

A DIECI ANNI DALLA SCOPERTA DEL QT BREVE: ATTUALI CONOSCENZE, INDICAZIONI AL TRATTAMENTO E SCELTA DELLA TERAPIA

F. Gaita, C. Scrocco

**Divisione di Cardiologia, Università degli Studi di Torino,
Dipartimento di Medicina, “Città della Salute e della Scienza” di Torino.**

La sindrome del QT breve è una rara patologia ereditaria dei canali ionici cardiaci a trasmissione autosomica dominante caratterizzata da un intervallo QT breve all'ElettroCardioGramma (ECG) e un'aumentata incidenza di aritmie ventricolari in assenza di cardiopatia strutturale.

La prima descrizione risale al 2003, quando il nostro gruppo ha riportato sette componenti di due famiglie in cui un'importante storia familiare di morte improvvisa in tutte le generazioni e sin dalla giovane età si associava a casi di arresto cardiaco rianimato, sincope ed a fibrillazione atriale in soggetti in giovane età¹. L'ECG mostrava in tutti i soggetti un intervallo QTc molto breve, sempre inferiore ai 300 ms, con in alcuni casi evidenza di extrasistolia ventricolare ad accoppiamento precoce; aritmie ventricolari sostenute erano inoltre facilmente riproducibili allo studio elettrofisiologico. Al monitoraggio Holter 24h ed al test ergometrico l'intervallo QTc si manteneva breve alle diverse frequenze. Anomalie strutturali erano state escluse dalle tecniche di imaging, pertanto fu ipotizzata la natura primitivamente elettrica del disturbo e la trasmissione ereditaria di tipo autosomico dominante.

La natura genetica della malattia è stata confermata poco dopo la prima descrizione della sindrome, con l'identificazione di una mutazione a carico del gene *KNCH2*, che codifica per la componente rapida del canale cardiaco del potassio *Ikr*². Tale mutazione determina un aumento di funzione del canale, con accelerazione della fase di ripolarizzazione e accorciamento del potenziale d'azione cellulare. Negli anni successivi sono state descritte altre mutazioni a carico dei geni che codificano per altre strutture del canale del potassio (*KCNQ1* e *KCNJ2*)^{3,4} e del canale del calcio (*CACNA1C*, *CACNB2b* e *CACNA2D1*), associate a sincope verosimilmente aritmica o morte improvvisa e intervallo QT breve^{5,6}. Tuttavia la maggior parte di queste descrizioni sono report isolati, e ad oggi la maggior parte dei soggetti genotipizzati è portatrice di mutazioni a carico del gene *KCNH2* (*SQTS1*); la positività dell'analisi ge-

netica è comunque molto bassa (dall'11 al 24% nelle diverse casistiche pubblicate) ^{7,8,9}.

Il limite inferiore di normalità per l'intervallo QTc è situato, sulla base di studi che ne hanno valutato la distribuzione nella popolazione generale, a 360 ms ¹⁰; pertanto, valori inferiori sono da considerarsi brevi, e se associati a sintomi di natura aritmica o familiarità per morte improvvisa o per SQTS identificano un soggetto come affetto. Tuttavia è probabile che, come per la Sindrome del QT lungo, ci sia un overlap tra i valori di QTc nei soggetti affetti ed in quelli sani. Per tale motivo è stato proposto, per guidare il cardiologo nel formulare l'ipotesi diagnostica, uno score diagnostico a punteggio, che sulla base di caratteristiche ECG cliniche e genetiche, identifica soggetti a rischio basso, medio o alto di essere affetti da SQTS ¹¹. Tuttavia, tale score presenta dei limiti, in primis quello di non avere un gold standard di riferimento, e di essere basato su casi riportati nella letteratura senza essere stato validato su ampie popolazioni. Di recente abbiamo pubblicato due lavori che potranno agevolare la diagnosi di SQTS; il lavoro di Giustetto et al. ¹² conferma l'osservazione fatta nei primi casi descritti che i soggetti con SQTS presentano un ridotto adattamento dell'intervallo QT alle diverse frequenze rispetto a soggetti sani con intervalli QTc ai limiti inferiori alla norma. Nel lavoro di Tütlümen et al. ¹³ è stata osservata un'alta incidenza di sottoslivellamento del tratto PR nei soggetti con SQTS, possibile espressione di accorciamento della ripolarizzazione anche a livello atriale.

La prima manifestazione clinica della SQTS può essere la morte improvvisa in circa un terzo dei pazienti, come dimostrato nella prima serie di casi pubblicata nel 2006 ¹⁴ e confermato in successive casistiche ^{7,8}. Dai dati emersi dall'analisi del Registro Europeo della SQTS, la morte improvvisa rianimata può occorrere sin dai primi mesi di vita, con un secondo picco d'incidenza tra i 20 e i 40 anni. Benché il sesso maschile sia più rappresentato di quello femminile (72% vs 28%), la prevalenza di morte improvvisa, arresto cardiaco o sincope di natura aritmica nella SQTS è simile nei due sessi (42% negli uomini vs 37% nelle donne). La maggior parte delle aritmie ventricolari occorre in condizioni di riposo e nel sonno. Storia di cardiopalmo, con alcuni casi di fibrillazione atriale anche in giovane età, è presente nel 12% dei pazienti, mentre ad oggi gli asintomatici rappresentano il 48% del totale.

Non esistono chiari predittori di eventi nella SQTS; a differenza della Sindrome del QT lungo, la lunghezza dell'intervallo QTc non correla con l'incidenza di aritmie maggiori, così come altri parametri ECG (ad esempio l'intervallo J-Tpicco ⁷ o la ripolarizzazione precoce come ipotizzato da Watanabe et al. ¹⁵, dati non pubblicati). Parimenti, l'induzione di aritmie ventricolari allo studio elettrofisiologico ha una bassa sensibilità nel predire chi svilupperà eventi al follow-up, e ad oggi essa è usata per misurare i periodi refrattari ventricolari più che per la stratificazione del rischio ⁷. Ad oggi, l'unico predittore di eventi nella SQTS è la storia personale di arresto cardiaco rianimato ⁸.

Per quanto riguarda il trattamento dei pazienti con SQTS, l'alta incidenza di morte improvvisa ha reso il defibrillatore impiantabile (ICD) la scelta più sicura per la prevenzione della morte improvvisa nella SQTS sin dalla sua prima descrizione. Tuttavia, a causa della giovane età media dei soggetti affetti, dell'elevata incidenza di complicanze (riportate in percentuali che vanno dal 31% sino all'81% nella popolazione pediatrica), tra cui gli shock inappropriati

ti su doppio conteggio dell'onda T, è subito emersa la necessità di trovare una terapia farmacologica efficace nel modificare le proprietà elettrofisiologiche delle cellule cardiache dei soggetti affetti. Nel 2004 il nostro gruppo ha pubblicato i risultati sull'utilizzo di diversi farmaci antiaritmici nei pazienti con SQTs1¹⁶; bloccanti selettivi di IKr (sotalolo e ibutilide) non hanno determinato un incremento dell'intervallo QT e successivi studi genetici hanno dimostrato che la mutazione in N588K KCNH2 riduce la sensibilità del canale al sotalolo¹⁷. La flecainide ha provocato solo un lieve prolungamento dell'intervallo QT (principalmente a causa di un aumento della durata del QRS), in 4 pazienti su cui è stata testata. La normalizzazione del QT è stata invece ottenuta con l'idrochinidina, che esercita la sua azione sui canali del Na⁺ e del Ca⁺⁺ riducendo le correnti in entrata, ma soprattutto sui canali del K⁺, bloccando le correnti in uscita. L'efficacia dell'HQ è probabilmente dovuta anche all'effetto di blocco su altre correnti di potassio (principalmente IKs, IK1, IKATP, Ito); essa determina non solo un significativo allungamento del QT fino ai limiti di normalità, ma anche una riduzione dell'altezza e un aumento della durata dell'onda T, nonché la comparsa del segmento ST. Inoltre l'HQ è risultata efficace nel prolungare i periodi refrattari ventricolari e nel ridurre l'inducibilità di fibrillazione ventricolare in pazienti precedentemente positivi allo studio elettrofisiologico. In pazienti con genotipo diverso è stato osservato un incremento inferiore e meno omogeneo del QTc⁷. Indipendentemente dal genotipo, l'HQ si è dimostrata efficace nel ridurre l'incidenza di aritmie nel lungo periodo; nella nostra casistica di 47 pazienti pubblicata nel 2011, ad un follow-up medio di 64 +27 mesi nessun paziente trattato con idrochinidina ha sviluppato eventi⁷, mentre nella popolazione pediatrica riportata da Villafane et al. un paziente precedentemente sintomatico ha ricevuto una scarica appropriata dell'ICD nonostante profilassi farmacologica⁹.

Altri farmaci, come la disopiramide¹⁸, l'amiodarone⁷, la dofetilide⁹ e il nifekalant¹⁹ si sono dimostrati efficaci nel prolungare l'intervallo QT in pazienti affetti. Molecole come la clorochina²⁰ hanno dimostrato in studi in vitro di alterare le proprietà elettrofisiologiche dei canali del potassio con mutazioni tipiche della SQTs e di essere potenzialmente efficaci in soggetti affetti. Anche il sotalolo, inefficace in pazienti con SQTs1 dovuta a mutazione N588K, in laboratorio ha dimostrato di essere soggetto a una minore inibizione della sua azione in cellule con mutazione sempre in KCNH2, ma in un altro sito²¹. Tuttavia, le esperienze cliniche sull'efficacia di farmaci diversi dalla chinidina in pazienti con SQTs sono limitate.

Per i soggetti con arresto cardiaco rianimato o con sincope aritmica la strategia terapeutica raccomandata è rappresentata dall'impianto di un defibrillatore automatico impiantabile. Per i soggetti asintomatici, in assenza di chiari elementi per la stratificazione del rischio aritmico, proponiamo un trattamento profilattico con idrochinidina e l'impianto di dispositivo loop recorder sottocutaneo per monitorare l'eventuale insorgenza di aritmie; in soggetti in cui si registrano aritmie sostenute, l'impianto di un defibrillatore rimane mandatorio. Per ridurre l'incidenza di complicanze è auspicabile l'utilizzo di defibrillatori impiantabili sottocutanei al posto di quelli transvenosi, soprattutto quando saranno disponibili dispositivi di dimensioni contenute.

A dieci anni dalla sua prima descrizione, molte conoscenze sono state fatte sulla Sindrome del QT breve, soprattutto per quanto riguarda i meccanismi

fisiopatologici, le manifestazioni cliniche e le strategie terapeutiche più efficaci. La grande sfida per il futuro è l'identificazione di elementi per la corretta stratificazione del rischio nei soggetti asintomatici.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Gaita F, Giustetto C, Bianchi F et al.* Short QT syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation* 2003; 108:965-70
- 2) *Brugada R, Hong K, Dumaine R, et al.* Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in *HERG*. *Circulation* 2004; 109:30-5
- 3) *Belloq C, van Ginneken AC, Bezzina CR, et al.* Mutation in the *KCNQ1* gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation* 2004; 109:2394-7
- 4) *Priori SG, Pandit SV, Rivolta I, et al.* A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the *KCNJ2* gene. *Circ Res* 2005; 96:800-7
- 5) *Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, et al.* Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals and sudden cardiac death. *Circulation* 2007; 115:442-9
- 6) *Templin CI, Ghadri JR, Rougier JS, et al.* Identification of a novel loss-of-function calcium channel gene mutation in short QT syndrome (SQT5). *Eur Heart J* 2011; 32:1077-8
- 7) *Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, et al.* Long-term follow-up of patients with short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:587-95
- 8) *Mazzanti A, Kanthan A, Monteforte N, et al.* Novel insight into the natural history of short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2014; 8 63:1300-8
- 9) *Villafañe J, Atallah J, Gollob MH, et al.* Long-term follow-up of a pediatric cohort with short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2013; 19:61:1183-91
- 10) *Viskin S.* The QT interval: too long, too short or just right. *Heart Rhythm* 2009; 6:711e5
- 11) *Gollob MH, Redpath CJ, Roberts JD.* The short QT syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:802-12
- 12) *Giustetto C, Scrocco C, Schimpf R et al.* Usefulness of exercise test in the diagnosis of Short QT Syndrome. *Europace* (in press)
- 13) *Tüülimen E, Giustetto C, Wolpert C, et al.* PQ segment depression in patients with short QT syndrome: a novel marker for diagnosing short QT syndrome? *Heart Rhythm* 2014; 11:1024-30
- 14) *Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C, et al.* Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur Heart J* 2006; 27:2440-7
- 15) *Watanabe H, Makiyama T, Koyama T, et al.* High prevalence of early repolarization in short QT syndrome. *Heart Rhythm* 2010; 7:647-52
- 16) *Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, et al.* Short QT syndrome: pharmacological treatment. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1494
- 17) *Wolpert C, Schimpf R, Giustetto C, et al.* Further insights into the effect of quinidine in short QT syndrome caused by a mutation in *HERG*. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16:54-8
- 18) *Schimpf R, Veltmann C, Giustetto C, et al.* In vivo effects of mutant *HERG* K⁺ channel inhibition by disopyramide in patients with a short QT-1 syndrome: a pilot study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18:1157-60
- 19) *Mizobuchi MI, Enjoji Y, Yamamoto R, et al.* Nifekalant and disopyramide in a patient with short QT syndrome: evaluation of pharmacological effects and electrophysiological properties. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008; 31:1229-32

- 20) *El Harchi AI, McPate MJ, Zhang Yh, et al.* Action potential clamp and chloroquine sensitivity of mutant Kir2.1 channels responsible for variant 3 short QT syndrome. *J Mol Cell Cardiol* 2009; 47:743-7
- 21) *Sun Y, Quan XQ, Fromme S, et al.* A novel mutation in the KCNH2 gene associated with short QT syndrome. *J Mol Cell Cardiol* 2011; 50:433-41