

MULTIFOKÁLNÍ EKTOPIE Z PŘEVODNÍHO SYSTÉMU – NOVÝ ARYTMICKÝ SYNDROM NA PODKLADĚ MUTACE V GENU SCN5A PRO SODÍKOVÝ KANÁL JAKO PŘÍČINA SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

Tereza Nedvědová, Miloš Kubánek, Alice Krebsová, * Lenka Piherová, Martin Bláha, Jana Vrbská, Petr Peichl, Vojtěch Melenovský, * Stanislav Kmoč, Josef Kautzner

Klinika kardiologie IKEM, * Ústav dědičných metabolických poruch, VFN a 1. LF UK



Tereza Nedvědová, IKEM, 1. LF UK

8.5. 2017

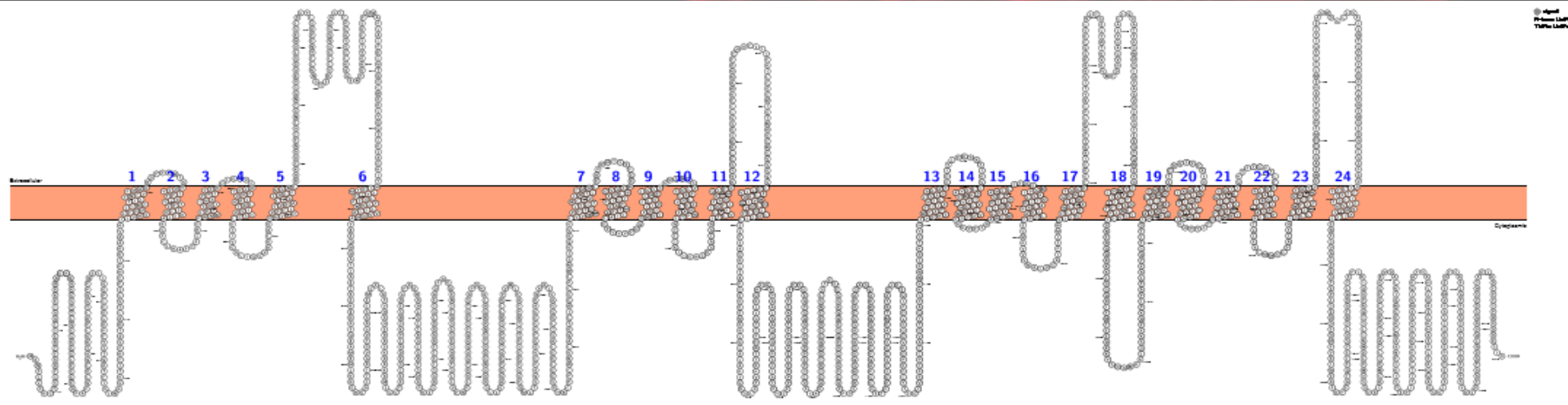
XXV. výroční sjezd České kardiologické společnosti

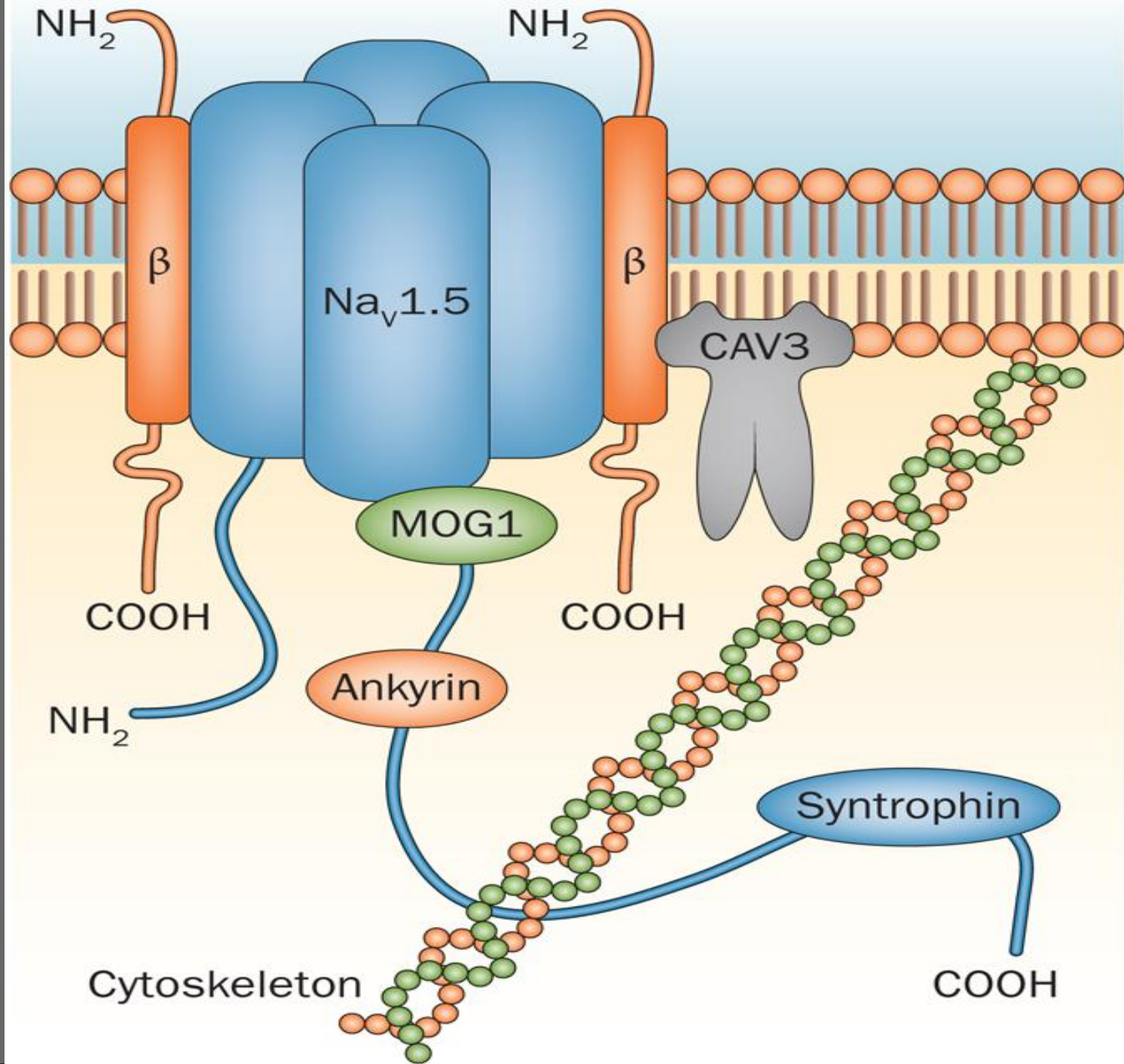


SCN5A gen

- Kóduje $\text{Na}_v1.5$ – alfa podjednotka: kanál zodpovědný za rychlý influx Na^+ iontů způsobující rychlou depolarizaci kardiomyocytů, 4 transmembránové domény
- Chromozom 3, 28 exonů, gen exprimován v pracovním myokardu i převodním systému
- Součástí kanálu 4 beta podjednotky a další interagující proteiny
- Mutace v tomto genu podmiňují široké spektrum arytmiických syndromů

Protter - visualize proteoforms Omasits et al., Bioinformatics. 2013 Nov 21.





Yung and
 Dudley, 2014:
 Cardiac sodium
 channel
 mutations: why
 so many
 phenotypes?

1. kazuistika – L.K., žena, 38 let

General

124652 QRS complexes
0 Paced beats (< 1%)
55441 Ventricular beats (44%)
0 Supraventricular beats (< 1%)
0 BB beats (< 1%)
0 Junctional beats (< 1%)
0 Aberrant beats
0 % of total time in AF/AFL
7 % of total time classified as noise

Ventriculars (V, F, E, I)

51762 Isolated
1763 Couplets
37018 Bigeminal cycles
43 Runs totaling 151 beats
6 Beats longest run 127 bpm 20:37:09 13-Jun
3 Beats fastest run 160 bpm 07:31:40 14-Jun

Heart Rates

73 Minimum at 02:14:49 14-Jun
93 Average
161 Maximum at 07:31:35 14-Jun
31625 Beats in tachycardia (≥ 100 bpm), 25% total
0 Beats in bradycardia (≤ 60 bpm), 0% total
1.09 Seconds Max R-R at 05:03:13 14-Jun

Supraventriculars (S, J, A)

0 Isolated
0 Couplets
0 Bigeminal cycles
0 Runs totaling 0 beats

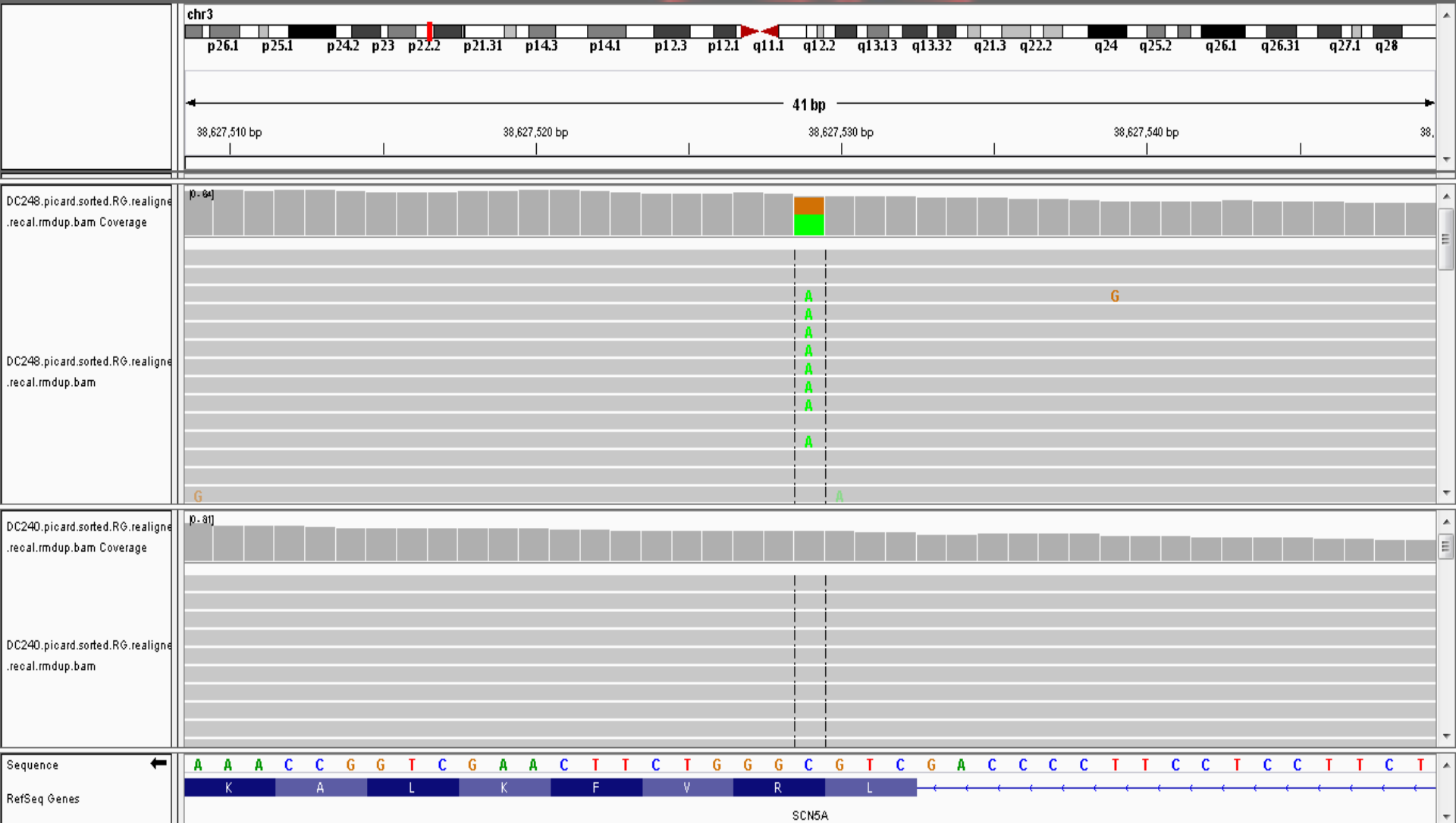
Interpretation

Zaznam z telemetru. Behem monitorace se strida SR a rytmus se stihlym QRS kompl. a s negativni vlnou P. Frekventni komorova ektopie (44% zaznamu - pridana do analyzy SF). Prum SF 93/min, min 73/min v noci, max 161/min rano.

Zadna vyznamna pauza, pri SR PQ int. v norme.

Frekventni izol. KES s mirnou prevahou dvou (castecne s relativne stihlym QRS kompl.), velka cast ektopie v bigeminii, cca 1800 paru a 43 nsKT a tripletu s neprav. vaz. int., polymorfni, nejdelsi o 6 QRS kompl. s f 122/min, nejrychlejsi triplet KES s f do 160/min.

1. kazuistika – L.K., žena, 38 let



1. kazuistika – L.K., žena, 38 let

<u>General</u>	<u>Heart Rates</u>
85334 QRS complexes	57 Minimum at 22:03:40 04-Jan
0 Paced beats (< 1%)	66 Average
2848 Ventricular beats (3%)	101 Maximum at 07:45:55 05-Jan
12 Supraventricular beats (< 1%)	11 Beats in tachycardia (≥ 100 bpm), < 1% total
0 BB beats (< 1%)	9505 Beats in bradycardia (≤ 60 bpm), 11% total
0 Junctional beats (< 1%)	1.28 Seconds Max R-R at 21:23:02 04-Jan
0 Aberrant beats	
0 % of total time in AF/AFL	<u>Supraventriculars (S, J, A)</u>
1 % of total time classified as noise	12 Isolated
	0 Couplets
	0 Bigeminal cycles
	0 Runs totaling 0 beats
<u>Ventriculars (V, F, E, I)</u>	
2836 Isolated	
3 Couplets	
2258 Bigeminal cycles	
0 Runs totaling 0 beats	

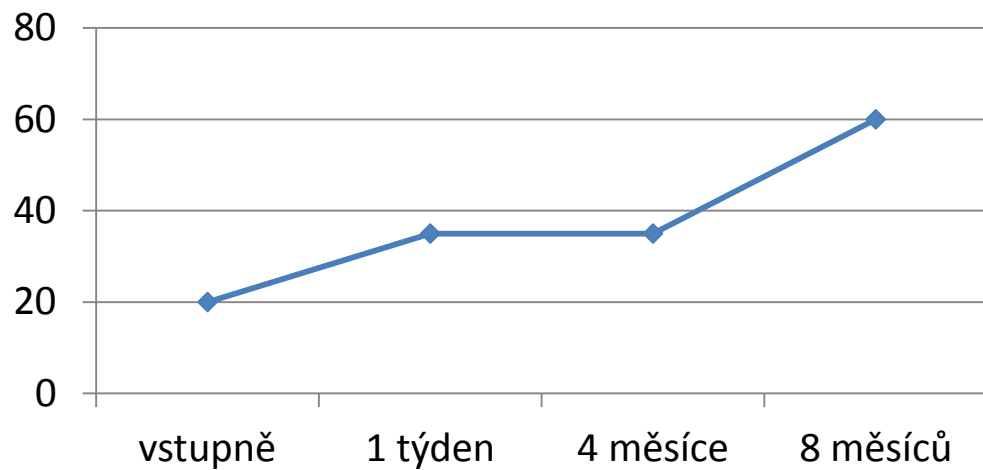
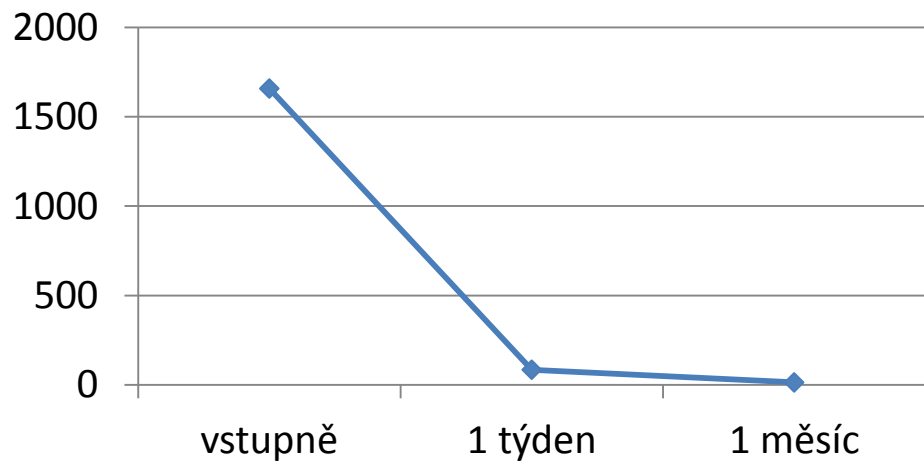
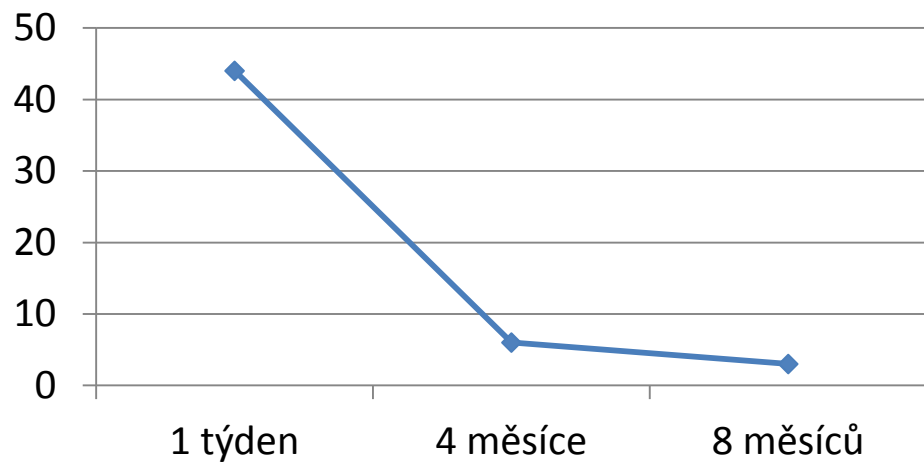
Interpretation

Behem monitorace SR, prum. SF pri SR 66/min, min 57/min - drobny uklid, max 101/min - cesta do IKEM.

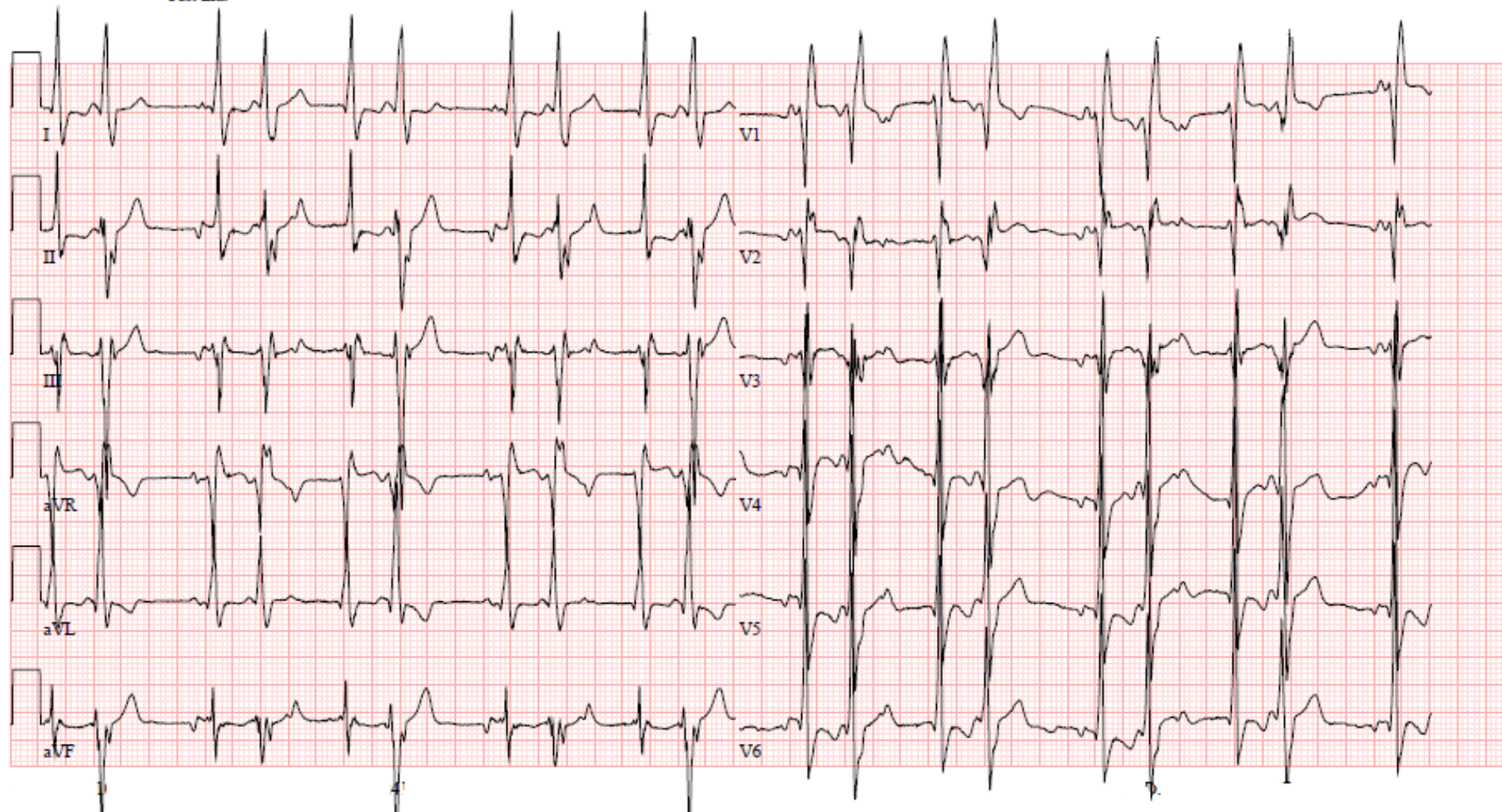
Zadna vyznamna pauza, PQ int. v norme, intermitentne zmena morfologie vlny P.

Cetne izol. KES /3% zaznamu/, 3 pary KES, cetne useky KES v bi- a trigeminii, nejdelsi usek v trvani 14 min.

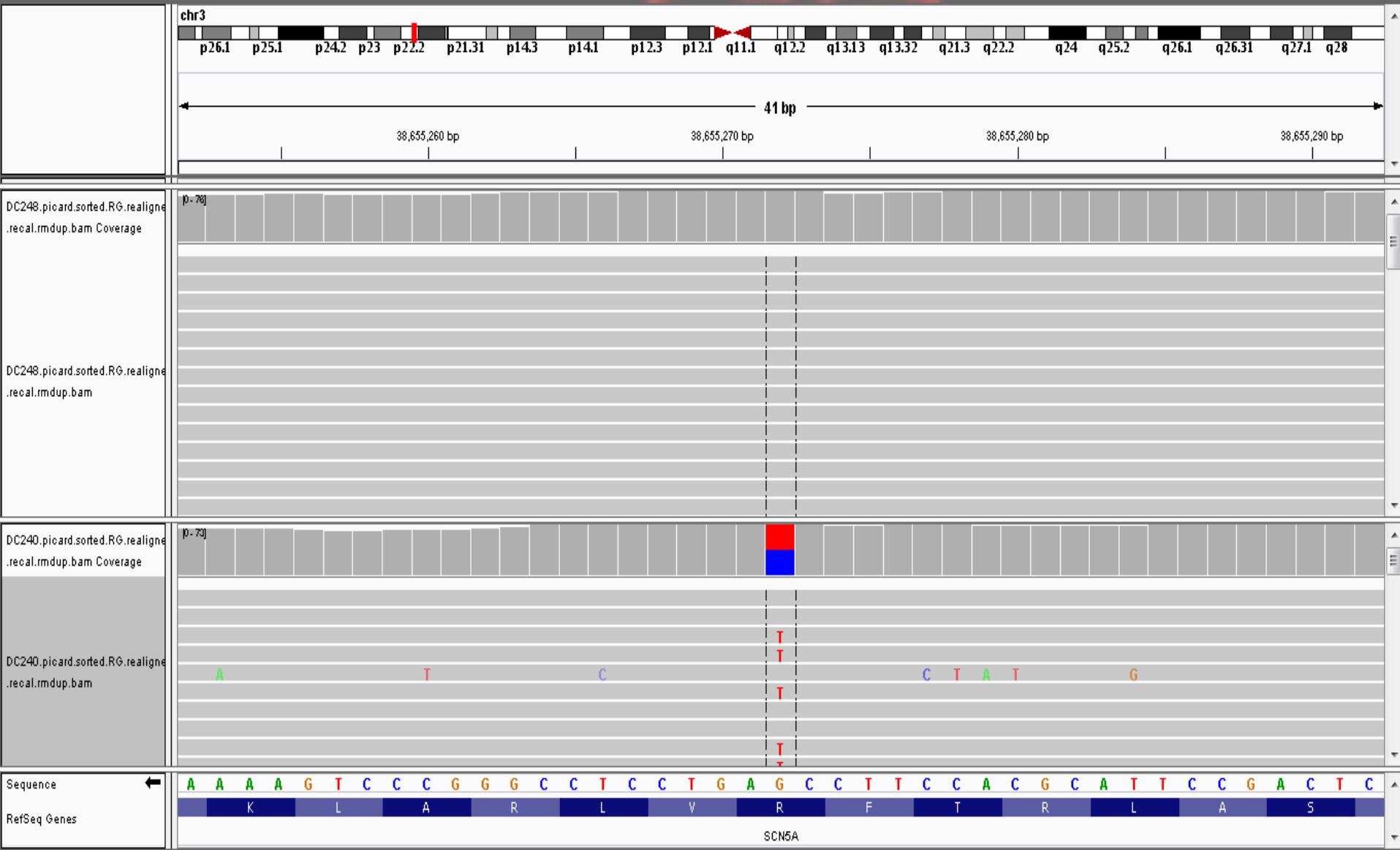
Ojedinele izol. SVES.

EF LK [%]**BNP [ng/l]****KES [%]**

2. Kazuistika – F.H., muž, 23 let



2. Kazuistika – F.H., muž, 23 let



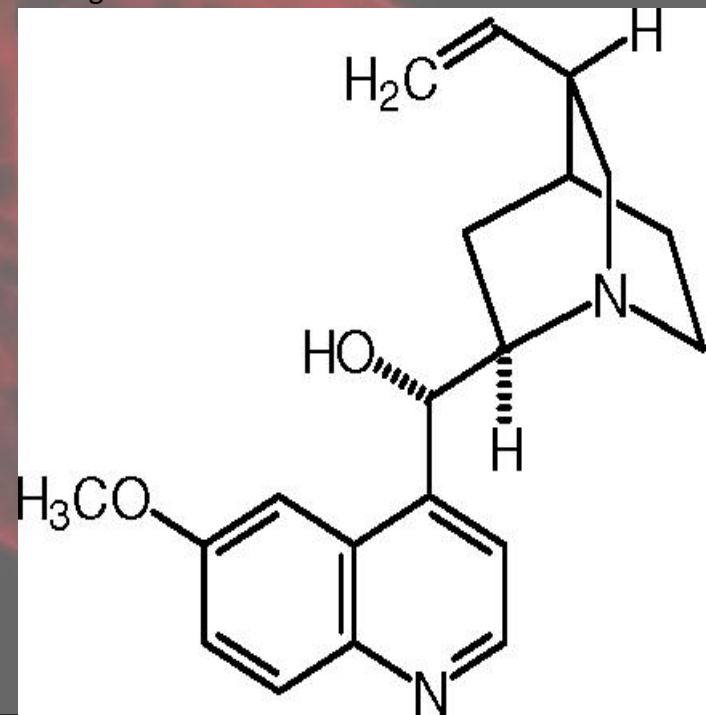
Chinidin

- Izolován z kůry chinovníku (*Cinchona*) z čeledi mořenovité (chuť toniku, antimalarikum)
- Třída Ia antiarytmických léků
- 1749 již označen za „opium srdce“
- Blokuje především rychlý tok sodných iontů do buňky



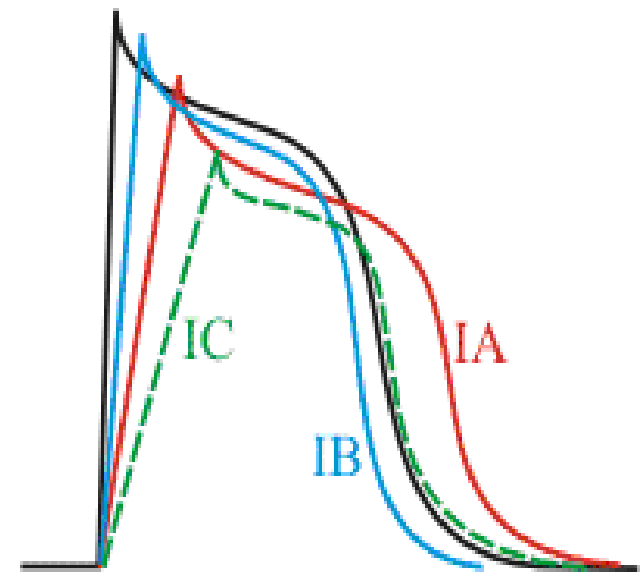
<http://www.latinwife.com/blog/colombia/cinchona-pubescens/>

<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Chinidin.svg>



Chinidin

- Izolován z kůry chinovníku (*Cinchona*) z čeledi mořenovité (chuť toniku, antimalarikum)
- Třída Ia antiarytmických léků
- 1749 již označen za „opium srdce“
- Blokuje především rychlý tok sodných iontů do buňky



Ventricular Action Potential

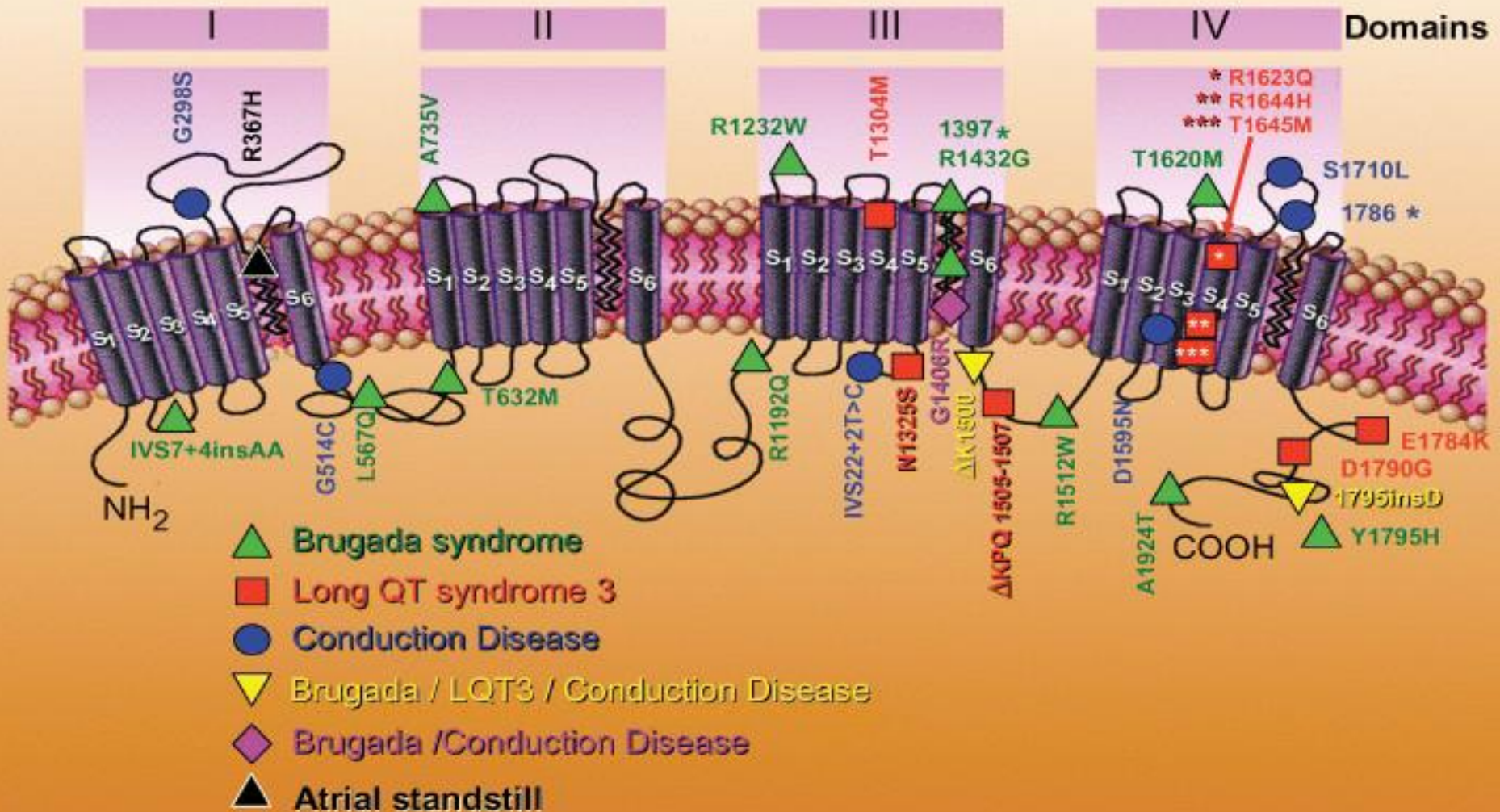
- Class IA: e.g., quinidine
 - Moderate Na⁺-channel blockade
 - ↑ ERP
- Class IB: e.g., lidocaine
 - Weak Na⁺-channel blockade
 - ↓ ERP
- Class IC: e.g., flecainide
 - Strong Na⁺-channel blockade
 - → ERP

Závěry:

- Multifokální ektopie z převodního systému je arytmiický syndrom způsobený mutací v SCN5A genu – popsány dvě patogenní (gain of function) mutace u našich pacientů
- MEPPC je často asociován s reverzibilní arytmií indukovanou kardiomyopatií
- Cílená kauzální terapie chinidinem může vést k výrazné redukci komorové ektopie a k normalizaci systolické funkce levé komory; alternativně lze použít amiodaron, flekainid
- Vliv chinidinu na riziko srdeční zástavy není jasný

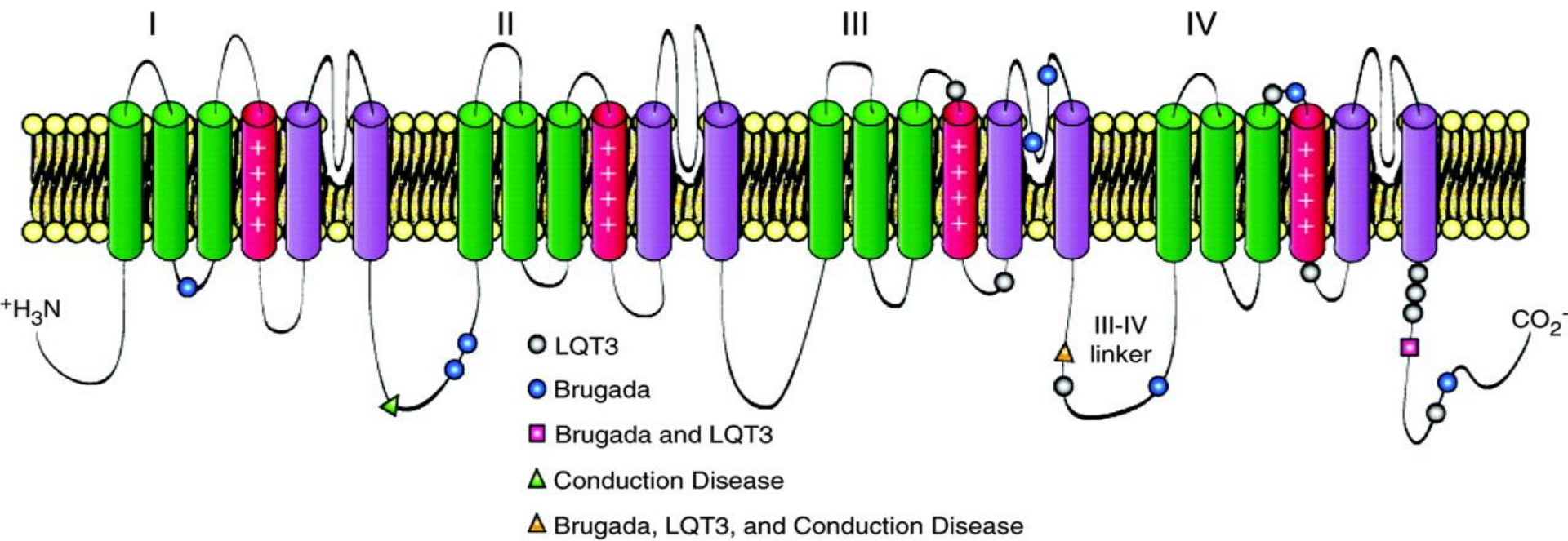
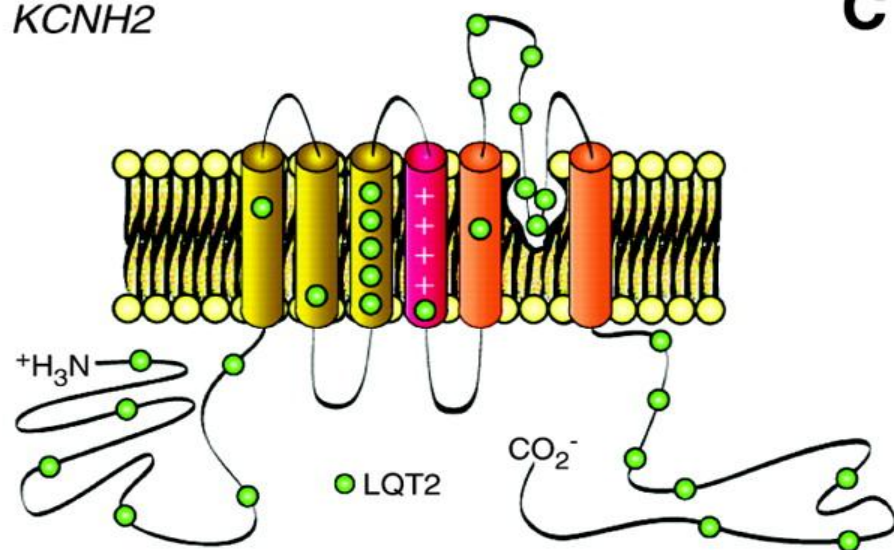
I_{Na} Sodium Channel (SCN5A)

Extracellular



Pacing Clin Electrophysiological, 2006

Děkuji za pozornost.

A *SCN5A***B** *KCNH2***C** *KCNQ1*