

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Το σύνδρομο του παρατεταμένου QT διαστήματος

Το σύνδρομο του παρατεταμένου QT χαρακτηρίζεται από παράταση του αντίστοιχου QT διαστήματος που λαμβάνεται από το ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας. Από παλιά έχουν περιγραφεί συγγενή σύνδρομα που έχουν σχέση με την παράταση του διαστήματος QT και σχετίζονται με συγκοπτικά επεισόδια ή ακόμα και αιφνίδιο θάνατο. Αρκετά χρόνια αργότερα, γενετικές μελέτες κατόρθωσαν να ταυτοποιήσουν τουλάχιστον έξι ξεχωριστά γονίδια, που ευθύνονται για την παράταση του QT διαστήματος. Μεταλλάξεις στα γονίδια αυτά παρατείνουν τα δυναμικά ενεργείας σε μεμονωμένα κύτταρα, προκαλώντας το εν λόγω σύνδρομο. Στα αίτια του επίκτητου συνδρόμου παράτασης του QT διαστήματος περιλαμβάνονται φάρμακα, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και κληνικά σύνδρομα, όπως η HIV-ηοίμωξη. Η διάγνωση του συνδρόμου του παρατεταμένου QT διαστήματος βασίζεται σε κληνικά χαρακτηριστικά, ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα και στο οικογενειακό ιστορικό. Η βραχυπρόθεσμη αντιμετώπιση του συνδρόμου εστιάζεται στην πρόληψη και τη θεραπεία των κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών. Η μακροχρόνια αγωγή του συνδρόμου στοχεύει στη μείωση του QT διαστήματος και, επομένως, στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης επικίνδυνων αρρυθμιών.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το QT διάστημα στο ηλεκτροκαρδιογράφημα εκφράζει τη συνολική διάρκεια της εκπόλωσης και επαναπόλωσης του ενεργού δυναμικού των κοιλιών.¹ Το σύνδρομο του παρατεταμένου διαστήματος QT είναι μια διαταραχή της καρδιακής επαναπόλωσης και εκφράζεται στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ως παράταση του διαστήματος QTc (δηλαδή του διορθωμένου ως προς την καρδιακή συχνότητα διαστήματος QT, QT corrected ή QTc). Σε ένα όμως ποσοστό της τάξης του 6–12% των ασθενών που έχουν μεταλλάξεις, οι οποίες οδηγούν στην παράταση του QT διαστήματος, η διάρκεια του QTc διαστήματος παραμένει φυσιολογική.² Παλαιότερες αλλά και νεότερες μελέτες έδειξαν ότι η παράταση του QT διαστήματος μπορεί να οδηγήσει σε αιφνίδιο θάνατο εξαιτίας κοιλιακής αρρυθμίας.^{3,4} Η παράταση του QT διαστήματος έχει συσχετιστεί με διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως η νευροπάθεια του καρδιακού αυτόνομου νευρικού συστήματος,⁵ ενώ άλλες μελέτες έχουν ασχοληθεί με την πιθανή παράταση του QT διαστήματος μετά από τη χορήγηση σκευασμάτων σε στεφανιαίους ασθενείς με διαβήτη⁶ ή την ενδεχόμενη συσχέτιση του διαστήματος QT με τις μικροαγγειοπαθητικές επι-

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2007, 24(6):527–533
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2007, 24(6):527–533

Μ. Ψάλλας,
Α. Κόκκινος,
Ν. Τεντολούρης,
Ν. Κατσιλιάμπος

Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική,
Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΠΓΝΑ «Λαϊκό»,
Αθήνα

The long QT syndrome

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

QT διάστημα
QTc διάστημα
Παράταση του QT διαστήματος

Υποβλήθηκε 3.2.2006
Εγκρίθηκε 1.6.2006

πλοκές του διαβήτη.⁷ Στις εκδηλώσεις του συνδρόμου περιλαμβάνονται συγκοπτικά και προσυγκοπτικά επεισόδια, η καρδιακή ανακοπή και ο αιφνίδιος θάνατος εξαιτίας των κοιλιακών αρρυθμιών.

2. ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΚΑΙ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΠΑΡΑΤΑΣΗ ΤΟΥ QT ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ

2.1. Συγγενή σύνδρομα

Συγγενή σύνδρομα που περιλαμβάνουν την παράταση του QT διαστήματος, τη συγκοπή ή ακόμα και τον αιφνίδιο θάνατο, περιγράφηκαν για πρώτη φορά στα τέλη της δεκαετίας του 1950 και στις αρχές της δεκαετίας του 1960.^{8–10} Τα διάφορα σύνδρομα έλαβαν ονόματα των ερευνητών που τα περιέγραψαν: σύνδρομο Jervell-Lange-Nielsen ή σύνδρομο Romano-Ward. Αρκετά χρόνια αργότερα, γενετικές μελέτες κατόρθωσαν να ταυτοποιήσουν τουλάχιστον έξι ξεχωριστά γονίδια (*KVLQT1* στο χρωμόσωμα 11, *HERG* στο χρωμόσωμα 7, *SCNA5A* στο χρωμόσωμα 3, αταυτοποιήτο ακόμα γονίδιο στο χρωμόσωμα 4, *KCNE1* και *KCNE2*, αμφότερα στο χρωμόσωμα 22), μεταλλάξεις των οποίων μπορεί να προκαλέσουν το σύνδρομο του παρατεταμένου QT διαστή-

ματος.¹¹⁻¹⁶ Μετά από φαινοτυπική και γονοτυπική μελέτη αναγνωρίστηκαν τα κλινικά χαρακτηριστικά που διακρίνουν την κάθε υποομάδα (1-6) του συνδρόμου του παρατεταμένου QT διαστήματος.¹⁷ Προχωρώντας περισσότερο, οι Priori et al¹⁸ κατόρθωσαν να καθορίσουν την επικινδυνότητα του συνδρόμου του παρατεταμένου QT για κάθε γενετική υποομάδα, με βάση την παράταση του QTc και το φύλο. Οι συγγραφείς αυτοί περιέγραψαν ότι ένα από τα εν λόγω γονίδια, το *HERG*, κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη των διαύλων καλίου, η οποία με τη σειρά της ελέγχει ένα μείζονος σημασίας κανάλι εκπόλωσης διαύλων καλίου, το I_{kr} . Έτσι, η μετάλλαξη στο γονίδιο *HERG* μειώνει τη δραστηριότητα του I_{kr} και, συνακόλουθα, οδηγεί σε παράταση των δυναμικών ενεργείας σε μεμονωμένα κύτταρα, προκαλώντας το σύνδρομο του παρατεταμένου QT διαστήματος.¹⁹ Το ίδιο μπορεί να συμβεί και με μετάλλαξη των υπολοίπων γονιδίων που ελέγχουν τον αντίστοιχο δίαυλο ιόντων. Επιπροσθέτως, όλα τα φάρμακα που παρατείνουν το QT δεσμεύονται από το I_{kr} , μιμούμενα τον προαναφερθέντα υπότυπο 2.²⁰ Πάντως, το εύρημα αυτό δεν είναι ειδικό, καθώς φάρμακα που επίσης προκαλούν κοιλιακές αρρυθμίες ή απλώς παράταση του QT δεν δεσμεύουν αυτόν το δίαυλο. Για παράδειγμα, σε μια μελέτη βρέθηκε ότι η γλιβενκλαμίδα αυξάνει τις τιμές του QTc σε σχέση με τη μετορφίνη, η χορήγηση της οποίας είτε μειώνει είτε δεν επηρεάζει καθόλου αυτά τα διαστήματα. Η γλιβενκλαμίδα δρα μέσω ενός διαύλου δυναμικού ενεργείας τριφωσφορικής αδενοσίνης, που είναι ευαίσθητος στο κάλιο.²¹ Άλλες έρευνες προτείνουν ότι ένα ποσοστό της τάξης του 5-10% των ατόμων, των οποίων οι κοιλιακές αρρυθμίες προκαλούνται από φάρμακα λόγω παράτασης του QT διαστήματος, πιθανόν να έχουν μεταλλάξεις στα γονίδια που ελέγχουν τους σχετικούς διαύλους ιόντων. Έτσι, μπορεί να θεωρηθεί ότι τα άτομα αυτά έχουν μια υποκλινική μορφή του συγγενούς συνδρόμου.²²

2.2. Επίκτητη παράταση του QT διαστήματος

Οι Khan²³ και Roden,²⁴ σε δύο εξαιρετικές ανασκοπήσεις, αναφέρουν τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου καθώς και τα φάρμακα που μπορεί να οδηγήσουν σε επίκτητη παράταση του QT διαστήματος:

- Παράγοντες κινδύνου
 - Φύλο: Θήλυ
 - Ηλεκτρολυτικές διαταραχές: Υποκαλιαιμία, υπομαγνησισαιμία, υπασβεστιαϊμία
 - Βραδυκαρδία: Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, τρίτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, υποθυρεοειδισμός, υποθερμία
 - Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

- Θεραπεία με δακτυλίτιδα
- Τοξίνες: Κοκαΐνη, οργανοφωσφορικοί εστέρες
- Πολυμορφισμός των διαύλων ανταλλαγής ιόντων
- Άλλα αίτια: Υπαραχνοειδής αιμορραγία, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ισχαιμία του μυοκαρδίου, νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, HIV-λοίμωξη

- Φάρμακα

- Αντιαρρυθμικά: Δισοπυραμίδη, δοφετιλίδη, ιμποπιλίδη, προκαϊναμίδη, κινιδίνη, σοταλόλη, αμιωδαρόνη
- Αντιμικροβιακά: Κλιριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, γκρεπαφλοξασίνη, πενταμίδη, μοξιφλοξασίνη, σουλφαμεθοξαζόλη, κετοκοναζόλη, ιπρακοναζόλη
- Αντιεμετικά: Δομπεριδόνη, δροπεριδόλη
- Αντιψυχωσικά: Χλωροπρομαζίνη, αλοπεριδόλη, μεσοριδαζίνη, θειοριδαζίνη, πιμοζίδη
- Αντισταμινικά: Τερφεναδίνη, αστεμιζόλη
- Άλλα: Αρσενικό, σισαπρίδη, μεθαδόνη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, tacrolimus.

Οι προαναφερθέντες παράγοντες όχι μόνο βοηθούν στην εκτίμηση του κινδύνου ενός μεμονωμένου ατόμου, αλλά και στην κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών. Ένα παράδειγμα είναι η αποσαφήνιση των μηχανισμών με τους οποίους η υποκαλιαιμία αυξάνει τον κίνδυνο παράτασης του QT διαστήματος.²⁵ Την περασμένη δεκαετία, ο συχνότερος λόγος απαγόρευσης ή περιορισμού της κυκλοφορίας ορισμένων φαρμάκων, τουλάχιστον στις ΗΠΑ, ήταν η παράταση του QT διαστήματος που συσχετιζόταν με την πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (τύπου torsades de pointes). Είναι γνωστό ότι αυτή η αρρυθμία μπορεί να είναι θανατηφόρος. Εννέα σκευάσματα που κυκλοφορούσαν στην αμερικανική και στην ευρωπαϊκή αγορά, για μια σειρά μη καρδιολογικών παθήσεων, αποσύρθηκαν (τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, γκρεπαφλοξασίνη, τεροδιλίνη, δροπεριδόλη, λιδοφλαζίνη, σερτινδόλη, λεβομεθανυλίνη και σισαπρίδη),²⁶ ενώ και στην ελβετική αγορά έχουν ενοχοποιηθεί >70 φάρμακα για παράταση του QT διαστήματος.²⁷ Οι παρούσες συστάσεις περιλαμβάνουν τη σταθερή αναγραφή στις ανεπιθύμητες ενέργειες ενός σκευάσματος της πιθανότητας ενός νέου φαρμάκου να προδιαθέτει σε αυτή τη διαταραχή.²⁸ Επιπροσθέτως, άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τη διάρκεια του QT διαστήματος μέσω των μεταβολών της καρδιακής συχνότητας. Έτσι, ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάζουν ανεξάρτητα τον καρδιακό ρυθμό και το QT διάστημα, ενώ η επιτυχής αντιμετώπιση μιας νόσου (π.χ. λοίμωξης ή ψύχωσης) μπορεί από μόνη της να αλλάξει τον καρδιακό ρυθμό, κάνοντας ακόμα δυσχερέστερο τον υπολογισμό του QT διαστήματος.

Η παράταση, βέβαια, του QT διαστήματος δεν είναι μόνο συγγενής ή φαρμακευτικά προκαλούμενη. Είναι γνωστό ότι η χρονία μηχανική υπερφόρτωση της καρδιάς παρατείνει το QT διάστημα.²⁹

3. Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΑΤΑΣΗΣ ΤΟΥ QT ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ

Η παράταση του QT διαστήματος αντιπροσωπεύει την παράταση των δυναμικών ενεργείας σε μερικά κύτταρα του μυοκαρδίου. Όταν προκαλείται ανάλογη παράταση σε πειραματόζωα μπορεί να συμβούν διαταραχές του δυναμικού ενεργείας, που με τη σειρά τους πυροδοτούν έκτακτες κοιλιακές συστολές. Όταν μια τέτοια έκτακτη συστολή διασπαρεί σε όλη την καρδιά, αναπτύσσεται ένας κοιλιακός έκτοπος ρυθμός, που ακολουθείται από παράταση του QT διαστήματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα.²⁴ Συγκεκριμένες ομάδες κυττάρων του ερεθισματογωγού συστήματος, όπως οι ίνες του Purkinje³⁰ και τα μυοκύτταρα M,³¹ φαίνεται να είναι ευαίσθητες στην ανάπτυξη πρώιμων εκπολώσεων μετά από χορήγηση φαρμάκων, όπως είναι η κινιδίνη και η διγοξίνη. Ορισμένες μελέτες έδειξαν ότι η διασπορά του QT διαστήματος (δηλαδή η διαφορά μεταξύ της μεγαλύτερης και της μικρότερης τιμής του σε οποιαδήποτε από τις 12 απαγωγές) μπορεί να οφείλεται σε διάχυτη μυοκαρδιακή ίνωση, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε ηλεκτρική ανομοιογένεια και ανισοτροπικές αρρυθμίες επανεισόδου.^{32,33} Οι Darbar et al³⁴ αναφέρουν ότι η ισχαιμία, τόσο η ενεργός όσο και τα παρελθόντα μείζονα ισχαιμικά επεισόδια-έμφρακτα, αποτυπώνονται στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ως διαταραχή της διασποράς του διαστήματος QT. Η διασπορά του QT διαστήματος σχετίζεται επίσης με τη διάταση της αριστερής κοιλίας,³⁵ ενώ η ίνωση του μυοκαρδίου ενδέχεται να αποτελεί άμεσο αποτέλεσμα της ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, επειδή τόσο η αγγειοτασίνη όσο και η αλδοστερόνη θεωρείται ότι προάγουν τη σύνθεση του κολλαγόνου στο μυοκάρδιο.³⁶ Ας σημειωθεί ότι οι Haigney et al³⁷ αναφέρουν πως η διασπορά του QT διαστήματος, ως δείκτης της κοιλιακής επαναπόλωσης, σχετίζεται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση αρρυθμιών (όπως αυτές καταγράφηκαν μέσω εμφυτευμένων απινιδωτών) σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με σημαντική διαταραχή της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας.

Τι είναι όμως αυτό που πυροδοτεί την εμφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών σε ορισμένους ασθενείς με παράταση του QT διαστήματος και πότε γίνεται αυτό; Οι μελέτες προτείνουν ένα ενιαίο μοντέλο για την εξήγηση της

μεταβλητότητας και της ποικιλομορφίας του κινδύνου για παράταση του QT, το οποίο στηρίζεται στη λεγόμενη «μειωμένη αποθήκη επαναπόλωσης».³⁸ Σύμφωνα με αυτό, οι μηχανισμοί που φυσιολογικά διατηρούν την καρδιακή επαναπόλωση ποικίλλουν στους ασθενείς, αλλά δεν είναι εμφανείς σε φυσιολογικές συνθήκες. Έτσι, η έκθεση σε ένα ύποπτο φάρμακο ή σε έναν παράγοντα κινδύνου είναι περισσότερο πιθανό να προκαλέσει παράταση του QT διαστήματος σε έναν ευαίσθητο ασθενή, παρά σε ένα λιγότερο ευαίσθητο.^{39,40} *In vitro* μελέτες προτείνουν ότι ο κίνδυνος για εμφάνιση πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας ποικίλλει ακόμα και μεταξύ ατόμων με ανάλογο βαθμό παράταση του QT διαστήματος.⁴¹ Σε εξέλιξη βρίσκεται υποσχόμενη ερευνητική προσπάθεια για την κατανόηση της μεταβλητότητας του κινδύνου, που περιλαμβάνει τη μελέτη των μοριακών μηχανισμών που ελέγχουν τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας και του διαστήματος QT στη φυσιολογική καρδιά και σε νοσήματα όπως η συγγενής παράταση του QT διαστήματος και η καρδιακή ανεπάρκεια.⁴²

4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση του συνδρόμου του παρατεταμένου QT διαστήματος βασίζεται σε κλινικά χαρακτηριστικά, σε ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα και στο οικογενειακό ιστορικό. Στον πίνακα 1 παρατίθενται τα προτεινόμενα από τους Schwartz et al κριτήρια.⁴³

5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

5.1. Άμεση θεραπεία

Η βραχυπρόθεσμη αγωγή του συνδρόμου έχει ως σκοπό την πρόληψη και την αντιμετώπιση των κακοήθων αρρυθμιών τύπου torsades de pointes.

5.1.1. Μαγνήσιο. Η ενδοφλέβια χορήγηση μαγνησίου αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για την άμεση αντιμετώπιση των κοιλιακών αρρυθμιών που σχετίζονται με τη συγγενή ή την επίκτητη μορφή του συνδρόμου, ανεξάρτητα από τις συγκεντρώσεις του μαγνησίου στον ορό. Η εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση 2 g θειικού μαγνησίου εντός χρονικού διαστήματος 2-3 min, ακολουθούμενη από στάγδην χορήγηση σε ρυθμό 2-4 mg ανά min, αποτελεί τον προτεινόμενο τρόπο χορήγησης.⁴⁴ Ο μηχανισμός με τον οποίο το μαγνήσιο εμποδίζει την υποτροπή των κοιλιακών αρρυθμιών δεν είναι επακριβώς γνωστός, αν και είναι πιθανό ότι αυτό δεσμεύει τους διαύλους νατρίου και καλίου.⁴⁵ Η μοναδική ανεπιθύμητη ενέργεια της ενδοφλέβιας χορήγησης μαγνη-

Πίνακας 1. Διαγνωστικά κριτήρια συνδρόμου παρατεταμένου QT διαστήματος.

Χαρακτηριστικά	Βαθμοί
<i>Ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα</i>	
QTc	
>480 msec	3
460–470 msec	2
450 msec (σε άνδρες)	1
Torsades de pointes	2
Αναστροφή του κύματος T	1
«Οδοντωτά» κύματα T σε 3 απαγωγές	1
Χαμηλός για την ηλικία καρδιακός ρυθμός	0,5
<i>Κλινικό ιστορικό</i>	
Συγκοπή	
Με stress	2
Χωρίς stress	1
Συγγενής κώφωση	0,5
<i>Οικογενειακό ιστορικό</i>	
Συγγενείς με διαγνωσμένο σύνδρομο	1
Ανεξήγητος αιφνίδιος θάνατος σε συγγενείς α' βαθμού (<30 ετών)	0,5

Τα ως άνω κριτήρια εκφράζουν μια ποσοτική προσέγγιση στη διάγνωση και κατατάσσουν τους ασθενείς, ανάλογα με τη βαθμολογία, σε χαμηλού (<1), μέσου (2–3) και υψηλού (>4) κινδύνου.

σίου είναι η εμφάνιση γενικευμένης δερματικής ερυθρότητας. Η θεραπεία με μαγνήσιο δεν συνιστάται ως μακρόχρονη αγωγή.²³ Η χορήγηση καλίου ενδείκνυται επίσης μαζί με το μαγνήσιο για πρόληψη των αρρυθμιών. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι η αύξηση των επιπέδων του καλίου στον ορό στα ανώτερα φυσιολογικά όρια προκαλεί μείωση του QTc και της διασποράς του σε ασθενείς με τον υπότυπο 2.⁴⁶

5.1.2. Προσωρινή βηματοδότηση Η προσωρινή βηματοδότηση με διατήρηση του καρδιακού ρυθμού στις 90–110 σφύξεις/min είναι ένα αποτελεσματικό μέτρο για την πρόληψη των αρρυθμιών στο σύνδρομο του παρατεταμένου QT, τόσο στο συγγενές όσο και στο επίκτητο.⁴⁷ Η βηματοδότηση ενδείκνυται στην αντιμετώπιση του συνδρόμου όταν η χορήγηση μαγνησίου αποτύχει στην πρόληψη των υποτροπών των κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών. Η καρδιακή βηματοδότηση προλαμβάνει τις καρδιακές παύσεις και μειώνει τη διάρκεια του QTc διαστήματος. Αυτή είναι εξαιρετικά αποτελεσματική στην πρόληψη της αρρυθμίας όταν προηγείται καρδιακή παύση ή βραδυκαρδία.⁴⁸

5.1.3. Ισοπροτερενόλη. Η ισοπροτερενόλη βοηθά στην αποτροπή της αρρυθμογένεσης αυξάνοντας τον καρδιακό ρυθμό. Επίσης, η ισοπροτερενόλη ενδείκνυται όταν δεν είναι δυνατή η τοποθέτηση βηματοδότη.⁴⁹ Χορηγείται σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση σε δόσεις ικανές να διατηρήσουν τον καρδιακό ρυθμό στις 90 περίπου σφύξεις/min. Εξαιτίας της συμπαθητικομυμπτικής της δράσης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με συγγενή μορφή ή σε πάσχοντες από στεφανιαία νόσο.²³

5.2. Μακροχρόνια θεραπεία

Η μακροχρόνια αγωγή του συνδρόμου στοχεύει στη μείωση της διάρκειας του QTc διαστήματος και περιλαμβάνει τη χορήγηση β-αδρενεργικών αποκλειστών, την εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη ή απινιδωτή, τη συμπαθηκτομή και ορισμένες νεότερες θεραπείες.

5.2.1. Αποκλειστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων. Πρώτη επιλογή στη θεραπευτική φαρέτρα είναι οι αποκλειστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων.⁵⁰ Οι Moss et al⁵¹ μελέτησαν τη μακροχρόνια επίδραση των β-αποκλειστών σε 869 ασθενείς με συγγενές σύνδρομο QT και παρατήρησαν σημαντική μείωση των καρδιακών συμβαμάτων (0,3±0,9 συμβάματα ανά έτος έναντι 1,0±1,4 πριν από τη χορήγηση β-αποκλειστών, P<0,001). Από τους β-αποκλειστές, ο πλέον συχνά χρησιμοποιούμενος είναι η προπρανολόλη, σε ημερήσια δόση 2–3 mg/kg. Όλα τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας είναι αποτελεσματικά, προτιμώνται όμως εκείνα με μεγαλύτερη διάρκεια δράσης. Η χρησιμοποίηση των β-αποκλειστών είναι ευεργετική και σε ειδικές κατηγορίες ασθενών, όπως τα άτομα με διαβήτη τύπου 1 που έχουν ταυτόχρονα μικρολευκωματινουρία.⁵²

5.2.2. Μόνιμος βηματοδότης. Εάν παρά την εντατική αγωγή με β-αδρενεργικούς αποκλειστές οι ασθενείς παραμένουν συμπτωματικοί ή εμπίπτουν στην κατηγορία όπου προηγείται βραδυκαρδία της εμφάνισης του συνδρόμου, τότε πρέπει να τοποθετείται μόνιμος βηματοδότης, με συνέχιση της χορήγησης β-αδρενεργικών αποκλειστών.⁵³ Οι ασθενείς με τον υπότυπο 3 είναι αυτοί που θα ωφεληθούν περισσότερο από τη μόνιμη βηματοδότηση, γιατί τείνουν να εμφανίζουν αιφνίδιο καρδιακό θάνατο σε χαμηλότερους καρδιακούς ρυθμούς.⁵³

5.2.3. Εμφύτευση απινιδωτή. Η εμφύτευση απινιδωτή έχει ένδειξη όταν ο συνδυασμός β-αδρενεργικών αποκλειστών και μόνιμης βηματοδότησης αποτύχει στην πρόληψη των προσυγκοπτικών ή των συγκοπτικών επεισοδίων ή όταν η αρχική κλινική εικόνα είναι ανανήψασα καρδιακή ανακοπή.⁵⁴ Ο απινιδωτής προλαμβάνει την

εξέλιξη των κακοήθων αρρυθμιών σε κοιλιακή μαρμαρυγή και όχι την εμφάνισή τους. Γι' αυτό, είναι επιβεβλημένη η συνέχιση της χορήγησης των β-αποκλειστών.

5.2.4. Συμπαθεκτομή. Ως μέθοδος θεραπείας έχει χρησιμοποιηθεί και η υψηλή αριστερή καρδιακή συμπαθεκτομή, επειδή έχει εξαιρετικό αντιαδρενεργικό αποτέλεσμα.⁵⁵ Η συμπαθεκτομή αποτελούσε θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς που εμφάνιζαν σοβαρές αρρυθμίες, ενώ ελάμβαναν ήδη β-αδρενεργικούς αποκλειστές. Σήμερα, δεν χρησιμοποιείται και έχει αντικατασταθεί από την τοποθέτηση μόνιμου βηματοδότη ή απινιδωτή.⁵⁵

5.2.5. Νεότερες θεραπείες. Η αποσαφήνιση του γενετικού υποστρώματος του συνδρόμου οδήγησε στην εφαρμογή νέων θεραπειών.⁵⁶ Η χορήγηση αναστολέων των διαύλων νατρίου (φλεκαϊνίδη και μεξιλετίνη) φαίνεται ότι ωφελεί τους ασθενείς με τον υπότυπο 3, δεδομένου ότι ο συγκεκριμένος υπότυπος οφείλεται σε γονίδιο που ελέγχει έναν καρδιακό δίαυλο νατρίου.^{57,58} Η φλεκαϊνίδη σε δόσεις 75–150 mg δύο φορές ημερησίως μείωσε

σημαντικά τα διαστήματα QT και QTc σε ασυμπτωματικούς φορείς του υπότυπου 3.⁵⁸

5.3. Αντιμετώπιση των ασυμπτωματικών ασθενών

Επειδή δεν μπορεί να υπολογιστεί ο χρόνος όπου ο ασυμπτωματικός ασθενής θα γίνει συμπτωματικός και επειδή ένα ποσοστό της τάξης του 30–40% των ασθενών με το σύνδρομο έχει ως πρώτη εκδήλωση τον αιφνίδιο θάνατο, συνιστάται η αντιμετώπιση όλων των ασυμπτωματικών ασθενών ηλικίας <40 ετών, ήδη κατά τη στιγμή της διάγνωσης.⁵⁹ Μερικοί ερευνητές προτείνουν την αντιμετώπιση των ασυμπτωματικών ασθενών μόνον όταν αυτοί ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου.⁶⁰ Η αντιμετώπιση της επίκτητης παράτασης του QT περιλαμβάνει την άμεση διακοπή οποιουδήποτε ύποπτου φαρμάκου και τη διόρθωση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών, ενώ μακροχρόνια λύση σε ασθενείς με σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου ή τρίτου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό αποτελεί ο βηματοδότης.

ABSTRACT

The long QT syndrome

M. PSALLAS, A. KOKKINOS, N. TENTOLOURIS, N. KATSILAMBROS

1st Department of Propedeutic Medicine, Medical School, University of Athens, "Laiko" Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2007, 24(6):527–533

The long QT syndrome is characterized by prolongation of the QT interval. Congenital syndromes related to QT prolongation and syncope or even sudden death were described many years ago. More recently six genetic loci for these congenital forms have been identified. Mutations in these genes prolong the action potential of isolated cells, resulting in the QT prolongation syndrome. Acquired causes of the long QT syndrome include drugs, electrolyte disorders and clinical syndromes due to other factors, such as HIV infection. The diagnosis of the long QT syndrome is based on clinical characteristics, electrocardiographic findings and family history. Short-term treatment aims at the prevention and correction of ventricular arrhythmias. Long-term treatment aims at shortening of the QT interval and the prevention of malignant arrhythmias.

Key words: Long QT, QT prolongation, QT interval, QTc interval, Syndrome

Βιβλιογραφία

1. BEDNAR MM, HARRIGAN EP, ANZIANO RJ, CAMM AJ, RUSKIN JN. The QT interval. *Prog Cardiovasc Dis* 2001, 43:1–45
2. MOSS AJ, SCHARTZ PJ, CRAMPTON RS, TZIVONI D, TZIVONI EH, McCLUER J ET AL. The long QT syndrome: Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991, 339:960–965
3. LUBINSKI A, LEWICKA-NOWAK E, KEMPA M, BACZYNSKA AM, ROMANOWSKA I, SWIATECKA G. New insights into repolarization abnormalities in patients with congenital long QT syndrome. The increased transmural dispersion of repolarization. *PACE* 1998, 21:172–175

4. WOLK R, STEC S, KULAKOWSKI P. Extrasystolic beats affect transmural electrical dispersion during programmed electrical stimulation. *Eur J Clin Invest* 2001, 4:293–301
5. TENTOLOURIS N, KATSILAMBROS N, PAPAZACHOS G, PAPADOGIANNIS D, LINOS A, STAMBOULIS EK ET AL. Corrected QT interval in relation to the severity of diabetic autonomic neuropathy. *Eur J Clin Invest* 1997, 27:1049–1054
6. TENTOLOURIS N, MATSAGURA M, PSALLAS M, CHATZIZACHARIAS A, FOTIA M, ARVANITIS M ET AL. Relationship between antidiabetic treatment with QT dispersion during acute coronary syndromes in type 2 diabetes: Comparison between patients receiving sulfonylureas and insulin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005, 113:298–301
7. PSALLAS M, TENTOLOURIS N, PAPADOGIANNIS D, DOULGERAKIS D, KOKKINOS A, COKKINOS DV ET AL. QT dispersion: Comparison between participants with type 1 and 2 diabetes and association with microalbuminuria in diabetes. *J Diabetes Complications* 2006, 20:88–97
8. JERVELL A, LANGE-NIELSEN F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval, and sudden death. *Am Heart J* 1957, 54:59/Article in press, 68
9. ROMANO C, GEMME G, PONGIGLIONE R. Aritmie cardiache rare in dell'eta pediatrica. *Clin Pediatr (Bologna)* 1963, 45:656–683
10. WARD OC. A new familial cardiac syndrome in children. *J Ir Med Assoc* 1964, 54:104–106
11. CURRAN ME, SPLAWSKI I, TIMOTHY KW, VINCENT GM, GREEN ED, KEATING MT. A molecular basis for cardiac arrhythmia: *HERG* mutations cause long QT syndrome. *Cell* 1995, 80:795–803
12. WANG Q, SHEN J, SPLAWSKI I, ATKINSON D, LI Z, ROBINSON JL ET AL. *SCN5A* mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995, 80:805–811
13. WANG Q, CURRAN ME, SPLAWSKI I, BURN TC, MILLHOLLAND JM, VANRAAY TJ ET AL. Positional cloning of a novel potassium channel gene: *KVLQT1* mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet* 1996, 12:17–23
14. SPLAWSKI I, TRISTANI-FEROUZI M, LEHMAN MH, SANGUINETTI MC, KEATING MT. Mutations in the *hminK* gene cause long QT syndrome and suppress I_{Ks} function. *Nat Genet* 1997, 17:338–340
15. KEATING MT, SANGUINETTI MC. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell* 2001, 104:569–580
16. MOHLER PJ, SCHOTT JJ, GRAMOLINI AO, DILLY KW, GUATIMOSIM S, DUBELL WH ET AL. Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature* 2003, 421:634–639
17. ZAREBA W, MOSS AJ, SWHARTZ PJ, VINCENT GM, ROBINSON JL, PRIORI SG ET AL. Influence of the genotype on the clinical course of the long QT-syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med* 1998, 339:960–965
18. PRIORI SG, SCHARTZ PG, NAPOLITANO C, BLOISE R, RONCHETTI E, GRILLO M ET AL. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003, 348:1866–1874
19. DILAVERIS PE. Molecular predictors of drug-induced prolongation of the QT interval. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2005, 3:105–118
20. SANGUINETTI MC, JIANG C, CURRAN ME, KEATING MT. A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: *HERG* encodes the I_{Kr} potassium channel. *Cell* 1995, 81:299–307
21. NAJEED SA, KHAN IA, MOLNAR J, SOMBERG JC. Differential effect of glyburide (glibenclamide) and metformin on QT dispersion: A potential adenosine triphosphate sensitive K^+ channel effect. *Am J Cardiol* 2002, 15:1103–1106
22. YANG P, KANKI H, DROLET B. Allelic variants in long-QT disease genes in patients with drug-associated torsades de pointes. *Circulation* 2002, 105:1943–1948
23. KHAN IA. Clinical and therapeutic aspects of congenital and acquired long QT syndrome. *Am J Med* 2002, 112:58–66
24. RODEN DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004, 350:1013–1021
25. YANG T, RODEN DM. Extracellular potassium modulation of drug block of I_{Kr} implications for torsades de pointes and reverse use-dependence. *Circulation* 1996, 93:407–411
26. LASSER KE, ALLEN PD, WOOLHADLER SJ, HIMMELSTEIN DU, WOLFE SM, BOR DH ET AL. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medication. *JAMA* 2002, 287:2215–2220
27. ABRIEL H, SCHLAPFER J, KELLER DI. Molecular and clinical determinants of the drug-induced long QT syndrome: An iatrogenic channelopathy. *Swiss Med Wkly* 2004, 134:685–694
28. ANDERSON ME, AI KHATIB SM, RODEN DM, CALLIF RM. Cardiac repolarization: Current knowledge, critical gaps, and new approaches to drug development and patient management. *Am Heart J* 2002, 144:769–781
29. SWYNGHEDAUW B, BAILLARD C, MILLIEZ P. The long QT interval is not only inherited but is also linked to cardiac hypertrophy. *J Mol Med P* 2003, 15:145–156
30. RODEN DM, HOFFMAN BF. Action potential prolongation and induction of abnormal automaticity by low quinidine concentrations in canine Purkinje fibers: Relationship to potassium and cycle length. *Circ Res* 1985, 56:857–886
31. SICOURI S, ANTZELEVITCH C. Drug-induced after depolarizations and triggered activity occur in a discrete subpopulation of ventricular muscle cells (M cells) in the canine heart: Quinidine and digitalis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993, 4:48–58
32. PYE MP, COBBE SM. Mechanisms of ventricular arrhythmias in cardiac failure and hypertrophy. *Cardiovasc Res* 1992, 26:740–750
33. BELTRAMI CA, FINATO N, ROCCO M, FERUGLIO GA, PURICELLI C, CIGOLA E ET AL. Structural basis of end-stage failure in ischaemic cardiomyopathy in humans. *Circulation* 1994, 89:151–163
34. DARBAR D, LUCK J, DAVIDSON N, PRINGLE T, MAIN G, McNEIL A ET AL. Sensitivity and specificity of QTc dispersion for identification of risk of cardiac death in patients with peripheral vascular disease. *Br Med J* 1996, 312:874–879

35. PYE M, QUINN AC, COBBE SM. QT interval dispersion: A non-invasive marker of susceptibility to arrhythmia in patients with sustained ventricular arrhythmias? *Br Heart J* 1994, 71:511–514
36. WEBER KT, PECK R, SILVER MA, MOE GW, JANICKI JS, ZUCKER IH ET AL. Fibrillar collagen and remodelling of dilated canine left ventricle. *Circulation* 1990, 82:1387–1401
37. HAIGNEY M, ZAREBA W, GENTLESK P, GOLDSTEIN R, ILLOVSKY M, McNITT S ET AL. QT interval variability and spontaneous ventricular tachycardia or fibrillation in the multicenter automatic defibrillator implantation trial (MADIT) II patients. *J Am Coll Cardiol* 2004, 44:1481–1487
38. RODEN DM. Taking the “idio” out of “idiosyncratic”: Predicting torsades de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998, 21:1029–1034
39. DONGER C, DENJOY I, BERTHET M, NEYROUD N, CRUAUD C, BENNACEYR M ET AL. KVLQT1 C-terminal missense mutation causes a forme fruste long-QT syndrome. *Circulation* 1997, 96:2778–2781
40. JOSHI A, DIMINO T, VOHRA Y, CUI C, YAN CX. Preclinical strategies to assess QT liability and torsadogenic potential of new drugs: The role of experimental models. *J Electrocardiol* 2004, (Suppl):7–14
41. SHIMIZU W, ANTZELEVITCH C. Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing torsades de pointes in LQT2 and LQT3 models of the long QT syndrome. *Circulation* 1997, 96:2038–2047
42. BURASHNIKOF A, ANTZELEVITCH C. Block of I_{Ks} does not induce early afterdepolarization activity but promotes betaadrenergic agonist-induced delayed afterdepolarization activity. *Cardiovasc Electrophysiol* 2000, 11:458–465
43. SCHWARTZ PJ, WOLF S. QT prolongation as a predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1978, 57:1074–1077
44. TZIVONI D, BANAI S, SHUGER C. Treatment of torsades de pointes with magnesium sulphate. *Circulation* 1988, 77:392–397
45. BAILIE DS, INOUE H, KASEDA S, BEN-DAVID J, ZIPES DP. Magnesium suppression of early afterdepolarizations and ventricular arrhythmias induced by cesium in dogs. *Circulation* 1988, 77:1395–1402
46. COMPTON SJ, LUX RL, RAMSEY MR, STRELICH KR, SANGUINETTI MC, GREEN LS ET AL. Genetically defined therapy of inherited long QT syndrome: Correction of abnormal repolarization by potassium. *Circulation* 1996, 94:1018–1022
47. DI SEGNI E, KLEIN HO, DAVID D, KAPLINSKY E, LEVY MG. Overdrive pacing in quinidine syncope and other long QT interval syndrome. *Arch Intern Med* 1980, 140:1036–1040
48. DAMIANO BP, ROSEN MR. Effects of pacing on triggered activity induced by early afterdepolarization. *Circulation* 1984, 69:1013–1025
49. SCLAROVSKY S, STRASBERG B, LEWIN RF, AGMON J. Polymorphic ventricular tachycardia: Clinical features and treatment. *Am J Cardiol* 1979, 44:339–344
50. VISKIN S, FISH R. Prevention of ventricular arrhythmias in the congenital QT syndrome. *Curr Cardiol Rep* 2000, 2:492–497
51. MOSS AJ, ZAREBA W, HALL WJ, SCHWARTZ PJ, CRAMPTON RS, BENHORIN J ET AL. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long QT syndrome. *Circulation* 2000, 101:616–623
52. EBBEHOJE E, ARILDSSEN H, HANSEN KW, MOGENSEN CE, MOLGAARD H, POULSEN PL. Effects of metoprolol on QT and QT dispersion in type 1 diabetic patients with abnormal albuminuria. *Diabetologia* 2004, 47:1009–1015
53. VISKIN S. Cardiac pacing in the long QT syndrome: Review of available data and practical recommendations. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000, 11:593–600
54. KRON J, OLINER RP, NORSTED S, SILKA MJ. The automatic implantable cardioverter-defibrillator in young patients. *J Am Coll Cardiol* 1990, 16:896–902
55. SWARTZ PJ, LOCATTI EH, MOSS AJ. Left cardiac sympathetic denervation in therapy of congenital long QT syndrome: A world wide report. *Circulation* 1991, 84:503–511
56. WANG DW, YAZAWA K, MAKITA N, GEORGE AL. Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels. *J Clin Invest* 1997, 99:1714–1720
57. SHIMIZU W, ANTZELEVITCH C. Differential effects of beta-adrenergic agonists and antagonists in LQT1, LQT2 and LQT3 models of the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2000, 35:778–786
58. BENHORIN J, TAUB R, GOLDMIT M, KEREM B, KASS RS, WINDMAN I ET AL. Effect of flecainide in patients with new *SCN5A* mutation: Mutation specific therapy for long QT syndrome. *Circulation* 2000, 101:1698–1706
59. VINCENT GM, TIMOTHY KW, LEPPERT M, KEATING M. The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long QT syndrome. *N Engl J Med* 1992, 327:846–852
60. SHWARTZ PJ, MOSS AJ, VINCENT GM, CRAMPTON RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome: An update. *Circulation* 1993, 88:782–784

Corresponding author:

M. Psallas, 1st Department of Propedeutic Medicine, Medical School, University of Athens, “Laiko” Hospital, 17 Agiou Thoma street, GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: mikedoc70@yahoo.com