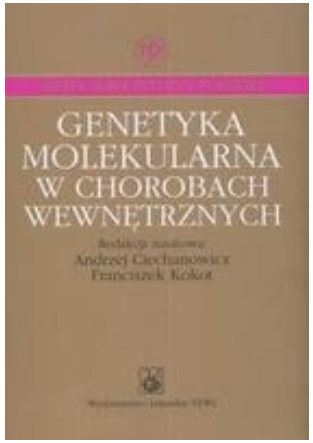
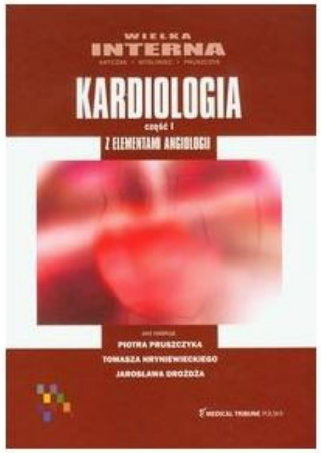
UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI

Uwarunkowania genetyczne w chorobach układu krążenia





PubMed

Lekarz Dominik Wojtczak
Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Farmakologii klinicznej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI

Jednogenowe schorzenia układu sercowo-naczyniowego:

- Kardiomiopatia przerostowa
- Kardiomiopatia rozstrzeniowa
- Zespół Brugadów
- Zespół wydłużonego odstępu QT
- Zespół skróconego odstępu QT
- Polimorficzny katecholaminergiczny częstoskurcz komorowy

Nagła śmierć – niezwiązany z urazem niespodziewany zgon, który wystąpił w ciągu godziny od początku objawów u pozornie zdrowej osoby. Jeśli nie było świadków tego zdarzenia, definicję odnosi się do sytuacji, gdy śmierć nastąpiła u osoby pozostającej w dobrym stanie zdrowia 24 godziny wcześniej.

Nagły zgon sercowy

Nagła śmierć sercowa (SCD) – termin ten odnosi się do osób, u których wystąpił nagły zgon, a w ciągu życia stwierdzano wrodzoną lub nabytą, potencjalnie śmiertelną chorobę serca bądź w badaniu autopsyjnym stwierdzono wadę serca lub naczyń jako prawdopodobną przyczynę zgonu albo też nie stwierdzono ewidentnych przyczyn pozasercowych zgonu w badaniu pośmiertnym i dlatego uznano zdarzenie arytmiczne za prawdopodobną przyczynę zgonu.

Ryzyko SCD jest większe u mężczyzn (6,68/100 000 osobolat) niż u kobiet (1,4/100 000 osobolat) i wzrasta z wiekiem w związku z częstszym występowaniem choroby wieńcowej (ChW).
Częstość SCD u młodszych osób szacuje się na 0,46–3,7/100 000 osobolat.

UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI

Przyczyny SCD u młodszych i starszych osób się różnią

U młodszych dominują
- > kanałopatie,
- > kardiomiopatie,
-> zapalenie mięśnia sercowego
-> przyjmowanie narkotyków,

podczas gdy **u osób starszych** – przewlekłe degeneracyjne choroby serca, takie jak ChW, wady zastawkowe i niewydolność serca

Zidentyfikowanie przyczyny SCD w obu tych grupach wiekowych stanowi duże wyzwanie. Na przykład u osób starszych mogą współistnieć inne przewlekłe choroby serca, a u młodszych przyczyna może być nieuchwytna nawet w badaniu autopsyjnym, ponieważ wrodzone kanałopatie lub polekowe zaburzenia rytmu nie powodują zmian strukturalnych.

Kanałopatie

Kanałopatie są jedną z głównych (obok kardiomiopatii) przyczyn nagłego zgonu u młodych (<35 rż) pozornie zdrowych ludzi.

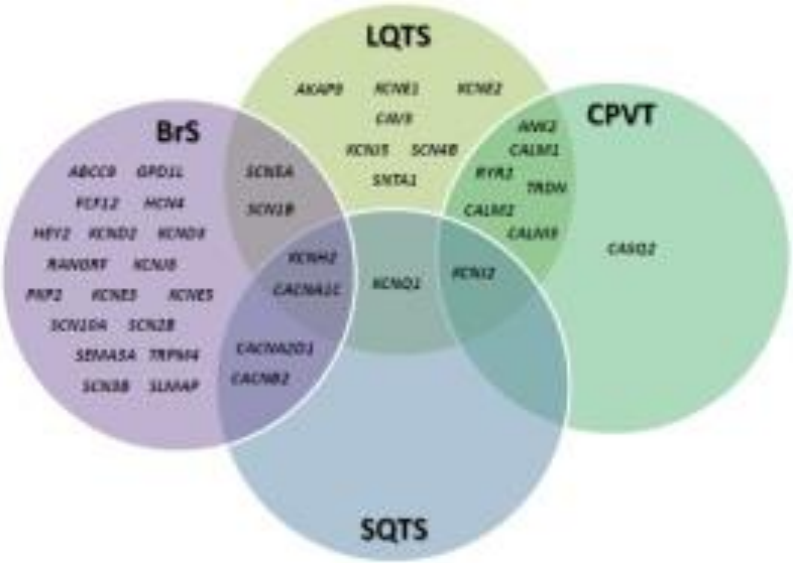
Wśród ofiar nagłego zgonu z niewyjaśnionej przyczyny nosiciele mutacji kanałopatii stanowią ok. 30%.

Do kanałopatii zalicza się:

- Zespół Brugadów
- Zespół wydłużonego QT
- Zespół krótkiego QT
- Wielokształtny częstoskurcz komorowy zależny od katecholamin

UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI

Geny odpowiedzialne za zespół Brugadów (BrS), zespół krótkiego QT (SQTS), zespół długiego QT (LQTS) and katecholaminergiczny polimorficzny częstoskurcz komorowy (CPVT).



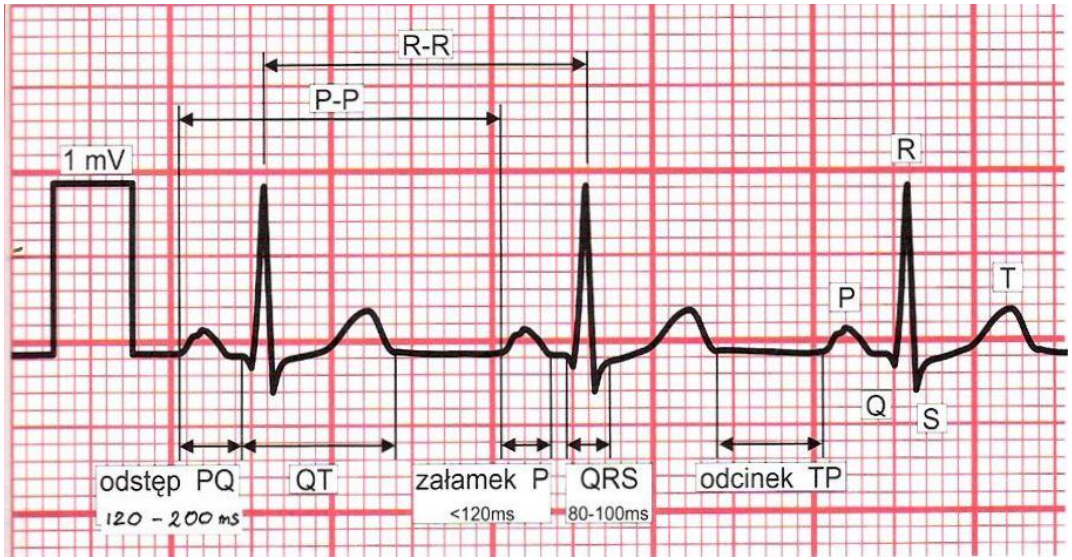
Fernandez-Falgueras A. Cardiac Channelopathies and Sudden Death: Recent Clinical and Genetic Advances, Biology (Basel) 2017
doi: 10.3390/biology6010007

EKG

Najważniejsze narzędzie w diagnostyce kanałopatii

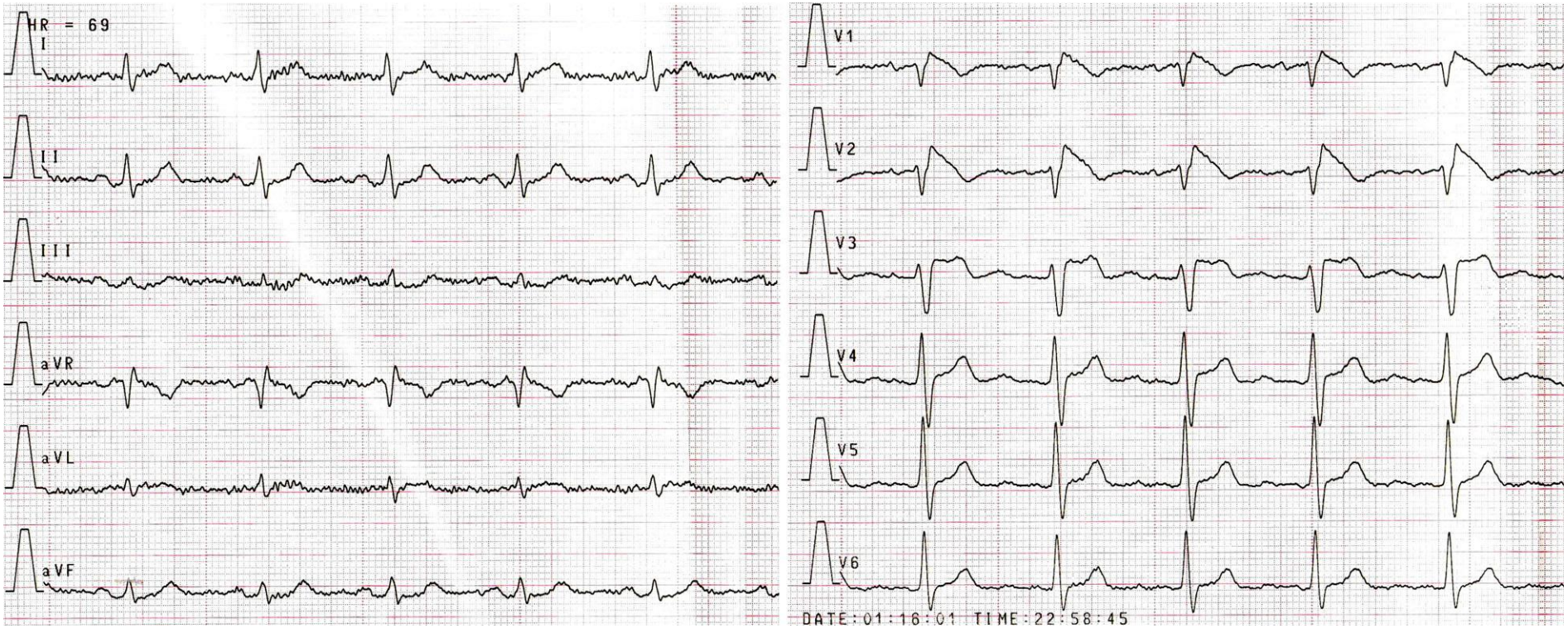
Szukając kanałopatii w EKG zwracamy uwagę na:
- ocenę zaburzeń rytmu
- ocenę odstępu QT
- morfologię ST

Dramatyczne konsekwencje w przypadku fałszywie negatywnego jak i fałszywie pozytywnego rozpoznania!



Prawidłowe EKG

UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI



V1
V2
V3

1. Zespół Brugadów

Wrodzona choroba arytmogenna występująca w prawidłowym strukturalnie sercu

Dziedziczy się w sposób **autosomalnie dominujący**

Częściej występuje we wschodniej i południowo-wschodniej Azji

Dotąd zidentyfikowano ponad 100 mutacji **genu SCN5A**

W zespole Brugadów dochodzi do skrócenia czasu potencjału czynnościowego, wybiórczo w warstwie podnasierdziowej prawej komory, co prowadzi do śródściennej dyspersji repolaryzacji i **stwarza warunki do arytmii typu reentry**

Głównym objawem są omdlenia spowodowane **szybkim wielokształtnym VT**

Do zatrzymania czynności serca dochodzi **głównie u mężczyzn w 3. lub 4. dekadzie życia**

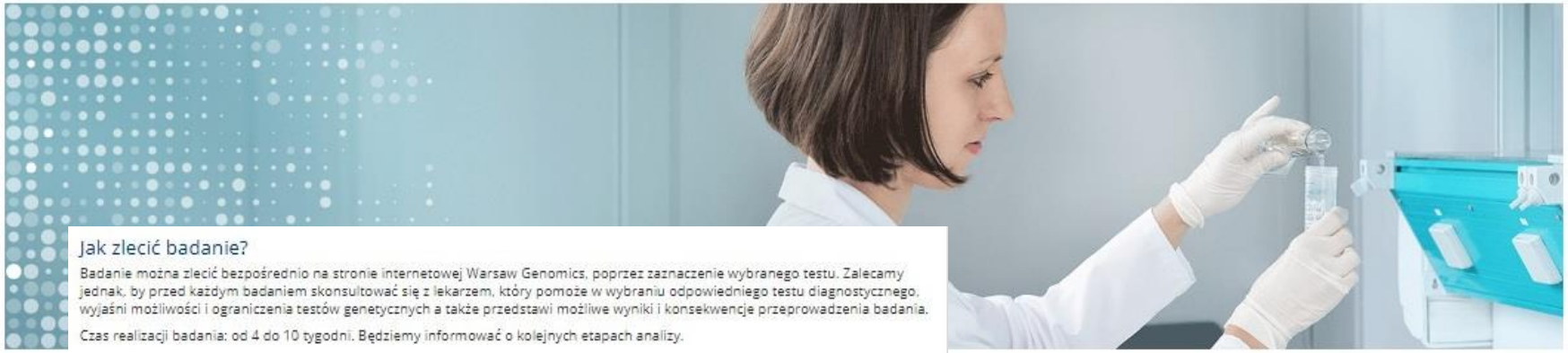
Chory z **występującymi samoistnie zmianami w EKG oraz omdleniami mają gorsze rokowanie**

Przy obecnym stanie wiedzy **badania genetycznie nie odgrywają żadnej roli w przewidywaniu SCD, ale pozwalają wykryć członków rodziny będących bezobjawowymi nosicielami** mutacji

Geny i zespoły genetyczne związane z panelem "Zespół Brugadów"

Gen	Choroba/objawy	Sposób dziedziczenia	Znane warianty chorobotwórcze
ANK2	Zaburzenia rytmu serca, Zespół długiego QT	AD	16
CACNA1C	Zespół Brugadów, Zespół Timothy	AD	18
CACNA2D1	Zespół Brugadów, Hipertermia złośliwa	AD/AR	1
CACNB2	Zespół Brugadów	AD	4
CAV3	Dystrofia mięśniowa obręczowo-kończynowa typ IC, zaburzenia rytmu serca	AD/Digenic	22
GPD1L	Zaburzenia rytmu serca	AD	3
HCN4	zespół chorej zatoki, Zespół Brugadów	AD	9
KCND3	Zespół Brugadów	AD	6
KCNE3	Zespół Brugadów	AD	1
KCNH2	Zespół krótkiego QT, Zespół długiego QT	AD/AR	1
KCNJ8	Zaburzenia rytmu serca	AD/AR	1
RANGRF	Zaburzenia rytmu serca	AD/AR	
SCN1B	Zespół Brugadów, Padaczka uogólniona z napadami gorączkowymi typu 1	AD	12
SCN2B	Zespół Brugadów	AD	2
SCN3B	Rodzinne migotanie przedsionków, Zespół Brugadów	AD	4
SCN5A	Zespół Brugadów, Zespół długiego QT, Kardiomiopatia rozstrzeniowa, Rodzinny postępujacy blok serca,	AD/AR/Digenic	517
SLMAP	Zespół Brugadów	AD/AR	
TRPM4	Postępujący rodzinny blok serca	AD	4

POBIERZ PRZYKŁADOWY WYNIK
CENA 2800 PLN
ZLECAM TEST



Jak zlecić badanie?

Badanie można zlecić bezpośrednio na stronie internetowej Warsaw Genomics, poprzez zaznaczenie wybranego testu. Zalecamy jednak, by przed każdym badaniem skonsultować się z lekarzem, który pomoże w wybraniu odpowiedniego testu diagnostycznego, wyjaśni możliwości i ograniczenia testów genetycznych a także przedstawi możliwe wyniki i konsekwencje przeprowadzenia badania.

Czas realizacji badania: od 4 do 10 tygodni. Będziemy informować o kolejnych etapach analizy.

1

KONSULTACJA LEKARSKA

Wybranie właściwego testu genetycznego lub indywidualnego zestawu genów

2

REJESTRACJA

Wypełnienie formularza zlecenia testu.

Formularz wypełnia pacjent lub wybrany przez niego lekarz.

3

POBRANIE KRWI

Łącznie należy pobrać 4ml krwi do **jednej** probówki z EDTA (takiej jak na morfologie). Pobraną krew można przechowywać w lodówce (w temp. +4st C) do 7 dni

4

PRZESŁANIE PRÓBKI KRWI NA NASZ ADRES

Próbkę można dostarczyć osobiście lub kurierem (w temperaturze pokojowej) w ciągu 48 godzin. Szczegółowa instrukcja pakowania próbki i zamówienia kuriera jest dostępna tutaj. Do próbki dołączamy wydrukowany i podpisany formularz zlecenia testu.

5

OPŁACENIE TESTU

Przelew bankowy

Po wykonaniu testu

6

WYNIK BADANIA

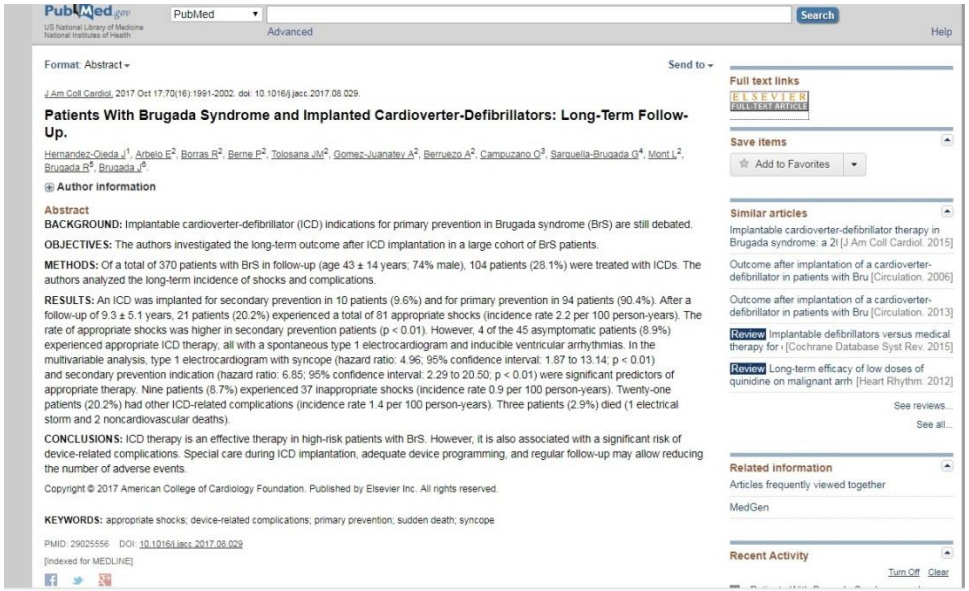
zostanie przekazany osobie zlecającej test – pacjentowi lub wybranemu przez niego lekarzowi.

7

KONSULTACJA LEKARSKA

UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI

Przypadek kliniczny „Omdlenie u stomatologa”



PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed | Search | Advanced | Help

Format: Abstract | Send to

J Am Coll Cardiol. 2017 Oct 17;70(16):1991-2002. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.029.

Patients With Brugada Syndrome and Implanted Cardioverter-Defibrillators: Long-Term Follow-Up.

Hernandez-Ojeda J[1], Arbelo E[2], Borras R[2], Berne P[2], Tolosana JM[2], Gomez-Juanatey A[2], Berruezo A[2], Campuzano O[3], Sarquella-Brugada G[4], Mont L[2], Brugada R[5], Brugada J[6].

Author information

Abstract

BACKGROUND: Implantable cardioverter-defibrillator (ICD) indications for primary prevention in Brugada syndrome (BrS) are still debated.

OBJECTIVES: The authors investigated the long-term outcome after ICD implantation in a large cohort of BrS patients.

METHODS: Of a total of 370 patients with BrS in follow-up (age 43 ± 14 years; 74% male), 104 patients (28.1%) were treated with ICDs. The authors analyzed the long-term incidence of shocks and complications.

RESULTS: An ICD was implanted for secondary prevention in 10 patients (9.6%) and for primary prevention in 94 patients (90.4%). After a follow-up of 9.3 ± 5.1 years, 21 patients (20.2%) experienced a total of 81 appropriate shocks (incidence rate 2.2 per 100 person-years). The rate of appropriate shocks was higher in secondary prevention patients ($p < 0.01$). However, 4 of the 45 asymptomatic patients (8.9%) experienced appropriate ICD therapy, all with a spontaneous type 1 electrocardiogram and inducible ventricular arrhythmias. In the multivariable analysis, type 1 electrocardiogram with syncope (hazard ratio: 4.96; 95% confidence interval: 1.87 to 13.14; $p < 0.01$) and secondary prevention indication (hazard ratio: 6.85; 95% confidence interval: 2.29 to 20.50; $p < 0.01$) were significant predictors of appropriate therapy. Nine patients (8.7%) experienced 37 inappropriate shocks (incidence rate 0.9 per 100 person-years). Twenty-one patients (20.2%) had other ICD-related complications (incidence rate 1.4 per 100 person-years). Three patients (2.9%) died (1 electrical storm and 2 noncardiovascular deaths).

CONCLUSIONS: ICD therapy is an effective therapy in high-risk patients with BrS. However, it is also associated with a significant risk of device-related complications. Special care during ICD implantation, adequate device programming, and regular follow-up may allow reducing the number of adverse events.

Copyright © 2017 American College of Cardiology Foundation. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

KEYWORDS: appropriate shocks; device-related complications; primary prevention; sudden death; syncope

PMID: 29025556 DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.029

[Indexed for MEDLINE]

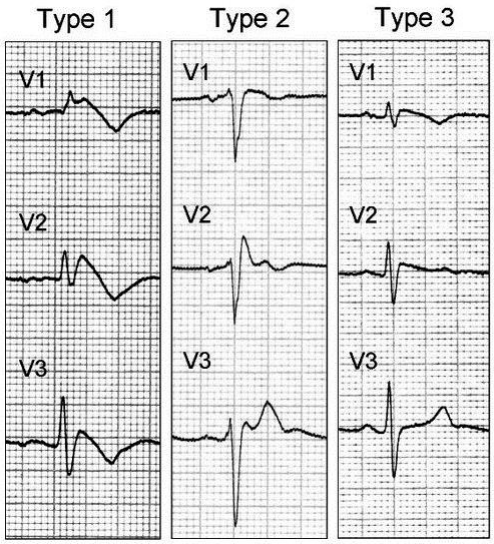
Full text links
ELSEVIER FULL-TEXT ARTICLE

Save items
Add to Favorites

Similar articles
Implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome: a 2[[J Am Coll Cardiol. 2015]
Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Bru [Circulation. 2006]
Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Bru [Circulation. 2013]
Review Implantable defibrillators versus medical therapy for [Cochrane Database Syst Rev. 2015]
Review Long-term efficacy of low doses of quinidine on malignant arrh [Heart Rhythm. 2012]
See reviews...
See all...

Related information
Articles frequently viewed together
MedGen

Recent Activity
Turn Off Clear



UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI

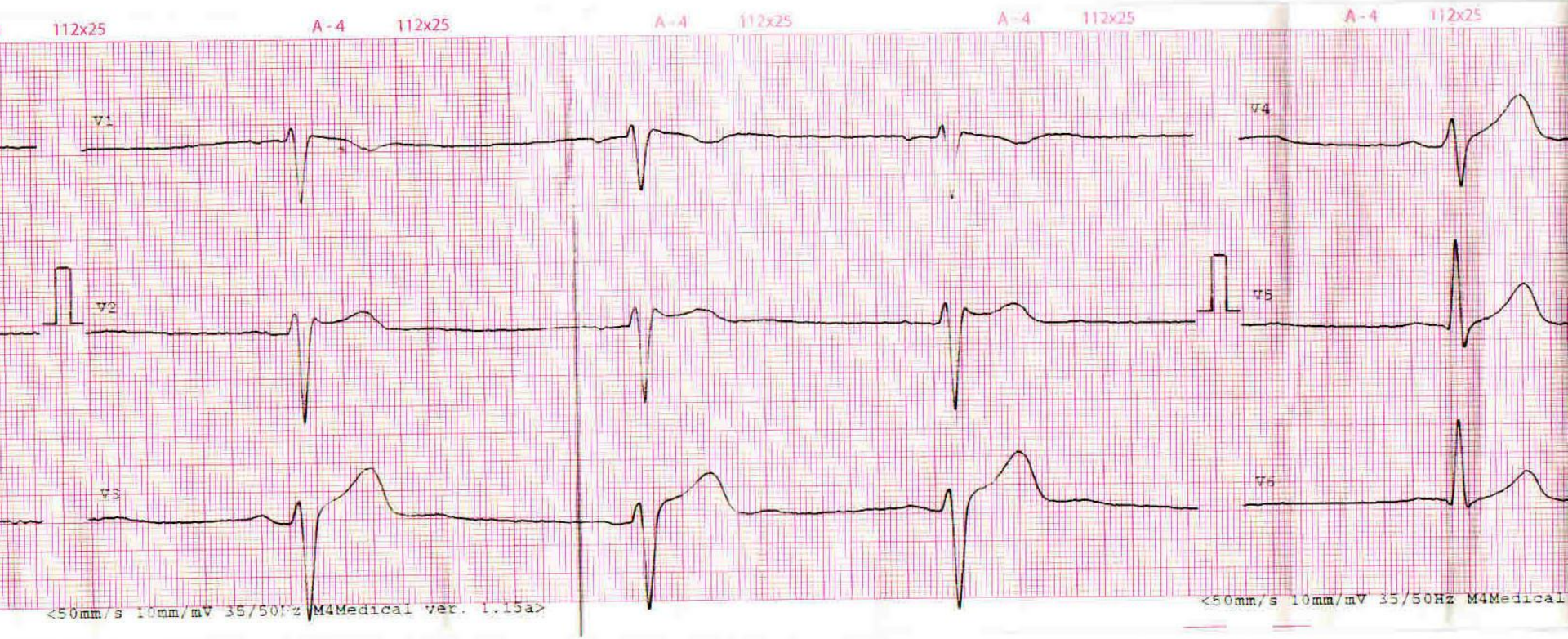
Przypadek kliniczny „Omdlenie u stomatologa”

Pacjent, lat 36, skierowany do Izby Przyjęć z powodu całkowitej utraty przytomności w dniu dzisiejszym (29.11.2017), która wystąpiła w trakcie zabiegu stomatologicznego. Chory podaje występowanie objawów prodromalnych bezpośrednio przed utratą przytomności. Inne dolegliwości neguje. W wywiadzie wada zastawkowa serca (chory nie zna szczegółów, brak dokumentacji), w przeszłości jedno omdlenie (po pobieraniu krwi). Neguje choroby przewlekłe, podaje alergie na antybiotyk - prawdopodobnie Zinnat (aksetyl cefuroksymu).

Pacjent w stanie ogólnym dobrym. Szmer pęcherzykowy cichy, prawidłowy, symetryczny. Akcja serca miarowa, bez szmerów patologicznych, tętno na obwodzie zgodne z pracą serca

Przypadek „Omdlenie u stomatologa”

UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI



Wykonano test z ajmaliną

UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI

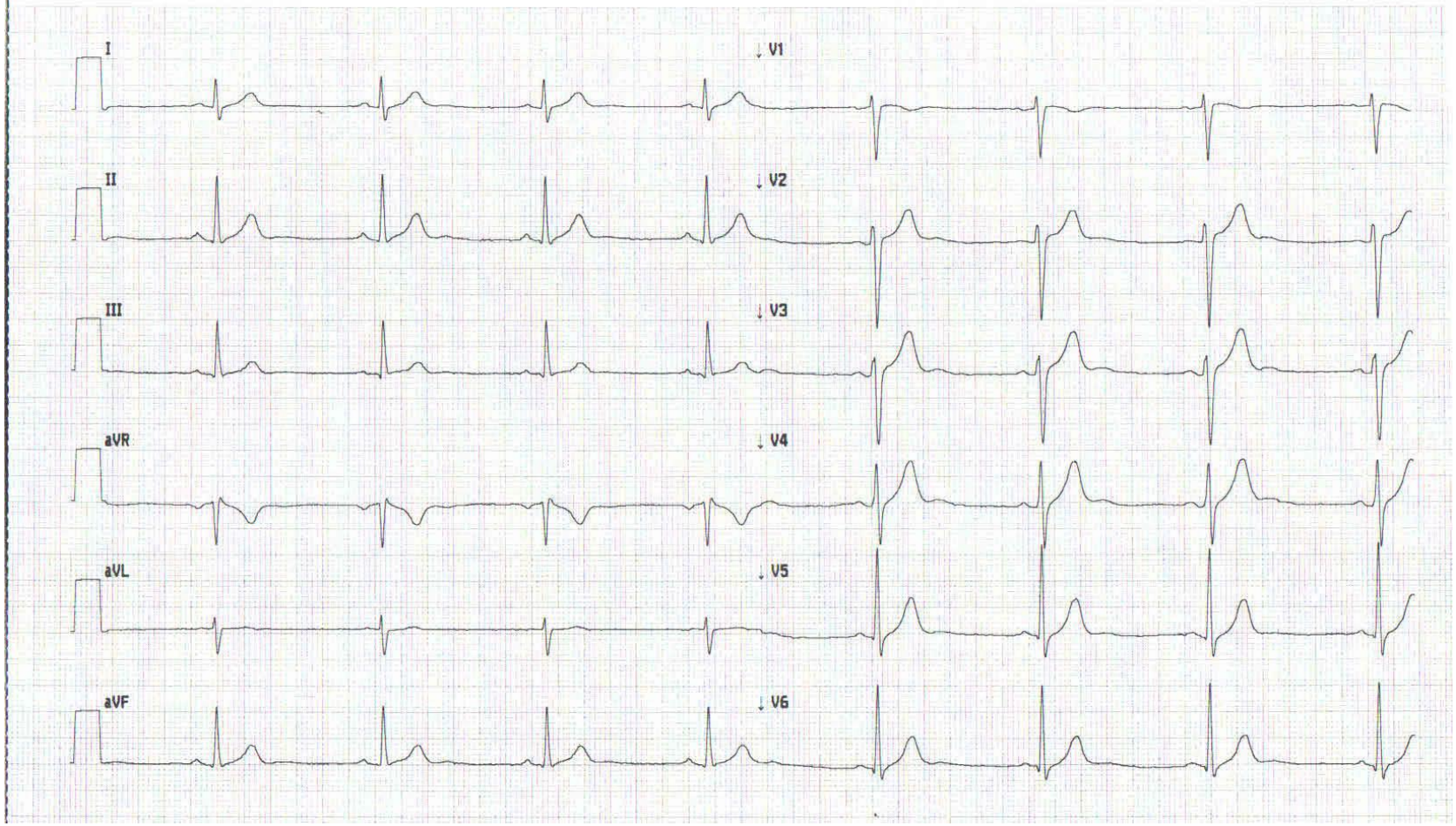
ID: pr z ajmalina
Data ur. - -
36lat, M

29-lis-2017 12:18:11

Rytm komór:	47 BPM
Czas PR	153 ms
Czas QRS	106 ms
QT/QTc:	401/363 ms
Osie P-R-T:	61 78 57
Śr. RR:	1268ms
QTcB:	356 ms
QTcF:	370 ms

BRADYKARDIA ZATOKOWA
GRANICZNE EKG

Nie potwierdzony



Wykonano test z ajmaliną

UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI

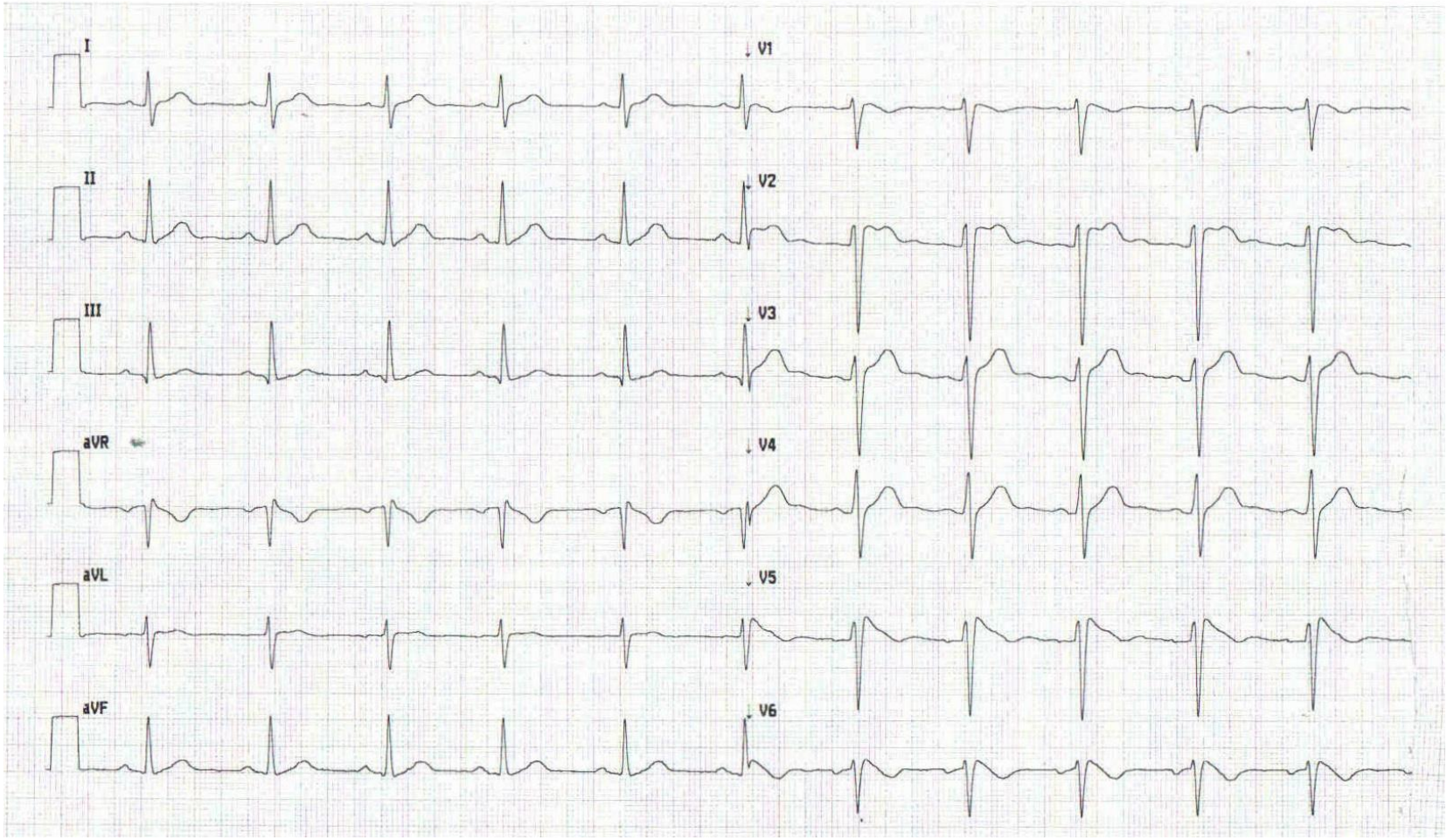
ID: po 12 min
Data ur. - -
36lat, M

29-lis-2017 12:33:46

Rytm komór:	68 BPM
Czas PR	156 ms
Czas QRS	114 ms
QT/QTc:	408/425 ms
Osie P-R-T:	61 78 47
Śr. RR:	876 ms
QTcB:	435 ms
QTcF:	426 ms

RYTM ZATOKOWY
ZABURZENIA PRZEWODZENIA ŚRÓDKOMOROWEGO [110+ ms CZAS QRS]
UNIESIENIE ST, ROZWAŻ OSTRY ZESPÓŁ WIENCOWY Z UNIESIENIEM ST ŚCIANY PRZEDNIEJ [ISTOTNE UNIESIENIE ST PRAWIDŁOWY ZAŁAMEK T W V2-V5]
OSTRY ZAWAŁ

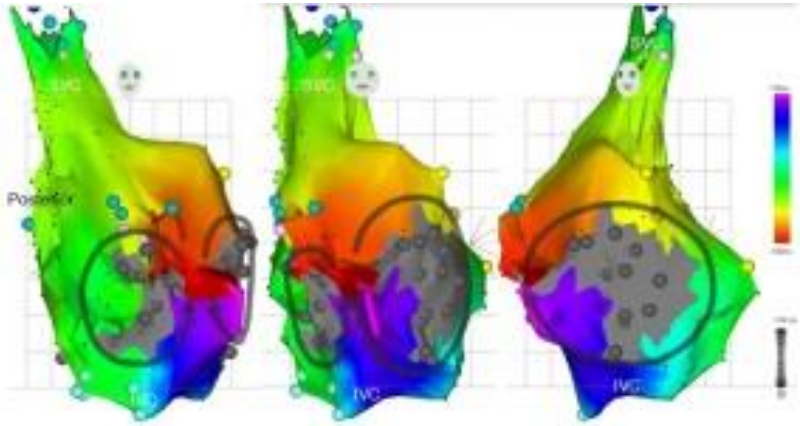
Nie potwierdzony

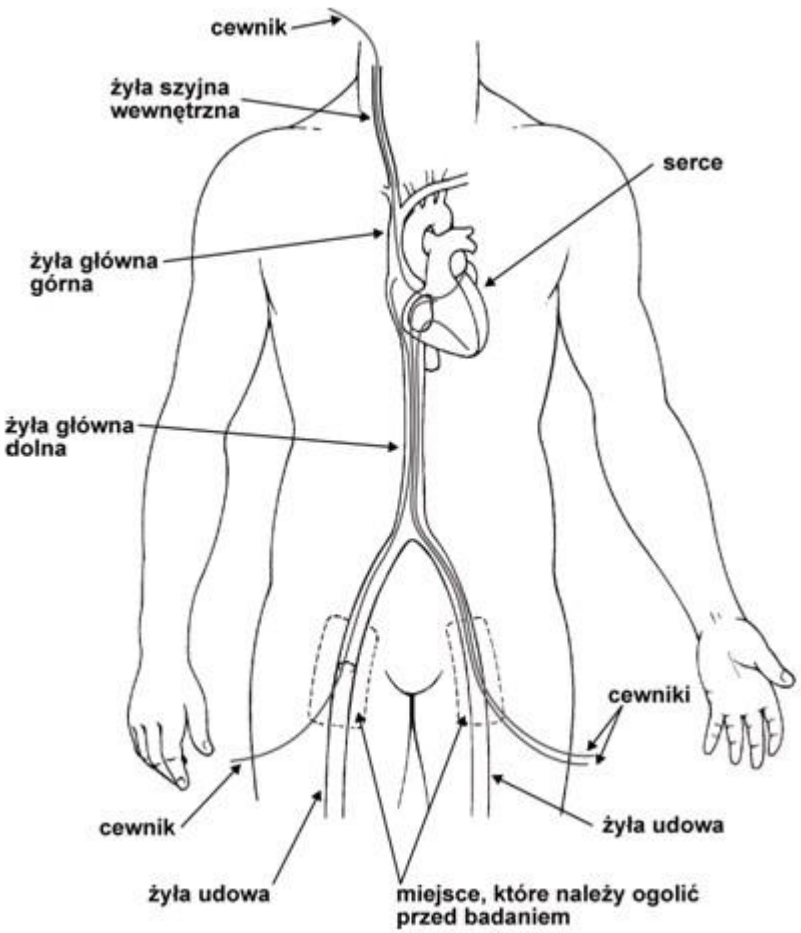


UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI

W związku z dodatnim wynikiem testu z ajmaliną (uwidoczniono zapis typowy dla Zespołu Brugadów typu 1) zdecydowano o konieczności wykonania badania elektrofizjologicznego.

UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI





stymulacjaserca.pl

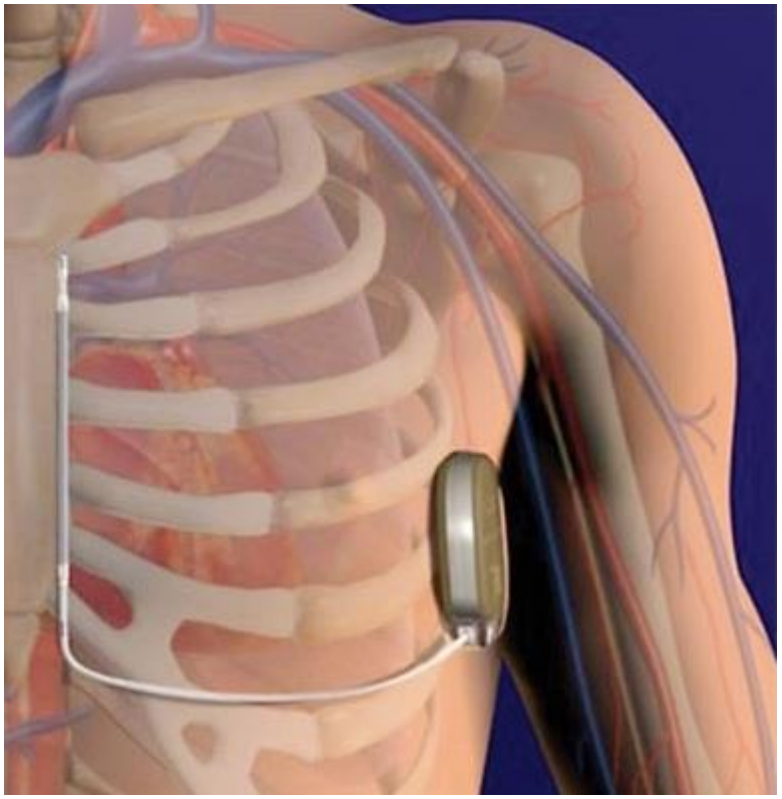
UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI

Badanie elektrofizjologiczne

30.11.2017r Opis operacji:
Po umyciu chirurgicznym obu pachwin oraz obłożeniu jałowymi okryciami znieczulono miejsce nakłuć 1%lidokainą. Trzykrotnie nakłuto żyłę udową prawą i założono kaniule o przekroju: 7F i 6F. **Wprowadzono dwa cewniki elektrofizjologiczne** diagnostyczne do mapowania HBE-RV (4p) i CS (10p).
Zabieg rozpoczęto na RS.
Wykonano EPS.
Wstanie podstawowym.
SCL=800ms; ERP-FP 260ms; ERP SP 200ms ERP-A,200ms; WCL= 320ms
Przewodzenie zstępujące i wstępujące, fizjologiczne prawidłowe. Bez cech przewodzenia przez AP. Cechy dualizmu przewodzenia przez AVN
Po podaniu adenozyny iv 18mg - bez cech przewodzenia przez AP.
Wykonano stymulacje typu: PAP, IAP, PVP, IVP oraz stymulację prowokacyjną komór (z dwóch miejsc w prawej komorze) (sekwencjami S1S1S2S3S4, CI do ERP-V) nie indukując arytmii
Po denerwacji przywspółczulnej (3mg atropiny) uzyskano SCL 460ms i wykonano stymulację prowokacyjną komór z RVOT indukując VF stymulacją S1S1S2S3, przerwane defibrylacją zewnętrzną
Zakończono na RS. SCL=500 ms
Na miejsca wkłuć założono szew hemostatyczny oraz opatrunek jałowy. Pacjenta przekazano na salę R.
Rozpoznanie pooperacyjne- Prawidłowa funkcja węzła zatokowego. Przewodzenie wstępujące i zstępujące fizjologiczne. **Dualizm przewodzenia przez łącze przedsionkowo-komorowe. Indukcja migotania komór.**
Zalecenia
1. monitorowanie ścisłe na sali R
2. po kontroli miejsc po wkłuciach usunięcie szwu skórnego jutro 1/12/2017
3. implantacja SICD

UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI

Implantacja S-ICD

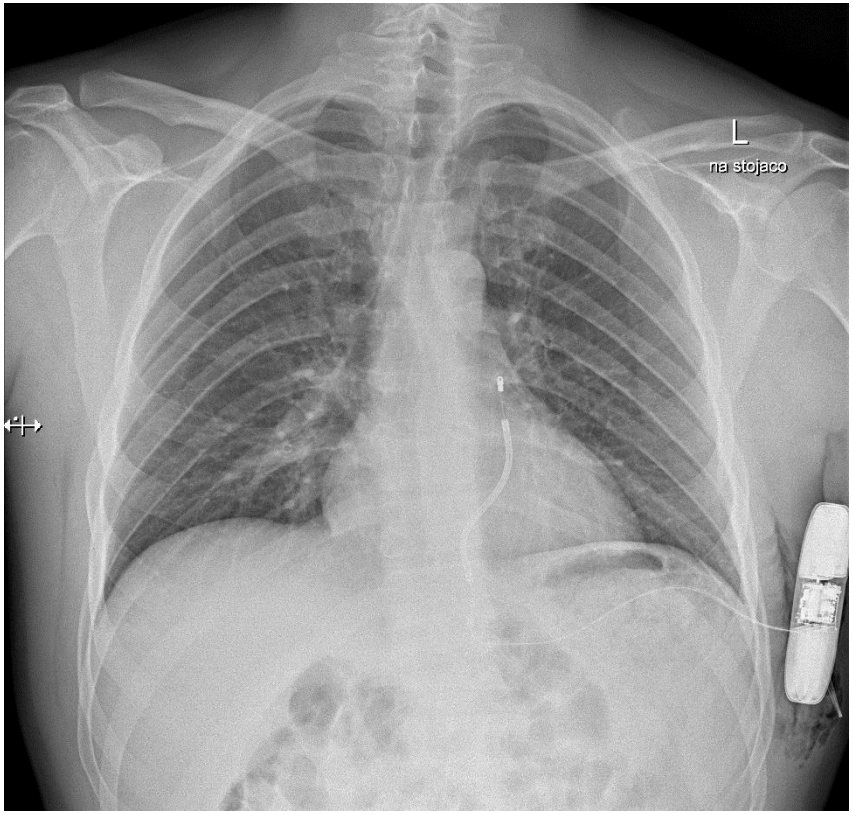


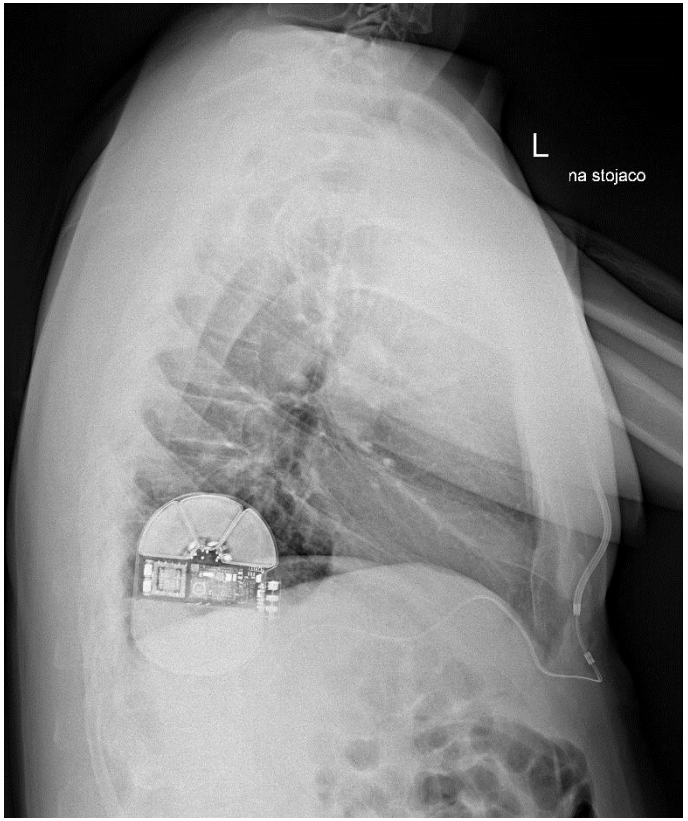
UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI

Implantacja S-ICD

06.12.2017r implantacja podskórnego kardiowertera-defibrylatora (S-ICD) Boston Scientific Emblem.
W znieczuleniu ogólnym w asyście anestezjologicznej umyto chirurgicznie klatkę piersiową. **Nacięto skórę (ok.8cm) wzdłuż 5-go międzyżebrza pomiędzy liniami pachową przednią i środkową**. Wytworzono lożę pod SICD pomiędzy m.serr.ant-m.latissim.dorsi. Nacięto (2cm) skórę poprzecznie do linii przymostkowej lewej na wysokości proc.xyphoid. **Za pomocą narzędzia tunelującego przeprowadzono elektrodę podskórną podpowięziowo pomiędzy cięciami.** Elektrodę umocowano szwem niewchłanialnym do tkanek w miejscu zgięcia**. Dystalny koniec elektrody za pomocą narzędzia tunelującego przeprowadzono wzdłuż lewej krawędzi mostka do wcześniej wyznaczonego miejsca. Elektrodę podłączono do S-ICD, które wprowadzono do loży i umocowano szwami niewchłanialnymi.** Lożę zamknięto szwami pojedynczymi wchłanialnymi. W każdym z nacięć tkankę podskórna zbliżono szwem wchłanialnym ciągłym. Na skórę szew śródskórny.
Wykonano kontrolę S-ICD - parametry prawidłowe. **Przeprowadzono DFT : wyzwolono VF, prawidłowo** rozpoznany i przerwany przez S-ICD za pomocą terapii wysokoenergetycznej 65J. S-ICD zaprogramowano. Na rany założono jałowe opatrunki. Zakończono zabieg bez powikłań. Chorego wybudzono na sali zabiegowej. W stanie dobrym chorego przekazano na oddział. Zakończono na RS. Wynik zabiegu- skuteczny
Zalecenia- Proszę:
1. unieruchomić chorego na 12 godzin;
2. antybiotykoterapia: Biotraxon 1,0 iv teraz, a następnie 1x1,0 dziennie przez 7 dni;
3. RTG klatki piersiowej jutro;
4. szwy zdjąć za 7 dni;

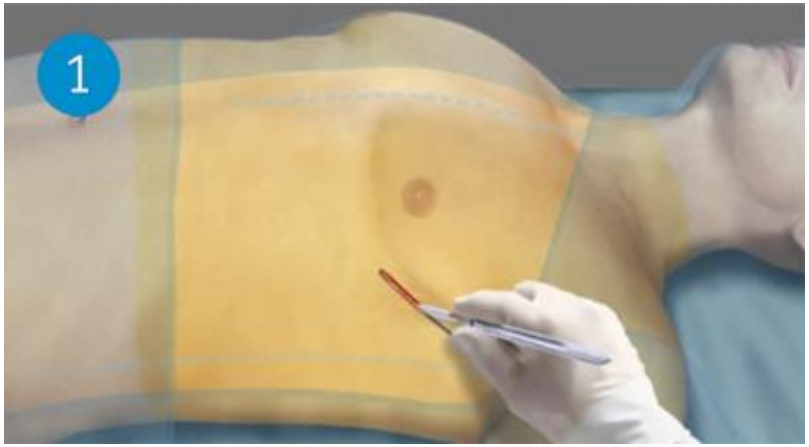
Implantacja S-ICD

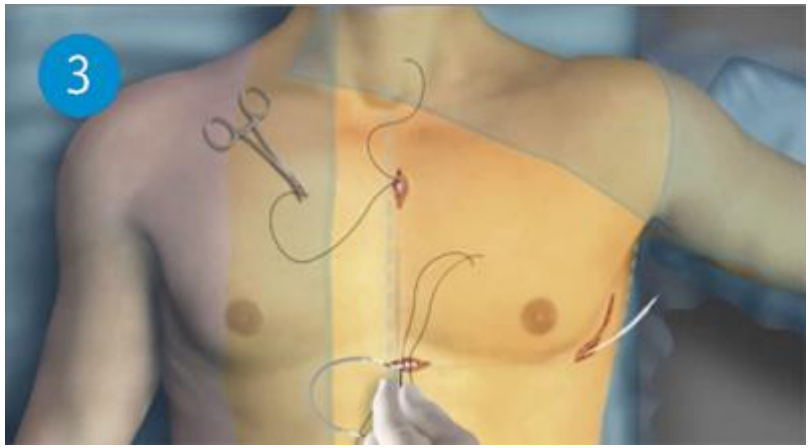


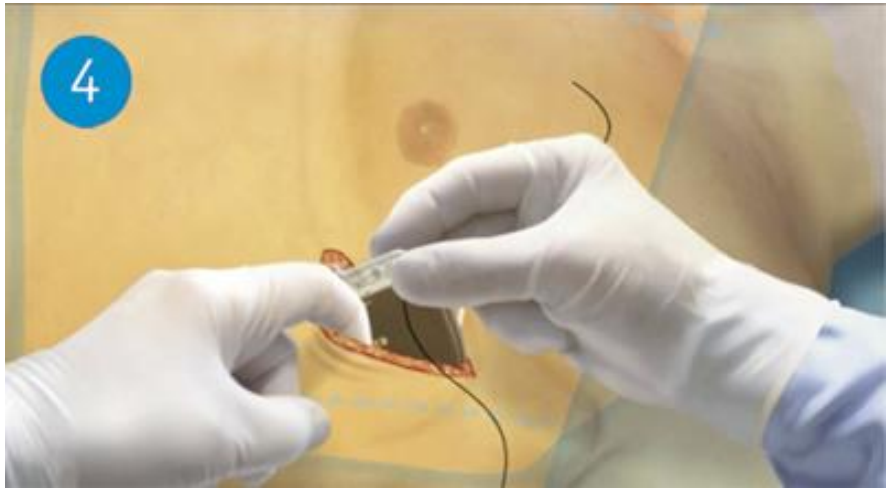


Zdjęcie klatki piersiowej w 2 projekcjach - Wynik RTG klatki piersiowej PA i bok. Stan po implantacji kardiowertera-defibrylatora w powłoki skórne ściany klatki piersiowej po str. lewej. W okolicy urządzenia widoczne liczne pasmowate przejaśnienia - obecność pęcherzyków powietrza w tk. miękkich - pdp. stan po zabiegu. Elektroda o zachowanej ciągłości. Końcówka elektrody rzutuje się na sylwetkę serca, w proj. bocznej w tkankach miękkich przedniej ściany klatki piersiowej. Cech odmy opłucnowej nie stwierdza się. Pola płucne bez zmian ogniskowych. Sylwetka serca wielkością w górnej granicy normy. Aorta piersiowa niewydłużona. Przepona i kąty p-ż wolne.

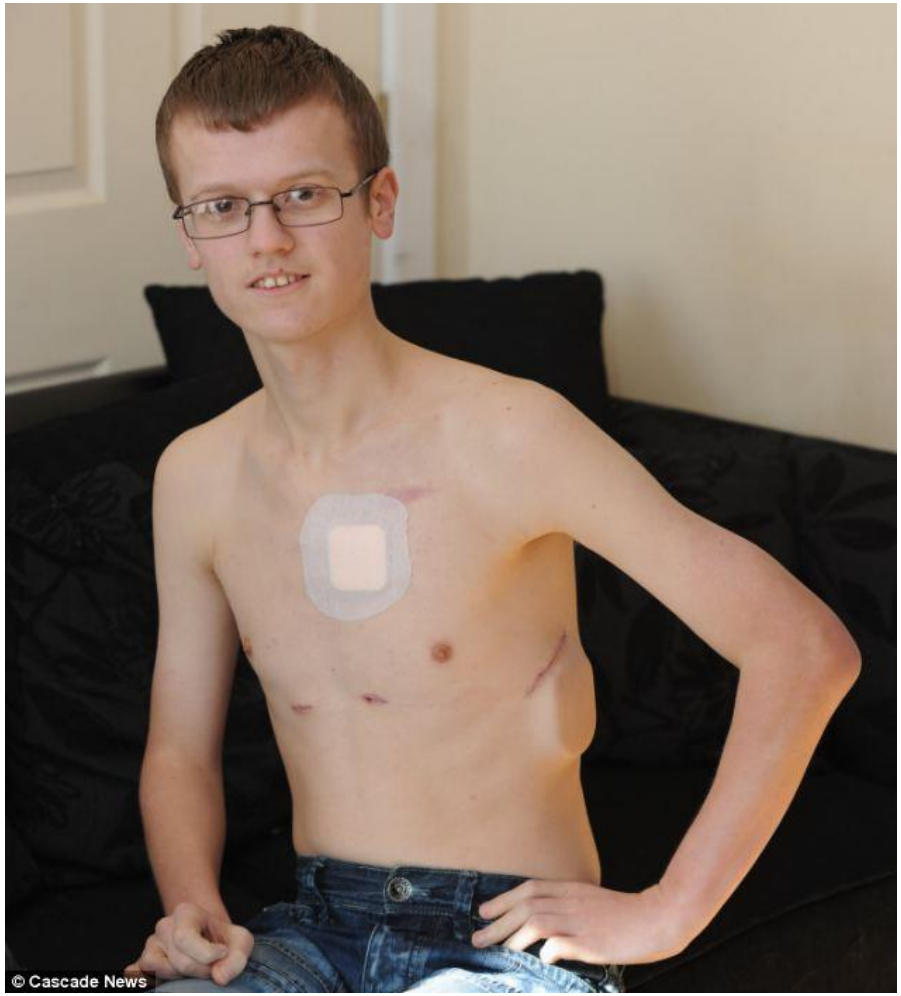
UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI







UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI



Nastolatek z S-ICD wszczepionym z powodu HCM (kardiomiopatii przerostowej)

Kobieta z S-ICD z powodu kanałopatii

UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI

Epikryza

Pacjent, lat 35, z wywiadem dwukrotnych omdleń został przyjęty 29.11.2017 do Kliniki Elektrokardiologii w trybie pilnym wobec podejrzenia zespołu Brugadów celem diagnostyki i ustalenia sposobu dalszego postępowania.
Wykonany w dniu 29.11.2017 test z Ajmaliną - potwierdził ww. rozpoznanie- po 40 mg leku obserwowano zmianę obrazu elektrokardiograficznego na typowy dla zespołu Brugadów. W kontrolnym badaniu echokardiograficznym stwierdzono prawidłowy obraz anatomiczny i dopplerowski serca.
W trakcie badania elektrofizjologicznego (30.11.2017r) po denerwacji przywspółczulnej (3mg atropiny) stymulacją prowokacyjną komór (stymulacją S1S1S2S3) z drogi odpływu prawej komory indukowano migotanie komór, skutecznie przerwane defibrylacją zewnętrzną.

Na podstawie analizy całości obrazu, uwzględniając m.in. wiek chorego, brak wskazań do stymulacji serca oraz charakter schorzenia (wrodzona arytmogenna kanałopatia), pacjenta zakwalifikowano do implantacji podskórnego kardiowertera-defibrylatora.

Zabieg ww. wykonano w znieczuleniu ogólnym w dniu 8 grudnia 2017r, bez powikłań. Jednoczasowo wykonano defi-test,który potwierdził prawidłową detekcję i terapię arytmii. Przebieg zabiegu oraz wczesny okres pozabiegowy, bez powikłań. Gojenie rany- prawidłowe. Zoptymalizowano ustawienia urządzenia.
W dniu 8 grudnia 2017r pacjenta w stanie ogólnym dobrym wypisano do domu.

UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI

2. Wrodzony zespół długiego QT

Uwarunkowana genetycznie choroba kanałów jonowych

Charakteryzuje się wydłużeniem odstępu QT oraz występowaniem wielokształtnego VT typu torsade de pointes i SCD

Do tej pory zidentyfikowano **15 odmian LQTS uwarunkowanych >500 mutacjami**

Mogą występować zawroty głowy, najbardziej typowym objawem **są omdlenia w wyniku częstoskurczu zwanego torsade de pointes**, często przebiegające z drgawkami lub NZK

Omdlenia często **wywoływane przez emocje, wysiłek fizyczny lub hałas**

U chorych z zespołem Andersen-Tavila może występować syndaktylia, wady podniebienia, hiperteloryzm

Utrata przytomności często z urazem, napady epi mimo leczenia

Wrodzony zespół długiego QT

Rozpoznanie LQTS należy rozważyć gdy **u chorego z niewyjaśnionym omdleniem w powtarzanym standardowym EKG QTc wynosi >460 ms i nie stwierdza się przyczyny wtórnego wydłużenia QTc**

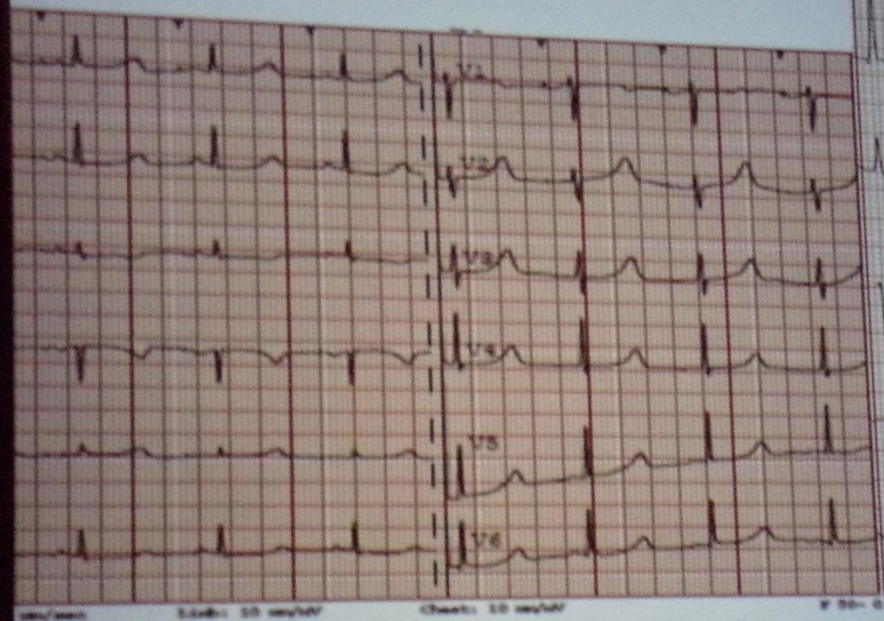
Badania genetyczne odgrywają istotna rolę w postawieniu rozpoznania, ocenie rokowania i podejmowaniu decyzji terapeutycznych

U 20-25% osób z potwierdzonym genetycznie QTCs zapis EKG jest prawidłowy.

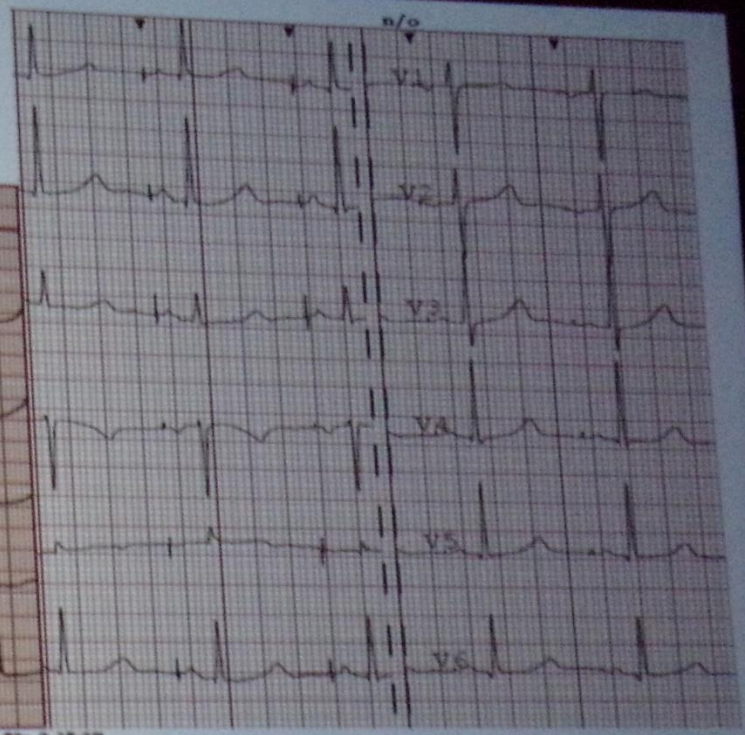
Zmiana stylu życia jest bardzo ważna u wszystkich chorych objawowych jak i bezobjawowych nosicieli mutacji.

Podstawa leczenia jest stosowanie **beta-blokera w maksymalnej tolerowanej dawce**, szczególnie w LQT1 i LQT2. W LQT3 beta-blokery nie są tak skuteczne, preferuje sie

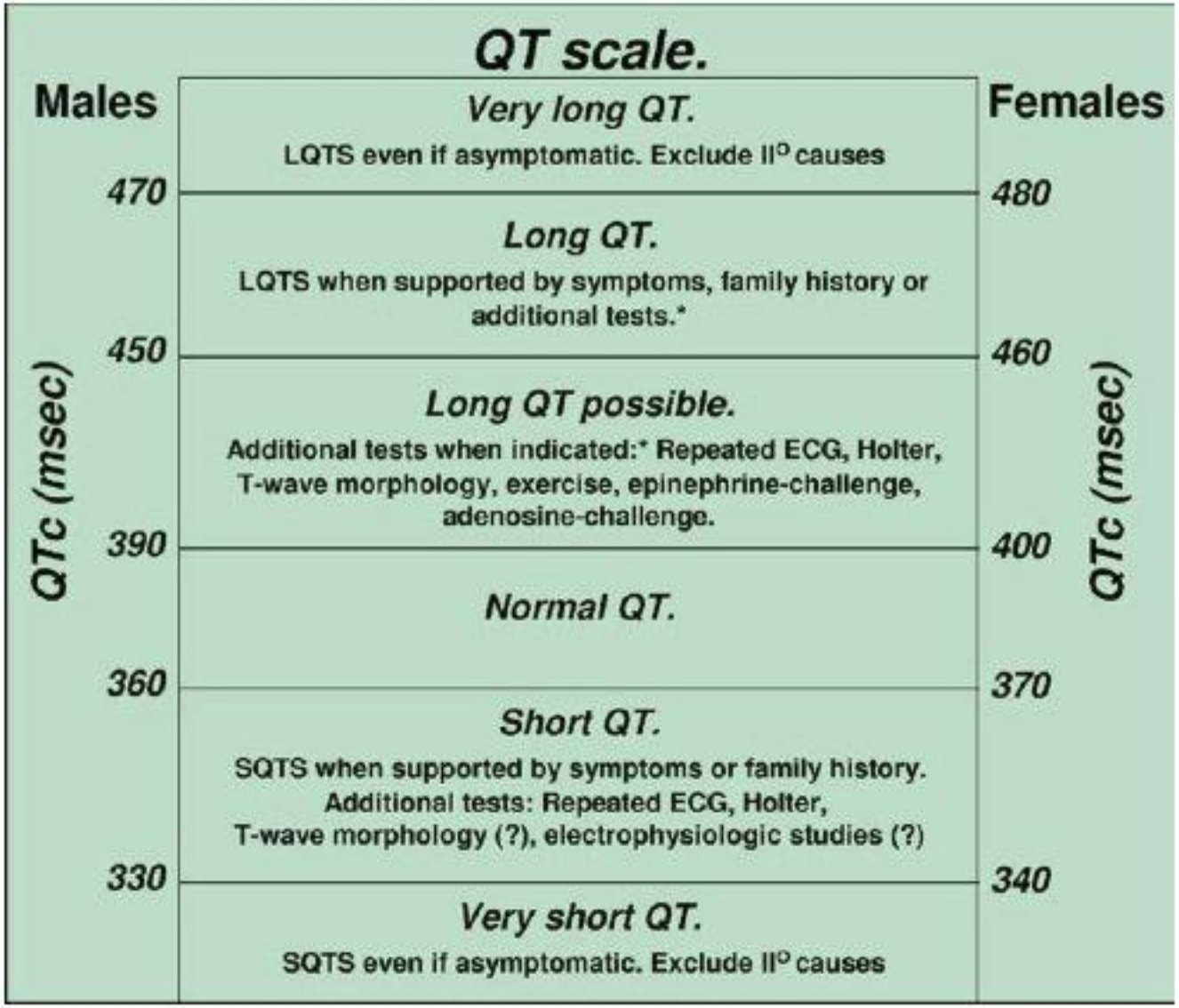
LQT1



QTc 0.508
QT1-7 M G325R



QTc 0.483
QT1:7 M V308D


QT scale.
Males
Females
Very long QT.
LQTS even if asymptomatic. Exclude II° causes
470
480
Long QT.
LQTS when supported by symptoms, family history or additional tests.*
450
460
Long QT possible.
Additional tests when indicated:* Repeated ECG, Holter, T-wave morphology, exercise, epinephrine-challenge, adenosine-challenge.
390
400
Normal QT.
360
370
Short QT.
SQTS when supported by symptoms or family history. Additional tests: Repeated ECG, Holter, T-wave morphology (?), electrophysiologic studies (?)
330
340
Very short QT.
SQTS even if asymptomatic. Exclude II° causes
QTc (msec)
QTc (msec)

Hayek, 2009

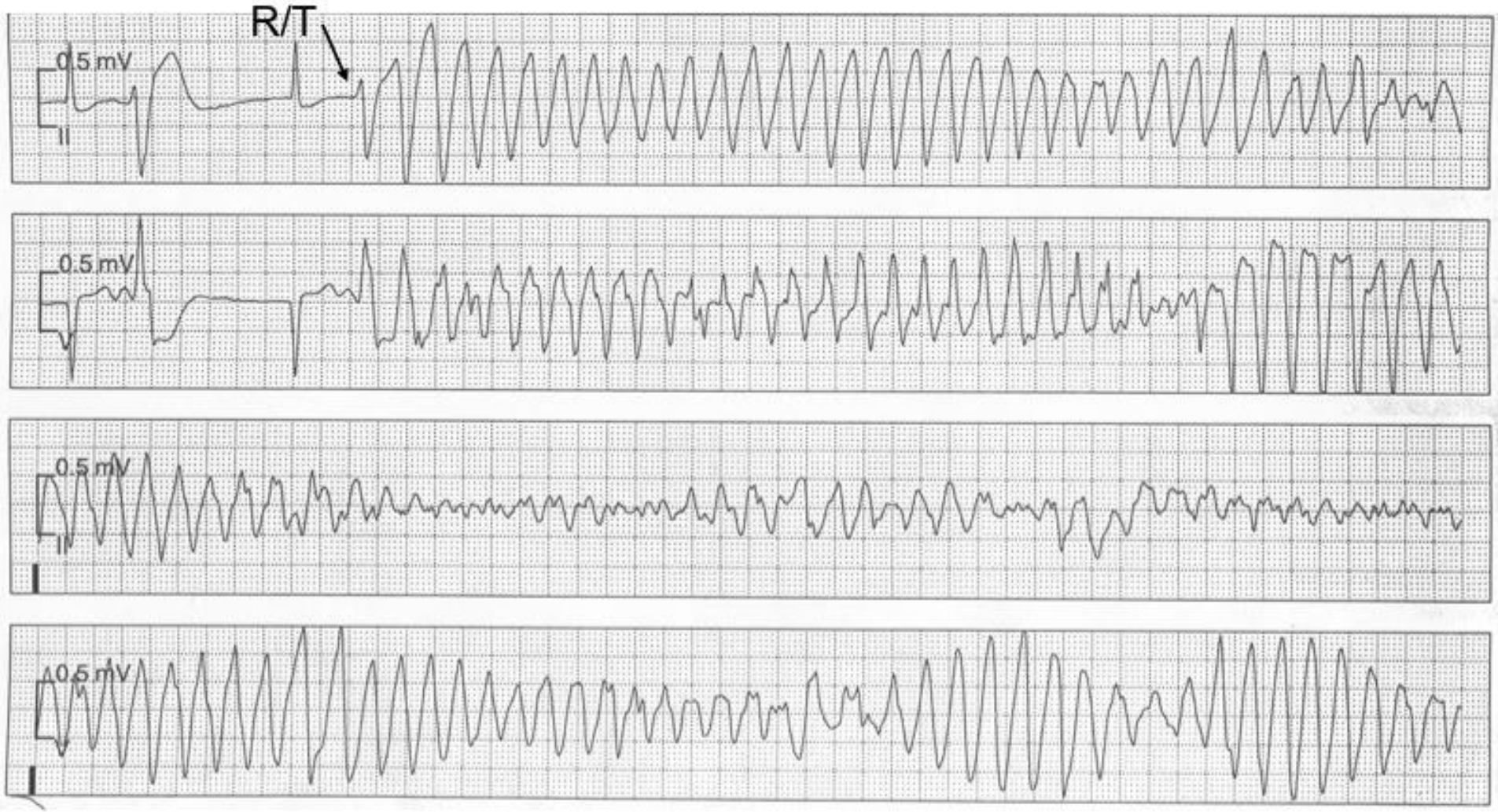
Obraz kliniczny LQTS

Steve Konovalchuk – rozpoznanie LQT w wieku 33 lat, po wielu latach kariery, z corocznymi badainami lekarskimi, w tym zapisami EKG

Może wywołać NZK:

LQT 1: wysiłek, szczególnie pływanie
LQT 2: młoda kobieta po porodzie, nagły stres – dzwonek, klakson w czasie snu
LQT 3: chłopiec, w czasie snu

Torsades de pointe



Leczenie osób z wrodzonym LQT: zalecenia

1. **Unikaj stosowania leków wydłużających QT** (https://crediblemeds.org) i zmniejszających stężenie potasu w osoczu. (amiodaron, makrolidy, leki przeciwdepresyjne)

2. **Unikanie wysiłku fizycznego, zakaz uprawiania sportu**.

3. W LQT2 eliminacja różnych bodźców dźwiękowych (budzik, dzwonek itp.) wywołujących arytmię. W LQT1 pływanie dozwolone jest jedynie pod ścisłym nadzorem. W LQT3 osoba opiekująca się chorym powinna spać w tym samym pokoju, co chory.

4. Niezależnie od leczenia inwazyjnego **przewlekle stosuj β-bloker** (preferowane propranolol i nadolol) w maksymalnej tolerowanej przez chorego dawce, szczególnie w LQT1 i LQT2. W LQT3 skuteczność β-blokerów jest mniejsza; możesz rozważyć ich stosowanie w skojarzeniu z meksyletyną lub flekainidem.

5. **Wszczepienie ICD: u chorych po zatrzymaniu czynności serca, u chorych objawowych z omdleniami i/lub VT pomimo przyjmowania β-blokera**
U chorych z przeciwwskazaniem do ICD (np. zbyt małe dziecko) lub gdy β-bloker jest przeciwwskazany, źle tolerowany bądź nieskuteczny, lub gdy wszczepiono ICD i występują liczne wyładowania urządzenia
→ rozważ zniszczenie lewego zwoju gwiaździstego.

6. **Wszczepienie stymulatora: u chorych z bradyarytmią lub blokiem AV wywołanym przez β-bloker lub gdy arytmia jest istotnie zależna od pauzy lub bradyarytmii**.

Medycyna Praktyczna

3. Wrodzony zespół krótkiego QT

Rozpoznanie gdy **odstęp QT <340 ms**

Jeśli **QTC <360 ms** do rozpoznania wymagana jest obecność **co najmniej 1 cechy**: występowanie patogennej mutacji, SQTS w wywiadzie rodzinnym, SCD u krewnego w wieku <40 lat, przebycie epizodu VT/VF bez choroby strukturalnej serca

Zidentyfikowano mutacje typu nadmiernej funkcji genów kodujących białka kanałów potasowych oraz dotyczące podjednostek zależnego od napięcia kanału wapniowego typu L

Wyróżniono 7 podtypów. Zespół opisano pierwszy raz dopiero w 2000 roku

Częsta arytmią stwierdzaną u 70% chorych z SQT jest migotanie przedsionków (AF).

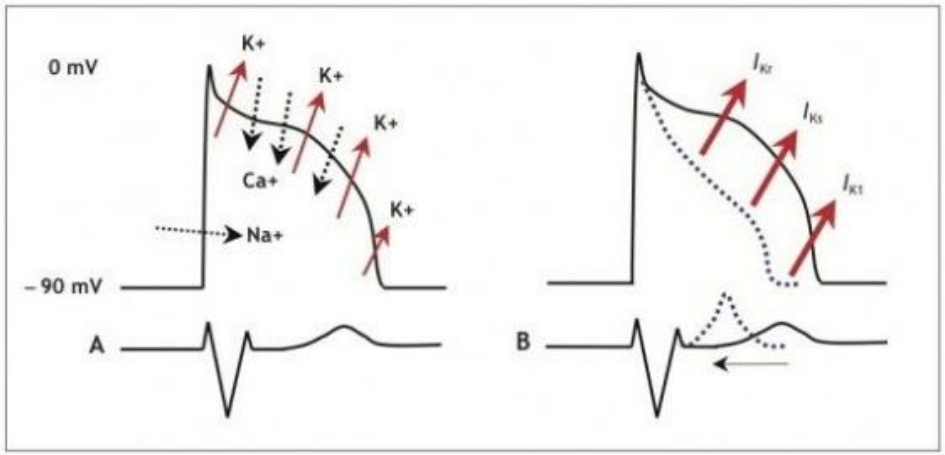
Objawy: incydenty arytmiczne, utraty przytomności, SCD

Classification of SQTS according to genotype

	Gene	Current	Phenotype
SQT1	KCNH2	IKr	
SQT2	KCNQ1	IKs	
SQT3	KCNJ2	IK1	
SQT4	CACNA1C	ICaL	
SQT5	CACNB2B	ICaL	

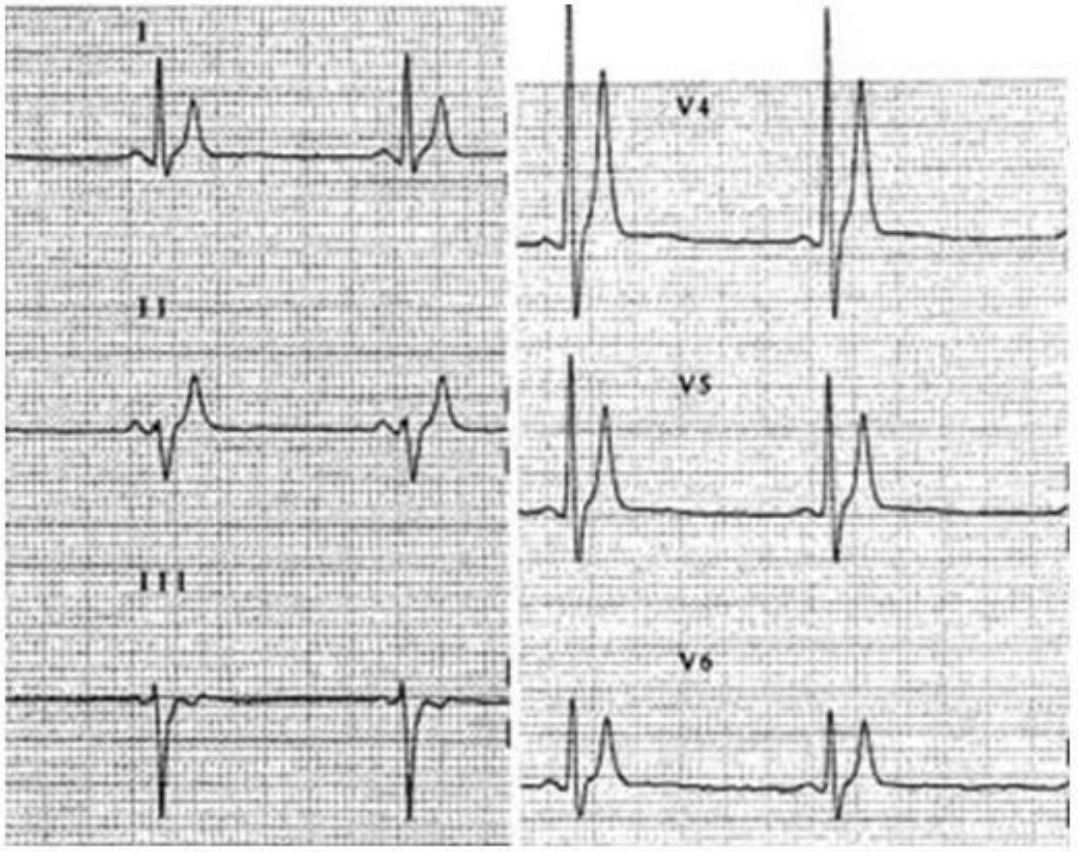
Classification of SQTS according to genotype. (Reproduced from Moreno-Reviriego & Merino)

Wrodzony zespół krótkiego QT

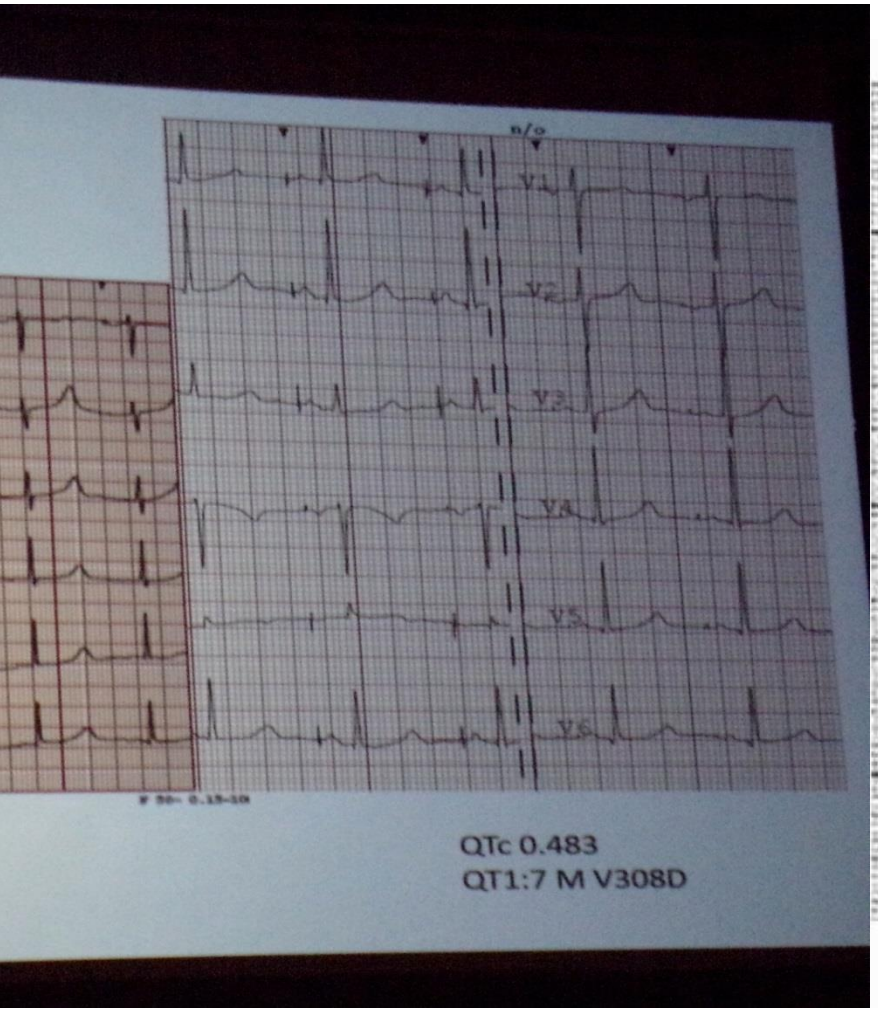


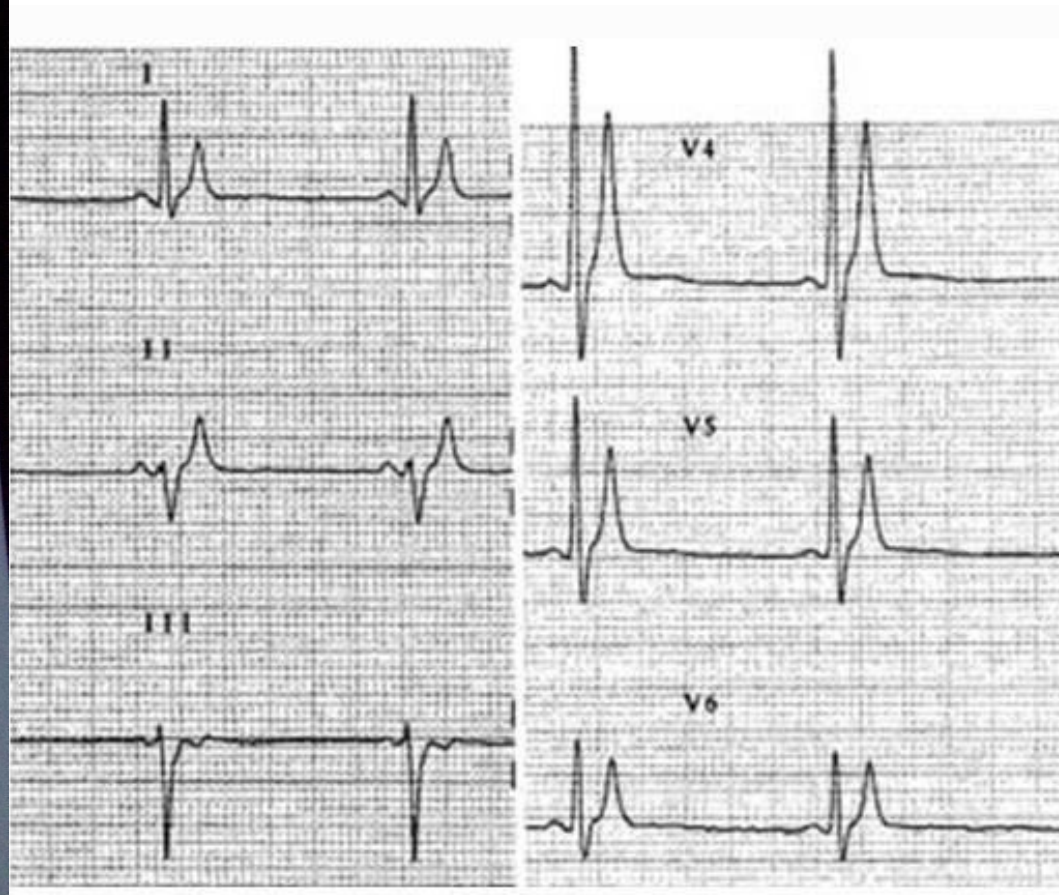
A. Schematic representation of the normal action potential and the flux of ions. B. With gain-of-function mutations in any of 3 different potassium channels (SQTS 1-3), the cardiac action potential shortens and the QT interval decreases. (Reproduced from Brugada et al)

Wrodzony zespół krótkiego QT



Reproduced from Crotti et al.





Reproduced from Crotti et al.

4. Wielokształtny częstoskurcz komorowy zależny od katecholamin

UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI

Choroba występująca zwykle rodzinnie i charakteryzująca się objawowymi VT związanych z aktywacją adrenergiczną u osób bez nieprawidłowości strukturalnych serca

Najczęstsza **autosomalnie dominująca postać CVPT** jest wywołana **w 50% przypadków** przez jedną z mutacji genu kodującego **sercowy receptor rianodynowy RyR2,** powodujący **zwiększone uwalnianie wapnia**

Głównym objawem klinicznym są omdlenia spowodowane szybkim wielokształtnym VT, najczęściej występujące w trakcie wysiłku lub pod wpływem emocji.

Ujawnia się przed 10 rokiem życia a do 40 roku życia 80%

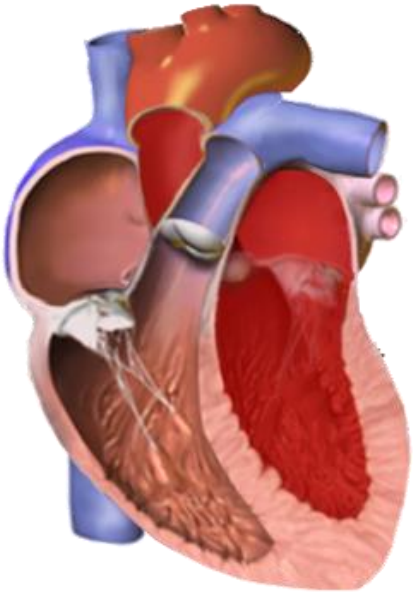
Objawy: Incydenty arytmiczne, utraty przytomności, SCD

CVPT

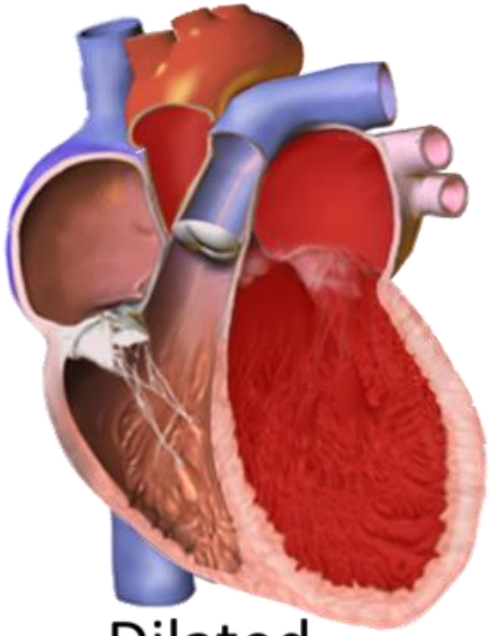
Jednogenowe schorzenia układu sercowo-naczyniowego:

- **Kardiomiopatia przerostowa**
- **Kardiomiopatia rozstrzeniowa**
- Zespół wydłużonego odstepu QT
- Zespół skróconego odstępu QT
- Zespół Brugadów
- Polimorficzny katecholaminergiczny częstoskurcz komorowy

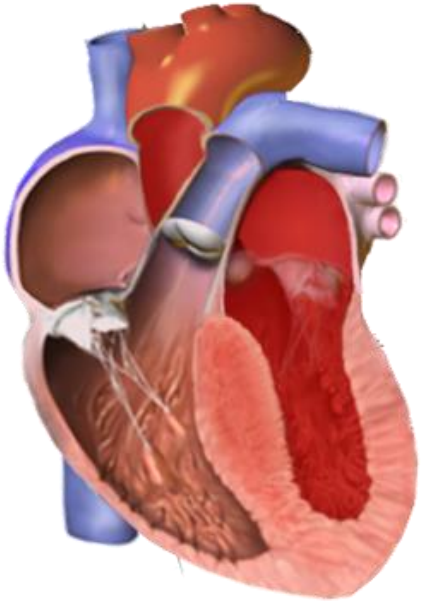
UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI



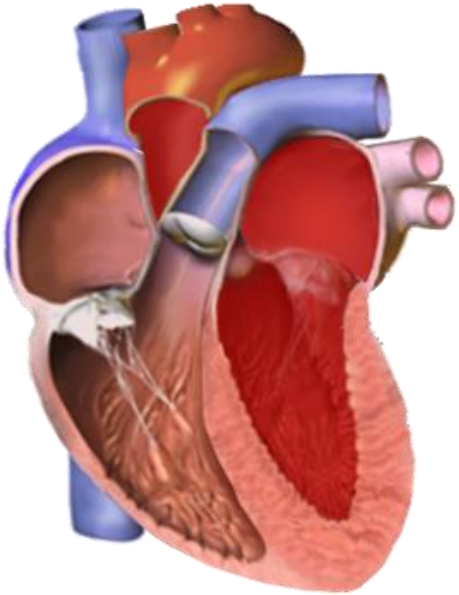
Normal



Dilated



Hypertrophic

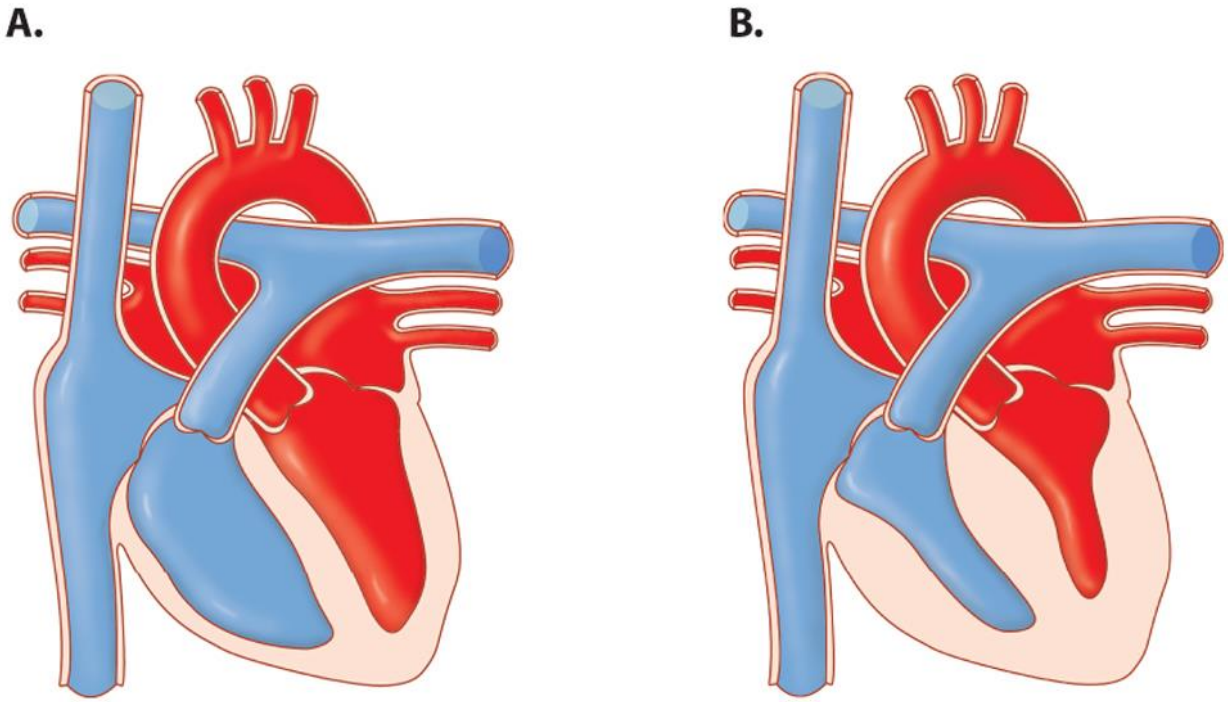


Restrictive

Kardiomiopatia przerostowa:

- jedna z najczęstszych chorób genetycznych w kardiologii
- najczęstsza przyczyna nagłego zgonu wśród dzieci i młodych dorosłych
- na podstawie badania echokardiograficznego dużej populacji młodych osób częstość występowania tej patologii ocenia się na ok. 1 zachorowanie na 500 osób
- dziedziczy się najczęściej autosomalnie dominująco, rzadziej jest cechą autosomalna recesywną sprzężoną z chromosomem X
- mutacje genów związanych głównie z białkami aparatu kurczliwego mięśnia sercowego
- genetycy odkryli liczne mutacje genów przynajmniej 10 różnych elementów białek sarkomeru: **łańcuch ciężki sercowej B-miozyny (10-20% rodzinnej HCM), sercowe białko wiążące miozynę (15-30% rodzinnych postaci HCM)**, sercowa troponina T, I, alfa tropomiozyna, sercowe białko C, sercowa aktyna

Kardiomiopatia przerostowa



Wada-serca.pl

Kardiomiopatia przerostowa HCM

HCM cechuje się bezładnym ułożeniem często przerośniętych kardiomiocytów, zwykle otaczających ogniska włóknienia.

Wśród mechanizmów patofizjologicznych główną rolę odgrywa dysfunkcja rozkurczowa lewej komory i niedokrwienie mięśnia sercowego, a u niektórych chorych także dysfunkcja skurczowa

Obraz kliniczny jest zróżnicowany, czasem HCM przebiega bezobjawowo

Pierwszą manifestacją HCM bywa nagłe zatrzymanie czynności serca w mechanizmie migotania komór, u 10% rozwija się skurczowa niewydolność serca

Objawy podmiotowe: duszność wysiłkowa, ból dławicowy i kołatanie serca
Objawy przedmiotowe – zależą od występowania LVOT

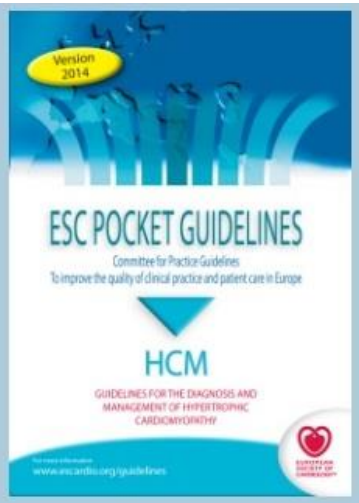
UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI

Kalkulator 5 letniego ryzyka zgonu chorego z HCM

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®

HCM Risk-SCD Calculator

Age	Years	*Age at evaluation*
Maximum LV wall thickness	mm	*Transthoracic Echocardiographic measurement*
Left atrial size	mm	*Left atrial diameter determined by M-Mode or 2D echocardiography in the parasternal long axis plane at time of evaluation*
Max LVOT gradient	mmHg	*The maximum LV outflow gradient determined at rest and with Valsalva provocation (irrespective of concurrent medical treatment) using pulsed and continuous wave Doppler from the apical three and five chamber views. Peak outflow tract gradients should be determined using the modified Bernouilli equation: Gradient= $4V^2$, where V is the peak aortic outflow velocity*
Family History of SCD	No Yes	*History of sudden cardiac death in 1 or more first degree relatives under 40 years of age or SCD in a first degree relative with confirmed HCM at any age (post or ante-mortem diagnosis).*
Non-sustained VT	No Yes	*3 consecutive ventricular beats at a rate of 120 beats per minute and <30s in duration on Holter monitoring (minimum duration 24 hours) at or prior to evaluation.*
Unexplained syncope	No Yes	*History of unexplained syncope at or prior to evaluation.*



Risk of SCD at 5 years (%):	
ESC recommendation:	

Reset

2014 ESC Guidelines on Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy (Eur Heart J 2014 – doi:10.1093/eurheartj/ehu284)

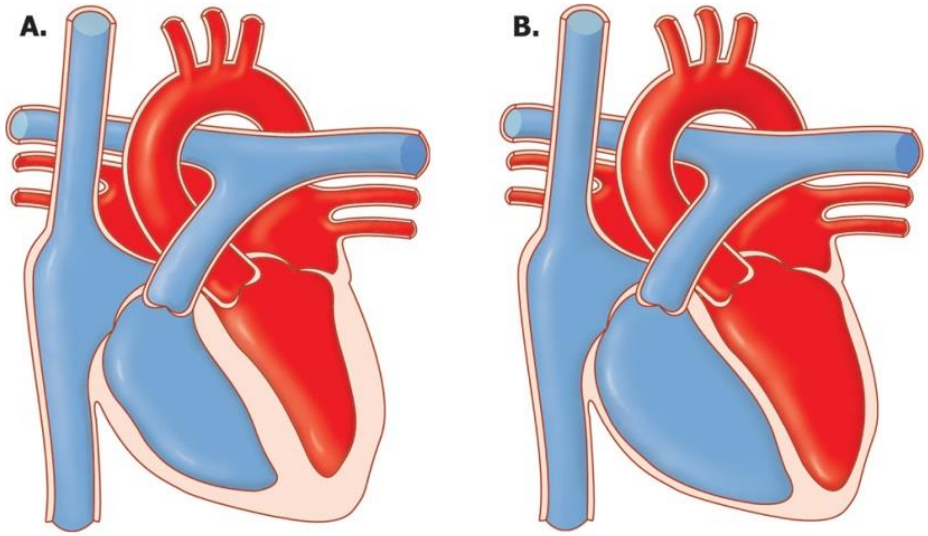
O'Mahony C et al Eur Heart J (2014) 35 (30): 2010-2020

HCM Risk-SCD should not be used in:

- ***Paediatric patients (<16 years)***

UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI

Kardiomiopatia rozstrzeniowa



Wada-serca.pl

Kardiologia Polska 2015; 73, 10: 795–900; DOI: 10.5603/KP.2015.0190 ISSN 0022–9032

UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI

Wytyczne ESC dotyczące postępowania u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu oraz zapobiegania nagłym zgonom sercowym w 2015 roku

Tabela 1. Klasy zaleceń

Klasa zaleceń	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania
Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	Jest zalecane/jest wskazane
Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu	
Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć
Klasa IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć
Klasa III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się

Tabela 2. Poziomy wiarygodności danych

Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz
Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów

Stratyfikacja ryzyka i postępowanie u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową

Zalecenia	Klasa[a]	Poziom[b]	Piśmiennictwo[c]
U pacjentów z DCM zaleca się optymalne leczenie zachowawcze (inhibitorami ACE, beta-adrenolitykami i MRA) w celu obniżenia ryzyka nagłego zgonu i postępującej HF	I	A	[8]
U pacjentów z DCM i komorowymi zaburzeniami rytmu zaleca się niezwłoczną identyfikację i leczenie czynników arytmogennych (np. leki o działaniu proarytmicznym, hipokaliemia) i chorób współistniejących (np. choroby tarczycy)	I	C	[8]
Zaleca się koronarografię u stabilnych pacjentów z DCM obciążonych pośrednim ryzykiem CAD i nowymi komorowymi zaburzeniami rytmu	I	B	[8]
Zaleca się wszczepienie ICD u pacjentów z DCM i nietolerowanym hemodynamicznie VT/VF, jeżeli można oczekiwać, że pacjent przeżyje > 1 rok w dobrym stanie czynnościowym	I	A	[151–154]
Zaleca się wszczepienie ICD u pacjentów z DCM, objawową HF (II–III klasa czynnościowa wg NYHA) i LVEF ≤ 35% mimo optymalnej farmakoterapii przez ≥ 3 miesiące, jeżeli można oczekiwać, że pacjent przeżyje > 1 rok w dobrym stanie czynnościowym	I	B	[64, 313, 316, 317, 354]
Zaleca się ablację przezcewnikową u pacjentów z DCM i częstoskurczem nawrotnym z odnóg pęczka Hisa opornym na leczenie zachowawcze	I	B	[8, 208, 345, 346]
Należy rozważyć ICD u pacjentów z DCM i potwierdzoną patogenną mutacją genu *LMNA* oraz klinicznymi czynnikami ryzyka[d]	IIa	B	[71]
Należy rozważyć amiodaron u pacjentów z ICD, u których występują nawracające uzasadnione wyładowania urządzenia mimo jego optymalnego zaprogramowania	IIa	C	[229]
Można rozważyć ablację przezcewnikową u pacjentów z DCM i VA inną niż częstoskurcz nawrotny z odnóg pęczka Hisa oporną na leczenie zachowawcze	IIb	C	[355]
Można rozważyć inwazyjne EPS z programowaną stymulacją komór w celu stratyfikacji ryzyka SCD	IIb	B	[115]
Nie zaleca się stosowania amiodaronu w leczeniu bezobjawowego NSVT u pacjentów z DCM	III	A	[313, 354]
Nie zaleca się stosowania leków blokujących kanały sodowe oraz dronedaronu w leczeniu komorowych zaburzeń rytmu u pacjentów z DCM	III	A	[129, 356, 357]

ACE — konwertaza angiotensyny; CAD — choroba wieńcowa; DCM — kardiomiopatia rozstrzeniowa; EPS — badanie elektrofizjologiczne; ICD — implantowany kardiowerter-defibrylator; EKG — elektrokardiogram; HF — niewydolność serca; LMNA — lamina A/C; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; MRA — antagonista receptora mineralokortykoidowego; NSVT — nieutrwalony częstoskurcz komorowy; NYHA — *New York Heart Association*; SCD — nagły zgon sercowy; VA — arytmia komorowa; VF — migotanie komór; VT — częstoskurcz komorowy

[a]Klasa zaleceń

[b]Poziom wiarygodności danych

[c]Piśmiennictwo potwierdzające zalecenia

[d]Czynniki ryzyka u pacjentów z potwierdzoną mutacją genu *LMNA* — NSVT w trakcie ambulatoryjnego monitorowania EKG; LVEF < 45% podczas pierwszej oceny, płeć męska oraz mutacje inne niż zmiany sensu [insercja, delecja, kodon nonsensowny (stop) lub mutacje wpływające na obróbkę potranskrypcyjną (*splicing*)]

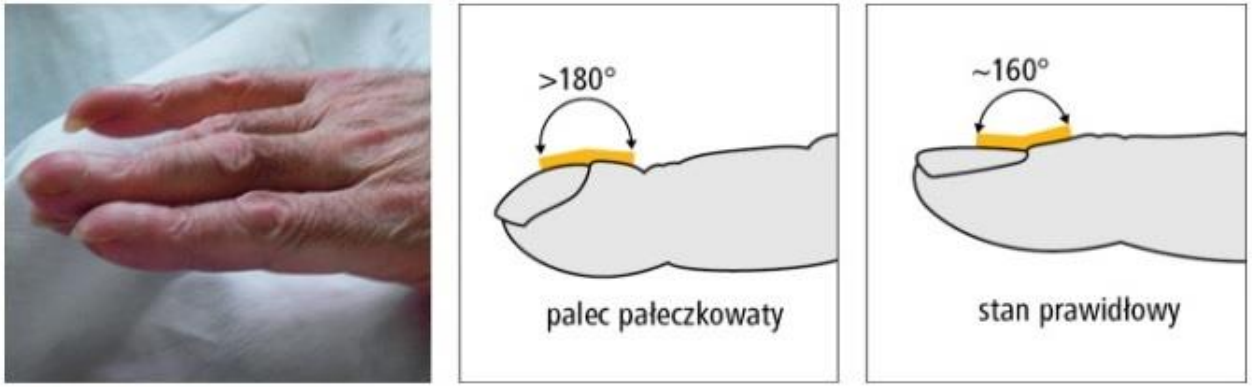
UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI

Niewydolnośc serca – wytyczne ESC 2016

5.10.1. Badania genetyczne w niewydolności serca

Badania z zakresu genetyki molekularnej u pacjentów z kardiomiopatiami są zalecane w przypadku, kiedy rozpowszechnienie odpowiednich mutacji jest wystarczająco duże oraz stałe i tym samym uzasadnia ich rutynowe zastosowanie w celu przesiewowych badań genetycznych. Zalecenia dotyczące badań genetycznych w HF opierają się na dokumentach Grupy Roboczej ESC do spraw chorób mięśnia sercowego i osierdzia [94]. U większości pacjentów z ustalonym rozpoznaniem HF nie jest potrzebne rutynowe wykonywanie badań genetycznych w celu potwierdzenia rozpoznania. Poradnictwo genetyczne jest zalecane u pacjentów z HCM, idiopatyczną DCM oraz ARVC. Należy również rozważyć testy genetyczne u pacjentów z kardiomiopatią restrykcyjną i kardiomiopatią z niescalenia, które również mogą mieć podłoże genetyczne.

Palce pałeczkowate (przypominające kształtem pałeczki dobosza) powstają w wyniku proliferacji tkanki łącznej na grzbietowej powierzchni dalszych paliczków palców rąk, rzadziej stóp, co powoduje uniesienie paznokci, przyjmujących kształt szkiełka zegarkowego →ryc. 1.27-6; często towarzyszy rumień okołopaznokciowy. Kąt pomiędzy płaszczyzną paznokcia a powierzchnią skóry w miejscu wnikania paznokcia do skóry wynosi ≥180° (prawidłowo ~160°). Mechanizm powstawania nieznany.



Rycina 1.27-6. Palce pałeczkowate

Przyczyny:

1) płucne – rak płuca i inne nowotwory płuca, włóknienie płuc, przewlekłe choroby zapalne (np. POChP, ropień płuca, ropniak opłucnej, rozstrzenie oskrzeli, gruźlica płuc), mukowiscydoza, sarkoidoza

2) sercowe – wrodzone sinicze wady serca, bakteryjne zapalenie wsierdzia

3) choroby układu pokarmowego – choroba Leśniowskiego i Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, marskość wątroby (żółciowa i wrotna)

4) hormonalne – choroba Gravesa i Basedowa, nadczynność przytarczyc

5) palce pałeczkowate idiopatyczne.

UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI

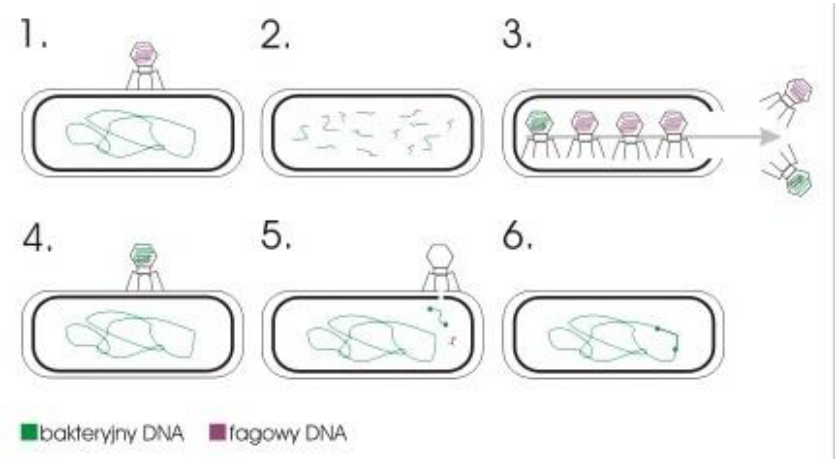
Główne obszary zastosowania terapii genowej chorób układu sercowo-naczyniowego:

- Indukcja terapeutycznej angiogenezy w obszarach niedokrwienia mięśnia sercowego i mięśni szkieletowych
- Zapobieganie restenozie po zabiegach implantacji stentów, angioplastyce naczyń wieńcowych i obwodowych
- Prewencja degeneracji pomostów żylnych

https://www.netlekarz.pl/choroba-niedokrwienna-serca/

Terapia genowa wybranych chorób układu sercowo-naczyniowego:

- Pierwsze wyniki badań dotyczące transferu genów zostały opublikowane w 1989 przez E. Nabel
- Za pomocą wektora retrowirusowego transdukowano komórki śródbłonka pobrane z żyły szyjnej zwierząt laboratoryjnych
- Następnie zmodyfikowane komórki podawano do pozbawionej śródbłonka tętnicy biodrowo-udowej tych zwierząt
- Udowodniono że komórki wykazujące ekspresje b-galaktozydazy ulegają efektywnej implantacji w pozbawionej śródbłonka tętnicy
- Rok później wykazano możliwość bezpośredniego transferu genów do ściany tętnicy in vivo przy użyciu wektora retrowirusowego i plazmidowego DNA z użyciem liposomów



UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W ŁODZI