

Information för professionen

## Diagnostik och behandling av individ med långt QT syndrom



*Kongenitalt Långt QT Syndrom (LQTS) är en autosomalt dominant ärftlig sjukdom orsakad av förändringar i myocyternas jonkanaler och beräknas finnas hos > 1:2 000 individer. Tillståndet är associerat med förlängd ventrikulär repolarisation och kan manifesteras sig som förlängd QT-tid, samt svimning och plötslig död på grund av ventrikulär takykardi (Torsades de Pointes). Presymtomatisk diagnostik är nu möjlig och det är av stor vikt att identifiera mutationsbärare då effektiv förebyggande behandling finns att erbjuda. Förebyggande behandling rekommenderas till alla barn och ungdomar med LQTS mutation för att minska risken för svimning, hjärtstopp och plötslig död.*

## I. Diagnostiska kriterier (Schwartz 1993-2011):

Den diagnostiska Långt QT syndrom (LQTS) -scoren skapades av Schwartz et al före den genetiska eran. Den används fortfarande framför allt för att bedöma om solitära patienter med QT-förlängning ska genomgå DNA-analys. Sannolikheten att träffa på en patient med en de novo mutation är liten. För att värdera sannolikheten för LQTS och bedöma om det finns anledning att utföra genanalys kan man dock ha hjälp av poängräkningssystemet där kliniska fynd, symtom och familjehistoria vägs samman (Se Tabell 1). Ett beslut baseras oftare på en samlad klinisk bedömning än en strikt poängräkning.

**Tabell 1.**

**≤1 poäng** liten sannolikhet för LQTS; **1.5-3 poäng** intermediär; **≥3.5 poäng** hög sannolikhet för LQTS

	Poäng
<b>EKG-fynd</b> korr. av QT intervallen enl. Bazetts formel= $QTc$ (vuxna/ungdomar)	
≥ 480 ms	3
460-479 ms	2
450-459 ms (män)	1
≥480 ms 4 min efter avslutat arbetsprov	1
Dokumenterad Torsades de Pointes (TdP)	2
T-vågs alternans	1
Notch i T-vågen i minst 3 avledningar	1
Bradykardi (barn)	0.5
<i>Svimning</i> (inte poäng både för TdP och svimning)	
Vid stress eller ansträngning	2
Annan svimning utan stress	1
Medfödd dövhet	0.5
<i>Familjehistoria</i> : Släkting m LQTS	1
Oförklarad plötslig död hos 1:a gradssläkting < 30 år	0.5

## II. Klinisk och genetisk utredning

### Anamnes

Misstanke om LQTS uppstår ofta efter svimning, överlevt hjärtstopp eller plötslig död hos anhörig <30års ålder. De flesta patienter som remitteras till kardiolog på denna misstanke är barn eller unga vuxna och differentialdiagnoserna inkluderar hypertrofisk kardiomyopati, medfött långt QT syndrom, förvärvat QT-förlängning, katekolamininducerad polymorf ventrikeltakykardi, arytmogen högerkammarmarkardiomyopati och Brugada syndrom. Detaljerad information om episoden är viktig och bör innehålla fakta om duration, om patienten varit helt eller delvis medvetslös, om svimningen var abrupt eller om det förekom prodromalsymtom t.ex. i form av hjärtklappning. Krävs HLR och defibrillering? Förekomst av upprepade episoder? Debutålder? Fanns utlösande orsaker t.ex. fysisk ansträngning eller plötsliga ljud? Förekommer medicinering som förlänger QT-tiden? Detaljerad familjeanamnes är viktig särskilt om det i släkten finns personer som har svimmat, fått diagnosen epilepsi eller har medfödd dövhet/hörselnedsättning. Man bör även efterfråga förekomst av trafikolyckor eller drunkning i släkten.

### EKG

QT-tiden bör alltid korrigeras för hjärtfrekvens. Traditionellt används Bazetts formel ( $QT_c = QT$  i sekunder delad med roten ur föregående RR-intervall i sekunder) som fungerar bra vid hjärtfrekvens 60-90/min, men tenderar att överkorrigera vid hög hjärtfrekvens och underkorrigera vid låg. Normalt överstiger inte  $QT_c$  440 ms hos män och 460 ms hos kvinnor. Det kan ibland vara svårt att mäta QT-tiden; men  $QT_c > 480$  ms utan annan förklaring anses vara klart patologiskt. Vid grenblock antas  $QT_c > 500$  ms vara patologiskt. Hos barn, särskilt nyfödda, kan det vara svårt att bestämma T-vågens slut,  $QT_c < 440$  ms anses dock vara normalt. Neonatalt anses  $QT_c$  440-470 ms vara gränsvärden och upprepade EKG rekommenderas.

QT-tiden bör mätas i 3-5 konsekutiva slag i avledning II, V5 och V6 och medelvärdet från den längsta avledningen används. När T-våg och U-våg följer tätt på varandra är det svårt att bestämma T-vågens slut. Slutet av T-vågen ligger där den korsar den isolelektriska linjen om ingen U-våg finns. Mätosäkerheten ligger inom 20-40 ms. Automatiska beräkningar av  $QT_c$  är bör ifrågasättas, särskilt hos barn och ungdomar. Vid  $QT_c > 500$  ms är det sällan anledning att göra ytterligare diagnostiska EKG undersökningar.

### Genetik

Genetisk analys bör endast utföras efter klinisk bedömning inklusive hereditetsanamnes och inte som screening efter isolerade symtom. En omsorgsfull utredning med patientanamnes, familjeanamnes, kliniska symtom och EKG-fynd för att beskriva fenotypen måste föregå den genetiska testen. Vid LQTS är genspecifika aspekter viktiga då den kliniska bilden och behandlingsresultaten skiljer sig beroende på genotyp

(se Faktaruta 1). Med känd genotyp kan genspecifik information ges och förebyggande behandling motiveras och insätts.

Om säkerställd mutation har identifierats bör familjemedlemmar erbjudas gentestning oberoende av QT-tid. På grund av varierande penetrans och expressivitet är risken ökad även hos anlagsbärare med normal QT-tid varför riskbedömning inte kan utföras endast kliniskt utan bör göras med hjälp av genanalys.

## Faktaruta 1

### LQT1 mutationer (*KCNQ1*-genen)

- vanligast förekommande varianten, finns hos c:a 60 % av mutationsverifierade patienter.
- andelen bärare med normal QTc uppges vara 36 %.
- särskilt känsliga för adrenerga stimuli, arytm utlöses ofta av fysisk ansträngning, särskilt simning.
- har god effekt av profylax med betablockare. Ca 10 % får symtomrecidiv och då oftast pga. bristfälligt medicinintag.

### LQT2 mutationer (*KCNH2*-genen)

- näst vanligast förekommande varianten, finns hos c:a 30 % av mutationsverifierade patienter.
- ca 19 % av LQT2 patienterna har normal QT-tid.
- symtom utlöses ofta av emotionell stress och plötsliga ljud, t.ex. väckarklocka eller telefonsignal under sömn.
- bra effekt av behandling med betablockare även om 23 % får recidiv efter insatt behandling.

### LQT3 mutationer (*SCN5A*-genen)

- finns hos 5-10 %. Endast 10 % av genbärarna har normal QT-tid.
- symtomen uppstår oftast i vila och risken för att dö i samband med en arytm är högre än hos LQT1 och LQT2, 20 % mot 4 %.
- betablockare har osäker effekt, c:a 30 % får recidiv under behandling och primärprofylaktisk behandling med ICD kan vara aktuell. Natriumkanalblockad med mexiletin, lidocain, och flecainid har i experimentella studier visats normalisera repolarisationen, men kliniska långtidsstudier saknas.

### LQT4, LQT5, LQT6, LQT7 (Andersen-Tawil syndrom), LQT8 (Timothy syndrom), LQT9, LQT10, LQT11, LQT12 mutationer

- är mycket sällsynta och utgör mindre än 5 % av LQTS populationen.

### Jervell och Lange-Nielsens syndrom

- patienter med homozygota eller compound heterozygota (dubbla mutationer) har hörselnedsättning eller dövhet och har högre risk för hjärtstopp trots behandling med betablockare.

## Sammanfattning utredning vid misstanke om LQTS.

- **Patientanamnes:** oklar medvetslöshet; plötsligt fall medförande kropps- eller ansiktsskada; kramp; HLR; anfall vid yngre ålder; utlösande orsaker - fysisk ansträngning, kraftigt ljud, psykisk stress, i liggande eller i samband med sömn/vila, simning; mer ospecifika symtom kan vara palpitationer / hjärtklappning, yrsel; notera QT-tidsförlängande mediciner
- **Familjeanamnes:** plötslig död, plötslig oförklarlig död hos familjemedlem under 30 års ålder; familjär epilepsi; dövhet; drunkning; trafikolyckor
- **EKG:** QTc > 480 ms utan annan förklaring anses vara patologiskt. Notera eventuell avvikande T-vågsmorfologi.
- **LQTS-score:** ≥3,5 poäng hög sannolikhet för LQTS, 2-3 poäng intermediär och ≤1 poäng liten sannolikhet för LQTS. Tabell 1. Diagnos baseras oftare på en samlad klinisk bedömning än en strikt poängräkning.
- **Genetisk test:** en individ utan familjeanamnes på förlängd QT-tid, plötslig svimning eller död har liten sannolikhet att vara mutationsbärare och bör inte utan vidare remitteras för genetisk analys. Om säkerställd mutation identifieras är det oacceptabelt att inte erbjuda genetesting av familjemedlemmar oberoende av QT-tid.
- **Differentialdiagnoser:** förvärvad QT-förlängning, katekolamininducerad polymorf ventrikeltakykardi (CPVT), Brugada's syndrom, hypertrofisk kardiomyopati (HCM) och arytmo-gen högerkammarkardiomyopati (ARVC)

## III. Behandling

### Allmänna råd

#### Undvik:

- Mediciner som förlänger QT-intervall på EKG, Se <http://crediblemeds.org/>
- Väckarklocka eller andra plötsliga ljud – (LQT2)
- Kaliumbrist ex kräkning, diarré, svält, bantning, diuretikum

#### Råd om fysisk aktivitet:

Högintensiv tävlingsidrott är generellt kontraindicerad.

Låggradig fysisk aktivitet uppmuntras: golf, bowling etc. Ingen konsensus finns om intermediära aktiviteter. Individuella faktorer måste också vägas in med tanke på riskprofil: genotyp, QTc, symtom, dödsfall i släkten etc. Undvikas skall dock aktiviteter där svimning per se innebär en risk: simning, bergsklättring

### *Astmabehandling vid LQTS:*

Beta-2-receptorstimulerare skall i största möjliga utsträckning undvikas. Enstaka studier har visat ökad risk för cardiac events vid behandling med beta2-agonister. Patienter med LQTS och astma bör om möjligt skötas i samråd med allergolog för att optimera underhållsbehandling och minimera användande av beta-2-receptorstimulerare.

## **Medikamentell behandling**

### *Betablockadbehandling:*

- Alla barn/ungdomar, även asymtomatiska genbärare  
Propranolol startdos 1mg/kg/d, öka till 3 mg/kg/d (om patienten tolererar detta)  
Metoprolol 1-2 mg/kg/d (max 6mg/kg/d)  
Atenolol är mindre effektivt och bör undvikas
- Alla vuxna med symtom
- Asymtomatiska vuxna med lång QT-tid
- Alla vuxna mutationbärare under 40 års ålder?
- Vuxna med speciell högriskprofil?

Skräddarsydd mutationsspecifik behandlingsrekommendation i framtiden!

### *Kaliumsubstitution:*

- Kan övervägas på symtomatiska patienter med S- K < 4

### *Mexiletin (Na- kanalsblockerare):*

- Förkortar QT-tiden framförallt hos LQT3; kopplat till minskning av antal anfall

## **Interventionell behandling**

### *Implantable cardioverter defibrillator (ICD):*

Allvarlig hjärtrytmrubbning eller hjärtstopp trots adekvat betablockad  
Symtom trots adekvat betablockad  
LQT3 är en möjlig/relativ indikation

### *Pacemaker:*

Har ingen bevisad effekt mot plötslig död som enda behandling. Vanligen till patienter med LQT3 kombinerat med betablockad och/eller låg hjärtfrekvens.

- Nyfödda med AV Block II, pseudoblock 2:1, vanligare vid LQT2

### *LCSD (vänstersidig sympatisk gangliektomi):*

Ytterst ovanligt sistahands alternativ

Övervägs till patienter med symtom trots maximal farmakologisk behandling, med eller utan ICD

## Var skall jag vända mig för att få information?

Centrum för kardiovaskulär genetik  
Hjärtcentrum/klinisk fysiologi  
Norrlands universitetssjukhus  
901 85 UMEÅ.  
Telefon: 090-785 13 19, 785 89 36  
E-post: [ckg@vll.se](mailto:ckg@vll.se)  
Hemsida: <http://www.vll.se/ckg>  
Informationsbroschyrer finns för nedladdning på hemsidan.



**Katarina Englund**, Genetisk vägledare  
**Annika Rydberg**, Överläkare, Docent, Barnkardiologen  
**Steen M Jensen**, Överläkare, Docent, Hjärtcentrum  
**Peter Nyberg**, Överläkare, Klinisk Genetik

### Adresser till de kliniskt genetiska enheterna i Sverige

#### Norra sjukvårdsregionen:

Klinisk Genetik  
Laboratoriemedicin,  
byggnad 6M, 1tr  
Norrlands universitetssjukhus  
901 85 Umeå  
Tel: 090-785 28 00  
Fax: 090-12 81 63

#### Uppsala Örebroregionen:

Kliniskt genetiska avdelningen  
Rudbecklaboratoriet  
Akademiska barnsjukhuset  
751 85 Uppsala  
Tel: 018-611 59 43  
Fax: 018-55 40 25

#### Stockholmsregionen:

Kliniskt genetiska avdelningen  
Karolinska Universitetssjukhuset  
171 76 Stockholm  
Tel: 08-517 724 72  
Fax: 08-32 77 34

#### Sydöstra sjukvårdsregionen:

Kliniskt genetiska avdelningen  
Universitetssjukhuset i Linköping  
581 85 Linköping  
Tel: 013-22 31 27  
Fax: 013-22 31 60

#### Västra Götalandsregionen:

Postadress:  
Klinisk genetik  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset  
413 45 Göteborg  
Besöksadress:  
Klinisk genetik  
Medicinaregatan 3B  
Tel: 031-343 44 14 /  
031-343 42 06 (sekr)  
Fax: 031-84 21 60

#### Södra sjukvårdsregionen:

Genetiska kliniken  
Labmedicindivision  
Medicinsk service, Region Skåne  
221 85 Lund  
Tel: 046-17 75 46  
Fax: 046-13 10 61

Version 190103