

Condizioni cliniche associate ad anomalie dell'intervallo QT: implicazioni cliniche

Lia Crotti^{1,2,3}, Cinzia Dossena^{1,2}, Elisa Mastantuono^{1,2,3}, Federica Dagradi^{1,2}, Peter J. Schwartz^{1,2,4,5,6}

¹Sezione di Cardiologia, Dipartimento di Medicina Molecolare, Università degli Studi, Pavia

²Dipartimento di Cardiologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

³Institute of Human Genetics, Helmholtz Center Munich, Neuherberg, Germania

⁴Cardiovascular Genetics Laboratory, Hatter Institute for Cardiovascular Research, Department of Medicine, University of Cape Town, Sudafrica

⁵Department of Medicine, University of Stellenbosch, Sudafrica

⁶Chair of Sudden Death, Department of Family and Community Medicine, College of Medicine, King Saud University, Riyadh, Arabia Saudita

Impressive progress has been made in the last 40 years in the understanding of the role of QT interval and its genetic basis in sudden cardiac death risk.

The present review will provide a first practical part on QT measurement and its correction for heart rate. Subsequently, the long QT syndrome and short QT syndrome will be described, as the two main arrhythmogenic congenital heart diseases characterized by abnormal QT length. Furthermore, we will discuss about prolonged QT in the pathogenesis of sudden infant death syndrome and the preventive role of neonatal ECG screening. The prognostic role of QT interval will be presented also in the context of myocardial infarction and hypertrophic cardiomyopathy. The last part of the review is devoted to future perspectives and latest results on modifier genes.

Key words. Genetics; Long QT syndrome; Myocardial infarction; Sudden cardiac death.

G Ital Cardiol

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni, si è affermato con sempre maggiore evidenza il ruolo pro-aritmico delle alterazioni della durata della ripolarizzazione ventricolare, rappresentata all'ECG di superficie dall'intervallo QT. Sul piano pratico è divenuto quindi fondamentale definire i criteri per la corretta misurazione ed interpretazione diagnostica e prognostica dell'intervallo QT, in considerazione dell'ampio spettro di patologie ad esso correlate.

TECNICHE DI MISURAZIONE DELL'INTERVALLO QT

L'intervallo QT costituisce la rappresentazione elettrocardiografica dell'attività elettrica ventricolare dall'inizio della depolarizzazione al termine della ripolarizzazione. In considerazione del fatto che la frequenza cardiaca (RR) è il principale fattore da cui dipende la durata del potenziale d'azione cardiaco, la misurazione dell'intervallo QT deve essere corretta sulla base del va-

lore dell'intervallo RR precedente (QTc). Dal secolo scorso sono stati proposti numerosi metodi per eseguire tale correzione¹⁻³, ma il più utilizzato nella pratica clinica rimane il metodo introdotto da Bazett⁴ nel 1920 che consiste nel dividere il QT espresso in secondi per la radice quadrata dell'intervallo RR precedente, sempre espresso in secondi:

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

Tale formula tende a sovrastimare il valore del QTc a frequenze cardiache elevate (>100 b/min) e a sottostimarla a frequenze cardiache <60 b/min.

La correzione con radice cubica proposta da Fridericia¹ è più precisa in condizioni di tachicardia e le formule lineari (come ad esempio quelle proposte da Hodges et al.³ e dal Framingham Heart Study²) sembrerebbero offrire una correzione più uniforme in uno spettro più ampio di frequenze cardiache. Tuttavia, tali formule sono piuttosto complesse per presentare una reale applicabilità nella pratica clinica quotidiana ed inoltre solo per i valori di QTc ottenuti con la formula di Bazett esistono dei chiari valori di riferimento e un'ampia e solida letteratura di validazione in ambito clinico. Per tutti questi motivi, nonostante alcune limitazioni, la formula di Bazett rimane ad oggi il *gold standard* per la misurazione dell'intervallo QT anche in epoca pediatrica⁵.

Un valore di QTc fino a 440 ms nei maschi e 460 ms nelle femmine dopo la pubertà è considerato nella norma; il limite inferiore di normalità è attualmente oggetto di discussione e per quello si rimanda alla sessione dedicata alla sindrome del QT corto (SQTS).

© 2013 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 03.05.2012; nuova stesura 08.08.2012; accettato 05.09.2012.

Finanziamento: NIH Grant HL68880 (PJS e LC), Telethon Grant GGP09247 (PJS e LC) e Ministero della Salute "Predisposizione genetica alla fibrillazione ventricolare (FV) in pazienti con infarto miocardico acuto" (PJS e LC).

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Lia Crotti Dipartimento di Medicina Molecolare, c/o Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Viale Golgi 19, 27100 Pavia
e-mail: liacrotti@yahoo.it

CHIAVE DI LETTURA

Ragionevoli certezze. Il prolungamento dell'intervallo QT è un fattore pro-aritmogeno ben definito. La sindrome del QT lungo e la sindrome del QT corto sono l'esempio paradigmatico del rischio associato ad anomalie dell'intervallo QT rilevabili all'ECG di superficie. Tali anomalie non hanno sempre una base genetica e possono talvolta essere indotte dall'assunzione di alcuni farmaci e dalla presenza di squilibri elettrolitici. Il prolungamento dell'intervallo QT assume un valore prognostico anche in soggetti con infarto del miocardio, associandosi ad un aumentato rischio di morte improvvisa.

Questioni aperte. Ciascun individuo possiede nel proprio DNA varianti genetiche comuni e rare, alcune delle quali potenzialmente in grado di modulare il rischio di morte improvvisa, non solo nel contesto di patologie aritmogene ereditarie, ma anche in associazione a malattie cardiache comuni, ad esempio l'infarto del miocardio.

Le ipotesi. L'esecuzione di un'indagine genetica rappresenta uno strumento utile, accanto alla valutazione dei parametri clinici, per la miglior stratificazione del rischio aritmico in patologie aritmogene ereditarie quali la sindrome del QT lungo. In futuro potrebbe diventarlo anche in patologie cardiache più comuni.

La rilevazione automatica del QTc da parte dell'elettrocardiografo è talvolta inaccurata, pertanto è raccomandabile eseguire sempre una misurazione manuale. È importante valutare l'ECG nel suo insieme e misurare il QT sempre almeno in una derivazione periferica (preferibilmente DII) e in una precordiale (nei neonati e nei bambini meglio la V5-V6, dove le onde T non sono invertite); tra tutti i valori misurati, bisogna considerare il più lungo. In caso di aritmia sinusale respiratoria è opportuno calcolare il valore medio di QTc ottenuto dall'analisi di un intero ciclo (in genere, 3-5 battiti). La principale difficoltà nel misurare l'intervallo QT risiede nella corretta identificazione della fine dell'onda T, soprattutto in presenza di seconde componenti. Se la seconda componente è una chiara onda U (normalmente inizia dopo la fine dell'onda T e la sua ampiezza è almeno la metà dell'ampiezza dell'onda T), questa va esclusa dalla misurazione (Figura 1). L'identificazione dell'onda U è particolarmente chiara quando un tratto di isoelettrica è presente tra le due onde. Diversamente, in presenza di onde T difasiche o *notched*, la misurazione deve comprendere l'intera deflessione, fino al completo ritorno all'isoelettrica⁶.

Particolare attenzione nella misurazione è richiesta in presenza di fattori che possono modificare il complesso QRS, quali blocchi di branca completi o preccitazione ventricolare, nei quali l'intervallo QT può non riflettere in modo accurato la durata della ripolarizzazione ventricolare. In tali casi risulta più attendibile la misurazione del tratto JT⁶. In caso di cardiostimolazione ventricolare non è invece possibile la determinazione del

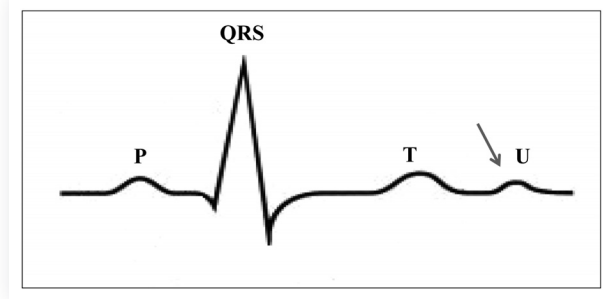


Figura 1. Rappresentazione elettrocardiografica di un ciclo cardiaco. Nella figura è segnalata la presenza di un'onda U.

reale intervallo QT, poiché la traccia registrata dall'ECG di superficie riflette l'attività indotta dal pacemaker e non l'attività ventricolare intrinseca.

CONDIZIONI CLINICHE ASSOCIATE A UN'ALTERATA LUNGHEZZA DELL'INTERVALLO QT

La sindrome del QT lungo congenita

La sindrome del QT lungo (LQTS) è una patologia geneticamente trasmessa, caratterizzata da un prolungamento dell'intervallo QT all'ECG di superficie e da un aumentato rischio di aritmie ventricolari maligne, tipicamente indotte da stress fisici o emotivi. Le sue tipiche manifestazioni cliniche sono la sincope, l'arresto cardiaco o la morte cardiaca improvvisa in giovani apparentemente sani e con cuore strutturalmente normale.

La LQTS è una patologia "più misconosciuta che rara"⁷; infatti, un grande studio prospettico di *screening* elettrocardiografico neonatale effettuato in oltre 40 000 neonati tra i 15 e i 25 giorni di vita, ha dimostrato una prevalenza della malattia di circa 1/2000 soggetti⁸.

Sotto la denominazione di "sindrome del QT lungo" si raggruppano due varianti principali: la sindrome di Romano-Ward^{9,10}, a trasmissione autosomica dominante, e la più rara sindrome di Jervell e Lange-Nielsen¹¹, a trasmissione autosomica recessiva, che si associa a sordità neurosensoriale congenita e ad una maggiore severità clinica¹². Le basi genetiche della malattia sono note dalla metà degli anni '90 e tutti i geni fino ad ora identificati⁵ codificano per canali ionici o per proteine che interagiscono con canali ionici cardiaci, modulando in questo modo la durata del potenziale d'azione (Tabella 1). Il 90% delle mutazioni associate alla malattia si riscontra a carico dei tre cosiddetti geni "maggiori"¹³: *KCNQ1* (responsabile della variante prima di LQTS: LQT1), *KCNH2* (LQT2) e *SCN5A* (LQT3) (Figura 2).

Una trattazione a parte merita la forma di LQTS legata a mutazioni a carico del gene *CACNA1C*, codificante un canale del calcio voltaggio-dipendente, detta sindrome di Timothy. Tale sindrome rappresenta una variante estremamente maligna di malattia che si associa ad anomalie morfologiche anche cardiache, autismo, immunodeficienza ed ipoglicemia intermittente. Clinicamente, all'ECG i pazienti mostrano un marcato prolungamento dell'intervallo QT spesso accompagnato da blocco atrioventricolare funzionale 2:1 e alternanza macroscopica dell'onda T; la morte cardiaca improvvisa in età precoce è un esito molto frequente della patologia¹⁴.

La LQTS è caratterizzata in ambito clinico da un ampio corredo di manifestazioni, potendo spaziare dalla completa asin-

Tabella 1. Geni coinvolti nella sindrome del QT lungo.

Gene	Locus	Sindrome	Frequenza	Effetto funzionale
KCNQ1 (LQT1)	11p15.5	RWS, JLNS	40-55%	Riduzione della corrente al K
KCNH2 (LQT2)	7q35-36	RWS	30-45%	Riduzione della corrente al K
SCN5A (LQT3)	3p21-p24	RWS	5-10%	Aumento della corrente al Na
ANKB (LQT4)	4q25-q27	RWS	<1%	Aumento dell'espressione di AnkB
KCNE1 (LQT5)	21q22.1	RWS, JLNS	2-3%	Riduzione della corrente al K
KCNE2 (LQT6)	21q22.1	RWS	<1%	Riduzione della corrente al K
KCNJ2 (LQT7)	17q23	AS	<1%	Riduzione della corrente al K
CACNA1C (LQT8)	12p13.3	TS	<1%	Aumento della corrente al Ca
CAV3 (LQT9)	3p25	RWS	<1%	Aumento della corrente al Na <i>inward</i>
SCN4B (LQT10)	11q23.3	RWS	<1%	Aumento della corrente al Na <i>inward</i>
AKAP9 (LQT11)	7q21-q22	RWS	<1%	Riduzione della corrente al K <i>inward</i>
SNTA1 (LQT12)	20q11.2	RWS	<1%	Aumento della corrente al Na <i>inward</i>
KCNJ5 (LQT13)	11q24	RWS	<1%	Riduzione della corrente al K <i>inward</i>

AS, sindrome di Andersen; JLNS, sindrome di Jervell e Lange-Nielsen; RWS, sindrome di Romano-Ward; TS, sindrome di Timothy.

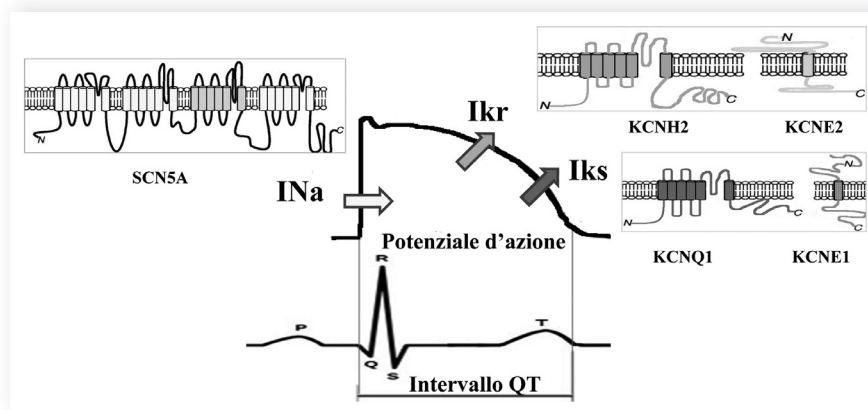


Figura 2. Principali canali ionici implicati nella genesi del potenziale d'azione cardiaco e coinvolti nella sindrome del QT lungo. I geni *KCNQ1* (LQT1) e *KCNE1* (LQT5) codificano rispettivamente per le subunità α e β del canale che conduce la corrente I_{Ks} . I geni *KCNH2* (LQT2) e *KCNE2* (LQT6) codificano rispettivamente per le subunità α e β del canale che conduce la corrente I_{Kr} . Il gene *SCN5A* (LQT3) codifica per la subunità α del canale al sodio che conduce la corrente I_{Na} . I_{Na} , corrente depolarizzante al sodio; I_{Kr} , componente rapida della corrente ripolarizzante al potassio; I_{Ks} , componente lenta della corrente ripolarizzante al potassio.

tomaticità, sino alla morte cardiaca improvvisa che, nei casi più drammatici, può costituire la prima manifestazione della malattia. I due aspetti più caratteristici sono la ricorrenza di episodi sincopali in soggetti di giovane età e, sul piano elettrocardiografico, anomalie a carico della ripolarizzazione ventricolare. Alla base degli eventi sincopali vi è un'aritmia denominata "torsione di punta" (TdP) (Figura 3), una forma di tachicardia ventricolare polimorfa, caratterizzata da complessi QRS che variano in ampiezza e durata ed il cui asse ruota attorno alla linea isoelettrica di base. La TdP nella maggior parte dei casi è autolimitante e determina sincope con spontaneo recupero della coscienza; talora, essa può degenerare in fibrillazione ventricolare, provocando così arresto cardiaco o morte cardiaca improvvisa¹⁵. Fattori favorenti gli eventi aritmici sono diversi a seconda del sottotipo genetico: tipicamente i pazienti LQT1 mostrano aritmie durante attività fisica (in particolare il nuoto), i pazienti LQT2 in seguito a stress emotivo o rumori improvvisi, quelli LQT3 manifestano sincopi prevalentemente a riposo¹⁶. Anomalie elettrocardiografiche tipiche e indicative per la diagnosi sono rappresentate, oltre che dal prolungamento dell'intervallo QT, dalle alterazioni della morfologia dell'onda T, evi-

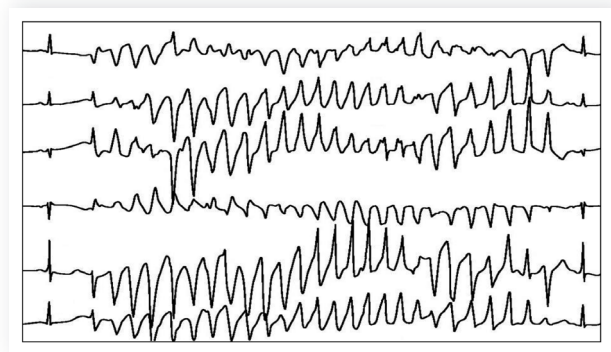


Figura 3. Esempio di torsione di punta, aritmia ventricolare polimorfa caratteristica della sindrome del QT lungo.

denti in particolare nelle derivazioni precordiali, quali l'aspetto difasico o a gobba di cammello (*notched*) (Figura 4)^{17,18}. In taluni rari casi, si può anche evidenziare la presenza di alternanza battito-battito dell'onda T (Figura 5) che rappresenta un se-

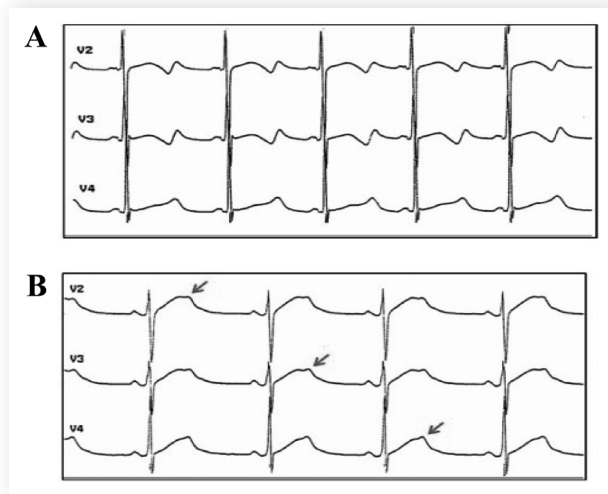


Figura 4. A: esempio di onde T difasiche in una paziente di 10 anni con QTc di 605 ms. B: esempio di onde T *notched* in un paziente di 37 anni con QTc di 584 ms. Modificata da Crotti et al.¹⁸.



Figura 5. Esempio di alternanza dell'onda T in paziente di pochi mesi di vita, portatrice di defibrillatore e affetta da sindrome del QT lungo ad elevata malignità. L'alternanza dell'onda T è segno di grave instabilità elettrica del miocardio.

gno di rischio aritmico particolarmente elevato, in quanto espressione di marcata instabilità elettrica¹⁹.

La diagnosi di LQTS è piuttosto agevole in caso di presentazione clinica tipica associata a prolungamento dell'intervallo QTc all'ECG di superficie. Tuttavia, è sempre importante effettuare una valutazione clinica completa. Anzitutto è richiesta un'accurata raccolta dell'anamnesi personale e familiare (soffermandosi in particolare sulla storia di morti improvvise in giovane età, eventuali episodi sincopali di natura aritmica e aborti spontanei, che in fase avanzata di gravidanza potrebbero essere espressione di aritmia fetale severa); tra gli esami strumentali particolare importanza rivestono il test ergometrico e l'Holter ECG delle 24h preferibilmente a 12 derivazioni. Il primo può mostrare un non corretto adeguamento del QT du-

rante lo sforzo (se si escludono soggetti LQT3 che presentano un accorciamento superiore ai controlli sani) e soprattutto un prolungamento nella fase di recupero (questo parametro è stato recentemente introdotto nei criteri diagnostici come descritto in seguito); il secondo è essenziale per monitorare le variazioni del QT durante la giornata. In entrambi gli esami strumentali è sempre necessario prestare attenzione alle eventuali modifiche di morfologia dell'onda T. La valutazione del QT dopo *challenge* catecolaminergico non trova applicazione clinica pratica per la complessa realizzabilità e la pericolosità in questo tipo di pazienti. Nei casi dubbi è inoltre importante avvalersi dei criteri diagnostici, proposti da Schwartz nel 1985²⁰ e successivamente aggiornati nel 2006²¹ e nel 2011²². Tali criteri, che nel complesso costituiscono lo *Schwartz score*, si basano sull'attribuzione di un punteggio per reperti elettrocardiografici, basali e nel recupero del test ergometrico, aspetti clinici e storia familiare del paziente (Tabella 2). Una volta posta la diagnosi è fondamentale procedere a una stratificazione del rischio aritmico adeguata, in modo da attuare una corretta strategia terapeutica. Tra i fattori predittivi di eventi aritmici vi è l'entità del prolungamento dell'intervallo QT che, se >500 ms, correla con un maggior rischio di insorgenza di episodi sincopali²³. Anche il sesso correla con il rischio aritmico, in modo età-dipendente: negli LQT1 il primo episodio avviene soprattutto nei maschi tra 1 e 12 anni; negli LQT2 i sintomi sono invece più frequenti nelle femmine, con una incidenza massima di eventi tra i 13 ed i 20 anni e il rischio aritmico è maggiore nel *post-partum*, probabilmente in relazione agli improvvisi risvegli dal sonno per il pianto del neonato²⁴. La variante LQT3 si associa ad una maggior severità clinica, con un'incidenza del 49% di eventi potenzialmente letali¹⁶; in particolare, soggetti LQT3 con eventi cardiaci nei primi anni di vita sono affetti da forme altamente maligne e richiedono strategie terapeutiche aggressive²⁵.

La terapia nei pazienti affetti da LQTS ha lo scopo di prevenire gli eventi aritmici e deve essere iniziata appena posta la diagnosi, anche in pazienti asintomatici, poiché nel 12% dei casi non trattati il primo evento cardiaco è fatale.

L'impostazione della terapia avviene generalmente per gradi, iniziando dall'assunzione di farmaci betabloccanti, estremamente efficaci ed in grado di ridurre la mortalità allo 0.5-1% a 20 anni (Figura 6)²⁰, mentre nei soggetti non trattati la mortalità è pari al 20% nell'anno successivo al primo evento sincopale e al 50% a 10 anni⁵.

Il farmaco più usato è il propranololo, al dosaggio di 2-3 mg/kg/die che può essere incrementato anche a ≥ 4 mg/kg/die in forme particolarmente gravi di patologia. Il farmaco è normalmente ben tollerato, ma avendo una breve emivita richiede tre somministrazioni giornaliere. In alternativa, è possibile ricorrere al nadololo che consente due somministrazioni giornaliere ad un dosaggio di 1-1.5 mg/kg/die. Purtroppo il nadololo è stato da qualche anno tolto dal commercio in Italia e pertanto deve essere acquistato all'estero oppure in formulazione galenica. L'atenololo costituisce un'altra possibile alternativa, particolarmente in pazienti asmatici in virtù della sua cardioselettività, sebbene la relativa efficacia risulti inferiore. Il metoprololo, invece, è maggiormente associato ad eventi cardiaci e pertanto sconsigliato in tali pazienti²⁶. Per garantire una copertura antiaritmica adeguata e costante è essenziale che il paziente assuma la terapia ad un dosaggio pieno e con assoluta regolarità²⁷. I pazienti LQT3, in cui il prolungamento del potenziale d'azione cardiaco è legato all'incremento della corrente entrante di sodio, possono beneficiare dell'associazione di betabloccanti e farma-

Tabella 2. Schwartz score aggiornato al 2011²².

Critero	Valore	Punti
Caratteristiche elettrocardiografiche¹		
A	QTc ²	
	≥480 ms	3
	460-479 ms	2
	450-459 ms (nei maschi)	1
B	QTc a 4 min di recupero al test ergometrico ≥480 ms	1
C	Torsioni di punta ³	Presenti
D	Alternanza delle onde T	Presente
E	Notch delle onde T in almeno 3 derivazioni	Presenti
F	Bassa frequenza cardiaca per l'età ⁴	Presenti
Storia clinica		
A	Sincope ³	Da stress
		Non da stress
B	Sordità congenita	Presente
Storia familiare		
A	Familiari con LQTS definita (SS ≥3.5) ⁵	Almeno uno
B	Morte improvvisa inspiegabile in familiari stretti di età <30 anni ⁵	Almeno uno

LQTS, sindrome del QT lungo; SS, Schwartz score.

1, in assenza di farmaci o patologie note per modificare gli aspetti elettrocardiografici considerati; 2, calcolato con formula di Bazett; 3, mutualmente esclusivi; 4, frequenza cardiaca a riposo al di sotto del secondo percentile per età corrispondente; 5, lo stesso membro della famiglia non può essere considerato in ambedue i criteri.

Punteggio: <1, bassa probabilità; tra 1 e 3, probabilità intermedia; ≥3.5, elevata probabilità.

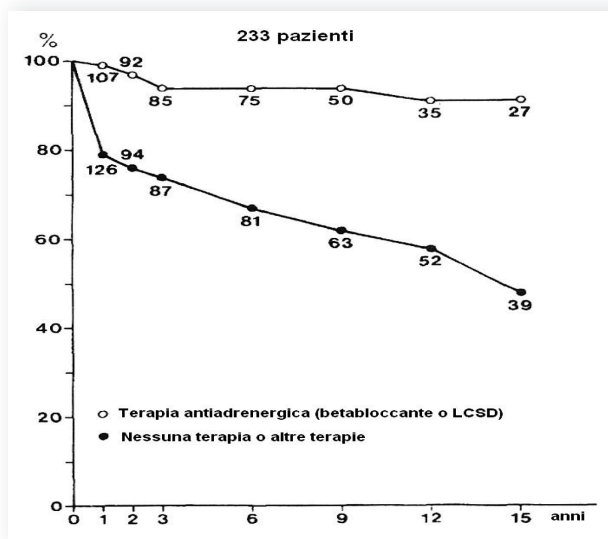


Figura 6. Effetto della terapia antiadrenergica sulla sopravvivenza, dopo il primo episodio sincopale. L'effetto protettivo delle terapie antiadrenergiche (betabloccanti e denervazione simpatica cardiaca di sinistra [LCSD]) è evidente osservando il divario tra le sopravvivenze nei due gruppi di pazienti. Dopo 15 anni dalla prima sincope, le percentuali di mortalità sono del 9% tra i soggetti trattati con terapia antiadrenergica e del 53% tra i soggetti non trattati o che assumono altre terapie.

Modificata da Schwartz²⁰.

ci bloccanti i canali del sodio quali la mexiletina⁵ e la ranolazina²⁸, anche se l'utilizzo di quest'ultima deve essere avvalorato da ulteriori dati clinici. L'effetto della mexiletina nel nostro Centro viene normalmente testato mediante la somministrazione di una dose di carico pari alla metà della dose giornaliera, durante mo-

nitoraggio elettrocardiografico continuo; l'accorciamento del QTc di almeno 40 ms rispetto al basale è indicativo dell'effettiva utilità della terapia (Figura 7)^{18,29}. Un altro presidio terapeutico di natura antiadrenergica, applicabile a pazienti in cui il betabloccante è inefficace o controindicato, è la denervazione simpatica cardiaca di sinistra (LCSD). Tale approccio è anche consigliato in pazienti portatori di defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD) sottoposti a numerosi shock al fine di ridurre le scariche e migliorare la qualità di vita²⁹. La LCSD consiste nella rimozione dei primi quattro gangli toracici di sinistra, conservando la porzione cefalica del ganglio stellato per evitare la sindrome di Bernard-Horner. La procedura si attua con approccio extrapleu-

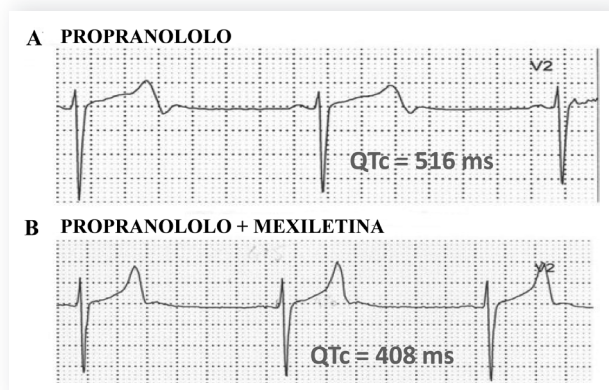


Figura 7. A: rappresentazione elettrocardiografica di un paziente LQT3 di 17 anni: in terapia betabloccante l'intervallo QT non subisce riduzione (QTc 516 ms). B: l'aggiunta di mexiletina in terapia cronica produce un accorciamento dell'intervallo QT di >100 ms. Modificata da Crotti et al.¹⁸.

rico, che non rende necessaria la toracotomia, con una piccola incisione nella regione sovraclaveare sinistra. Il tempo totale richiesto per l'intervento è di soli 35-40 min³⁰. Lo stesso procedimento può essere effettuato in toracosopia³¹. La LCSD è estremamente efficace raggiungendo percentuali di riduzione degli eventi cardiaci del 91% in pazienti ad alto rischio e riducendo del 95% il numero di shock nei pazienti portatori di ICD³², ma è ad oggi disponibile in un numero esiguo di Centri²⁹.

L'impianto di un ICD deve essere valutato nel caso in cui la patologia esordisca con arresto cardiaco in assenza di chiare cause reversibili (ad es. ipokaliemia o cause iatrogene), in pazienti con recidiva di sincopi nonostante terapia medica ottimale possibilmente inclusiva di LCSD e/o in pazienti in regime terapeutico ottimale che abbiano segni di marcata instabilità elettrica (intervallo QT persistentemente >550 ms e segni elettrocardiografici di elevato rischio aritmico quali alternanza dell'onda T o pause sinusali molto lunghe seguite da onde T a morfologia anomala)²⁹. L'esecuzione dello studio elettrofisiologico non è indicata in soggetti LQTS, poiché l'inducibilità aritmica non appare utile nella stratificazione del rischio; tale pratica potrebbe condurre all'impianto improprio di ICD, con pesanti conseguenze sulla qualità di vita dei pazienti. Recenti dati di registri statunitensi³³ ed europei³⁴ hanno evidenziato un utilizzo improprio ed eccessivo dell'ICD nella LQTS. Pertanto, sulla base dei dati del registro europeo, è stato creato uno score (M-FACT) per valutare la candidabilità all'impianto, basato su dati clinici e volto ad identificare i pazienti più a rischio di avere aritmie ventricolari maligne e quindi interventi appropriati del dispositivo. Le principali variabili predittive di interventi dell'ICD sono: età <20 anni al momento dell'impianto, pregresso arresto cardiocircolatorio, intervallo QT >500 ms o >550 ms ed eventi cardiaci nonostante la terapia²⁹. L'impianto dell'ICD, salvavita per taluni pazienti, è comunque gravato da complicanze quali infezioni del catetere e shock inappropriati, e da oneri, quali la sostituzione periodica della batteria. La frequenza complessiva di effetti collaterali è del 31%³⁴, perciò è fondamentale un'accurata selezione dei pazienti candidabili alla procedura.

In tutti i pazienti con LQTS è controindicata l'attività fisica agonistica, mentre è concessa quella ludico-ricreativa e scolastica a regimi sottomassimali che, anzi, è da incoraggiarsi poiché aiuta il normale sviluppo psico-fisico del soggetto. Per pazienti LQT2 è raccomandabile evitare l'esposizione a rumori improvvisi: si consiglia pertanto di rimuovere telefoni e sveglie dalle camere da letto¹⁶. In tutti i casi è fondamentale mantenere adeguati livelli di potassio sierico (tra 4 e 5 mEq/l) tramite alimentazione corretta o integratori orali e, se necessario, diuretici risparmiatori di potassio. Infine, tutti i pazienti affetti da LQTS devono evitare l'assunzione di farmaci potenzialmente in grado di prolungare l'intervallo QT. L'elenco aggiornato di tali farmaci è disponibile sul sito www.torsades.org (Tabella 3).

La sindrome del QT corto congenita

La relazione tra l'intervallo QT e la morte cardiaca improvvisa è nota da moltissimi anni, ma solo recentemente è stato dimostrato che non soltanto un prolungamento ma anche un accorciamento del QT è correlato ad un incremento del rischio di aritmie fatali³⁵. Risale al 2000 la prima descrizione di una famiglia in cui un intervallo QTc <300 ms in alcuni membri si associava a fibrillazione atriale, sincopi e morte cardiaca improvvisa³⁶. Nel 2003 la SQTs è stata riconosciuta come una nuova cardiopatia aritmogena ad ereditarietà autosomica dominante³⁷. Il limite inferiore di normalità per l'intervallo QT è ancora

Tabella 3. Principali categorie farmacologiche in grado di causare un prolungamento dell'intervallo QT.

Classi di farmaci	Principio attivo
Anestetici	Alotano, isoflurano
Antistaminici	Mizolastina
Antiasmatici	Salbutamolo, salmeterolo, terbutalina
Antibiotici	Ampicillina, azitromicina, ciprofloxacina
Antifungini	Metronidazolo, fluconazolo
Antianginosi/antipertensivi	Bepidil, nicardipina
Antiarritmici	Amiodarone, chinidina, flecainide, sotalolo
Psicolettici e antidepressivi	Alloperidolo, amitriptilina, clozapina, litio, citalopram
Anticonvulsivanti	Felbamato
Antiemetici e procinetici	Cisapride, demperidone, metoclopramide
Chemioterapici	Tacrolimus, tamoxifene
Droghe	Anfetamine, cocaina, metadone
Antimalarici e antivirali	Amantidina, cloroquina, foscarnet

oggetto di discussione: si tende attualmente ad utilizzare come *cut-off* per il sospetto di malattia un QTc \leq 340 ms in assenza di sintomi oppure un QTc \leq 360 ms in presenza di eventi cardiaci nel soggetto o morte improvvisa in famiglia (Figura 8)^{38,39}.

Dal punto di vista genetico, sono stati identificati tre principali geni alla base della malattia, tutti già coinvolti anche nella LQTS e responsabili di circa il 23% dei casi³⁸. Le mutazioni responsabili della SQTs provocano una riduzione della durata del potenziale d'azione e del periodo refrattario, che predispone ad insorgenza di fibrillazione sia atriale che ventricolare, a seguito di extrastimoli. Il sottotipo SQTs1, più diffuso, è

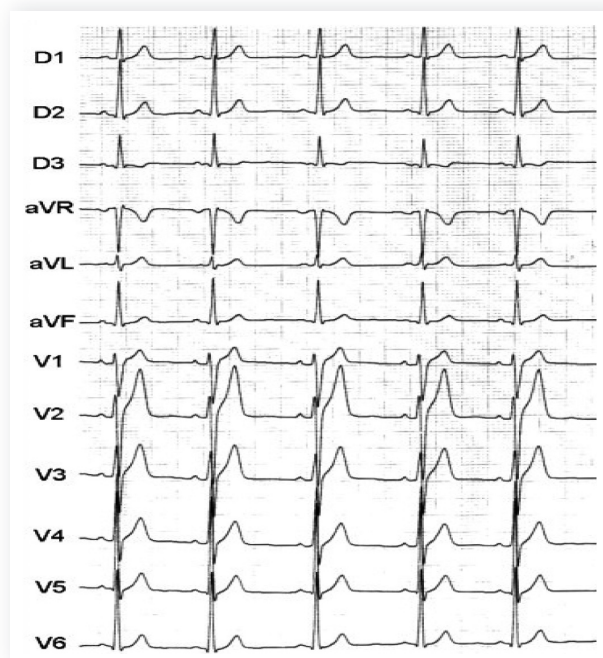


Figura 8. ECG di soggetto con sindrome del QT corto. Da Maury et al.³⁹.

causato da mutazioni del gene *KCNH2*^{38,40}. I sottotipi SQT2 e SQT3 sono rispettivamente associati a mutazioni dei geni *KCNQ1*⁴¹ e *KCNJ2*⁴². Sono state infine descritte forme di associazione tra QT corto e sindrome di Brugada, legate a mutazioni sui geni *CACNB2b* e *CACNA1C*⁴³ (Tabella 4). Il ridotto numero di pazienti affetti da SQTs identificati finora limita la possibilità di comporre un quadro esaustivo della malattia³⁵. Secondo i dati di un recente studio condotto su 53 pazienti appartenenti al registro europeo della SQTs, circa il 90% dei soggetti presenta un'anamnesi personale e familiare positiva per morte improvvisa. Più del 60% dei soggetti è sintomatico e il sintomo più frequente è l'arresto cardiaco, che rappresenta la prima manifestazione clinica in un terzo dei pazienti³⁸. La maggior parte degli eventi si verifica in maschi tra i 20 e i 40 anni, mentre nei soggetti di sesso femminile gli arresti cardiaci si verificano durante tutto il corso della vita. La sincope è la seconda manifestazione in ordine di frequenza, verificandosi nel 15% dei casi. Per tali episodi aritmici non è stato possibile identificare un *trigger* comune, poiché insorti indifferentemente durante lo sforzo o a riposo. Inoltre, nel 15% dei pazienti si sono riscontrati episodi di flutter o fibrillazione atriale, anche in giovane età³⁸.

Recentemente, grazie alla revisione dei dati esistenti in letteratura riguardanti 61 pazienti affetti da SQTs, sono stati proposti dei criteri diagnostici⁴⁴, sulla base del modello dello Schwartz *score*. Essi considerano quattro diverse componenti: caratteristiche elettrocardiografiche, storia clinica, storia familiare e aspetti genetici. Tali criteri diagnostici, derivati da numeri ancora così esigui di pazienti necessitano sicuramente di una validazione e ottimizzazione.

Un'altra caratteristica dei pazienti SQTs, che può aiutare la diagnosi, è l'incapacità di adeguare l'intervallo QT alle variazioni di frequenza cardiaca. In questi pazienti, il QT assoluto tende a non variare durante una registrazione Holter o nel corso di una prova da sforzo, con conseguente progressivo allungamento del QTc per gli incrementi di frequenza cardiaca⁴⁵.

Infine, lo studio elettrofisiologico tende ad essere molto spesso positivo in questi pazienti e non appare particolarmente indicato come stratificatore del rischio³⁸, mentre può avere una qualche utilità diagnostica evidenziando in questi pazienti un periodo refrattario atriale e ventricolare piuttosto corto.

Dal punto di vista terapeutico, l'impianto di un ICD rimane ancora la terapia di scelta per la prevenzione della morte improvvisa nella maggior parte dei casi con diagnosi certa. In particolare, la decisione di impiantare un ICD dovrebbe basarsi su criteri clinici, quali la presenza di un intervallo QTc accor-

ciato in associazione ad eventi cardiaci o familiarità per morte improvvisa³⁸. Purtroppo, l'impianto di un ICD si associa a complicanze in più della metà dei soggetti³⁸; frequenti sono gli shock inappropriati dovuti all'*oversensing* delle elevate onde T, i quali possono essere tuttavia limitati da un'adeguata programmazione del dispositivo⁴⁶. I dati riguardanti l'efficacia delle terapie farmacologiche sono attualmente scarsi e l'utilizzo di farmaci antiaritmici di classe III non sempre ha dato i risultati ipotizzati. L'idrochinidina è efficace soprattutto in pazienti con mutazioni di *KCNH2*, nei quali determina normalizzazione dell'intervallo QT e prolungamento del periodo refrattario effettivo cardiaco; ciò sembra associarsi ad una riduzione degli eventi aritmici e alla mancata induzione di aritmie ventricolari allo studio elettrofisiologico in tali soggetti³⁸. Dati del registro europeo della SQTs hanno mostrato che durante un periodo di follow-up di circa 5 anni l'incidenza di eventi aritmici è stata del 4.9% per anno nei pazienti non in terapia, mentre non si sono osservati eventi aritmici nei pazienti in terapia con chinidina, anche in coloro precedentemente sintomatici³⁸.

I principali effetti collaterali dell'idrochinidina sono le manifestazioni gastrointestinali; tuttavia il farmaco presenta nel complesso una buona tollerabilità e, per tale motivo, può essere utilizzato anche in pazienti pediatrici, quando l'impianto di un ICD è maggiormente problematico⁴⁷. Il propafenone è utile nei pazienti SQTs che presentano solo fibrillazione atriale, poiché limita la ricorrenza di tale aritmia⁴⁸, pur non mostrando alcun effetto sull'intervallo QT.

Indicazione ai test genetici nella sindrome del QT lungo e nella sindrome del QT corto

La diagnosi di LQTS e SQTs è posta su basi prevalentemente cliniche; tuttavia, lo *screening* genetico non solo rappresenta un utile supporto alla diagnosi, ma consente di identificare tutti i familiari affetti dalla patologia indipendentemente dai loro valori di QT e nella LQTS può supportare la stratificazione del rischio e la scelta terapeutica.

Purtroppo, non sempre è possibile avvalersi di tale strumento poiché nel 15-25% dei casi di LQTS e in più del 70% dei casi di SQTs, pur in presenza di diagnosi clinica certa, l'analisi per mutazioni in geni noti per essere alla base delle patologie risulta negativa³⁵.

Devono essere sottoposti ad analisi genetica tutti i soggetti con sospetto clinico di LQTS o SQTs; nella LQTS lo Schwartz *score* è particolarmente utile per la selezione dei pazienti che dovrebbero essere sottoposti a *screening* molecolare⁵. L'analisi genetica rappresenta inoltre l'unico metodo per l'individuazione certa dei portatori silenti di mutazione cioè coloro che, pur genotipicamente affetti, non presentano clinicamente la malattia (fenotipo negativo). Per quanto concerne la LQTS, un recente studio ha evidenziato che tali soggetti presentano un rischio di eventi cardiaci potenzialmente letali di 10 volte superiore rispetto alla popolazione generale sana e che tale rischio varia in base alle caratteristiche della mutazione⁴⁹. L'estensione dell'analisi molecolare ai familiari dei probandi ha un'indicazione di classe I secondo le linee guida americane ed europee poiché permette di intraprendere una terapia farmacologica nei soggetti considerati più a rischio oppure di fornire semplici raccomandazioni potenzialmente salvavita (mantenere livelli di kaliemia adeguati, non assumere farmaci che allungano il QT, non fare sport agonistico), riducendo così la possibilità che occorrono eventi letali⁵⁰.

Tabella 4. Geni coinvolti nella sindrome del QT corto (SQTs).

Gene	Forma	Locus	Effetto funzionale
KCNH2	SQT1	7q35-36	Aumento della corrente al K
KCNQ1	SQT2	11p15.5	Aumento della corrente al K
KCNJ2	SQT3	17q23.1-24.2	Aumento della corrente al K
CACNA1C	SQT4	12p13.3	Riduzione della corrente al Ca (sovrapposizione con sindrome di Brugada)
CACNB2b	SQT5	10p12.33	Riduzione della corrente al Ca (sovrapposizione con sindrome di Brugada)

Cause acquisite di variazione dell'intervallo QT

Variazioni patologiche dell'intervallo QT possono essere determinate anche da condizioni acquisite e transitorie, quali squilibri elettrolitici e utilizzo di alcuni farmaci.

Tra le anomalie elettrolitiche, l'ipomagnesemia, l'ipocalcemia e soprattutto l'ipokaliemia possono essere responsabili di prolungamento dell'intervallo QT, mentre l'ipercalcemia e l'iperkaliemia causano accorciamento di tale intervallo⁵¹. Tra i farmaci in grado di provocare prolungamento dell'intervallo QT vi sono gli antiaritmici di classe III e numerose altre tipologie di medicinali non cardiologici (Tabella 3), di cui è disponibile un elenco completo e aggiornato sul sito www.torsades.org. Nella pratica clinica, si consiglia di evitare la prescrizione di tali medicinali in pazienti affetti da LQTS, o con patologie/condizioni predisponenti squilibri elettrolitici. In caso di eccessivo prolungamento dell'intervallo QT va valutata la sospensione immediata del farmaco responsabile⁵².

Ruolo dell'intervallo QT nella morte in culla

Il termine *sudden infant death syndrome* (SIDS) identifica la morte improvvisa che colpisce neonati o lattanti, inaspettata in base alla storia clinica del soggetto ed in cui l'esame autotico non riesce a dimostrare un'adeguata causa di morte. La SIDS rappresenta la causa principale di morte nel primo anno di vita nei paesi occidentali e la sua patogenesi è di tipo multifattoriale⁵³. Nel 1976 Schwartz⁵⁴ formulò l'ipotesi di associazione tra LQTS e SIDS. Per dimostrare tale associazione, venne realizzato uno studio prospettico con valutazione dell'intervallo QT in 33 000 ECG neonatali, e si dimostrò la presenza di un QT prolungato (QTc >440 ms) nel 50% dei casi di SIDS⁵⁵. Nel 2001 venne per la prima volta individuata una mutazione nel gene *SCN5A* in una *near-miss* SIDS, ossia un neonato con prolungamento dell'intervallo QT, alternanza dell'onda T e fibrillazione ventricolare prontamente defibrillata⁵⁶; successivamente seguirono descrizioni di alcuni casi di SIDS o *near-miss* SIDS in soggetti portatori di mutazioni su geni responsabili di LQTS. Nel 2007 il nostro gruppo ha condotto, su 201 casi di SIDS, uno *screening* molecolare dei primi 7 geni LQTS, dimostrando come la prevalenza effettiva di malattia nei casi di SIDS sia del 9.5% e come nel 60% di essi sia implicato il gene *SCN5A*⁵⁷. Da tali risultati si evince quanto sia importante diagnosticare la LQTS il più precocemente possibile, per evitare decessi nel primo anno di vita. Considerando la riduzione del rischio aritmico dopo trattamento (dal 60% all'1%) e la diagnosi semplice e poco costosa con un ECG di superficie a 12 derivazioni, il nostro gruppo raccomanda l'esecuzione dell'ECG tra le procedure di *screening* neonatale⁵⁸ per identificare precocemente i neonati con QTc prolungato. L'ECG dovrebbe essere eseguito alla quarta settimana di vita circa, poiché nei neonati sani vi è un fisiologico, transitorio, prolungamento dell'intervallo QT a partire dal secondo mese. In caso di riscontro di QTc prolungato devono essere riconosciute e trattate eventuali cause di prolungamento secondario del QT quali gli squilibri idroelettrolitici, l'assunzione di farmaci e la presenza nella madre di una patologia autoimmune con positività per gli anticorpi anti-Ro/SSA⁵⁹. Qualora non si rilevino cause secondarie è consigliabile intraprendere una terapia betabloccante con propranololo o nadololo in tutti coloro che mostrino QTc \geq 470 ms a controlli elettrocardiografici seriati indipendentemente dall'indagine genetica. Circa il 40-50% di questi neonati presenterà una successiva normalizzazione dell'intervallo QT e quindi sarà possibile sospende-

re la terapia farmacologica. Lo *screening* genetico è indicato in tutti i neonati che presentino QTc \geq 485 ms, poiché in essi la normalizzazione è poco frequente, o nei neonati in cui l'intervallo QT permanga prolungato anche all'anno di vita. L'individuazione di un neonato affetto permette di agire in maniera preventiva riducendo il suo rischio aritmico, ma consente anche di identificare e trattare altri membri della famiglia, anch'essi potenzialmente affetti da LQTS e perciò a rischio di aritmie pericolose per la vita⁵⁸. Purtroppo, la procedura dell'ECG neonatale non è attualmente inserita né nelle linee guida per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa, né tra le pratiche di *screening* obbligatorio; riteniamo tuttavia utile, in attesa di una legislazione in tal senso, che ciascun genitore sia informato sull'esistenza di un semplice esame potenzialmente salvavita e sulla possibilità di eseguirlo ad un piccolo costo⁶⁰.

L'intervallo QT nell'infarto del miocardio

Le prime osservazioni circa il ruolo dell'intervallo QT in una patologia cardiaca frequente quale l'infarto miocardico risalgono alla fine degli anni '70, quando Schwartz e Wolf⁶¹ individuarono una correlazione tra il valore dell'intervallo QT e la morte improvvisa in un gruppo di pazienti con pregresso infarto del miocardio. Schwartz e Wolf⁶¹ valutarono il comportamento dell'intervallo QT all'ECG di superficie di pazienti post-infartuali ed osservarono che, dopo un follow-up di 10 anni, i soggetti deceduti avevano un intervallo QT basale maggiore rispetto ai sopravvissuti. In particolare, nel gruppo di pazienti con QTc \geq 440 ms, il 77% dei soggetti morì improvvisamente ed il rischio di morte improvvisa risultò di 2.16 volte maggiore rispetto a coloro che avevano un intervallo QT nei limiti della norma⁶¹. La spiegazione di queste osservazioni risiede probabilmente nel fatto che l'ischemia miocardica induce un'eterogeneità nella durata del periodo refrattario tra differenti aree miocardiche e quindi un ritardo della ripolarizzazione ventricolare che si manifesta con prolungamento dell'intervallo QT; tale dispersione si associa ad un prolungamento della finestra temporale in cui il miocardio è più suscettibile a meccanismi pro-aritmici e, perciò, favorisce lo sviluppo di aritmie ventricolari maligne. Più recentemente è stato ipotizzato che l'intervallo QT potesse essere utile anche nella definizione del rischio di morte improvvisa in pazienti coronaropatici senza disfunzione ventricolare sinistra, categoria per cui ad oggi esistono pochi indicatori di rischio aritmico. Per valutare tale ipotesi è stata utilizzata la popolazione dello studio Ore-SUDS (Oregon Sudden Unexpected Death Study) che ha confermato come il prolungamento dell'intervallo QT rappresenti un fattore predittivo indipendente e fortemente indicativo di morte improvvisa in pazienti con patologia coronarica. Ore-SUDS ha individuato, quali determinanti principali del prolungamento dell'intervallo QT, il sesso femminile, il diabete mellito e l'utilizzo di farmaci noti per allungare il QT. In soggetti con patologia coronarica, l'incidenza di morte improvvisa è 5 volte maggiore in coloro che presentano intervallo QT prolungato rispetto a coloro che hanno valori nei limiti della norma⁶².

Una trattazione a parte merita la comparsa di onde T negative profonde, associate a franco prolungamento dell'intervallo QT e comparsa di TdP, che si può osservare durante la fase subacuta di un infarto del miocardio. Escluse cause acquisite (es. farmaci o squilibri elettrolitici) è importante tener presente che nel 15% circa dei casi è presente una sottostante

LQTS che non aveva dato segno di sé fino al momento dell'infarto⁶³. In questi casi è quindi importante raccogliere la storia personale e familiare ed eseguire una *screening* genetico sui principali geni alla base della LQTS. Infatti, l'identificazione di un difetto genetico consente l'individuazione e il trattamento precoce dei familiari anch'essi affetti e potenzialmente a rischio di aritmie ventricolari maligne⁶³. Nei casi in cui viene esclusa una mutazione alla base della LQTS, vi è comunque un substrato genetico predisponente. Infatti, nell'82% dei casi è presente la variante genetica comune (polimorfismo) K897T⁶³, in grado di aumentare di circa 8 volte il rischio di TdP nella fase subacuta di un infarto miocardico. Questo stesso polimorfismo, aveva dimostrato di essere un modificatore genetico del rischio aritmico nella LQTS⁶⁴. Questi dati, pertanto, non solo dimostrano un forte substrato genetico predisponente alla base dell'eccessivo prolungamento dell'intervallo QT e della comparsa di TdP durante la fase subacuta di un infarto del miocardio, ma rappresentano la prova che la LQTS costituisce un modello per lo studio delle basi genetiche della morte cardiaca improvvisa anche in patologie più comuni⁶³.

Test genetici nei casi di morte in culla e di torsione di punta post-infarto miocardico: indicazioni certe e possibili

In tutti quei casi in cui una sottostante LQTS potrebbe spiegare il fenotipo osservato (SIDS, eccessivo prolungamento del QT e TdP nella fase subacuta di un infarto del miocardio) va sicuramente effettuata un'accurata anamnesi personale e familiare ed una valutazione clinica cardiologica dei genitori (nel caso della SIDS) e dei familiari per evidenziare eventuali casi di LQTS nella famiglia. Se in un familiare viene diagnosticata una LQTS lo *screening* genetico va assolutamente effettuato; se la clinica dei familiari indagati è negativa lo *screening* genetico va considerato.

L'intervallo QT nella cardiomiopatia ipertrofica

Un recente studio ha mostrato come l'entità del prolungamento del QTc nei pazienti affetti da cardiomiopatia ipertrofica corredi con il grado di ipertrofia ed ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro⁶⁵. In particolare, la maggior parte dei pazienti con QTc >480 ms mostrava una forma di cardiomiopatia severa, con dispnea di classe NYHA mediamente superiore al momento della diagnosi, un maggior spessore massimo della parete miocardica sinistra e un maggior livello di ostruzione del tratto di efflusso ventricolare. Inoltre, in questi soggetti era più frequente il riscontro di un profilo di rischio tale da richiedere l'impianto di ICD in prevenzione primaria o secondaria, pur in assenza di differenze nelle percentuali di scariche appropriate tra soggetti con QTc ≤480 ms e QTc >480 ms^{65,66}. Nei pazienti con LQTS le alterazioni della ripolarizzazione ventricolare hanno un'origine specificamente elettrica, con conseguente maggior potenziale aritmogeno intrinseco; invece, nella cardiomiopatia ipertrofica il prolungamento del QT ha una genesi multifattoriale, derivante dall'ipertrofia, dalla disorganizzazione delle miofibrille e dal livello di ostruzione ventricolare sinistra⁶⁵. Pertanto, sebbene il prolungamento dell'intervallo QT nella cardiomiopatia ipertrofica non sembri associarsi a maggior rischio di morte improvvisa, appare prematuro considerare tale reperto come innocuo. Inoltre, nella gestione clinica di tali pazienti è indicata l'esecuzione di controlli elettrocardiografici regolari, e in coloro che presentano un intervallo QT prolungato appare prudente evitare l'assunzione di

farmaci in grado di allungare ulteriormente il QT e correggere prontamente eventuali disonie⁶⁵.

POLIMORFISMI, INTERVALLO QT E RISCHIO ARITMICO

Nelle differenti patologie illustrate il quadro clinico mostra una spiccata variabilità fenotipica, anche in portatori della stessa mutazione causa di malattia, suggerendo la presenza di altri fattori genetici modificanti il rischio aritmico. Per quanto riguarda la LQTS, la prima evidenza che un comune polimorfismo potesse modificare il rischio aritmico dei pazienti risale al 2005, quando il nostro gruppo ha dimostrato che il polimorfismo K897T nel gene *KCNH2* aggrava l'effetto funzionale di una mutazione del medesimo gene, provocando un fenotipo clinico molto severo⁶⁴. Dal 2006 alcuni studi condotti su popolazioni generali indipendenti hanno dimostrato l'associazione tra alcuni polimorfismi del gene *NOS1AP* e la durata dell'intervallo QT⁶⁷⁻⁶⁹, rendendo questo gene un candidato ideale come modificatore del rischio aritmico nella LQTS. Partendo da questi presupposti, abbiamo studiato una popolazione LQT1 omogenea per quanto riguarda la mutazione causa di malattia e abbiamo dimostrato che due polimorfismi di *NOS1AP* si associano non solo ad un prolungamento dell'intervallo QT, ma anche ad un raddoppio del rischio di arresto cardiaco e morte cardiaca improvvisa⁷⁰. Questi riscontri sono stati successivamente confermati in una popolazione LQTS eterogenea⁷¹. La definizione del ruolo esercitato da alcuni polimorfismi come modulatori del rischio aritmico nella LQTS ha aperto la strada a studi su questi modificatori genetici in condizioni cliniche più comuni. Paradigmatico a questo proposito è il dato relativo al polimorfismo K897T che aumenta di circa 8 volte il rischio di sviluppare TdP nei giorni seguenti ad un infarto miocardico acuto⁶³.

La miglior definizione dei fattori genetici modulanti la durata dell'intervallo QT ed il rischio aritmico assume notevole importanza, in quanto rappresenta il presupposto in base al quale le valutazioni genetiche potranno in futuro associarsi a quelle cliniche per una migliore stratificazione del rischio aritmico individuale, sia in pazienti LQTS, che in pazienti con patologie cardiache più comuni che, ci auguriamo, nella popolazione generale.

CONCLUSIONI

L'intervallo QT è un semplice parametro elettrocardiografico che non va mai sottovalutato nella valutazione clinica di un soggetto, sia esso un atleta che fa una visita per idoneità agonistica o un paziente che fa un ECG preoperatorio o un soggetto che giunge alla nostra attenzione per sincope. Non esiste una derivazione magica in cui il QT va misurato, né una tipologia di ECG (es. a riposo, durante varie fasi del test ergometrico, durante l'Holter delle 24h). Gli ECG vanno sempre valutati nel loro complesso e la derivazione che appare più anomala va misurata. In caso di alterazioni dell'intervallo QT la causa va ricercata e trovata e non semplicemente supposta.

Queste parole conclusive sembrano banali ovvietà ma queste ovvietà avrebbero salvato la vita a una serie di ragazzi, di cui conosciamo solo le foto, le storie riportate dai loro genitori e gli ECG francamente patologici, ma purtroppo non "nella classica D2" e non in tutti gli ECG.

A questi ragazzi e alle loro famiglie vorremmo dedicare questo lavoro.

RIASSUNTO

Negli ultimi 40 anni sono stati fatti degli enormi progressi nella comprensione del ruolo dell'intervallo QT e delle sue basi genetiche nel determinare il rischio di morte cardiaca improvvisa in diversi contesti clinici.

La nostra rassegna presenterà una prima parte molto pratica riguardante le tecniche di misurazione del QT e le metodiche di correzione per la frequenza cardiaca. Successivamente verranno esaminate le patologie nelle quali l'intervallo QT è il principale determinante nella diagnosi quali la sindrome del QT lungo e la sindrome del QT corto. Inoltre, discuteremo del ruolo delle alterazioni della ripolarizzazione ventricolare nella patogenesi della sindrome della morte in culla, con particolare attenzione al ruolo preventivo

dell'ECG neonatale. Il valore prognostico dell'intervallo QT verrà trattato anche nel contesto di patologie cardiache più comuni quali l'infarto del miocardio e la cardiomiopatia ipertrofica, alla luce delle recenti evidenze emerse. Infine, tratteremo le future prospettive cliniche derivanti dalle moderne tecniche di biologia molecolare tese alla ricerca di fattori genetici in grado di modulare il rischio aritmico individuale.

Parole chiave. Genetica; Infarto miocardico; Morte cardiaca improvvisa; Sindrome del QT lungo.

RINGRAZIAMENTI

Gli autori ringraziano Pinuccia De Tomasi per il supporto editoriale.

BIBLIOGRAFIA

- Fridericia LS. The duration of systole in the electrocardiogram of normal subjects and of patients with heart disease. *Acta Med Scand* 1920;53:469-86.
- Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ, Bengtson JR, Levy D. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1992;70:797-801.
- Hodges M, Salerno D, Erlie D. Bazett's QT correction reviewed. Evidence that a linear QT correction for heart rate is better. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:694.
- Bazett JC. An analysis of time relations of electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353-70.
- Crotti L, Dagradi F, Schwartz PJ. Long QT syndrome: from genetic basis to treatment. *Cardiogenetics* 2011;1:1-7.
- Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. QT interval: how to measure it and what is "normal". *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:333-6.
- Schwartz PJ, Periti M, Malliani A. The long Q-T syndrome. *Am Heart J* 1975;89:378-90.
- Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2009;120:1761-7.**
Primo lavoro in letteratura che attesta la prevalenza della LQTS basandosi su dati effettivi con l'analisi di oltre 40 000 ECG neonatali. In base ai dati ottenuti, si è potuto concludere che la prevalenza della LQTS è di circa 1/2000 soggetti.
- Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Aritmie cardiache rare dell'età pediatrica. *Clin Pediatr* 1963;45:656-83.
- Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. *J Ir Med Assoc* 1964;54:103-6.
- Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J* 1957;54:59-68.
- Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L, et al. The Jervell and Lange-Nielsen syndrome: natural history, molecular basis, and clinical outcome. *Circulation* 2006;113:783-90.
- Kapflinger JD, Tester DJ, Salisbury BA, et al. Spectrum and prevalence of mutations from the first 2500 consecutive unrelated patients referred for the FAMILION long QT syndrome genetic test. *Heart Rhythm* 2009;6:1297-303.
- Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, et al. $CA_v1.2$ calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell* 2004;119:19-31.
- Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet* 1999;354:1625-33.
- 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.
- Malfatto G, Beria G, Sala S, Bonazzi O, Schwartz PJ. Quantitative analysis of T wave abnormalities and their prognostic implications in the idiopathic long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:296-301.
- Crotti L, Celano G, Dagradi F, Schwartz PJ. Congenital long QT syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:18.
- Schwartz PJ, Malliani A. Electrical alternation of the T-wave: an experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the long Q-T syndrome. *Am Heart J* 1975;89:45-50.
- Schwartz PJ. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions. *Am Heart J* 1985;109:399-411.
- Schwartz PJ. The congenital long QT syndromes from genotype to phenotype: clinical implications. *J Intern Med* 2006;259:39-47.
- Schwartz PJ, Crotti L. QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome. *Circulation* 2011;124:2181-4.
- Liu JF, Jons C, Moss AJ, et al.; International Long QT Syndrome Registry. Risk factors for recurrent syncope and subsequent fatal or near-fatal events in children and adolescents with long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:941-50.
- Herardien MJ, Goosen A, Crotti L, et al. Does pregnancy increase cardiac risk for LQT1 patients with the KCNQ1-A341V mutation? *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1410-5.
- Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L. All LQT3 patients need an ICD: true or false? *Heart Rhythm* 2009;6:113-20.
- Chockalingam P, Crotti L, Giardengo G, et al. Not all beta-blockers are equal in the management of long QT syndrome types 1 and 2: higher recurrence of events under metoprolol. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2092-9.
- Vincent JM, Schwartz PJ, Denjoy I, et al. High efficacy of beta-blockers in long-QT syndrome type 1: contribution of noncompliance and QT-prolonging drugs to the occurrence of beta-blocker treatment "failures". *Circulation* 2009;119:215-21.
- Moss AJ, Zareba W, Schwarz KQ, Rosero S, McNitt S, Robinson JL. Ranolazine shortens repolarization in patients with sustained inward sodium current due to type-3 long-QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:1289-93.
- Schwartz PJ. Pharmacological and non-pharmacological management of the congenital long QT syndrome: the rationale. *Pharmacol Ther* 2011;131:171-7.
- Odero A, Bozzani A, De Ferrari GM, Schwartz PJ. Left cardiac sympathetic denervation for the prevention of life-threatening arrhythmias: the surgical supraclavicular approach to cervicothoracic sympathectomy. *Heart Rhythm* 2010;7:1161-5.
- Collura CA, Johnson JN, Moir C, Ackerman MJ. Left cardiac sympathetic denervation for the treatment of long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia using video-assisted thoracic surgery. *Heart Rhythm* 2009;6:752-9.
- Schwartz PJ, Priori SG, Cirrone M, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. *Circulation* 2004;109:1826-33.
- Zareba W, Moss AJ, Daubert JP, Hall WJ, Robinson JL, Andrews M. Implantable cardioverter defibrillator in high-risk long QT syndrome patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:337-41.
- Schwartz PJ, Spazzolini C, Priori SG,**

- et al. Who are the long-QT syndrome patients who receive an implantable cardioverter-defibrillator and what happens to them? Data from the European Long-QT Syndrome Implantable Cardioverter-Defibrillator (LQTS ICD) Registry. *Circulation* 2010;122:1272-82. I dati del registro europeo della LQTS mostrano un utilizzo improprio ed eccessivo del defibrillatore in pazienti LQTS. Alla luce dei dati di questo lavoro si forniscono precise indicazioni per individuare i pazienti che potranno realmente beneficiare dell'impianto di defibrillatore.**
35. Schwartz PJ, Crotti L. Long QT and short QT syndromes. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside*. 6th edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2012. In press.
36. Gussak I, Brugada P, Brugada J, et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology* 2000;94:99-102.
37. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, et al. Short QT syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation* 2003;108:965-70.
38. 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.
39. Maury P, Extramiana F, Sbragia P, et al. Short QT syndrome. Update on a recent entity. *Arch Cardiovasc Dis* 2008;101:779-86.
40. 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.
41. Bellocq 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.
42. 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.
43. 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.
44. Gollob MH, Redpath CJ, Roberts JD. The short QT syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:802-12.
45. 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.
46. Schimpf R, Wolpert C, Bianchi F, et al. Congenital short QT syndrome and implantable cardioverter defibrillator treatment: inherent risk for inappropriate shock delivery. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:1273-7.
47. Patel C, Antzelevitch C. Pharmacological approach to the treatment of long and short QT syndromes. *Pharmacol Ther* 2008;118:138-51.
48. Hong K, Bjerregaard P, Gussak I, Brugada R. Short QT syndrome and atrial fibrillation caused by mutation in KCNH2. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:394-6.
49. Goldenberg I, Horr S, Moss AJ, et al. Risk for life-threatening cardiac events in patients with genotype-confirmed long-QT syndrome and normal-range corrected QT intervals. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:51-9.
50. Schwartz PJ. Cascades or waterfalls, the cataracts of genetic screening are being opened on clinical cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2577-9.
51. El-Sherif N, Turitto G. Electrolyte disorders and arrhythmogenesis. *Cardiol J* 2011;18:233-45.
52. Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart* 2003;89:1363-72.
53. Insolia R, Ghidoni A, Dossena C, Mastantuono E, Schwartz PJ. Sudden infant death syndrome and cardiac channelopathies: from mechanisms to prevention of avoidable tragedies. *Cardiogenetics* 2011;1(Suppl 1):28-34.
54. Schwartz PJ. Cardiac sympathetic innervation and the sudden infant death syndrome. A possible pathogenetic link. *Am J Med* 1976;60:167-72.
55. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, et al. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:1709-14.
56. Schwartz PJ, Priori SG, Dumaine R, et al. A molecular link between the sudden infant death syndrome and the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2000;343:262-7.
57. Arnestad M, Crotti L, Rognum TO, et al. Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation* 2007;115:361-7.
58. Quaglini S, Rognoni C, Spazzolini C, Priori SG, Mannarino S, Schwartz PJ. Cost-effectiveness of neonatal ECG screening for the long QT syndrome. *Eur Heart J* 2006;27:1824-32.
59. Schwartz PJ, Garson A Jr, Paul T, Stramba-Badiale M, Vetter VL, Wren C. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram: a task force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2002;23:1329-44.
60. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M. Repolarization abnormalities in the newborn. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010;55:539-43.
61. Schwartz PJ, Wolf S. QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1978;57:1074-7.
62. Chugh SS, Reinier K, Singh T, et al. Determinants of prolonged QT interval and their contribution to sudden death risk in coronary artery disease: the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *Circulation* 2009;119:663-70.
63. Crotti L, Hu D, Barajas-Martinez H, et al. **Torsades de pointes following acute myocardial infarction: evidence for a deadly link with a common genetic variant. *Heart Rhythm* 2012;9:1104-12.**
- La variante K897T del gene *KCNH2* ha una frequenza di circa il 30% nella popolazione generale ed è in grado di modificare in senso peggiorativo il fenotipo di pazienti con LQTS. Recentemente, si è evidenziato il ruolo di tale variante nell'aumentare di 8 volte il rischio di torsioni di punta nella fase subacuta dell'infarto del miocardio.**
64. Crotti L, Lundquist AL, Insolia R, et al. KCNH2-K897T is a genetic modifier of latent congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2005;112:1251-8.
65. Johnson JN, Grifoni C, Bos JM, et al. Prevalence and clinical correlates of QT prolongation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2011;32:1114-20.
66. Maron BJ, Leyhe MJ 3rd, Casey SA, et al. Assessment of QT dispersion as a prognostic marker for sudden death in a regional nonreferred hypertrophic cardiomyopathy cohort. *Am J Cardiol* 2001;87:114-5.
67. Arking DE, Pfeufer A, Post W, et al. A common genetic variant in the NOS1 regulator NOS1AP modulates cardiac repolarization. *Nat Genet* 2006;38:644-51.
68. Arnoudse AJ, Newton-Cheh C, de Bakker PI, et al. Common NOS1AP variants are associated with a prolonged QTc interval in the Rotterdam Study. *Circulation* 2007;116:10-6.
69. Kao WH, Arking DE, Post W, et al. Genetic variations in nitric oxide synthase 1 adaptor protein are associated with sudden cardiac death in US white community-based populations. *Circulation* 2009;119:940-51.
70. Crotti L, Monti MC, Insolia R, et al. **NOS1AP is a genetic modifier of the long-QT syndrome. *Circulation* 2009;120:1657-63.**
- Il gene *NOS1AP* è un modificatore genetico del rischio aritmico nella LQTS. Due polimorfismi di questo gene hanno dimostrato di raddoppiare il rischio di arresto cardiaco/morte cardiaca improvvisa in portatori della stessa mutazione causa di malattia.**
71. Tomas M, Napolitano C, De Giuli, et al. Polymorphisms in the NOS1AP gene modulate QT interval duration and risk of arrhythmias in the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2745-52.