

ROLE OF ELECTROCARDIOGRAM IN DIAGNOSIS OF INHERITED ARRHYTHMIA SYNDROMES

ULOGA ELEKTROKARDIOGRAMA U DIJAGNOZI NASLEDNIH ARITMIJSKIH SINDROMA

Ružica Jurčević^{1,2}, Lazar Angelkov¹, Dejan Vukajlović¹, Velibor Ristić¹, Dejan Kojić¹, Milosav Tomović¹, Aleksandra Grbović¹, Miloš Babić¹, Nebojša Tasić^{1,3}, Milovan Bojić^{1,3}

¹ Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje, Beograd, Srbija

² Univerzitet u Beogradu, Beograd, Medicinski fakultet, Srbija - PhD kandidat

³ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

Correspondence: ruzicajurcevic@hotmail.com

Abstract

The aim of this paper is to define the role of electrocardiogram (ECG) in diagnosis, prognosis and treatment of inherited arrhythmias syndromes. Brugada Syndrome diagnosis is established in presence of coved type ST-segment elevation (type 1) ≥ 2 mm in ≥ 1 of the right precordial leads V1 to V2. Long QT Syndrome is diagnosed when one of factors is present: QTc ≥ 480 ms, QTc ≥ 460 ms in patients with unexplained syncope, pathogenic mutation or risk score > 3 . Polymorphic ventricular tachycardia (VT) Torsades de Pointes have specific presentation in ECG with characteristic illusion of the QRS complex twisting around the isoelectric baseline. The early repolarization pattern in patients resuscitated from otherwise unexplained ventricular fibrillation (VF)/ polymorphic VT or in a sudden cardiac death (SCD) victims makes diagnosis of Early Repolarization Syndrome. Short QT Syndrome is diagnosed in the presence of a QTc ≤ 340 ms or QTc < 360 ms with one or more of the following factors: a pathogenic mutation, survival of a VT/VF episodes, family history of this disease and SCD in family at age ≤ 40 . Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia has ECG appearance of bidirectional VT or polymorphic ventricular premature beats or VT induced by exercise or catecholamine.

Keywords:

ECG,
channelopathy,
Brugada Syndrome,
Long QT Syndrome

Sažetak

Cilj ovog rada je da odredi ulogu elektrokardiograma (EKG) u dijagnozi, prognozi i terapiji naslednih aritmijskih sindroma. Dijagnoza Brugada sindroma se postavlja kada je prisutna elevacija ST segmenta oblika svoda ili platoa (tip 1) ≥ 2 mm u ≥ 1 od desnih prekordijalnih odvoda V1 do V2. Sindrom produženog QT intervala (engl. *Long QT syndrome*) dijagnostikuje se u prisustvu jednog od faktora: QTc ≥ 480 ms, QTc ≥ 460 ms kod pacijenata sa neobjašnjenom sinkopom, nalaza jasne patogene mutacije ili skora rizika > 3 . Polimorfnu ventrikularnu tahikardiju (VT) *Torsades de Pointes* odlikuju QRS kompleksi koji se okreću kao točak oko izoelektrične linije. Slika rane repolarizacije kod bolesnika reanimiranih zbog neobjašnjene ventrikularne fibrilacije (VF)/polimorfne VT ili kod žrtava naprasne srčane smrti (SCD) sa negativnom autopsijom dovoljna je za dijagnozu sindroma rane repolarizacije. Dijagnoza sindroma skraćenog QT intervala (engl. *Short QT syndrome*) postavlja se na osnovu prisustva QTc ≤ 340 ms ili QTc < 360 ms koji je udružen sa jednim ili više od sledećih faktora: patogenom mutacijom, preživljavanjem srčanog zastoja usled VT/VF, familijarnim prisustvom ove kanalopatije i porodičnom istorijom SCD ≤ 40 godine života. Kateholaminergična polimorfna ventrikularna tahikardija manifestuje se na EKG-u kao bidirekciona VT ili polimorfne komorske ekstrasistole ili VT izazvane vežbom ili kateholaminima.

Ključne reči:

EKG,
kanalopatije,
Brugada sindrom,
sindrom produženog
QT intervala

Uvod

Elektrokardiogram (EKG) ima najveću ulogu u postavljanju dijagnoze naslednih aritmijskih sindroma, značajan je za stratifikaciju rizika od naprasne srčane smrti (SCD), odnosno prognozu oboljenja i veoma važan za izbor terapije (1). Slika svakog EKG talasa i intervala je odraz odgovarajuće faze akcionog potencijala. Za depolarizaciju i faze repolarizacije akcionog potencijala odgovoran je veliki broj jonskih kanala natrijuma (INa), kalijuma (IK), kalcijuma (ICa), hlora (ICl), kao i jonskih pumpi (2). Genetski aritmijski sindromi posledica su mutacije gena za jonske kanale koje dovode do nastanka malignih ventrikularnih poremećaja ritma i čine ih: Brugada sindrom, sindrom produženog QT intervala (engl. *Long QT syndrome*), sindrom rane repolarizacije, sindrom skraćenog QT intervala i kateholaminergična polimorfna ventrikularna tahikardija.

Brugada sindrom

Brugada sindrom (BrS) je nasledna aritmija za čiju dijagnozu je dovoljan karakterističan EKG u vidu elevacije ST segmenta morfologije tipa 1 (oblik svoda ili platoa) ≥ 2 mm u ≥ 1 od desnih prekordijalnih odvoda V1 do V2, koja je prisutna spontano ili posle provokativnog farmakološkog testa i.v. primenom blokatora INa (1). ST segment elevacija tipa 2 (sedlast oblik) ili tipa 3 (triangularna forma), koje sa provokativnim testom prelaze u morfologiju tipa 1, takođe omogućavaju dijagnozu ove kanalopatije (slika 1).

Mehanizam nastanka ST elevacije kod BrS je smanjeni ulazak jona Na ili Ca u ćeliju ili povećani izlazak jona K koji dovode do depresije faze 2 akcionog potencijala. Komorski poremećaji ritma nastaju fazom 2 kružnog mehanizma (engl. *reentry phase 2*) (2). Do sada su otkrivene 24 genske mutacije koje su odgovorne za BrS, a to je tek



Slika 1. EKG morfologija tri tipa Brugada sindroma

oko 30% od ukupnog broja slučajeva. Najčešći tip mutacije je BrS1 (30%) i posledica je promene SCN5A gena za INa na hromozomu 3 (3). Nasleđivanje je autozomno dominantno, tako da je podjednak broj obolelih dečaka i devojčica. U pubertetu, kada počne lučenje hormona testosterona koji je proaritmogen, obično počinju aritmije koje su kratkotrajne polimorfne ventrikularne tahikardije (VT). Zato je kod odraslih odnos obolelih muškaraca i žena 8:1. Najveća učestalost aritmija kod muškaraca je između 34. i 53. godine života zato što sa starenjem kardiomiocita nastaje njihova nekroza i pojavljuje se fibroza u tkivu srčanog mišića, što dovodi do usporenog sprovođenja i omogućava pojavu dugotrajne polimorfne VT koja može da pređe u ventrikularnu fibrilaciju (VF). Tipična je pojava aritmija u toku noći ili kod sportista nakon takmičenja u mirovanju, koje su posledica dejstva parasimpatikusa. Kod jednog broja bolesnika postoje monomorfne pojedinačne komorske ekstrasistole (VES) i/ili VT sa slikom iz izlaznog trakta desne komore po tipu bloka leve grane sa inferiornom osovinom. Kod 15-20% bolesnika sa naslednim aritmijskim sindromima postoji genetsko preklapanje: bolesnici sa BrS na EKG-u mogu imati i sliku sindroma produženog QT intervala tipa 3, sindroma rane repolarizacije ili sindroma skraćenog QT intervala.

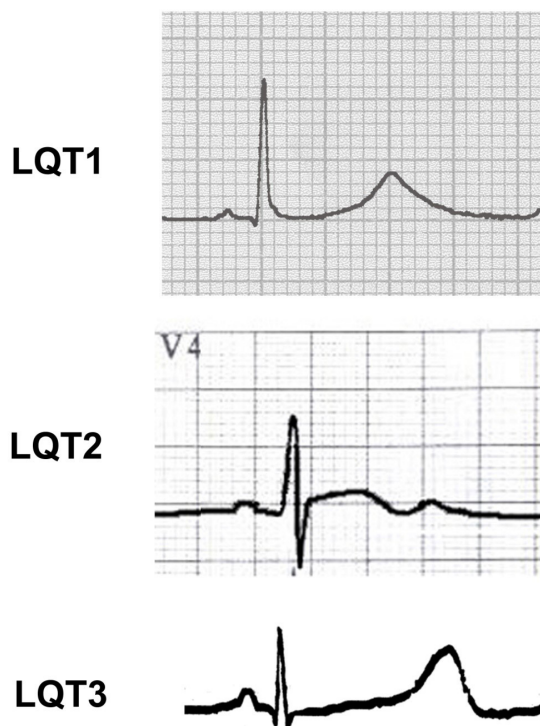
Prema najnovijim podacima o stratifikaciji rizika za BrS, značaj EKG je što spontano prisutna morfologija tipa 1 donosi 1 bod (3). Za prognozu BrS 1 bod se dodeljuje i kada postoji rana familijarna naprasna srčana smrt, 2 boda donose sinkopa ili dugotrajna VT izazvana na elektrofiziološkom ispitivanju, 3 boda daje bolest sinusnog čvora (SND) i 4 boda dobijaju bolesnici uspešno reanimirani od SCD. Bolest sinusnog čvora je udružena sa mutacijom na SCN5A genu, najčešće kod osoba mlađih od 20 godina. Razlog za SCD je obično asistolija.

Antiaritmik izbora za lečenje bolesnika sa BrS je kinidin (300-400 mg/dan), a u slučaju intolerancije mogu se dati cilostazol (200 mg/dan), bepridil (160 mg/dan) ili denopamin (30 mg/dan). Kinidin se može razmotriti kod asimptomatskih pacijenata sa dijagnozom BrS koji imaju spontano prisutan tip 1 morfologije na EKG-u. Ugradnja implantabilnih kardioverter-defibrilatora (ICD) terapija je izbora za prevenciju SCD (4). Prema preporukama, klasa I za implantaciju ICD su bolesnici koji su preživeli srčani zastoj i/ili imaju spontanu dugotrajnu VT sa ili bez sinkopa, a klasa IIa su pacijenti sa istorijom sinkopa koje su verovatno izazvale VT/VF (1). Kod bolesnika koji na elektrofiziološkom ispitivanju dobiju VF može se razmotriti terapija ICD-om (klasa IIb). Radiofrekventna ablacija VT se može razmotriti kod pacijenata sa dijagnozom BrS i istorijom aritmijske oluje ili ponavljanih adekvatnih ICD šokova.

Sindrom produženog QT intervala

Sindrom produženog QT intervala (LQTS) je prva otkrivena kanalopatija, davne 1957. godine i ujedno najčešća sa prevalencijom od 1:2.000. Dijagnostikuje se u prisustvu jednog od faktora: QTc \geq 480 ms, QTc \geq 460 ms kod

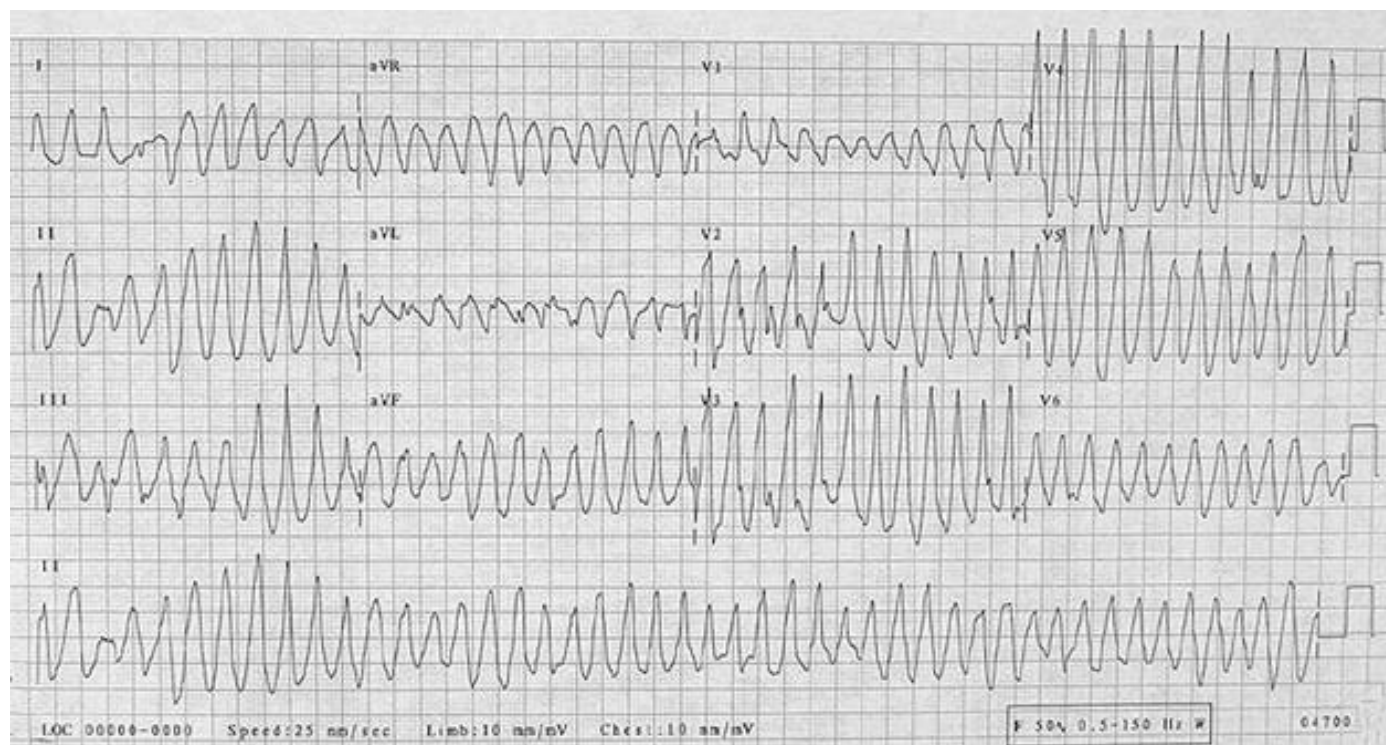
pacijenata sa neobjašnjenom sinkopom, nalaza jasne patogene mutacije ili skora rizika $>$ 3 (1). Skor rizika LQTS zavisi od EKG karakteristika: dužine QTc intervala, prisustva T-talasa alternansa, "notched" T-talasa u V3 odvodu, smanjene frekvencije rada srca za odgovarajuću dob bolesnika, nalaza *Torsades de Pointes* aritmija (TdP); kao i prisustva sinkopa ili rane familijarne SCD. Do sada je izolovano 19 genskih mutacija na jonskim kanalima, tj. otkriveno je 80% od ukupnog broja. Sindrom produženog QT intervala 1 je najčešća genetska varijanta (30-35%), posledica mutacije na genu za IK kroz koji je smanjen ulazak K u ćeliju i rezultira izrazitim produženjem T-talasa (**slika 2**).



Slika 2. EKG karakteristike najčešća 3 tipa genetskih mutacija sindroma produženog QT intervala

Aritmija je obično izazvana fizičkim opterećenjem, plivanjem, tj. dejstvom simpatikusa. Infuzija epinefrina se može koristiti za demaskiranje LQTS1 (5). Sindrom produženog QT intervala 2 je prisutan u 25-30% slučajeva, ima bifazan T-talas u inferiornim odvodima i V3-V4, a TdP se najčešće provocira jakim zvukom ili svetlosnim nadražajem. Bolesnici sa LQTS3 (zastupljenosti 5-10%) na EKG-u imaju dugačak izoelektrični segment praćen normalnom dužinom T-talasa i posledica su mutacije na SCN5 genu. Sindrom produženog QT intervala 3 karakterišu aritmije u toku sna i često se genetski preklapa sa BrS. Aritmija TdP je polimorfna VT sa specifičnom EKG manifestacijom i karakterističnom iluzijom okretanja QRS kompleksa kao točka oko izoelektrične linije (**slika 3**). Mehanizam nastanka TdP VT je okidač (engl. *trigger*) i fenomen R/T (5).

Petogodišnji rizik od SCD je 1,3% za LQTS1; 5,1% za LQTS2 i 11% za LQTS3. Za stratifikaciju rizika od SCD kod LQTS bitna je kombinacija genotipa, pola i dužina QTc intervala. Žene sa LQTS2 imaju lošiju prognozu od muškaraca. Kada je QTc $>$ 500ms veći je mortalitet bolesnika.



Slika 3. Polimorfna ventrikularna tahikardija tipa *Torsades de Pointes* kod sindroma produženog QT intervala

Nadolol (1-2 mg/kg) je neselektivni beta blokator i lek izbora za lečenje LQTS1, slabije deluje na LQTS2, a nije kontraindikovano kod LQTS3, gde ima najslabiji efekat (6). Blokatori INa, kao što je meksiletin, dodatna su terapija za bolesnike sa LQTS3 i $QTc \geq 500$ ms koji se skraćuje za 40 ms nakon testa akutnom oralnom terapijom (1,6). Ugradnja ICD-a se preporučuje kod pacijenata sa LQTS koji su preživeli srčani zastoj (engl. *cardiac arrest*). Leva srčana simpatička denervacija (LSCD) apsolutno je indikovana kod visokorizičnih bolesnika sa dijagnozom LQTS kod kojih je kontraindikovano ICD ili ga odbija pacijent, kao i kada su beta blokatori neefikasni u prevenciji sinkopa/aritmija, ne tolerišu se, neprihvatljivi su ili kontraindikovani (1).

Svi pacijenti koji se bave kompetitivnim sportovima treba da budu pregledani od strane eksperta za evaluaciju rizika od SCD. Beta blokatori mogu biti korisni kod bolesnika sa LQTS koji su asptomatični sa $QTc \leq 470$ ms. Ugradnja ICD-a je klasa IIa indikacija kod bolesnika sa LQTS koji imaju rekurentne sinkope dok su na terapiji beta blokatorima. Leva srčana simpatička denervacija može biti korisna kod pacijenata sa LQTS koji su imali već navedene događaje dok su na terapiji beta blokatorima/ICD.

Sindrom rane repolarizacije

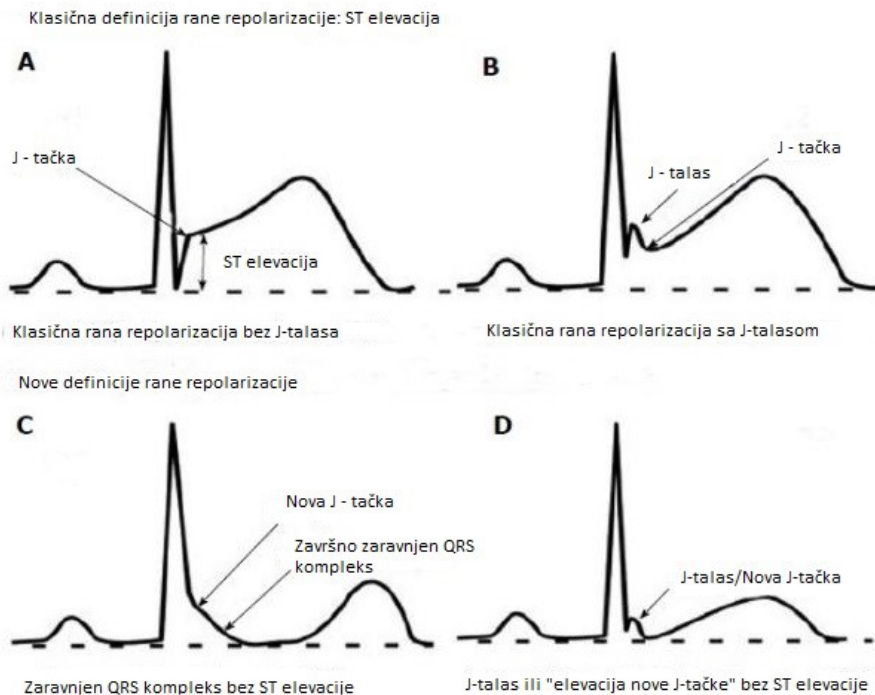
Sindrom rane repolarizacije (ERS) nasledni je aritmijski sindrom čija dijagnoza se postavlja na osnovu prisustva slike rane repolarizacije koju odlikuje elevacija J-tačke ≥ 1 mm u ≥ 2 susedna inferiorna i/ili lateralna odvoda, a nalazimo je kod bolesnika reanimiranih od neobjašnjenih

VF/polimorfni VT ili kod SCD žrtava sa negativnom autopsijom (1). Slika rane repolarizacije se sreće u 1-13% populacije, ali je dijagnoza ERS retka. Elevacija J-tačke može biti udružena sa pojavom J-talasa i to sa ili bez ST-elevacije (slika 4).

Mehanizam nastanka ST elevacije je depresija faze 2 i/ili 3 akcionog potencijala koja se javlja kao posledica mutacije ATP senzitivnih IK, ICa, INa (gen SCN5A) itd. (7). Sindrom rane repolarizacije se može demaskirati primenom Valsalva manevra ili u stojećem položaju za vreme "head-up tilt" testa ili testa fizičkim opterećenjem. Često se genetski preklapa sa sindromom skraćenog QT intervala i BrS. Nasleđuje se autozomno dominantno i 70% obolelih su muškarci. Mehanizam nastanka VF je kružni mehanizam faze 2 sa sekvencom po tipu kratka-duga-kratka (engl. *short-long-short*) koja prethodi aritmiji (7).

Lošiju prognozu imaju bolesnici sa ERS i elevacijom J-tačke ≥ 2 mm ili kada je ST segment horizontalan ili descendentan (visokorizična slika rane repolarizacije) (1).

Ugradnja ICD-a se preporučuje kod bolesnika sa dijagnozom ERS koji su preživeli srčani zastoj. Lek izbora za sekundarnu prevenciju VF kod ERS je kinidin, a za terapiju aritmološke oluje može biti korisna i.v. infuzija izoproterenola od 1 μ g/min. Klasa IIb za ugradnju ICD-a su simptomatični članovi familije bolesnika sa ERS i istorijom sinkopa u prisustvu elevacije ST segmenta ≥ 1 mm u ≥ 2 susedna inferiorna ili lateralna odvoda. Ugradnja ICD-a se može razmotriti kod asimptomatskih osoba sa visokorizičnom slikom rane repolarizacije u prisustvu snažne familijarne istorije juvenilne neobjašnjene naprasne smrti sa ili bez genetske mutacije (1).



Slika 4. EKG manifestacije sindroma rane repolarizacije

Sindrom skraćenog QT intervala

Sindrom skraćenog QT intervala (SQTS) retka je kanalopatija otkrivena 2000. godine čija se dijagnoza postavlja na osnovu prisustva $QTc \leq 340$ ms ili $QTc < 360$ ms, udruženog sa jednim ili više sledećih faktora: patogenom mutacijom, preživljavanjem VT/VF epizode u odsustvu srčanog oboljenja, familijarnim prisustvom SQTS i porodičnom istorijom SCD ≤ 40 godine (slika 5).

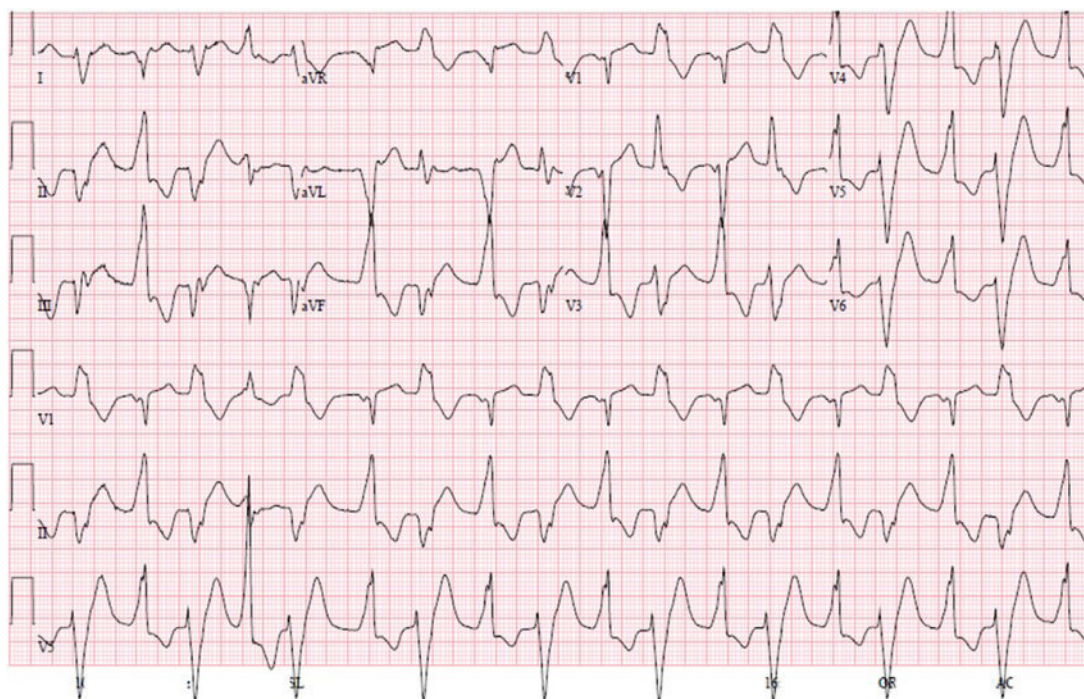
Do sada je otkriveno 6 genetskih mutacija: SQTS1 je posledica mutacije za IKr sa podjednakim skraćenjem ST segmenta i T-talasa, SQTS2 sa mutacijom za IKs odlikuje se

nepostojanjem ST segmenta, SQTS3 sa mutacijom za IK1 ima izrazito skraćenje T-talasa, dok su ostale 3 forme posledica mutacije ICaL sa morfologijom koja podseća na BrS (8). Mehanizam nastanka VT/VF je najverovatnije kružni.

Ugradnja ICD-a se preporučuje kod simptomatskih pacijenata sa dijagnozom SQTS koji su preživeli srčani zastoj i/ili imaju dokumentovanu spontanu dugotrajnu VT sa ili bez sinkope. Kod asimptomatskih bolesnika sa dijagnozom SQTS i familijarnom istorijom SCD može se razmotriti ugradnja ICD ili medikamentozna terapija kinidinom kod SQTS1 i so-talolom za ostale genetske varijante (9).



Slika 5. EKG bolesnika sa sindromom skraćenog QT intervala



Slika 6. Bidirekciona ventrikularna tahikardija kod kateholaminergične polimorfne ventrikularne tahikardije

Kateholaminergička polimorfna ventrikularna tahikardija

Kateholaminergična polimorfna ventrikularna tahikardija (CPVT) sa prevalencijom od 0,1:1000 je nasledni aritmijski sindrom čija se dijagnoza postavlja u prisustvu normalnog EKG-a, strukturno normalnog srca, bidirekci- one VT izazvane vežbom ili indukovane kateholaminom, polimorfne VES ili VT kod bolesnika ≤ 40 godina, kao i kod pacijenata ≥ 40 godina sa urednim nalazom na koronarnim arterijama (10). Za dijagnozu ove kanalopatije je dovoljna i otkrivena specifična patogena mutacija ili kada članovi familije bolesnika od CPVT imaju normalno srce i VES indukovane vežbom ili bidirekci- one/polimorfne VT (slika 6). Kateholaminergična polimorfna ventrikularna tahikardija 1 se nasleđuje autozomno dominantno, kao posledica mutacije na rejonodinskim receptorima, a CPVT2 je autozomno recesivna forma sa mutacijom na srčanom kalsekvestrinu (1). Maligne komorske aritmije se najčešće javljaju pre 20. godine života i provocirane su fizičkom aktivnošću ili emotivnim stresom. U oko 30% slučajeva postoji pozitivna porodična anamneza. Mehanizam nastanka VT/VF je okidač.

Kod svih pacijenata sa dijagnozom CPVT preporučuje se promena načina života, kao što je ograničenje i izbegavanje sporta, napornih vežbi i izlaganja stresnom okruženju. Lek izbora kod svih simptomatskih pacijenata je nadolol, a ugradnja ICD-a se preporučuje bolesnicima koji su imali srčani zastoj, ponavljane sinkope ili polimorfne/bidirekci- one VT uprkos optimalnoj medikamentoznoj terapiji i/ili LCSD (10). Flekainid može biti koristan dodatak terapiji beta blokatorima kod bolesnika koji imaju rekurentne sinkope ili polimorfne/bidirekci- one VT dok su

na terapiji nadololom. Beta blokatori mogu biti korisni kod nosilaca patogenih mutacija za CPVT bez kliničkih manifestacija CPVT (engl. *Concealed mutation positive patients*). Leva srčana simpatička denervacija je indikacija klase IIB kod bolesnika koji imaju rekurentne sinkope ili aritmološku oluju dok su na terapiji beta blokatorima i kod pacijenata koji ne tolerišu ili kod kojih su kontraindikovani beta blokatori. Ne preporučuje se elektrofiziološko ispitivanje kod pacijenata sa CPVT.

Zaključak

Kod naslednih aritmijskih sindroma EKG ima značajnu ulogu u postavljanju dijagnoze bolesti, stratifikaciji rizika od SCD i izboru lečenja bolesnika. Kanalopatije odlikuje strukturno normalan miokard i, u zavisnosti od vrste mutacije na jonskim kanalima, karakterističan bazični EKG i/ili specifični komorski poremećaji ritma. Ugradnja implantabilnih kardioverter-defibrilatora je kod većine ovih bolesnika jedina efikasna terapija u prevenciji SCD.

Literatura

1. Priori GS, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm* 2013; 10(12):1932-63.
2. Rubart M, Zipes PD. Genesis of Cardiac Arrhythmias: Electrophysiological Considerations. In: Libby P, Bonow OR, Mann LD, Zipes PD, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2008:727-62.
3. Brugada J, Campuzano O, Arbelo E, Brugada SG, Brugada R. Present Status of Brugada syndrome. *JACC* 2018; 72(9):1046-59.

4. Jurčević R, Angelkov L, Vukajlović D, Ristić V, Tomović M, Kojić D et al. Sindrom Brugada – naše prvo iskustvio. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66(8):667-70.
5. Bohnen MS, Peng G, Robey SH, Terrenoire C, Iyer V, Sampson KJ et al. Molecular Pathophysiology of Congenital Long QT Syndrome. *Physiol Rev* 2017; 97(1):89-134.
6. Wilde AA, Remme AC. Therapeutic approaches for Long QT syndrome type 3: an update. *Europace* 2018; 20(2):222-4.
7. Patton KK, Ellinor TP, Ezekowitz M, Kowey P, Lubitz AS, Perez M et al. Electrocardiographic Early Repolarization. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133:1520-9.
8. Sarquella-Brugada G, Campuzano O, Iglesias A, Grueso J, Bradley JD, Kerst G et al. Short QT and atrial fibrillation: A KCNQ1 mutation-specific disease. Late follow-up in three unrelated children. *Heart Rhythm* 2015; 1(4):193-7.
9. El-Battrawy I, Besler J, Liebe V, Schimpf R, Tulumen E, Rudic B et al. Long-Term Follow-Up of Patients With Short QT Syndrome: Clinical Profile and Outcome. *Am Heart Assoc* 2018; 7:e010073. DOI: 10.1161/JAHA.118.010073.
10. Leenhardt A, Denjoy I, Guicheney P. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5:1044-52.