

SINDROMUL QT PRELUNGIT

Prof. Dr. V. Popescu

Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu“, București

REZUMAT

Lucrarea prezintă sindromul QT prelungit; se trec în revistă: • definiția; • etiologia (*genetică*: sindromul Jervell și Lange-Nielsen; sindromul Romano-Ward și *câștigată* dominată de o serie de medicamente și de anomaliile electroliților – hipokalemie, hipocalcemie și hipomagnezemie); • manifestările clinice; • aspectul ECG caracteristic; • genetica; • diagnosticul; • terapia și măsurile preventive (restricția sporturilor competitive, evitarea factorilor *trigger* – medicamente, zgomote, situații emoționale, deshidratare)

Cuvinte cheie: Sindromul QT prelungit; copil

ABSTRACT

Prolonged QT syndrome

This article presents: • definition; • etiology (either *hereditary* Jervell-Lange-Nielsen syndrome and Romano-Ward syndrome or *acquired* medication and electrolyte abnormalities such as hypokalemia, hypocalcemia and hypomagnesemia); • clinical manifestations (syncope episodes, sudden death, SIDS, incidents of near-drowning or milder symptoms such as diaphoresis, palpitations or lightheadedness); • abnormalities EKG – QT interval prolongation, prominent U waves, T-wave alternans and ventricular dysrhythmies; • genetics; • diagnosis; • therapy and prevention.

Key words: Prolonged QT syndrome; children

I. DEFINIȚIE

Sindromul QT prelungit (*prolonged QT syndrome* sau *long QT syndrome* – LQTS) se definește ca o tulburare a repolarizării ventriculare, caracterizată prin prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă.

II. ETIOLOGIE

Intervalul QT_c* este considerat patologic prelungit la valori de 0,45 secunde în primele 6 luni de viață și peste 0,44 secunde după această vârstă. LQTS poate fi ereditar (genetic) sau câștigat.

Formele genetice sunt reprezentate de:

- sindromul Jervell și Lange-Nielsen (SJLN) cu transmitere autozomal recesivă, în care QT lung se asociază cu surditate neurosenzorială congenitală;
- sindromul Romano-Ward (SRW), cu transmitere autozomal dominantă, formă care nu se asociază cu surditate. Formele genetice de LQTS sunt provocate de mutații ale genelor care controlează formarea potențialului de acțiune cardiac. Ele codifică proteinele care formează canale ionice la nivelul membranei celulare străbătute de fluxurile de sodiu și potasiu. Disfuncția acestor canale prelungeste repolarizarea potențialului de acțiune conducând la apariția QT prelungit pe ECG și la riscul de aritmie prin postpotențiale precoce.

III. INCIDENȚĂ

LQTS congenital, care este frecvent prezent la copil, are o incidență estimată la 1/10000-1/15000 și este responsabil de 3000-4000 de cazuri de moarte subită în fiecare an în USA. Pacienții cu tipul câștigat de LQTS este prezent de obicei în decada a 5-a – a 6-a de viață (Schwartz și colab, 1975). Cele mai comune cauze ale tipului câștigat de LQTS sunt medicamentele (tabelul 1).

IV. TABLOU CLINIC

Manifestările clinice în LQTS pot apărea precoce, din primele zile sau săptămâni de viață, sau tardiv la

Tabelul 1

Medicamente care prelungesc intervalul QT

- Antiaritmice (clasele 1 A și 3)
- Antiemetice (Droperidol)
- Antifungice (Ketoconazol, Fluconazol)
- Antihistaminice (Astemizol, Terfenidol)
- Antibiotice și chimioterapice (Ampicilină, Eritromicină, Trimetoprim-Sulfametoxazole, Antracicline-Doxurubicina)
- Antipsihotice (Haloperidol, Risperidone)
- Hipnotice (Cloralhidrat)
- Insecticide organofosforate
- Fenotiazine (Thioridazine)
- Agenți promotilitate intestinală (Cisapride)
- Antidepresoare triciclice (Amitriptyline)
- Anorexigene (Prenilamine)
- Hipolipemiente (Probucool)
- Medicamente cardioactive (Chinină, Procainamidă, Disopiramidă, Sotalol, Amiodaronă, Bepridil)

* QT_c = QT / vRR

vârsta medie a adultului. Cel mai frecvent, simptomele apar la copil între 9 și 15 ani, în medie la 9 ani la băieți și la 14 ani la fete: simptomele apar prin episoade recurente de presincopă sau sincopă francă (Garson și colab, 1993). Din pacienții cu LQTS câștigat 60% sunt simptomatici la stabilirea diagnosticului (Ackerman, 1998). Episoadele sincopale sunt frecvent precipitate de emoții intense, activitate fizică intensă sau zgomote puternice. Episoadele sincopale pot fi eronat interpretate ca manifestări convulsivante, deoarece ele pot fi însoțite de pierderea conștienței, mișcări tonico-clonice și dezorientare reziduală temporară, ca urmare a acestui eveniment. Revenirea spontană a conștienței urmează de obicei episodul sincopal, dar disritmia are potențial posibil de a „degenera” în fibrilație ventriculară și moarte subită. Aproximativ 10% din copiii cu LQTS se prezintă cu tablou de moarte subită, copiii de vârstă mică având un mai mare risc de deces brusc (Moss, 1986). LQTS se poate prezenta la sugar ca SIDS (*sudden infant death syndrome*), iar la copilul mare ca un incident de *near-drowning* (*aproape înecat* sau *aproape mort*). Copiii cu LQTS pot de asemenea să prezinte simptome mai puțin severe ca transpirații, palpitații sau amețeli (Doniger și Sharieff, 2006).

Când pacientul se prezintă cu tablou de sincopă, o serie de factori trebuie luați în discuție ca semne de avertizare a unei boli cardiace sau morți subite potențiale. Sincopa care apare cu ocazia unui efort este aproape întotdeauna un semn de augur nefavorabil. Factorii de risc cei mai puternici pentru dezvoltarea unei disritmii maligne sau a unei morți subite includ un istoric de sincopă.

Disritmia caracteristică a LQTS este o tahicardie ventriculară polimorfă, cunoscută ca *torsada vârfurilor*, intermediară între fibrilația/flutterul ventricular și tahicardia ventriculară apărută la acești pacienți. Torsada vârfurilor se caracterizează prin torsiunea undelor R în cursul accesului de tahicardie în jurul liniei izoelectrice, cu o periodicitate de 5-10 complexe QRS lărgite. Fusurile de complexe QRS sunt patognomonice prin alternanța regulată a vârfurilor (dacă într-un fus vârfurile complexului vor fi orientate în sus, în următorul vor fi orientate în jos). Mecanismul de producere este reprezentat de apariția postpotențialelor precoce (*trigger*) favorizată de tahicardie și de stimularea simpatică. În marea majoritate a cazurilor torsada vârfurilor apare în LQTS.

LQTS trebuie luat în discuție și o ECG trebuie efectuată la orice pacient ce prezintă un istoric sugestiv, ce include: rudele de gradul întâi ale purtătorilor cunoscuți cu LQTS, istoric familial de sincopă, convulsii, moarte subită, SIDS, o convulsie de cauză necunoscută sau un caz neexplicat de „near-drowning” („aproape înecat”, „mort”). Alți factori de risc includ

surditatea congenitală sau bradicardia la sugari. Manifestările sugestive de episoade sincopale includ pe acelea declanșate de emoții, eforturi mari sau *stress* sau acelea asociate cu dureri toracice sau palpitații.

Intervalul QT trebuie „măsurat”/determinat manual, în derivația a-II-a, fiind acceptat ca având cea mai mare acuratețe. Intervalul QT corectat (QT_c) se calculează utilizând formula Bazett (1920) ($QT_c = QT/\sqrt{RR}$). Pentru o acuratețe crescută, trei intervale QT consecutive și trei intervale precedente RR consecutive trebuie determinate și stabilită o medie aritmetică. În practica actuală intervalul QT_c se socotește prelungit la valoare de ≥ 460 ms. O valoare a QT_c între 420 și 460 ms este considerată la granița normalului și justifică o evaluare suplimentară (Miller și colab, 2001; Schwartz și colab, 1993). Deși ECG efectuate automat calculează QT și QT_c la pacienții care au un istoric sugestiv, o ECG cu calculul manual de QT_c trebuie efectuată deoarece calculul computerizat adesea nu prezintă acuratețe. Dacă diagnosticul de LQTS este suspectat dar *screening-ul* ECG nu este cu valoare diagnostică, creșterea activității simpatică – cum ar fi posibil prin manevre vagale – poate declanșa anomalii pe traseul ECG. Aceste anomalii pot include: prelungirea intervalului QT, unde U proeminente, unde T alternând și disritmii ventriculare.

V. GENETICĂ

LQTS este determinat de mutația a 4 gene identificate: QTL_1 , QTL_2 , QTL_3 , QTL_5 . Gena pentru lăcașul 4 (QTL_4 , 4q25-27) nu a fost încă identificată. Sindromul Jervell și Lange-Nielsen apare când ambii părinți au gene $KVQTL_1$ sau $KCNE_1$ anormale (copiii afectați vor fi homozigoți în 25% din cazuri și heterozigoți la 50%). Heterozigoții vor avea sindrom Romano-Ward pentru apariția surdității fiind necesară prezența în doză dublă a genei mutante.

VI. DIAGNOSTIC

Diagnosticul de LQTS se susține pe baza intervalului QT prelungit cu ocazia efectuării ECG (figurile 1 și 2); este posibil la 60-70% dintre bolnavi. La 30-40% dintre cei cu LQTS, intervalul QT este normal sau la limita superioară a normalului. Se recomandă, de asemenea, repetarea altor ECG la același pacient, examinare ECG la părinți și frați; ECG la efort; ECG-Holter.

VII. TRATAMENT

Pacienții cu LQTS pot necesita tratamente de urgență. Pacienții cu un episod de tahicardie ventriculară

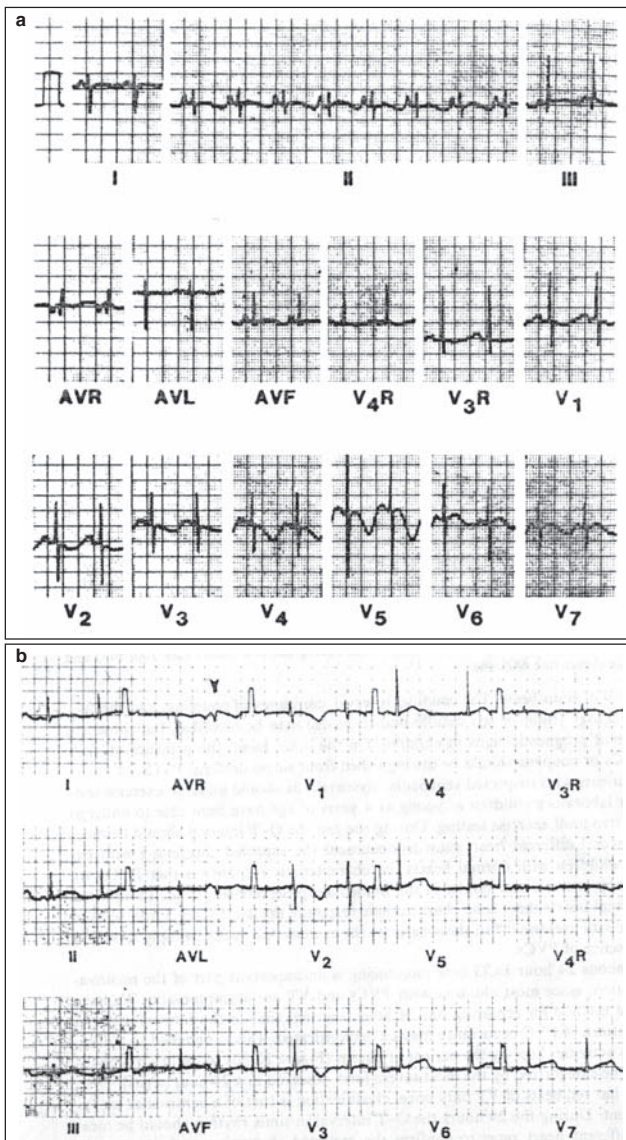


Figura 1

a. ECG la un copil în vârstă de 9 zile cu tahicardie ventriculară recurentă și cu auzul aparent normal. Undele T sunt bizare și prelungite. Intervalul Q-T este (de cel puțin) 0,44 sec, dar nu poate fi calculat exact, deoarece în unele conduceri unda T nu a revenit la linia de bază când polarizarea atrială a început. Intervalul P-R este, de asemenea, prelungit (0,14 sec). Un artefact este prezent în mijlocul conducerii 2.

b. ECG la un copil de 12 ani cu un istoric de sincopă recurentă și surditate. O undă U separată, de amplitudine înaltă, este înregistrată în conducerea toracică stângă. Durata QTU este 0,65 sec. O singură PVC (conracție ventriculară prematură) este înregistrată (săgeata) (după A. Garson jr).

polimorfă sau cu torsada vârfurilor de origine necunoscută trebuie să primească magneziu (25-50 mg/kg i.v., maxim 2 g). Se vor determina electroliții serici și la nevoie se va efectua un screening toxicologic. Beta-blocanții pot fi utili pentru suprimarea „valurilor“ de

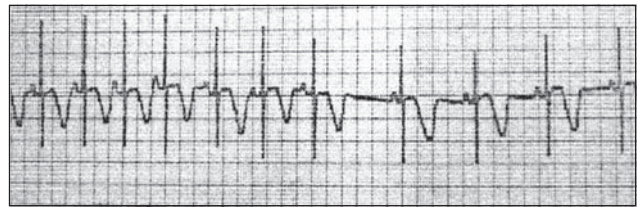


Figura 2

ECG înregistrată la finele unui efort, la un copil în vârstă de 10 ani cu auzul normal. Intervalul Q-T este de 0,46 sec. atât în cursul efortului (alura ventriculară = 100/minut) cât și după efort (alura ventriculară = 66/minut) (după A. Garson jr).

catecolamine și a oricăror activități disritmice următoare. Pacienții cu tahicardie ventriculară recurentă pot necesita un *pacemaker* ventricular temporar.

Orice pacient care are un istoric compatibil, o prelungire a intervalului QT peste limitele de graniță ale normalului (420-460 ms) cu prezența de simptome sau cu un sindrom de LQT identificat trebuie să fie adresat unui cardiolog pentru continuarea *management*-ului. Internarea este rezervată pacienților simptomatici sau care prezintă o compromitere a funcției cardiace.

Terapia are ca obiectiv reducerea activității simplice a cordului, fie farmacologic, fie chirurgical.

Beta-blocantele sunt recomandate, în general, ca terapie de alegere inițială, fiind demonstrate pentru acțiunea eficientă de eradicare a disritmici la 60% din pacienți și de scădere a mortalității de la 71% la pacienții netratați la 6% la cei tratați (Schwartz și colab, 1995; Schwartz, 1985). Cel mai utilizat beta-blocant este *propranololul* (2-4 mg/kg/zi, maximum 60 mg/zi) și *nadololul* (0,5-1 mg/kg/zi, maximum 2,5 mg/kg/zi). Pacienții cu astm sever, la care β -blocanții sunt contraindicați, sunt candidați la instituirea unui *pacemaker*.

Odată ce un pacient este diagnosticat cu LQTS, se va efectua o ECG la toți membrii familiei. Celor afectați li se va restrânge activitatea sportivă competitivă, dar nu sporturile recreative.

Pacienții trebuie educați pentru a evita factorii „trigger“ (cum ar fi unele medicamente – a se vedea tabelul 1), zgomotele puternice, situațiile de *stress* emoțional și deshidratarea. Datorită unui risc crescut de evenimente cardiace posibile, membrii familiei și prietenii apropiați (*close friends*) trebuie instruiți în ceea ce privește resuscitarea cardio-pulmonară (CPR – *cardiopulmonary resuscitation*) și chiar în ceea ce privește necesitatea achiziției unui defibrilator extern automat (AED = *automated external defibrillations*) la domiciliul pacientului.

BIBLIOGRAFIE

1. **Ackerman M** – The long QT syndrome: ion channel diseases of the heart. *Mayo Clin Proc*, 1998, 73, 250-269.
2. **Bazett H** – An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart*, 1920, 7, 353-370.
3. **Dessertenne F** – La tachycardia ventriculaire a deux foyers opposes variables [Ventricular tachycardia with 2 variable opposing foci]. *Arch Mal Coeur*, 1966, 59, 263-272.
4. **Doniger Stephanie J, Sharieff Ghazala O** – Pediatric dysrhythmias. *Pediatr Clin N Am*, 2006, 53, 85-105.
5. **Garson A, Dick M, Fournier A et al** – The long QT syndrome. *Am Heart J*, 1975, 89, 378-390.
6. **Gillette PC, Garson A jr** – Pediatric Cardiac Dysrhythmias, 324, Grunce & Straton, New York, 1981.
7. **Iagăru N** – Sindromul QT lung. In: Ciofu E, Ciofu Carmen (sub redacția): *Tratat de Pediatrie*, 363-365, Ed. Medicală, București, 2001.
8. **Jervell A, Lange-Nielsen F** – Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Ann Heart J*, 1957, 54, 59-68.
9. **Miller M, Porter C, Ackerman M** – Diagnostic accuracy of screening electrocardiograms in long QT syndrome. *Pediatrics*, 2001, 108, 8-12.
10. **Moss A** – Prolonged QT interval syndrome, *JAMA*, 1986, 256, 2985-2987.
11. **Popescu V** – Sincopa cardiacă (cardiogenă). In: Popescu V (ed): *Neurologie pediatrică*, vol. 1, cap. 23, 950-951, Ed. Teora, București, 2001.
12. **Schwartz P** – Idiopathic long QT syndrome: progress and questions. *Am Heart J*, 1985, 109, 399-411.
13. **Schwartz P, Periti M, Malliani A** – The long QT syndrome. *Am Heart J*, 1975, 89, 378-390.
14. **Schwartz P, Moss A, Vincent G et al** – Diagnostic criteria for the long QT syndrome, an update. *Circulation*, 1993, 88, 782-784.