

Συγγενές σύνδρομο μακροῦ QT: Από τὴ διάγνωση στὴ θεραπεία

Παναγιώτης Ν. Μάργος

Ἐπιμελητὴς Α', Α' Καρδιολογικὴ Κλινικὴ Νοσοκομείου Νίκαιας - Πειραιᾶ «Ἅγιος Παντελεήμων».

Νικόλαος Π. Μάργος

Φοιτητὴς Φαρμακευτικῆς Σχολῆς Πανεπιστημίου Πατρῶν, Ἐπιστημονικὸς συνεργάτης Α' Καρδιολογικῆς Κλινικῆς Νοσοκομείου Νίκαιας - Πειραιᾶ «Ἅγιος Παντελεήμων»

Μιχάλης Β. Μαριόλης

Εἰδικευόμενος Ἴατρος, Α' Καρδιολογικὴ Κλινικὴ Νοσοκομείου Νίκαιας - Πειραιᾶ «Ἅγιος Παντελεήμων»

Κωνσταντινὰ Γ. Μιχαλάκη

Εἰδικευόμενὴ Ἴατρος, Α' Καρδιολογικὴ Κλινικὴ Νοσοκομείου Νίκαιας - Πειραιᾶ «Ἅγιος Παντελεήμων»

Ἀθανάσιος Ι. Κρανίδης

Συντονιστὴς Διευθυντὴς, Α' Καρδιολογικὴ Κλινικὴ Νοσοκομείου Νίκαιας - Πειραιᾶ «Ἅγιος Παντελεήμων»

Εἰσαγωγή

Τὸ συγγενές σύνδρομο μακροῦ QT (congenital Long QT syndrome-LQT) εἶναι μιὰ γενετικὴ καρδιακὴ νόσος ὀφειλόμενη σὲ γονιδιακὲς μεταλλάξεις, ποὺ ὀδηγοῦν σὲ δυσλειτουργία μεμβρανικῶν καναλιῶν ἰόντων νατρίου, καλίου ἢ καὶ ἀσβεστίου (καναλοπάθεια - channelopathy), μὲ ἀποτέλεσμα τὴν παρὰ ταση τοῦ δυναμικοῦ ἐνέργειας τῶν μυοκαρδιακῶν κυττάρων¹⁻⁶ καὶ ἔχει ὡς κύρια ἐκδήλωση τὴ χαρακτηριστικὴ ἠλεκτροκαρδιογραφικὴ εἰκόνα ποὺ προδιαθέτει σὲ σοβαρὰ ἀρρυθμιολογικὰ συμβάματα (Εἰκόνα 1). Τὸ σύνδρομο αὐτὸ θεωρεῖται ὑπεύθυνο γιὰ τὸ 10% τῶν αἰφνιδίων θανάτων σὲ βρεφικὴ ἡλικία, ἐνῶ σὲ μεγαλύτερες ἡλικίες, καὶ συγκεκριμένα ἕως τὴν ἡλικία τῶν 40 ἐτῶν, ἡ ὁμάδα ποὺ περιλαμβάνει τὸ LQT καὶ τὶς λοιπὲς γενετικὲς ἀρρυθμιολογικὲς παθήσεις, ποὺ δὲν συνοδεύονται ἀπὸ παθολογικὸ ὀργανικὸ ὑπόστρωμα (σύνδρομο *Brugada*, κατεχολαμινεργικὴ πολυμορφία κοιλιακῆ ταχυκαρδία - *CPVT*, σύνδρομο *brachycardia QT - short QT*), ἐνοχοποιεῖται συνολικὰ γιὰ τὸ 10% ἐπίσης τῶν αἰφνιδίων καρδιακῶν θανάτων.⁷⁻⁹

Ὑποδιάγνωση, ἄρα καὶ ὑποθεραπεία

Ἡ ἐπίπτωση τοῦ συνδρόμου LQT στὸ γενικὸ πληθυσμὸ, ὑποεκτιμημένη στὸ παρελθόν, ἀναφέρεται πλέον ἕως καὶ 1:2000 στὸ γενικὸ πληθυσμὸ,⁷ πρόκειται δηλαδὴ γιὰ κάτι ὄχι ἰδιαίτερα σπάνιο, τὸ ὁποῖο “ὀφείλει” (στατιστικὰ) νὰ ἀπασχολήσῃ τὸ σύγχρονο καρδιολόγο, ἰδίως σὲ Νοσοκομειακὴ βάση. Ἡ κλινικὴ ὅμως, ἐμπειρία τῶν συγγραφέων τοῦ ἄρθρου, πιθανότατα σὲ κοινὴ γραμμὴ μὲ τὴν ἄποψη καὶ τῶν ἀναγνωστῶν του, κινεῖται σὲ ἀντίθετη κατεύθυνση, ἔχοντας νὰ ἐπιδείξει ἰδιαίτερη πενία κλινικῶν περιπτώσεων διάγνωσης, παρακολούθησης καὶ ἀντιμετώπισης ἀσθενῶν μὲ τὸ γενετικὸ αὐτὸ σύνδρομο, μὲ τὴν ἐξαιρέση τῶν ἐκδηλῶν περιπτώσεων δευτεροπαθοῦς συνδρόμου (ἀπότοκο ἰσχαμίας, λήψης φαρμάκων ἢ σοβαρῶν ἠλεκτρολυτικῶν διαταραχῶν), ὅπου συνήθως ἡ κλινικὴ μέρμινα ἀρχίζει μὲ τὴ στοχευμένη ἀντιμετώπιση (ἄρση) τοῦ ὑποκείμενου πυροδοτικοῦ αἰτίου καὶ τελειώνει μὲ τὴν πρόληψη μελλοντικῆς ἐπανεκδήλωσης τοῦ ἀσθενοῦς σὲ αὐτό.¹⁰ Τὰ φάρμακα, τὰ ὁποῖα προκαλοῦν δευτεροπαθῶς παρὰ ταση τοῦ QT διαστήματος ἢ εὐοδῶνουν τὴν ἐκδήλωση Torsades des Pointes (TdP) ἐπὶ ἤδη



Εικόνα 1. α) Ήλεκτροκαρδιογράφημα ασθενούς με φλεβοκομβική βραδυκαρδία (45 bpm) και παράταση QTc διαστήματος (QT=600 ms, QTc=530 ms). β) Ήλεκτροκαρδιογράφημα ασθενούς με επίσης φλεβοκομβικό ρυθμό (90 bpm), παράταση QTc διαστήματος (QT=440 ms, QTc=540 ms) και χαρακτηριστικό επεισόδιο ταχυκαρδίας τύπου Torsades des Pointes (TdP). γ) Οί τρεις διακριτές ήλεκτροκαρδιογραφικές μορφές των συνηθέστερων τύπων του συνδρόμου (LQT1, LQT2 και LQT3).

γνωστού συνδρόμου, παρατίθενται στον Πίνακα 1. Όσον αφορά στο πρωτοπαθές (συγγενές) σύνδρομο, ή έως τώρα γνωστή γενετική βάση και τα ισχύοντα διαγνωστικά κριτήρια παρατίθενται στους Πίνακες 2 και 3.

Επί δεδομένου πρωτοπαθούς συνδρόμου με σταθερή και έκδηλη την ήλεκτροκαρδιογραφική ή/και κλινική του παρουσία, οί θεραπευτικές επιλογές είναι συγκεκριμένες, με κυρίαρχη τή θέση των β-αποκλειστών και δευτερευόντως με έμμεβατικές (έμφύτευση βηματοδότη ή άπινιδωτή) και χειρουργικές (συμπαθεκτομή) παρεμβάσεις σε έπιλεγμένα περιστατικά.¹¹ Συνεπώς, ή σωστή διάγνωση του συνδρόμου LQT είναι πολύ σημαντική, ώστε άφενός να μὴν παραληφθεῖ ή κατά περίπτωση άναγκαία και βάσει ένδειξεων πρόληψη άιφνιδίου καρδιακού θανάτου, άφετέρου να μὴν τεθεῖ άπροβλημάτιστα ή διάγνωση χωρίς προσεκτική έφαρμογή των κριτηρίων, γεγονός που μπορεί να όδηγήσει σε άναίτια ψυχολογική έπιβάρυνση ύγιων κατ' ούσίαν άτομων αλλά και των οικογενειών τους.

Διαγνωστικοί προβληματισμοί

Ήλεκτροκαρδιογράφημα. Είναι γνωστό πὼς τὸ ήλεκτροκαρδιογράφημα παραμένει ένα ισχυρό όπλο, μιá σταθερή άξία στη διαγνωστική φαρέτρα του σύγχρονου καρδιολόγου, ένα και πλέον αιώνα μετά την έφεύρεσή του. Παρ' όλ' αυτά, ή σύγχρονη βιβλιογραφία θέτει προβληματισμούς για τή σωστή μέτρηση και την αίτιοπαθογενετική έρμηνεία των διαστημάτων και κυμάτων του P-QRST συμπλέγματος, γεγονός που έχει κλινικές συνιστώσες σε καταστάσεις και πέραν τής παρούσης, όπως για παράδειγμα στην προσπάθεια πρόβλεψης τής κλινικής άπόκρισης επί άμφικοιλιακής βηματοδότησης ή στη διάγνωση μυοκαρδιοπαθειών ειδικού τύπου.¹²⁻¹⁵ Σχετικά με τὸ έν λόγω σύνδρομο, τόσο στο γνωστότερο άπὸ τους προταθέντες τύπους ύπολογισμού του διορθωμένου διαστήματος QT (corrected QT-cQT: Bazett's formula: $QT_c = QT / \sqrt{RR}$) όσο και στους υπόλοιπους τρεις (QT_c Fridericia, QT_c Framingham και QT_c Hodges), ό άστάθμητος παράγοντας είναι ή σωστή μέτρηση του QT διαστήματος.^{16,17}

Τὸ QT διάστημα έχει σαφή έναρξη αλλά όχι τόσο σαφές τέλος. Ό διπλασιασμός τής ταχύτητας καταγραφής του ήλεκτροκαρδιογράφου δέν

Άναισθητικά	Sevoflurane, Propofol
Άντιστηθαγγικά	Ranolazine, Bepiridil, Ivabradine
Άντιαρρυθμικά	Sotalol, Quinidine, Amiodarone, Ibutilide, Disopyramide, Procainamide, Flecainide, Dofetilide, Dronedarone
Άντιμικροβιακά	Moxifloxacin, Clarithromycin, Ciprofloxacin, Gemifloxacin, Ofloxacin, Telithromycin, Levofloxacin, Grepafloxacin, Metronidazole, Norfloxacin, Telavancin, Roxithromycin, Trimethoprim-Sulfa, Gatifloxacin, Sparfloxacin, Azithromycin, Erythromycin, Delamanid, Bedaquiline
Άντινεοπλασματικά	Tamoxifen, Lapatinib, Nilotinib, Arsenic trioxide, Eribulin, Sunitinib, Osimertinib, Vandetanib, Bortezomib, Bosutinib, Ceritinib, Crizotinib, Dabrafenib, Lenvatinib, Dasatinib, Degarelix, Leuprolide, Oxaliplatin, Panobinostat, Pazopanib, Sorafenib, Vemurafenib, Vorinostat, Toremifene
Άντιεπιληπτικά	Felbamate
Άντικαταθλιπτικά	Mirtazapine, Citalopram, Venlafaxine, Paroxetine, Fluoxetine, Sertraline, Trazodone, Escitalopram, Clomipramine, Amitriptyline, Imipramine, Nortriptyline, Desipramine, Doxepin, Trimipramine,
Άντιμυκητιασικά	Voriconazole, Fluconazole, Ketoconazole, Itraconazole, Posaconazole
Άντιισταμινικά	Astemizole, Terfenadine, Diphenhydramine, Hydroxyzine
Άντιυπερτασικά	Nicardipine, Isradipine, Moexipril/HCTZ
Άντιπρωτοζωικά	Pentamidine
Υπολιπιδαιμικά	Probucol
Άνθελονοσιακά	Arteminol + piperazine, Chloroquine, Halofantrine, Quinine sulfate, Hydroxychloroquine
Άντιμανιακά	Lithium
Άντιεμετικά	Granisetron, Dolasetron, Ondansetron, Domperidone, Metoclopramide, Tropisetron
Άντιψυχωσικά	Clozapine, Ziprasidone, Thioridazine, Risperidone, Mesoridazine, Quetiapine, Haloperidol, Pimozide, Amisulpride, Sertindole, Iloperidone, Paliperidone, Chlorpromazine, Cyamemazine, Aripiprazole, Asenapine, Levomepromazine, Olanzapine, Pipamperone, Promethazine, Sulpiride
Άντι-ϊικά	Foscarnet, Ritonavir, Atazanavir, Amantadine, Nelfinavir, Rilpivirine, Telaprevir, Saquinavir
Άντιορεξιογόνα	Phentermine, Fenfluramine, Sibutramine, Phenylpropanolamine
Α-άποκλειστές	Alfuzosin
Βρογχοδιασταλτικά/ άποσυμφορητικά.....	Albuterol, Salmeterol, Metaproterenol, Terbutaline, Levalbuterol, Ephedrine, Pseudoephedrine, Arformoterol, Formoterol
Άσαστολείς χολινεστεράσης	Galantamine, Donepezil
Διεγερτικά ΚΝΣ	Amphetamine, Methylphenidate, Dexmethylphenidate, Lisdexamfetamine, Dextroamphetamine, Methamphetamine
Διουρητικά	Indapamide, Furosemide, Hydrochlorothiazide, Torsemide
Ένδοκρινολογικά	Mifepristone, Pasireotide
Γαστροανηθικά	Cisapride
Άνταγωνιστές H ₂ υποδοχέων	Famotidine
Άσαστολείς αντίλιας πρωτονίων	Pantoprazole
Σκιαγραφικά	Perflutren lipid microspheres
Άνοσοκατασταλτικά	Tacrolimus
Ίνδορπα/άγγειοσπαστικά	Dopamine, Isoproterenol, Dobutamine, Epinephrine, Norepinephrine, Phenylephrine, Cocaine, Midodrine
Μυοχαλαρωτικά	Tizanidine, Solifenacin, Tolterodine, Ritodrine
Άσαστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης	Atomoxetine
Άγωνιστές όπιοειδών	Methadone, Levomethadyl
Μητροσυσπαστικά	Oxytocin
Άσαστολείς φωσφοδιεστεράσης	Vardenafil, Anagrelide, Cilostazol
Κατασταλτικά	Chloral hydrate, Droperidol, Dexmedetomidine
Ντοπαμινεργικοί υποδοχείς	Apomorphine
Ήυαλγητικά	Hydrocodone
Λοιπά	Fingolimod, Mirabegron, Papaverine HCl, Tetrabenazine

Πίνακας 1. Φάρμακα τα όποια προκαλούν παράταση του QT διαστήματος ή/και έπάγουν την έκδήλωση TdP σε άσθε-
νείς με ήδη προϋάρχουσα παράταση QT. Οί τέσσερις διαφορετικές κατηγορίες κινδύνου άντιπροσωπεύονται με τα
άντίστοιχα χρώματα: **Κατηγορία 1 (κόκκινο χρώμα):** Φάρμακα τα όποια παρατείνουν το QT διάστημα και σχετίζο-
νται σαφώς με κίνδυνο πρόκλησης TdP. **Κατηγορία 2 (καφέ χρώμα):** Φάρμακα τα όποια μπορούν να παρατείνουν
το QT αλλά χωρίς σαφή στοιχεία για την πρόκληση TdP. **Κατηγορία 3 (μπλε χρώμα):** Φάρμακα πού σχετίζονται με
κίνδυνο πρόκλησης TdP κάτω από ειδικές συνθήκες, όπως, π.χ. πρόκληση ή έστω συνύπαρξη ύποκαλιαιμίας ή συγχο-
ρήγηση συνυπεύθυνου για την έν λόγω άρρυθμία φαρμάκου. **Κατηγορία 4 (μαύρο χρώμα):** Φάρμακα τα όποια δέν
παρατείνουν το διάστημα QT αλλά, όπως και τα φάρμακα τών τριών άλλων κατηγοριών, πρέπει να άποφεύγονται σε
άσθεनेίς με συγγενές LQT λόγω της συμπαθομμητικής και κατ' έπέκταση άρρυθμιόγνου δράσης τους (σύνολο 189
φαρμάκων από την άνανεώσιμη διαδικτυακή βάση δεδομένων www.crediblemeds.org, Μάρτιος 2016).

Τύπος LQT	Χρωμοσωμική θέση	Γονιδιακή μετάλλαξη	Παθολογικό ιοντικό ρεύμα
LQT1	11p15.5	<i>KVLQT1</i> ή <i>KCNQ1</i> (έτεροζυγώτες)	Κάλιο (I_{Ks})
LQT2	7q35-36	<i>HERG</i> , <i>KCNH2</i>	Κάλιο (I_{Kr})
LQT3	3p21-24	<i>SCN5A</i>	Νάτριο (I_{Na})
LQT4	4q25-27	<i>ANK2</i> , <i>ANKB</i>	Νάτριο, κάλιο και ασβέστιο
LQT5	21q22.1-22.2	<i>KCNE1</i> (έτεροζυγώτες)	Κάλιο (I_{Ks})
LQT6	21q22.1-22.2	<i>MiRP1</i> , <i>KNCE2</i>	Κάλιο (I_{Kr})
LQT7 (σύνδρομο Andersen-Tawil)	17q23.1-q24.2	<i>KCNJ2</i>	Κάλιο (I_{K1})
LQT8 (σύνδρομο Timothy)	12q13.3	<i>CACNA1C</i>	Άσβέστιο ($I_{Ca-L\alpha}$)
LQT9	3p25.3	<i>CAV3</i>	Νάτριο (I_{Na})
LQT10	11q23.3	<i>SCN4B</i>	Νάτριο (I_{Na})
LQT11	7q21-q22	<i>AKAP9</i>	Κάλιο (I_{Ks})
LQT12	20q11-21	<i>SNTA1</i>	Νάτριο (I_{Na})
LQT13	11q24.3	<i>KCNJ5</i>	Κάλιο
LQT14	14q32.11	<i>CALM1</i>	Καλμοδουλίνη
LQT15	21p21	<i>CALM2</i>	Καλμοδουλίνη
JLN1	11p15.5	<i>KVLQT1</i> ή <i>KCNQ1</i> (όμοζυγώτες)	Κάλιο (I_{Ks})
JLN2	21q22.1-22.2	<i>KCNE1</i> (όμοζυγώτες)	Κάλιο (I_{Ks})

Πίνακας 2. Γενετική βάση ύποτύπων LQT. Οι αυτοσωμικές επικρατούσες μορφές με μεμονωμένη ηλεκτροκαρδιογραφική εκδήλωση παράτασης QT αναφέρονται ως σύνδρομο Romano-Ward. Το σύνδρομο Andersen-Tawil (LQT 7), πέρα από την επιπρόσθετη ΗΚΓγραφική παρουσία κύματος U, περιλαμβάνει την πιθανή εκδήλωση χαρακτηριστικής κοιλιακής ταχυκαρδίας διπλής κατεύθυνσης, δυσμορφία προσώπου και επεισόδια υποκαλιαμικής περιοδικής παράλυσης. Το σύνδρομο Timothy (LQT 8), περιλαμβάνει συνδακτυλία, δομικές καρδιακές βλάβες, άλλες πιθανές δυσμορφίες και αυτισμό. Τα αυτοσωμικά ύπολειπόμενα σύνδρομα Jervell και Lange-Nielsen (JLN1 και 2) περιλαμβάνουν έκσεσημασμένη παράταση QT και συγγενή κώφωση.

βοηθά, επειδή το θεωρητικό όφελος στην ακρίβεια της μέτρησης αντισταθμίζεται από την επίταση της ασάφειας σχετικά με το τέλος του κύματος T. Επίσης, προβληματίζει η επιλογή της απαγωγής στην οποία θα μετρηθεί το QT διάστημα, αφού δεν υπάρχει γενικά αποδεκτός κανόνας στο θέμα αυτό. Συνήθως επιλέγεται η απαγωγή με το μακρύτερο QT διάστημα, αν και, επί θεωρητικής δυνατότητας ταυτόχρονης καταγραφής με άμεση χρονική σύγκριση και των 12 απαγωγών, θα μπορούσε να μετρηθεί η διαφορά μεταξύ της πρωιότερης έναρξης κύματος QRS και του όψιμότερου τέλους του κύματος T σε οποιαδήποτε απαγωγή. Ός “άπω άκρο κύματος T” λαμβάνεται το σημείο επανόδου της καταγραφής στην ισοηλεκτρική γραμμή T-P, με ιδιαίτερη μέριμνα επί παρουσίας κύματος U¹⁸. Ηλεκτροκαρδιογραφικά, ο τύπος 1 χαρακτηρίζεται από παράταση του QT με καθυ-

στερημένη κορύφωση, ο τύπος 2 εμφανίζει κύματα T με εύρεια βάση ή δικόρυφα και ο τύπος 3 καθυστερημένα κύματα T με μακρὸ ισοηλεκτρικὸ ST διαστήμα¹⁹ (Εικόνα 1).

Μία άλλη παράμετρος πὸν ἐπηρεάζει τὴν ἀξιολογία τῆς μέτρησης τοῦ QTc εἶναι ὁ βαθμὸς τῆς ἀπόκλισης τῆς καρδιακῆς συχνότητας ἀπὸ τὴν ἰδανικὴ τιμὴ τῶν 60 σφύξεων ἀνὰ λεπτό, ὥστε νὰ προτείνεται ἡ ἀποφυγὴ ὑπολογισμοῦ τοῦ QTc διαστήματος σὲ συχνότητες μὲ μεγάλη ἀπόκλιση ἀπὸ τὴν τιμὴ αὐτή.²⁰ Τέλος, πρέπει νὰ ἐπισημανθεῖ ὅτι ἔχει περιγραφεῖ ἄλλοτε ἄλλης ἔκτασης χρονικῆ μεταβλητότητα τοῦ QT διαστήματος ἐπὶ τοῦ ἴδιου ἀτόμου καὶ ἐπὶ ἀπουσίας “τροποποιητικῶν παραγόντων”, ὅπως θὰ μπορούσε νὰ εἶναι μιὰ παροδικὴ ἠλεκτρολυτικὴ διαταραχὴ ἢ ἡ λήψη φαρμάκου πὸν ἐπηρεάζει τὸ QT διάστημα, γεγονός πὸν τονίζει τὴν ἀξία τῆς κλινικῆς παρακολούθη-

Κριτήριο		Βαθμοί
ΗΚΓΓραφικά εύρηματα *		
QTc, ms**	>480	3
	460-469	2
	450-459 (σε άνδρες)	1
Torsades de pointes		2
T-wave alternans		1
Κομβωμένα κύματα T wave σε 3 άπαγωγές		1
Χαμηλή καρδιακή συχνότητα (κάτωθεν της 2 ^{ης} εκατοστιαίας θέσης σε σχέση με την ηλικία).		0.5
Ίστορικό		
Συγκοπή	Εκδηλούμενη υπό stress	2
	ή εκδηλούμενη χωρίς stress	1
Συγγενής κώφωση		0.5
Οικογενειακό ιστορικό ***		
Α. Μέλος οικογένειας με διαγνωσμένο LQT		1
Β. Άνεμηνεντος αιφνίδιος θάνατος σε ηλικία κάτω των 30 ετών σε μέλος της στενής οικογένειας		0.5
* Χωρίς την παρουσία δευτεροπαθών αιτίων, όπως φάρμακα, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, όξεϊα ισχαιμία.		
** Μέτρηση QTc με βάση τον τύπο Bazett.		
*** Το ίδιο μέλος της οικογένειας δεν δύναται να προσμετρηθεί στην κατηγορία Α και Β.		

Πίνακας 3. Διαγνωστικά κριτήρια²³ LQT (Schwartz et al, 1993). Για τη διάγνωση απαιτείται άθροισμα άνω των τριών βαθμών. Οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Έταιρίας, παρ' ότι επικαλούνται τα ως άνω κριτήρια, παρουσιάζονται ελαφρώς διαφοροποιημένες, θέτοντας τη διάγνωση και σε σταθερή (σε διαδοχικά ΗΚΓΓραφική) παρουσία QT_c >480 ms ως μόνο κριτήριο, καθώς και σε επιβεβαιωμένη παρουσία σχετικής μετάλλαξης άνεξαρτήτως QTc διαστήματος.

σης και επαναξιολόγησης, ιδίως επί περιπτώσεων με QTc διάστημα στο όριο μεταξύ φυσιολογικών και παθολογικών τιμών.²¹ Με τη λογική της χρονικής μεταβλητότητας του QTc διαστήματος, ένας άσθενής με διαγνωσμένο LQT ενδέχεται να παρουσιάσει διάστημα QTc εντός φυσιολογικών ορίων σε ηλεκτροκαρδιογράφημα ρουτίνας μεταγενέστερα της διάγνωσης, χωρίς να απαιτείται ή αναθεώρησή της.

Κλινική προσέγγιση σε περιπτώσεις με βέβαιη και σε περιπτώσεις με αμφίβολη διάγνωση. Είναι εύνοητο πώς, σε περιπτώσεις αποτραπέντος αιφνιδίου θανάτου, καταγεγραμμένων επεισοδίων TdP ή τυπικών συγκοπτικών επεισοδίων με συνοδό σαφή ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα παράτασης QT διαστήματος και αφού αποκλειστούν τα αναστρέψιμα δευτεροπαθή αίτια, η διάγνωση του συνδρόμου είναι προφανής και αναντίρροπη, ώστε να ακολουθηθεί άμεσα ή ενήμερωση του ασθενούς και του οικογενειακού του περιβάλλο-

ντος για τους περιορισμούς στην έντονη σωματική δραστηριότητα, την άποφυγή έκλυτικων αιτίων άρρυθμίας και τις ένδεικνυόμενες θεραπευτικές επιλογές. Το άμεσο οικογενειακό περιβάλλον πρέπει, επίσης, να ελεγχθεί ηλεκτροκαρδιογραφικά, έπειδή η παρουσία τυπικής ηλεκτροκαρδιογραφικής εικόνας (QT_c >480ms) σε άσυμπτωματικό συγγενή 1^{ου} βαθμού, θέτει με βεβαιότητα τη διάγνωση και σε αυτόν.²²

Βέβαια, η πιό επιθετική διαγνωστική προσέγγιση, ή οποία υιοθετείται από τις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Έταιρίας, που άφορούν στη διαγνωστική προσέγγιση και τη θεραπεία άσθενών με κοιλιακές άρρυθμίες, θέτει με βεβαιότητα τη διάγνωση μακρού QT και με μόνο κριτήριο την (επαναλαμβανόμενη) μέτρηση QT_c >480ms, εν τη άπουσία βέβαια, αναστρέψιμου δευτεροπαθούς αίτιου.¹¹ Σε περιπτώσεις όμως άσυμπτωματικών άτόμων με τυχαία άνεύρεση ύπόπτων (όριακων) εύρη-

μάτων παράτασης QT διαστήματος, ή διάγνωση είναι αμφίβολη και οι χειρισμοί πρέπει να είναι διακριτικοί με σεβασμό στον ευαίσθητο τομέα της ψυχολογίας του υπό εξέταση ατόμου. Η καλή ψυχολογία, εν προκειμένω ή απουσία διαρκούς φόβου για επικείμενο αιφνίδιο καρδιακό θάνατο, έχει ουσιαστικό ρόλο στον ένα από τους δύο βασικούς στόχους της ιατρικής επιστήμης, αυτόν της ποιότητας ζωής (ο άλλος βασικός στόχος είναι, προφανώς, η παράταση της διάρκειας ζωής).

Σε τέτοιες αμφίβολες περιπτώσεις άσυμπτωματικών ατόμων, ιδίως επί ηλεκτροκαρδιογραφικά όριακών εύρημάτων, προτείνεται ο επανέλεγχος του QTc διαστήματος μετά από διεγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, είτε μέσω έγερσης σε όρθια θέση (παθολογική αύξηση QTc επί παρουσίας συνδρόμου έναντι της φυσιολογικά αναμενόμενης μείωσης), είτε μετά από φαρμακευτική πρόκληση με χορήγηση ισοπροτερενόλης,^{23,24} όπως και ο επανέλεγχος του QTc στα πλαίσια μιας δοκιμασίας κόπωσης και συγκεκριμένα στη φάση της αποκατάστασης.²⁵ Σημαντικός είναι, επίσης, ο ρόλος του γενετικού ελέγχου σε όρισμένες ηλεκτροκαρδιογραφικά αμφίβολες περιπτώσεις²⁶⁻²⁸, ως μια εξέταση περιορισμένης μὲν ευαισθησίας για τον έντοπισμό υπεύθυνης μετάλλαξης (περὶ τὸ 50%), ὑψηλῆς δὲ ειδικότητας, ἢ ὁποῖα μπορεῖ νὰ ἀναδείξει τὴν παρουσία ἔστω ἀπλῆς προδιάθεσης γιὰ τὴ δευτεροπαθὴ ηλεκτροκαρδιογραφικὴ ἐκδήλωση τοῦ συνδρόμου ἐπὶ παρουσίας ἐκλυτικῶν παραγόντων, ὥστε νὰ δοθεῖ ὁδηγία γιὰ τὴν ἀποφυγὴ ἐκθεσης στοὺς παράγοντες αὐτοῦς. Ὁ γενετικὸς ἔλεγχος ἔχει ἀνάλογη κλινικὴ ἀξία σὲ 1^ο βαθμοῦ συγγενεῖς τῶν ἀσθενῶν μὲ βέβαιη διάγνωση, καὶ μάλιστα μὲ ἀυξημένη διαγνωστικὴ ἀκρίβεια σὲ περίπτωσι ἤδη γνωστῆς μετάλλαξης, ἐνῶ ἔχει προταθεῖ καὶ ἡ φαρμακευτικὴ πρόκλησι μὲ προκαϊναμίδη ὡς ἀδρὸς τρόπος ἐλέγχου γενετικῆς προδιάθεσης γιὰ τὴν “ἐπίκτητη” παράταση τοῦ QT διαστήματος στὰ ἄτομα αὐτά.²⁹ Σε κάθε περίπτωση, ἡ ἀνεύρεσι υπεύθυνης μετάλλαξης εἶναι ἐπαρκῆς ἀπὸ μόνη της γιὰ τὴ διάγνωση, ἀκόμα καὶ μὲ φυσιολογικὸ QT διάστημα στὸ ΗΚΓγράφημα ἡρεμίας, μὲ τὴ λογικὴ του “ἐν δυνάμει” συνδρόμου μακροῦ QT.¹¹

Σε ὅτι ἀφορᾷ τὸ βασικὸ κλινικὸ διαγνωστικὸ κριτήριό τοῦ συνδρόμου, αὐτὸ τῆς συγκοπῆς, πρέπει νὰ τονιστεῖ πὼς μιὰ ἀναφερόμενη αἰφνί-

δια καὶ παροδικὴ ἀπώλεια αἰσθήσεων ἀπὸ ἄτομο χωρὶς ιστορικὸ πάθησι πὸν νὰ δικαιολογεῖ τὴν ἐκδήλωσή της, δὲν εἶναι σωστὸ νὰ χαρακτηρίζεται a priori ὡς συγκοπὴ καὶ νὰ ἀποδίδεται σὲ σοβαρὴ ἀρρυθμιολογικὴ αἰτία, πρὶν γίνεῖ ἡ ἐνδεικνυόμενὴ κάθε φορὰ διαγνωστικὴ προσέγγισι.^{30,31} Γιὰ παράδειγμα, θὰ ἦταν μεγάλο λάθος νὰ τεθεῖ ἡ διάγνωση τοῦ συνδρόμου LQT σὲ ἀσθενὴ μὲ (μὴ γνωστὴ) νευροκαρδιογενὴ συγκοπὴ καὶ ὀριακὴ παράταση τοῦ QTc, δεδομένης τῆς ἄριστης πρόγνωσης τῆς πραγματικῆς πάθησι τοῦ ἀσθενοῦς. Ὁ θεράπων ἰατρὸς πρέπει νὰ γνωρίζεῖ σφαιρικὰ καὶ νὰ ἐφαρμόζεῖ ἐπαρκῶς τὴ διαγνωστικὴ προσέγγισι ἐπὶ ἀναφερόμενων ἐπεισοδίων ἀπώλειας συνείδησις. Σε νέα ἄτομα ιδίως, δὲν πρέπει νὰ παραλείπεται ἡ παραπομπὴ σὲ εἰδικὰ ἀρρυθμιολογικὰ ἰατρεῖα ἢ κέντρα, ὅταν ἡ διάγνωση παραμένει ἄγνωστὴ ἢ ἔστω αμφίβολη μετὰ τὴν ἀρχικὴ διερεύνησι.

Διαστρωμάτωση κινδύνου

Στὴν ἀξιολόγησι τοῦ κινδύνου αἰφνιδίου καρδιακοῦ θανάτου καὶ τὰ πλαίσια τῆς πρωτογενοῦς πρόληψις, ἰδιαίτερα σημαντικὴ θέση ἔχει ἡ ἀναφορὰ τῆς Priori καὶ συν.³² γιὰ τοὺς συνηθέστερους τύπους τοῦ συνδρόμου (LQT1, LQT2 καὶ LQT3), ὅπου στὴν ὁμάδα ὑψηλοῦ κινδύνου γιὰ σοβαρὸ καὶ δυνητικὰ θανατηφόρο ἀρρυθμιολογικὸ σύμβαμα ἕως τὴν ἡλικία τῶν 40 ἐτῶν περιλαμβάνονται ἀσθενεῖς μὲ LQT1, LQT2 ἢ ἄνδρες μὲ LQT3 καὶ μεγάλη παράταση QT (QTc >500 ms). Χαμηλοῦ κινδύνου εἶναι ἀσθενεῖς μὲ LQT1 ἢ ἄνδρες μὲ LQT2 καὶ μικρότερη παράταση τοῦ QT (QTc <500 ms). Οἱ ὑπόλοιπες κατηγορίες ἀνήκουν στὴν ὁμάδα ἐνδιάμεσου κινδύνου. Ὁ τύπος LQT1 ἐκδηλώνεται συνήθως μὲ συγκοπτικὰ ἐπεισόδια ἢ αἰφνίδιο θάνατο κατὰ τὴν ἀσκησι, ἰδιαίτερα κατὰ τὴν κολύμβησι, ἐνῶ ὁ τύπος LQT2 ἐκδηλώνεται μὲ ἐπεισόδια πὸν σχετίζονται μὲ δυνατοὺς ἤχους καὶ συγκινησιακὴ φόρτισι, σπανιότερα κατὰ τὴν ἀσκησι καὶ ἐνίοτε σὲ ἡρεμία. Οἱ γυναῖκες μὲ LQT2 παρουσιάζουν ἀυξημένη συχνότητα ἐπεισοδίων κατὰ τὴν κύησι καὶ ἰδιαίτερα κατὰ τὴ λοχεία. Ὁ τύπος LQT3 ἐκδηλώνεται μὲ ἐπεισόδια κατὰ τὸν ὕπνο.

Σε ὅτι ἀφορᾷ τὴ δευτερογενὴ πρόληψι, οἱ ἐπιζήσαντες αἰφνιδίου θανάτου εἶναι εὐλόγα ἡ ὁμάδα πολὺ ὑψηλοῦ κινδύνου γιὰ νέο παρόμοιο

σύμβαμα. Η εκδήλωση συγκοπής θεωρείται, επίσης, ότι σαφώς προδιαθέτει σε αίφνιδιο καρδιακό θάνατο, σε σύγκριση με τους ασυμπτωματικούς “ασθενείς”.^{11,33,34}

Σύγχρονες αναφορές σχετικά με την πρόγνωση του LQT τονίζουν την καλή εν συνόλω πρόγνωση σε παιδιά, με αναφερόμενη ετήσια επίπτωση σοβαρών αρρυθμιολογικών συμβαμάτων μόλις 0.15%.^{34,35} Άλλες αναφορές στο σύνολο των ασθενών, παραθέτουν επίσης μικρό ετήσιο κίνδυνο αίφνιδιου θανάτου, κάτω του 1%, ενώ υψηλότερη (περί του 5%), ιδίως στους άρρηνες, είναι η πιθανότητα εκδήλωσης συγκοπτικού επεισοδίου κατ’ έτος.³⁴ Αναφέρεται, επίσης, η τάση για χρονική συνάθροιση των επεισοδίων, ώστε ένα πρόσφατο συγκοπτικό επεισόδιο να έχει μεγαλύτερη άμεση προγνωστική σημασία από ένα άλλο αρκετά παλαιότερο.³⁶ Πάντως, δεν είναι ασύνηθες ο αίφνιδιος θάνατος να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση του συνδρόμου, όπως προκύπτει από μετανεκροτομικές μελέτες πρότερα υγιών και ασυμπτωματικών ατόμων, που υπέστησαν αίφνιδιο καρδιακό θάνατο κατά τις τρεις πρώτες δεκαετίες της ζωής τους.³⁷ Άλλα και κατά την τρίτη εικοσαετία της ζωής, ο κίνδυνος αίφνιδιου θανάτου δεν είναι αμελητέος και πρέπει να αξιολογείται κατά περίπτωση, ιδιαίτερα στους σαφώς συμπτωματικούς ασθενείς.³⁴ Μετά την ηλικία των 60 ετών το ενδιαφέρον στρέφεται στις συνοσηρότητες (π.χ. οργανική καρδιοπάθεια), και στην αποφυγή “έκλυτικων” παραγόντων επιπλέον παράτασης QT (φάρμακα, ηλεκτρολυτικές διαταραχές). Πρέπει ακόμη να τονιστεί πως η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη δεν έχει θέση στη διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών αυτών, όπως φαίνεται να μην έχουν και οι 24ωρες ηλεκτροκαρδιογραφικές καταγραφές Holter.^{11,38,39}

Θεραπευτική προσέγγιση

Η σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση του συνδρόμου LQT σχιαγραφείται στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες (2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death¹¹) και, σε ότι αφορά τις ένδειξεις κατηγορίας I και IIa, περιλαμβάνει τόσο την αποφυγή πυροδοτών αρρυθμίας (ένδειξη I: πρόληψη ή έγκαιρη διόρθωση ηλεκτρολυτικών διαταραχών

- υποκαλιαιμία, υπασβεστιαίμια και υπομαγνησισαίμια, αποφυγή λήψης φαρμάκων του Πίνακα 3, αποφυγή έντονης σωματικής κόπωσης και ειδικά κολύμβησης στο LQT 1, αποφυγή έκθεσης σε δυνατούς ήχους στο LQT 2) όσο και τα ειδικά θεραπευτικά μέτρα. Σε αυτά, κυρίαρχη θέση έχουν οι β-αποκλειστές που χορηγούνται “εκ τών ουκ άνευ” σε όλους τους ασθενείς (ένδειξη I), ενώ προτείνονται ακόμη και σε ασυμπτωματικούς και ηλεκτροκαρδιογραφικά σιωπηλούς φορείς γονιδιακής μετάλλαξης (ένδειξη IIa). Η εμφύτευση μόνιμου απινιδωτή έχει ισχυρή θέση σε περίπτωση αναταχθέντος αίφνιδιου θανάτου (ένδειξη I), ενώ προτείνεται επίσης σε περιπτώσεις ασθενών με συγκοπή ή καταγεγραμμένη κοιλιακή ταχυκαρδία, οι οποίοι βρίσκονται ήδη σε άγωγή με έπαρκη δόση β-αποκλειστή (ένδειξη IIa). Η συμπαθητική απονεύρωση προτείνεται ως ένδειξη IIa σε ειδικές κατηγορίες συμπτωματικών ασθενών (ασθενείς με αντένδειξη, μη άνοχη ή άποτυχία του β-αποκλειστή, ασθενείς με αντένδειξη ή άρνηση εμφύτευσης απινιδωτή και ασθενείς υπό τη συνδυασμένη θεραπεία β-αποκλειστή και απινιδωτή).

Συμπερασματικά, η σύγχρονη βιβλιογραφία προσφέρει έπαρκη στοιχεία ώστε το σύνδρομο LQT να παρουσιάζεται σχετικά απλό στη διάγνωση, τη διαστρωμάτωση κινδύνου και τη θεραπευτική του αντιμετώπιση. Ο σύγχρονος καρδιολόγος πρέπει να έχει καλή και εις βάθος γνώση επί της όχι και τόσο σπάνιας αυτής γενετικής διαταραχής, ώστε να καθοδηγεί σωστά τους ασθενείς, αλλά και το οικογενειακό τους περιβάλλον, στο πολύ σημαντικό και ευαίσθητο πεδίο της πρόληψης του αίφνιδιου καρδιακού θανάτου.

Βιβλιογραφία

1. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J.* 1957;54:59-68.
2. Schwartz PJ, Periti M, Malliani A. The long Q-T syndrome. *Am Heart J.* 1975;89:378-390.
3. Amin, AS, Tan HL, and Wilde AA. Cardiac ion channels in health and disease. *Heart Rhythm.* 2010;7(1):117-126.
4. Kaufman ES. Mechanisms and clinical management of inherited channelopathies: long QT syndrome, Brugada syndrome, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, and short QT syndrome. *Heart Rhythm.* 2009; 6(8 Suppl): p. S51-55.

5. Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L, et al. The Jervell and Lange-Nielsen syndrome: natural history, molecular basis, and clinical outcome. *Circulation*. 2006;113:783-790.
6. Schwartz PJ, Crotti L. Long QT and short QT syndromes. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology: From Cell To Bedside*. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2009:731-744.
7. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al., Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation*, 2009. 120(18):1761-1767.
8. J. M. Glengarry, J. Crawford, P. L. Morrow, et al. Long QT molecular autopsy in sudden infant death syndrome. *Arch Dis Child*. 2014; 99(7): 635-640.
9. Schimpf R, Veltmann C, Wolpert C, et al. Channelopathies: Brugada syndrome, long QT syndrome, short QT syndrome, and CPVT. *Herz*. 2009;34(4): 281-288.
10. Kannankeril P, Roden D M, Darbar D. Drug-Induced Long QT Syndrome. *Pharmacol Rev*. 2010; 62(4): 760-781.
11. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death *European Heart Journal* 2015;36(14): 2793 - 2867.
12. Moss AJ: Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: A review. *Am J Cardiol* 1993;72:23B-25B.
13. Arthur JM, Wojciech Z, Jesaja B, et al: ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation* 1995;92:2929- 2934.
14. Viskin S, Rosovski U, Sands AJ, et al: Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: The majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one. *Heart Rhythm* 2005;2:569-574.
15. Turagam MK, Velagapudi P, and Kocheril AG. Standardization of QRS Duration Measurement and LBBB Criteria in CRT Trials and Clinical Practice. *Curr Cardiol Rev*. 2013(1): 20-23.
16. Luo S, Michler K, Johnston P, et al. A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *J Electrocardiol*. 2004;37 Suppl:81-90.
17. Goldenberg I, Moss AJ. Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(24):2291-2300.
18. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. QT Interval: How to Measure It and What Is "Normal". *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006; 17: p. 333-336.
19. 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;102:2849-2855.
20. Chiladakis J, Kalogeropoulos A, Arvanitis P, et al. Preferred QT correction formula for the assessment of drug-induced QT interval prolongation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(8):905-913.
21. Goldenberg I, Mathew J, Moss AJ, et al. Corrected QT variability in serial electrocardiograms in long QT syndrome: the importance of the maximum corrected QT for risk stratification. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(5):1047-1052.
22. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation*. 1993;88:782-784.
23. Wong A, Gula LJ, Klein GJ, et al. Utility of Treadmill Testing in Identification and Genotype Prediction in Long-QT Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:120-125.
24. Sy RW, van der Werf C, Chattha IS, et al. Derivation and Validation of a Simple Exercise-Based Algorithm for Prediction of Genetic Testing in Relatives of LQTS Probands. *Circulation*. 2011;124:2187-2194.
25. Schwartz PJ, Crotti L. QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome. *Circulation*. 2011;124:2181-2184.
26. Taggart NW, Haglund CM, Tester DJ, et al. Diagnostic miscues in congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2007;115:2613-2620.
27. Hofman N, Tan HL, Alders M, et al. Active cascade screening in primary inherited arrhythmia syndromes: does it lead to prophylactic treatment? *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2570-2576.
28. Schwartz PJ. Cascades or waterfalls, the cataracts of genetic screening are being opened on clinical cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2577-2579.
29. Kannankeril PJ, Roden DM, Norris KJ, et al. Genetic susceptibility to acquired long QT syndrome: pharmacologic challenge in first-degree relatives. *Heart Rhythm*. 2005; (2):134-140.
30. Colman N, Bakker A, Linzer M, et al. Value of history-taking in syncope patients: in whom to suspect long QT syndrome? *Europace*. 2009(7):937-943.
31. Toft E, Aare J, Jensen BT et al. Long QT syndrome patients may faint due to neurocardiogenic syncope. *Europace* (2003) 5, 367-370.
32. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk Stratification in the Long-QT Syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:1866-1874.
33. M. Shah, C Carter. Long QT syndrome: A therapeutic challenge. *Ann Pediatr Cardiol*. 2008; 1(1): 18-26.
34. C. I. Berul. Congenital Long-QT Syndromes Who's at Risk for Sudden Cardiac Death? *Circulation*. 2008;117:2178-2180.
35. I. Goldenberg, A. J. Moss, D. R. Peterson, et al. Risk Factors for Aborted Cardiac Arrest and Sudden Cardiac Death in Children With the Congenital Long-QT Syndrome. *Circulation*. 2008;117:2184-2191.
36. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RC, et al. The Long QT Syndrome Prospective Longitudinal Study of 328 Families. *Circulation* 1991;84:1136-1144.
37. Tester DJ, Ackerman MJ. Postmortem long QT syndrome genetic testing for sudden unexplained death in the young. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(2):240-6.
38. Mauriello A, Johnson JN, Ackerman MJ. Holter monitoring in the evaluation of congenital long QT syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34(9):1100-1104.
39. Bhandari AK, Shapiro A, Morady F. Electrophysiologic testing in patients with the long QT syndrome. *Circulation* 1985; 71(1): 63-71.