

Spontaneous rectus hematoma in two patients with oral anticoagulant therapy

R. Pezzilli*, B. Barakat#, D. Fabbri*, A. Imbrogno*, M. Cavazza#

*Department of Digestive Diseases and Internal Medicine, Sant'Orsola-Malpighi Hospital, Bologna, Italy

#Department of Emergency, Sant'Orsola-Malpighi Hospital, Bologna, Italy

ABSTRACT

Spontaneous rectus hematoma is a rare entity that appears without trauma or any specific underlying pathology; it may occur in patients receiving anticoagulant therapy. Hemorrhage becomes from the inferior epigastric artery and the lumbar arteries and it results in rectus sheath and psoas hematomas, respectively. It is also possible that site of hemorrhage cannot be found. The treatment of rectus sheath hematoma is conservative and interventional radiology or surgery may be indicated for progressive hematomas

associated or not to hemodynamic alterations. We should aware of this condition, especially in emergency situation, because of the increasing use of anticoagulation therapy in for treating various medical diseases.

Key words: Anticoagulation; Hematoma; Rectus sheath; Medical therapy.

Disclosure: All authors disclosed no financial relationships relevant to this publication.

Introduction

Spontaneous rectus hematoma is a rare but important entity in differential diagnosis of abdominal pain¹. The spontaneous extraperitoneal hemorrhage can happen without trauma or any specific underlying pathology, and often occurs in patients receiving anticoagulant therapy². Common sites of hemorrhage include the inferior epigastric artery and the lumbar arteries, resulting in rectus sheath and psoas hematomas, respectively³; sometimes the site of hemorrhage cannot be found^{4,5}. The treatment of rectus sheath hematoma is primarily based on conservative measures; interventional radiology and surgery are indicated for progressive hematomas associated or not to hemodynamic repercussions. We report two case of spontaneous rectus hematoma successfully treated one with transcatheter arterial embolization and the remaining one with conservative medical treatment.

Case I

A 71-year-old woman was admitted with a 24 hour history of periumbelical pain. In the past, the patient was operated for aor-

tic valve replacement and she had been maintained on warfarin anticoagulation.

On clinical examination the abdomen was normally palpable and a Cullen's sign was noted. Her blood pressure was 140/80 mm Hg, pulse rate 61 bpm and body temperature 36.5°C. Laboratory evaluation revealed a white cell count of 8,390/mm³, a hematocrit of 31.1%, hemoglobin level of 10.8 g/dL and a platelet count of 322,000/mm³. The international normalized ratio (INR) was 5.65. Liver, pancreas and kidneys function tests were normal. Ultrasonography showed an uncomplicated cyst of the left kidney and a small fluid collection in the pelvic space. The patient was treated conservatively with immediate discontinuation of warfarin, complete bed rest and analgesia. In addition, she was administered 200 mL of fresh frozen plasma twice daily for three consecutive days along with iv fluids and vitamin K. INR levels were checked every 6 h to monitor the patient's coagulation status. The elevated INR gradually returned to normal within 24 h. During the third day from admission, the hemoglobin dropped to 8.5 g/dL and a computed tomographic scan (CT) of the abdomen that showed the a large right hematoma of rectus involving the abdominal wall of 13x11x19 centimeters (Fig-



Fig. 1 - Case 1. Computer tomography showing a large right hematoma of rectus involving the abdominal wall.

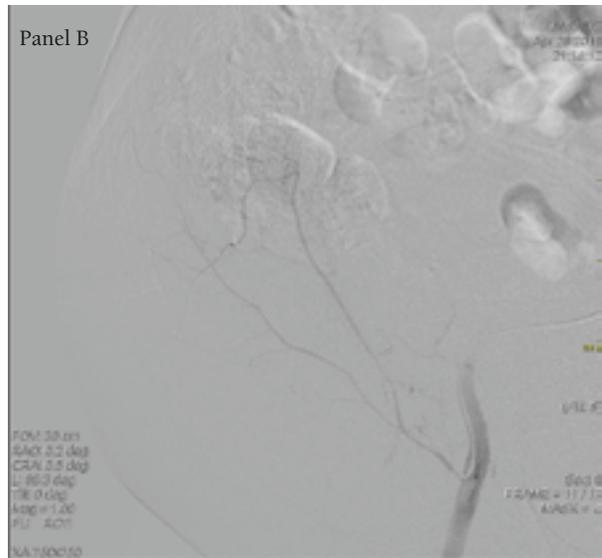
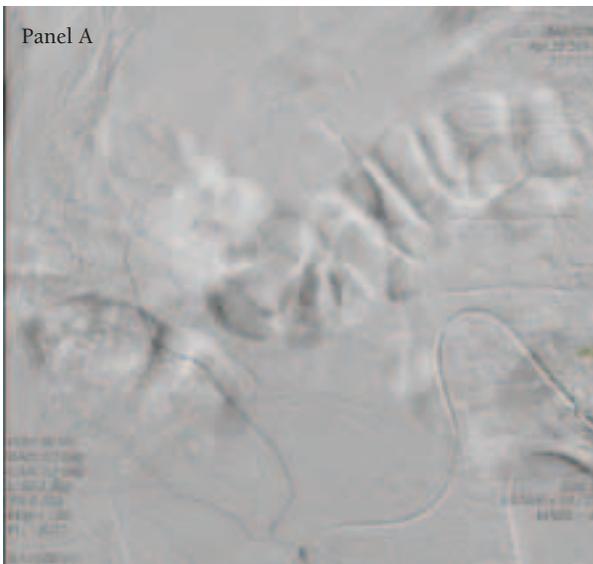


Fig. 2 - Case 1. Panel A. Angiography showing active hemorrhage of the inferior epigastric artery. Panel B. Angiography showing the successful occlusion of the artery with resolution of the hemorrhage.

ure 1) and a rupture of the inferior epigastric artery. The patient underwent to an angiographic examination for embolization of the artery (Figure 2a and Figure 2b). After one week after this procedure oral anticoagulation was safely reintroduced.

Case 2

A 70-year-old woman was admitted with a 6 hour history of a sudden onset of diffuse severe abdominal pain. Her past medical history was remarkable for coronary heart disease; and for a persistent atrial fibrillation she had been maintained on warfarin anticoagulation.

On clinical examination the abdomen was normally palpable in the left lower abdomen. Bowel sounds were present. Her blood pressure was 150/90 mmHg, pulse rate 71 bpm and body temperature 36.3°C. Laboratory evaluation revealed a white cell count of 8,200/mm³, a hematocrit of 37.0%, hemoglobin level of 12.3 g/dL and a platelet count of 211,000/mm³. The INR was 3.71. Liver, pancreas and kidneys function tests were normal. Ultrasonography showed a hematoma of the left rectus muscle of 13 x 5 cm (Figure 3) and a small fluid collection in the pelvic space.

The patient underwent to a CT of the abdomen that confirmed the large left hematoma of the left rectus muscle (Figure 4). A

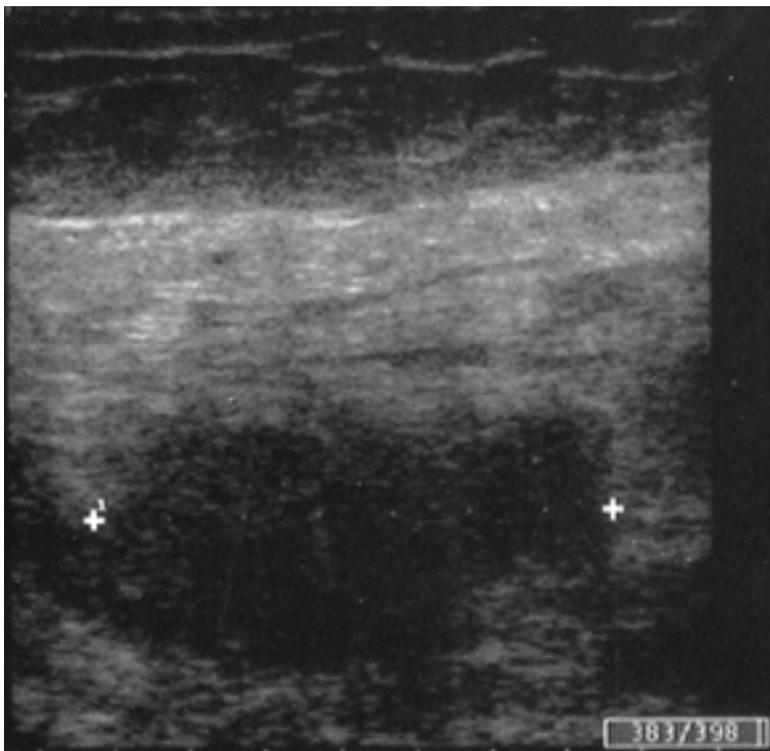


Fig. 3 - Case 2. Ultrasonography showing a hematoma of the left rectus muscle.



Fig. 4 - Case 2. Computed tomography showing a hematoma of the left rectus muscle

diagnosis of spontaneous rectus hematoma was made and the patient was treated conservatively with immediate discontinuation of warfarin, complete bed rest and analgesia. In addition, she was administered 200 mL of fresh frozen plasma twice daily for three consecutive days, along with iv fluids and vitamin K. PT and INR levels were checked every 6 h to assess the patient's coagulation status. The elevated INR gradually returned toward normal within 24 h. She was maintained in subcutaneous low weight molecular heparin for one month and then oral anticoagulation was safely reintroduced.

Discussion

Spontaneous extraperitoneal hemorrhage is increasingly reported especially in older patients with oral anticoagulation⁶⁻¹¹ and can be life-threatening as in one of our two cases reported. The pathophysiology of spontaneous extraperitoneal hemorrhage is still unknown. Several hypotheses have been suggested, including diffuse small vessel arteriosclerosis and unrecognized minor trauma or cough¹². Rectus sheath hematoma often occurs below the level of the umbilicus³; however, in one of the two cases a Cullen's sign has been detected. Anatomically, the rectus muscle is well supported by both the anterior and posterior rectus sheath above the arcuate line of Douglas, so bleeding with hematoma formation is less likely in this area. Blood from the inferior epigastric vessel can easily track along the pre-peritoneal space down to the pelvis and cause mass effect on the bladder, as reported in one of the our patient. In addition, it is common that rectus hematomas to be misdiagnosed as other acute abdominal conditions, resulting in unnecessary surgical exploration¹¹. We should be aware of this condition because with the proper use of imaging we can reach the diagnosis and prompt treatment. Even if it has been reported that CT is better than ultrasound in this setting¹³ because it can accurately detect the hematoma and it provides information on its size and extent, other authors claimed that ultrasonography also may be useful for the diagnosis^{2,14}.

The treatment for rectus sheath hematoma without hemodynamic alteration is conservative in a high percentage of patients^{2,15}, but in the case the hemodynamic state is compromised transcatheter arterial embolization of the bleeding arteries is feasible^{3,6-8}. In same cases a surgical approach can be necessary¹. From a practical point of view, on the basis of results of CT we can evaluate the active hemorrhage requiring an urgent angiog-

raphy and subsequent transcatheter embolisation or no active hemorrhage requiring medical therapy¹⁶.

In conclusion, spontaneous rectus sheath hematoma is an uncommon and yet potentially life-threatening complication of anticoagulation therapy. An adequate monitoring of the vital signs and laboratory parameters should be the cornerstone for an adequate treatment: medical therapy in case of no hemodynamic alteration is a good approach; on the other hand, in case of compromised hemodynamic, angiography with embolization is an effective and safe modality for to cure these high-risk patients. A careful history associated with an accurate physical examination, evaluation of prothrombin time, and CT examination can lead to the diagnosis of rectus sheath hematoma. It is important to take in mind this hemorrhagic complication induced by anticoagulation especially in emergency situation to prevent unnecessary surgery.

References

1. Luhmann A, Williams EV. Rectus sheath hematoma: a series of unfortunate events. *World J Surg* 2006; 30: 2050-2055.
2. Moreno Gallego A, Aguayo JL, Flores B *et al*. Ultrasonography and computed tomography reduce unnecessary surgery in abdominal rectus sheath haematoma. *Br J Surg* 1997; 84: 1295-1297.
3. Wong JH, Ng SS, Ho SS, Lee JF. Transcatheter arterial embolization of spontaneous rectus sheath haematoma in a Chinese woman. *Asian J Surg* 2008; 31: 36-39.
4. Salemis NS. Spontaneous rectus sheath hematoma presenting as acute surgical abdomen: an important differential in elderly coagulopathic patients. *Geriatr Gerontol Int* 2009; 9: 200-202.
5. Salemis NS, Gourgiotis S, Karalis G. Diagnostic evaluation and management of patients with rectus sheath hematoma. A retrospective study. *Int J Surg* 2010; 8: 290-293.
6. Sharafuddin MJ, Andresen KJ, Sun S *et al*. Spontaneous extraperitoneal haemorrhage with hemodynamic collapse in patients undergoing anticoagulation: management with selective arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 1231-1234.
7. Isokangas JM, Perala JM. Endovascular embolization of spontaneous retroperitoneal haemorrhage secondary to anticoagulant treatment. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2004; 27: 607-611.

8. Basile A, Medina JG, Mundo E *et al.* Transcatheter arterial embolization of concurrent spontaneous haematomas of the rectus sheath and psoas muscle in patients undergoing anticoagulation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2004; 27: 659-662.
9. Acea Nebriil B, Taboada Filgueira L, Sanchez Gonzalez F *et al.* Acute abdomen in anticoagulated patients. Its assessment and the surgical indications. *Rev Clin Esp* 1995; 195: 463-467.
10. Torn M, Bollen WL, van der Meer FJ *et al.* Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1527-1532.
11. Barry TL, Butt J, Awad ZT. Spontaneous rectus sheath haematoma and an anterior pelvic haematoma as a complication of anticoagulation. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3327-3328.
12. Torres GM, Cernigliaro JG, Abbitt PL *et al.* Iliopsoas compartment: normal anatomy and pathologic processes. *Radiographics* 1995; 15: 1285-1297.
13. Berna JD, Garcia-Medina V, Guirao J, Garcia-Medina J. Rectus sheath haematoma: diagnostic classification by CT. *Abdom Imaging* 1996; 21: 62-64.
14. Lewiss RE, Wu S. Ultrasound diagnosis of rectus sheath haematoma. *J Emerg Med* 2011 Aug 3.
15. Egger B, Schweizer W, Wagner HE. Acute abdomen in abdominal wall hemorrhage in anticoagulation. *Helv Chir Acta* 1992; 59: 399-402.
16. Pinto A, Niola R, Tortora G *et al.* Role of multidetector-row CT in assessing the source of arterial haemorrhage in patients with pelvic vascular trauma. Comparison with angiography. *Radiol Med* 2010; 115: 648-667.

AA.VV.

Prontuario farmaceutico 2012

DATABASE COMPLETO ONLINE costantemente aggiornato
con oltre 14.000 farmaci e loro interazioni



OGNI SCHEDA (specialità medicinale, relative forme farmaceutiche e prezzi al pubblico) **CONTIENE:**

- Codice ATC
- Principio attivo
- Titolare AIC
- Indicazioni terapeutiche
- Controindicazioni
- Avvertenze e precauzioni
- Sovradosaggio/Intossicazione
- Uso in gravidanza e allattamento
- Cautele
- Posologia
- Numero aut. imm. commercio
- Classe ssn
- Regime di dispensazione
- Piano terapeutico
- Via di somministrazione
- Eccipienti
- Farmacodinamica
- Farmacocinetica

CARTACEO

I FARMACI SUDDIVISI IN ORDINE ALFABETICO INCLUDONO:

- Farmaci da Banco (OTC)
- Farmaci Etici
- Farmaci Generici/equivalenti
- Farmaci Classe doping
- Farmaci per uso ospedaliero

GRUPPI TERAPEUTICI:

- Apparato stomatologico, gastrointestinale e metabolismo
- Sangue ed organi emopoietici
- Sistema cardiovascolare
- Dermatologici
- Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali
- Preparati ormonali sistemici (esclusi gli ormoni sessuali)
- Antimicrobici generali per uso sistemico
- Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori
- Sistema muscolo-scheletrico
- Sistema nervoso
- Sistema respiratorio
- Organi di senso
- Vari

Edizione pocket:
14,5 x 18,5 cm - 1248 pagine
COD. 2995 - € 24,90
ISBN 978-88-7110-271-9

Quando si allunga, ti accorcia la vita. Le complesse sfaccettature del QT lungo

I. Comelli^o, G. Cervellin^{*}, T. Meschi^o, L. Borghi^o

^{*}UO Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

^oDipartimento di Scienze Cliniche e Scuola di Specializzazione in Medicina di Emergenza-Urgenza, Università degli Studi di Parma

SINTESI

Questa review si pone l'obiettivo di riassumere le evidenze di letteratura sulla gestione della sindrome del QT lungo (LQTS). La LQTS, caratterizzata da un'abnorme allungamento della ripolarizzazione ventricolare, e quindi dell'intervallo QT dell'ECG, può essere congenita, causata da mutazioni genetiche, o acquisita. Le forme acquisite sono generalmente slatentizzate da assunzione di farmaci, ma, anche in questo caso, probabilmente coesiste un'associazione con substrati genetici, al momento non noti. Si tratta di una patologia aritmogena piuttosto rara, caratterizzata da un alto rischio di aritmie maligne, sincope e morte cardiaca improvvisa (SCD). La SCD è definita come morte naturale dovuta a cause cardiache, preceduta da improvvisa perdita di coscienza, entro un'ora dall'inizio della sintomatologia. Viene annoverata tra le prime cause di morte nei Paesi industrializzati, con una incidenza tra lo 0,36 e l'1,28% abitanti per anno, pari a 300.000 casi per anno negli USA. Nella maggior parte

dei casi è dovuta all'insorgenza di aritmie in presenza di malattie cardiache strutturali, soprattutto la cardiopatia ischemica. Tuttavia, in una percentuale non trascurabile di casi, circa il 5-10%, la SCD si manifesta in individui relativamente giovani in cui non è possibile riscontrare anomalie cardiache con le tecniche diagnostiche tradizionali. Non è nota con esattezza la percentuale di SCD dovute a LQTS, tuttavia una stima USA ha ipotizzato circa 3-4000 morti all'anno, in bambini e giovani adulti, dovute a LQTS. Almeno una parte di queste morti è potenzialmente prevenibile con un approccio farmacologico, ma il trattamento più efficace, una volta posta la diagnosi, rimane l'impianto di cardio-defibrillatore impiantabile (ICD). Non essendo questo atteggiamento scevro di complicanze, l'attenzione della comunità scientifica si è oggi focalizzata sulla stratificazione del rischio aritmico. L'identificazione dei soggetti ad alto rischio è uno dei principali obiettivi nel processo decisionale terapeutico.

ABSTRACT

This review summarizes the evidences in the literature on the management of the Long QT Syndrome (LQTS). LQTS is an arrhythmogenic disease, due to both congenital and acquired disorders, characterized by an abnormal length of the corrected QT interval (QTc) of the ECG, predisposing to syncope and sudden cardiac death. The acquired forms are often unmasked from drug therapies, and in those cases an association with genetic substrates is hypothesized. Sudden cardiac death (SCD) is defined as natural death from cardiac causes, heralded by abrupt loss of consciousness within one hour of the onset of symptoms. It ranks among the main causes of death in the western world, with an incidence ranging from 0.36 and 1.28% inhabitants per year, equal to 300,000 cases a year in the USA. In the majority of cases it is due to the onset of arrhythmia in subjects

with structural cardiac diseases, especially ischemic heart disease. However, in a non-negligible percentage of the cases, about 5-10%, the SCD arises in relatively young individuals in whom cardiac anomalies cannot be detected using traditional diagnostic techniques. The exact amount of SCDs due to LQTS remains at the present uncertain. Nevertheless an US study reported 3-4000 deaths per year, in children or young adults, due to LQTS. At least in part those deaths are preventable with a pharmacologic approach, but to date the only aid to reduce the mortality rate in subjects with LQTS is an implantable cardio-defibrillator (ICD). Since this approach often entails complications, the efforts of the scientific community is now focused on the assessment of the arrhythmic risk. The identification of high-risk subjects is one of the chief objectives in the therapeutic decision-making process.

Il cuore ha delle ragioni che la ragione non conosce

Blaise Pascal 1623-1662

Caso clinico

La sig.ra G.B., 78 anni, accede al Pronto Soccorso di Parma in data 02/02/2011 a causa di una dispnea insorta da alcuni giorni, complicatasi il giorno dell'accesso con un episodio presincopale. L'anamnesi è caratterizzata da ipertensione arteriosa in trattamento da sei anni con isradipina; morbo di Parkinson in terapia con levodopa; diverticolosi del colon; sindrome ansioso-depressiva in trattamento da un anno con fluoxetina. Quattro mesi prima dell'accesso la paziente era stata brevemente ricoverata per fibrillazione atriale indatabile per cui era stata iniziata una terapia con amiodarone e ASA. All'esame obiettivo la paziente si presentava dispnoica, in posizione ortopnoica obbligata, con modesti edemi declivi. All'auscultazione del torace erano rilevabili toni cardiaci

validi e aritmici, pause libere, murmure vescicolare ridotto con crepitii basali e alcuni sibili espiratori. I parametri vitali all'ingresso in PS sono illustrati nella Tabella 1a.

Tabella 1

Parametri vitali all'ingresso in PS e dopo cardioversione elettrica sincronizzata.

Tab. 1a	Tab. 1b
SpO ₂ 88% in AA	SpO ₂ 96% in AA
FC140 BPMAR	FC 55 BPMAR
TC 36,8°	TC 36,8°
PA 90/50 mmHg	PA 140/80 mmHg
FR 24/minuto	FR 14/minuto

Tabella 2

Risultati di emogasanalisi ed ematochimici.

pH: 7,38	Hb: 12 g/dl
pO ₂ : 50 mmHg	Glicemia: 112 mg/dl
pCO ₂ : 31,2 mmHg	Bilirubina tot.: 1,2 mg/dl
K ⁺ : 3,8 mEq/l	Creatinina: 1,2 mg/dl
Na ⁺ : 135 mEq/l	TSH: 2,3 µUI/ml*

*Il TSH era stato eseguito pochi giorni prima nel contesto di un controllo di routine, ed era già in possesso della paziente.



Fig. 1 - ECG compatibile con TV monomorfa.

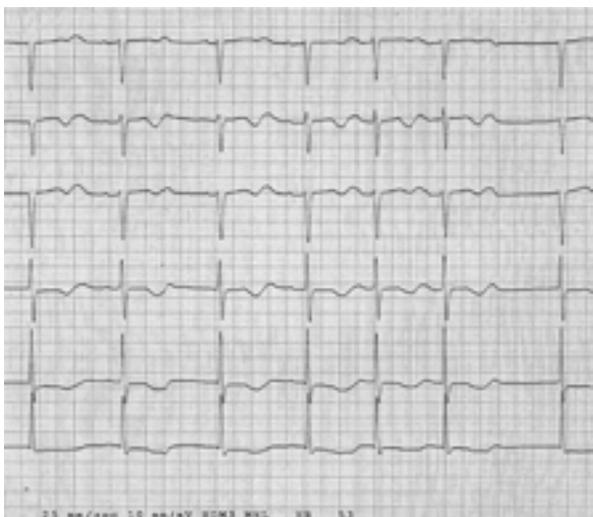


Fig. 2 - Slatentizzazione di un tratto QT corretto abnormemente allungato 550 ms.

Venivano eseguiti un prelievo arterioso per emogasanalisi e un prelievo venoso per la routine ematochimica. Nella Tabella 2 sono riportati i risultati più significativi.

Contestualmente veniva eseguito un ECG che dimostrava un quadro compatibile con TV monomorfa (Figura 1). Effettuate queste prime valutazioni, in considerazione della clinica (la paziente presentava iniziale instabilità emodinamica) e del quadro ECG, si è deciso di procedere a cardioversione elettrica sincronizzata previa sedo-analgesia con midazolam 0,1 mg/kg ev e fentanyl 1 mcg/kg ev, ottenendo l'immediato ripristino di ritmo da fibrillazione atriale, con rapido miglioramento soggettivo e dei parametri vitali (riportati in Tabella 1b).

Veniva in breve tempo ripetuto un ECG, che documentava la slatentizzazione di un tratto QT corretto abnormemente allungato 550 ms (Figura 2).

L'associazione farmacologica potenzialmente pericolosa al fine di promuovere un'aritmia ipercinetica in questa paziente con ECG di base caratterizzato da QT lungo era data da: calcio-antagonista diidropiridinico (isradipina) più antidepressivo (fluoxetina) della classe *selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRI) più antiaritmico di classe III di Vaughan-Williams (amiodarone).

Cenni storici

- 1856: Meissner descrive il probabile primo caso conosciuto in cui una bambina morì improvvisamente dopo essere stata redarguita pubblicamente¹.
- 1957: due medici norvegesi, Jervell e Lange-Nielsen, descrivono la sindrome del QT lungo in 4 pazienti con cuore strutturalmente sano e concomitante sordomutismo congenito (Sindrome JLN a trasmissione autosomica recessiva)².
- 1963-1964: Romano et al. e Ward, indipendentemente, riportano casi di pazienti con malattia simile alla JLN, ma senza sordomutismo (sindrome di Romano-Ward o RWS = LTQS a trasmissione autosomica dominante)³⁻⁴.
- 1979: Moss, Schwartz e Crampton creano l'International Long QT Syndrome Registry. I dati accumulati nel tempo sono fondamentali e hanno permesso di far luce sui fattori di rischio, sulla stratificazione del rischio e sull'associazione genotipo-fenotipo⁹.
- 1990: sono stati identificati i primi geni collegati a forme autosomiche dominanti di LQTS⁵.

Basi genetiche e fisiopatologia

A oggi i geni identificati, correlati alla LQTS, sono 12, caratterizzati da trasmissione con modalità autosomica dominante o recessiva e da penetranza variabile. Il polimorfismo genetico è probabilmente alla base della diversa espressione fenotipica della sindrome (Tabella 3). Alla base di tutte le forme di LQTS c'è un'anomale ripolarizzazione del miocardio che causa differenze nella refrattarietà dei miocardiociti e queste, in caso di eventuali post-depolarizzazioni, possono dar luogo a una serie di complessi elettrici di conformazione variabile, torsioni di punta (TdP) che possono interrompersi spontaneamente o trasformarsi in fibrillazione ventricolare (FV). Nel primo caso si avrà una sincope, nel secondo probabile SCD. La maggior parte delle forme di LQTS è associata a mutazioni che comportano una minore attività dei canali ionici del potassio, ad es. KCNQ1, sul cromosoma

Tabella 3

Genetica molecolare della LQTS (da 14, modificato).

LQTS	Chromosomal Locus	Mutant Gene (Alternate Name)	Ion Currents Affected during repolarisation
LQT1	11p15.5	KCNQ1 (<i>KVLQT1</i>)	K ⁺ (I _{Ks})
LQT2	7q35-36	HERG	K ⁺ (I _{Kr})
LQT3	3p21-24	SCN5A	Na ⁺ (I _{Na})
LQT4	4q25-27	Ankyrin B	Na ⁺ (I _{Na})
LQT5	21q22.1-22.2	KCNE1 (<i>minK</i>)	K ⁺ (I _{Ks})
LQT6	21q22.1-22.2	KCNE2 (<i>MiRP1</i>)	K ⁺ (I _{Ks})
LQT7 [†]	17q23	KCNJ2	K ⁺ (I _{KATP})
LQT8 [‡]	12p12p13.3	CACNA1C	Ca ⁺⁺ (I _{CaL})
LQT9	3q3p25	CAV3	Na ⁺ (I _{Ca})
LQT10	11q11q23.3	SCN4B	Na ⁺ (I _{Ca})
LQT11	7	AKAP9	K ⁺ (I _{Ks})
LQT12	20	SNTA1	Na ⁺ (I _{Ca})

[†]Mutazioni in LQT7 sono responsabili della sindrome di Anderson, una rara malattia neurologica caratterizzata da paralisi periodiche, anomalie dello sviluppo scheletrico e prolungamento dell'intervallo QT.

[‡]Mutazioni nel gene CACNA1C causano la sindrome di Timothy a cui si associano grave sindrome del QT lungo con sindattilia, autismo e difetti cardiaci.

11 (LQT1); KCNH2, sul cromosoma 7 (LQT2) responsabili di correnti ripolarizzanti, cui fa seguito un "rallentamento" della fase di ripolarizzazione dei miociti cardiaci e quindi un prolungamento della durata del potenziale d'azione (in particolare della fase 3). Altre varianti come la LQT3 sono dovute a mutazioni sul cromosoma 3 del gene SCN5A decodificante i canali ionici del sodio e implicato (con meccanismo opposto) anche nella sindrome di Brugada. Queste mutazioni inducono un prolungamento dell'intervallo QT con meccanismo contrario alle precedenti, promuovendo un aumento dell'attività del canale con conseguente eccesso di corrente in entrata¹⁰. Altre varianti (LQT4 e LQT9) possono essere considerate come canalopatie capaci di influenzare le correnti ioniche con conseguente prolungamento dell'intervallo QT anche se causate da mutazioni (ankirina B e caveolina 3) che non codificano direttamente canali ionici¹⁰. La frequenza riscontrata nelle varianti di LQTS è la seguente: LQT1 45%, LQT2 45%, LQT3 7%, altre varianti LQTS < 1%. In circa il 25% dei pazienti con LQTS non sono rintracciabili mutazioni attualmente conosciute (si scoprono continuamente nuove mutazioni). Circa l'85% dei soggetti ha mutazioni rintracciabili anche nei famigliari, il rimanente 15% ha mutazioni spontanee¹⁰. Alcuni soggetti non portatori di LQTS su base genetica (almeno relativamente alle mutazioni finora conosciute), se esposti a farmaci che prolungano l'intervallo QT possono sviluppare una LQTS (con TdP e/o FV), ma possono anche non sviluppare alcun fenomeno patologico, con una notevole variabilità interindividuale.

Epidemiologia

La LQTS raramente è idiopatica, mentre più frequentemente è acquisita, più spesso in forma secondaria all'assunzione di farmaci che interferiscono con i flussi ionici che attraversano i canali rettificatori del potassio. Fino a oggi i dati di prevalenza segnalati vanno da 1:5000 a 1:20.000 ma non si tratta di dati certi. Sulla base di un recente studio condotto su neonati caucasici con QTc tra 451 e 470 ms, pare che

la prevalenza sia vicina a 1:2000⁷. In un campione di 7961 bambini sani giapponesi, con i criteri diagnostici proposti da Schwartz, è stata rilevata una probabilità alta di LQTS in 3 soggetti (pari allo 0,038%), una intermedia in 8 soggetti e una bassa in 15 soggetti⁸. La patologia sembra essere uniformemente distribuita geograficamente e anche sotto il punto di vista razziale, con una prevalenza per il sesso femminile¹¹. I sintomi iniziano mediamente durante l'adolescenza, ma l'esordio può avvenire già nei primi giorni di vita, raramente nella 4^a-5^a decade. La SCD si verifica nel 10-30% dei soggetti sintomatici¹⁸. Nei soggetti non trattati la mortalità è pari al 20% nel primo anno e al 50% entro 10 anni dopo la sincope iniziale. Tuttavia il rischio di morte varia molto tra le diverse famiglie analizzate. La mortalità è più elevata nei maschi rispetto alle femmine nei primi 10 anni di vita, in seguito è simile¹².

Presentazione clinica, diagnosi, quadro elettrocardiografico

La LQTS si presenta comunemente con sincope o SCD durante e/o dopo esercizio fisico o in seguito a eventi stressanti in soggetti giovani. Convulsioni seguite a sforzo fisico o seguite a stato di eccitazione devono sollevare il sospetto di LQTS. Altre diagnosi differenziali si pongono con sincopi di natura neurogena, la displasia aritmogena del ventricolo destro, la cardiomiopatia ipertrofica, la tachicardia ventricolare polimorfica e la sindrome di Brugada. Gli studi dei tre genotipi più comuni (tipi 1, 2 e 3) hanno dimostrato che la sincope, l'arresto cardiaco abortito e la SCD tendono a manifestarsi in circostanze specifiche^{10,14,15}. Nei soggetti con LQT1 gli eventi aritmici potenzialmente letali sono legati soprattutto all'esercizio fisico, in particolare al nuoto, 62%, solo il 3% si verifica durante il riposo/sonno. Queste percentuali sono quasi invertite nei soggetti con LQT2 e LQT3, che hanno meno probabilità di avere eventi in corso di esercizio fisico, 13%, e maggiore probabilità di avere eventi durante il riposo/sonno (29% e 39%). Nel 65% dei casi, i successivi eventi si presentano in circostanze analoghe al primo¹⁵. Nel 30% dei casi la prima manifestazione è costituita da SCD¹⁸.

Criteri elettrocardiografici

Il primo screening diagnostico si basa sul riscontro elettrocardiografico di un intervallo QT allungato. Per poter comparare i valori dell'intervallo QT misurati a differenti frequenze, si fa spesso riferimento all'intervallo QT corretto per la frequenza (QTc). La formula più frequentemente utilizzata (anche se da alcuni è ormai considerata superata perché non accurata in caso di bassa e alta frequenza cardiaca)²³ è quella di Bazett che calcola il valore del QT corretto come il

Tabella 4

Valori di QT corretto in funzione della frequenza cardiaca per la diagnosi di LQTS suggeriti da Bazett²¹.

Categoria	1-15 anni (ms)	Maschi adulti (ms)	Femmine adulte (ms)
Normale	< 440	< 430	< 450
Borderline	440-460	430-450	450-470
Allungato	> 460	> 450	> 470

valore di QT, misurato in secondi, diviso per la radice quadrata dell'intervallo tra due successive onde R, ossia $QTc = QT/\sqrt{RR}$ ¹⁹. Nei soggetti che assumono farmaci predisponenti all'allungamento dell'intervallo QT, la misurazione del QTc all'ECG dovrebbe essere effettuata durante il picco di concentrazione plasmatica del farmaco¹⁶⁻¹⁷ (Tabella 4).

Fattori predisponenti al prolungamento dell'intervallo QT sono: l'età avanzata, il sesso femminile, una bassa frazione di eiezione del ventricolo sinistro, l'ipertrofia del ventricolo sinistro, l'ischemia, la bradicardia, e disionie come l'ipopotassiemia e l'ipomagnesiemia. Un elenco dei farmaci che prolungano l'intervallo QT si trova sul sito <http://www.torsades.org> del Center for Research on Therapeutics University of Arizona. L'elenco è regolarmente aggiornato e suddiviso in 4 gruppi di pericolosità¹⁷. L'intervallo QT dovrebbe essere misurato manualmente partendo dall'inizio del complesso QRS fino alla fine dell'onda T, meglio se in derivazione II e V5 perché più correlabile con il genotipo²⁵. Onde T a base ampia sono frequentemente associate a LQT1, onde T dentellate a LQT2, mentre nella LQT3 le onde T possono essere normali precedute da un tratto ST isoelettrico prolungato²⁰. Le onde U vanno considerate parte del complesso se è netta la fusione con l'onda T. La diagnosi di LQTS può essere posta, con ragionevole certezza, con un QTc > di 480 ms nella femmina e > di 470 ms nel maschio. I limiti del QTc all'interno dei quali una diagnosi di LQTS è possibile sono 410-650 ms, con un valore medio di 490 ms. Se il QTc è 410 ms nel maschio e 430 ms nella femmina, la diagnosi di LQTS è abbastanza improbabile. Occorre però tenere presente che il 10% dei pazienti presenta inizialmente valori ≤ 440 ms, cioè pressoché normali, e il 30% di 450-470 ms, cioè ai limiti alti della norma. In questi casi l'anamnesi e la presenza di un'onda T anomala facilitano la diagnosi¹⁸. Un'aumentata variabilità a breve termine dell'intervallo QT sembra essere un promettente

marker non invasivo additivo per lo screening diagnostico in attesa dei risultati dei test genetici¹². La percentuale di soggetti asintomatici portatori della mutazione, ma con QTc < 440 ms, varia a seconda del genotipo, passando dal 10% nella LQT3 al 37% nella LQT1. L'implicazione, importantissima da un punto di vista clinico, è che non è assolutamente più possibile escludere la LQTS di fronte a un ECG normale di un familiare di un paziente affetto.

A tutt'oggi sono stati descritti 6 tipi elettrocardiografici di LQTS (Figura 3)²²:

QT normale;

1. onda T allungata, monobasica;
2. onda T ampia, con una sorta di incisura all'apice;
3. onda T ampia, con una piccola deflessione positiva nella branca discendente;
4. onda T ampia, con una porzione terminale non ben definita (complesso T-U);
5. onda T di forma sinusoidale;
6. onda T di durata normale, con allungamento dell'intervallo ST.

Criteri anamnestici e clinici

Un'anamnesi familiare di SCD, episodi di sincope in età infantile o giovanile, specie se connessi a episodi di sforzo fisico o a emozioni, in assenza di disturbi elettrolitici e di trattamento con farmaci noti per prolungare l'intervallo QT o di patologie cardiache in grado di alterare la ripolarizzazione cardiaca dovrebbero far sorgere il dubbio diagnostico di LQTS genetica. Schwartz e colleghi hanno proposto uno score diagnostico nel 1985 poi rivisitato nel 1993 e nel 2006 (Tabella 5).

Uno score < 1 identifica soggetti a probabilità bassa di LQTS. Uno score da 2 a 3 identifica soggetti a probabilità intermedia meritevoli di ulteriori accertamenti. Uno score > 3,5 identifica soggetti ad alta probabilità di LQTS. Per quanto riguarda le altre indagini: ai fini diagnostici si ritiene che la presenza di un QTc > 500 ms, con frequenza cardiaca < 100 battiti per minuto durante test ergometrico o durante registrazione di Holter cardiaco possono essere indicativi di LQTS¹⁰. In uno studio in cui, utilizzando i criteri diagnostici clinici proposti da Schwartz, la sensibilità diagnostica era del 68% nella LQT1, 83% nella LQT2 e 83% nella LQT3, dopo somministrazione di epinefrina, quest'ultima è salita all'87% nella LQT1, al 91% nella LQT2 mentre non è migliorata per quanto riguarda la LQT3 (83%)¹⁰⁻⁴⁶. L'esecuzione dei test genetici è indicata nei casi dubbi e auspicabile nei casi certi e permette di identificare i portatori di LQTS con ECG normale fra i famigliari. Il test però dà sì certezza di malattia se positivo (alta specificità) ma non è sinonimo di assenza di malattia se negativo (bassa sensibilità). Tester e colleghi in uno studio condotto su 541 pazienti, hanno rilevato che i test genetici correlano significativamente con il QTc e la diagnostica clinica proposta da Schwarz in modo variabile: dallo 0% quando QTc è < 400 ms al 62% quando il QTc è > 480 ms⁶⁻²⁸. I test elettrofisiologici non sono al momento molto utilizzati nella diagnostica della LQTS.

Stratificazione del rischio

I dati del Registro internazionale del QT lungo hanno mostrato che il rischio di SCD è correlato a: genotipo, sesso, durata dell'intervallo QT, età. Per le ragazze con età < 12 anni importantissima è la presenza di precedenti episodi sin-

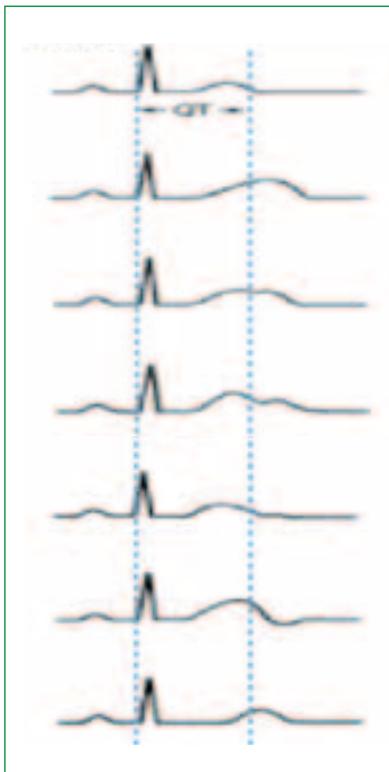


Fig. 3 - Tipi elettrocardiografici di LQTS (da 22, modificato).

Tabella 5

Score diagnostico proposto da Schwartz et al. e poi rivisitato¹⁰

LQTS CRITERI DIAGNOSTICI	PUNTI		
RISCONTRI ELECTRO-CARDIOGRAFICI [†]	/ > 480 ms	3	
	QTc [^]	460-470 ms	2
		\ 450-459 ms (maschi)	1
	TORSIONI DI PUNTA*	2	
	ALTERNANZA DELL'ONDA T	1	
	ONDA T "NOTCHED" IN 3 DERIVAZIONI	1	
	FREQUENZA CARDIACA BASSA PER L'ETÀ [@]	0.5	
ANAMNESI PERSONALE	/ CON STRESS SINCOPE [*]	2	
	\ SENZA STRESS	1	
	SORDITÀ CONGENITA	0.5	
ANAMNESI FAMILIARE [§]	A: FAMILIARI CON LQTS CONCLAMATA	1	
	B: MORTE IMPROVVISA INSPIEGABILE VERIFICATE IN UN PARENTE STRETTO DI ETÀ INFERIORE AI 30 ANNI	0.5	

[†]In assenza di terapie o patologie influenti su queste caratteristiche ECG.
[^]QTc calcolato con la formula di Bazett $QTc = QT/RR$.
^{*}Reciprocamente esclusive.
[@]Frequenza cardiaca a riposo inferiore al 2° percentile per l'età.
[§]Lo stesso familiare non può essere contato in A e in B.

copali. Negli adulti, i fattori di rischio più importanti sono una storia caratterizzata da più di 10 eventi sincopali prima dell'età di 18 anni e un QTc > 550 ms. Una storia di precedenti sincopi aumenta il rapporto di rischio di 27 volte nelle ragazze, 6 volte nei maschi e 10 volte negli adulti. I maschi asintomatici con età > 30 anni e con un QTc < 500 ms (LQT1 o LQT2) rappresentano il gruppo con rischio minore¹⁴. Per quanto riguarda la durata dell'intervallo QT, un incremento di 1 ms del QTc è stato indipendentemente associato con un aumento pari al 5,5% del rischio di eventi cardiaci³⁵. Sono importanti anche la presenza di bradicardia e ovviamente la genetica; in particolare è stato osservato che il rischio di eventi cardiaci letali è significativamente maggiore nella LQT3 (20%) rispetto alla LQT1 (4%) o LQT2 (4%), mentre il tasso di eventi cumulativo è più basso tra pazienti con LQT1 (30%) rispetto a quelli con LQT2 (46%) e con LQT3 (42%). Studi recenti mostrano che il decorso clinico della sindrome è caratterizzato da importanti differenze fra i sessi nei diversi gruppi di età considerati. Probabilmente alla base del rischio età-sesso dipendente tra i pazienti con LQTS vi sono fattori genetici, ormonali e ambientali. La possibile relazione tra ormoni femminili e rischio aritmico è supportata anche da un recente studio che ha mostrato un aumen-

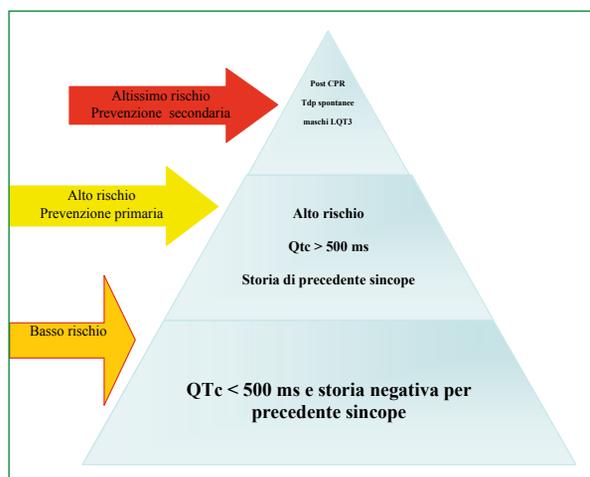


Fig. 4 - Stratificazione del rischio per ACA o SCD in pazienti con LQTS¹⁰.

to significativo del rischio di eventi cardiaci nei 9 mesi del periodo post-partum, soprattutto tra donne con LQT3³⁴. Importante è anche considerare la presenza di alcune particolari mutazioni come quella dei geni HERG e KCNQ1 (in particolare KCNQ1-A341V nella LQT1) che pare siano associate a un tasso particolarmente elevato di eventi cardiaci¹⁰. Recenti studi che hanno valutato l'endpoint di ACA e SCD in specifici intervalli di età dimostrano che il rischio associato a genotipo LQTS cambia dopo aggiustamento per il verificarsi (tempo-dipendente) di eventi sincopali^{36,37,39,47}.

I gruppi di rischio possono essere così stratificati:

- alto (storia di ACA o episodi documentati di TdP);
- medio (storia tempo-dipendente di eventi sincopali e/o presenza di QTc > 500 ms);
- basso (soggetti affetti senza una storia di un primo sincope e con una durata del QTc < 500 ms) di rischio⁴¹ (Figura 4).

Tuttavia, questa stratificazione è semplificata in quanto i fattori di rischio sono appunto età-specifici. Una sintesi di dati provenienti da studi riguardanti i fattori di rischio età-specifici per ACA e SCD è riportato nella Tabella 6.

Un altro studio ha proposto una stratificazione del rischio in pazienti con LQTS sulla base di genotipo e sesso. I gruppi a rischio sono stati definiti sulla base della probabilità di un primo evento cardiaco (sincope, ACA, SCD) prima dell'età di 40 anni e prima della somministrazione di terapia farmacologica. In particolare, una probabilità ≥ 50% definisce il gruppo ad alto rischio, un rischio dal 30% al 49% definisce il gruppo a rischio intermedio, e un rischio < 30% il gruppo a basso rischio¹³ (Figura 5).

Dai dati raccolti si è evinto che l'incidenza del primo evento cardiaco in soggetti con età < 40 anni non in terapia farmacologica è del 30% nei soggetti con LQT1 rispetto al 46% di quelli con LQT2 e al 46% di quelli con LQT3 (p < 0,001 con il test esatto di Fisher). Un'analisi multivariata ha dimostrato che la variante della sindrome e il QTc sono predittori indipendenti di rischio. Il QTc è un predittore indipendente di rischio nella LQT1 e LQT2 ma non nella LQT3. Il sesso è un fattore predittivo indipendente nella LQT3¹³.

Fattori di rischio per induzione di TdP da farmaci sono: sesso femminile, ipokalemia, bradicardia, recente cardioversione da fibrillazione atriale, scompenso cardiaco, terapia digi-

Tabella 6

Sintesi di dati provenienti da studi riguardanti i fattori di rischio età-specifici per ACA e SCD¹⁰.

Sottogruppi di pazienti ad alto rischio di ACA o SCD stratificati per gruppi di età*			Effetto degli eventi sincopali sullo sviluppo susseguente di eventi cardiaci nei pazienti LQTS nei diversi gruppi di età*		
Gruppi di età	Soggetti ad alto rischio	Effetto dei beta-bloccanti sui pazienti ad alto rischio: % riduzione (<i>p value</i>)	Sincope (timing/frequenza)	Hazard ratio (intervallo di confidenza 95%)	<i>p value</i>
Bambini ³⁹ (1-12 anni)	Maschi con storia di sincope e/o QTc > 500 ms	73 (0,002)	Maschi Sincope recente (< 2 anni)	6,16 (3,41-11,15)	< 0,001
			Sincope progressiva (≥ 2 anni)	2,67 (1,22-5,85)	0,01
	Femmine con storia di sincope		Femmine Sincope recente (< 2 anni)	27,82 (9,72-79,60)	< 0,001
			Sincope progressiva (≥ 2 anni)	12,04 (3,79-38,26)	< 0,001
Adolescenti 36 (13-20 anni)	Maschi o femmine con una o due o più delle seguenti: QTc ≥ 530 ms ≥ 1 episodio sincopale nell'ultimo anno ≥ 2 episodi sincopali negli ultimi 2-10 anni	64 (0,01)	≥ 2 eventi sincopali negli ultimi 2 anni	18,01 (10,4-31,2)	< 0,001
			1 evento sincopale negli ultimi 2 anni	11,7 (7,0-19,5)	< 0,001
			≥ 2 eventi sincopali negli ultimi 2 anni	5,8 (3,6-9,4)	< 0,001
			1 evento sincopale negli ultimi 2-10 anni	2,7 (1,35-5,63)	0,01
Adulti 37 (20-40 anni)	Uno o più dei seguenti:	60 (< 0,01)			
	Femmine Sincope ricorrente dopo l'età di 18 anni QTc ≥ 500 ms				
41-60 anni ^{40†}	Uno o più dei seguenti: Femmine Sincope negli ultimi 10 anni QTc ≥ 500 msec LQT3 genotipo	42 (0,40)‡	Sincope tra 2 e 10 anni prima della valutazione	5,10 (2,50-10,39)	< 0,01
			Sincope recente < 2 anni	9,92 (4,99-19,73)	< 0,001
			Sincope progressiva 2-10 anni	2,76 (1,35-5,63)	0,005
61-75 anni ^{40†}	Sincope negli ultimi 10 anni	86 (0,05)‡	Sincope recente < 2 anni	2,13 (0,51-8,85)	0,30
			Sincope progressiva 2-10 anni	2,96 (1,24-7,06)	0,01

*Dati ricavati da modelli multivariati Cox in ogni gruppo di età per gli endpoints di arresto cardiaco abortito o di morte cardiaca improvvisa.
†Dal momento che gli eventi correlati a LQTS sono più difficili da definire nelle fasce più anziane di popolazione, l'endpoint nel gruppo di età 41-60 comprende l'arresto cardiaco abortito e la morte da ogni causa.
‡La mancanza di effetti statisticamente significativi dei beta-bloccanti in questo gruppo di età possono essere correlati all'ampio endpoint di morte per ogni causa¹⁰.

talica, rapida somministrazione del farmaco per via endovenosa, presenza di aritmie ventricolari, ipertrofia ventricolare sinistra, LQTS accertata, severa ipomagnesemia, utilizzo concomitante di due o più farmaci che prolungano l'intervallo QT e certi polimorfismi del DNA⁴².

Gestione clinica

Nonostante i progressi nella stratificazione del rischio non sono rare le eccezioni, quindi a tutti i pazienti è opportuno consigliare appropriate indicazioni comportamentali, con la

massima enfasi sull'evitare tassativamente l'assunzione di farmaci che possono allungare l'intervallo QT (tra cui farmaci molto usati come ad es. macrolidi, antimicotici, amiodarone, fluoxetina ecc.)^{17,24,43}. Un'attività sportiva ricreazionale è tollerata, mentre la pratica degli sport agonistici è scoraggiata, come gli sforzi fisici e l'esposizione a rumori improvvisi; è utile la formazione dei famigliari con training di rianimazione cardiopolmonare di base (BLS). Nella valutazione del rischio di utilizzo di un farmaco potenzialmente capace di indurre un prolungamento dell'intervallo QT occorre tener presente il ruolo terapeutico del farmaco stesso, i fattori pre-

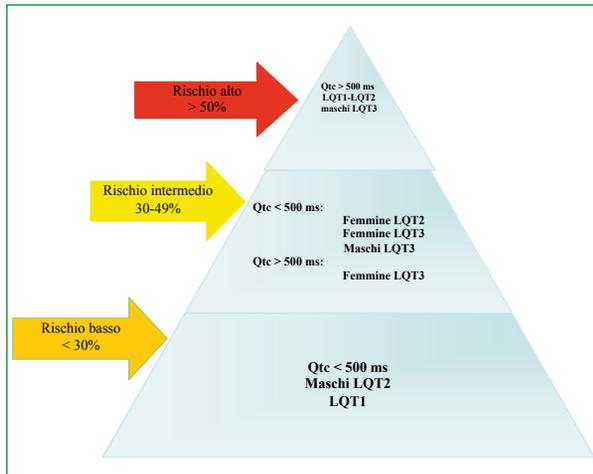


Fig. 5 - Proposta di stratificazione del rischio di un primo evento cardiaco (sincope, ACA, SCD) in funzione del genotipo e del sesso¹³.

disponenti (condizioni cliniche del paziente) e le possibili interazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche. L'esecuzione "a tappeto" di un ECG prima di iniziare la terapia con un farmaco a rischio non è giustificata, perché l'assenza di anomalie non esclude una eventuale predisposizione a eventi aritmici. Il riscontro di un prolungamento dell'intervallo QT \geq 500 ms in corso di terapia deve imporre una rivalutazione critica di rischi e benefici e la considerazione di terapie alternative¹⁷⁻²⁴.

Beta-bloccanti

Sono farmaci di scelta per i pazienti con LQTS (classe I, livello di evidenza B), riducono significativamente il rischio di SCD, in particolare di circa il 70% nella LQTS1 e del 50% nella LQTS2, ma non nella LQTS3 in cui possono essere addirittura dannosi e in cui studi sperimentali hanno dimostrato che una stimolazione simpatica con isoproterenolo sopprime le TdP (classe IIA, livello di evidenza B)³³⁻⁴³ (vedi Tabella 5 pag. 23). Sono utilizzati in prevenzione primaria nelle donne con QTc > 460 ms e nei maschi con QTc > 440 ms con livello I di evidenza; con livello II di evidenza nei soggetti con QTc normale³¹. Il goal sarebbe quello di eliminare tutti i sintomi, il meccanismo d'azione è legato all'attenuazione dei triggers adrenergici-mediati soprattutto nei soggetti con mutazioni LQT1. Nei pazienti refrattari alla terapia con beta-bloccanti dovrebbero essere considerati interventi più invasivi come l'impianto di ICD e la LCSD. L'associazione bloccanti e ICD pare essere la strategia più efficace per ridurre il rischio di SCD e per minimizzare l'incidenza di tempeste elettriche nei soggetti con LQTS³².

ICD

Le ultime linee guida ACC/AHA/ESC⁴³ ne raccomandano l'impianto: nei pazienti resuscitati da arresto cardiaco da FV o TV con aspettativa di vita > 1 anno (classe I, livello di evidenza A); nei pazienti affetti da LQTS, con sincope che recidivano nonostante terapia con beta-bloccanti o che hanno controindicazioni alla terapia con beta-bloccanti (classe II, livello di evidenza B); assieme alla somministrazione di beta-bloccanti nei pazienti con alto rischio di SCD, ad esempio

con LQTS2, LQTS3 che hanno un buono stato funzionale e un'aspettativa di vita > 1 anno (classe IIB, livello di evidenza B). I problemi di questa strategia sono che per i pazienti più giovani diventano inevitabili dieci o più sostituzioni del dispositivo. Inoltre, il dolore e la paura provocati dagli shock dell'ICD possono generare una massiccia liberazione di noradrenalina¹⁷ che potrebbe innescare nuove tachiaritmie e nuovi shock (tempeste elettriche) a causa delle quali sono già stati segnalati casi di suicidio in adolescenti. L'utilità del pacing si basa sul fatto che la stimolazione elimina la bradicardia e la irregolarità della ripolarizzazione. È stata considerata anche una strategia che prevede l'impiego di beta-bloccanti associati a impianto di PM. La stimolazione cardiaca senza defibrillatore può essere considerata in pazienti LQT3 a basso rischio³³⁻⁴³.

Gangliectomia cervico-toracica sinistra

È un intervento rapido, minimamente invasivo ed estremamente efficace nel prevenire la FV in particolare nei pazienti con LQTS1 (più sensibili agli stimoli adrenergici). È consigliata per i casi con patologia grave in cui i beta-bloccanti sono controindicati o in cui un ICD non può essere impiantato o non è accettato o tollerato. È inoltre utile per ridurre l'incidenza di tempeste antiaritmiche nei pazienti portatori di ICD (classe IIB, livello di evidenza B)³³⁻⁴³⁻⁴⁵.

Altri farmaci

Dati preliminari mostrano che la ranolazina, un nuovo antianginoso potrebbe essere utile nella terapia della LTQS in quanto riduce la durata del potenziale d'azione. L'evidenza clinica dell'inibizione della corrente tardiva del sodio da parte della ranolazina è fornita da uno studio in aperto su 5 pazienti con sindrome del QT lungo (LQT3 con mutazione genica SCN5A.KPQ) che mostra un significativo accorciamento dell'intervallo QTc e un miglioramento del rilassamento diastolico. I farmaci bloccanti i canali del sodio come la mexiletina (Classificazione Vaughan Williams IB) e la flecainide (Classificazione di Vaughan Williams IC) possono normalizzare l'intervallo QTc in particolare nei pazienti con mutazioni LQT3 ma in alcuni soggetti la flecainide può slantentizzare un quadro del tipo sindrome di Brugada per cui va utilizzata con attenzione. Altri studi hanno considerato farmaci come il nicoradil e il verapamil con risultati ancora non del tutto soddisfacenti. Per il futuro si stanno valutando anche strategie terapeutiche innovative con farmaci mutazione-specifici e la terapia genica. Pare sia utile la correzione delle disonie con supplementi di potassio (classe IIB, livello di evidenza C) e di magnesio solfato endovena (classe IIA, livello di evidenza B) nei pazienti in terapia con farmaci prolunganti l'intervallo Qt con episodi di Tdp⁶⁻¹⁰⁻³³⁻⁴³.

Conclusioni

I recenti progressi nella genetica molecolare e nella elettrofisiologia cellulare hanno notevolmente migliorato le conoscenze della LQTS, una patologia classificata come rara secondo la definizione del parlamento europeo, ma che rappresenta una causa importante di SCD e che spesso è appannaggio di soggetti giovani peraltro sani. In termini di prevenzione è importante promuovere l'esecuzione dell'ECG su tutti i neonati di età compresa tra le tre e le quattro settimane. Un importante studio prospettico eseguito su 45.000 neonati ha dimostrato che un significativo numero di SCD

e anche di SIDS (che sembra essere collegata alla LQTS in circa il 10% dei casi) potrebbe essere evitato con una spesa inferiore ai 12.000 euro per ogni vita salvata in un anno⁴⁴.

È fondamentale formare tutti i Medici d'Urgenza affinché siano in grado di riconoscere i criteri diagnostici e quindi di identificare questa patologia potenzialmente letale, e indirizzare i pazienti ai centri qualificati per la stratificazione del rischio e le decisioni terapeutiche.

Abbreviazioni (ad inizio articolo)

ACA: arresto cardiaco abortito
 BLS: basic life support
 CPR: cardiopulmonary resuscitation
 DNA: acido desossiribonucleico
 ECG: elettrocardiogramma
 FV: fibrillazione ventricolare
 JLN: sindrome Jervell, Lange-Nielsen
 HR: hazard ratio
 ICD: implantable cardioverter defibrillator
 KM: Kaplan Meier
 LCSD: left cardiac sympathetic denervation
 LQTS: sindrome del QT lungo
 ms: millisecondi
 PM: pacemaker
 QTc: intervallo QT corretto
 RWS: sindrome di Romano-Ward
 SIDS: sudden infant death syndrome
 TdP: torsione di punta
 TV: tachicardia ventricolare

Bibliografia

1. Meissner F. Deaf and Deaf Education [in German]. Leipzig and Heidelberg 1856; 119-120.
2. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J* 1957; 54:59.
3. Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Rare cardiac arrhythmias of the pediatric age. II. Syncopal attacks due to paroxysmal ventricular fibrillation (Presentation of 1st case in Italian pediatric literature) [in Italian]. *Clin Pediatr* 1963; 45: 656-661.
4. Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. *Irish Med J* 1964; 54: 103-106.
5. Curran ME, Splawski I, Timothy KW et al. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 795-803.
6. Lu JT, Kass RS. Recent progress in congenital long QT syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2010; 25: 216-221.
7. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2009; 120(18): 1761-1767.
8. Hayashi K, Fujino N, Uchiyama K et al. Long QT syndrome and associated gene mutation carriers in Japanese children: results from ECG screening examinations. *Clin Sci (Lond)* 2009; 117(12): 415-424.
9. Moss AJ, Schwartz PJ. 25th anniversary of the International Long-QT Syndrome Registry: an ongoing quest to uncover the secrets of long-QT syndrome. *Circulation* 2005; 111: 1199-1201.
10. Ilan G, Wojciech Z, Arthur JM. Long QT Syndrome. *Curr Probl Cardiol* 2008; 33: 629-694.
11. Medea I, Heikki S, Isabelle D. Female Predominance and

Transmission Distortion in the Long-QT Syndrome. *N Engl J Med* 2006; 355: 2744-2751.

12. Schwartz PJ. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions. *Am Heart J* 1985; 2: 399-411.
13. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C. Risk Stratification in the Long-QT Syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1866-1874.
14. Guidelines for the diagnosis and management of Familial Long QT Syndrome ratified at the CSANZ. Board meeting held on Wednesday, 12th August, 2009.
15. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103: 89-95.
16. Al-Kathib SM, Allen LaPointe NM, Kramer JM et al. What clinicians should know about QT interval. *JAMA* 2003; 289: 2120-2127.
17. <http://www.torsades.org>
18. Vincent GM. The molecular genetics of the long QT syndrome: genes causing fainting and sudden death. *Ann Rev Med* 1998; 49: 263-274.
19. Bazett H. An analysis of the time relationship of electrocardiograms. *Heart* 1920; 7: 353-370.
20. Moss AJ, Zareba W, Benhorin J et al. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation* 1995; 92: 2929-2934.
21. Moss AJ, Robinson JL. Long QT syndrome. *Heart Dis Stroke* 1992; 1: 309-314.
22. Indicazioni all'impianto di ICD nella sindrome del QT lungo e del QT corto. *GIAC* 2005; 8(4): 48-50.
23. Raymond L. W, Klaus R. Time to Replace Bazett's QT-Correction. *PACE* 2009; 32: 1379-1380.
24. Roden DM. Drug-Induced Prolongation of the QT Interval. *N Engl J Med* 2004; 350: 1013-1022.
25. Mönning G, Eckardt L, Wedekind H et al. Electrocardiographic risk stratification in families with congenital long QT syndrome. *Eur Heart J* 2006; 27(17): 2074-2080.
26. Schwartz PJ, Crotti L. Long QT and short QT syndromes. In: Zipes DP, Jalife J (eds). *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 5th ed. Elsevier-Saunders, Philadelphia, 2009.
27. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome: an update. *Circulation* 1993; 88: 782-784.
28. Tester DJ, Will ML, Haglund CM et al. Effect of clinical phenotype on yield of long QT syndrome genetic testing. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 764-768.
29. Locati EH, Zareba W, Moss AJ et al. Age- and sex related differences in clinical manifestations in patients with congenital long QT syndrome: findings from the international LQTS Registry. *Circulation* 1998; 97: 2237-2244.
30. Nemeč J, Buncova M, Bulkova V et al. Heart rate dependence of the QT interval duration: differences among congenital long QT syndrome subtypes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 550-556.
31. Roden DM. Long-QT Syndrome. *N Engl J Med* 2008; 358: 169-176.
32. Zareba W, Moss AJ, Daubert JP et al. Implantable cardioverter-defibrillator in high-risk long QT syndrome patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14(4): 337-341.
33. Wataru S. The long QT syndrome: Therapeutic implications of a genetic diagnosis. *Cardiovasc Res* 2005; 67(3): 347-356.

34. Seth R, Moss AJ, McNitt S et al. Long QT syndrome and pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1092-1098.
35. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991; 84: 1136-1144.
36. Hobbs JB, Peterson DR, Moss AJ et al. Risk of aborted cardiac arrest or sudden cardiac death during adolescence in the long-QT syndrome. *JAMA* 2006; 296: 1249-1254.
37. Sauer AJ, Moss AJ, McNitt S et al. Long QT syndrome in adults. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 329-337.
38. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. Time-dependent gender differences in the clinical course of patients with the congenital long-QT syndrome. In: Wang P, Hsia H, Al-Ahmad A, Zei P (eds). *Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Death Mechanism*. Blackwell Publishing Inc., Malden (MA) 2008, pp. 28-36.
39. Goldenberg I, Moss AJ, Peterson DL et al. Risk of aborted cardiac arrest or sudden cardiac death in children with the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2008; 117: 2169-2174.
40. Goldenberg I, Moss AJ, Bradley J et al. Long QT after age 40. *Circulation* 2008; 117: 2192-2201.
41. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000; 101: 616-623.
42. Hinterseer M, Beckmann BM, Thomsen MB et al. Relation of increased short-term variability of QT interval to congenital long-QT syndrome. *Am J Cardiol* 2009;103(9): 1244-1248.
43. Zipes DP, Camm AJ et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Circulation* 2006; 114: 385-484.
44. Quaglini S, Rognoni C, Spazzolini C et al. Cost-effectiveness of neonatal ECG screening for the long QT syndrome. *Eur Heart J* 2006; 27: 1824-1832.
45. Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long QT syndrome. *Circulation* 2004; 109: 1826-1833.
46. Ackerman MJ, Khositseth A, Tester DJ et al. Epinephrine-induced QT interval prolongation: a gene-specific paradoxical response in congenital long QT syndrome. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 413-421.
47. Liu JF, Jons C, Moss AJ et al. Risk Factors for recurrent syncope and subsequent fatal or near-fatal events in children and adolescents with long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 941-950.