

PRACE KAZUISTYCZNE

CASE REPORTS

Katarzyna Bieganowska¹, Maria Miszczak-Knecht¹,
 Joanna Rękawek¹, Maria Borucka-Mankiewicz²,
 Monika Brzezińska-Paszke¹, Katarzyna Pręgowska¹, Adam Gałązka³

Received: 18.02.2009

Accepted: 29.05.2009

Published: 30.06.2009

Wrodzony rodzinie występujący zespół wydłużonego QT – trudności diagnostyczne

Congenital familial long QT syndrome – diagnostic problems

¹ Klinika Kardiologii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wanda Kawalec

² Zakład Genetyki Medycznej Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”.

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Małgorzata Krajewska-Walasek

³ Oddział Dziecięcy Specjalistycznego Szpitala Wojewódzkiego w Ciechanowie. Ordynator Oddziału: lek. med. Dorota Sznilik

Correspondence to: Dr hab. n. med. Katarzyna Bieganowska, ul. Bychowska 16 A, 04-523 Warszawa, tel. kom.: 0 502 510 132, faks: 022 815 73 65, e-mail: kbieganowska@wp.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Wrodzony zespół wydłużonego QT (*long QT syndrome*, LQTS) jest uwarunkowaną genetycznie chorobą charakteryzującą się istotnym wydłużeniem odstępu QT oraz nieprawidłowymi załamkami T w zapisie elektrokardiograficznym. Wydłużenie odstępu QT (odzwierciedla wydłużenie repolaryzacji komór) sprzyja zasłabnięciom, omdleniom lub nagłej śmierci sercowej w wyniku typowego częstoskurczu komorowego *torsade de pointes* lub migotania komór. W 1957 roku jako pierwszy został opisany zespół wydłużonego QT z głuchotą – zespół Jervella i Lange-Nielsen – który występuje bardzo rzadko. Niedługo później opisano występujący z częstością ok. 1:2500-5000 zespół Romano-Warda bez głuchoty. Zespół jest genetycznie zróżnicowany, spowodowany mutacjami genów kodujących białka sercowych kanałów jonowych. Najczęściej występujący typ LQT1 zespołu wydłużonego QT (powyżej 50% przypadków) jest wynikiem mutacji genu *KCNQ1* kodującego białko kanału potasowego IKs, co powoduje nieprawidłową jego funkcję. Badania molekularne są ważne dla ustalenia mutacji. Rozpoznanie zespołu wydłużonego QT bywa trudne, niekiedy konieczne jest wykonanie wielu zapisów EKG, aby udokumentować wydłużenie odstępu QT. Klinicznie wciąż przydatne mogą być kryteria Schwartz'a i Mossa. Leczenie beta-blokerami jest skuteczne i powinno być wdrażane z chwilą rozpoznania. Należy przede wszystkim unikać wysiłku, stresu oraz leków mogących wydłużyć skorygowany odstęp QT. Niezbędne jest przebadanie rodzin pacjentów z rozpoznaniem zespołu wydłużonego QT. W pracy prezentujemy udokumentowany genetycznie przypadek rodzinie występującego zespołu wydłużonego QT typu 1 (LQT1). Przedstawione zostały problemy diagnostyczne, przebieg kliniczny i wdrożone postępowanie lecznicze.

Słowa kluczowe: LQT1, diagnostyka elektrokardiograficzna, badania molekularne, mutacja rodzinna, leczenie

Summary

Congenital long QT syndrome (LQTS) is characterized by prolongation of the QT interval and T wave abnormalities on electrocardiogram (ECG). The prolongation of QT interval (manifestation of prolongation of ventricular repolarization) predisposes to syncope, seizure and sudden cardiac death due to typical polymorphic ventricular tachycardia *torsade de pointes* or ventricular fibrillation. Long QT syndrome may associate with deafness as Jervell and Lange-Nielsen syndrome, described in 1957, which is very rare and later described Romano-Ward syndrome without deafness affecting 1 in 2500-5000 persons. LQTS is hereditary disorder, genetically heterogeneous, caused by mutations in specific cardiac ion channel genes. The most prevalent form of LQTS is LQT1 with mutation on *KCNQ1* gene encoding cardiac potassium IKs channel protein. The result of the mutation is incorrect function of the channel.

Genetic tests are important for identification of a mutation. Diagnosis of long QT syndrome may be difficult and sometimes we need several recorded electrocardiograms to find QT interval prolongation. The Schwartz and Moss clinical criteria may be steel useful for LQTS diagnosis. Beta-blockers are effective in patients with long QT syndrome and should be administered at diagnosis. Patients should avoid as physical and emotional stresses, as drugs prolonged corrected QT interval. It is necessary to examine the family members. We present a patient with genetically documented familiar LQT1 syndrome. Diagnostic problems, symptoms and therapy are discussed.

Key words: LQT1 syndrome, electrocardiographic diagnosis, molecular tests, familiar mutation, treatment

WSTĘP

Wrodzony zespół wydłużonego QT (LQTS) jest zwykle rodzinnie występującym, różnicowanym klinicznie zespołem spowodowanym nieprawidłowym, wydłużonym w zapisie elektrokardiograficznym (EKG) okresem repolaryzacji komór (wydłużenie odstępu QT). W 1957 roku Jervell i Lange-Nielsen opisali czworo spośród sześciorga dzieci w rodzinie z głęboką obustronną głuchotą, z napadami utraty przytomności, z istotnym wydłużeniem odstępu QT w zapisach EKG; troje z nich zmarło nagle. Występowanie zespołu Jervella i Lange-Nielsena (JLNS) ocenia się na 1-6:1 000 000, co stanowi około 4,5-7% pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego QT. Dziedziczenie jest najczęściej autosomalne recesywne, sporadycznie zdarzają się przypadki w rodzinach nieobciążonych. Opisany sześć lat później wrodzony zespół wydłużonego QT bez głuchoty – zespół Romano-Warda (RWS) występuje z częstością 1:5000 osób, dziedziczy się autosomalnie dominująco. Wydłużenie odstępu QT sprzyja występowaniu groźnej dla życia arytmii komorowej z typowym wielokształtnym częstoskurczem komorowym *torsade de pointes* czy migotaniem komór, powodując zasłabnięcia, utraty przytomności, również nagły zgon sercowy. Objawy często związane są z wysiłkiem (zwłaszcza pływaniem), wysiłkiem i emocją, ze stresem, niekiedy mogą być wywołane głośnym dźwiękiem lub lekami wydłużającymi odstęp QT, zdarzają się też w czasie snu⁽¹⁻³⁾.

Patogeneza wrodzonego zespołu wydłużonego QT przez lata była niejasna. Przypuszczano, że przyczyną zaburzeń repolaryzacji charakteryzujących się istotnym wydłużeniem odstępu QT jest pierwotna lub wtórna niestabilność układu współczulnego z okresowo gwałtownie narastającym jego napięciem. W początkach lat 90. zeszłego stulecia stwierdzono, że wrodzony zespół wydłużonego QT ma podłoże molekularne, a patologia dotyczy nieprawidłowej budowy białek kanałów jonowych komórek mięśnia sercowego. Zespół okazał się heterogeny, spowodowany różnymi mutacjami przynajmniej dziesięciu genów, co tłumaczy jego dużą różnorodność kliniczną. Za najczęściej występującą dominującą postać wrodzonego RWS – LQT1 odpowiada heterozygotyczna mutacja genu *KCNQ1*, obecna na jednym allelu

chromosomu 11. (w pozycji 11p15.5), homozygotyczna mutacja obu alleli odpowiada za pierwszą odmianę recesywnego zespołu Jervella i Lange-Nielsena (JLN1). Gen *KCNQ1* (*KvLQT1*) jest odpowiedzialny za kodowanie podjednostki alfa w kanale potasowym IKs [powoli aktywowany odśrodkowy prąd potasowy (*delayed rectifier* – opóźniony prostownik)], a gen *KCNE1* zlokalizowany na chromosomie 21. koduje podjednostkę beta (zwaną też minK) w tym kanale (mutacja tego genu odpowiada za postać LQT5 zespołu). Obie podjednostki są konieczne do prawidłowego działania kanału potasowego IKs, odpowiedzialnego za wypływ jonów potasowych z komórki mięśnia sercowego w okresie repolaryzacji. Mutacje genów *KCNQ1* i *KCNE1* powodują nieprawidłową budowę białkowych podjednostek kanału IKs i upośledzają jego funkcję, opóźniając wypływ jonów potasu z komórki mięśnia sercowego i wydłużając okres jej repolaryzacji⁽⁴⁻⁷⁾. Stwierdzono zależność pomiędzy mutacją a przebiegiem klinicznym choroby⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Rozpoznanie zespołu wydłużonego QT bywa trudne, zwłaszcza w przypadkach z granicznymi lub okresowo prawidłowymi wartościami odstępu QT. W 1993 roku Schwartz i Moss opublikowali przydatne klinicznie kryteria rozpoznania LQTS oparte w głównej mierze na danych z badań elektrokardiograficznych, uwzględniające również dokładnie zebrane dane z wywiadów dotyczące objawów i ich okoliczności oraz wywiady rodzinne⁽¹¹⁾. Sposób punktacji został zmodyfikowany w 2006 roku przez Swartzę⁽¹⁰⁾ (tabela 1).

W pracy przedstawiamy potwierdzony badaniami genetycznymi przypadek rodzinnie występującego zespołu LQTS.

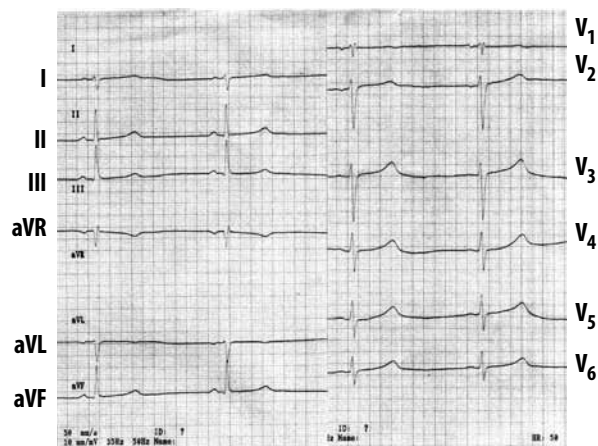
OPIS PRZYPADKU

Pacjentka B.B., ur. 1.07.1989 roku z ciąży II o prawidłowym przebiegu, z porodu II prawidłowego, bez jakichkolwiek niepokojących objawów, dotychczas zdrowa. W 12. roku życia, po grypie, lekarz w poradni rejonowej stwierdził szmer nad sercem i niemierny rytm serca, skierował dziewczynkę do poradni kardiologicznej dla dzieci. Na podstawie wykonanych badań diagnostycznych pacjentkę skierowano do Kliniki Kardiologii IPCZD z podejrzeniem zespołu wydłużonego QT (Romano-Warda).

Zmiany elektrokardiograficzne ¹		Punkty
QTc ²	>480 ms	3
QTc	460-470 ms	2
QTc	450 ms (mężczyźni)	1
Torsade de pointes ³		2
Zmienność załamków T		1
Dwugarbny zał. T w 3 odprowadzeniach		1
Sporadyczny rytm serca zbyt wolny względem wieku (poniżej 2. percentyla dla wieku)		0,5
Objawy		
Omdlenie w stresie (bez stresu)		2 (1)
Wrodzona głuchota		0,5
Wywiady rodzinne⁴		
Pewne rozpoznanie LQTS w rodzinie		1
Nagły zgon sercowy poniżej 30. roku życia wśród najbliższych członków rodziny		0,5
¹ Zapisy EKG ocenia się u pacjentów bez leków i bez wpływu czynników zmieniających zapis ² QTc – odstęp QT skorygowany według wzoru Bazetta: $QTc = QT/\sqrt{RR}$ ³ Wyklucza punkty za czas trwania odstępu QT ⁴ W wywiadach rodzinnych nie można punktować tych samych osób dwukrotnie		
Interpretacja wyników		
<1 punktu – niewielkie prawdopodobieństwo LQTS		
2-3 punktów – średnie prawdopodobieństwo LQTS		
≥3,5 punktu – wysokie prawdopodobieństwo LQTS		

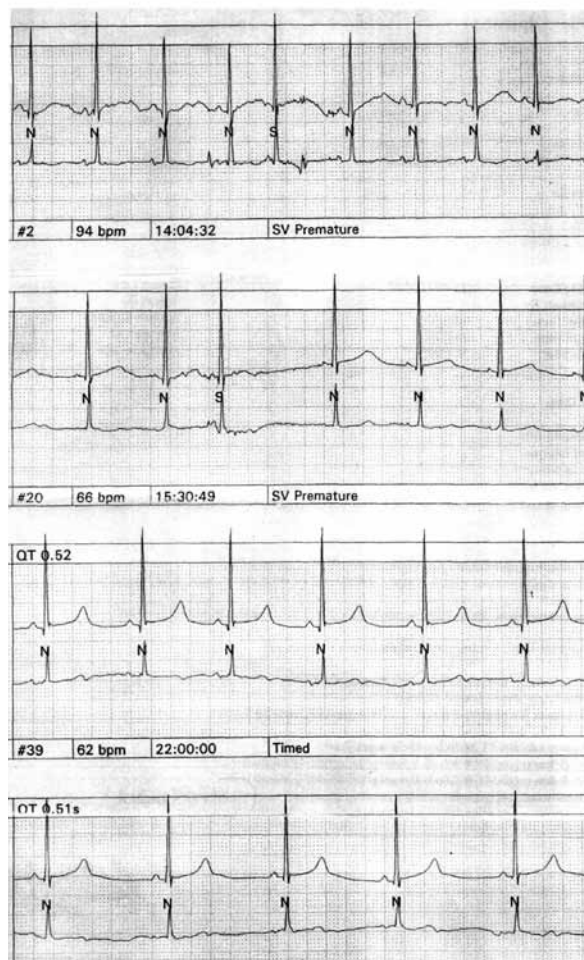
Tabela 1. Kryteria diagnostyczne zespołu wydłużonego QT (Schwartz i Moss 1993, 2006)

W wywiadach rodzinnych starszy o dwa lata brat i rodzice nie zgłaszali niepokojących objawów, zdrowi; w dalszej rodzinie brak nagłych zgonów i omdleń.



Rys. 1. Standardowy zapis EKG 13-letniej pacjentki. Bradykardia zatokowa 50/min, w odpr. II odstęp QT=0,46 s, QTc=0,42 s, w odpr. V₅ odstęp QT=0,48 s, QTc=0,44 s. Przesuw papieru 50 mm/s

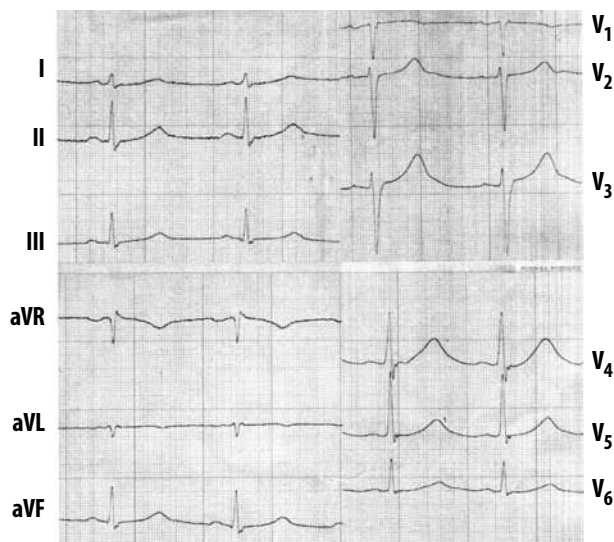
Przy pierwszej wizycie w Poradni Kardiologicznej IPCZD pacjentka negowała występowanie uczucia szybkiego bicia serca, zasłabnięć czy omdleń; w badaniu przedmiotowym bez odchyżeń w układzie krążenia, rytm serca miarowy bez szmeru w okolicy przedsercowej, prawidłowo wyczuwalne tętno, ciśnienie krwi 115/60 mm Hg. Wykonano nieinwazyjną diagnostykę układu krążenia; badanie radiologiczne klatki piersiowej i badanie echokardiograficzne były prawidłowe. W zapisie EKG stwierdzono bradykardię zatokową 58/min, odstęp QTc wynosił 0,42 s. W holterowskim zapisie EKG rytm zatokowy wahał się od 44 do 130/min, średni rytm wynosił 74/min, bez zaburzeń rytmu serca, odstęp QTc wydłużył się do 0,45 s. Nie było podstaw do rozpoznania zespołu wydłużonego QT, nie włączono leczenia, zlecono kontrolne badania i wizytę w poradni za kilka miesięcy. Przy kolejnym badaniu w poradni nie zgłaszała niepokojących objawów, w zapisie EKG stwierdzono bradykardię zatokową 50-56/min, odstęp QTc wynosił 0,42-0,44 s (rys. 1).



Rys. 2. Fragment holterowskiego zapisu EKG 14-letniej pacjentki, widoczna zmienna morfologia załamków T, okresowe istotne wydłużenie odstępu QT. Przesuw papieru 25 mm/s

W holterowskim zapisie EKG rytm zatokowy wahał się od 44 do 118/min, średni rytm wynosił 71/min, zarejestrowano pojedyncze pobudzenia dodatkowe nadkomorowe, odstęp QTc okresowo wydłużał się do 0,51 s. Zlecono stałe podawanie preparatu magnezu, zaplanowano poszerzenie diagnostyki w Oddziale Kardiologii IPCZD.

W chwili przyjęcia na Oddział Kardiologii IPCZD pacjentka miała 13 lat i 10 miesięcy, nie odnotowano u niej zasłabnięć i omdleń, w badaniu przedmiotowym, RTG klatki piersiowej i badaniu echokardiograficznym nie stwierdzono odchyżeń od normy. W wielokrotnie powtarzanych zapisach EKG odstęp QT wahał się od 0,42 do 0,45 s, w holterowskich zapisach EKG utrzymywała się tendencja do bradykardii ze średnim rytmem 71-78/min, rejestrowano pojedyncze pobudzenia dodatkowe nadkomorowe, odstęp QTc wydłużał się okresowo do 0,52 s, zarejestrowano krótkie okresy zmiennej morfologii załamków T (rys. 2). Wykonano próbę wysiłkową na bieżni ruchomej według protokołu Bruce'a – w badaniu wyjściowym rytm zatokowy 84/min, odstęp QT 0,47 s, wysiłek trwał 11 min i 19 s, próbę przerwano z powodu zmęczenia się dziewczynki, w czasie wysiłku rytm serca powoli przyspieszał, dochodząc jedynie do 158/min (tj. do 77% maksymalnego przewidywanego rytmu), w czasie obciążenia odstęp QT wydłużał się, w 9. minucie przy rytmie 123/min wynosił 0,54 s, w czasie maksymalnego wysiłku brak możliwości pomiaru (ramię zstępujące załamka T nakłada się na załamek P następnej ewolucji), minutę po zaprzestaniu wysiłku przy rytmie 109/min odstęp QTc był wydłużony do 0,55 s. Podsumowując uzyskane wyniki: u dziewczynki rozpoznano zespół wydłużonego QT (4,5 pkt według



Rys. 3. Standardowy zapis EKG 17-letniego brata pacjentki. Rytm zatokowy 60/min, w odpr. II odstęp QT=0,45s, QTc=0,45s, w odpr. V5 odstęp QT=0,48s, QTc=0,48s. Przesuw papieru 50 mm/s

kryteriów diagnostycznych Schwartz'a i Mossa: odstęp QTc >0,48 s – 3 pkt, bradykardia – 0,5 pkt, zmienność załamków T – zarejestrowana w krótkim fragmencie w jednym z zapisów holterowskich EKG – 1 pkt). W tej sytuacji rozpoczęto podawanie metoprololu w dawce początkowej 25 mg + 12,5 mg (tj. 0,8 mg/kg masy ciała/dobę), zlecono ograniczenie wysiłku do spokojnej rekreacji i bezwzględne unikanie leków wydłużających odstęp QT (szczegółowe dane umieszczone są na stronie internetowej www.qtdrugs.org); całej rodzinie pobrano krew na badanie genetyczne (badania zostały wykonane w Zakładzie Genetyki Medycznej Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w ramach grantu 0743/P05/2001/21) oraz zlecono wykonanie zapisów EKG rodzicom i bratu.

W dalszej opiece ambulatoryjnej nie było niepokojących objawów, powtarzano standardowe i holterowskie zapisy EKG, ze względu na stałe utrzymującą się bradykardię powoli zwiększono podawaną dawkę metoprololu do 75 mg/dobę (tj. 1,3 mg/kg masy ciała/dobę). W dostarczonych zapisach EKG rodziny stwierdzono wydłużenie odstępu QT u matki i brata pacjentki (rys. 3), zapis ojca był prawidłowy (w ocenie kardiologa w rejonie zapisy EKG wszystkich członków rodziny pacjentki były prawidłowe).

Analiza molekularna obejmująca wszystkie eksony genów *KCNQ1*, *KCNH2* i *KCNE1* wykazała obecność substytucji 1700T>C (T567C) w formie heterozygotycznej w genie *KCNQ1* u pacjentki, jej matki i brata, będące podstawą rozpoznania zespołu Romano-Warda LQTS1. U ojca pacjentki nie stwierdzono w badanych genach mutacji.

Ze względu na wiek pacjentka została przekazana do dalszej opieki do Instytutu Kardiologii w Warszawie, ustalono również termin wizyty dla jej matki i brata.

OMÓWIENIE

Nasza pacjentka została skierowana do Kliniki Kardiologii IPCZD po badaniach w rejonowej poradni kardiologicznej dla dzieci z podejrzeniem zespołu wydłużonego QT. W powtórzonych przy pierwszej wizycie badaniach stwierdzono bradykardię, odstęp QT był prawidłowy, nie zlecono leczenia. Jednak bradykardia uzasadnia bez jakiegokolwiek innej przyczyny dalsze badania i powtarzanie zapisów EKG, gdyż około 20% dzieci (przed rozpoczęciem leczenia beta-adrenolitykami) z zespołem wydłużonego QT ma rytm serca wolniejszy niż zdrowi rówieśnicy. Wiadomo również, że okresowo w standardowych i holterowskich zapisach EKG skorygowany odstęp QT (obliczany według wzoru Bazetta) bywa zupełnie prawidłowy (tj. 0,44 s dla dzieci w wieku 1-15 lat, <0,43 s dla mężczyzn, <0,45 s dla kobiet), co istotnie utrudnia rozpoznanie^(2,3).

Wielokrotnie trudności sprawiają wybór odprowadzenia, w którym należy dokonać pomiaru odstępu QT,

sam pomiar odstępu QT i jego korekcja względem rytmu⁽¹¹⁻¹⁴⁾. Mimo że czas trwania odstępu QT ma tak istotne znaczenie rokownicze, sposób pomiaru i metoda korekcji są nadal niewystandaryzowane i mogą stwarzać istotne problemy. Potwierdzili to Viskin i wsp., rozsyłając do 902 lekarzy z 12 krajów cztery elektrokardiogramy do oceny – dwa pacjentów z wydłużonym QT i dwa prawidłowe. Należało zmierzyć odstęp QT, skorygowany odstęp QT i zdecydować, czy w danym zapisie oceniane odstępy są prawidłowe czy wydłużone. Większość lekarzy, w tym również kardiologów, nieprawidłowo oceniła odstęp QTc i nie rozpoznała zespołu wydłużonego QT⁽¹⁵⁾. Tak też wydarzyło się w rodzinie naszej pacjentki. Z drugiej strony każdego z pięciu pacjentów skierowanych do Mayo Clinic Long QT Syndrome w Rochester celem potwierdzenia rozpoznania zespołu wydłużonego QT wypisano jako zdrowych (Taggart i wsp.⁽¹⁶⁾).

Przy kolejnej wizycie w poradni dziewczynka nie zgłaszała niepokojących objawów, w zapisie EKG odstęp QT był w górnej granicy normy, natomiast w holterowskim zapisie EKG przy utrzymującej się bradykardii zarejestrowano typową dla LQTS zmienność załamka T, a odstęp QTc okresowo istotnie wydłużał się. W pogłębionych badaniach wykonanych w warunkach szpitalnych ustalono rozpoznanie zespołu wydłużonego QT w oparciu o okresowo wydłużające się odstępy QT w powtarzanych zapisach EKG, holterowskim zapisie EKG i w próbie wysiłkowej przy utrzymującej się bradykardii i zmienną morfologią załamek T. W momencie ustalenia rozpoznania jesteśmy zobowiązani do rozpoczęcia leczenia beta-blokerem, wdrożenia odpowiedniego postępowania profilaktycznego i przebadania rodziny.

O łagodniejszym przebiegu choroby naszej pacjentki świadczył dotychczasowy bezobjawowy jej przebieg zarówno u samej chorej, jak i w rodzinie. Nie rejestrowano też komorowych zaburzeń rytmu, które o różnym stopniu nasilenia stwierdza się u około 40% badanych z LQTS, a występowanie w rutynowym zapisie EKG komorowych zaburzeń rytmu serca zwiększa ryzyko nagłego zgonu. Ryzyko nagłego zgonu jest wysokie w grupie pacjentów z LQTS z nawracającymi omdleniami, z nieskutecznym leczeniem beta-adrenolitykami, z wydłużeniem odstępu QTc powyżej 0,6 s, z wrodzoną głuchotą oraz z nagłymi wczesnymi zgonami w rodzinie^(2,3).

Leczenie pacjentów z LQTS ma na celu zapobieganie nagłym zgonom poprzez skrócenie odstępu QT i zmniejszenie ryzyka wystąpienia wielokształtnego częstoskurczu komorowego czy migotania komór. Śmiertelność u nieleczonych, objawowych pacjentów dochodzi do 20% w ciągu roku od wystąpienia pierwszego omdlenia i wynosi około 50% w ciągu 10 lat. Nadal obowiązującym leczeniem jest stałe podawanie dużych dawek beta-adrenolityków, co zmniejsza częstość występowania objawów u około 65-75% pacjentów, a wśród pacjentów z LQT1 w wyższym odsetku. Najlepszy efekt uzyskuje

się, podając propranolol (średnia dawka 3 mg/kg masy ciała/dobę w trzech dawkach). Jednak u pacjentów z omdleniami przed rozpoczęciem leczenia istnieje prawdopodobieństwo ich ponownego wystąpienia (aż do 32% w ciągu 5 lat), natomiast wśród osób, u których leczenie rozpoczęto po incydencie zatrzymania krążenia, u 14% można spodziewać się kolejnego zatrzymania krążenia czy nagłego zgonu w tym czasie^(2,3,10,17-20). U naszej pacjentki rozpoczęto leczenie od niewielkiej dawki metoprololu (Metocardu), głównie z uwagi na obserwowaną bradykardię, otrzymywała też preparaty magnezu. Obniżenie w surowicy krwi poziomu magnezu i potasu sprzyja występowaniu komorowych zaburzeń rytmu^(2,3,17). W niektórych przypadkach ze względu na nasilającą się bradykardię w trakcie leczenia dużymi dawkami beta-blokerów konieczne jest dodatkowe zastosowanie stałej stymulacji serca, która zapobiega bradykardii i pojawianiu się przerw w czynności serca, a w niektórych przypadkach skracając odstęp QT. Jednak po wszczęciu układu stymulującego serce zdarzały się nagłe zgony u pacjentów z LQTS pomimo podawania dużych dawek beta-blokerów⁽²¹⁻²⁴⁾. Z tego też powodu u osób po zatrzymaniu krążenia obecnie wszczepia się kardiowerter-defibrylator z funkcją stymulacji, a coraz częściej rozpatruje się tę metodę leczenia jako profilaktykę pierwotną^(25,26). W pojedynczych przypadkach skuteczne okazywało się lewostronne współczulne odnerwienie serca poprzez usunięcie splotu szyjno-piersiowego (sympatektomię)⁽²⁷⁾, wśród pacjentów Kliniki Kardiologii IPCZD tej metody leczenia nie udało się zastosować u żadnego pacjenta. Od kiedy wiadomo, że zespół Ramano-Warda jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, badania molekularne u pacjentów, a zwłaszcza u niejasnych klinicznie członków rodziny, stały się coraz powszechniejsze. Niestety, nadal pozostaje grupa stanowiąca około 30-35% badanych, w której na podstawie danych klinicznych rozpoznajemy LQTS, a badania molekularne tego nie potwierdzają⁽¹⁰⁾. W badanej rodzinie stwierdzono mutację genu *KCNQ1* powodującą nieprawidłową funkcję kanału potasowego IKs. W tym typie LQTS leczenie beta-blokerem jest zwykle skuteczne i wystarczające. Mimo że dokładne ustalenie mutacji nie pociąga jeszcze za sobą przyczynowego leczenia (terapia genowa jest nadal przyszłością), badania molekularne w dużej grupie pacjentów pozwalają ustalić typ LQTS, związanego z nim zagrożenia, a także mogą wpływać na leczenie. Niesłuchanie istotne są one u osób z wątpliwym rozpoznaniem i podejrzeniem LQTS oraz u niemych klinicznie członków rodziny, dają bowiem szansę ustalenia rozpoznania i wdrożenia odpowiedniego leczenia, zanim wystąpią groźne objawy czy nagły zgon.

PODSUMOWANIE

1. Rozpoznanie zespołu wydłużonego QT bywa trudne, niekiedy konieczne jest wykonanie wielu zapisów EKG, aby udokumentować wydłużenie odstępu QT.

2. W rozpoznaniu klinicznym stosuje się kryteria Schwartza i Mossa, badania molekularne są ważne dla ustalenia mutacji.
3. Ustalenie rozpoznania wiąże się z koniecznością wdrożenia leczenia i zlecenia odpowiedniego postępowania, bardzo ważne jest unikanie leków mogących wydłużyć odstęp QT.
4. U pacjentów z rozpoznaniem zespołem jesteśmy zobligowani do przebadania rodziny.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

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. Moss A.J., Schwartz P.J., Crampton R.S. i wsp.: The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991; 84: 1136-1144.
3. Garson Jr A., Dick M. 2nd, Fournier A. i wsp.: The long QT syndrome in children. An international study of 287 patients. *Circulation* 1993; 87: 1866-1872.
4. Keating M., Atkinson D., Dunn C. i wsp.: Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene. *Science* 1991; 252: 704-706.
5. Keating M.T., Dunn C., Atkinson D., i wsp.: Consistent linkage of the long-QT syndrome to the Harvey ras-1 locus on chromosome 11. *Am. J. Hum. Genet.* 1991; 49: 1335-1339.
6. Geelen J.L., Doevendans P.A., Jongbloed R.J. i wsp.: Molecular genetics of inherited long QT syndromes. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 1427-1433.
7. Duggal P., Vesely M.R., Wattanasirichaigoon D. i wsp.: Mutation of the gene for *IsK* associated with both Jervell and Lange-Nielsen and Romano-Ward forms of long-QT syndrome. *Circulation* 1998; 97: 142-146.
8. Hajji Ali R.H., Zareba W., Moss A.J. i wsp.: Clinical and genetic variables associated with acute arousal and non-arousal-related cardiac events among subjects with the long QT syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2000; 85: 457-461.
9. Schwartz P.J., Priori S.G., Spazzolini C. i wsp.: Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103:89-95.
10. Schwartz P.J.: The congenital long QT syndromes from genotype to phenotype: clinical implications. *J. Intern. Med.* 2006; 259: 39-47.
11. Schwartz P.J., Moss A.J., Vincent G.M., Crampton R.S.: Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993; 88: 782-784.
12. Goldenberg I., Moss A.J., Zareba W.: QT interval: how to measure it and what is "normal". *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2006; 17: 333-336.
13. Goldenberg I., Mathew J., Moss A.J. i wsp.: 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: 1047-52.
14. Mönning G., Eckardt L., Wedekind H. i wsp.: Electrocardiographic risk stratification in families with congenital long QT syndrome. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2074-2080.
15. Viskin S., Rosovski U., Sands A.J. i wsp.: 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.
16. Taggart N.W., Haglund C.M., Tester D.J., Ackerman M.J.: Diagnostic miscues in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2007; 115: 2613-2620.
17. Moss A.J., Zareba W., Jackson Hall W.J. i wsp.: Effectiveness and limitations of β -blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000; 101: 616-623.
18. Priori S.G., Napolitano C., Schwartz P.J. i wsp.: Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with β -blockers. *JAMA* 2004; 292: 1341-1344.
19. 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.
20. Vincent G.M., Schwartz P.J., Denjoy I. i wsp.: High efficacy of β -blockers in long-QT syndrome type 1: contribution of noncompliance and QT-prolonging drugs to the occurrence of β -blocker treatment "failures". *Circulation* 2009; 119: 215-221.
21. Eldar M., Griffin J.C., Abbot J.A. i wsp.: Permanent cardiac pacing in patients with the long QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1987; 10: 600-607.
22. Eldar M., Griffin J.C., Van Hare G.F. i wsp.: Combined use of beta-adrenergic blocking agents and long-term cardiac pacing for patients with the long QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 20: 830-837.
23. Moss A.J., Liu J.E., Gottlieb S. i wsp.: Efficacy of permanent pacing in the management of high-risk patients with long QT syndrome. *Circulation* 1991; 84: 1524-1529.
24. Dorostkar P.C., Eldar M., Belhassen B., Sheinman M.M.: Long-term follow-up of patients with long-QT syndrome treated with β -blockers and continuous pacing. *Circulation* 1999; 100: 2431-2436.
25. Grönefeld G., Höltgen R., Hohnloser S.H.: Implantable cardioverter defibrillator therapy in a patient with the idiopathic long QT syndrome. *Pacing. Clin. Electrophysiol.* 1996; 19: 1260-1263.
26. Gradaus R., Wollmann C., Köbe J. i wsp.: Potential benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy in children and young adolescents. *Heart* 2004; 90: 328-329.
27. Schwartz P.J., Locati E.H., Moss A.J. i wsp.: Left cardiac sympathetic denervation in the therapy of congenital long QT syndrome. A worldwide report. *Circulation* 1991; 84: 503-511.
28. Leung A.K., Sauve R.S.: Whole cow's milk in infancy. *Paediatr. Child Health* 2003; 8: 419-421.
29. Fiocchi A., Assa'ad A., Bahna S.: Food allergy and the introduction of solid foods to infants: a consensus document. Adverse Reactions to Foods Committee, American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97: 10-21.
30. Tunnessen W.W., Oski F.A.: Consequences of starting whole cow milk at 6 months of age. *J. Pediatr.* 1987; 111: 813-816.
31. Ziegler E.E.: Adverse effects of cow's milk in infants. *Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program* 2007; 60: 185-196.
32. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition: The use of whole cow's milk in infancy. *Pediatrics* 1992; 89: 1105-1109.
33. ESPGHAN Committee on Nutrition. Complementary feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J.P.G.N.* 2008; 46: 99-110.
34. Książek J.B., Weker H.: Nowe zalecenia żywienia niemowląt w Polsce od roku 2007. *Pediatr. Wsp. Gastroenterol. Hepatol. Żyw. Dziec.* 2007; 9: 9-14.
35. Zagórecka E., Piotrowska-Jastrzębska J.: Żywienie niemowląt – wybrane aspekty. *Pediatr. Pol.* 2007; 82: 559-566.

36. Stolarczyk A., Zagórecka E.: Wartość odżywcza i sposób żywienia niemowląt w 6. i 12. miesiącu życia w Polsce. *Pediatr. Wsp. Gastroenterol. Hepatol. Żyw. Dziec.* 2006; 8: 111-115.
37. Freeman V., van't Hof M., Haschke M.: Patterns of milk and food intake in infants from birth to age 36 months: The EURO-Growth Study. *J.P.G.N.* 2000; 31: S76-S85.
38. Michaelsen K.F., Hoppe C., Lauritzen L., Molgaard C.: Whole cow's milk: why, what and when? *Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program* 2007; 60: 201-219.
39. Wagner C.L., Greer F.R.: Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008; 122: 1142-1152.
40. Binns C.W., Graham K.I., Scott J.A., Oddy W.H.: Infants who drink cows milk: a cohort study. *J. Paediatr. Child Health* 2007; 43: 607-610.
41. Davies D.P., O'Hare B.: Weaning: worry as old as time. *Curr. Paediatr.* 2004; 14: 83-96.
42. Książyk J., Weker H.: Model żywienia niemowląt karmionych piersią i schemat żywienia niemowląt, które nie są karmione piersią. Aktualne (2001) zalecenia Instytutu Matki i Dziecka. *Med. Prakt. Pediatr.* 2002 (wyd. specjalne); 2: 39-40.
43. Dang S., Yan H., Yamamoto S., Wang X., Zeng L.: Feeding practice among younger Tibetan children living at high altitudes. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2005; 59: 1022-1029.
44. Allen R.E., Myers A.L.: Nutrition in toddlers. *Am. Fam. Physician* 2006; 74: 1527-1534.
45. Bloch C.E.: Klinische Untersuchungen über Dystrophie und Xerophthalmie bei jungen Kindern *Jahrbuch Kinderheilkd.* 1919; 89: 409-441.
46. Daniels S.R., Greer F.R.: Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008; 122: 198-208.
47. Agget P.J., Haschke F., Heine W.: Committee Report: childhood diet and prevention of coronary heart disease. *J.P.G.N.* 1994; 19: 261-269.
48. Leiber F., Kreuzer M., Nigg D. i wsp.: A study on the causes for the elevated n-3 fatty acids in cow's milk of alpine origin. *Lipids* 2005; 40: 191-202.
49. Campanella L., Martini E., Tomassetti M.: New immunosensor for lactoferrin determination in human milk and several pharmaceutical dairy milk products recommended for the unweaned diet. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2008; 48:278-287.