

La Spezia, 27 Novembre 2010

# Giornata Regionale SIDS, SIUDS & ALTE



Il dilemma del QT lungo  
G. Suriano

S.C. Pediatria e Neonatologia – ASL 5 Spezzino  
Direttore Prof. S. Parmigiani

# Quale QT lungo

## Sindrome del QT lungo congenito

Disordine genetico del sistema elettrico cardiaco, sporadico o ereditato a carattere familiare.

Caratterizzato sul ECG dal prolungamento del QT ed alterzioni onda T.

Tale anomalia elettrica predispone ad aritmie ventricolari gravi con aumentato rischio di sincope e morte improvvisa.

Prevalenza stimata 1/5.000 nati vivi

## Cause acquisite di prolungamento intervallo QT

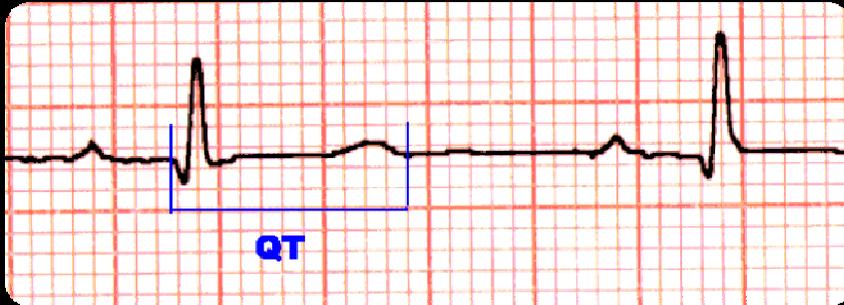
Ipopotassiemia, ipocalcemia ed ipomagnesemia

Farmaci ( macrolidi, trimetoprim, cisapride ..)

Miocarditi - miocardiopatie

Nati da madre con malattie autoimmuni con presenza di anticorpi anti-Ro/SSA

# Definizione di QT lungo



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

Limite superiore della norma del QTc nel primo anno di vita 440 ms  
( due deviazioni standard oltre la media, pari al 97.5 percentile )

Schwartz P J - Ital. Heart J Suppl. 2003

QTc > 450 ms nei maschi, o > 460 ms nelle femmine e nei bambini dopo 1° anno

Moss AJ - Jama 2003

# Criteri diagnostici LQTS

caratteristiche	score
<b>Elettrocardiografiche</b>	
QTc > 0 = 480 ms	3
QTc 460 - 470 ms	2
QTc 450 ms. ( nei maschi)	1
TV tipo torsione di punta	2
Onda T bifasica	1
Onda T dentellata "notched" in 3 derivazioni	1
Bradycardia relativa per l'età	0,5
<b>Storia clinica</b>	
Sincope da stress	2
Sincope senza stress	1
Sordità congenita	0,5
<b>Storia familiare</b>	
Famigliare con LQTS certa	1
Morte improvvisa in età < 30 anni in un parente I°	0,5

**Score: > 3 molto probabile. 2 - 3 probabilità intermedia. < 1 poco probabile.**

*Schwartz, Moss.: Diagnostic criteria for the LQTS. Circulation 1993*

## Relazione tra LQTS e SIDS

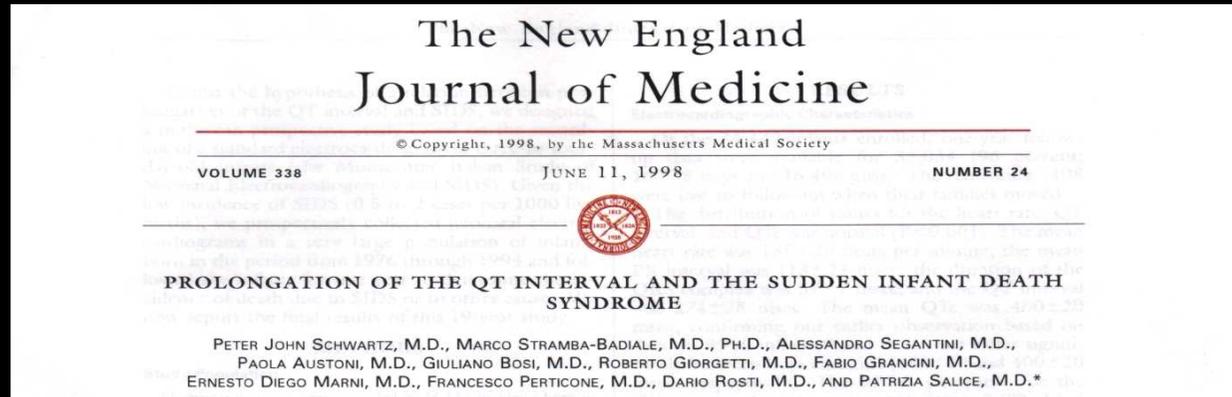
La LQTS fu descritta per la prima volta nel 1957, in una famiglia con QT lungo, sordità congenita bilaterale di tipo centrale e casi di morte improvvisa (Jervell- Lange -Nielsen a trasmissione ar.) Pochi anni dopo venne descritta in una altra famiglia la stessa sindrome ma senza sordità ( Romano-Ward a trasmissione ad.)

L'associazione tra SIDS e LQT è stata suggerita fin dal 1970.

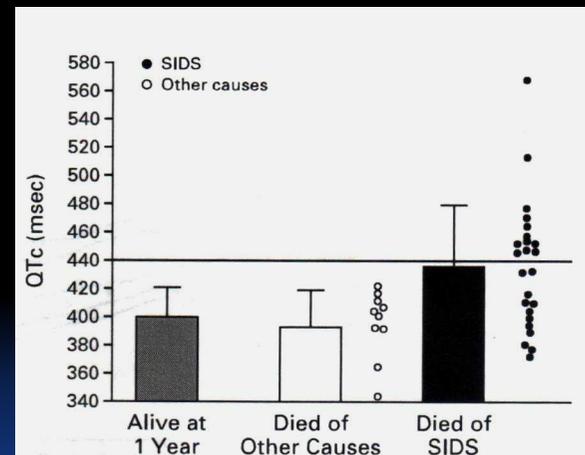
ECG ottenuti in parenti di primo grado di bambini deceduti per SIDS o in lattanti near-SIDS mostravano un prolungamento significativo del tratto QT dopo l'episodio.

Maron BJ.: Potential role of QT interval prolongation in SIDS. Circulation 1976

# Relazione tra LQTS e SIDS



- ❑ Follow-up di un anno per 33.442 neonati sani a termine nati tra 1976-1994, con ecg registrato 3°- 4° gg. di vita
- ❑ Nel primo anno di vita 34 decessi; 24 SIDS (0,7/1000)
- ❑ I lattanti deceduti per SIDS mostravano un QTc più lungo sia vs i sopravvissuti ( $p < 0,01$ ) che vs i deceduti per altre cause ( $p < 0,05$ )
- ❑ Valore medio del QTc nelle SIDS 435 +/- 45 ms.
- ❑ Rischio assoluto di SIDS nei lattanti con QTc normale 0,037%  
Rischio assoluto di SIDS nei lattanti con QTc lungo 1,53%  
OR 41,3 (CI 17,3 - 98,4)



**Figure 1.** Mean QT Interval Corrected for Heart Rate (QTc) in 9725 Infants Who Were Alive at One Year, 24 Infants Who Died of SIDS, and 10 Infants Who Died of Other Causes.

The horizontal line represents the value of QTc at the 97.5th percentile for the entire study population. The circles represent individual values for QTc, and the bars indicate the SD. The mean QTc for the infants who died of SIDS was significantly longer than that for the infants who were alive at one year ( $P < 0.01$ ) and that of the infants who died of other causes ( $P < 0.05$ ).

# Relazione tra LQTS e SIDS

Eur J Pediatr (2009) 168:771–777  
DOI 10.1007/s00431-009-0951-y

REVIEW

## **Role of congenital long-QT syndrome in unexplained sudden infant death: proposal for an electrocardiographic screening in relatives**

Alban-Elouen Baruteau · Julien Baruteau · Ryad Joomy · Raphael Martins ·  
Frédéric Treguer · Remi Baruteau · Jean-Claude Daubert · Philippe Mabo ·  
Michel Roussey

Le basi genetiche della LQTS furono individuate negli anni 90.

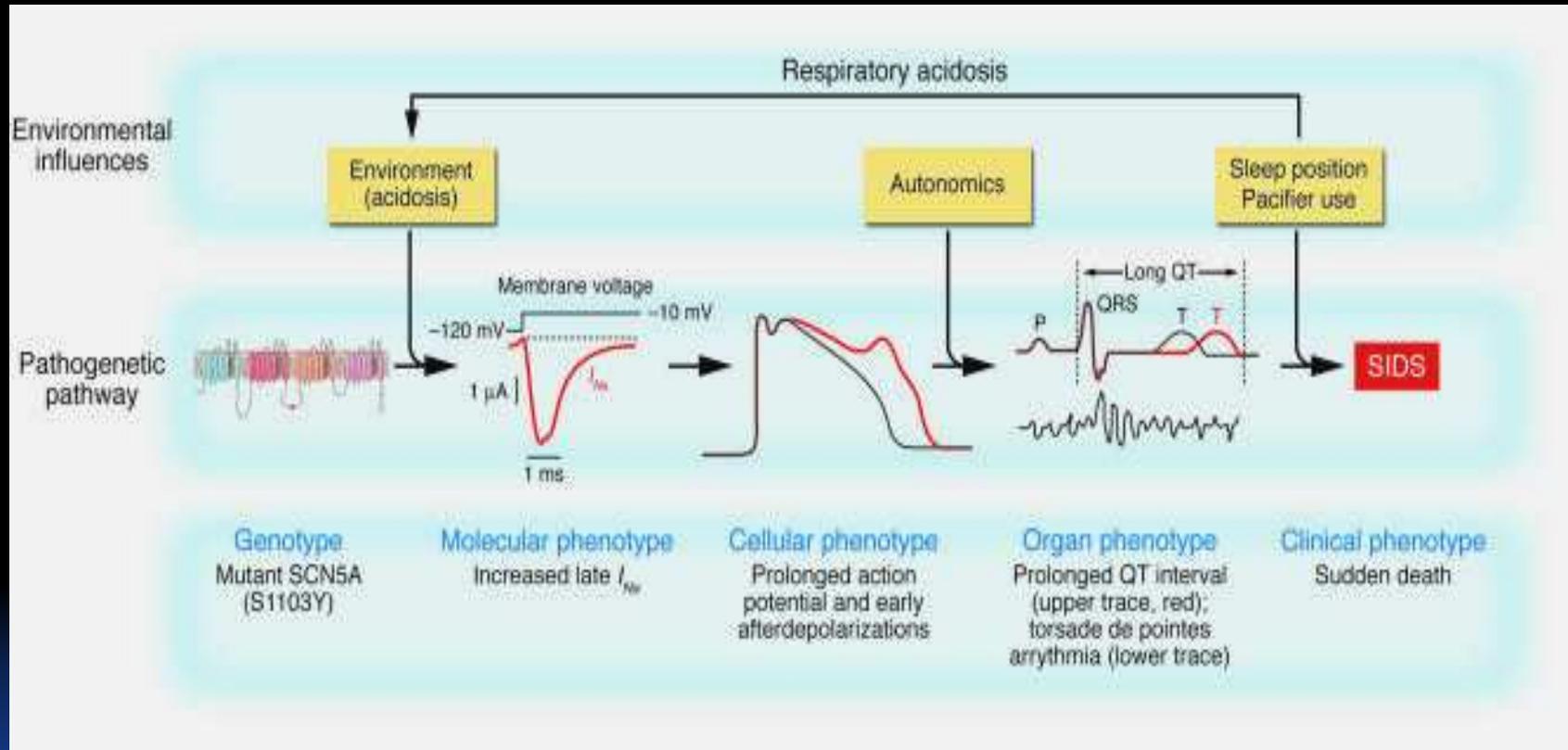
Le analisi di genetica molecolare in bambini deceduti per morte improvvisa senza causa apparente hanno evidenziato mutazioni geniche in una percentuale tra il 10 - 12% dei casi.

# Genetica del QT lungo

tipo	gene	cromosoma
LQT1 (R.W.)	KCNQ1	11p15.5
LQT2	KCNH2	7q35-q36
LQT3	SCN5A	3p24-p21
LQT4	ANK2	4q25-q27
LQT5 (J.L.N.)	KCNE1	21q22.1
LQT6	KCNE2	21q22.1
LQT7 (Andersen-Tawil)	KCNJ2	17q23
LQT8 (Timothy )	CACNA1C	12p13.3
LQT9	CAV3	3p25
LQT10	SCN4B	11q23.3

<b>LQT1</b>	<b>Canale ionico I<sub>ks</sub></b>	<b>Aritmia dopo sforzo</b>
<b>LQT2</b>	<b>Canale ionico I<sub>kr</sub></b>	<b>Aritmia dopo stress emotivo</b>
<b>LQT3</b>	<b>Canale ionico I<sub>Na</sub></b>	<b>Aritmia nel sonno o riposo</b>

# Qt lungo è una canalopatia



The Journal of Clinical Investigation 2006

# Circulation

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

American Heart  
Association®



*Learn and Live* SM

## Editorial

### **Contribution of Long-QT Syndrome Genes to Sudden Infant Death Syndrome**

**Is It Time to Consider Newborn Electrocardiographic Screening?**

Charles I. Berul, MD; James C. Perry, MD

Circulation 2007

## Quali criteri giustificano l'avvio di un programma di screening ? 1

1. La malattia costituisce un problema importante di salute pubblica in termini di prevalenza, gravità e costi.
2. La storia naturale della malattia è conosciuta.
3. È disponibile un trattamento efficace.
4. La condizione è riconoscibile in uno stadio pre-sintomatico o precoce.
5. L'individuazione ed il trattamento precoce devono migliorare la prognosi e gli esiti a distanza della malattia.

*Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO; 1968*

## Quali criteri giustificano l'avvio di un programma di screening ? 2

6. Esiste un test di screening appropriato (semplice, riproducibile, affidabile, non dannoso, di basso costo) con un alto grado di sensibilità e specificità per ridurre il ricorso ad ulteriori indagini.
7. Il test di screening è accettabile per la popolazione.
8. Il protocollo di trattamento è chiaro.
9. Il costo dello screening (conferma diagnostica e trattamento) deve essere bilanciato dai costi complessivi della patologia.
10. Lo screening è un processo sistematico e non una tantum.

Wilson JMG, Jungner G. *Principles and practice of screening for disease*. Geneva: WHO; 1968

## Screening universale in epoca neonatale con ecg tra la 3<sup>a</sup>-4<sup>a</sup> settimana di vita

### Argomenti a favore

- individuare con un ecg ( esame semplice e poco costoso ) i neonati con LQT (cut-off 440 ms.), per sottoporli a profilassi farmacologica con beta-bloccante, al fine di proteggerli da aritmie pericolose per la vita.
- una profilassi estesa a tutti i lattanti a rischio iniziata in epoche precoci della vita ridurrebbe le morti inaspettate nel primo anno di vita.
- identificare altre aritmie potenzialmente gravi e cardiopatie congenite non riconosciute alla dimissione del neonato.
- individuare, partendo dal caso indice, altri familiari affetti da LQTS e quindi a rischio di morte improvvisa.
- accettabile rapporto costo beneficio, con una spesa compresa tra € 7.400 e € 20.400 " for year of life saved ".

## Screening universale in epoca neonatale con ecg tra la 3<sup>a</sup>-4<sup>a</sup> settimana di vita

### Argomenti contro

- 1/3 dei portatori della mutazione ha un ecg normale.
- un QT lungo come causa di sids è evidente in una bassa percentuale di casi.
- la risposta alla terapia con beta-bloccante nella LQTS3 è scarsa.
- nessuna dimostrazione che individuare e sottoporre a profilassi i soggetti con LQTS riduca significativamente la mortalità per SIDS.
- lo screening con ecg ha un basso valore predittivo positivo non supera il 1.5%, considerata la bassa prevalenza della malattia.
- non esiste univoco accordo sul valore soglia ( 440 ms - 460 ms ) con valori diversi di sensibilità e specificità del test di screening.
- il trattamento profilattico ha un alto valore di NNT ( 100/2 )
- i pochi bambini deceduti per SIDS sotto monitoraggio sono morti in bradicardia e non in tachicardia.

# Conclusioni

1. La LQTS rappresenta sicuramente un fattore di rischio per SIDS. Difficile stabilire sempre il nesso causale tra LQTS e SIDS .
2. L'ipotesi di una morte improvvisa per aritmie fatali spiegherebbe solo una piccola percentuale di decessi nella SIDS (< 5%).
3. Al momento non vengono soddisfatte le indicazioni per lo screening universale neppure col solo ECG, perché questo non è in grado di identificare il 95% dei lattanti a rischio di SIDS.
4. Appare più appropriato uno "screening individualizzato" ( focused screening vs. mass screening ) eventualmente completato da accertamenti genetici nei soggetti:
  - con familiarità (LQTS, Sordità congenite, Sincopi o morti improvvise)
  - con bradicardie feto neonatali non inquadrabili altrimenti
  - con ALTE senza causa apparente