

Bir Olgu Nedeniyle Konjenital Uzun QT Sendromu

Prof. Dr. Hüsnüye YÜKSEL, Dr. Murat BAŞKURT, Prof. Dr. Cengiz ÇELİKER,
Doç. Dr. Cengizhan TÜRKÖĞLU, Prof. Dr. Nuran YAZICIOĞLU
İ. Ü. Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Uzun QT sendromu (UQTS) EKG'de QT intervalinde uzama ve "torsade de pointes" (TdP) tipi ventriküler aritmi ve tekrarlayan senkop veya ani ölümlerle karakterize kardiyak iyon kanalı bozukluğudur. Konjenital veya edinsel olabilir. Konjenital UQTS'da bu bozukluğa kalp kası hücre membranındaki iyon kanallarını kodlayan genlerdeki mutasyonlar neden olmaktadır. Edinsel UQTS'da iyon kanalı bozukluğu metabolik bozukluk veya ilaçlar nedeniyle dir. Burada bir konjenital UQTS olgusu sunulacaktır. Şuur kaybı atakları nedeni ile 2 yıldır epilepsi tanısıyla izlenen bir hastada şuur kaybının ventriküler taşikardi-TdP ataklarına bağlı olduğu belirlenmiş ve konjenital UQTS tanısı konulmuştur. Kardiyak arrest gelişen hastaya "implantable cardioverter defibrillator" takılmış ve bir yıllık takip dönemi boyunca iki kez ortaya çıkan ventriküler fibrilasyonun cihaz tarafından şokla düzeltildiği belirlenmiştir. Bu vaka nedeniyle UQTS'nun klinik bulguları ve tedavisi gözden geçirilecektir. *Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30: 49-53*

Anahtar kelimeler: Ani ölüm, senkop, uzun QT sendromu, epilepsi

Uzun QT sendromu (UQTS) kalp kası hücresi aksiyon potansiyelinin repolarizasyon fazını etkileyen iyon kanallarının fonksiyon bozukluğudur. Karakteristik bulguları EKG'de uzamış QT aralığı (QTc > 0,44 sn) ve T dalgası değişiklikleri ile egzersiz veya emosyonla ortaya çıkan torsade de pointes (TdP) tipi ventriküler taşikardi sonucu senkop ve/veya ani ölümdür. İyon kanallarının fonksiyon bozukluğu konjenital ve edinsel olabilir. Edinsel tipinde neden genellikle QT aralığını uzatan ilaç kullanılması veya elektrolit dengesinin bozukluğudur. Konjenital tipine ise kalp kası hücre membranındaki iyon kanallarını kodlayan çeşitli genlerdeki mutasyonlar yolaçmaktadır (1-5).

Klinik görünümü çok kez epilepsi kliniği ile karışmaktadır (1). Burada epilepsi tanısıyla izlenen bir konjenital UQTS'lu olgu sunulacak ve UQTS'nun

Alındığı tarih: 24 Ekim 2001, revizyon 20 Kasım 2001
Yazışma adresi: Prof. Dr. Hüsnüye Yüksel, İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü Kardiyoloji Anabilim Dalı
E-posta: husniyeyuk@hotmail.com

klinik özellikleri tanı ve tedavi şekilleri kısaca gözden geçirilecektir.

OLGU SUNUMU

Yirmüç yaşında kadın hasta, 1 yıl ara ile tekrarlayan, spontan düzelen şuur kaybı, idrar inkontinansı, tonik ve klonik kasılmalar, santral ve periferik siyanoz şikayet ve bulguları ile bir merkeze yatırılmış. İlk yatışında epilepsi ön tanısıyla yapılan kranial manyetik görüntüleme ve elektroensefalografide (EEG) epilepsi lehine bir bulguya raslanmamakla birlikte klinik bulgulara dayanılarak epilepsi tedavisi (depakin 2x500 mg/gün) başlanmış, hastaneden çıkarılarak poliklinik takibine alınmış. Antiepileptik tedavi altında iken kısa süreli çarpıntı ve fenalık hissi gibi yakınmaları olmuş. Bu arada doğum yapmış ve doğum sonrası birinci ayda ilk yatıştaki şikayetlerle hastaneye başvurduğunda EEG kontrolü yapılırken hasta konvülsiyon geçirmiş, nabzının düzensiz oluşu nedeniyle EKG kaydı yapıldığında spontan düzelen ventrikül taşikardi (VT) atağı saptanmış. Kardiyovasküler sistem muayenesinde herhangi bir patoloji saptanmayan hastanın ekokardiografik incelemesinde sol ventrikülde global hipokinezi ve mitral kapak prolapsusu saptanmış, EF %40 olarak belirtilmiş. Postpartum kardiyomiyopati ve epilepsi tanısı konularak depakin (2x500mg/gün) ve kordaron (200mg/gün) tedavisi ile hastaneden çıkarılmış.

Bir ay kordaron kullanıp kesen hasta 5 ay sonra aynı klinik tablo ile acil polikliniğimize başvurdu. EKG'de süreksiz ve sürekli VT atakları saptanması üzerine 10 defa DC kardiyoversiyon uygulandı, kardiyak arrest gelişen hastada kardiyopulmoner canlandırma işlemi ile sinus ritm geri geldi. Hasta aritmal perfüzyonu altında koroner yoğun bakım ünitemize yatırıldı.

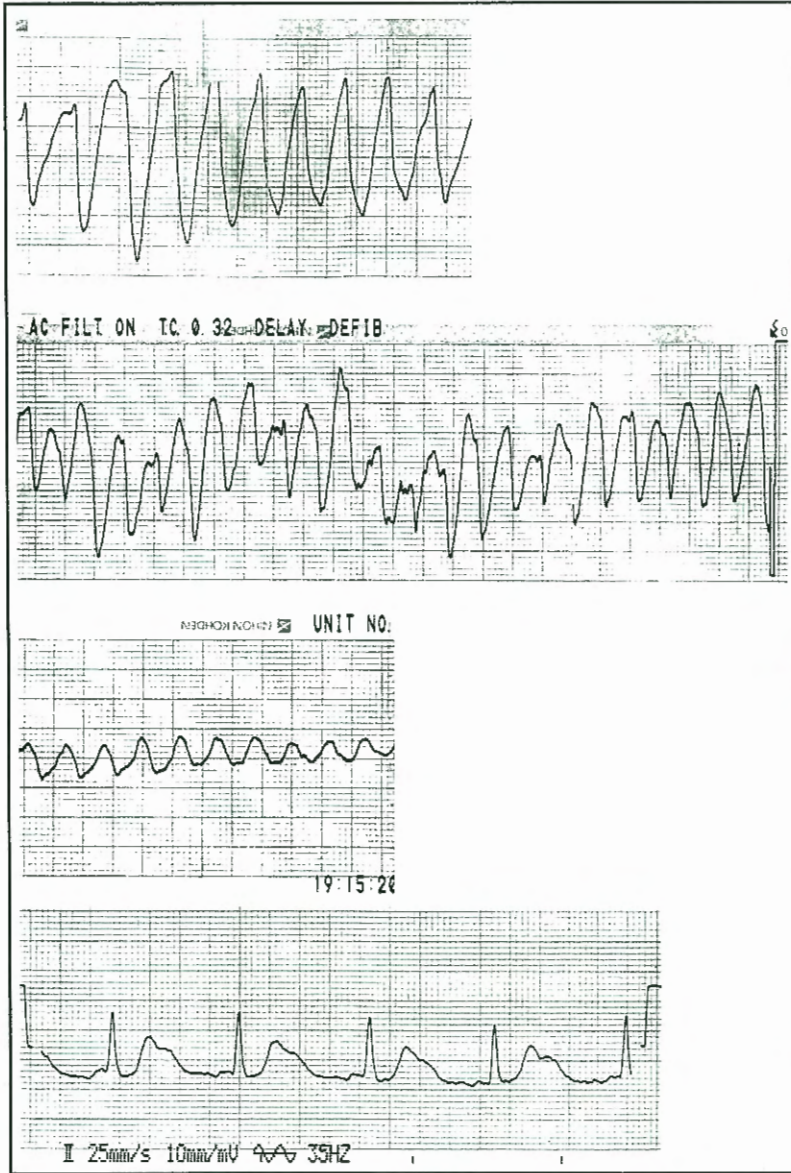
Fizik muayenesinde hastanın konfüze olduğu saptandı. Arter basıncı 100/45 mmHg, nabız 80/dk ve düzenli idi. Diğer sistem muayenelerinde özellik bulunmadı. EKG'de ritm sinüzal, ventrikül hızı 85/dk, aks normal, tüm derivasyonlarda geniş ve amplitüdü yüksek T dalgaları ve belirgin U dalgaları gözlemlendi, QTc aralığı 0,48 saniye olarak ölçüldü. Aynı gün aritmal perfüzyonu altındayken TdP tipi VT atağı oldu, DC kardiyoversiyon ile sinus ritmine döndürüldü. Aritmal perfüzyonu kesilerek kordaron (150mg 10 dakikada bolus sonra total doz 1050 mg/gün olacak şekilde perfüzyon) başlandı. Nörolojik konsültasyonda epilepsi atağı olarak değerlendirildi ve depakin tedavisinin devamı önerildi. İki günlük yoğun bakım tedavisini takiben servise nakledilen hastanın EKG'sinde QTc aralığı 0,50 sn olarak ölçüldü. T dalgaları geniş ve

yüksek amplitüdü idi, hastaya UQTS tanısı kondu (Şekil 1). Eski EKG'leri gözden geçirildi ve onlarda da QT aralığının uzun olduğu görüldü. Kordaron ve depakin tedavisi kesildi. Edinsel UQTS nedenleri bulunamayan hastada nöbetlerin emosyonel stres ile ortaya çıkması (ilk kez bala-yında, hamilelik sonrası ve tartışma sırasında) konjenital tipi düşündürdü, hastadan ve aile yakınlarından kan örneği alınarak genetik çalışma yapıldı. Bilinen sorumlu genlere ait bir mutasyona raslanmadı. Holter tetkikinde QT aralığının 0.56sn olması dışında anormallik yoktu. Ekokardiyografik incelemede diğer merkezde yapılanın aksine sol ventrikül fonksiyonları normaldi, mitral kapak prolapsusu yoktu ve başka bir patolojiye de raslanmadı. Yavaş salınımlı metoprolol 50mg/gün ile beta bloker tedavi başlandı. Kardiyak arrest geliştiği ve kardiyopulmoner canlandırma iş-

lemi ile ritm geri döndüğü için "implantable cardioverter defibrillator" (ICD) takılmasına karar verildi. Contour MD (tek odacıklı) ICD takıldı. Bazal ölçümlerinde filtersiz R dalgası 18 mV, pace eşiği 0.7 mV, impedans 684 ohm olarak saptandı. İmplantasyon işlemi esnasında cihazı test amacıyla hasta VF'ye sokuldu ve 5 jul ile ritmin sinüse döndüğü tesbit edildi. VT ve hızlı VT tedavi opsiyonları kullanılmayacak sadece VF'ye müdahale edilecek şekilde cihaz programlandı ve 15 jul, 30 jul ve 42 jul olarak planlandı. Hastanın bradikardik pacing hızı 60 vuru/dak histeresis devreye girecek şekilde 80 vuru/dak ayarlandı. Bir yıllık takibi sırasında iki kez VF nedeniyle ICD'nin devreye girdiği ve uygun şok vererek ritmi sinüse döndürdüğü belirlendi. Hasta halen polikliğimizce sorunsuz olarak izlenmektedir.

TARTIŞMA

Uzun QT sendromunun konjenital formunda kalp kası hücreindeki iyon kanallarında iyon hareketini düzenleyen genlerde mutasyon söz konusudur. Mutasyon sonucu kalp kası hücrelerinin iyon hareketlerindeki (özellikle K ve Na) değişiklikler sonucu aksiyon potansiyeli genişlemekte ve kalp kası hücrelerinin repolarizasyonu uzamaktadır. Bu değişiklikler EKG'ye QT uzaması olarak yansır. Hastalar özellikle sempatik aktivitenin arttığı egzersiz veya emosyon durumlarında yaşamı tehdit edici ventrikül aritmilerine karşı hassas durumdadırlar. Şimdiye kadar UQTS'nun konjenital formundan sorumlu 5 gen saptanmıştır. Dördü potasyum iyon kanalını, biri sodyum kanalını kodlar. Bu genlerde 180 dolayında mutasyon olduğu bildirilmiştir (1-5). Konjenital UQTS genetik defekte göre UQT1, UQT2, UQT3 ve UQT5 olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 1). Bazı hastalarda (hastaların yaklaşık %15-20'sinde) mutasyon henüz keşfedilmemiş bir gende olduğu için genotip tayini yapmak mümkün olamamaktadır (6-7). Genotip tayininin yapılabilmesi tedavide önemlidir. Bizim hastamızda yapılan genetik çalışmada sorumlu gen saptanamamıştır. Hastanın aile üyelerinden yapılan genetik



Şekil 1. Hastanın EKG'sinde 1., 2. ve 3. sıradaki traseslerde polimorfik ventriküler taşikardi ve "torsade de pointes" örnekleri görülmektedir. 4. trasede ise sinus ritmi döndükten sonra QT'nin belirgin olarak uzun olduğu (0.60 msn) dikkati çekmektedir.

Tablo 1. Konjenital uzun QT sendromunun genetik defekte ve iyon kanalı bozukluğuna göre sınıflandırılması

TİP	KROMOZOM	GEN	İYON KANALI	SIKLIK
UQTS 1	1 (11p15.5)	KvLQT1	IKs subunit	%60
UQTS 2	7 (7q35-36)	HERG	IKr	%20-25
UQTS 3	3 (3p21-24)	SCN5A	INa	%4-6
UQTS 4	4 (4q25-27)	?	?	
UQTS 5	21(21q22.1-22.2)	minK(KCNE1)	IKs subunit	
UQTS 6	21(21q22.1-22.2)	mirPI(KCNE2)	IKr	
UQT 7	?	?	?	

UQTS: Uzun QT sendromu, IKs: yavaş aktif olan potasyum iyon kanalı, IKr: hızlı aktif olan potasyum iyon kanalı, INa : sodyum iyon kanalı

çalışmalarda da herhangi bir mutasyona rastlanmaması henüz tespit edilemeyen genlerden birinde sporadik bir mutasyon olduğunu düşündürmektedir.

Uzun QT sendromunun başlıca semptomu TdP tipi VT'den kaynaklanan senkopdur (1-5). Çoğunlukla TdP kendi kendine sonlanır ve hasta çabucak kendine gelir. Bazen TdP uzun süreli olur ve kardiyopulmoner canlandırma işlemi uygulanmazsa ritm geri dönmeyebilir. UQTS'nun tekrarlayan ve spontan olarak düzelen senkop atakları klinik olarak sıklıkla epilepsi ataklarıyla karıştırılmakta ve epilepsi tedavisi uygulanmaktadır. Bizim hastamıza da önce epilepsi tanısı konmuş ve tedavi altında iken senkop atakların tekrarlaması ve TdP tipi VT saptanması üzerine acilen kliniğimize yatırılmıştır. Aslında dikkatli ve detaylı bir anamnez ile epilepsi ve kardiyak senkop arasında ayırım yapmak mümkündür. Kötü alınmış bir anamnez veya olayların iyi değerlendirilmemesi benzer iki klinik tablonun birbiriyle karıştırılmasına yol açtığı gibi, bazen de uzamış senkop iskemik epilepsiye neden olabilmektedir (1).

Konjenital UQTS'da polimorfik ventriküler aritmilerin sıklıkla fizik veya mental stresle ortaya çıktığı bilinmektedir (8-9). Bazı hastalarda da (UQT2) işitme yoluyla aritminin tetiklenebileceği gösterilmiştir (10). Yine UQTS'lu hastalarda hamilelik sonrası kardiyak olay riski artmıştır (11). Hastamızda ilk atak balayında, ikinci atak postpartum dönemde ve son atak da aile içi sorunlar nedeniyle aşırı kızgınlık anında ortaya çıkmıştır.

Uzun QT sendromunun karakteristik EKG bulgusu uzun QT intervali ve T dalgası morfolojisindeki değişikliklerdir (15). Ortalama QTc intervali 0.49 sn'dir. UQT3 olgularında biraz daha uzun (ortalama

0.52 sn) olabilir. QT intervalinin uzaması karakteristik bir bulgu olmakla birlikte her zaman bulunmayabilir. Hastaların yaklaşık %5'inde QTc intervalinin 0.44 sn'yi geçmediği, %30'unda da 0.45-0.47 sn arasında olduğu bildirilmiştir (12). QTc değeri tanı koymaya yeterli olmadığında egzersiz testi yardımcı olabilir. Normal kişilerde egzersizle aksiyon potansiyel süresi kısalmaz ve kalp hızı artar. Egzersizle QT intervalinin kısalması UQT1 fenotipi lehinedir. UQT2 fenotipinde hastaların %50'sinde yine QT intervali egzersizle kısalır. UQT3 fenotipinde ise tersine QT intervali kısalmaz ve bu kısalma aşırı derecede olabilir. Bu da fizik egzersizde UQT3 hastalarında kardiyak olayların görülmemesini açıklar.

Uzun QT sendromunda tipik ST-T dalga örnekleri tanımlanmıştır. Hastaların büyük bir çoğunluğunda EKG'deki ST-T dalga şekillerine bakarak genotip tayini yapılabilir (12-15). Örneğin UQT1'de infantil tip, geniş tabanlı T dalgası, normal görünümülü T dalgası ve geç başlayan T dalgası görülürken, UQT2 genotipinde inferiyor ve lateral derivasyonlarda çentikli T dalgaları karakteristiktir. UQT3'de ise bifazik ve sivri T dalgaları vardır (15). Bizim hastamızda T dalgaları normal görünümülü idi. Bu özellik nedeniyle UQT1 ile uyum gösteriyordu. Ancak genetik çalışma bunu doğrulamadı.

Uzun QT sendromu tanısı için Schwartz ve ark (16) tarafından 1985 yılında bazı kriterler yayınlanmıştır. Revizyonu 1993 yılında yapılan (Tablo 2) bu kriterlere göre 4 puan ve üzeri UQTS tanısı için yeterli sayılmıştır (17). Holter monitorizasyonu tanıya yardımcı eder. Elektrofizyolojik çalışmanın UQTS tanısında yeri yoktur ancak aritmiye sebep olan diğer hastalıkları ekarte ettirmek için faydalı olabilir. Konjenital UQTS kesin tanısı genetik çalışma ile konmaktadır.

Tablo 2. Uzun QT sendromu tanı kriterleri (17)

EKG bulguları		Klinik	
QTc > 400 ms	3	Senkop	
460-470 ms	2	stres ile	2
450 ms (erkek)	1	stres yok	1
TdP	2	Konjenital sağırılık	0.5
T dalga alternansı	1	Aile Öyküsü	
3 derivasyonda çentikli		ailede UQTS	1
T dalgası	1	ani ölüm (30 yaş)	0.5
Yaşa göre yavaş kalp hızı	0.5		

Uzun QT sendromunda "altın-standart" tedavi beta bloker tedavisidir. Hastaların büyük bir çoğunluğunda etkili olduğu, asemptomatik veya sadece senkopla gelen hastalarda beta bloker tedavinin mortaliteyi %71'den %6'ya kadar indirdiği ve hastaların %75-80'inde senkopun önlendiği bildirilmiştir (1,2,18). Özellikle en etkili olduğu hastaların genotip olarak UQT1 olan hastalar olduğu uzun süreli takiplerle de gösterilmiştir (18). Ancak beta bloker tedavisine rağmen hastaların %25'inde senkop tekrarlamaktadır. Böyle yüksek riskli hastalarda ilave tedavi önerilmektedir. Aritmilerin duraklama veya bradikardiye bağlı olduğu durumlarda (UQT3) veya beta bloker tedaviye bağlı olarak kalp hızının istenmiyecek şekilde yavaşladığı hastalarda beta bloker tedaviye ek olarak pace-maker implantasyonu ile yüksek hızda (erişkinlerde pace hızı 70 veya 80/dak'dan az olmayacak şekilde) pacing yapılarak QT intervalinin kısaltılmasıyla TdP'nin önlenildiği gösterilmiştir (19). Ancak uzun süreli takiplerde beta bloker + sürekli pacing tedavisinin de hastaların %24'ünde yetersiz kaldığı bildirilmiştir (20).

Diğer bir tedavi şekli sol kardiyak sempatik denervasyondur (21). Senkop ataklarının beta bloker ve pacing ile kontrol altına alınmadığı hastalar ile yeter dozda beta bloker alamayanlarda uygulanacak bir tedavidir. Schwartz ve ark.nın (22) 123 hastayı içeren serisinde 10 yılın sonunda ani ölüm insidansı %8 ve 5 yıllık survi %94 olarak bildirilmiştir.

Gen defekti belirlendiğinde ise gen-spesifik tedavi geliştirilebilir (7). Sodyum kanal geninde (SCN5A) defekt olduğunda lidokain ve meksiletin gibi sodyum kanal blokerleri ile QT intervalini kısaltmak mümkündür (23). Potasyum kanalı geninde (HERG) defekt saptandığında (UQT2) da repolarizasyon bo-

zukluğu serum potasyum düzeyini artırarak giderilebilir. Ancak pratikte serum potasyum düzeyini sürekli yüksek tutmak her zaman olası değildir (24).

Beta-bloker tedavisi ile sol kardiyak sempatik denervasyon ve/veya pacing kombine tedavisinin TdP tipi VT'lere bağlı senkopları önlemede yetersiz kalması halinde kardiyak defibrilatör (ICD) takılması tavsiye edilmektedir. Ayrıca kardiyak arrest gelişen ve kardiyopulmoner canlandırma ile ritim sağlanan hastalarda ilk seçilecek tedavi yöntemidir. Amerikan Kalp Birliği kılavuzunda sınıf I endikasyon olarak kabul edilmiştir (25). Bizim hastamıza da VT ataklarının tekrarlanması ve kardiyak arrest gelişmesi nedeniyle ICD takılmıştır. Bir yıllık takibi sırasında ventriküler fibrilasyon nedeniyle ICD'nin 2 kez devreye girdiği ve uygun şok ile ritmin düzeldiği belirlenmiştir. Hasta halen aritmi polikliniğimizde sorunsuz olarak izlenmektedir.

Sonuç olarak genç bir kişide fizik veya mental stres ile ortaya çıkan senkop atakları ayırıcı tanıda mutlaka konjenital UQTS'ni düşündürmeli ve kardiyak açıdan gerekli tetkikleri yapılmalıdır. Yalnız EKG kontrolü ile olguların büyük bir kısmında tanı koyulduğu gibi genotip tayini yapmak da mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Vincent GM: Long QT syndrome. *Cardiology Clinics* 2000; 18:309-25
2. Viskin S: Long QT syndrome and torsade de pointes. *Lancet* 1999; 354: 1625-33
3. El-Sherif N, Turitto G: The long-QT syndrome and torsade de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22: 91-110
4. Splawski I, Shen J, Timothy KW, et al: Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes: KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation* 2000; 102:1178-85
5. Camm AJ, Janse MJ, Roden DM, Rosen MR Cinca J, Cobbe SM: Congenital and acquired long QT syndrome. *Eur Heart J* 2000;21:1232-7
6. Geelen JL, Doevendans PA, Jongbloed RJE, Wellens HJJ, Geraedts JPM: Molecular genetics of inherited long QT syndrome. *Eur Heart J* 1998; 19: 1427-33
7. Roden DM, Lazzara R, Rosen M, et al: Multiple mechanisms in the long QT syndrome. Current knowledge, gaps and future directions. *Circulation* 1996; 94: 1996-2012
8. Paavonen KJ, Swan H, Piippo K, et al: Response of the QT interval to mental and physical stress in types

LQT1 and LQT2 of the long QT syndrome. *Heart* 2001; 86: 39-44

9. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al: Genotype-phenotype correlation in the long QT syndrome. Gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103: 89-95

10. Wilde AMM, Jongbloed RJE, Doevendans PA, et al: Auditory stimuli as a trigger for arrhythmic events differentiate HERG-Related (LQTS2) patients from KVLQT1-related patients (LQTS1). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:327-32

11. Rashba EJ, Zareba W, Moss AJ, et al; Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. *Circulation* 1998; 97: 451-6

12. Vincent GM, Timothy KW, Leppert M, et al: The spectrum of symptoms and QT intervals in the carriers of the gene for the long QT syndrome. *N Engl J Med*: 1992; 327: 846-52

13. Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, et al: ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long-QT syndrome. *Circulation* 1995; 92: 2929-34

14. Lehmann MH, Suzuki F, Fromm BS, et al: T wave "humps" as a potential electrocardiographic marker of the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 746-54

15. 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; 102:2849-55

16. Schwartz PJ: Idiopathic long QT syndrome: progress and questions. *Am Heart J* 1985; 111- 399-411

17. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS: Diagnostic criteria for the long QT syndrome: an update. *Circulation* 1993; 88:782-4

18. Vincent GM, Zhang L, Timothy KW: Beta-blockers markedly reduce risk and syncope in KVLQT1 long QT patients. *Circulation* 94:I-204, 1996

19. Viskin S: Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet* 1999; 1625-34

20. Dorostkar PC, Eldar M, Belhassen B, Scheinman MM: Long-term follow-up of patients with long-QT syndrome treated with beta-blockers and continuous pacing. *Circulation* 1999; 100:2431-6

21. Schwartz PJ, Locati EH, Moss AJ, Crampton RS Trazzi R, Ruberti U: Left cardiac sympathetic denervation in the therapy of congenital long-QT syndrome. *Circulation* 1991; 84: 503-11

22. Chiang C, Roden DM: The long QT syndromes: Genetic basis and clinical implications. *JACC* 2000; 36: 1-12

23. Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, et al: Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have different responses to Na⁺ channel blockade and to increase in heart rate. Implications for gene-specific therapy. *Circulation* 1995; 92: 3381-6

24. Compton SJ, Lux RL, Ramsey MR, at al: Genetically defined therapy of inherited long-QT syndrome. Correction of abnormal repolarization by potassium. *Circulation* 1996; 94: 1018-22

25. ACC/AHA Guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices. *JACC* 1998; 31: 1175-209