

Zbigniew Krenc^{1,2}

Wydłużony odstęp QT w spoczynkowym elektrokardiogramie – i co dalej? Punkt widzenia kardiologa sportowego. Część 1. Od elektrofizjologii do diagnostyki

Long QT interval in resting electrocardiogram – and what next?

Sports cardiologist's point of view. Part 1. From electrophysiology to diagnostics

¹ Pracownia Kardiologii Sportowej przy Klinice Pediatrii, Kardiologii Prewencyjnej i Immunologii Wieku Rozwojowego UM w Łodzi.

Kierownik Pracowni: dr n. med. Zbigniew Krenc, Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Zeman

² Klinika Pediatrii i Immunologii z Pododdziałem Nefrologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Zeman

Adres do korespondencji: Dr n. med. Zbigniew Krenc, Klinika Pediatrii, Kardiologii Prewencyjnej i Immunologii Wieku Rozwojowego UM, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, e-mail: zbigniew.krenc@umed.lodz.pl

¹ Laboratory of Sports Cardiology at the Department of Paediatrics, Preventive Cardiology and Immunology of Developmental Age, Medical University of Łódź, Poland.

Head of the Laboratory: Zbigniew Krenc MD, PhD, Head of the Department: Professor Krzysztof Zeman, MD, PhD

² Department of Paediatrics and Immunology with Nephrology Division, Institute of the Polish Mother's Health Centre in Łódź. Head of the Department: Professor Krzysztof Zeman, MD, PhD

Correspondence: Zbigniew Krenc MD, PhD, Department of Paediatrics, Preventive Cardiology and Immunology of Developmental Age, Medical University, Institute of the Polish Mother's Health Centre, Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, e-mail: zbigniew.krenc@umed.lodz.pl

Streszczenie

Elektrokardiografia jest najbardziej powszechną i dostępną metodą diagnostyczną układu sercowo-naczyniowego oraz ważnym narzędziem w codziennej praktyce lekarza rodzinnego. Interpretacja elektrokardiogramu stanowi więc niezwykle wartościową umiejętność. Na podstawie spoczynkowego elektrokardiogramu możliwa jest wczesna identyfikacja wśród pacjentów asymptomatycznych (a zwłaszcza sportowców) stanów chorobowych serca stanowiących potencjalne ryzyko nagłej śmierci. Poza kardiomiopatiami (kardiomiopatią przerostową i arytmogenną kardiomiopatią prawej komory), będącymi najczęstszą przyczyną nagłej śmierci sercowej u sportowców poniżej 35. roku życia, ważną grupą są także choroby kanałów jonowych, odpowiadające za około 3–4% nagłych zgonów sercowych. Wśród nich istotne miejsce zajmuje wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT. Jest to genetycznie uwarunkowana kanałopatia, która charakteryzuje się występowaniem w spoczynkowym elektrokardiogramie wydłużonego odstępu QT – klinicznie objawia się nagłymi zdarzeniami sercowymi (omdleniami w mechanizmie częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*, zatrzymaniem krążenia, nagłą śmiercią). Zdarzenia te najczęściej wyzwała wysiłek fizyczny lub sytuacja stresowa. W niektórych przypadkach mogą pojawiać się także podczas odpoczynku lub snu. Rozpoznanie zespołu wydłużonego odstępu QT opiera się przede wszystkim na stwierdzeniu wydłużenia czasu trwania skorygowanego odstępu QTc poza granice wartości referencyjnych i jednoczesnym wykluczeniu wtórnych przyczyn tego zjawiska, takich jak stosowanie leków, nabyte choroby serca czy zaburzenia elektrolitowe. Wśród działań prewencyjnych podejmowanych w celu zapobiegania nagłym zdarzeniom sercowym znalazły się m.in. farmakoterapia (leki blokujące receptory β -adrenergiczne) oraz elektroterapia (wszczepienie kardiowertera-defibrylatora). Celem niniejszej pracy jest dostarczenie lekarzom rodzinnym praktycznych wskazówek pomocnych w interpretacji elektrokardiogramów spoczynkowych z zarejestrowanym wydłużonym odstępem QT. W pierwszej części opracowania zostały szczegółowo omówione m.in. wrodzone i nabyte przyczyny wydłużenia odstępu QT oraz aktualne kryteria diagnostyczne wrodzonego zespołu wydłużonego QT.

Słowa kluczowe: wydłużony odstęp QT, spoczynkowy elektrokardiogram, przyczyny wrodzone i nabyte, diagnostyka

Abstract

Electrocardiography is the most common and available cardiovascular diagnostic procedure and an important tool in everyday clinical practice of a family physician. Electrocardiogram interpretation is therefore an invaluable clinical skill. Resting 12-lead electrocardiogram allows to detect asymptomatic patients, especially athletes, with life-threatening heart diseases in order to protect them from sudden cardiac death. The vast majority of sudden cardiac deaths in young athletes (under 35 years of age) are due to hypertrophic cardiomyopathy and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Three to four per cent of young athletes who die suddenly have no evidence of structural heart disease and the cause of their cardiac

arrest is a primary electrical heart disease such as inherited cardiac ion channel defects (channelopathies), including long QT syndrome. Long QT syndrome is a leading cause of sudden death in the young. It is characterised by prolongation of the QT interval and by the occurrence of syncope, due to *torsade de pointes* ventricular tachycardia, cardiac arrest and sudden death. Although these life-threatening cardiac events are usually associated with physical effort or emotional stress, they may also occur during rest or sleep. The diagnosis of long QT syndrome is mainly based on the QTc measurement. When using a prolonged QTc to diagnose long QT syndrome, it is necessary to exclude secondary causes of QTc prolongation that can occur with drugs, acquired cardiac conditions or electrolyte imbalance. Preventive measures for cardiac events include, i.e., pharmacotherapy (β -blockers) and electrotherapy (implantation of implantable cardioverter-defibrillator). The aim of this paper is to provide family doctors with some practical guidance useful in the interpretation of a resting electrocardiogram with prolonged QT interval. Genetic and acquired causes of prolonged QT interval, diagnostic criteria for congenital long QT syndrome are discussed as well.

Key words: prolonged QT interval, resting electrocardiogram, congenital and acquired causes, diagnostics

WSTĘP

Elektrokardiografia jest najbardziej powszechną i dostępną metodą diagnostyczną układu sercowo-naczyniowego oraz ważnym narzędziem w codziennej praktyce lekarza rodzinnego. Interpretacja elektrokardiogramu stanowi więc niezwykle wartościową umiejętność. Jednym z wyzwań stojących przed lekarzem rodzinnym jest wczesna (jeszcze u pacjentów bezobjawowych, zwłaszcza u osób aktywnych fizycznie i sportowców wyczynowych) identyfikacja stanów chorobowych serca zagrażających nagłą śmiercią. Nagły zgon to czasami pierwszy objaw wcześniej nierozpoznanej choroby serca. Poza kardiomiopatiami (kardiomiopatią przerostową w Stanach Zjednoczonych i arytmogenną kardiomiopatią prawej komory w Europie), będącymi najczęstszą przyczyną nagłej śmierci sercowej u młodych (poniżej 35. roku życia) sportowców, ważną grupę przyczyn stanowią także choroby kanałów jonowych, odpowiadające za około 3–4% nagłych zgonów sercowych⁽¹⁾.

Choroby kanałów jonowych stwarzają ryzyko powstania złośliwej, zagrażającej życiu, arytmii komorowej, dla której czynnikiem wyzwalającym jest stymulacja adrenergiczna, towarzysząca np. aktywności sportowej – ponad 90% przypadków nagłej śmierci sercowej u sportowców występuje podczas lub bezpośrednio po rozpoczęciu sesji treningowej albo zawodów sportowych.

Jedną z potencjalnych przyczyn nagłego zgonu w czasie wysiłku fizycznego jest genetycznie uwarunkowana kanałopatia – zespół wydłużonego odstępu QT (*long QT syndrome*, LQTS). Celem niniejszej pracy jest dostarczenie lekarzom rodzinnym praktycznych wskazówek pomocnych w interpretacji elektrokardiogramów spoczynkowych z zarejestrowanym wydłużonym odstępem QT. W pierwszej części opracowania zostały omówione m.in.: elektrofizjologia repolaryzacji, wrodzone i nabyte przyczyny wydłużenia odstępu QT oraz aktualne kryteria diagnostyczne wrodzonego zespołu wydłużonego QT.

ELEKTROFIZJOLOGIA ODSTĘPU QT

Odstęp QT odzwierciedla czas trwania potencjału czynnościowego komórek roboczych mięśnia sercowego, czyli

INTRODUCTION

Electrocardiography is the most common and available cardiovascular diagnostic procedure and an important tool in everyday clinical practice of a family physician. Electrocardiogram interpretation is therefore an invaluable clinical skill. An early detection of heart conditions that involve the risk of sudden death (even in asymptomatic patients, especially in physically active individuals and competitive athletes) is one of the challenges faced by family physicians.

Sudden death is sometimes the first symptom of a previously undiagnosed heart condition. Apart from cardiomyopathies (hypertrophic cardiomyopathy in the United States and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in Europe), which represent the leading cause of sudden cardiac death in young (under 35 years of age) athletes, ion channel diseases, which account for approximately 3–4% of sudden cardiac deaths, are also an important group of underlying causes⁽¹⁾.

Ion channel diseases pose a risk of malignant, life-threatening ventricular arrhythmia, which is triggered by adrenergic stimulation, such as during sports exercise – more than 90% of cases of sudden cardiac death in athletes occur during or immediately after a training session or athletic contest.

Genetically determined channelopathy – long QT syndrome (LQTS) is one of the potential causes of sudden death during physical activity.

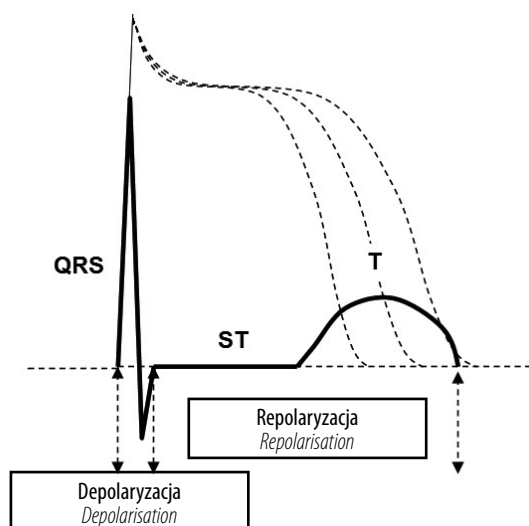
The aim of this paper is to provide family doctors with some practical guidance useful in the interpretation of a resting electrocardiogram with prolonged QT interval. The first part of the paper discusses, among other things, repolarisation electrophysiology, congenital and acquired causes of QT interval prolongation as well as current diagnostic criteria for congenital long QT syndrome.

ELECTROPHYSIOLOGY OF QT INTERVAL

QT interval reflects the action potential duration of the myocardial working cells, i.e. the bioelectric activity

aktywność bioelektryczną kardiomiocytów w okresie od początku depolaryzacji komórek podwsięrdziowych (najwcześniej depolaryzowanych) do zakończenia repolaryzacji komórek M (o najdłuższej trwającym potencjale czynnościowym). Na odstęp QT składa się więc zarówno zespół QRS, wyrażający depolaryzację mięśnia komór, jak i zespół ST-T, reprezentujący procesy repolaryzacji (ryc. 1).

W warunkach fizjologicznych odstęp QT podlega istotnym zmianom, zależnym od napięcia układu autonomicznego i czynności serca. Można to zauważyć, rejestrując dynamikę zmian długości odstępu QT w rytmie dobowym: w okresach zwiększonej aktywności psychofizycznej i zwiększonej stymulacji adrenergicznej odstęp QT ulega skróceniu, a w czasie snu czy odpoczynku, gdy zwiększone jest napięcie układu przywspółczulnego – wydłużeniu. Różnice w przebiegu repolaryzacji **zależne od płci** są dobrze znane i udokumentowane, chociaż ich podłoże elektrofizjologiczne nadal wymaga pełnego wyjaśnienia. U płci żeńskiej obserwuje się zarówno dłuższy czas trwania odstępu QT, jak i większe ryzyko wystąpienia częstoskurczu komorowego *torsade de pointes*. Kobiety reagują też większym wydłużeniem czasu trwania odstępu QT po podaniu leków antyarytmicznych. Przed dojrzewaniem czas trwania odstępu QT oraz przebieg procesów repolaryzacji jest podobny u chłopców i dziewcząt. W okresie dojrzewania odstęp QT u chłopców ulega skróceniu i rozwija się typowy dla płci męskiej model repolaryzacji, charakteryzujący się wyższym odejściem punktu J, krótszym i bardziej skośnym przebiegiem odcinka ST, bardziej skośnym narastaniem oraz większą amplitudą załamka T. Ten model repolaryzacji występuje u ponad 90% młodych mężczyzn, ale już w najstarszych grupach wiekowych tylko u 14%, co wiąże się z wahaniami stężenia testosteronu w różnych okresach życia. „Żeński model repolaryzacji” obserwowany jest u około 80% kobiet i nie zależy od przynależności do grupy wiekowej^(2,3).



Ryc. 1. Odstęp QT na tle potencjałów czynnościowych kardiomiocytów różnych warstw miokardium
Fig. 1. QT interval against cardiomyocyte action potentials of different myocardial layers

of cardiomyocytes from the beginning of the depolarisation of subendocardial cells (the first to depolarize) to complete M cell repolarisation (with the longest action potential). Thus, the QT interval includes both QRS complex, which represents ventricular muscular depolarisation, and ST-T complex, which represents repolarisation processes (fig. 1).

Under **physiological conditions**, the QT interval undergoes significant changes, which are related to autonomic tone and heart function. This may be observed when recording the dynamics of changes in QT interval length in a circadian rhythm: the QT interval is shortened during increased psychophysical activity and increased adrenergic stimulation, and it lasts longer during sleep or rest, when the parasympathetic tone is increased.

Sex-related differences in repolarisation are well-known and documented, although their electrophysiological causes still need to be clarified. Both, longer duration of QT interval and an increased risk of *torsade de pointes* ventricular tachycardia are observed in women. A greater lengthening of QT-interval after administration of antiarrhythmic drugs is also observed in females.

Before puberty, QT intervals and the patterns of ventricular repolarisation in boys and girls are similar. During puberty, the QT interval in boys shortens and a typical male pattern of repolarisation develops. This pattern is characterized by a higher amplitude of the J-point, a shorter and steeper ST segment course, a steeper ascent, and a higher amplitude of the T wave. This pattern is present in more than 90% of young males, but it drops to 14% in the oldest age group, which is associated with the rise and decline of testosterone levels in different periods of life. “The female pattern of repolarisation” is observed in about 80% of females, irrespective of age group^(2,3).

Changes in repolarisation occur also as a result of physical training. The QT interval is longer in athletes as compared to physically inactive individuals, which results from both, slower heart rate and increased parasympathetic tone⁽⁴⁾.

QT INTERVAL IN RESTING ELECTROCARDIOGRAM

QT interval measurement guidelines

QT interval measurement should be performed on a lead where both, the beginning of QRS complex and the end of T wave are clearly visible. These will usually be limb leads II and precordial leads V5 or V6. Some experts recommend the use of leads showing the longest QT interval, i.e. V2 and V3. The duration of QT interval should be a mean value calculated from 3–5 subsequent cardiac cycles.

In the case of U wave “coalesced” with T wave, QT interval measurement on leads where U wave is not seen (usually on aVR or aVL) is recommended. QT interval estimation may also be performed using the graphical method, by drawing a tangent to the descending slope of T wave – the intersection

Zmiany w przebiegu repolaryzacji występują także pod wpływem treningu sportowego. U sportowców odstęp QT jest dłuższy niż u osób nieaktywnych fizycznie, co tłumaczy się zarówno wolniejszą czynnością serca, jak i zwiększonym napięciem układu przywspółczulnego⁽⁴⁾.

ODSTĘP QT W ELEKTROKARDIOGRAMIE SPOCZYNKOWYM

Zasady dokonywania pomiaru odstępu QT

Pomiaru odstępu QT należy dokonywać w odprowadzeniu, w którym zarówno początek zespołu QRS, jak i koniec załamka T są dobrze widoczne. Zazwyczaj są to odprowadzenia kończynowe II oraz przedsercowe V5 lub V6. Niektórzy eksperci zalecają korzystać z odprowadzeń, w których odstęp QT bywa najdłuższy, czyli V2 i V3. Długość odstępu QT powinna stanowić wartość średnią obliczoną z 3–5 kolejnych cykli pracy serca. W przypadku obecności załamka U „zlewającego się” z załamkiem T zaleca się dokonanie pomiaru odstępu QT w odprowadzeniach, w których nie widać załamka U (zwykle w aVR lub aVL). Można też zmierzyć odstęp QT, wykorzystując metodę graficzną – w tym celu należy przeprowadzić linię styczną do ramienia zstępującego załamka T – miejsce przecięcia się stycznej z linią izoelektryczną (wyznaczoną na poziomym odcinku TP) wyznacza koniec załamka T, a tym samym koniec odstępu QT (ryc. 2).

W celu uzyskania stabilizacji bioelektrycznej czynności serca (rytmu serca i procesów elektrofizjologicznych kardiomiocytów) wskazane jest przeprowadzenie rejestracji EKG po kilkuminutowym odpoczynku. Nie zaleca się wykonywania badania EKG bezpośrednio po posiłku. Przy obliczaniu odstępu QT należy także unikać okresów pracy serca o dużej niemiarkowości zatokowej lub poprzedzonych zaburzeniami rytmu serca^(5,6).

Skorygowany odstęp QT (QTc)

Trudności w interpretacji wykazującego dużą zmienność odstępu QT stały się powodem poszukiwania wzorów korygujących, uniezależniających ten element elektrokardiogramu od częstotliwości rytmu serca.

Najczęściej skorygowany odstęp QT oblicza się na podstawie wzoru Bazetta, przy zastrzeżeniu, że jego poprawne zastosowanie ogranicza się do częstości rytmu w zakresie od 50 do 120/min:

$$QTc \text{ wg Bazetta} = QT \times RR^{0.5}$$

Przy rytmach wolniejszych i szybszych wskazane jest stosowanie np. wzoru Hodgesa, który uwzględnia liniową zależność między czasem trwania odstępu QT a odstępem RR:

$$QTc \text{ wg Hodgesa} = QT + 1,75 \times (HR - 60)$$

Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne w 2009 roku opublikowało wytyczne dotyczące interpretacji

of this tangent with the base line (determined at the level of TP segment) marks the end of the T wave, and thus the end of QT interval (fig. 2).

ECG should be performed after a few minutes of rest in order to achieve stabilisation of the cardiac bioelectric activity (cardiac rhythm and electrophysiological processes in cardiomyocytes). ECG should not be performed shortly after a meal. Also, QT interval measurement should not include periods of sinus arrhythmia or periods preceded by arrhythmias^(5,6).

Corrected QT (QTc)

As a result of difficulties in the interpretation of highly variable QT interval, attempts have been made to find correction formulae, which render this part of electrocardiogram independent of the heart rate.

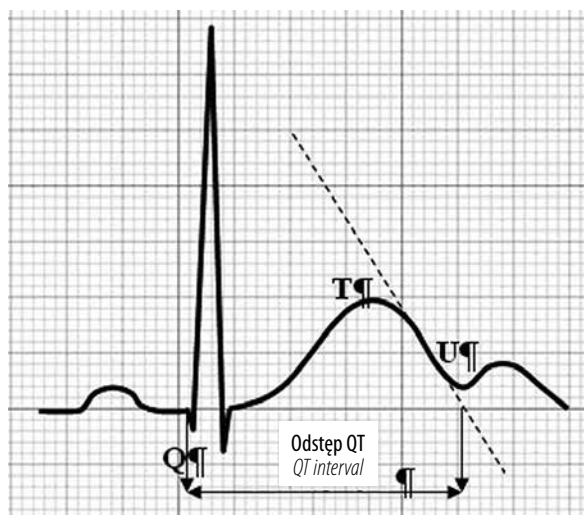
Most typically, corrected QT interval is calculated based on Bazett's formula, however, its correct application is limited to heart rate within the range of 50 up to 120/min:

$$\text{Bazett } QTc = QT \times RR^{0.5}$$

With slower or faster heart rhythms, it is recommended to use e.g. Hodges formula, which takes into account the linear relationship between QT duration and RR interval:

$$\text{Hodges } QTc = QT + 1.75 \times (HR - 60)$$

In 2009, the American Heart Association published guidelines on resting ECG interpretation, recommending the use of QT correction formulae based on linear regression, regardless of heart rate⁽⁷⁾.



Ryc. 2. Metodyka pomiaru odstępu QT w elektrokardiogramie spoczynkowym przy obecności załamka U
Fig. 2. Methodology for measuring the QT interval on resting electrocardiogram in the presence of U wave

Typ genetyczny LQTS <i>The genetic type of LQTS</i>	Gen <i>Gene</i>	Białko <i>Protein</i>	Punkt uchwytu defektu genetycznego i rodzaj dysfunkcji molekularnej <i>Genetic defect and the type of molecular dysfunction</i>
LQT1	KCNQ1	KvLQT1	Wolny opóźniony prąd potasowy – I_{Ks} (↓) <i>Late slow potassium current – I_{Ks} (↓)</i>
LQT2	KCNH2	Kv11.1	Szybki opóźniony prąd potasowy – I_{Kr} (↓) <i>Late fast potassium current – I_{Kr} (↓)</i>
LQT3	SCN5A	Nav1.5	Prąd sodowy – I_{Na} (↑) <i>Sodium current – I_{Na} (↑)</i>
LQT4	ANKB	Ankyrin B	Wymieniający prąd sodowo-wapniowy, prąd sodowo-potasowej ATP-azy, receptory 1,4,5-trifosforanu inozytolu (↓) <i>Sodium/calcium exchange current, sodium/potassium ATPase current, inositol 1,4,5-trisphosphate receptors (↓)</i>
LQT5	KCNE1	MinK	Wolny opóźniony prąd potasowy – I_{Ks} (↓) <i>Late slow potassium current – I_{Ks} (↓)</i>
LQT6	KCNE2	MiRP1	Szybki opóźniony prąd potasowy – I_{Kr} (↓) <i>Late fast potassium current – I_{Kr} (↓)</i>
LQT7	KCNJ2	Kir2.1	Dokomórkowy prostownikowy prąd potasowy – I_{K1} (↓) <i>Inwardly rectifying potassium current – I_{K1} (↓)</i>
LQT8	CACNA1C	Cav1.2α1	Prąd wapniowy typu L – I_{CaL} (↑) <i>L-type calcium current – I_{CaL} (↑)</i>
LQT9	CAV3	Caveolin-3	Prąd sodowy – I_{Na} (↑) <i>Sodium current – I_{Na} (↑)</i>
LQT10	SCN4B	Navβ4	Prąd sodowy – I_{Na} (↑) <i>Sodium current – I_{Na} (↑)</i>
LQT11	AKAP9	Yotiao	Wolny opóźniony prąd potasowy – I_{Ks} (↓) <i>Late slow potassium current – I_{Ks} (↓)</i>
LQT12	SNTA1	α1-syntrophin	Prąd sodowy – I_{Na} (↑) <i>Sodium current – I_{Na} (↑)</i>
LQT13	KCNJ5	Kir3.4	Prąd potasowy regulowany acetylocholiną – I_{K-ACh} (↓) <i>Acetylcholine-regulated potassium current – I_{K-ACh} (↓)</i>

(↑) wzmocnienie; (↓) osłabienie.
(↑) enhancement; (↓) reduction.

Tab. 1. Podłoże genetyczne wrodzonych zespołów wydłużonego QT

Tab. 1. Genetic causes of congenital long QT syndromes

elektrokardiogramu spoczynkowego, w których zaleca stosowanie wzorów korygujących odstęp QT opartych na regresji liniowej niezależnie od częstości rytmu serca⁽⁷⁾.

WARTOŚCI REFERENCYJNE ODSTĘPU QTc

W warunkach fizjologicznych wartości odstępu QTc w spoczynkowym EKG zależą głównie od płci i wieku. Do okresu dojrzewania długość odstępu QTc nie przekracza 450 ms zarówno u chłopców, jak i u dziewcząt. Podczas pokwitania zaznaczają się wyraźne różnice zależne od płci. Opierając się na badaniach Rijnbeeka i wsp., górną granicę normy odstępu QTc w grupie wiekowej 12–16 lat zdefiniowano na poziomie 450 ms dla chłopców i 460 ms dla dziewcząt⁽⁸⁾ (tab. 2).

Podobnie u osób dorosłych, zgodnie z rekomendacjami Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego, ale także zaleceniami opracowanymi przez Grupę Roboczą powołaną przez Zarząd Sekcji Elektrokardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, za górną granicę prawidłowych wartości odstępu QTc przyjmuje się 450 ms u mężczyzn i 460 ms u kobiet^(7,9).

Normy odnoszące się do populacji ogólnej nie mają jednak zastosowania u sportowców, u których czas trwania odstępu QTc jest istotnie dłuższy, co może stanowić ważny

REFERENCE VALUES FOR QTc INTERVAL

Under physiological conditions, the QTc values in resting ECG depend mainly on sex and age. QTc duration does not exceed 450 ms in either boys or girls until puberty. During puberty, sex-related differences become more apparent. Based on studies by Rijnbeek *et al.*, the upper limit for standard QTc interval in population aged 12–16 years is 450 ms for boys and 460 ms for girls⁽⁸⁾ (tab. 2).

Likewise in adults, the upper limits for normal QTc are 450 ms in men and 460 ms in women, as in accordance with the recommendations of the American Heart Association as well as those of the Working Group appointed by the Management of the Section of Noninvasive Electrocardiology and Telemedicine of Polish Cardiac Society^(7,9).

Standards for the general population do not apply in athletes as they show significantly higher QTc interval duration, which may pose a major interpretation problem. According to American experts on sports cardiology, 470 ms in men and 480 ms in women may be accepted as upper limits of normal in athletes⁽¹⁰⁾.

In 2007, Basavarajaiah *et al.* conducted a detailed cardiovascular and genetic assessment in 7 out of 2000 young athletes (0.35% of all athletes) with QTc interval of more than 460 ms. Only 3 of them showed QTc interval of more than

	1–3 lata 1–3 years	3–5 lat 3–5 years	5–8 lat 5–8 years	8–12 lat 8–12 years	12–16 lat 12–16 years
Chłopcy Boys	383÷455 (412)	377÷448 (412)	371÷443 (411)	373÷440 (411)	362÷449 (407)
Dziewczynki Girls	381÷447 (417)	388÷442 (415)	375÷449 (409)	365÷447 (410)	370÷457 (414)
2. centyl ÷ 98. centyl (wartości średnie). 2 nd percentile ÷ 98 th percentile (mean values).					

Tab. 2. Wartości referencyjne odstępu QTc w zależności od płci i wieku według Rijnbeeka⁽⁸⁾

Tab. 2. Rijnbeek age and sex-related reference values for QTc interval⁽⁸⁾

problem interpretacyjny. Według amerykańskich ekspertów kardiologii sportowej za górne granice normy u sportowców można przyjąć wartości: 470 ms u mężczyzn i 480 ms u kobiet⁽¹⁰⁾.

W 2007 roku Basavarajaiah i wsp. poddali szczegółowym badaniom kardiologicznym oraz badaniom genetycznym wyodrębnioną z 2000 młodych sportowców 7-osobową grupę (0,35% wszystkich sportowców) z odstępem QTc powyżej 460 ms. Tylko 3 z nich miało odstęp QTc większy niż 500 ms i jedynie u nich ustalono ostateczne rozpoznanie LQTS. Autorzy doniesienia uważają więc, że czas trwania odstępu QTc poniżej 500 ms u sportowców czyni rozpoznanie LQTS mało prawdopodobnym, choć całkowicie go nie wyklucza⁽¹¹⁾.

PRZYCZYNY WYDŁUŻONEGO ODSTĘPU QT

Podłoże genetyczne

Wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT (*long QT syndrome*, LQTS) jest heterogenną, genetycznie uwarunkowaną grupą chorób kanałów jonowych, objawiającą się w EKG wydłużeniem odstępu QT z towarzyszącymi zmianami morfologii załamka T. Prowadzi do niestabilności elektrycznej serca i zagraża nagłą śmiercią w przebiegu tachyarytmii komorowej indukowanej hiperadrenalinemią, najczęściej podczas wysiłku fizycznego lub sytuacji stresowych. Aktualnie szacuje się, że LQTS występuje z częstością 1 na 2000 żywych urodzeń⁽¹²⁾. Nie jest więc to choroba tak rzadka, jak wcześniej sądzono.

Od 1995 roku, kiedy to Sanguinetti i wsp. oraz Wang i wsp. opisali dwa pierwsze geny odpowiedzialne za LQTS, do chwili obecnej wyodrębnionych zostało 13 typów LQTS zależnych od mutacji genów kodujących białka kanałów jonowych kardiomiocytów dla jonów potasu (I_{Ks} , I_{Kr} , I_{K1}), sodu i wapnia, ale także genów kodujących inne białka, takie jak ankiryn B (LQTS4), kaweolina-3 (LQTS9), yotiao (LQTS11) czy $\alpha 1$ -syntrofina (LQTS12)^(13–16) (tab. 1).

Molekularne badania genetyczne wskazują, że trzy podtypy LQTS: LQT1, LQT2, i LQT3 stanowią 65–75% wszystkich przypadków tego zespołu (i jednocześnie ponad 90% wszystkich zdefiniowanych genetycznie 13 podtypów). Częstość występowania każdego z pozostałych 10 podtypów nie przekracza 1%. Tło genetyczne około 20–25% przypadków wciąż pozostaje nieokreślone⁽¹⁷⁾.

500 ms and received final diagnosis of LQTS. Therefore, the authors of the report believe that QTc interval of less than 500 ms in athletes makes the LQTS diagnosis unlikely, though not completely excluded⁽¹¹⁾.

CAUSES OF PROLONGED QT INTERVAL

Genetic factors

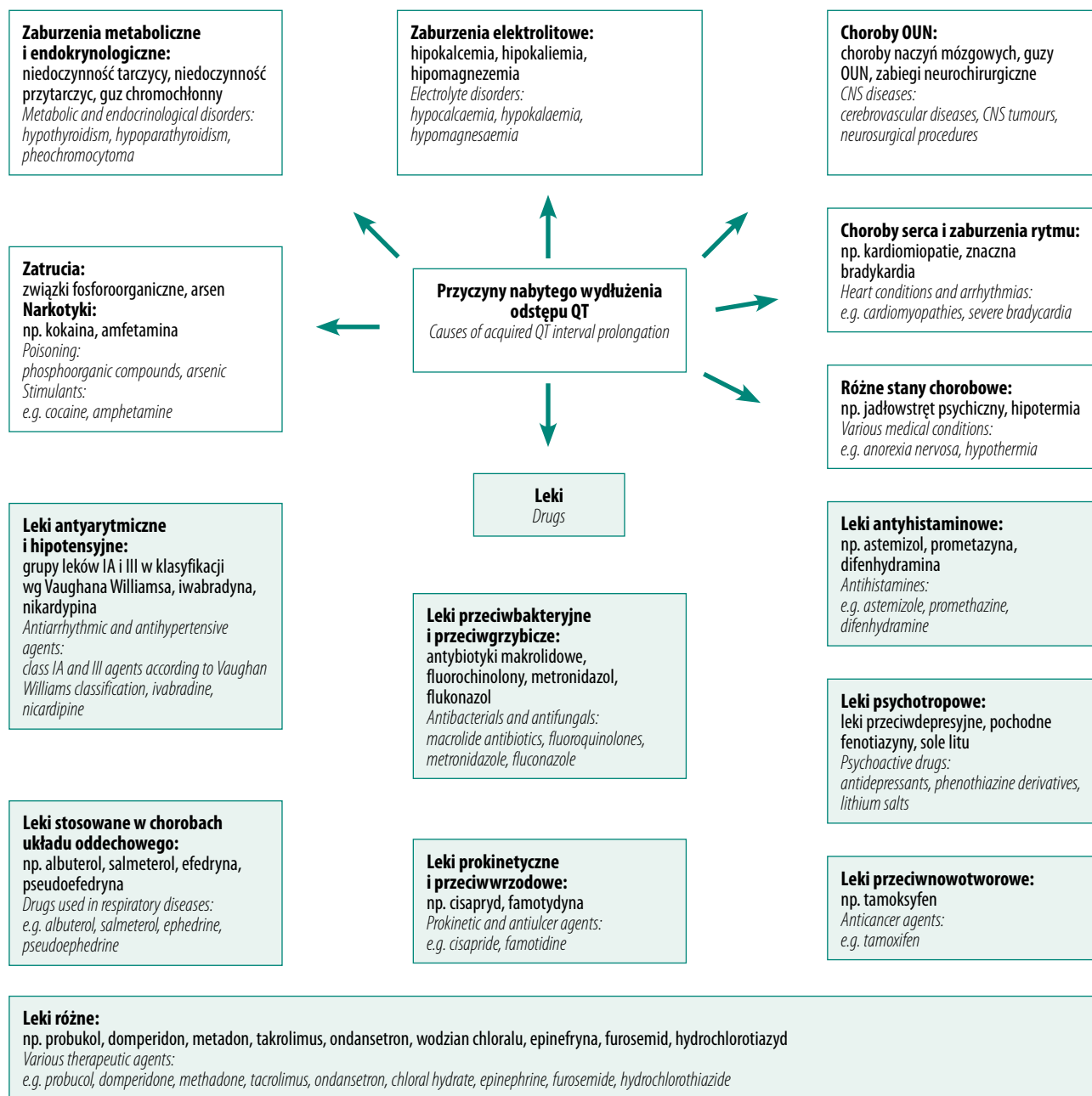
Congenital long QT syndrome (LQTS) is a heterogeneous group of ion channel genetic diseases, which manifest as a prolongation of QT interval accompanied by alterations in T wave morphology. It leads to electrical instability of the heart and poses a risk of sudden death in the course of hyperadrenalinaemia-induced ventricular tachyarrhythmia, usually during physical exercise or stressful situations. Currently, the estimated prevalence of LQTS is 1 in 2000 live births⁽¹²⁾. Thus, the disease is not as rare as previously thought.

Since 1995, when Sanguinetti *et al.* and Wang *et al.* described the first two genes responsible for LQTS, 13 types of LQTS caused by mutations in the genes of the potassium (I_{Ks} , I_{Kr} , I_{K1}), sodium and calcium ion channels as well as in genes encoding other proteins, such as ankyrin B (LQTS4), caveolin-3 (LQTS9), yotiao (LQTS11) or $\alpha 1$ -syntrophin (LQTS12) have been found so far^(13–16) (tab. 1).

Molecular genetic studies show that the three LQTS subtypes, i.e. LQT1, LQT2, and LQT3 account for 65–75% of all cases of this syndrome (and, simultaneously, about 90% of all 13 genetically defined subtypes). The prevalence of the other 10 subtypes does not exceed 1%. The genetic background of about 20–25% cases still remains unclear⁽¹⁷⁾.

Causes of acquired prolonged QT interval

When searching for causes of prolonged QT interval we should always consider the role of **acquired factors**, both exo- and endogenous. The causes of acquired prolonged QT interval primarily include **medications**, which prolong the duration of the cardiac action potential of cardiomyocytes by reducing potassium currents (I_{Kr} , I_{K1}) or enhancing calcium current (I_{Ca}) or late sodium current (I_{Na}), and thus create a risk of inducing complex ventricular arrhythmia (fig. 3).



Ryc. 3. Przyczyny nabytego wydłużenia odstępu QT
Fig. 3. Causes of acquired QT prolongation

Przyczyny nabytego wydłużenia odstępu QT

Przy poszukiwaniu przyczyn wydłużenia odstępu QT należy także zawsze uwzględniać udział **czynników nabytych**, zarówno zewnętrznych, jak i wewnętrznych. Wśród przyczyn nabytego wydłużenia odstępu QT główną rolę odgrywają **leki**, które poprzez redukcję prądów potasowych (I_{Kr} , I_{K1}) lub wzmacnianie prądu wapniowego (I_{Ca}) bądź późnego prądu sodowego (I_{Na}) wydłużają czas trwania potencjału czynnościowego kardiomiocytów, stwarzając tym samym ryzyko indukcji złożonej arytmii komorowej (ryc. 3).

DIAGNOSTIC CRITERIA FOR CONGENITAL LONG QT SYNDROME

According to the opinion of the experts of European, American and Asian heart rhythm associations, which was published in 2013, the diagnosis of LQTS is based on:

- a score of 3.5 or more according to Schwartz diagnostic criteria (tab. 3) as well as exclusion of acquired causes of prolonged QT interval, and/or
- a mutation identified in one of LQTS genes, and/or
- QTc interval prolongation ≥ 500 ms (calculated based on Bazett's formula) in repeated recordings of a 12-lead

KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE WRODZONEGO ZESPOŁU WYDŁUŻONEGO ODSTĘPU QT

Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów europejskich, amerykańskich i azjatyckich towarzystw rytmu serca, opublikowanym w 2013 roku, podstawą do rozpoznania LQTS jest:

- uzyskanie 3,5 lub więcej punktów według kryteriów diagnostycznych Schwartz'a (tab. 3) oraz wykluczenie nabytych przyczyn wydłużonego odstępu QT i/lub
- wykazanie mutacji w jednym z genów LQTS i/lub
- wydłużenie odstępu QTc (obliczanego według wzoru Bazetta) ≥ 500 ms w wielokrotnie powtarzanych rejestracjach

	Punkcja Scores
Zmiany w badaniu elektrokardiograficznym* <i>Changes in the ECG *</i>	
A. QTc	
• ≥ 480 ms	3
• 460–479 ms	2
• 450–459 ms (♂)	1
B. QTc w 4. minucie po zakończeniu próby wysiłkowej ≥ 480 ms <i>QTc at 4 minutes following cardiac stress test ≥ 480 ms</i>	1
C. Torsade de pointes**	2
D. Naprzemiennosc załameków T <i>T wave alternans</i>	1
E. Zazębione załamki T w trzech odprowadzeniach <i>Notched T waves in three leads</i>	1
F. Bradykardia (spoczynkowa czynność serca < 2 . centyla dla wieku) <i>Bradycardia (resting heart rate of $< 2^{\text{nd}}$ percentile for age)</i>	0,5
Dane z wywiadu chorobowego <i>Medical history data</i>	
A. Omdlenia** <i>Syncope episodes**</i>	
• w czasie stresu (wysiłku) <i>under stress (exertion)</i>	2
• bez stresu (wysiłku) <i>in the absence of stress (exertion)</i>	1
B. Wrodzona głuchota <i>Congenital deafness</i>	0,5
Wywiad rodzinny <i>Family history</i>	
A. LQTS w rodzinie*** <i>Family history of LQTS ***</i>	1
B. Nagła śmierć sercowa < 30 . roku życia wśród krewnych I stopnia*** <i>Sudden cardiac death at $< 30^{\text{th}}$ year of age among I degree relatives ***</i>	0,5
* Po wykluczeniu przyczyn nabytych. <i>Acquired causes excluded.</i>	
** Wzajemnie się wykluczają (mogą być uwzględnione tylko jednokrotnie). <i>Mutually exclusive (may be included only once).</i>	
*** Ci sami członkowie rodziny nie mogą być włączani jednocześnie do grupy A i B. <i>The same family members cannot be simultaneously included in groups A and B.</i>	
Interpretacja: <i>Interpretation:</i>	
≤ 1 punktu – niskie prawdopodobieństwo LQTS; 1,5–3 punkty – średnie prawdopodobieństwo LQTS; $\geq 3,5$ punktu – wysokie prawdopodobieństwo LQTS.	
≤ 1 points – low probability of LQTS; 1.5–3 points – intermediate probability of LQTS; ≥ 3.5 points – high probability of LQTS.	

Tab. 3. Kryteria diagnostyczne zespołu wydłużonego QT według Schwarza⁽¹⁷⁾

Tab. 3. Schwarz diagnostic criteria for long QT syndrome⁽¹⁷⁾

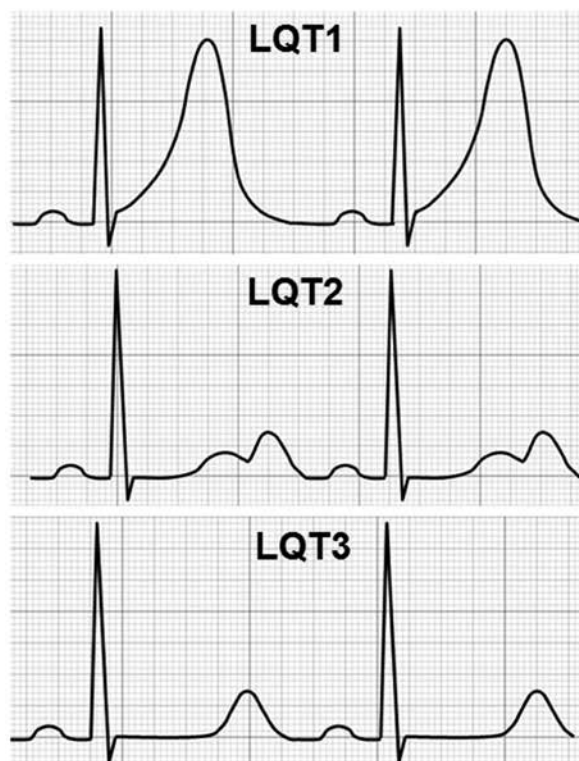
ECG, following an exclusion of acquired causes for prolonged QT interval.

Furthermore, LQTS may be diagnosed in the case of QTc interval ranging between 480 and 499 ms in patients with unexplained syncope episodes, when no evidence of acquired prolongation of QT interval is available and no mutation typical of LQTS is revealed by genetic testing^(18,19).

CHANGES IN RESTING ELECTROCARDIOGRAM IN CONGENITAL LQTS

Apart from QTc interval prolongation, different morphological patterns of ST-T complexes, which are dependent on the genetic type, may be observed in electrocardiograms of patients with congenital LQTS. Studies by Zhang *et al.* showed 10 different patterns of ST-T complex morphology in the three major LQTS genotypes.

In LQTS1, the T wave is usually long, high peaked and broad-based; in LQTS2 it is low-voltage, distinctly notched (bifid), whereas a typical feature of LQTS3 is a long isoelectric ST-segment followed by a narrow, peaked T wave⁽²⁰⁾ (fig. 4). Other electrocardiographic changes in LQTS, which are also included in Schwartz diagnostic criteria, include T wave alternans (alternate episodes of positive and negative T wave amplitudes) and bradycardia with heart rate of less than 2nd percentile for age⁽¹⁷⁾.



Ryc. 4. Wzorce morfologiczne zespołu ST-T w trzech głównych genotypach LQTS

Fig. 4. Morphological patterns of ST-T complex in the three primary LQTS genotypes

ciach 12-odprowadzeniowego EKG, po wykluczeniu nabytych przyczyn wydłużonego odstępu QT.

LQTS może być także rozpoznany przy odstępie QTc mieszczącym się w przedziale 480–499 ms u pacjentów z niewyjaśnionymi omdleniami w przypadku braku dowodów nabytego wydłużenia odstępu QT i niewykrycia typowej dla LQTS mutacji w badaniu genetycznym^(18,19).

ZMIANY W ELEKTROKARDIOGRAMIE SPOCZYNKOWYM WE WRODZONYM LQTS

W elektrokardiogramach osób z wrodzonym LQTS, poza wydłużeniem odstępu QTc, można zarejestrować odmienne, zależne od typu genetycznego, wzorce morfologiczne zespołów ST-T. Badania Zhanga i wsp. ujawniły występowanie 10 różnych wzorców ukształtowania zespołu ST-T w trzech głównych genotypach LQTS.

W LQTS1 załamek T jest najczęściej wydłużony, wysoki, o szerokiej podstawie, w LQTS2 – niskonapięciowy, wyraźnie ząbiony (dwudzielnny), natomiast typową cechą LQTS3 jest długi izoelektryczny odcinek ST, po którym następuje wąski, spiczasty załamek T⁽²⁰⁾ (ryc. 4).

Do innych elektrokardiograficznych zmian w LQTS, wymienianych także wśród kryteriów diagnostycznych według Schwartz, należą naprzemiennność załameków T (epizody naprzemiennie dodatniej i ujemnej orientacji załameków T) oraz bradykardia z częstością rytmu serca poniżej 2. centyla dla wieku⁽¹⁷⁾.

W drugiej części opracowania zostanie omówiona metoda przeprowadzania testów prowokacyjnych w przypadku ujemnego fenotypu (niediagnostycznego odstępu QTc), a jednocześnie uzasadnionego podejrzenia LQTS. Zaprezentowane zostaną także aktualne możliwości działań prewencyjnych podejmowanych w celu zapobiegania nagłym zdarzeniom sercowym.

Konflikt interesów

Autor nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo/References

1. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS *et al.*: Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980–2006. *Circulation* 2009; 119: 1085–1092.
2. Surawicz B, Parikh SR: Differences between ventricular repolarization in men and women: description, mechanism and implications. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003; 8: 333–340.
3. Surawicz B, Parikh SR: Prevalence of male and female patterns of early ventricular repolarization in the normal ECG of males and females from childhood to old age. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1870–1876.
4. Turkmen M, Barutcu I, Esen AM *et al.*: Assessment of QT interval duration and dispersion in athlete's heart. *J Int Med Res* 2004; 32: 626–632.
5. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W: QT interval: how to measure it and what is "normal". *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 333–336.

The second part of the study will focus on the methodology of provocation tests conducted in the case of a negative phenotype (nondiagnostic QTc interval) with a simultaneous, well-grounded suspicion of LQTS. The paper will also present the current possibilities of preventive measures aimed at prevention of cardiac disorders.

Conflict of interest

The author does not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might affect negatively the content of this publication or claim authorship rights to this publication.

6. Toivonen L: More light on QT interval measurement. *Heart* 2002; 87: 193–194.
7. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS *et al.*: AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 982–991.
8. Rijnbeek PR, Witsenburg M, Schrama E *et al.*: New normal limits for the paediatric electrocardiogram. *Eur Heart J* 2001; 22: 702–711.
9. Grupa Robocza powołana przez Zarząd Sekcji Elektrokardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego: Zalecenia dotyczące stosowania rozpoznania elektrokardiograficznych. *Kardiologia Pol* 2010; 68 (Suppl. 4): S339.
10. Zipes DP, Ackerman MJ, Estes M *et al.*: 36th Bethesda Conference: eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1354–1363.
11. Basavarajaiah S, Wilson M, Whyte G *et al.*: Prevalence and significance of an isolated long QT interval in elite athletes. *Eur Heart J* 2007; 28: 2944–2949.
12. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L *et al.*: Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2009; 120: 1761–1767.
13. Sanguinetti MC, Jiang C, Curran ME *et al.*: A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: *HERG* encodes the I_{Kr} potassium channel. *Cell* 1995; 81: 299–307.
14. Wang Q, Shen J, Splawski I *et al.*: *SCN5A* mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 805–811.
15. Ackerman MJ, Mohler PJ: Defining a new paradigm for human arrhythmia syndromes: phenotypic manifestations of gene mutations in ion channel- and transporter-associated proteins. *Circ Res* 2010; 107: 457–465.
16. Mohler PJ, Schott JJ, Gramolini AO *et al.*: Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature* 2003; 421: 634–639.
17. Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R: Long-QT syndrome: from genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 868–877.
18. Schwartz PJ, Crotti L: QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome. *Circulation* 2011; 124: 2181–2184.
19. Priori SG, Wilde AA, Horie M *et al.*: Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace* 2013; 15: 1389–1406.
20. Zhang L, Timothy KW, Vincent GM *et al.*: Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome: ECG findings identify genotypes. *Circulation* 2000; 102: 2849–2855.