

Dažniausių paveldimo ilgo QT sindromo tipų patofiziologijos, diagnostikos ir gydymo ypatumai

Nora Aukštuolytė¹, Neringa Bileišienė^{1,2}, Jūratė Barysienė^{1,2}

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Vilnius University, Faculty of Medicine

²Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos

Vilnius University Hospital Santaros Klinikos

El.paštas: nora.aukstuolyte@mf.stud.vu.lt

Santrauka

Darbo tikslas. Išanalizuoti svarbiausius genetinius, patofiziologinius bei klinikinius skirtumus tarp paveldimo ilgo QT sindromo tipų, apžvelgti gydymo būdus.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Mokslinės literatūros apžvalga atlikta *PubMed*, *Google Scholar*, *Science Direct* duomenų bazėse, naudojant raktinius žodžius ir jų derinius: *congenital long QT syndrome*, *genetics*, *channelopathy*, *sudden cardiac death*, *syncope*. Į literatūros apžvalgą įtraukta 11 viso teksto straipsnių anglų kalba, publikuotų 2014–2024 metais.

Literatūros apžvalga. Paveldimas ilgo QT sindromas – tai reta pirminė širdies liga dėl kurios sutrinka kardiomiocitų repoliarizacija, elektrokardiografiškai matomas pailgėjęs QT intervalas. Kliniškai liga gali pasireikšti skilvelinių ritmo sutrikimų nulemtu sąmonės netekimu, širdies sustojimu ar staigia širdine mirtimi, tačiau net 40 % genetiškai patvirtintų

ligos atvejų gali nebūti pakitimų elektrokardiogramoje ir dalis jų gali likti besimptomiais visą gyvenimą. Mutacijos genuose, koduojančiuose selektyvius nuo įtampos priklausomus jonų kanalus, lemia veikimo potencialo trukmės ir formos pasikeitimą kardiomiocituose. Sindromas skirstomas į 17 tipų, iš kurių dažniausi trys: IQT1, IQT2 ir IQT3. Priklausomai nuo tipo, klinikiniai simptomai dažniau pasireiškia veikiant tam tikriems skirtingiems dirgikliams. Pacientams, kuriems diagnozuotas sindromas, svarbios ligai specifinės gyvensenos rekomendacijos, ilgalaikiam gydymui skiriami neselektyvūs beta adrenoreceptorių blokatoriai. Jei vaistais gydomam pacientui pasireiškia ligos simptomai, sprendžiama dėl nemedikamentinio gydymo poreikio – intrakardinio ar poodinio kardioverterio defibriliatoriaus implantavimo arba kairės pusės širdies simpatinės denervacijos procedūros.

Išvados. Paveldimas ilgo QT sindromas – tai reta, tačiau pavojinga liga, kurios nulemta polimorfinė skilvelinė tachikardija gali sukelti staigią širdinę mirtį. Didžioji sindromo atvejų dalis susijusi su trimis pagrindiniais tipais, kuriuos lemia mutacijos tam tikruose genuose. Gydymas apima tiek gyvensenos rekomendacijas, tiek farmakologines ir intervencines priemones.

Reikšminiai žodžiai: ilgo QT sindromas, kanalopatijos, aritmijos, genai, mutacijos.

ĮVADAS

Paveldimas ilgo QT sindromas (IQTS) – įgimta širdinė kanalopatija, pasireiškianti QT intervalo pailgėjimu elektrokardiogramoje (EKG) ir padidėjusia gyvybei pavojingų ritmo sutrikimų rizika. IQTS nustatomas maždaug 1 iš 2000 sveikų naujagimių ir yra viena pagrindinių staigios širdinės mirties priežasčių jauname amžiuje [1]. IQTS išsivysto dėl mutacijų genuose, koduojančiuose selektyvius nuo įtampos priklausomus kardiomiocitų jonų kanalus, kurie lemia K⁺, Na⁺, Ca²⁺ jonų srovių pasikeitimą ir repoliarizacijos procesų sutrikimą miokarde. Dėl pakitusių jonų srovių sutrinka taisyklingo kardiomiocito veikimo potencialo formavimasis skilvelių miokarde. Veikimo potencialo trukmės ir formos pasikeitimai sudaro palankias sąlygas kilti ankstyviems postpotencialams. Šie patologiniai procesai gali sukelti širdies skaidulų diastolinę repoliarizaciją ir susiformuoti autonominiai impulsai, kurie gali sukelti verpsutinę skilvelinę tachikardiją – *Torsades de Pointes* (TdP). TdP

gali progresuoti į skilvelių virpėjimą, sukeldama staigią širdinę mirtį [2]. Žinoma, jog ankstyvųjų postpotencialų išsivystymą paskatina bradikardija, hipokalemija, hipomagnezemia ir QT intervalą ilginantys vaistai. IQTS patofiziologijoje svarbios miokardo M ląstelės, išsidėsčiusios tarp endokardo ir epikardo sluoksnių. Dėl ilgesnės veikimo potencialo trukmės, kuri dar labiau pakinta IQTS ligos atveju, M ląstelės dalyvauja aritmogenezėje, nes padidėja miokardo transmuralinė repoliarizacijos dispersija (TDR). Manoma, kad simpatinės nervų sistemos veiklos svyravimai, kaip ir TDR, prisideda prie patologiškai pakitusios elektrofiziologinės aplinkos, palankios TdP kilimui ir plitimui pacientams, turintiems paveldimą IQTS [3]. Negydomų simptominių IQTS pacientų mirtingumas per vienerius metus nuo pirmojo sąmonės praradimo epizodo siekia net 21 %, o skiriant adekvatų medikamentinį gydymą sumažėja iki 0,3 % [4]. Šiame straipsnyje apžvelgiami dažniausių paveldimų IQTS tipų genetiniai, patofiziologiniai ir klinikiniai ypatumai bei aprašoma gydymo taktika.

TYRIMO TIKSLAS

Atkreipti dėmesį į svarbiausius genetinius, patofiziologinius bei klinikinius skirtumus tarp IQTS tipų, apžvelgti gydymo būdus.

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Mokslinės literatūros apžvalga ir analizė atlikta *PubMed*, *Google Scholar*, *Science Direct* duomenų bazėse, naudojant raktinius žodžius ir jų derinius: *congenital long QT syndrome*, *genetics*, *channelopathy*, *sudden cardiac death*, *syncope*. Į literatūros apžvalgą įtraukta 11 viso teksto straipsnių anglų kalba, publikuotų 2014–2024 metais.

REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

Genetinių pakitimų nulemti patofiziologiniai mechanizmai

Elektrokardiogramoje QT intervalas apima kardiomiocitų veikimo potencialo depoliarizacijos ir repoliarizacijos fazes. Kardiomiocitų veikimo potencialo trukmė priklauso nuo dvisluoksniėje lipidinėje membranoje įsiterpusių nuo įtampos priklausomų jonų kanalų darnios veiklos. Sumažėję repoliarizuojantys K^+ jonų srautai iš ląstelės arba padidėję depoliarizuojantys Na^+ ar Ca^{2+} jonų srautai į ląstelę lemia QT intervalo pailgėjimą. Nuo įtampos priklausomi K^+ jonų kanalai yra baltyminės struktūros, būtinos kardiomiocito repoliarizacijai. Jie yra sudaryti iš α - ir β -subvienetų. α -subvienetas susideda iš keturių homologinių domenų, kurių kiekvienas turi po šešis segmentus, kartu sudarančius angą formuojantį kanalą, leidžiantį K^+ jonams judėti per ląstelės membraną pagal jų elektrocheminį gradientą. β -subvienetas yra reguliaciniai baltymai, kurie moduliuoja α -subvieneto funkciją per paviršinę ląstelės raišką ir kanalų valdymą [4, 5]. Nuo įtampos priklausomi Na^+ kanalai yra struktūriškai panašūs į nuo įtampos priklausomus K^+ kanalus. Pagrindinė širdies ląstelėse esanti jų izoforma yra $NaV1.5$. Kardiomiocitų depoliarizacija vyksta aktyvuojantis Na^+ kanalams, kai α -subvieneto konformacinis pokytis leidžia greitai Na^+ jonų srovei judėti į ląstelę [4]. Ca^{2+} jonų kanalai gali būti T, P ir L tipo. Didžiąją dalį sudaro L tipo, iš kurių pagrindinė izoforma – $CaV1.2$. Kanalas sudarytas iš pagrindinio ir pagalbinių subvienetų. L tipo Ca^{2+} jonų kanalo subvienetas sudarytas iš keturių domenų, kurių kiekvienas susideda iš šešių segmentų. Kanalas reguliuoja Ca^{2+} jonų srautą į ląstelę [6].

Priklausomai nuo geno, kuriame įvyko mutacija, šiuo metu IQTS skirstomas į 17 tipų, iš kurių dažniausi pirmas, antras ir trečias tipai (IQT1, IQT2 ir IQT3). Jie sudaro 75–90 % visų IQTS atvejų. Dažniausiai nustatomas IQT1 (apie 35 % visų IQTS atvejų). IQT1 sukelia *KCNQ1* geno „funkcijos praradimo“ mutacijos. *KCNQ1* genas koduoja nuo įtampos priklausomo K^+ kanalo $Kv7.1$ α -subvienetą. $Kv7.1$ kanalo defektai lemia sumažėjusią lėtai aktyvuojamą uždelsto išsilyginimo K^+ jonų srovę (I_{Ks}) iš ląstelės [3, 4]. $Kv7.1$ sudarytas iš keturių α -subvienetų, kurie kartu su *KCNE1* geno β -subvienetu valdo I_{Ks} srovę. Heterozigotinės *KCNQ1* geno mutacijos lemia autosominiu dominantiniu būdu paveldimą IQT1 sindromą ir sudaro didžiąją ligų

lemiančių variantų. Homozigotinės *KCNQ1* mutacijos sukelia autosominiu recesyviniu būdu paveldimą Žarvelio–Langės–Nilseno sindromą, kuris pasireiškia ir ekstrakardiniu sutrikimu – įgimtu kurtumu dėl sumažėjusios I_{Ks} srovės vidinėje ausyje [3, 9].

IQT2 yra antras pagal dažnumą IQTS tipas, nustatomas apie 30 % visų IQTS pacientų. Šis tipas susijęs su *KCNH2* (*hERG*) geno, koduojančio $KV11.1$ α -subvienetą, „funkcijos praradimo“ mutacijomis. *KCNH2* geno koduojami α -subvienetai kartu su *KCNE2* geno koduojamu baltymu formuoja kanalą, per kurį vyksta greitoji uždelsto išsilyginimo (I_{Kr}) srovė iš ląstelės [3, 4]. *KCNH2* geno mutacijos sustiprina I_{Kr} srovę, ilgina veikimo potencialą, sulėtindamos kardiomiocito repoliarizaciją, kuri EKG matoma kaip QT intervalo pailgėjimas [9].

Trečiasis pagal dažnumą IQTS tipas, pasitaikantis apie 10 % IQTS atvejų, yra IQT3. Jį sukelia *SCN5A* geno „funkcijos įgijimo“ mutacijos. *SCN5A* genas koduoja Na^+ jonų kanalo $NaV1.5$ α -subvienetą ir veikia greitąją Na^+ jonų srovę į ląstelę (I_{Na}). Geno mutacijos padidina vėlyvąją Na^+ jonų srovę (I_{NaL}), dėl to plato fazės metu išlieka pastovi I_{Na} srovė, kuri pailgina veikimo potencialo trukmę [9, 10]. Tam tikros *SCN5A* geno mutacijos pasižymi pleiotropiniu poveikiu, t. y. gali turėti ne vieną fenotipinę išraišką. Toks reiškinys vadinamas persidengimo sindromu [4].

Klinikinio pasireiškimo ir gydymo ypatumai

Didelė dalis IQTS pacientų yra besimptomiai, o sindromas dažnai įtariamas pastebėjus tokius pakitimus EKG, kaip pailgėjęs QT intervalas, koreguotas pagal širdies susitraukimų dažnį (QTc), ar T bangos pokyčiai. Pasikartojantys sąmonės praradimai, sukelti verpstinės tachikardijos, yra vienas dažniausių IQTS pacientams pasireiškiančių simptomų. IQT1 sergantiems asmenims tokie epizodai dažniausiai kyla fizinio krūvio metu, pvz. plaukiant. IQT2 tipą turintiems pacientams simptomai gali išsivystyti dėl netikėtų garsinių dirgiklių, pvz. žadintuvo garso. IQT1 ir IQT2 pacientams simptomų gali kilti ir esant emocinei įtampai. Simptomai ramybės ar miego metu labiausiai būdingi IQT3 [9]. Kiti klinikiniai IQTS būdingi simptomai yra stiprūs širdies plakimai, sąmonės pritemimo epizodai. Tačiau sindromas gali pasireikšti ir staigia širdine mirtimi. Pastebėtas ryšys tarp IQTS ir epilepsijos, ypač IQT2 pacientams, turintiems tam tikrus *KCNH2* geno variantus. Repoliarizacijos sutrikimai sergant IQTS gali įvykti ir prieširdžiuose, todėl padidėja prieširdinių aritmijų rizika. Ji dažniausia iki 60 metų amžiaus pacientams, sergantiems IQT3. IQT1 simptomai įprastai pasireiškia jaunesniame amžiuje, ypač vyriškosios lyties asmenims iki 15 metų, tačiau vėlesniame amžiuje rizika tampa didesnė moterims. Dauguma IQT2 ir IQT3 pacientų pirmuosius simptomus patiria brendimo laikotarpiu. IQT2 atveju moterys, vyresnės nei 16 metų, turi didesnę riziką nei vyrai, o sulaukusios 40 metų ir vyresnio amžiaus – išliekančią didelę staigios mirties riziką. Moterys, kurioms diagnozuotas paveldimas IQT2, devynių mėnesių laikotarpiu po gimdymo susiduria su ypač didele ligos simptomų pasireiškimo rizika [9, 10].

Nefarmakologinės IQTS gydymo priemonės apima QT intervalą ilginančių vaistų vengimą, rizikos veiksnių (pvz. specifinių dirgiklių) ribojimą bei elektrolitų disbalanso (labiausiai hipokalemijos) korekciją [9]. IQTS pacientų ilgalaikiam gydymui skiriami beta adrenoreceptorių blokatoriai (BAB). Veiksmingiausiais laikomi neselektyvūs BAB, tokie kaip nadololis ir propranololis. Lyginant su IQT1, IQT2 pacientams gyvybei pavojingos aritmijos dažnesnės, nepaisant skiriamo medikamentinio gydymo. IQT3 pacientai, nors ir gydomi BAB, taip pat dažniau patiria gyvybei grėsmingų simptomų, o daliai jų prireikia kitų gydymo būdų [4, 9]. Daliai IQT3 pacientų efektyvūs ir šalia BAB skiriami vėlyvosios Na⁺ jonų srovės blokatoriai, pvz. meksiletinas. Naujausi tyrimai rodo, kad meksiletinas gali veiksmingai trumpinti QTc intervalą ir daliai IQT2 pacientų [9, 10]. IQTS pacientams, atgaivintiems po širdies sustojimo, rekomenduojamas implantuojamas kardioverteris-defibriliatorius. Kairės pusės širdies simpatinės denervacijos procedūra gali būti taikoma pacientams, netoleruojantiems farmakologinio gydymo, arba tiems, kuriuos, nepaisant skiriamo adekvataus medikamentinio gydymo, vargina IQTS simptomai [5, 11].

IŠVADOS

1. Paveldimas IQTS – reta liga, susijusi su gyvybei pavojingų aritmijų ir staigios širdinės mirties pavojumi, ir yra viena pagrindinių jauno amžiaus pacientų staigios širdinės mirties priežasčių.

2. Trys pagrindiniai IQTS tipai – IQT1, IQT2 ir IQT3 – sudaro apie 90 % visų genotipiškai teigiamų atvejų ir yra susiję su mutacijomis *KCNQ1*, *KCNH2* ir *SCN5A* genuose.

3. IQT1 simptomus dažniausiai provokuoja fizinis krūvis, IQT2 – garsiniai dirgikliai, o IQT3 atveju simptomai gali pasireikšti ramybėje ar miegant.

4. IQTS gydymas apima gyvenamosios rekomendacijas (pvz. QT intervalą ilginančių veiksnių ir dirgiklių vengimą), farmakoterapiją neselektyviaisiais BAB bei intervencines procedūras.

Gauta: 2025 01 29 Priimta spaudai: 2025 02 06

Summary

PATHOPHYSIOLOGICAL, DIAGNOSTIC, AND TREATMENT ASPECTS OF THE MOST COMMON CONGENITAL LONG QT SYNDROME TYPES

Nora Aukštuolytė, Neringa Bileišienė, Jūratė Barysienė

Aim. To highlight the key genetic, pathophysiological, and clinical differences between long QT syndrome (LQTS) types and review treatment approaches.

Material and methods. A scientific literature review was conducted using PubMed, Google Scholar, and Science Direct databases with keywords: “congenital long QT syndrome,” “genetics,” “channelopathy,” “sudden cardiac death,” and “syncope.” The review included 11 full-text articles in English, published between 2014 and 2024.

Literature review. Long QT syndrome is a rare primary electrical heart disease characterized by altered cardiomyocyte repolarization, manifesting as a prolonged QT interval on twelve-lead electrocardiogram. Clinically, the syndrome may present with syncope, cardiac arrest, or sudden cardiac death due to ventricular arrhythmias. However, up to 40% of genetically confirmed patients may not display electrocardiographic changes, and some may remain asymptomatic all life. Mutations in genes encoding voltage-gated ion channel proteins may result in altered duration and shape of the ventricular action potential. Syndrome is classified into 17 types, with the three most common types being LQT1, LQT2, and LQT3. Depending on the type, clinical symptoms are more likely to manifest in response to different triggers. Patients require syndrome-specific lifestyle recommendations, and treatment involves long-term use of non-selective beta-adrenergic blockers. If symptoms persist despite optimal medical treatment, non-pharmacological interventions, such as implantable cardioverter-defibrillators or left cardiac sympathetic denervation, may be considered.

Conclusions. Long QT syndrome remains a rare but life-threatening condition leading to ventricular arrhythmias or sudden cardiac death. Most cases are associated with the three main types caused by specific genetic mutations. Treatment includes lifestyle recommendations, pharmacological therapy and interventional procedures, if needed.

Keywords: long QT syndrome, channelopathies, arrhythmia, genes, mutations.

LITERATŪRA

1. Galić E. Congenital Long QT Syndrome: a Systematic Review. *Acta Clin Croat* 2021; 60(4).
2. Bohnen MS, Peng G, Robey SH, Terrenoire C, Iyer V, Sampson KJ, et al. Molecular Pathophysiology of Congenital Long QT Syndrome. *Physiol Rev* [Internet]. 2017; 97(1): 89–134. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5539372/>
3. Wallace E, Howard L, Liu M, O'Brien T, Ward D, Shen S, et al. Long QT Syndrome: Genetics and Future Perspective. *Pediatr Cardiol* [Internet]. 2019; 40(7): 1419–30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6785594/>
4. Shah SR, Park K, Alweis R. Long QT Syndrome: A Comprehensive Review of the Literature and Current Evidence. *Curr Probl Cardiol* 2019; 44(3): 92–106.
5. Zhu W, Bian X, Lv J. From genes to clinical management: A comprehensive review of long QT syndrome

pathogenesis and treatment. *Heart Rhythm* 2024; 5(8): 573–86.

6. Šalkevič R, Jančiauskaitė D, Mikštienė V, Katliorienė Ž, Černiauskienė V, Gumbienė L ir kt. CACNA1C geno pokyčių sukkelto ilgo QT intervalo sindromo 8 tipas: literatūros apžvalga ir variantų analizė. *Laboratorinė medicina* 2018; 20(1): 13–20.

7. Chen L, Sampson KJ, Kass RS. Cardiac Delayed Rectifier Potassium Channels in Health and Disease. *Cardiac electrophysiology clinics* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2020 Jun 14]; 8(2): 307–22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4893812/>

8. Nakano Y, Shimizu W. Genetics of long-QT syndrome. *J Hum Genet* 2015; 61(1): 51–5.

9. Wilde AAM, Amin AS, Postema PG. Diagnosis, management and therapeutic strategies for congenital long QT syndrome. *Heart* [Internet]. 2021; 108(5): 332–8. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318259. Available from: <https://heart.bmj.com/content/108/5/332>

10. Krahn AD, Laksman Z, Sy RW, Postema PG, Ackerman MJ, Wilde AAM, et al. Congenital Long QT Syndrome. *JACC Clin Electrophysiol* 2022; 8(5): 687–706.

11. Barsheshet A, Dotsenko O, Goldenberg I. Congenital long QT syndromes: prevalence, pathophysiology and management. *Paediatric Drugs* [Internet]. 2014; 16(6): 447–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25288402/>