

Διαυλοπάθειες: Αιτιοπαθογένεια, Διάγνωση, Αντιμετώπιση

ΣΤΥΛΙΑΝΟΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΪΔΗΣ,¹
ΜΑΤΘΑΙΟΣ ΔΙΔΑΓΓΕΛΟΣ,²
ΙΩΑΝΝΗΣ ΤΖΙΑΤΖΙΟΣ,³
ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΚΑΡΒΟΥΝΗΣ⁴

¹Ηλεκτροφυσιολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ,
²Καρδιολόγος, ³Καρδιολόγος,
⁴Καθηγητής Καρδιολογίας

Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική,
Π.Γ.Ν. Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Λέξεις Ευρητηρίου:

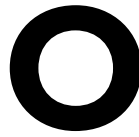
Διαυλοπάθειες, Αιφνίδιος θάνατος, Αρρυθμίες

Στυλιανός Παρασκευαΐδης

Ηλεκτροφυσιολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική,
Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ
Κυριακίδη 1, Τ.Κ.: 54636, Θεσσαλονίκη
Τηλ. +30 6977 299070
E-mail: stparask@otenet.gr



αιφνίδιος θάνατος (ΑΘ) ορίζεται ως ένα μη-τραυματική αιτιολογία, απρόσμενο θανατηφόρο συμβάν, το οποίο συμβαίνει εντός μίας ώρας από την έναρξη των συμπτωμάτων σε ένα φαινομενικά υγιές άτομο.¹

Περίπου το 85% των ΑΘ είναι καρδιακής αιτιολογίας και ο όρος αιφνίδιος καρδιακός θάνατος (ΑΚΘ) χρησιμοποιείται: α) όταν υπάρχει ήδη διαγνωσμένη μία συγγενής ή επίκτητη καρδιολογική πάθηση, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα, β) όταν η νεκροψία αποκαλύψει μία καρδιακή ή αγγειακή ανωμαλία που μπορεί να προκάλεσε το συμβάν ή γ) όταν δεν εντοπισθεί κατά τη νεκροψία καμία εμφανής εξωκαρδιακή πάθηση που να μπορεί να προκάλεσε το θάνατο και αυτός να αποδοθεί σε πιθανό αρρυθμιολογικό συμβάν! Ο κίνδυνος ΑΚΘ είναι υψηλότερος στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες και αυξάνεται επίσης με την πρόοδο της ηλικίας, κυρίως λόγω της υψηλότερης συχνότητας της στεφανιαίας νόσου σε μεγαλύτερες ηλικίες. Η συχνότητα του ΑΚΘ στο γενικό πληθυσμό υπολογίζεται στο 6,68/100.000 ανθρωπο-έτη στους άνδρες και σε 1,40/100.000 στις γυναίκες, ενώ στα νεαρότερα άτομα κυμαίνεται μεταξύ 0,46-3,7/100.000.¹ Η πλειονότητα των ΑΚΘ στα άτομα >40 ετών οφείλεται σε στεφανιαία νόσο, ενώ σε ηλικίες <35 ετών κυριαρχούν τα αρρυθμιολογικά σύνδρομα, που είτε συνοδεύονται με δομικές καρδιακές αλλοιώσεις (μυοκαρδιοπάθειες) είτε εμφανίζονται σε μία δομικά φυσιολογική καρδιά (διαυλοπάθειες). Οι διαυλοπάθειες χαρακτηρίζονται από την εμφάνιση κακοήθων αρρυθμιών σε μία δομικά φυσιολογική καρδιά λόγω γενετικών αλλαγών στους διαύλους ιόντων ή στις σχετιζόμενες με αυτούς πρωτεΐνες.² Σ' αυτές περιλαμβάνονται το σύνδρομο Brugada, το σύνδρομο μακρού QT διαστήματος (long QT syndrome-LQTS), το σύνδρομο βραχέος QT διαστήματος (short QT syndrome-SQTS), η κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia - CPVT) και το σύνδρομο πρώιμης επαναπόλωσης (early repolarization syndrome - ERS).² Φαίνεται ότι περίπου το 30% των περιπτώσεων «αρνητικής» νεκροψίας στα άτομα <15 ετών ο ΑΘ θα μπορούσε να αποδοθεί σε μεταλλάξεις γονιδίων που ελέγχουν διαύλους ιόντων.³ Οι τεχνολογικές εξελίξεις στον τομέα της γενετικής έδωσαν τη δυνατότητα για την ταυτοποίηση πληθώρας γονιδίων που σχετίζονται με τον ΑΚΘ, έτσι ώστε ο γονιδιακός έλεγχος να ενσωματώνεται σιγά-σιγά στην κλινική πρακτική υποβοηθώντας τη διάγνωση και ταυτοποιώντας την αιτία σε πολλές περιπτώσεις.²

Παθοφυσιολογία

Η καρδιά αποτελεί μία ηλεκτρομηχανική αντλία, ενεργοποιούμενη ηλεκτρικά μέσω του δυναμικού δράσης, το οποίο δημιουργείται και διαδίδεται μεταξύ των μυοκυττάρων, οδηγώντας σε εναλλασ-

σόμενες περιόδους μυϊκής σύσπασης (συστολή) και χάλασης (διαστολή). Το δυναμικό δράσης δημιουργείται με την μετακίνηση ιόντων διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης. Αυτή η μετακίνηση καθίσταται εφικτή μέσω της λειτουργίας των διαύλων ιόντων που επιτρέπουν την είσοδο Na^+ και Ca^{2+} μέσα στο κύτταρο (εκπόλωση) και την έξοδο ιόντων K^+ (επαναπόλωση), δημιουργώντας ηλεκτρικές διαφορές μεταξύ ενδοκυττάριου και εξωκυττάριου περιβάλλοντος. Η γονιδιακή έκφραση και οι ιδιότητες των διαύλων ιόντων παρουσιάζουν μοναδικά χαρακτηριστικά σε κάθε μυοκαρδιακή περιοχή οδηγώντας σε διάδοση της ηλεκτρικής δραστηριότητας προς μία κατεύθυνση.⁴ Οι αλλαγές στους διαύλους ιόντων και κατ' επέκταση στο δυναμικό δράσης, στο συγχρονισμό και στη διάδοση του ηλεκτρικού ερεθίσματος προδιαθέτουν σε κακοήθεις αρρυθμίες. Υπεύθυνες για τέτοιου είδους αλλαγές είναι οι μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν τους ίδιους τους διαύλους ή πρωτεΐνες που σχετίζονται με τη λειτουργία τους και μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα τον ΑΚΘ, ταξινομούμενες ως παθήσεις υπό τον γενικό όρο διαυλοπάθειες.

Σύνδρομο Brugada

Εισαγωγή

Ο όρος «σύνδρομο Brugada» χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1996 για να περιγράψει μία νοσολογία κατάσταση με «αποκλεισμό δεξιού σκέλους, εμμένουσα ανάσπαση του ST διαστήματος» και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο.⁶ Ο επιπολασμός του κυμαίνεται από 5-20/10.000 άτομα, με τους άνδρες να το εμφανίζουν συχνότερα σε σχέση με τις γυναίκες σε αναλογία 3:1, πιθανόν λόγω ορμονικών επιδράσεων. Παρουσιάζει επίσης μεγάλες διαφορές ανάλογα με την εθνικότητα και τη γεωγραφική περιοχή.⁷ Στη νοτιο-ανατολική Ασία για παράδειγμα αποτελεί τη δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου σε νεαρούς άνδρες μετά από τα αυτοκινητιστικά δυστυχήματα, με αναλογία ανδρών προς γυναίκών 9:1.⁸ Η πρώτη εκδήλωση της νόσου συμβαίνει συνήθως κατά την διάρκεια της ανάπαυσης ή του ύπνου πιθανώς λόγω της αυξημένης διέγερσης του παρασυμπαθητικού. Ο φαινότυπος εξαρτάται επίσης από την ηλικία, με τους ενήλικες να εμφανίζουν περισσότερες διαταραχές σε σχέση με τους εφήβους, ενώ στα παιδιά

είναι πολύ σπάνιο, γεγονός που αποδίδεται στα διαφορετικά επίπεδα τεστοστερόνης.⁹

Κλινική εικόνα και διάγνωση

Το σύνδρομο Brugada χαρακτηρίζεται από ανάσπαση του ST διαστήματος στις απαγωγές V1-V3 του ΗΚΓ. Μπορεί να ευθύνεται για το 4-12% όλων των αιφνιδίων θανάτων και μέχρι και το 20% των αιφνιδίων θανάτων με δομικά φυσιολογική καρδιά.¹⁰ Η διάγνωση βασίζεται σε κλινικά και ΗΚΓφικα χαρακτηριστικά, αλλά η ατελής διεισδυτικότητα και οι δυναμικές αλλαγές στο ΗΚΓ καθιστούν πολλές φορές δύσκολη τη διάγνωση. Έτσι οι ασθενείς μπορεί να είναι τελείως ασυμπτωματικοί ή να εκδηλώσουν πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία/ κοιλιακή μαρμαρυγή/ αιφνίδιο θάνατο, με τον τελευταίο να αποτελεί συχνά και την πρώτη εκδήλωση της νόσου.⁶ Τα αρχικά κριτήρια «εμμένουσα ανάσπαση του ST διαστήματος και αποκλεισμός δεξιού σκέλους» δεν είναι πλέον απαραίτητο να συνυπάρχουν για να τεθεί η διάγνωση. Τρεις μορφολογίες ΗΚΓ έχουν περιγραφεί και αναφέρονται ως τύπου-1, τύπου-2 και τύπου-3, με βάση το πρότυπο που δημιουργείται στις απαγωγές V1-V2. Το ΗΚΓ τύπου-1 χαρακτηρίζεται από ανάσπαση του ST διαστήματος $\geq 2\text{mm}$ με «κυρτή (coved)» μορφολογία ακολουθούμενη από αρνητικό κύμα T, με ελάχιστη ή και καθόλου ισοηλεκτρική γραμμή μεταξύ τους. Τα ΗΚΓ τύπου-2 και τύπου-3 χαρακτηρίζονται από ανάσπαση του ST διαστήματος με «μορφολογία σέλας (saddle-back)», η οποία είναι $\geq 2\text{mm}$ στο τύπου-2 και $< 2\text{mm}$ στο τύπου-3 (Εικόνα 1).⁸ Η ΗΚΓφική διάγνωση τίθεται όταν παρατηρείται ΗΚΓ τύπου-1 είτε αυτόματα είτε μετά από χορήγηση (σε ΗΚΓ τύπου-2 ή τύπου-3) ανταγωνιστών των διαύλων νατρίου/ κατηγορία I αντιαρρυθμικών (ασμαλίνη, φλεκαϊνίδη, προκαϊναμίδη) σε μία τουλάχιστον προκάρδια απαγωγή V1 ή V2, η οποία είναι τοποθετημένη είτε στην κανονική της θέση (4° μεσοπλεύριο διάστημα) είτε υψηλότερα (μέχρι και το 2° μεσοπλεύριο διάστημα).⁷ Αξίζει να σημειωθεί ότι ΗΚΓ τύπου-1 μπορεί να παρατηρηθεί μέχρι και στο 25% των φυσιολογικών ατόμων και το οποίο επανέρχεται σε φυσιολογική μορφολογία με την πάροδο του χρόνου. Επομένως η κλινική διάγνωση του συνδρόμου Brugada τίθεται με την παρουσία ΗΚΓ τύπου-1 και οποιοδήποτε από τα ακόλουθα κλινικά χαρακτηριστικά: καταγεγραμμένη κοιλιακή μαρμαρυγή, πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία, προκλιπτή κοιλιακή

Εικόνα 1: ΗΚΓ τύπου 1, 2 και 3 σε σύνδρομο Brugada.

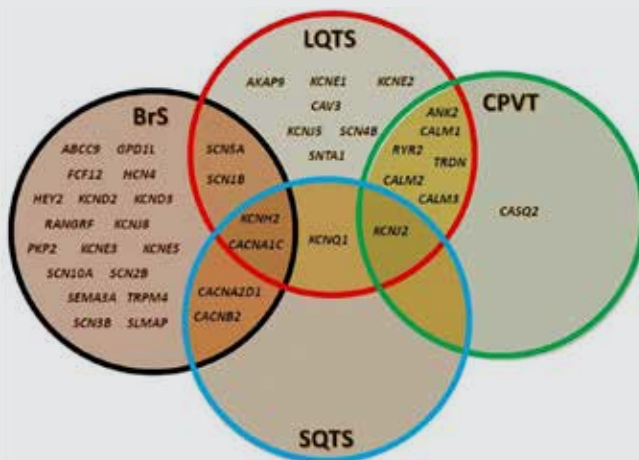


ταχυκαρδία σε ηλεκτροφυσιολογική μελέτη (ΗΦΜ), οικογενειακό ιστορικό ΑΚΘ σε ηλικία <45 ετών, παθολογικό ΗΚΓ σε μέλη της οικογένειας, ανεξήγητη συγχοπή, αγωνιώδης νυκτερινή αναπνοή.¹⁰

Γενετική

Το σύνδρομο Brugada είναι μία διαυλοπάθεια κληρονομούμενη με τον αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο κληρονομικότητας. Η πρώτη μετάλλαξη που συσχετίστηκε με αυτό εντοπίστηκε στο γονίδιο SCN5A, που κωδικοποιεί την α-υπομονάδα του καρδιακού διαύλου νατρίου, Nav1.5.¹¹ Έκτοτε έχουν περιγραφεί >450 μεταλλάξεις σε 24 γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες των διαύλων νατρίου, καλίου και ασβεστίου (Εικόνα 2).²

Εικόνα 2: Γονίδια στα οποία έχουν περιγραφεί μεταλλάξεις που σχετίζονται με τις διαυλοπάθειες

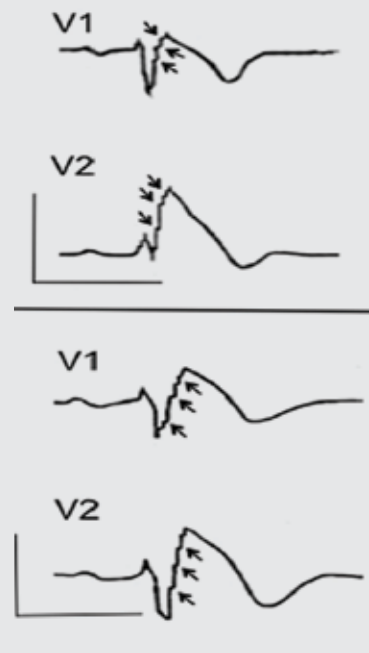


(BrS: σύνδρομο Brugada, LQTS: σύνδρομο μακρού QT διαστήματος, SQTS: σύνδρομο βραχέος QT διαστήματος, CPVT: κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία).²

Πρόγνωση και διαστρωμάτωση κινδύνου

Διάφορες κλινικές μεταβλητές φαίνεται ότι μπορούν να προβλέψουν την κακή πρόγνωση σε ασθενείς με σύνδρομο Brugada. Ο υψηλότερος κίνδυνος υποτροπής καρδιακής ανακοπής υπάρχει σε άτομα που έχουν επιβιώσει ενός πρώτου επεισοδίου κοιλιακής μαρμαρυγής και οι οποίοι θα πρέπει να λάβουν εμφυτεύσιμο απινιδωτή (ICD) ανεξαρτήτως της παρουσίας ή όχι άλλων παραγόντων κινδύνου.¹⁰ Επίσης, τα άτομα με συγχοπικά επεισόδια και αυτόματο ΗΚΓ Brugada τύπου-1 (χωρίς δηλαδή την παρουσία παραγόντων που μπορεί να το προκαλέσουν π.χ. πυ-

Εικόνα 3: Κατακερματισμένα QRS συμπλέγματα



ρετός ή φάρμακα) ή σε συνδυασμό με παρουσία πρώιμης επαναπόλωσης στις κατωτεροπλάγιες απαγωγές στο ΗΚΓ εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο καρδιακών αρρυθμιών. Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι η παρουσία κατακερματισμένων QRS συμπλεγμάτων στο ΗΚΓ (Εικόνα 3), οι δυναμικές αλλαγές στην εμφάνιση διακριτών κυμάτων J ή στην ανύψωση του διαστήματος ST, η κοιλιακή ανερέθιστη περίοδος < 200ms, το άρρεν φύλο, ενώ η αξία της ΗΦΜ είναι αμφιλεγόμενη.^{12,13}

Θεραπευτικές επιλογές (Εικόνα 4)

Η μόνη αποδεδειγμένα αποτελεσματική θεραπευτι-

Εικόνα 4: Θεραπευτικές επιλογές στο σύνδρομο Brugada¹

Συστάσεις	Class ^a	Level ^b
Σε όλους τους ασθενείς με διάγνωση συνδρόμου Brugada συστήνονται οι ακόλουθες αλλαγές τρόπου ζωής: α. Αποφυγή φαρμάκων τα οποία μπορεί να επάγουν ανάσπαση του ST διαστήματος στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές (https://www.brugadadrugs.org/). β. Αποφυγή υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ και λήψης μεγάλων γευμάτων. γ. Άμεση αντιμετώπιση πυρετικής κίνησης με χορήγηση αντιπυρετικών φαρμάκων.	I	C
Η εμφύτευση ICD συστήνεται σε ασθενείς με διάγνωση συνδρόμου Brugada: α. Οι οποίοι είναι επιζησαντες αναταχθείσας καρδιακής ανακοπής και / ή β. Στους οποίους έχει καταγραφεί αυτόματη εμμένουσα VT.	I	C
Η εμφύτευση ICD πρέπει να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς με τύπου 1 ΗΚΓφική μορφολογία και ιστορικό συγκοπής.	IIa	C
Η χορήγηση κινιδίνης ή η ισοπροτερενόλη πρέπει να ληφθεί υπόψη στην αντιμετώπιση της ηλεκτρικής θύελλας.	IIa	C
Η χορήγηση κινιδίνης πρέπει να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς υποψήφιους για εμφύτευση ICD αλλά παρουσιάζουν αντένδειξη ή την αρνούνται καθώς και σε ασθενείς που απαιτούν αντιμετώπιση υπερκοιλιακών αρρυθμιών.	IIa	C
Η εμφύτευση ICD μπορεί να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς με διάγνωση συνδρόμου Brugada οι οποίοι αναπτύσσουν VT κατά τη διάρκεια πρωτοκόλλου κοιλιακής διέγερσης (PVS) με 2 ή 3 έκτακτες συστολές σε 2 περιοχές.	IIb	C
Η κατάλυση με καθετήρα μπορεί να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς με ιστορικό επεισοδίων ηλεκτρικής θύελλας ή επαναλαμβανόμενων δόκιμων ICD εκφορτίσεων.	IIb	C

κή επιλογή για την πρόληψη του ΑΚΘ σε ασθενείς με σύνδρομο Brugada είναι ο ICD, με τα όποια μειονεκτήματα και επιπλοκές μπορεί να έχει η εμφύτευση της συσκευής ειδικά σε νέα και δραστήρια άτομα.

Εικόνα 5: Διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου μακρού QT (LQTS)¹

Συστάσεις	Class ^a	Level ^b
LQTS διαγιγνώσκεται είτε - σε ανεύρεση QTc ≥480 ms, σε επαναλαμβανόμενα ΗΚΓ 12 απαγωγών είτε - σε LQTS διαστρωμάτωση κινδύνου >3.	I	C
LQTS διαγιγνώσκεται σε παρουσία επιβεβαιωμένης νοσογόνου LQTS μετάλλαξης, ανεξάρτητα από τη διάρκεια του QT διαστήματος.	I	C
Η ΗΚΓφική διάγνωση του LQTS πρέπει να ληφθεί υπόψη σε παρουσία QTc ≥460 ms ,σε επαναλαμβανόμενα ΗΚΓ 12 απαγωγών, σε ασθενείς με ανεξήγητο συγκοπτικό επεισόδιο και ταυτόχρονη απουσία δευτεροπαθών αιτιών παράτασης QT.	IIa	C

Οι ασυμπτωματικοί ασθενείς με σύνδρομο Brugada δεν θα πρέπει να οδηγούνται σε εμφύτευση ICD επειδή ο κίνδυνος για θανατηφόρα συμβάματα είναι πολύ μικρός.^{1,9} Η φαρμακευτική θεραπεία περιλαμβάνει την ισοπροτερενόλη (αυξάνει το ρεύμα των L-type διαύλων ασβεστίου και μπορεί να φανερί χρήσιμη στην ηλεκτρική θύελλα λόγω του συνδρόμου) και την κινιδίνη (αντιαρρυθμικό κατηγορίας Ia, χρήσιμη για την πρόληψη της κοιλιακής μαρμαρυγής και την καταστολή άλλων κοιλιακών αρρυθμιών).^{1,9} Τέλος η κατάλυση με υψίσυχο ρεύμα περιοχών κοιλιακών εκτάκτων συστολών που εισάγουν κοιλιακή ταχυκαρδία (VT) ή κοιλιακή μαρμαρυγή (VF) μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη κοιλιακής μαρμαρυγής, συγκοπής ή του ΑΚΘ σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών πολύ υψηλού κινδύνου.^{1,9} Η κατάλυση του υποστρώματος (επικαρδιακά στο χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας σε περιοχές με όψιμα δυναμικά και κατακερματισμένα διπολικά ηλεκτρογράμματα) μπορεί να οδηγήσει σε εξάλειψη των ανασπάσεων του ST διαστήματος στις προκάρδιες απαγωγές και πρόληψη του ΑΚΘ.^{13,14}

Σύνδρομο μακρού QT (Long QT Syndrome)

Εισαγωγή

Το σύνδρομο μακρού QT μπορεί να είναι συγγενές

Εικόνα 6: Υπολογισμός risk score για το σύνδρομο μακρού QT (LQTS).¹⁹

ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ¹	Πόντοι
A. QTc ² : ≥480 msec 460-470 msec 450 msec (σε άνδρες)	3 2 1
B. Πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία-torsades de pointes ⁴	2
Γ. Ανάστροφα κύματα T	1
Δ. Κομβωμένα (notched) κύματα T σε 3 απαγωγές	1
Ε. Χαμηλή καρδιακή συχνότητα για την ηλικία ³	0,5
ΑΤΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ	
A. Συγκοπή ⁴ : • Σε άσκηση • Σε ηρεμία	2 1
B. Συγγενής κώφωση	0,5
ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ⁵	
A. Μέλη της οικογένειας με οριστική ⁶ διάγνωση LQTS	1 0,5
B. Ανεξήγητος αιφνίδιος καρδιακός θάνατος σε άτομα του άμεσου οικογενειακού περιβάλλοντος, κάτω των 30 ετών	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Σε απουσία λήψης φαρμάκων ή διαταραχών που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τα συγκεκριμένα ΗΚΓφικά χαρακτηριστικά. 2. Υπολογιζόμενο με βάση την εξίσωση του Bazett's ($QTc (Bazett) = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$). Καρδιακή συχνότητα ηρεμίας κάτω από το δεύτερο εκατοστημόριο για την ηλικία του ασθενούς 3. Αμοιβαία αποκλειόμενα 4. Το ίδιο μέλος της οικογένειας δεν μπορεί να υπολογίζεται για τις επιλογές A και B 5. Οριστική διάγνωση LQTS τίθεται σε score ≥4 	
<p>Συσχέτιση Score με πιθανότητα ύπαρξης LQTS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 1: χαμηλή πιθανότητα • 2-3: ενδιάμεση πιθανότητα • ≥ 4: υψηλή πιθανότητα 	

ή επίκτητο. Το συγγενές οφείλεται σε μεταλλάξεις γονιδίων που κωδικοποιούν διαύλους ιόντων και τις σχετιζόμενες με αυτούς πρωτεΐνες, ενώ το επίκτητο είναι αποτέλεσμα της δράσης φαρμάκων ή ηλεκτρολυτικών διαταραχών (υποκαλιαιμία, υπασβεστιαιμία, υπομαγνησισαιμία).¹⁵ Σ' αυτό περιλαμβάνονται και τα σύνδρομα Jervell-Lange-Nielsen (LQTS με κώφωση) και Romano-Ward (LQTS χωρίς κώφωση).¹⁶ Ο επιπολασμός υπολογίζεται στο 1/5.000 έως 1/20.000 άτομα του γενικού πληθυσμού, στα βρέφη όμως φαίνεται ότι είναι υψηλότερος στο 1/2.000.¹⁵ Το φύλο αποτελεί έναν κύριο παράγοντα που κα-

θορίζει την πορεία και τις κλινικές εκδηλώσεις του LQTS. Παρόλο που η διάρκεια του διαστήματος QT είναι περίπου η ίδια στα μικρά αγόρια και κορίτσια, οι διαφορές αρχίζουν να φαίνονται στην εφηβεία με τα αγόρια να διατηρούν ένα βραχύτερο QT διάστημα. Στο συγγενές LQTS οι γυναίκες έχουν πιο παρατεταμένο QT διάστημα σε σχέση με τους άνδρες, γι' αυτό και διαγιγνώσκονται συχνότερα παρά την ισομερή κατανομή της πάθησης μεταξύ των δύο φύλων. Παραδόξως η πιθανότητα για καρδιακό σύμβαμα είναι μεγαλύτερη στα αγόρια μέχρι και την ηλικία των 15 ετών, αλλά ελαττώνεται στην εφηβεία. Οι φυλετικές ορμόνες παίζουν σημαντικό ρόλο σ' αυτές τις διαφοροποιήσεις. Οι διάφορες φάσεις του εμμηνορυσιακού κύκλου, η κύηση και η λοχεία σχετίζονται με αλλαγές στη διάρκεια του QT διαστήματος και την πιθανότητα για εκδήλωση πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας στους ασθενείς αυτούς. Εντούτοις το πρώτο καρδιακό σύμβαμα είναι θανατηφόρο συχνότερα στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες. Τέλος, οι γυναίκες είναι πιο ευάλωτες σε σχέση με τους άνδρες στην εκδήλωση αρρυθμιών μετά από έκθεση σε φαρμακευτικά σκευάσματα που παρατείνουν το QT διάστημα.^{17,18}

Κλινική εικόνα και διάγνωση

Με βάση τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2015, η διάγνωση του LQTS γίνεται με βάση την Εικόνα 5.¹

Ο υπολογισμός του risk score για το LQTS περιγράφηκε το 1993 και βασίζεται στην Εικόνα 6.¹⁹

Φυσικά θα πρέπει να αποκλειστούν δευτεροπαθείς αιτίες παράτασης του QT διαστήματος, όπως φάρμακα, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, επίκτητες καρδιακές παθήσεις και διατροφικές διαταραχές. Επίσης η παράταση του QT διαστήματος μπορεί να μην είναι πάντοτε εμφανής (20-25% των ατόμων με LQTS έχουν φυσιολογικό διάστημα QT), μπορεί όμως να υπάρχει διαταραγμένη ΗΚΓφικη μορφολογία της επαναπόλωσης, η οποία μερικές φορές είναι και ειδική για μια συγκεκριμένη γονιδιακή μετάλλαξη.¹⁹

Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν τα αρρυθμολογικά συμβάματα και κυρίως την πολύμορφη «ριπιδοειδή» κοιλιακή ταχυκαρδία (torsades de pointes) που οδηγεί σε κοιλιακή μαρμαρυγή και έχει ως αποτέλεσμα τη συγκοπή και την καρδιακή ανακοπή ή ΑΚΘ.⁹

Γενετική

Μέχρι σήμερα έχουν εντοπισθεί μεταλλάξεις σε 19 γονίδια υπεύθυνα για το LQTS (Εικόνα 2). Τα περισσότερα κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο κληρονομικότητας, ένα με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο και δύο γονίδια κληρονομούνται και με τους δύο τρόπους. Τα τρία κύρια γονίδια είναι τα KCNQ1-LQT1 (δίαυλοι καλίου), KCNH2-LQT2 (δίαυλοι καλίου), SCN5A-LQT3 (δίαυλοι νατρίου) και οι μεταλλάξεις σε αυτά αφορούν το 75% των περιπτώσεων κλινικής διάγνωσης LQTS (Εικόνα 7).

Θεραπευτικές επιλογές

Οι θεραπευτικές επιλογές στο LQTS περιλαμβάνουν την αποφυγή φαρμάκων που παρατείνουν το διάστημα QT, τη διόρθωση τυχόν ηλεκτρολυτικών διαταραχών, την αποφυγή καταστάσεων που μπορεί να πυροδοτήσουν αρρυθμίες, τη χρήση β-αναστολέων ή αναστολέων των διαύλων νατρίου, την εμφύτευση ICD και συνοφίζονται στην Εικόνα 8.¹

Σύνδρομο βραχέος QT (Short QT Syndrome)

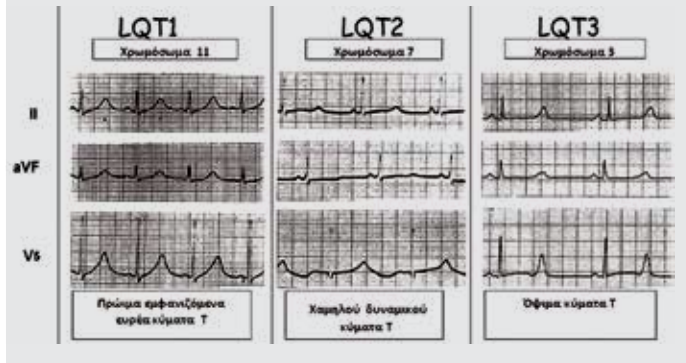
Εισαγωγή

Το SQTS είναι μία σπάνια διαυλοπάθεια με επιπολασμό <1/10.000 άτομα. Μέχρι σήμερα έχει περιγραφεί σε λίγες μόνο οικογένειες παγκοσμίως και όλοι οι ασθενείς έχουν διάρκεια QTc διαστήματος < 340 ms χωρίς εμφανή δομική καρδιοπάθεια.²⁰ Αν και φαίνεται ότι η διάρκεια του QT διαστήματος είναι μικρότερη στους άνδρες, ο κίνδυνος καρδιακής ανακοπής είναι ο ίδιος μεταξύ ανδρών και γυναικών. Επίσης, η επίπτωση του συνδρόμου φαίνεται να παρουσιάζει δύο κορυφώσεις, μία στο πρώτο έτος της ζωής και μία δεύτερη σε μεγάλη ηλικία.²¹ Μπορεί και εδώ να υπάρχουν επίκτητες καταστάσεις που το προκαλούν, όπως η υπερκαλιαιμία, η υπερασβεστιαίμια, η οξέωση και διάφορα φάρμακα (Εικόνα 9).

Κλινική εικόνα και διάγνωση

Το SQTS χαρακτηρίζεται από την εκδήλωση κολπικών και κοιλιακών ταχυ-αρρυθμιών. Η καρδιακή ανακοπή αποτελεί τη συχνότερη εκδήλωση (μέχρι

Εικόνα 7: Μορφολογία ΗΚΓ σε 3 διαφορετικές περιπτώσεις μεταλλάξεων γονιδίων σε σύνδρομο μακρού QT



Εικόνα 8: Θεραπευτικές επιλογές στο σύνδρομο μακρού QT.¹

Συστάσεις	Class ^a	Level ^b
Σε όλους τους ασθενείς με διάγνωση LQTS συστήνονται οι ακόλουθες αλλαγές τρόπου ζωής: α. Αποφυγή φαρμάκων τα οποία μπορούν να προκαλέσουν παράταση του διαστήματος QT (https://crediblemeds.org/). β. Διόρθωση ηλεκτρολυτικών διαταραχών (υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία, υπασβεστιαίμια), οι οποίες μπορεί να εμφανισθούν κατά τη διάρκεια διάρροιας, εμέτου ή μεταβολικών διαταραχών. γ. Αποφυγή γενετικά καθοριζόμενων αρρυθμογόνων παραγόντων (έντονη κολύμβηση, ιδιαίτερα σε LQTS1, και έκθεση σε δυνατούς ήχους σε LQTS2 ασθενείς.)	I	B
Οι β-αποκλειστές συστήνονται σε ασθενείς με κλινική διάγνωση LQTS.	I	B
Εμφύτευση ICD με χρήση β-αποκλειστών συστήνεται σε ασθενείς με LQTS και προηγούμενη καρδιακή ανακοπή.	I	B
Η χρήση β-αποκλειστών πρέπει να ληφθεί υπόψη σε φορείς LQTS μετάλλαξης με φυσιολογικό διάστημα QT.	IIa	B
Εμφύτευση ICD επιπρόσθετα της χρήσης β-αποκλειστών πρέπει να ληφθεί υπόψη σε LQTS ασθενείς με επεισόδιο συγκοπής και /ή VT υπό αγωγή με κατάλληλη δοσολογία β-αποκλειστών.	IIa	B
Η απονεύρωση του αριστερού καρδιακού συμπαθητικού συστήματος πρέπει να ληφθεί υπόψη σε συμπτωματικούς LQTS ασθενείς όταν: α. Οι β-αποκλειστές δεν είναι αποτελεσματικοί, μη ανεκτοί ή αντενδείκνυνται. β. Εμφύτευση ICD αντενδείκνυται ή απορρίπτεται από τον ασθενή. γ. Ασθενείς υπό αγωγή με β-αποκλειστές που δέχθηκαν πολλαπλές εκφορτίσεις ICD.	IIa	C

Η χρήση αναστολέων διαύλων νατρίου (μεξιλετίνη, φλεκαϊνίδη ή ρανολαζίνη) μπορεί να ληφθεί υπόψη ως επιπρόσθετη θεραπεία για να μειώσει το διάστημα QT σε ασθενείς με LQTS3 και διάστημα QTc >500 ms.	IIb	C
Εμφύτευση ICD επιπρόσθετα της χρήσης β-αποκλειστών μπορεί να ληφθεί υπόψη σε ασυμπτωματικούς φορείς νοσογόνου μετάλλαξης στο KCNH2 ή SCN5A όταν το QTc είναι >500 ms.	IIb	C
Επεμβατική ηλεκτροφυσιολογική μελέτη με πρωτόκολλο κοιλιακής διέγερσης δε συστήνεται προς διαβάθμιση κινδύνου για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο.	III	C

Εικόνα 9: ΗΚΓφική εικόνα συνδρόμου βραχέος QT



και στο 40% των περιπτώσεων), αίσθημα παλμών περιγράφεται στο 30%, συγκοπή στο 25%, κολπική μαρμαρυγή στο 20%. Τα διαγνωστικά κριτήρια περιγράφονται στην Εικόνα 10.¹

Εικόνα 10: Διαγνωστικά κριτήρια συνδρόμου βραχέος QT¹

Συστάσεις	Class ^a	Level ^b
Το SQTs διαγιγνώσκεται με την παρουσία QTc ≤ 340ms	I	C
Το SQTs πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν σε παρουσία QTc ≤ 360ms και ενός ή περισσότερων από τα ακόλουθα: α. Επιβεβαιωμένη παθογόνος μετάλλαξη β. Οικογενειακό ιστορικό SQTs γ. Οικογενειακό ιστορικό αιφνιδίου θανάτου σε ηλικία <40 ετών δ. Επιβίωση από επεισόδιο ανακοπής/κοιλιακής μαρμαρυγής (VT/VF) με απουσία καρδιακής νόσου	IIa	C

Γενετική

Το SQTs κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο κληρονομικότητας και μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί μεταλλάξεις σε έξι γονίδια (Εικόνα 2). Το συχνότερο από αυτά είναι το KCNH2-SQTs1 με μεταλλάξεις που αυξάνουν τη λειτουργικότητα του διαύλου καλίου επιταχύνοντας την επαναπόλωση.²

Θεραπευτικές επιλογές

Οι θεραπευτικές επιλογές για το SQTs συνοψίζονται στην Εικόνα 11 και περιλαμβάνουν την εμφύτευση ICD και τη χρήση κινιδίνης ή σοταλόλης.¹

Εικόνα 11: Θεραπευτικές επιλογές στο σύνδρομο βραχέος QT¹

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΒΡΑΧΕΟΣ QT	Class ^a	Level ^b
Συστάσεις		
Εμφύτευση ICD επιπρόσθετα συστήνεται σε ασθενείς με διάγνωση SQTs οι οποίοι: α) έχουν επιζήσει έπειτα από αναταχθέν επεισόδιο καρδιακής ανακοπής, και/ή β) έχουν καταγεγραμμένα επεισόδια αυτόματης ΚΤ.	I	C
Η χρήση κινιδίνης ή σοταλόλης μπορεί να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς με διάγνωση SQTs που είναι υποψήφιοι για ICD αλλά παρουσιάζουν αντένδειξη στον ICD ή αρνούνται την εμφύτευση του.	IIb	C
Η χρήση κινιδίνης ή σοταλόλης μπορεί να ληφθεί υπόψη σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με διάγνωση SQTs και οικογενειακό ιστορικό αιφνιδίου καρδιακού θανάτου.	IIb	C
Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη με πρωτόκολλο κοιλιακής διέγερσης δε συστήνεται για διαβάθμιση κινδύνου αιφνιδίου καρδιακού θανάτου.	III	C

Κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia -CPVT)

Εισαγωγή

Η CPVT αποτελεί μία παθολογική κατάσταση στην οποία η έντονη σωματική δραστηριότητα ή η συναι-

σθηματική φόρτιση μπορεί να πυροδοτήσει αρρυθμίες (π.χ. κοιλιακή ταχυκαρδία) και να οδηγήσει σε ζάλη, συγκοπή, καρδιακή ανακοπή και ΑΚΘ.²² Είναι μία σπάνια πάθηση με εκτιμώμενο επιπολασμό 1/10.000 άτομα.²³ Εκδηλώνεται σε νεαρή ηλικία με σαφείς διαφορές μεταξύ των δύο φύλων όσον αφορά την αιτιολογία, παθογένεια και διαστρωμάτωση κινδύνου, με τα αγόρια να εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο για καρδιακά συμβάματα (Εικόνα 12).²⁴

Εικόνα 12: ΗΚΓφική εικόνα κατεχολαμινεργικής πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας



Κλινική εικόνα και διάγνωση

Η CPVT χαρακτηρίζεται από πολύμορφες έκτακτες κοιλιακές συστολές ή πολύμορφες κοιλιακές ταχυαρρυθμίες σε άτομα με γενετική προδιάθεση υπό σωματική ή συναισθηματική φόρτιση. Οι κλινικές εκδηλώσεις εμφανίζονται συνήθως μέχρι την ηλικία των 10 ετών. Τα διαγνωστικά κριτήρια περιγράφονται στην Εικόνα 13.¹

Εικόνα 13: Διαγνωστικά κριτήρια κατεχολαμινεργικής πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας¹

Συστάσεις	Class ^a	Level ^b
CPVT διαγιγνώσκεται σε παρουσία φυσιολογικής καρδιάς, φυσιολογικού ΗΚΓ και προκαλούμενη από άσκηση ή συναισθηματική φόρτιση αμφίδρομη ή πολύμορφη VT	I	C
CPVT διαγιγνώσκεται σε ασθενείς που είναι φορείς νοσογόνου μετάλλαξης στα γονίδια RyR2 ή CASQ2.	I	C

Γενετική

Η CPVT κληρονομείται κυρίως με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα, λιγότερο συχνά όμως και με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο. Οι συχνό-

τερες μεταλλάξεις αφορούν το γονίδιο της ρυανοδίνης (RYR2 - 60% των περιπτώσεων), το γονίδιο της καλσεκουεστρίνης (CASQ2) είναι το δεύτερο σε συχνότητα και οι διαταραχές αφορούν τους διαύλους ασβεστίου (Εικόνα 2).²

Θεραπευτικές επιλογές

Οι θεραπευτικές επιλογές στην CPVT περιλαμβάνουν αλλαγές στον τρόπο ζωής, τη χορήγηση β-αναστολέων ή φλεκαϊνίδης και την εμφύτευση ICD (Εικόνα 14).¹

Εικόνα 14: Θεραπευτικές επιλογές στην κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία¹

Συστάσεις	Class ^a	Level ^b
Σε όλους τους ασθενείς με διάγνωση CPVT συστήνονται οι ακόλουθες αλλαγές τρόπου ζωής: Αποφυγή ανταγωνιστικών αθλημάτων, έντονης άσκησης και απαιτητικού-στρεσογόνου περιβάλλοντος.	I	C
Β-αποκλειστές συστήνονται σε όλους τους ασθενείς με κλινική διάγνωση CPVT, βασισόμενη στην παρουσία καταγεγραμμένων αυτόματων ή έπειτα από άσκηση προκαλούμενων κοιλιακών αρρυθμιών.	I	C
Εμφύτευση ICD επιπρόσθετα της χρήσης β-αποκλειστών, με ή χωρίς φλεκαϊνίδη, συστήνεται σε ασθενείς με διάγνωση CPVT, οι οποίοι βίωσαν επεισόδιο καρδιακής ανακοπής, επαναλαμβανόμενα επεισόδια συγκοπής ή πολύμορφη/αμφίδρομη VT παρά τη λήψη της ενδεικνυόμενης αγωγής.	I	C
Η χρήση β-αποκλειστών πρέπει να ληφθεί υπόψη σε γενετικά θετικά μέλη της οικογένειας, ακόμη και μετά από αρνητική δοκιμασία κοπώσεως.	IIa	C
Η χορήγηση φλεκαϊνίδης πρέπει να ληφθεί υπόψη επιπρόσθετα της χρήσης β-αποκλειστών σε ασθενείς με διάγνωση CPVT, οι οποίοι βίωσαν επαναλαμβανόμενα επεισόδια συγκοπής ή πολύμορφη/αμφίδρομη VT, ενώ ήταν σε αγωγή με β-αποκλειστές, όταν υπάρχουν κίνδυνοι/αντενδείξεις για εμφύτευση ICD ή όταν ο ICD δεν είναι διαθέσιμος ή απορρίπεται από τον ασθενή.	IIa	C

<p>Η χορήγηση φλεκαϊνίδης πρέπει να ληφθεί υπόψη επιπρόσθετα της χρήσης β-αποκλειστών σε ασθενείς με διάγνωση CPVT και εμφυτευμένο ICD με σκοπό τη μείωση των δόκιμων ICD ηλεκτρικών εκφορτίσεων.</p>	IIa	C
<p>Η απονεύρωση του αριστερού καρδιακού συμπαθητικού συστήματος μπορεί να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς με CPVT, οι οποίοι βίωσαν επαναλαμβανόμενα επεισόδια συγκοπής ή πολύμορφη/αμφίδρομη VT/αρκετές δόκιμες ICD ηλεκτρικές εκφορτίσεις, ενώ ήταν σε αγωγή με β-αποκλειστές ή β-αποκλειστές με φλεκαϊνίδη, και σε ασθενείς που δεν ανέχονται ή παρουσιάζουν αντένδειξη σε β-αποκλειστές.</p>	IIb	C
<p>Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη με πρωτόκολλο κοιλιακής διέγερσης δε συστήνεται για διαβάθμιση κινδύνου αιφνιδίου καρδιακού θανάτου.</p>	III	C

Σύνδρομο πρώιμης επαναπόλωσης (early repolarization syndrome-ERS)

Εισαγωγή

Η ΗΚΓφικη εικόνα πρώιμης επαναπόλωσης αποτελεί ένα πολύ συχνό φαινόμενο στον γενικό πληθυσμό και χαρακτηρίζεται από ανάσπαση του σημείου J και του διαστήματος ST σε ≥ 2 συνεχόμενες απαγωγές. Η παρουσία πρώιμης επαναπόλωσης στις προκάρδιες απαγωγές θεωρείται ως ένα καλόηθες φαινόμενο. Εντούτοις υπήρξαν μελέτες ασθενών-μαρτύρων που συσχέτισαν την παρουσία πρώιμης επαναπόλωσης στις κατώτερες ή στις πλάγιες απαγωγές με την εμφάνιση ιδιοπαθούς κοιλιακής μαρμαρυγής (IKM).²⁵⁻²⁷

Πρώιμη επαναπόλωση $>1\text{mm}$ στις κατώτερες ή στις πλάγιες απαγωγές εμφανίζεται στο 1-13% του γενικού πληθυσμού και στο 15-70% των περιπτώσεων ΙΚΜ, ενώ στα παιδιά είναι ακόμη συχνότερη. Η πρώιμη επαναπόλωση είναι επίσης συχνότερη στους άνδρες ($>70\%$), σε νεαρά σωματικά δραστήρια άτομα, στους αθλητές, στους Αφρο-αμερικανούς και στους νοτιοανατολικούς Ασιάτες.

Κλινική εικόνα και διάγνωση

Οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2015¹ δεν συμπεριέλαβαν συγκεκριμένες

διαγνωστικές ή θεραπευτικές κατευθύνσεις για το ERS λόγω της αβεβαιότητας που υπάρχει σχετικά με το αν αποτελεί πραγματικά προγνωστικό παράγοντα ΑΚΘ. Επομένως τόσο τα διαγνωστικά κριτήρια (Εικόνα 15) όσο και οι θεραπευτικές επιλογές που θα αναφερθούν βασίζονται στο κείμενο συμφωνίας ειδικών του 2013.⁹ Φαίνεται ότι τα άτομα με εικόνα πρώιμης επαναπόλωσης στις κατώτερες απαγωγές εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για συνολική θνητότητα, καρδιακή θνητότητα και κυρίως για ΑΚΘ. Επιπλέον υπήρξαν μελέτες που συσχέτισαν την παρουσία κύματος J σε συνδυασμό με τη φορά του ST διαστήματος καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η ανιούσα φορά θεωρείται «καλοήθης» πρώιμη επαναπόλωση, ενώ η οριζόντια/κατιούσα φορά «κακοήθης» λόγω αυξημένου κινδύνου για ΙΚΜ (Εικόνα 16).²⁸

Εικόνα 15: Διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου πρώιμης επαναπόλωσης.⁹

1. Το **ER σύνδρομο διαγιγνώσκεται** με παρουσία ανάσπασης του J-σημείου $\geq 1\text{mm}$, σε ≥ 2 συνεχείς κατώτερες και/ή πλάγιες απαγωγές σε κλασικό ΗΚΓ 12 απαγωγών, σε ασθενή που ανένηψε από VF/πολύμορφη VT, μη προκαλούμενη από άλλη εμφανή αιτία.
2. Το ER σύνδρομο **μπορεί να διαγνωσθεί** σε θύμα ΑΚΘ με αρνητική αυτοψία και ελεύθερο ιατρικό ιστορικό, έχοντας προηγούμενο ΗΚΓ που παρουσιάζει ανάσπαση του J-σημείου $\geq 1\text{mm}$, σε ≥ 2 συνεχείς κατώτερες και/ή πλάγιες απαγωγές σε κλασικό ΗΚΓ 12 απαγωγών.
3. Το ER σύνδρομο **μπορεί να διαγνωσθεί** με παρουσία ανάσπασης του J - σημείου $\geq 1\text{mm}$, σε ≥ 2 συνεχείς κατώτερες και/ή πλάγιες απαγωγές σε κλασικό ΗΚΓ 12.

Γενετική

Φαίνεται ότι το ERS ακολουθεί έναν αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο κληρονομικότητας με ατελή διεισδυτικότητα, με πολλά σημεία να παραμένουν όμως αδιευκρίνιστα όσον αφορά το γενετικό υπόβαθρο της νόσου.⁹

Θεραπευτικές επιλογές

Αν και η πρώιμη επαναπόλωση σχετίζεται με τριπλάσιο κίνδυνο για εκδήλωση κοιλιακής μαρμαρυγής, ο απόλυτος κίνδυνος εξακολουθεί να είναι μικρός, αν λάβουμε υπόψη μας τη σπανιότητα της κοιλιακής μαρμαρυγής στο γενικό πληθυσμό. Έτσι η αντιμετώπιση ενός ασυμπτωματικού ατόμου με εικόνα πρώιμης επαναπόλωσης στο ΗΚΓ παραμένει ασαφής.

Παρόλα αυτά για την αντιμετώπιση του ERS προτείνονται οι θεραπευτικές επιλογές που φαίνονται στην Εικόνα 17.⁹

Εικόνα 17: Θεραπευτικές επιλογές στο σύνδρομο πρώιμης επαναπόλωσης.⁹

Κλάση I	1. Εμφύτευση ICD συστήνεται σε ασθενείς με διάγνωση συνδρόμου ER, οι οποίοι επιβίωσαν σε επεισόδιο καρδιακής ανακοπής.
Κλάση IIa	2. Η χορήγηση ισοπροτενερόλης μπορεί είναι χρήσιμη στην καταστολή ηλεκτρικής θύελλας σε ασθενείς με διάγνωση συνδρόμου ER. 3. Η χορήγηση κινιδίνης επιπρόσθετα του ICD μπορεί να είναι χρήσιμη στη δευτερογενή πρόληψη VF, σε ασθενείς με διάγνωση συνδρόμου ER.
Κλάση IIb	4. Εμφύτευση ICD μπορεί να ληφθεί υπόψη σε συμπτωματικά μέλη οικογενειών ασθενών, σε ασθενείς με ιστορικό συγκοπής και παρουσία ανάσπασης του ST διαστήματος > 1 mm, σε ≥ 2 κατώτερες ή πλάγιες απαγωγές. 5. Εμφύτευση ICD μπορεί να ληφθεί υπόψη σε ασυμπτωματικά άτομα που παρουσιάζουν υψηλού κινδύνου μορφολογία ΗΚΓ για ER (υψηλό δυναμικό J κύματος, οριζόντιο/κατιούσας φορές διάστημα ST) σε παρουσία ισχυρού οικογενειακού ιστορικού ανεξήγητου αιφνίδιου νεανικού θανάτου, με ή χωρίς νοσογόνο μετάλλαξη.
Κλάση III	6. Εμφύτευση ICD δε συστήνεται σε ασυμπτωματικά άτομα, τα οποία παρουσιάζουν μεμονωμένη ER μορφολογία στο ΗΚΓ.

Συμπεράσματα

Ο ΑΚΘ εξακολουθεί να αποτελεί μία κύρια αιτία θανάτου, ειδικά στα νεαρά άτομα. Τα τελευταία χρόνια οι εξελίξεις στον τομέα της γενετικής μας έδωσαν τη δυνατότητα διάγνωσης και πρόληψης του ΑΚΘ. Μέχρι σήμερα πληθώρα γονιδίων που συμμετέχουν στην ανάπτυξη των διαυλοπαθειών έχουν εντοπισθεί, υπάρχουν όμως και περιπτώσεις όπου δεν έχει ταυτοποιηθεί κάποια συγκεκριμένη γενετική διαταραχή. Ως πρωταρχικός στόχος παραμένει ο εντοπισμός των ατόμων που βρίσκονται σε κίνδυνο και η βέλτιστη θεραπευτική τους αντιμετώπιση πριν εκδηλώσουν τη νόσο, που σε πολλές περιπτώσεις μπορεί να είναι εξαρχής ο ΑΚΘ.

Εικόνα 16: «Καλοήθης» και «κακοήθης» πρώιμη επαναπόλωση¹



Βιβλιογραφία

1. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal* (2015) 36, 2793-2867.
2. Fernández-Falgueras A, Sarquella-Brugada G, Brugada J, Brugada R, Campuzano O. Cardiac Channelopathies and Sudden Death: Recent Clinical and Genetic Advances. *Biology (Basel)*. 2017;6(1). pii: E7. doi: 10.3390/biology6010007.
3. Campuzano O, Allegue C, Partemi S, Iglesias A, Oliva A, Brugada R. Negative autopsy and sudden cardiac death. *Int J Leg Med* 2014;128:599-606.
4. Nerbonne JM, Kass RS. Molecular physiology of cardiac repolarization. *Physiol Rev*. 2005;85(4):1205-53.
5. Roden DM, Balse JR, George AL Jr, Anderson ME. Cardiac ion channels. *Annu Rev Physiol*. 2002;64:431-75.
6. Berne P, Brugada J. Brugada syndrome 2012. *Circ J*. 2012;76(7):1563-71.
7. Coronel R, Casini S, Koopmann TT, Wilms-Schopman FJ, Verkerk AO, de Groot JR, Bhuiyan Z, Bezina CR, Veldkamp MW, Linnenbank AC, van der Wal AC, Tan HL, Brugada P, Wilde AA, de Bakker JM. Right ventricular fibrosis and conduction delay in a patient with clinical signs of Brugada syndrome: a combined electrophysiological, genetic, histopathologic, and computational study. *Circulation*. 2005;112(18):2769-77.
8. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, Corrado D, Hauer RN, Kass

- RS, Nademanee K, Priori SG, Towbin JA; Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation*. 2002;106(19):2514-9.
9. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C. 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.
 10. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, LeMarec H, Nademanee K, Perez Riera AR, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Wilde A. Brugada syndrome: report of the second consensus conference. *Heart Rhythm*. 2005;2(4):429-40.
 11. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, Potenza D, Moya A, Borggrefe M, Breithardt G, Ortiz-Lopez R, Wang Z, Antzelevitch C, O'Brien RE, Schulze-Bahr E, Keating MT, Towbin JA, Wang Q. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*. 1998;392(6673):293-6.
 12. Priori SG et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDICTive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:37-45.
 13. Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Eurpace* 2017;19(4):665-694.
 14. Nademanee K, Veerakul G, Chandanamatta P, Chaothawee L, Ariyachaipanich A, Jirasirojanakorn K, Likittanasombat K, Bhuripanyo K, Ngarmukos T. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation*. 2011;123(12):1270-9.
 15. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G, Gabbarini F, Goulene K, Insolia R, Mannarino S, Mosca F, Nespola L, Rimini A, Rosati E, Salice P, Spazzolini C. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2009;120(18):1761-7.
 16. Schwartz PJ, Periti M, Malliani A. The long QT syndrome. *Am Heart J* 1975;89:378-390.
 17. Hashiba K. Sex differences in phenotypic manifestation and gene transmission in the Romano-Ward syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 1992;644:142-56.
 18. Locati EH, Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Lehmann MH, Towbin JA, Priori SG, Napolitano C, Robinson JL, Andrews M, Timothy K, Hall WJ. Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome: findings from the International LQTS Registry. *Circulation*. 1998;97(22):2237-44.
 19. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993;88:782-784.
 20. Rudic B, Schimpf R, Borggrefe M. Short QT Syndrome - Review of Diagnosis and Treatment. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2014;3(2):76-9.
 21. Mazzanti A, O'Rourke S, Ng K, Miceli C, Borio G, Curcio A, Esposito F, Napolitano C, Priori SG. The usual suspects in sudden cardiac death of the young: a focus on inherited arrhythmogenic diseases. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014;12(4):499-519.
 22. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Ngoc DD, Coumel P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation*. 1995;91(5):1512-9.
 23. Lieve KV, van der Werf C, Wilde AA. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circ J*. 2016;80(6):1285-91.
 24. Lehnart SE, Wehrens XH, Laitinen PJ, Reiken SR, Deng SX, Cheng Z, Landry DW, Kontula K, Swan H, Marks AR. Sudden death in familial polymorphic ventricular tachycardia associated with calcium release channel (ryanodine receptor) leak. *Circulation*. 2004;109(25):3208-14.
 25. Haissaguerre M et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008;358:2016-2023.
 26. Sinner MF et al. Association of early repolarization pattern on ECG with risk of cardiac and all-cause mortality: a population-based prospective cohort study (MONICA/KORA). *PLoS Med* 2010;7:e1000314.
 27. Tikkanen JT et al. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med* 2009;361:2529-2537.
 28. Rosso R, Glikson E, Belhassen B, Katz A, Halkin A, Steinvil A, Viskin S. Distinguishing "benign" from "malignant early repolarization": the value of the ST-segment morphology. *Heart Rhythm*. 2012;9(2):225-9.

Channelopathies: pathogenesis, diagnosis, management

Stylios Paraskevaidis¹, Matthaos Didagelos², Ioannis Tziatzios³, Haralambos Karvounis⁴

*¹Electrophysiologist, Director NHS, ²Cardiologist, ³Cardiologist, ⁴Professor of Cardiology
1st Cardiology Department, AHEPA University Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Greece*

The term channelopathies includes a group of diseases characterized by malignant arrhythmias, despite a structurally normal heart, due to mutations in cell membrane ion channels or into their associated proteins. They include the Brugada syndrome, the long QT syndrome, the short QT syndrome, the catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and the early repolarization syndrome. As a primary target remains the identification of high-risk patients and their optimal management before disease manifestation, that in many cases may present with sudden cardiac death as the first symptom.

Keywords: channelopathies, sudden cardiac death, arrhythmias