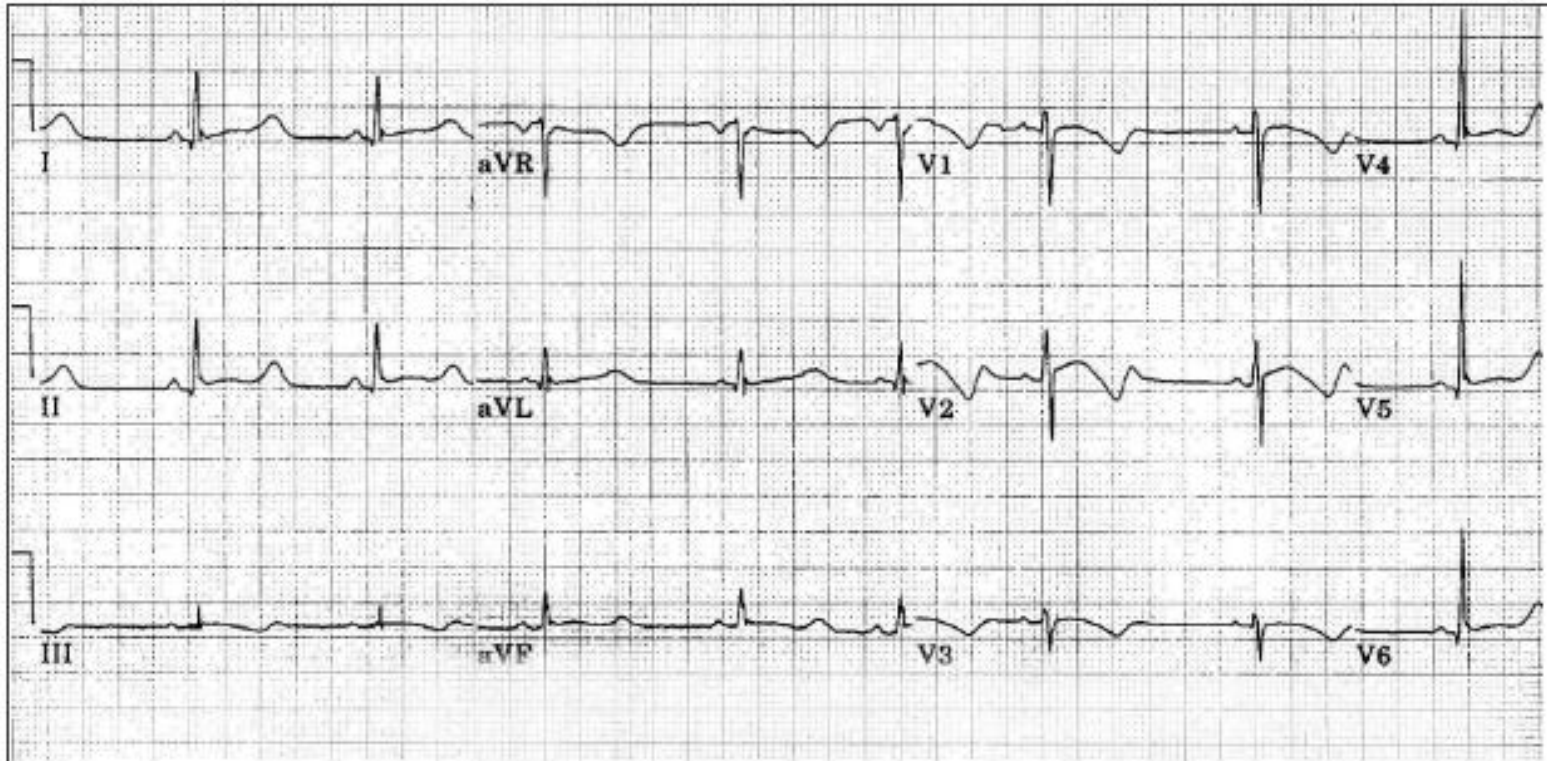


HỘI CHỨNG QT DÀI VÀ HỘI CHỨNG QT NGẮN

PGS. TS. Phạm Nguyễn Vinh
Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch
Bệnh viện Tim Tâm Đức
Viện Tim Tp. HCM



H/c QT dài và H/c QT ngắn



TL: Sovari AA. et al. Long QT Syndrome. Emedicine. Medscape. Com Dec 2015



Các bệnh kênh tế bào của tim (Cardiac channelopathies)

- H/C QT dài bẩm sinh (LQTS: congenital long QT syndrome)
- H/c Brugada (BrS)
- Nhịp nhanh thất đa dạng phụ thuộc catecholamine (PVT: catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia)
- H/c QT ngắn (SQTS: short QT syndrome)



Nguyên nhân và sinh lý bệnh

- Di truyền hoặc mắc phải (do thuốc)
- Các H/c di truyền:
 - Romano-Ward
 - Jervell và Long –Nielsen
 - Andersen
 - Timothy } Còn bàn cãi
- QT = biểu hiện thời gian khử cực và tái cực cơ tâm thất
- Phân tán (dispersion) xảy ra ở 3 lớp của tim. Tái cực kéo dài ở lớp giữa
- TDR (transmural dispersion of repolarization): khoảng cách từ T_{peak} đến T_{end}
- TDR \uparrow trên b/n LQTS, tạo thành chất nền (substrate) cho transmural reentry



H/C QT dài bẩm sinh (1)

- Nhóm bệnh kênh tế bào (channelopathies)
- Đặc điểm:
 - Tái cực muộn
 - QTc > 480 msec
 - Tăng nguy cơ: ngất, co giật, đột tử do tim (SCD)
 - Cấu trúc tim bình thường
 - Người khoẻ mạnh
 - Tần suất $\geq 1/2500$



H/C QT dài bẩm sinh (2)

- Khởi kích: gắng sức, bơi, xúc động, kích thích nghe (TD: chuông báo thức...), thời kỳ hậu sản
- Hầu hết ngất thoáng qua; 5% tử vong
- 20% đột tử người trẻ, autopsy bình thường
- 10% SIDS (Sudden infant death syndrome)



Định nghĩa QTc dựa vào tuổi, giới

Group	Prolonged	Borderline	Reference Range, s
	QTc, s	QTc, s	
Children and adolescents (< 15 y)	>0.46	0.44-0.46	< 0.44
Men	>0.45	0.43-0.45	< 0.43
Women	>0.46	0.45-0.46	< 0.45

TL: Sovari AA. et al. Long QT Syndrome. Emedicine. Medscape. Com Dec 2015



Căn bản di truyền của LQTS

- Di truyền trội/NST thường: H/C Romano- Ward
- Di truyền lặn/ NST thường: H/C Jervell và Lange-Nielsen
- H/c Timothy (TS: Timothy Syndrome): LQT 8
- H/c Anderson- Tawil (ATS: Anderson Tawil Syndrome): LQT7
- H/c Ankyrin-B: LQT4



Bảng tóm tắt các gene dẫn đến hội chứng loạn nhịp di truyền (1)

GENE	LOCUS	PROTEIN
Long-QT Syndrome		
<i>Major LQTS Genes</i>		
<i>KCNQ1</i> (LQT1)	11p15.5	I _{Ks} potassium channel alpha subunit (KVLQT1, K _v 7.1)
<i>KCNH2</i> (LQT2)	7q35-36	I _{Kr} potassium channel alpha subunit (HERG, K _v 11.1)
<i>SCN5A</i> (LQT3)	3p21-p24	Cardiac sodium channel alpha subunit (Na _v 1.5)
<i>Minor LQTS Genes (Listed Alphabetically)</i>		
<i>AKAP9</i>	7q21-q22	Yotiao
<i>CACNA1C</i>	12p13.3	Voltage gated L-type calcium channel (Ca _v 1.2)
<i>CAV3</i>	3p25	Caveolin-3
<i>KCNE1</i>	21q22.1	Potassium channel beta subunit (MinK)
<i>KCNE2</i>	21q22.1	Potassium channel beta subunit (MiRP1)
<i>KCNJ5</i>	11q24.3	Kir3.4 subunit of I _{KACH} channel
<i>SCN4B</i>	11q23.3	Sodium channel beta 4 subunit
<i>SNTA1</i>	20q11.2	Syntrophin-alpha 1
Andersen-Tawil Syndrome		
<i>KCNJ2</i> (ATS1)	17q23	I _{K1} potassium channel (Kir2.1)
Timothy Syndrome		
<i>CACNA1C</i>	12p13.3	Voltage gated L-type calcium channel (Ca _v 1.2)



Pham
Nguyen
Vinh

TL: Tester DJ, Ackerman MJ. Braunwald's Heart Disease, 2015, 10th ed, Elsevier; p 617-627

Bảng tóm tắt các gene dẫn đến hội chứng loạn nhịp di truyền (2)

Short-QT Syndrome		
<i>KCNH2</i> (SQT1)	7q35-36	I_{Kr} potassium channel alpha subunit (HERG, $K_v11.1$)
<i>KCNQ1</i> (SQT2)	11p15.5	I_{Ks} potassium channel alpha subunit (KVLQT1, $K_v7.1$)
<i>KCNJ2</i> (SQT3)	17q23	I_{K1} potassium channel (Kir2.1)
<i>CACNA1C</i> (SQT4)	12p13.3	Voltage gated L-type calcium channel ($Ca_v1.2$)
<i>CACNB2</i> (SQT5)	10p12	Voltage gated L-type calcium channel beta 2 subunit
<i>CACN2D1</i> (SQT6)	7q21-q22	Voltage gated L-type calcium channel 2 delta 1 subunit
Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia		
<i>RYR2</i> (CPVT1)	1q42.1-q43	Ryanodine receptor 2
<i>CASQ2</i> (CPVT2)	1p13.3	Calsequestrin 2
<i>KCNJ2</i> (CPVT3)	17q23	I_{K1} potassium channel (Kir2.1)
<i>CALM1</i>	14q32.11	Calmodulin 1
<i>TRDN</i>	6q22.31	Triadin
Brugada Syndrome		
<i>SCN5A</i> (BrS1)	3p21-p24	Cardiac sodium channel alpha subunit ($Na_v1.5$)



Pham
Nguyen
Vinh

TL: Tester DJ, Ackerman MJ. Braunwald's Heart Disease, 2015, 10th ed, Elsevier; p 617-627

Bảng tóm tắt các gene dẫn đến hội chứng loạn nhịp di truyền (3)

<i>Minor BrS Genes (listed alphabetically)</i>		
<i>GPD1L</i>	3p22.3	Glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1-like
<i>CACNA1C</i>	12p13.3	Voltage gated L-type calcium channel (Ca _v 1.2)
<i>CACNA2D1</i>	7q21-q22	Voltage gated L-type calcium channel 2 delta 1 subunit
<i>CACNB2</i>	10p12	Voltage gated L-type calcium channel beta 2 subunit
<i>DLG1</i>	3q29	Synapse-associated protein 97
<i>KCND3</i>	1p13.2	Voltage-gated potassium channel (I _{to}) subunit K _v 4.3
<i>KCNE3</i>	11q13.4	Potassium channel beta subunit 3 (MiRP2)
<i>KCNE5</i>	Xq22.3	Potassium channel beta subunit 5
<i>KCNJ8</i>	12p12.1	Inward rectifier K ⁺ channel Kir6.1
<i>HCN4</i>	15q24.1	Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel 4
<i>MOG1</i>	17p13.1	RAN guanine nucleotide release factor 1
<i>SCN1B</i>	19q13	Sodium channel beta 1
<i>SCN3B</i>	11q24.1	Sodium channel beta 3
<i>SLMAP</i>	3p14.3	Sarcolemma associated protein



Pham
Nguyen
Vinh

TL: Tester DJ, Ackerman MJ. Braunwald's Heart Disease, 2015, 10th ed, Elsevier; p 617-627



Bảng tóm tắt các gene dẫn đến hội chứng loạn nhịp di truyền (4)

Early Repolarization Syndrome		
<i>CACNA1C</i>	12p13.3	Voltage gated L-type calcium channel (Ca _v 1.2)
<i>CACNA2D1</i>	7q21-q22	Voltage gated L-type calcium channel 2 delta 1 subunit
<i>CACNB2</i>	10p12	Voltage gated L-type calcium channel beta 2 subunit
<i>KCNJ8</i>	12p12.1	Inward rectifier K ⁺ channel Kir6.1
Progressive Cardiac Conduction Disease		
<i>SCN5A</i>	3p21-p24	Cardiac sodium channel alpha subunit (Na _v 1.5)
<i>TRPM4</i>	19q13.33	Transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 4
Sick Sinus Syndrome		
<i>ANKB</i>	4q25-q27	Ankyrin-B
<i>HCN4</i>	15q24-q25	Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel 4
<i>SCN5A</i>	3p21-p24	Cardiac sodium channel alpha subunit (Na _v 1.5)



Pham
Nguyen
Vinh

TL: Tester DJ, Ackerman MJ. Braunwald's Heart Disease, 2015, 10th ed, Elsevier; p 617-627

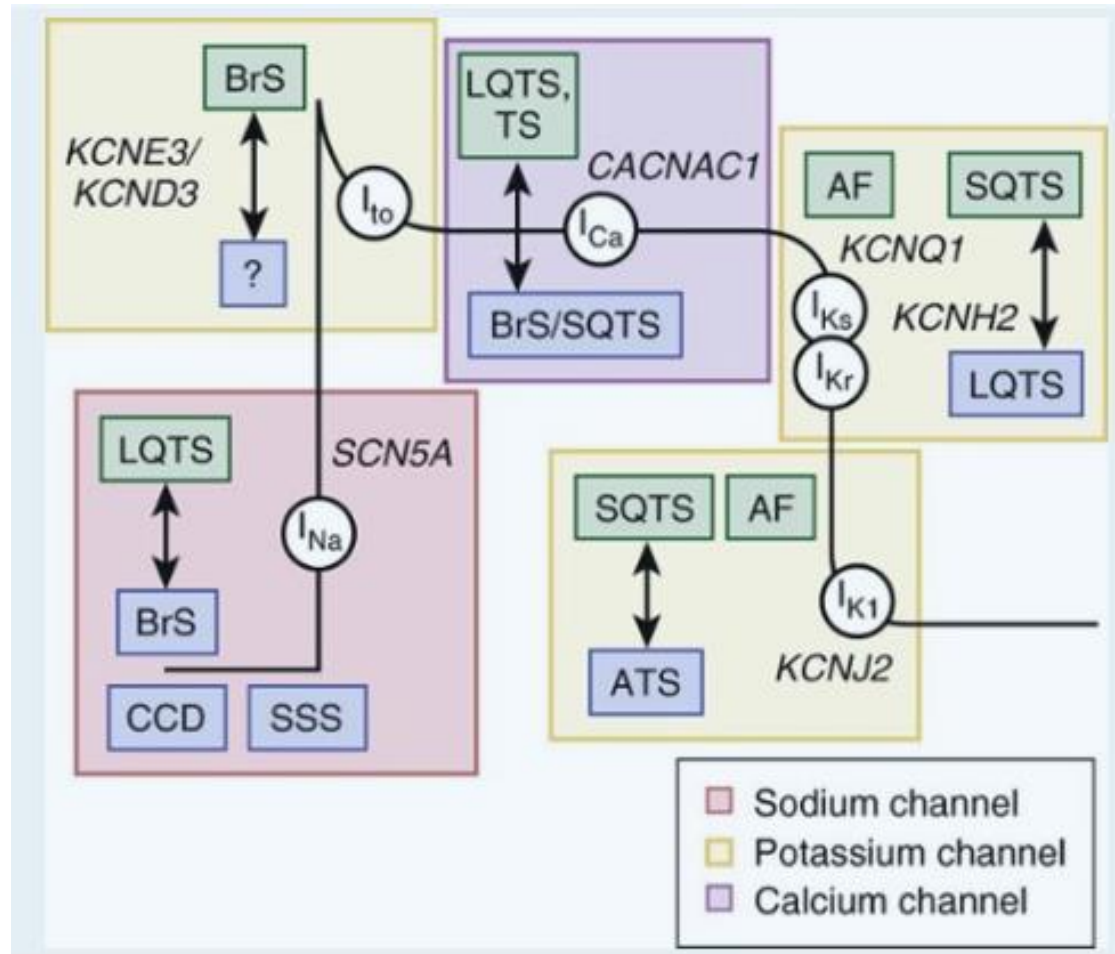


Nền tảng di truyền các dạng LQTS

Type of LQTS	Chromosomal Locus	Mutated Gene	Ion Current Affected
LQT1	11p15.5	<i>KVLQT1</i> or <i>KCNQ1</i> (heterozygotes)	Potassium (I_{Ks})
LQT2	7q35-36	<i>HERG</i> , <i>KCNH2</i>	Potassium (I_{Kr})
LQT3	3p21-24	<i>SCN5A</i>	Sodium (I_{Na})
LQT4	4q25-27	<i>ANK2</i> , <i>ANKB</i>	Sodium, potassium and calcium
LQT5	21q22.1-22.2	<i>KCNE1</i> (heterozygotes)	Potassium (I_{Ks})
LQT6	21q22.1-22.2	<i>MiRP1</i> , <i>KNCE2</i>	Potassium (I_{Kr})
LQT7 (Anderson syndrome)	17q23.1-q24.2	<i>KCNJ2</i>	Potassium (I_{K1})
LQT8 (Timothy syndrome)	12q13.3	<i>CACNA1C</i>	Calcium ($I_{Ca-L\alpha}$)
LQT9	3p25.3	<i>CAV3</i>	Sodium (I_{Na})
LQT10	11q23.3	<i>SCN4B</i>	Sodium (I_{Na})
LQT11	7q21-q22	<i>AKAP9</i>	Potassium (I_{Ks})
LQT12		<i>SNTA1</i>	Sodium (I_{Na})
JLN1	11p15.5	<i>KVLQT1</i> or <i>KCNQ1</i> (homozygotes)	Potassium (I_{Ks})
JLN2	21q22.1-22.2	<i>KCNE1</i> (homozygotes)	Potassium (I_{Ks})

TL: Sovari AA. et al. Long QT Syndrome. Emedicine. Medscape. Com Dec 2015

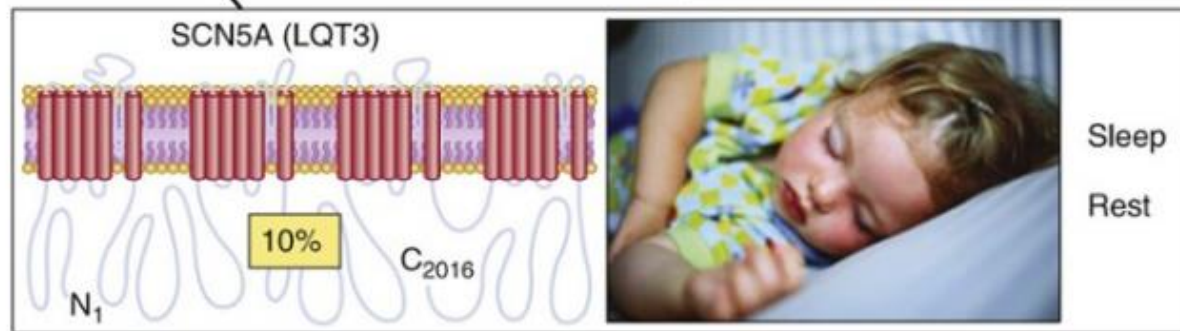
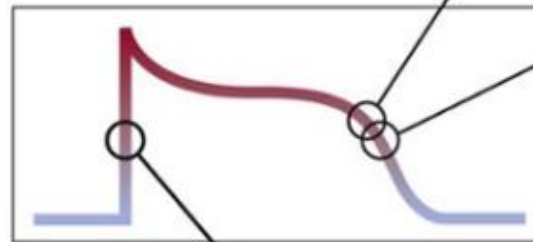
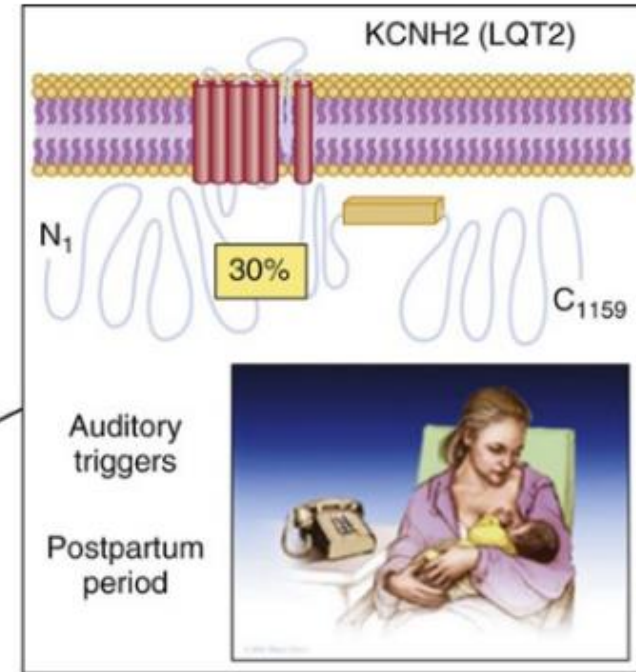
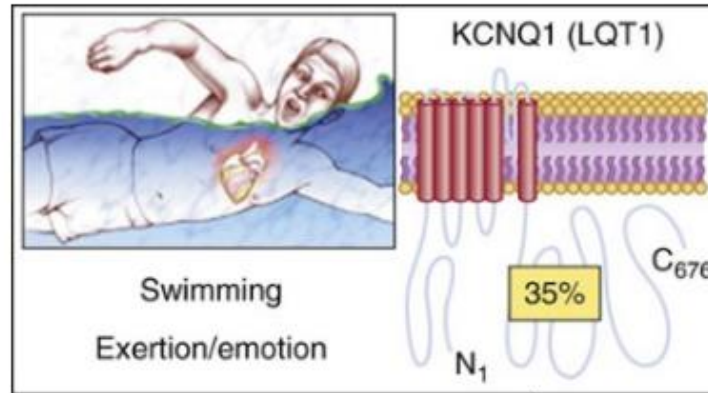
Rối loạn điện thế hoạt động/bệnh kênh tế bào cơ tim



TL: Tester DJ, Ackerman MJ. Braunwald's Heart Disease, 2015, 10th ed, Elsevier; p 617-627



Tương quan kiểu gene và kiểu hình hội chứng QT dài bẩm sinh



- Bơi lội, gắng sức: biến cố tim ở đột biến KCNQ1 (LQT1)
- Khởi kích nghe, hậu sản: LQT2
- Biến cố lúc ngủ, khi nghỉ: LQT3
- Chẹn beta bảo vệ tốt LQT1, kém hơn LQT2, LQT3

TL: Tester DJ, Ackerman MJ. Braunwald's Heart Disease, 2015, 10th ed, Elsevier; p 617-627



H/c Andersen- Tawil (ATS)

- Mô tả đầu tiên 1971
- Rối loạn nhiều cơ quan: liệt chu kỳ, hình thể biến dạng, loạn nhịp thất
- Tuổi: 5 tuổi (8 tháng – 15 tuổi)
- ECG: QTU dài, sóng U nhô cao, NTT thất, NNT đa dạng
- Hầu hết không TC/CN. Đột tử: rất hiếm
- Di truyền trội/ NST thường
- Đột biến KCNJ2
- Chẩn đoán phân biệt với CPVT



Hội chứng QT ngắn (Short QT Syndrome)

- Mô tả lần đầu: năm 2000 Gussak & c/s
- Đặc điểm:
 - $QT \leq 320$ msec
 - Rung nhĩ cơn
 - Ngất
 - Tăng nguy cơ đột tử



Căn bản di truyền H/C QT ngắn

- Di truyền trội/ NST thường
- 6 gene đã xác định
- SQT1, SQT2, SQT3, SQT4, SQT5, SQT6

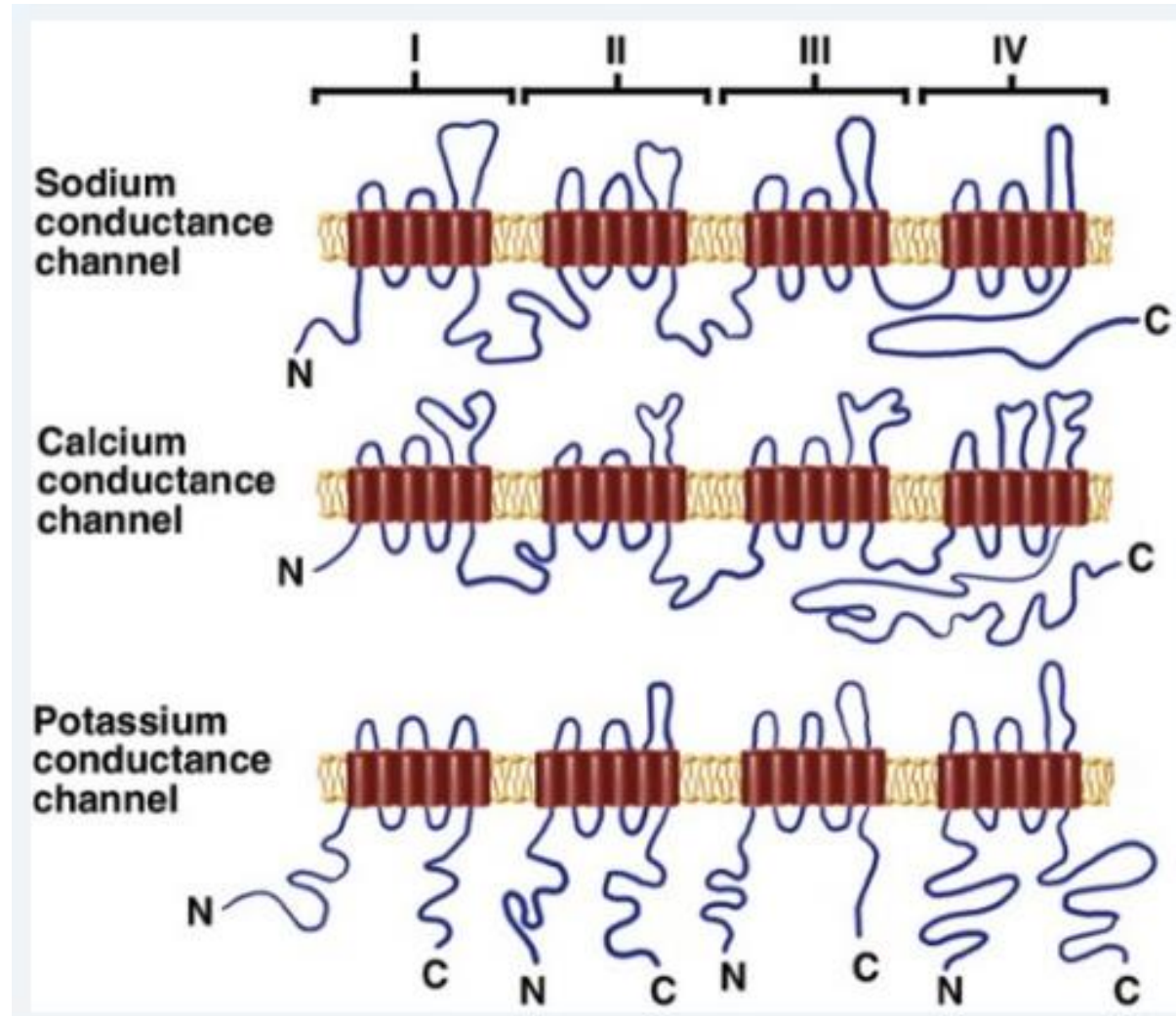


Tương quan kiểu gene- kiểu hình/ HCQT ngắn

- < 60 cases/mô tả
- ECG: QT < 320 msec (QTc \leq 340 msec)
T cao, nhọn, đối xứng (SQT1), không đối xứng (SQT2, SQT4); SQT5: ST chênh lên giống hội chứng Brugada



Cấu trúc của kênh ion



TL: Rubart M, Zipes DP. Braunwald's Heart Disease, 2015, 10th ed, Elsevier.



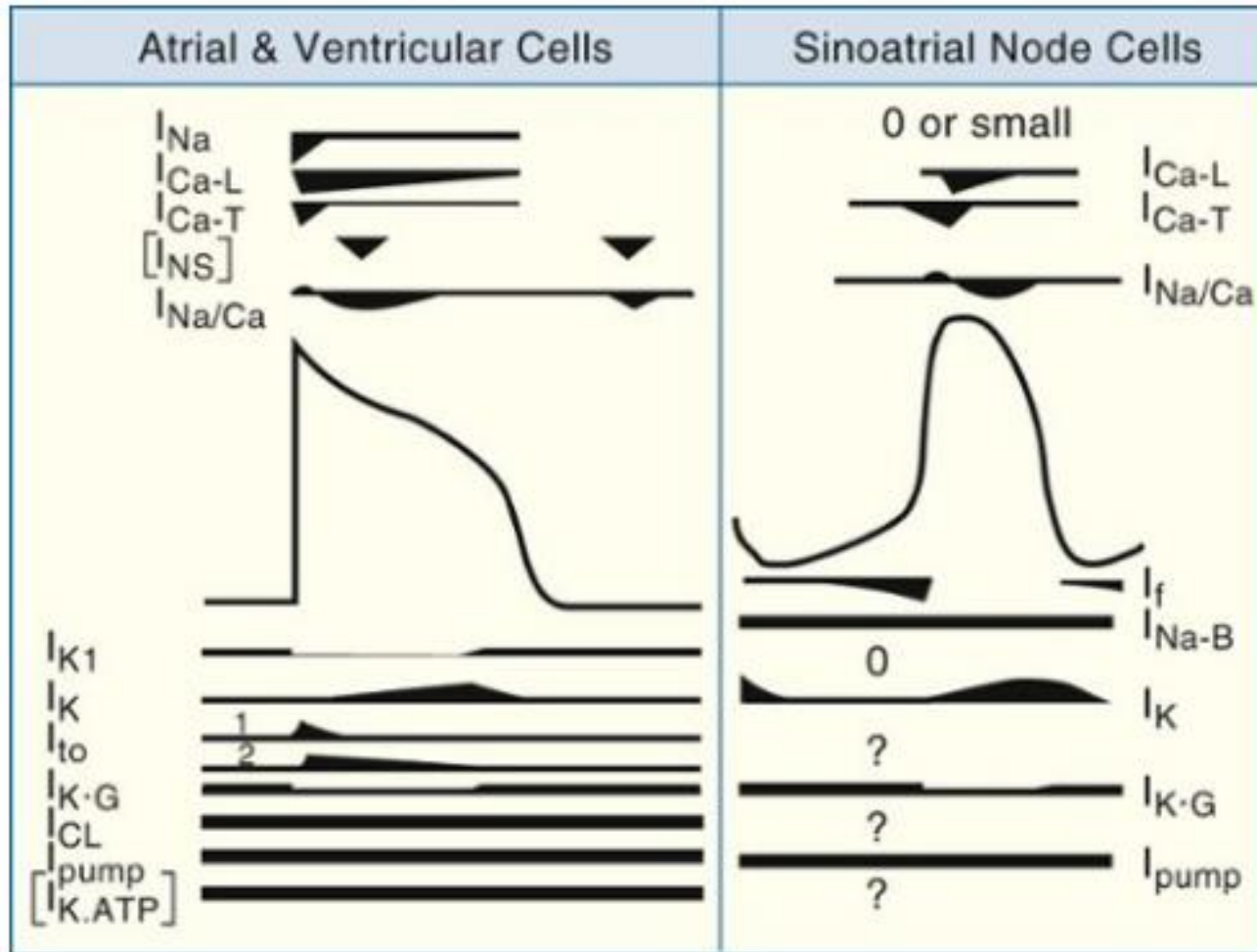
Nồng độ ion trong và ngoài tế bào cơ tim

ION	EXTRACELLULAR CONCENTRATION	INTRACELLULAR CONCENTRATION	RATIO OF EXTRACELLULAR TO INTRACELLULAR CONCENTRATION	E_1 (mV)
Na ⁺	145 mM	15 mM	9.7	+60
K ⁺	4 mM	150 mM	0.027	-94
Cl ⁻	120 mM	5-30 mM	4-24	-83 to -36
Ca ²⁺	2 mM	10 ⁻⁷ M	2 × 10 ⁴	+129

Although intracellular Ca²⁺ content is about 2 mM, most of this Ca²⁺ is bound or sequestered in intracellular organelles (mitochondria and sarcoplasmic reticulum).
 E_1 = equilibrium potential for a particular ion at 37°C.

TL: Rubart M, Zipes DP. Braunwald's Heart Disease, 2015, 10th ed, Elsevier.

Kênh và dòng chảy dẫn đến sản sinh điện thế hoạt động



TL: Rubart M, Zipes DP. Braunwald's Heart Disease, 2015, 10th ed, Elsevier.



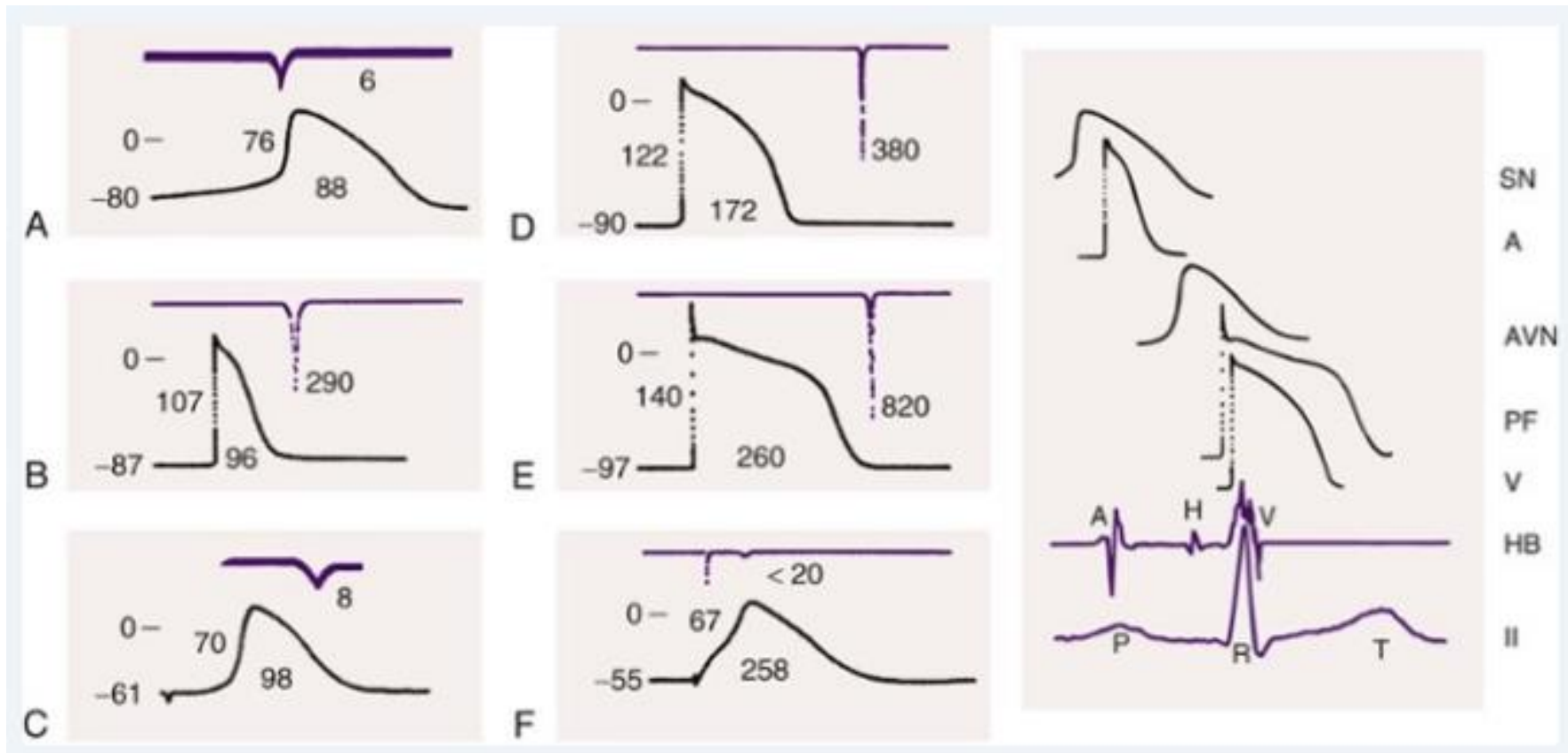
Đặc điểm điện thế xuyên màng/loài có vú

PROPERTY	SINUS NODAL CELL	ATRIAL MUSCLE CELL	AV NODAL CELL	PURKINJE FIBER	VENTRICULAR MUSCLE CELL
Resting potential (mV)	-50 to -60	-80 to -90	-60 to -70	-90 to -95	-80 to -90
Action potential					
Amplitude (mV)	60-70	110-120	70-80	120	110-120
Overshoot (mV)	0-10	30	5-15	30	30
Duration (msec)	100-300	100-300	100-300	300-500	200-300
\dot{V}_{max} (V/sec)	1-10	100-200	5-15	500-700	100-200
Propagation velocity (m/sec)	<0.05	0.3-0.4	0.1	2-3	0.3-0.4
Fiber diameter (μm)	5-10	10-15	1-10	100	10-16

\dot{V}_{max} = maximal rise of membrane potential.



Điện thế hoạt động ghi nhận trên mô khác nhau của tim



TL: Rubart M, Zipes DP. Braunwald's Heart Disease, 2015, 10th ed, Elsevier.

Các xét nghiệm cần thiết trên b/n nghi ngờ LQTS

- K^+ và Mg^{++} huyết thanh
- Chức năng tuyến giáp
- ECG b/n và gia đình
- Khởi kích bằng epinephrine hoặc isoproterenol trên b/n có biểu hiện giới hạn (borderline)
- Khảo sát di truyền b/n và gia đình



Chẩn đoán LQTS

Diagnosis of Long QT Syndrome (in the absence of secondary causes for QT prolongation)

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
LQTS is diagnosed with either - QTc \geq 480 ms in repeated 12-lead ECGs or - LQTS risk score $>$ 3. ¹³¹	I	C	This panel of experts
LQTS is diagnosed in the presence of a confirmed pathogenic LQTS mutation, irrespective of the QT duration.	I	C	This panel of experts
ECG diagnosis of LQTS should be considered in the presence of a QTc \geq 460 ms in repeated 12-lead ECGs in patients with an unexplained syncopal episode in the absence of secondary causes for QT prolongation.	IIa	C	This panel of experts

ECG = electrocardiogram; LQTS = long QT syndrome; QTc = corrected QT.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting recommendations.

Tiêu chuẩn chẩn đoán LQTS (Risk score)

Criterion	Points	
ECG findings *		
QTc, ms†	>480	3
	460-469	2
	450-459 in male patient	1
Torsade de pointes‡		2
T-wave alternans		1
Notched T wave in 3 leads		1
Low heart rate for age§		0.5
Clinical history		
Syncope	With stress	2
	Without stress	1
Congenital deafness		0.5
Family history ¶		
A. Family members with definite LQTS#		1
B. Unexplained sudden cardiac death < 30y in an immediate family member		0.5
*In the absence of medications or disorders known to affect these electrocardiographic features.		
†QTc calculated by Bazett's formula		
‡Mutually exclusive		
§Resting heart rate below the second percentile for the age.		
Mutually exclusive		



Pham
Nguyen
Vinh

Xử trí LQTS (1)



Pham
Nguyen
Vinh

TL: Priori SG. et al. Eur. Heart Journal, August
29,2015. doi: 10. 1093/eurheartj/ehv 316

Risk stratification and management in Long QT Syndrome

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
The following lifestyle changes are recommended in all patients with a diagnosis of LQTS: (a) Avoidance of QT-prolonging drugs (http://www.crediblemeds.org). (b) Correction of electrolyte abnormalities (hypokalaemia, hypomagnesaemia, hypocalcaemia) that may occur during diarrhoea, vomiting or metabolic conditions. (c) Avoidance of genotype-specific triggers for arrhythmias (strenuous swimming, especially in LQTS1, and exposure to loud noises in LQTS2 patients).	I	B	434
Beta-blockers are recommended in patients with a clinical diagnosis of LQTS.	I	B	435
ICD implantation with the use of beta-blockers is recommended in LQTS patients with previous cardiac arrest.	I	B	436–438
Beta-blockers should be considered in carriers of a causative LQTS mutation and normal QT interval.	IIa	B	67
ICD implantation in addition to beta-blockers should be considered in LQTS patients who experienced syncope and/or VT while receiving an adequate dose of beta-blockers.	IIa	B	439 ²⁸

Xử trí LQTS (2)

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
Left cardiac sympathetic denervation should be considered in patients with symptomatic LQTS when (a) Beta-blockers are either not effective, not tolerated or contraindicated; (b) ICD therapy is contraindicated or refused; (c) Patients on beta-blockers with an ICD experience multiple shocks.	IIa	C	440
Sodium channel blockers (mexiletine, flecainide or ranolazine) may be considered as add-on therapy to shorten the QT interval in LQTS3 patients with a QTc >500 ms.	IIb	C	441–443
Implant of an ICD may be considered in addition to beta-blocker therapy in asymptomatic carriers of a pathogenic mutation in <i>KCNH2</i> or <i>SCN5A</i> when QTc is >500 ms.	IIb	C	67
Invasive EPS with PVS is not recommended for SCD risk stratification.	III	C	117

EPS = electrophysiological study; ICD = implantable cardioverter defibrillator; LQTS = long QT syndrome; LQTS1 = long QT syndrome type 1; LQTS2 = long QT syndrome type 2; LQTS3 = long QT syndrome type 3; PVS = programmed ventricular stimulation; QTc = corrected QT; VT = ventricular tachycardia; SCD = sudden cardiac death.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting recommendations.



Pham
Nguyen
Vinh

TL: Priori SG. et al. Eur. Heart Journal, August 29,2015. doi: 10. 1093/eurheartj/ehv 316



Tiên lượng

- Tốt: được điều trị chẹn beta, ICD
- Con xoắn đỉnh thường tự hết; chỉ 4-5% tử vong
- Tại USA: 4000 tử vong về LQTS/năm
- Tần suất: 6% ở tuổi 40
- Đáp ứng với điều trị bằng thuốc: giảm tử vong ở LQT1, LQT2 cao hơn LQT3



Chẩn đoán Hội chứng QT ngắn

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
SQTS is diagnosed in the presence of a QTc \leq 340 ms.	I	C	This panel of experts
SQTS should be considered in the presence of a QTc \leq 360 ms and one or more of the following: (a) A confirmed pathogenic mutation (b) A family history of SQTS (c) A family history of sudden death at age < 40 years (d) Survival from a VT/VF episode in the absence of heart disease.	IIa	C	This panel of experts

QTc = corrected QT; SQTS = short QT syndrome; VF = ventricular fibrillation; VT = ventricular tachycardia.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting recommendations.

Xử trí H/C QT ngắn

Short QT Syndrome			
Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
ICD implantation is recommended in patients with a diagnosis of SQTS who (a) Are survivors of an aborted cardiac arrest, and/or (b) Have documented spontaneous sustained VT.	I	C	119, 447
Quinidine or sotalol may be considered in patients with a diagnosis of SQTS who qualify for an ICD but present a contra-indication to the ICD or refuse it.	IIb	C	118, 448
Quinidine or sotalol may be considered in asymptomatic patients with a diagnosis of SQTS and a family history of SCD.	IIb	C	118, 448
Invasive EPS with PVS is not recommended for SCD risk stratification.	III	C	118, 119



Pham
Nguyen
Vinh

TL: Piori SG. et al. Eur. Heart Journal, August 29,2015. doi: 10. 1093/eurheartj/ehv 316

EPS = electrophysiological study; ICD = implantable cardioverter defibrillator; PVS = programmed ventricular stimulation; SCD = sudden cardiac death; SQTS = short QT syndrome.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting recommendations.