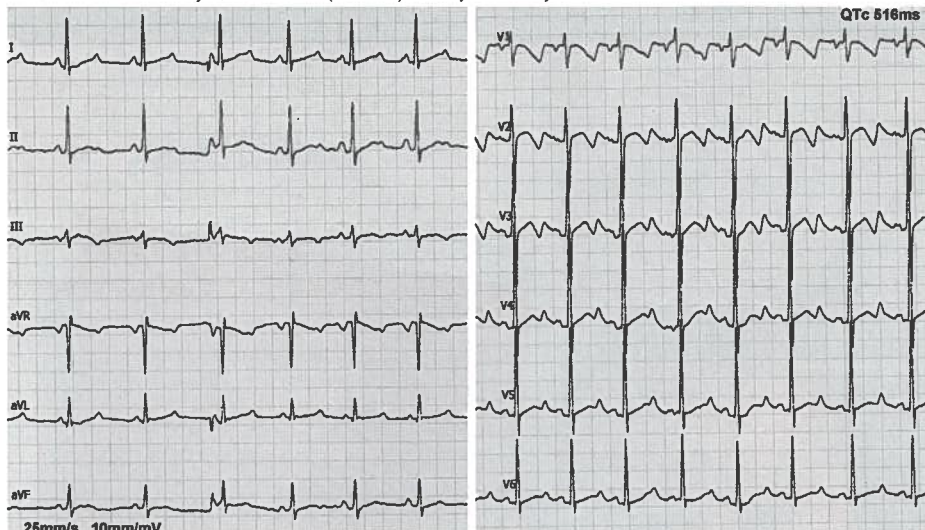
vzájomne sa vylučujúce, *ten istý člen sa nemôže počítať do oboch kategórií

srdcovej frekvencie od 60 do 100 úderov za minútu. Na výpočet korigovaného QT intervalu používame tzv. Bazettovu formulu. Princíp stanovenia QTc intervalu ukazuje obrázok 2. Okrem dôsledného merania QTc intervalu si všimame prítomnosť sinusovej bradykardie, tvar T vlny a výskyt komorových porúch rytmu. Ambulantné monitorovanie ekg záznamu má prínos najmä v stanovení množstva a komplexnosti komorových porúch rytmu. Počas záťažového ekg vyšetrenia hodnotíme výskyt komorových porúch rytmu provokovaných záťažou, skracovanie absolútnej hodnoty QT intervalu a dĺžku QTc intervalu v 4. minúte zotavovacej fázy (obrázok 3).

Po dôkladnej anamnéze a uskuotočnených vyšetreniach pristupujeme ku kalkulácii Schwartzovho skóre (tabuľka 2).

Terapia

Napriek variabilite klinickej symptomatológie u pacientov s vrodeným LQTS zostávajú zásady liečby rovnaké pre všetkých pacientov. Základ terapie tvoria režimové opatrenia. Za najdôležitejší krok sa považuje vyhýbanie sa liekom, ktoré sú schopné v štandardných dávkovaniach predĺžovať QT interval a tým potenciovať vznik malígnych porúch komorového rytmu. Zoznam liekov predlžujúcich QT interval

Obrázok 4. Predĺžený QTc interval (516 ms) s dvojvrcholovými T vlnami

sa pravidelne aktualizuje a je dostupný na webovej stránke www.crediblemeds.org po bezplatnom prihlásení.

Názory expertov na profesionálne športovanie u pacientov s diagnózou LQTS sa rozchádzajú. Podľa recentných európskych odborných odporúčaní pre športovú činnosť z roku 2005 predstavuje diagnóza vrodeného LQTS absolútnu kontraindikáciu profesionálneho športovania. V Spojených štátoch amerických je prístup k tejto problematike o niečo miernejší, avšak za cenu prísnych preventívnych opatrení (napr. vlastný externý automatický defibrilátor).

Každý pacient s vrodeným syndrómom dlhého QT intervalu je indikovaný na liečbu betablokátorom, pretože táto terapia signifikantne znižuje mortalitu následkom komorových porúch srdcového rytmu. V praxi sa najviac osvedčili neselektívne betablokatory, najmä propranolol a nadolol.

U pacientov po odvrátenej náhlej kardiálnej smrti a u pacientov, u ktorých napriek režimovým opatreniam a užívaniu maximálnej tolerovanej dávky betablokatória pretrvávajú poruchy komorového rytmu, je indikovaná implantácia kardioverter-defibrilátora (7).

Kazuistika

7-ročnú pacientku po úspešnej kardiopulmonálnej resuscitácii pre komorovú fibriláciu preložili do Detského kardiocentra v Bratislave pre suspektný vrodený LQTS. V rodinnej a osobnej anamnéze sa nezistili žiadne pozoruhodnosti. Posledný týždeň pred život ohrozujúcou udalosťou malo dieťa

infekciu horných dýchacích ciest so subfebrilitami. Na tlmenie teploty a kašľa užívala lieky s obsahom ibuprofenu a pseudoefedrínu. Klinický stav dieťaťa sa zlepšoval. Ráno začul pacientkin brat plač dieťaťa a privola rodičov, ktorí našli dcéru v bezvedomí, pomočenú a chrčivo dýchajúcu. Ihneď zavolať tiesňovú linku 112. Otec so synom podľa telefonických inštrukcií podávali laickú prvú pomoc. Po príchode lekárov dieťa nedýchalo, na ekg zázname bola prítomná komorová fibrilácia, ktorá sa po jednom defibrilačnom výboji zvertovala do sínusového rytmu a následne bolo dieťa prevezené na oddelenie intenzívnej medicíny. Celkový čas resuscitácie bol cca 13 minút. Pre poruchu vedomia bolo dieťa intubované s následnou umelou pľúcnou ventiláciou (UPV). Na CT mozgu sa nedokázali hemoragické a edematózne zmeny. Pri odpájaní z UPV sa na monitore zaznamenali početné komorové extrasystoly. Z toho dôvodu bolo konzultované arytmologické pracovisko detského kardiocentra, ktoré po zhodnotení ekg záznamu vyslovilo podozrenie na vrodený syndróm dlhého QT intervalu. Opakované ekg záznamy potvrdili patologicky predĺžený QTc interval (obrázok 4). Počas hospitalizácie bolo dieťa nastavené na liečbu propranololom a na sekundárnu prevenciu náhlej kardiálnej smrti malo implantovaný kardioverter-defibrilátor (ICD). Genetickým vyšetrením sa dokázala mutácia v gène KCNH2. Počas dvojročného sledovania od implantácie ICD je dieťa bez neurologického deficitu a recidívy komplexných komorových porúch srdcového rytmu.

Kazuistika upozorňuje na *de novo* mutáciu u 7-ročného dieťaťa s negatívnou rodinnou a osobnou anamnézou, u ktoré-

ho sa syndróm vrodeného LQTS prvýkrát manifestoval vznikom komorovej fibrilácie (možný súvis s užívaním pseudoefedrínu) s odvrátenu náhlou kardiálnou smrťou.

Záver

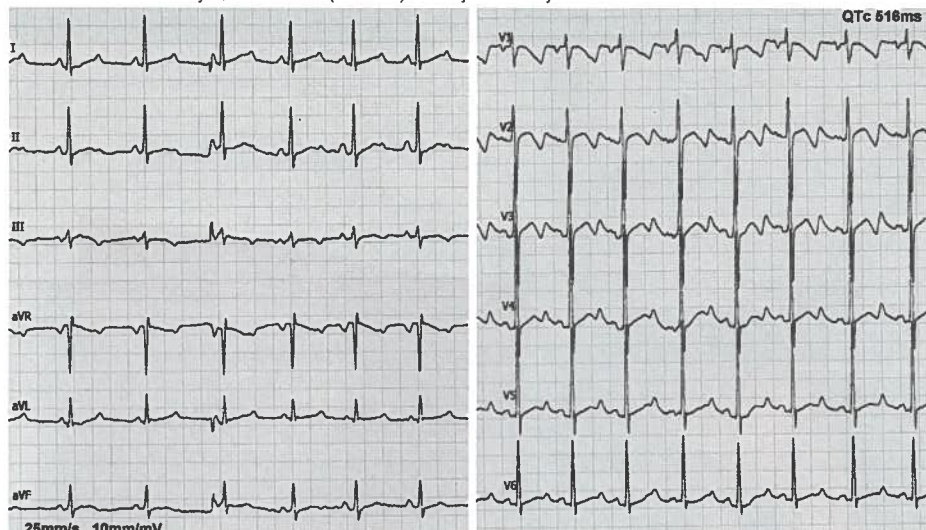
Vrodený syndróm dlhého QT intervalu je najčastejší primárny arytmiálny syndróm. Na potenciálnu diagnózu treba myslieť pri synkopálnom stave asociovanom s fyzickým a emocionálnym podnetom, anamnéze odvrátenej náhlej kardiálnej smrti či tonicko-klonických kŕčov bez korelátu na eeg zázname. Dôležitosť poznania tohto syndrómu lekárom prvého kontaktu a následné odoslanie pacienta na vyšetrenie k detskému kardiológovi zlepšuje kvalitu života pacientov s LQTS. Každé dieťa by po odvrátenej náhlej kardiálnej smrti neznámej etiológie malo absolvovať kardiologické, resp. arytmologické vyšetrenie. Skoré stanovenie diagnózy môže zachrániť život dieťaťa.

Literatúra

1. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. Prevalence of the Congenital Long QT Syndrome. *Circulation*. 2009;120(18):1761-7.
2. Ackerman MJ, Schwartz PJ. Congenital long QT syndrome: Pathophysiology and genetics [online]. Wolters Kluwer, 2019. Available from: <UpToDate: <https://www.uptodate.com/contents/congenital-long-qt-syndrome-pathophysiology-and-genetics>>. Accessed March 1, 2020.
3. Schwartz PJ, Ackerman MJ. Congenital long QT syndrome: Epidemiology and clinical manifestations [online]. Wolters Kluwer, 2019. Available from: <UpToDate: <https://www.uptodate.com/contents/congenital-long-qt-syndrome-epidemiology-and-clinical-manifestations>>. Accessed March 1, 2020.
4. Rohatgi RK, Sugrue A, Bos JM, et al. Contemporary Outcomes in Patients With Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(4):453-62.
5. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-867.
6. Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long-QT syndrome: from genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(4):868-77.
7. Illíková V, Bjelošević M, Olejník P, et al. Manažment pacientov s rizikom náhlej kardiálnej smrti. *Čes-slov Pediat*. 2018;73(5):296/303.

MUDr. Jaroslav Tomko
Klinika detskej kardiológie LF UK
Limbová 1, 833 01 Bratislava
jaroslavtomko.jt@gmail.com



Obrázok 4. Predĺžený QTc interval (516 ms) s dvojvrcholovými T vlnami

sa pravidelne aktualizuje a je dostupný na webovej stránke www.crediblemeds.org po bezplatnom prihlásení.

Názory expertov na profesionálne športovanie u pacientov s diagnózou LQTS sa rozchádzajú. Podľa recentných európskych odborných odporúčaní pre športovú činnosť z roku 2005 predstavuje diagnóza vrodeného LQTS absolútnu kontraindikáciu profesionálneho športovania. V Spojených štátoch amerických je prístup k tejto problematike o niečo miernejší, avšak za cenu prísnych preventívnych opatrení (napr. vlastný externý automatický defibrilátor).

Každý pacient s vrodeným syndrómom dlhého QT intervalu je indikovaný na liečbu betablokátorom, pretože táto terapia signifikantne znižuje mortalitu následkom komorových porúch srdcového rytmu. V praxi sa najviac osvedčili neselektívne betablokátoxy, najmä propranolol a nadolol.

U pacientov po odvrátenej náhlej kardiálnej smrti a u pacientov, u ktorých napriek režimovým opatreniam a užívaniu maximálnej tolerovanej dávky betablokátoru pretrvávajú poruchy komorového rytmu, je indikovaná implantácia kardioverter-defibrilátora (7).

Kazuistika

7-ročnú pacientku po úspešnej kardiopulmonálnej resuscitácii pre komorovú fibriláciu preložili do Detského kardiocentra v Bratislave pre suspektný vrodený LQTS. V rodinnej a osobnej anamnéze sa nezistili žiadne pozoruhodnosti. Posledný týždeň pred život ohrozujúcou udalosťou malo dieťa

infekciu horných dýchacích ciest so subfebrilitami. Na tlmenie teploty a kašľa užívala lieky s obsahom ibuprofenu a pseudoefedrinu. Klinický stav dieťaťa sa zlepšoval. Ráno začul pacientkin brat plač dieťaťa a privolať rodičov, ktorí našli dcéru v bezvedomí, pomôcenu a chrčivo dýchajúcu. Ihneď zavolať tiesňovú linku 112. Otec so synom podľa telefonických inštrukcií podávali laickú prvú pomoc. Po príchode lekárov dieťa nedýchalo, na ekg zázname bola prítomná komorová fibrilácia, ktorá sa po jednom defibrilačnom výboji zvertovala do sinusového rytmu a následne bolo dieťa prevezené na oddelenie intenzívnej medicíny. Celkový čas resuscitácie bol cca 13 minút. Pre poruchu vedomia bolo dieťa intubované s následnou umelou pľúcnou ventiláciou (UPV). Na CT mozgu sa nedokázali hemoragické a edematózne zmeny. Pri odpájaní z UPV sa na monitore zaznamenali početné komorové extrasystoly. Z toho dôvodu bolo konzultované arytmologické pracovisko detského kardiocentra, ktoré po zhodnotení ekg záznamu vyslovilo podozrenie na vrodený syndróm dlhého QT intervalu. Opakované ekg záznamy potvrdili patologicky predĺžený QTc interval (obrázok 4). Počas hospitalizácie bolo dieťa nastavené na liečbu propranololom a na sekundárnu prevenciu náhlej kardiálnej smrti malo implantovaný kardioverter-defibrilátor (ICD). Genetickým vyšetrením sa dokázala mutácia v gène *KCNH2*. Počas dvojročného sledovania od implantácie ICD je dieťa bez neurologického deficitu a recidívy komplexných komorových porúch srdcového rytmu.

Kazuistika upozorňuje na *de novo* mutáciu u 7-ročného dieťaťa s negatívnou rodinnou a osobnou anamnézou, u ktoré-

ho sa syndróm vrodeného LQTS prvýkrát manifestoval vznikom komorovej fibrilácie (možný súvis s užívaním pseudoefedrinu) s odvrátenou náhlou kardiálnou smrťou.

Záver

Vrodený syndróm dlhého QT intervalu je najčastejší primárny arytmiálny syndróm. Na potenciálnu diagnózu treba myslieť pri synkopálnom stave asociovanom s fyzickým a emocionálnym podnetom, anamnéze odvrátenej náhlej kardiálnej smrti či tonicko-klonických kŕčov bez korelátu na eeg zázname. Dôležitosť poznania tohto syndrómu lekárom prvého kontaktu a následné odoslanie pacienta na vyšetrenie k detskému kardiológovi zlepšuje kvalitu života pacientov s LQTS. Každé dieťa by po odvrátenej náhlej kardiálnej smrti neznámej etiológie malo absolvovať kardiologické, resp. arytmologické vyšetrenie. Skoré stanovenie diagnózy môže zachrániť život dieťaťa.

Literatúra

1. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. Prevalence of the Congenital Long QT Syndrome. *Circulation*. 2009;120(18):1761-7.
2. Ackerman MJ, Schwartz PJ. Congenital long QT syndrome: Pathophysiology and genetics [online]. Wolters Kluwer, 2019. Available from: <UpToDate: <https://www.uptodate.com/contents/congenital-long-qt-syndrome-pathophysiology-and-genetics>>. Accessed March 1, 2020.
3. Schwartz PJ, Ackerman MJ. Congenital long QT syndrome: Epidemiology and clinical manifestations [online]. Wolters Kluwer, 2019. Available from: <UpToDate: <https://www.uptodate.com/contents/congenital-long-qt-syndrome-epidemiology-and-clinical-manifestations>>. Accessed March 1, 2020.
4. Rohatgi RK, Sugrue A, Bos JM, et al. Contemporary Outcomes in Patients With Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(4):453-62.
5. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-867.
6. Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long-QT syndrome: from genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(4):868-77.
7. Illíková V, Bjelošević M, Olejník P, et al. Manažment pacientov s rizikom náhlej kardiálnej smrti. *Čes-slov Pediat*. 2018;73(5):296/303.

MUDr. Jaroslav Tomko
Klinika detskej kardiológie LF UK
Limbová 1, 833 01 Bratislava
jaroslavtomko.jt@gmail.com

