

Hereditární arytmické syndromy

A foggy cityscape with a large, multi-story building in the center. The building has a sign on top that reads "ONISE FA... BRNO". To the left, there is a construction crane. The scene is hazy and atmospheric.

Tomáš Novotný

Interní kardiologická klinika FN Brno a LF MU

Hereditární arytmické syndromy

Arytmie + synkopy + náhlá smrt
+
familiární výskyt

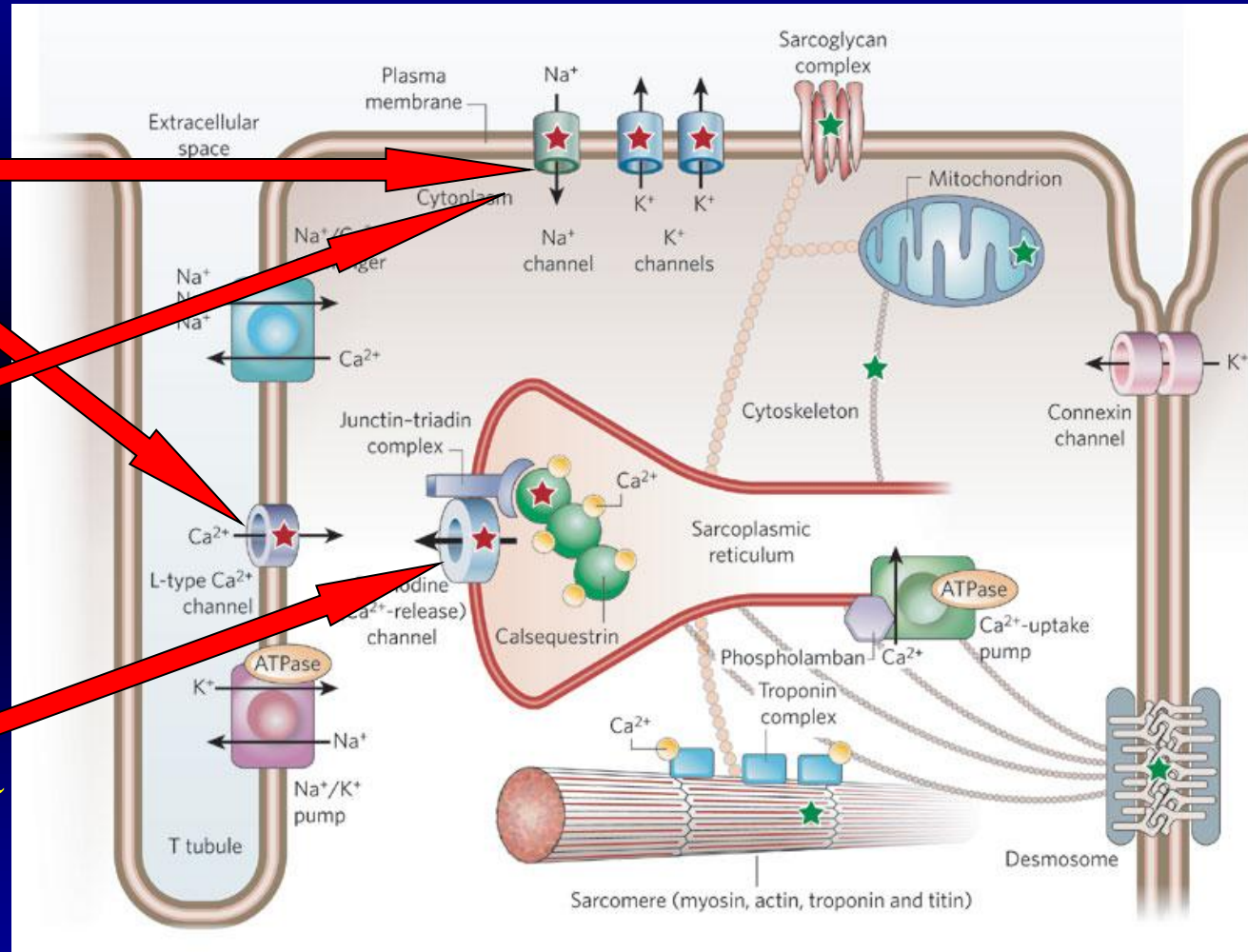
- syndrom dlouhého QT intervalu (LQT)
- katecholaminergní polymorfni komorová tachykardie (CPVT)
- Brugada syndrom
- syndrom krátkého QT intervalu

Kanalopatie

Syndrom dlouhého QT intervalu

Brugada syndrom

Katecholaminergní polymorfni komorová tachykardie



Obecná pravidla na úvod

Diagnóza

hereditárních arytmiických syndromů
je klinická.

Důležité je vyšetření co nejširší rodiny

Role genetické diagnostiky narůstá

- diagnózu potvrdí, ale nevyloučí
- zpřesňuje rizikovou stratifikaci
- umožňuje cílenější léčbu

Kongenitální syndrom dlouhého QT intervalu (LQTS)

Romano - Ward sy (1:2 000)

- prodloužení QT intervalu povrchového EKG
- synkopy nebo i náhlá smrt na podkladě polymorfní komorové tachykardie (torsades de pointes)

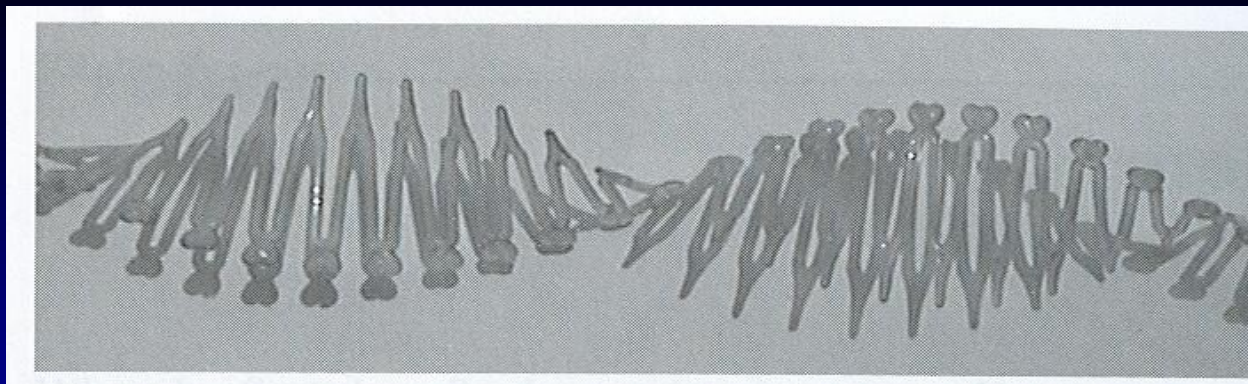
Jervell - Lange-Nielsen sy (1:1,5 mln)

- hluchota

Typická arytmie – Torsades de pointes



Polymorfní komorová tachykardie – funkční re-entry



Často terminuje spontánně

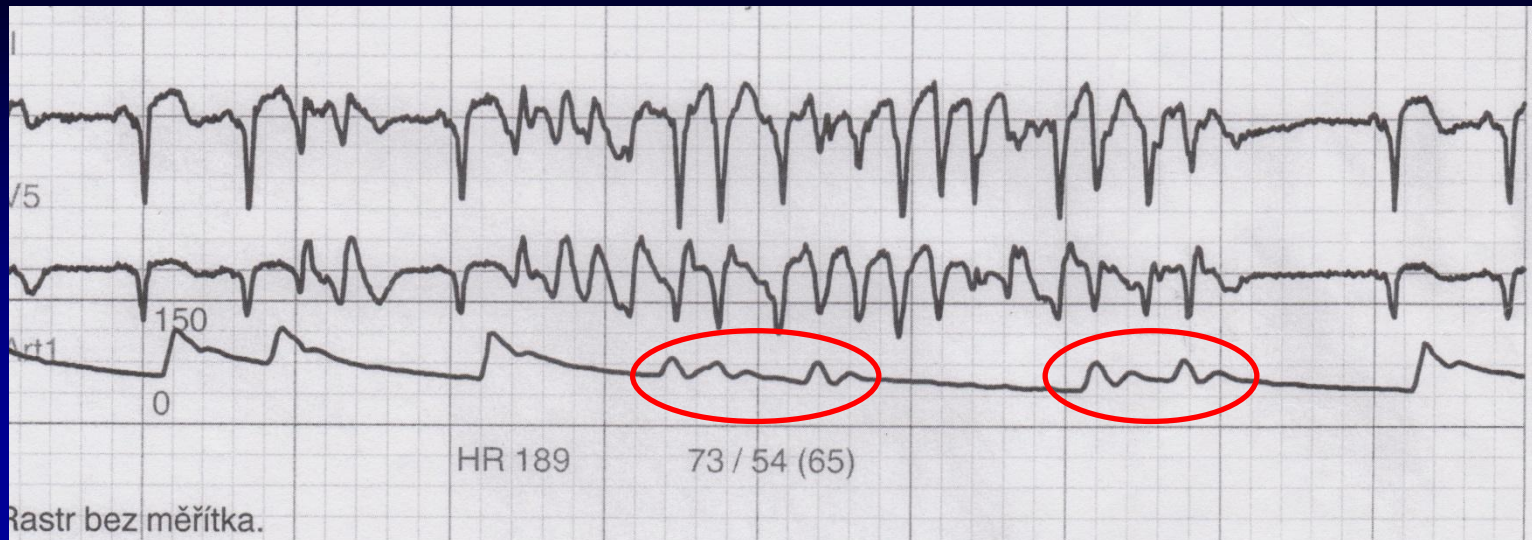
Vedoucí příznak - synkopa

Typické situace

- fyzická zátěž, skoky do vody (LQT1)
- silné akustické/emoční podněty (LQT2)

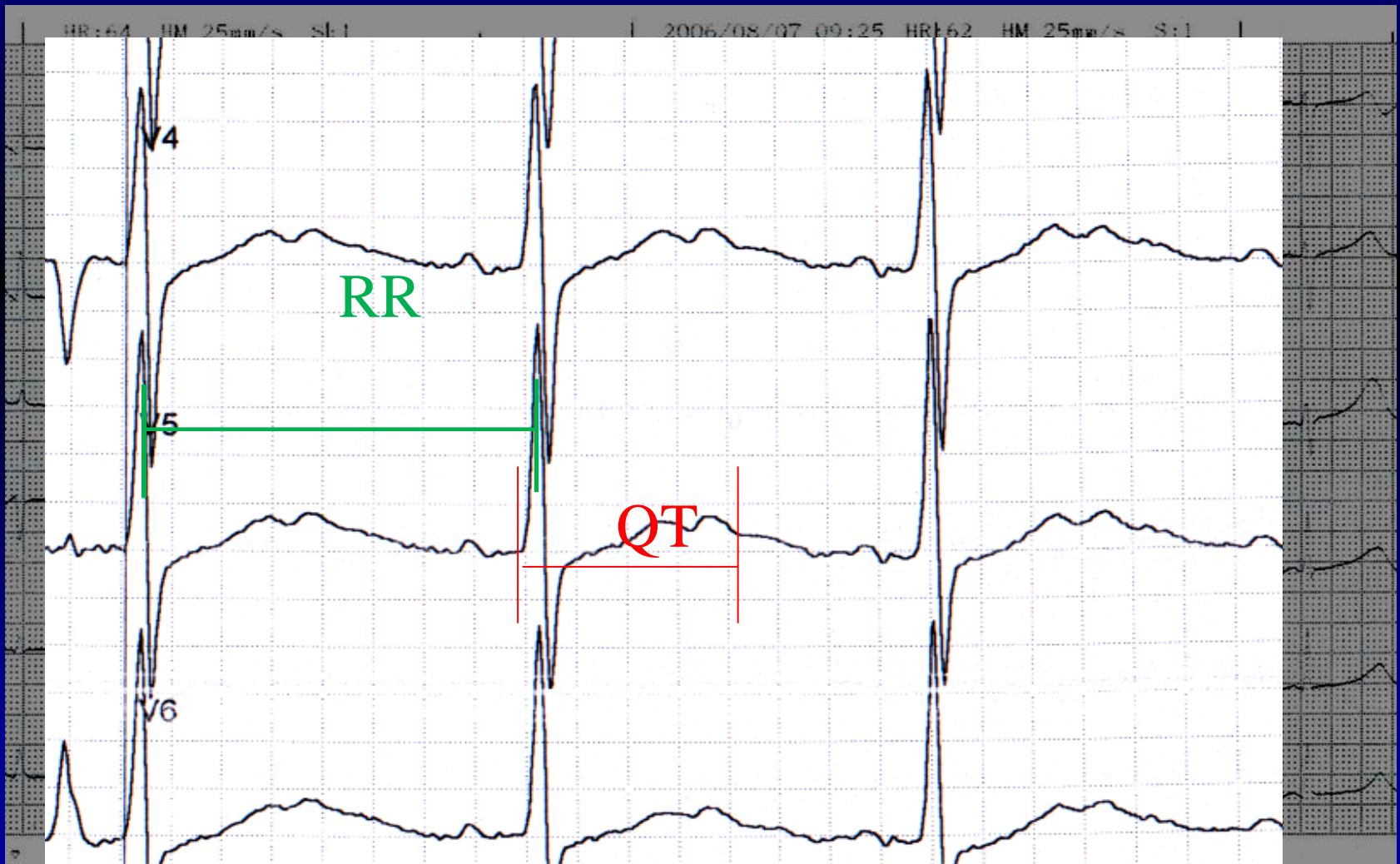
Velmi často křeče!!!

Podkladem je TdP – oběhová zástava



Základní EKG znak - prodloužení intervalu QT

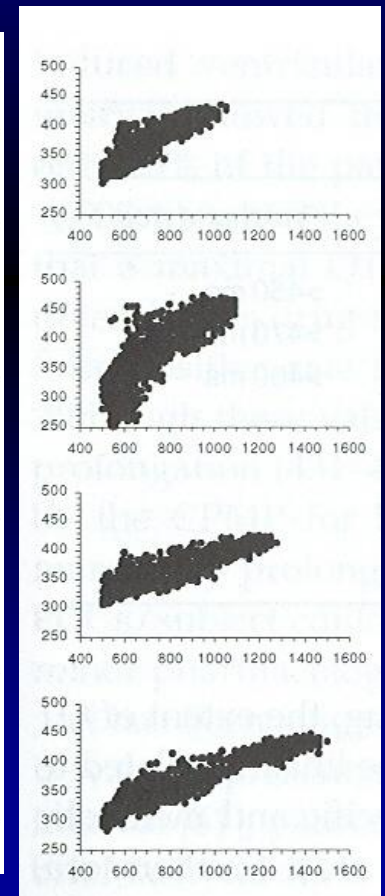
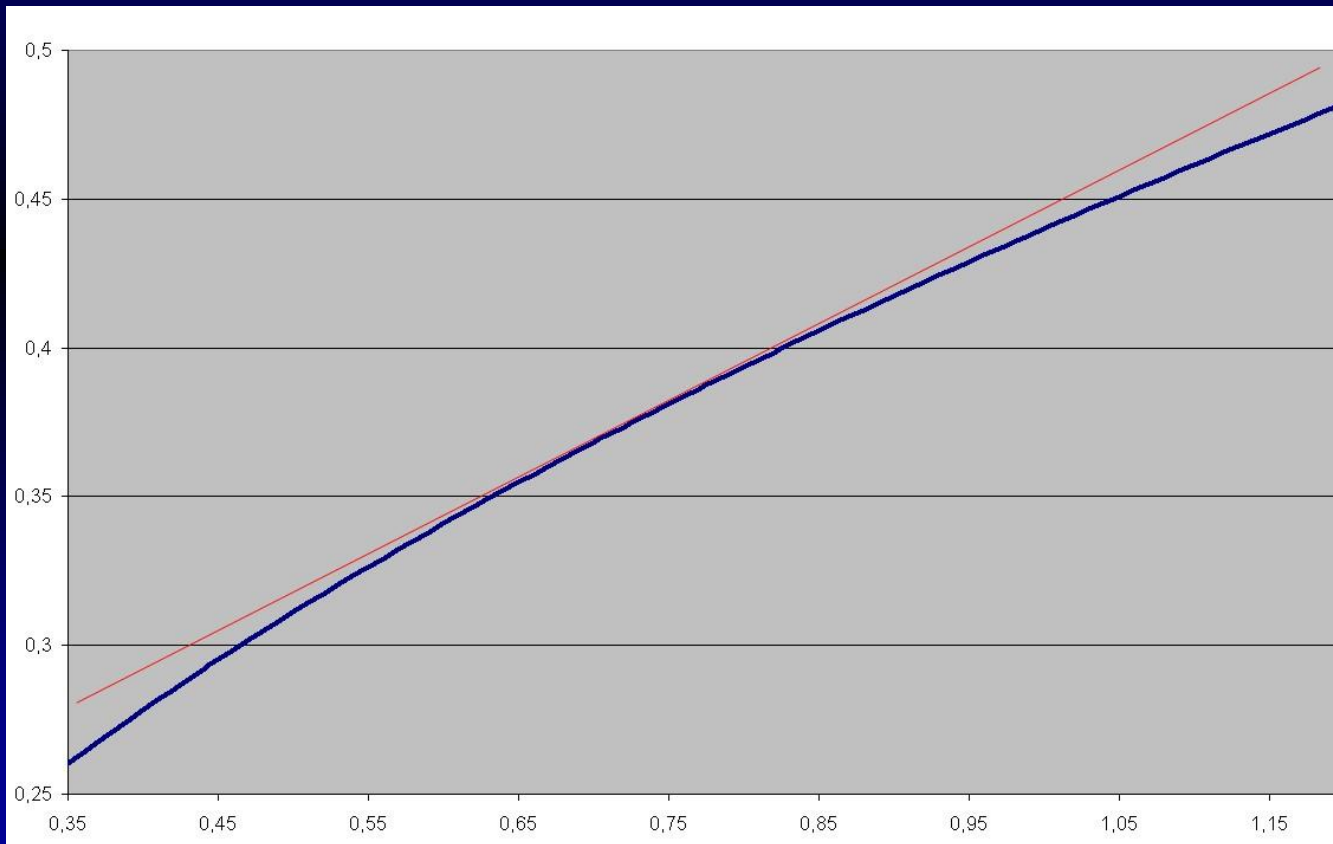
- měříme tam, kde je dobře rozlišitelný konec T vlny
- nejlépe 50 mm/s, 20 mm/mV



Korekce QT intervalu k tepové frekvenci

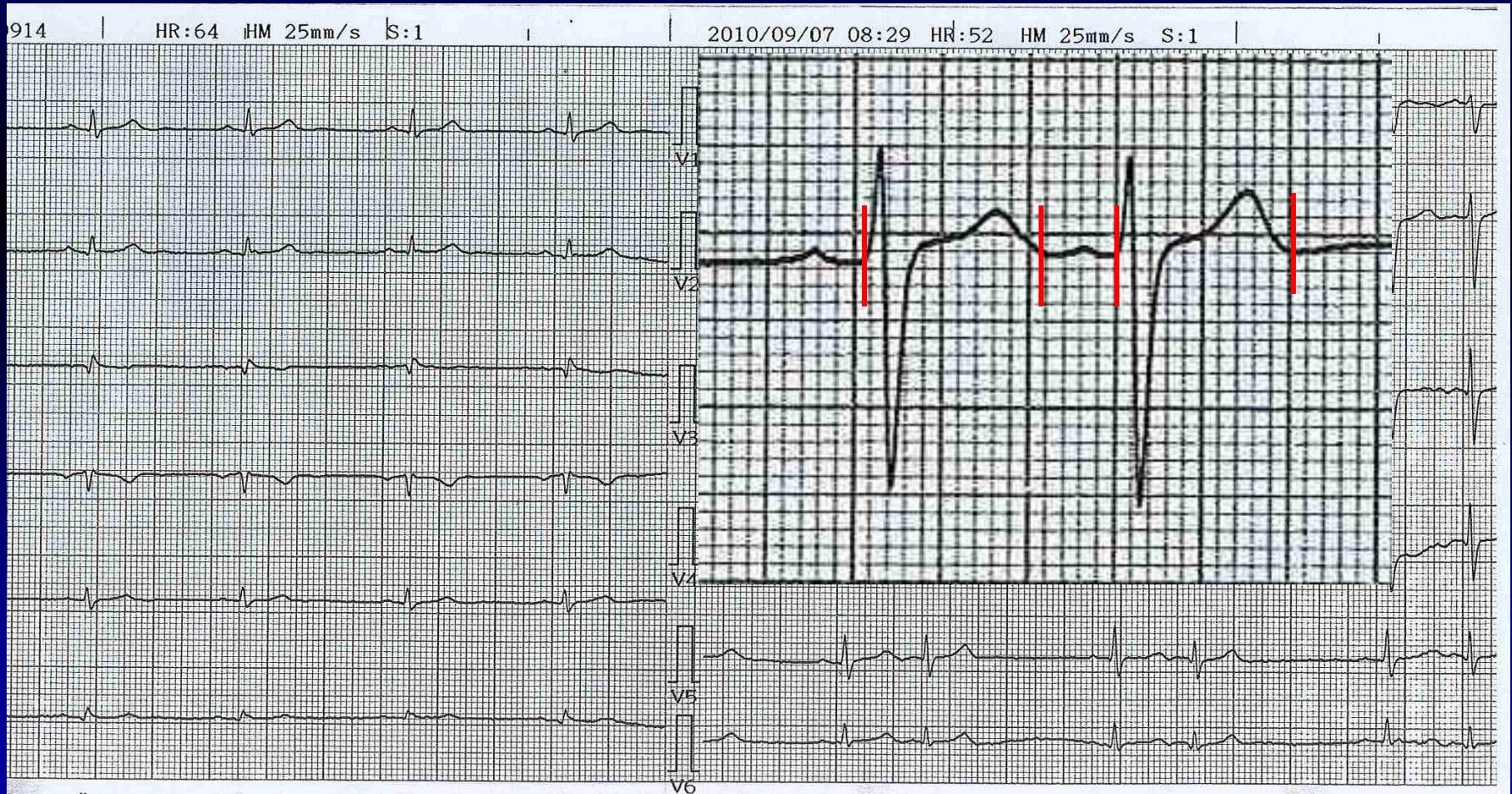
$$\text{Bazett} - \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

$$\text{Fridericia} - \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$



QT/RR hystereza

Zkracování QT intervalu se opožd'uje cca o 2 minuty za zkracování RR intervalu



Diagnostické skóre LQTS - Schwartz et al., 1993, 2011

EKG známky:	A. QT_c (Bazett) ≥ 480 ms	3
	460 - 470 ms	2
	450 ms u mužů	1
	B. QT_c ve 4. min restituce zátěžového testu ≥ 480 ms	1
	C. Torsades de pointes	2
	D. Alternans T vlny	1
E. Dvouvrcholová T vlna ve 3 svodech	1	
F. Nízká tepová frekvence (děti)	0,5	
Anamnéza	A. Synkopa při námaze	2
	mimo námahu	1
	B. Vrozená hluchota	0,5
Rodinná an.	A. Přímý příbuzný s jasnou dg. LQTS	1
	B. Náhlá smrt v rodině ve věku do 30 let	0,5

Priori SG, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death.
European Heart Journal 2015;36:2793–2867.

Diagnóza LQT syndromu je stanovena v případě:

- $QTc \geq 480$ ms na opakovaném 12-svodovém EKG

nebo

- hodnoty diagnostického skóre > 3

Měla by být zvažována

- při $QTc \geq 460$ ms a nevysvětlené synkopě

Channelopathy	Gene	Protein	Gene	Locus
LQT 1	<i>KCNQ1</i>	Inwardly rectifying potassium ch α -subunit (I_{Kr})	LQTS	
LQT 2	<i>KCNH2</i>	Inwardly rectifying potassium ch α -subunit (I_{Kr})	Major LQTS genes	95 %
LQT 3	<i>SCN5A</i>	Sodium channel, α -subunit	<i>KCNQ1</i> (LQT1)	11p15.5
LQT 4	<i>ANK2</i>	Cellular structural protein	<i>KCNH2</i> (LQT2)	7q35-36
LQT 5	<i>KCNE1</i>	Inwardly rectifying potassium ch β -subunit (I_{Ks})	<i>SCN5A</i> (LQT3)	3p21-p24
LQT 6	<i>KCNE2</i>	Inwardly rectifying potassium ch β -subunit (I_{Ks})	Minor LQTS genes	
LQT 7	<i>KCNJ2</i>	Inwardly rectifying potassium ch α -subunit (I_{K1})	(listed alphabetically)	
LQT 8	<i>CACNA1C</i>	L-type calcium channel, α -subur	<i>AKAP9</i>	7q21-q22
LQT 9	<i>CAV3</i>	Plasma membrane structural pro	<i>CACNA1C</i>	12p13.3
LQT 10	<i>SCN4B</i>	Sodium channel, β -subunit	<i>CALM1</i>	14q32.11
LQT 11	<i>AKAP9</i>	Kinase anchoring protein	<i>CALM2</i>	2p21.3-p21.1
LQT 12	<i>SNTA1</i>	Syntrophin α 1 (affects sodium c	<i>CAV3</i>	3p25
LQT 13	<i>KCNJ5</i>	Inwardly rectifying potassium ch α -subunit	<i>KCNE1</i>	21q22.1
SQT 1	<i>KCNH2</i>	Inwardly rectifying potassium ch α -subunit (I_{Kr})	<i>KCNE2</i>	21q22.1
SQT 2	<i>KCNQ1</i>	Inwardly rectifying potassium ch α -subunit (I_{Kr})	<i>KCNJ5</i>	11q24.3
SQT 3	<i>KCNJ2</i>	Inwardly rectifying potassium ch α -subunit (I_{K1})	<i>SCN4B</i>	11q23.3
SQT 4	<i>CACNA1C</i>	L-type calcium channel, α -subur	<i>SNTA1</i>	20q11.2
SQT 5	<i>CACNB2</i>	L-type calcium channel, β -subur		
SQT 6	<i>CACNA2D1</i>	L-type calcium channel subunit		
CPVT 1	<i>RYR2</i>	Calcium-release sarcoplasmic re channel		
CPVT 2	<i>CASQ2</i>	Calcium ion reservoir within sarc reticulum	Andersen-Tawil Syndrome	
Brugada 1	<i>SCN5A</i>	Sodium channel, α -subunit	<i>KCNJ2</i> (ATS1)	17q23
Brugada 2	<i>GPD1L</i>	Calcium channel, α -subunit	Ankyrin-B Syndrome	
Brugada 3	<i>CACNA1C</i>	L-type calcium channel, α -subur	<i>ANKB</i>	4q25-q27
Brugada 4	<i>CACNB2</i>	L-type calcium channel, β -subur		
Brugada 5	<i>SCN1B</i>	Sodium channel, β -subunit	Timothy Syndrome	
Brugada 6	<i>KCNE3</i>	Inwardly rectifying potassium ch β -subunit (I_{Ks})	<i>CACNA1C</i> (TS)	12p13.3
Brugada 7	<i>SCN3B</i>	Sodium channel, β -subunit		
Brugada 8	<i>HCN4</i>	Hyperpolarization-activated cation channel		

deme u cca 70%
agnózu

HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies

This document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA)

Michael J. Ackerman, MD, PhD,¹ Silvia G. Priori, MD, PhD,² Stephan Willems, MD, PhD,³

Heart Rhythm, Vol 8, No 8, August 2011

Mutační analýza LQTS genů (*KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*) je doporučena

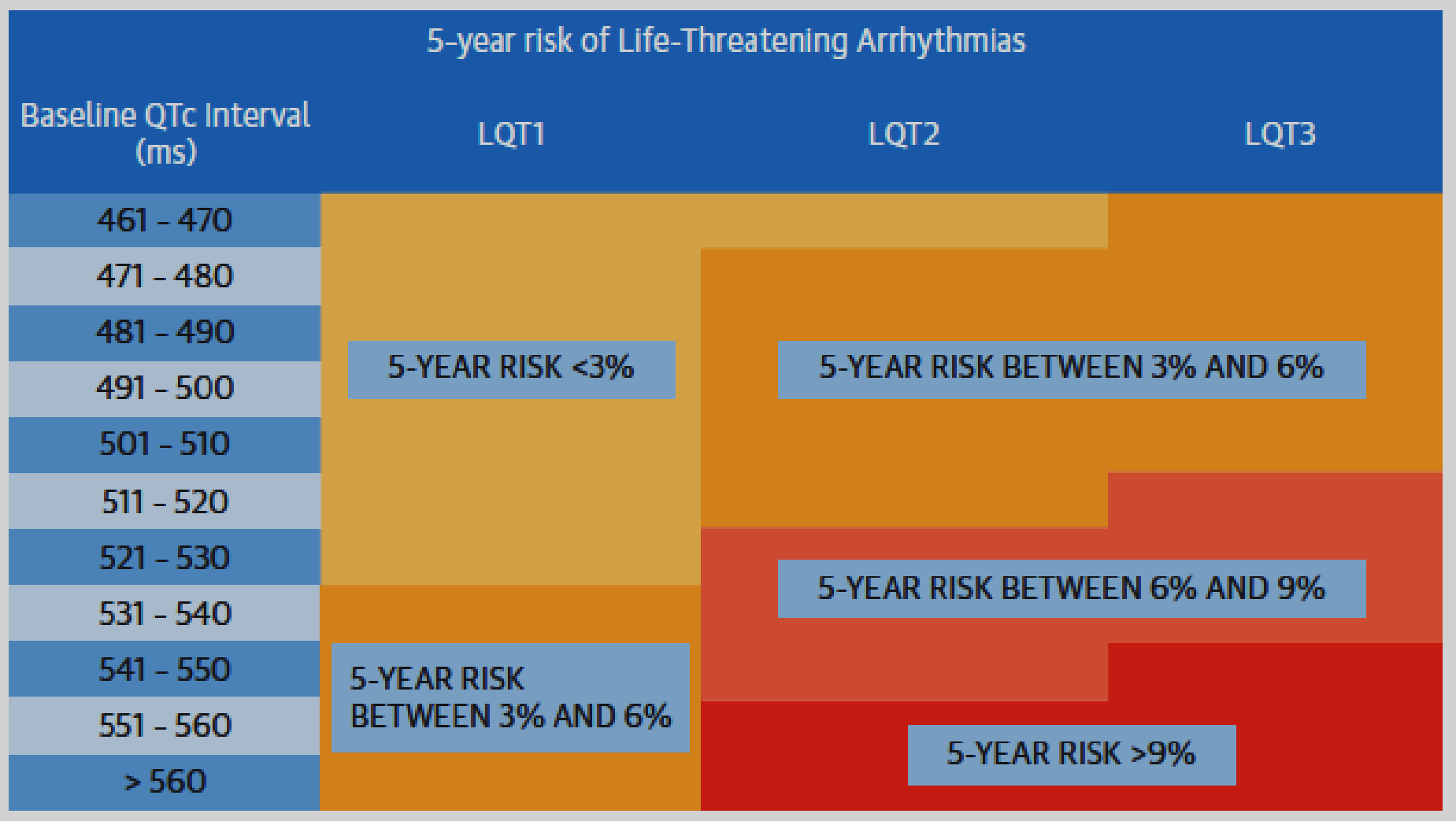
1. Pacient s klinickým podezřením na LQTS

- QTc \geq 480 ms na opakovaném 12-svodovém EKG
nebo
- hodnoty diagnostického skóre $>$ 3

2. Příbuzný LQT pacienta s potvrzenou mutací

5-leté riziko oběhové zástavy u neléčených LQTS pacientů

JACC 2018, vol. 71, No 15, April 17, 1663-71

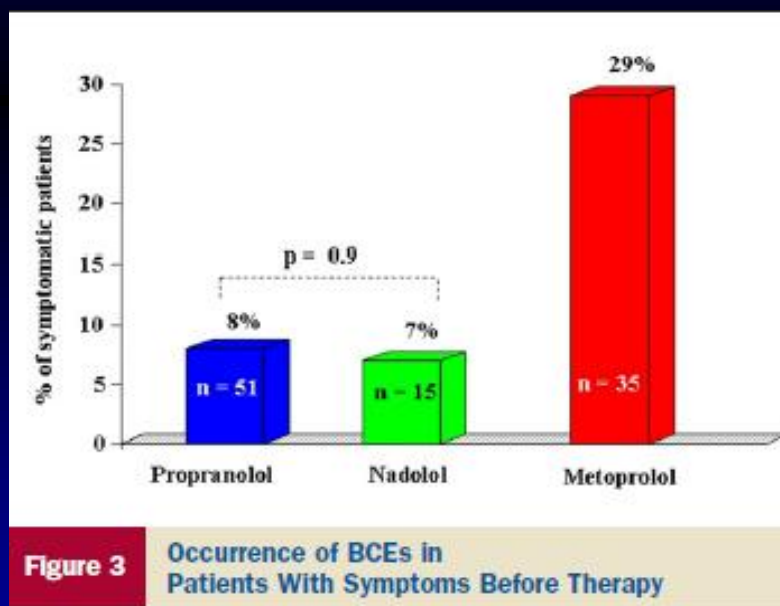


Léčba LQTS

1. režimová opatření – ne skoky do vody, QT prodlužující léky
hypokalémie
2. farmakoterapie - betablokátory – neselektivní
mexiletin u LQT3
3. ICD
4. levostranná sympatektomie
- (5. kardiostimulace)

Not All Beta-Blockers Are Equal in the Management of Long QT Syndrome Types 1 and 2

Higher Recurrence of Events Under Metoprolol



β 1-selektivní betablokátory nefungují!!!

Katecholaminergní polymorfní komorová tachykardie (CPVT)

Katecholaminergní polymorfní komorová tachykardie CPVT

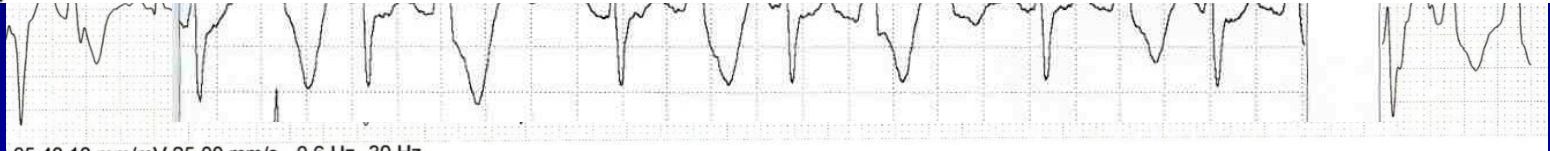
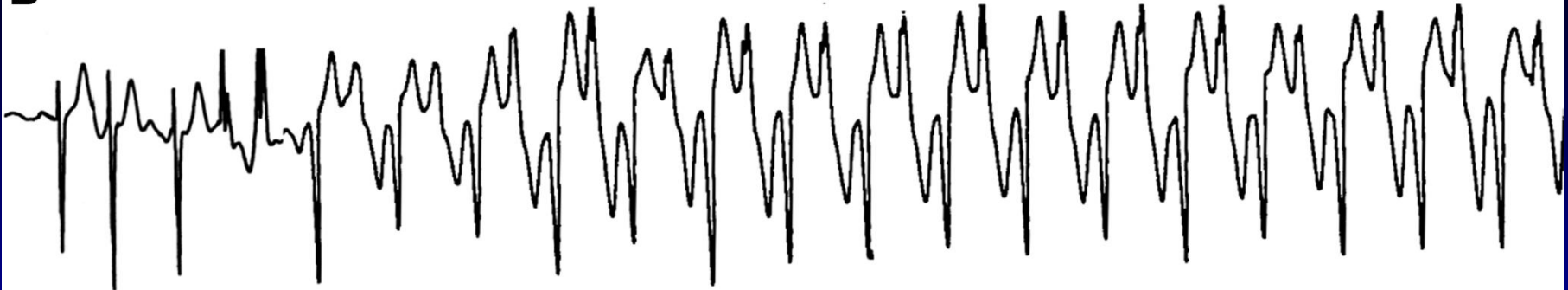
- vzácná autozomálně dominantně dědičná arytmie
- manifestace často dětském věku - synkopa při zátěži
- vysoká letalita - u 80% pacientů symptomy do 40 let
 - celková mortalita 30-50%
- klidový elektrokardiogram zcela normální

!! Ergometrie !!

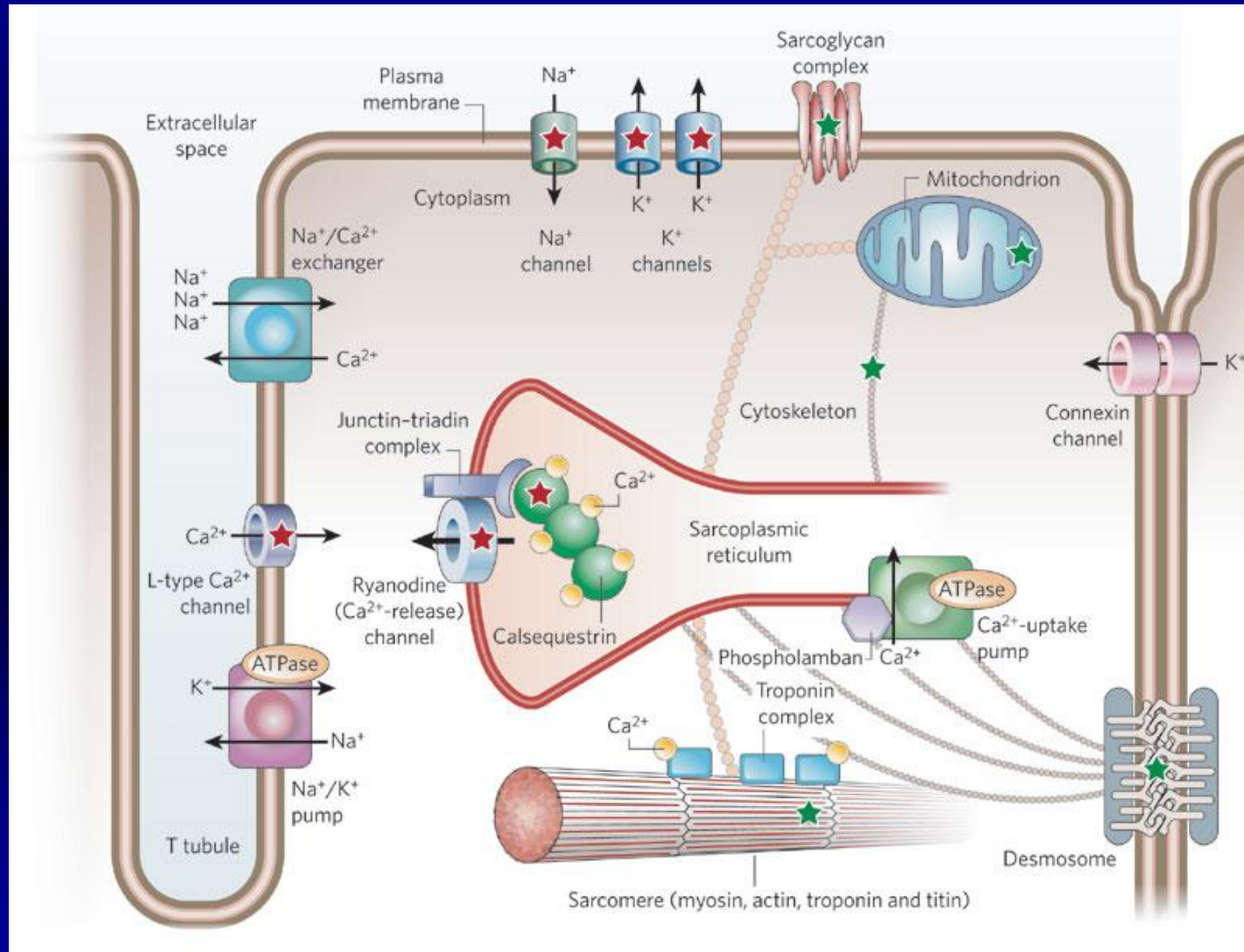
Zátěžový test u CPVT



B



U 60% nemocných mutace *RyR2* - „ryanodinový receptor“ vápníkový kanál sarkoplazmatického retikula kardiomyocytů



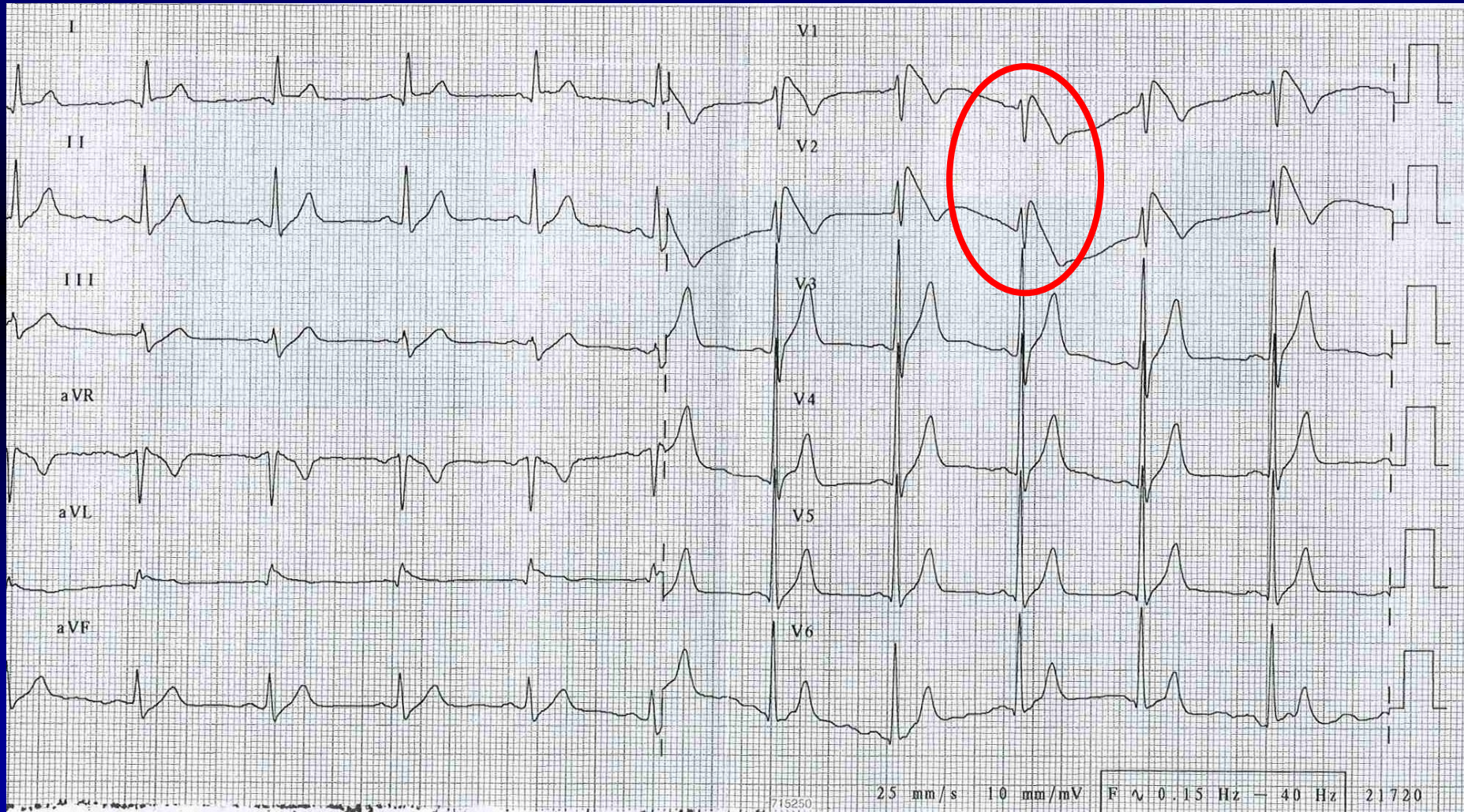
Léčba CPVT

1. Neselektivní betablokátory
 - v maximálně tolerované dávce
2. Flecainid
3. ev. verapamil
4. ICD

Brugada syndrom

Brugada EKG typ I

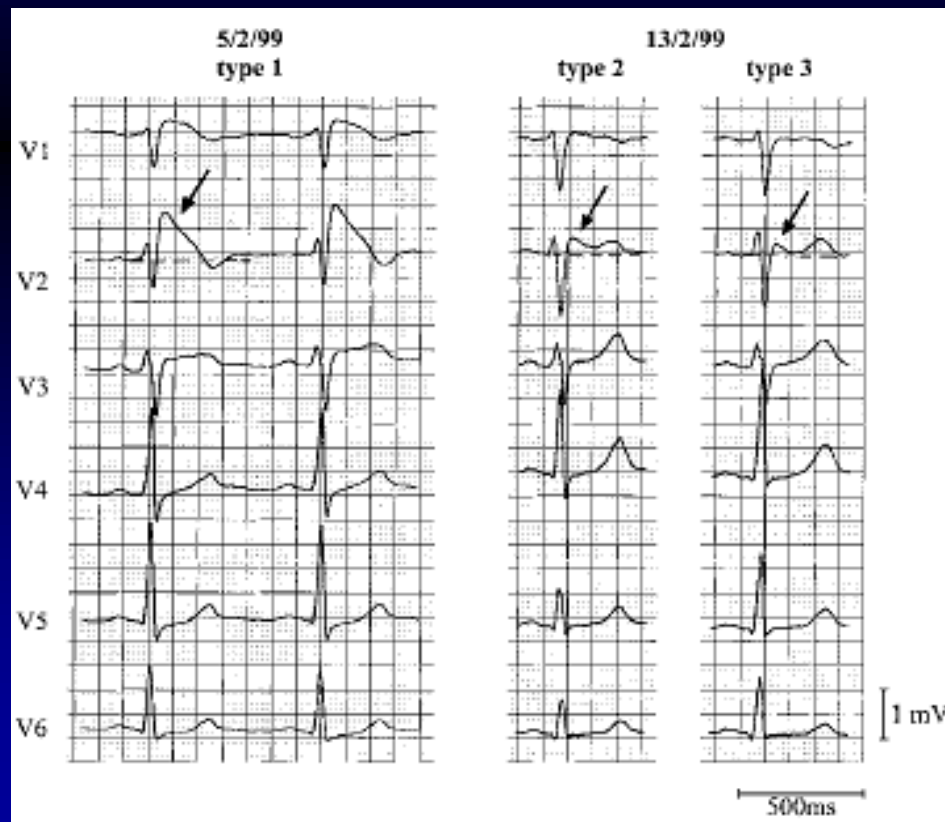
- vysoká elevace bodu J (napodobující BPRTw) + negat T



Brugada P, Brugada J.

Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome: a multicenter report.

J Am Coll Cardiol 1992;20: 1391–1396.



HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes

Silvia G. Priori, MD, PhD, (HRS Chairperson)¹, Arthur A. Wilde, MD, PhD, (EHRA Chairperson)², Minoru Horie, MD, PhD, (APHRS Chairperson)³, Yongkeun Cho, MD, PhD, (APHRS Chairperson)⁴,

Heart Rhythm, Vol 10, No 12, December 2013

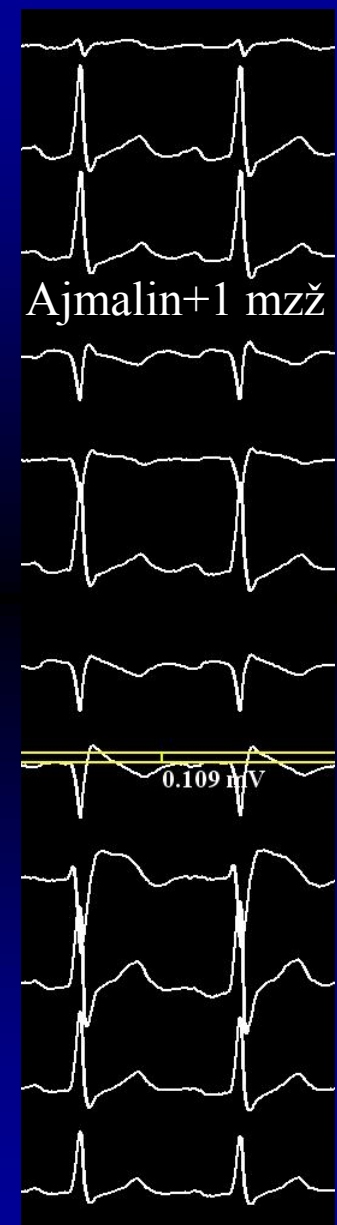
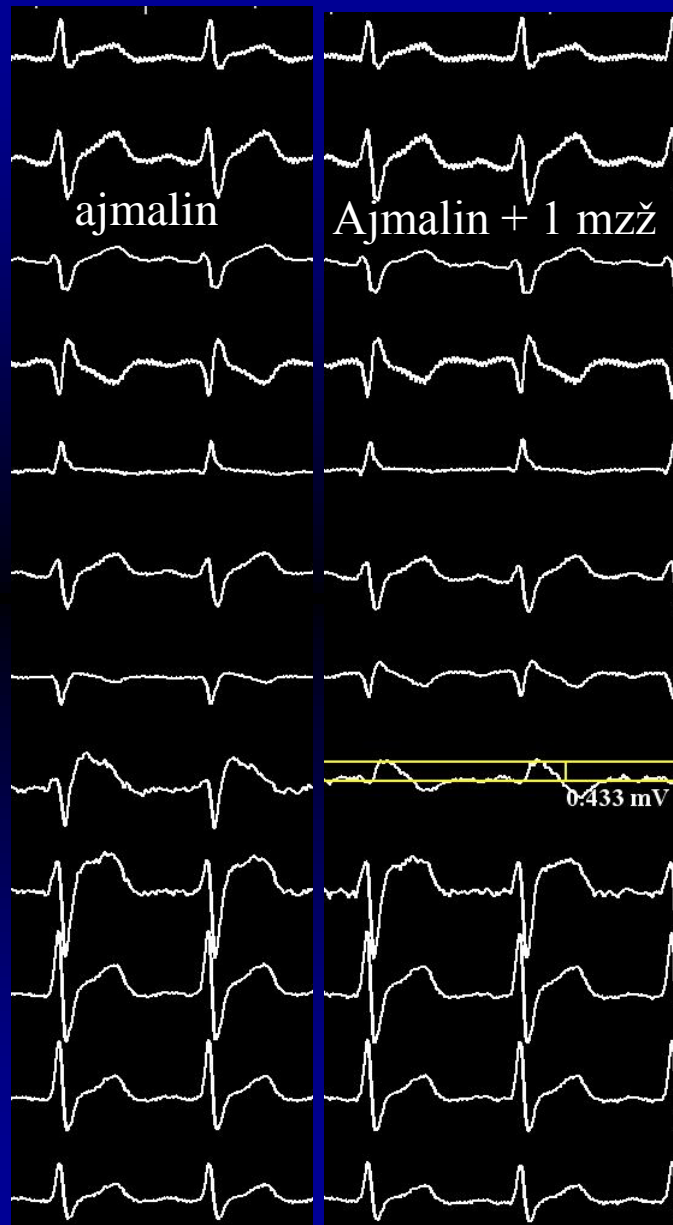
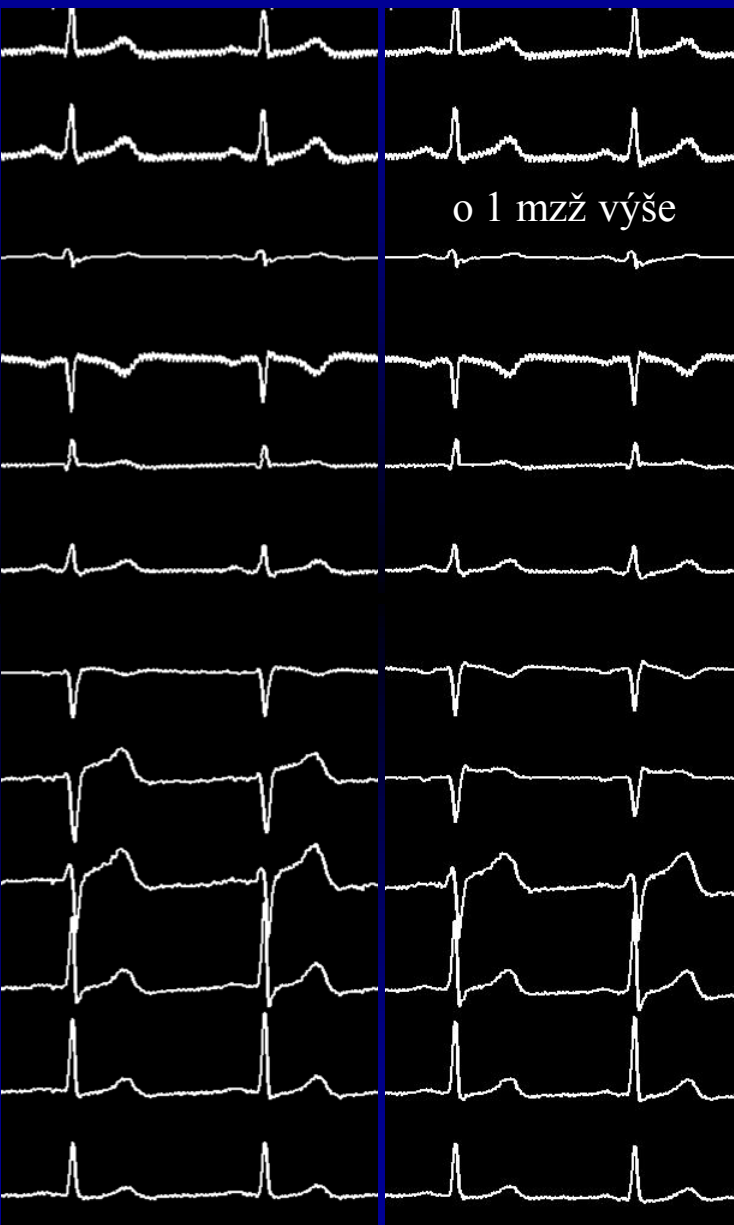
Diagnóza BrS:

- typ 1 elevace ST segmentu ≥ 2 mm
- alespoň v jednom z pravých prekordiálních svodů V1, V2 umístěných ve 2., 3. nebo 4. mezižebří
- spontánně nebo při provokačním lékovém testu.

Provokační lékové testy

- ajmalin – 1 mg/kg, 10 mg/min
- flecainid - 2 mg/kg, max. 150 mg 10 min
- pilsicainid
- procainamid - 10 mg/kg; 100 mg/min
- (propafenon?)

Provokační lékový test



Brugada sy - klinické projevy

- dokumentovaná fibrilace komor nebo polymorfní KT
- synkopa
- noční agonální dýchání
- palpitace

Diagnózu podporuje

- AVB I.-III. st.
- fibrilace síní
- refrakterní perioda komorového myokardu <200 ms,
HV interval >60 ms

Brugada syndrom - léčba

Doporučeno

Režimová opatření – léky, alkohol, horečka

ICD – po oběhové zástavě, dokumentovaná KT bez synkopy

Mělo by být zvaženo

ICD – spontánní typ 1 + synkopa susp z komorové arytmie

Chinidin – arytmiická bouře u BrS

- kontraindikace ICD

Isoprenalin – arytmiická bouře u BrS

Není indikováno

ICD u asympt. pacientů s polékovým EKG typu 1

Nález mutace u cca 20% pacientů
(převážně gen *SCN5A*)

Brugada Syndrome		
<i>SCN5A</i> (BrS1)	3p21-p24	Cardiac sodium channel alpha subunit (Na _v 1.5)
Minor BrS genes (listed alphabetically)		
<i>CACNA1C</i>	2p13.3	Voltage gated L-type calcium channel (Ca _v 1.2)
<i>CACNA2D1</i>	7q21-q22	Voltage gated L-type calcium channel 2 delta 1 subunit
<i>CACNB2</i>	10p12	Voltage gated L-type calcium channel beta 2 subunit
<i>DLG1</i>	3q29	Synapse-associated protein 97
<i>GPD1L</i>	3p22.3	Glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1-like
<i>HCN4</i>	15q24.1	Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel 4
<i>KCND3</i>	1p13.2	Voltage-gated potassium channel (I _{to}) subunit Kv4.3
<i>KCNE3</i>	11q13.4	Potassium channel beta subunit 3 (MiRP2)
<i>KCNE5</i>	Xq22.3	Potassium channel beta subunit 5
<i>KCNJ8</i>	12p12.1	Inward rectifier K(+) channel Kir6.1
<i>MOG1</i>	17p13.1	RAN guanine nucleotide release factor 1
<i>SCN1B</i>	19q13	Sodium channel beta 1
<i>SCN3B</i>	11q24.1	Sodium channel beta 3
<i>SLMAP</i>	3p14.3	Sarcolemma-associated protein

V případě nejasných nálezů je možno domluvit cílené vyšetření
dospělých i pediatrických pacientů ve FN Brno
– tel. kontakt 53223 2980 – Bc. Tereza Chlupová

Interní kardiol. klinika FNB –
vedoucí programu: Doc. MUDr. Tomáš Novotný, Ph.D.
MUDr. I. Andršová Ph.D., MUDr. A. Floriánová,
Bc. Tereza Chlupová

Dětská kardiologie FN Brno - MUDr. Pavel Vít

Odd. lékařské genetiky FNB - prim. MUDr. R. Gaillyová, Ph.D.,
RNDr. Iveta Valášková, Mgr. Iva Synková

