

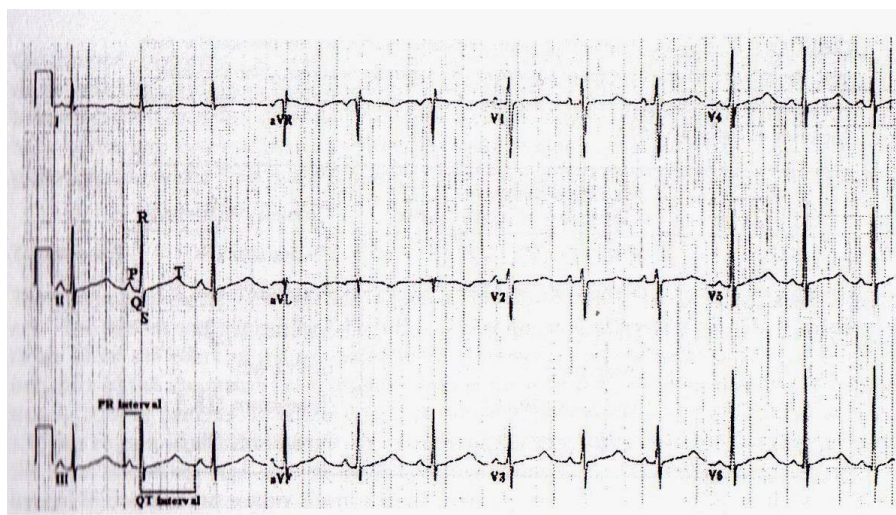
MEMBRANSKI KANALI I PUMPE IONSKE PUMPE I SRČANA PUMPA

ANAMNEZA

M.C. je petnaestogodišnji dječak sa anamnezom ponavljajnog gubitka svijesti (sinkopa). Prva epizoda dogodila se s 8 godina nakon što je skočio u bazen. Spasio ga je djelatnik spasiteljske službe primijetivši njegovo grčenje muskulature. Dijagnosticirana mu je epilepsija, te je bio praćen zbog mogućih ponavljanja takvih napadaja. Godinu dana kasnije, nakon uspinjanja po stepenicama, imao je novu epizodu sinkope s napadajem grčenja muskulature. U to vrijeme je bio liječen s diphenylhydantoinom (Dilantinom) - najkorištenijim lijekom za liječenje epilepsije, ali je i dalje imao epizode gubitka svijesti bez grčeva.

M.C.-ova obiteljska anamneza je značajna. Njegova majka je imala česte nesvjesticke, osobito kad je pod "stresom", majčin ujak je umro iznenada u 29.godini dok je igrao košarku, a majčin djed je umro u tridesetim godinama od "srčanog udara". Ima brata i sestru koji su zdravi.

Terapija koju M.C. uzima svaki dan je dilantin i multivitamin. Prošao je liječnički pregled, koji je bio uredan, ali je ustanovljena blaga gingivijalna hiperplazija, što je posljedica dugotrajnog uzimanja dilantina. Njegov elektrokardiogram (slika 13.1.) pokazuje produljenje QT intervala. Njegova majka je također imala produljeni QT interval u svom EKG-u.



Slika 13.1. 12-kanalni elektrokardiogram (EKG) dobiven od bolesnika sa kongenitalno produljenim QT sindromom. EKG prikazuje grafički zapis električnih potencijala srčanog mišića. P-val predstavlja depolarizaciju atrija, QRS kompleks depolarizaciju ventrikula, a T-val predstavlja repolarizaciju ventrikula. PR-interval je vremenski razmak između depolarizacije atrija i depolarizacije ventrikula. QT-interval je vremenski razmak između početka depolarizacije ventrikula i kraja repolarizacije ventrikula.

Što uzrokuje sinkopu? Koji bi bio okidač sinkope kod ovog bolesnika?

Je li mislite da je liječenje dilantinom povoljno za ovog bolesnika?

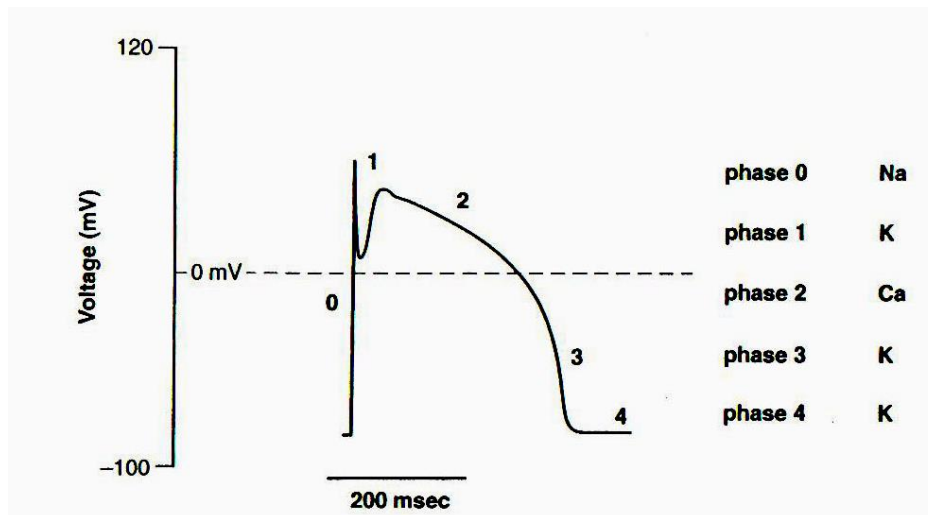
DIJAGNOZA I TERAPIJA

Postavljena dijagnoza je naslijeđeni produljeni QT interval. Prekinuto je uzimanje dilantina, i započeta je terapija s beta-blokatorima, te je bio upućen na ugradnju implantabilnog kardioverter defibrilatora.

DISKUSIJA

Akcijski potencijal ima funkciju u prijenosu živčanih impulsa, a također su osnova za organiziranu kontrakciju srčanog mišića koji uzrokuje otkucaje srca. Kao i prijenos živčanih impulsa, dobro usklađena aktivnost brojnih ionskih kanala neophodna je da se uskladi akcijski potencijal srčanog mišića. Normalan rad srca započinje spontanom depolarizacijom stanica u sinus-atrijskom čvoru, koji aktivira ili depolarizira stanice atrijske i ventrikularne. Ovaj način depolarizacije donosi uredan slijed kontrakcija miokarda u srcu, a repolarizacija koja slijedi vraća ih u normalni potencijal da bi se proces mogao ponavljati.

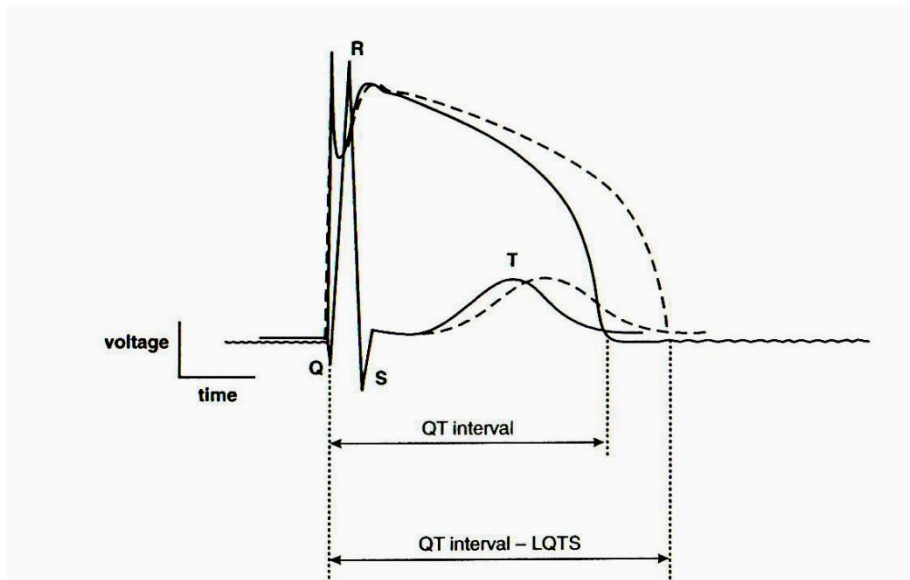
Depolarizacijom Na^+ i Ca^+ ioni ulaze u staničnu citoplazmu i aktiviraju miocite (pumpanje srca), dok repolarizacijom K^+ ioni izlaze iz stanice što je faza oporavka (slika 13.2.). Smanjenje depolarizacije koja se dešava za vrijeme faze oporavka doprinosi obnovi srčanog mišića. Plato (faza 2) akcijskog potencijala je vrijeme visoke membranske rezistencije (niski protok). Svaki poremećaj balansa između depolarizacije i repolarizacije koja se dešava za vrijeme faza može dramatično promijeniti trajanje platoa a zbog toga i trajanje akcijskog potencijala.



Slika 13.2. Faze ventrikularnog akcijskog potencijala su rezultat aktivnosti brojnih glikoproteina poznatih kao ionski kanali. Iako nekoliko kanala sudjeluje u ovome, aktivnost jedne vrste kanala je dominantna za vrijeme različitih faza akcijskog potencijala. Faza 0, ili uzlazni dio, je uglavnom aktivacija Na⁺ kanala; faza 1 se dogodi kada se Na⁺ kanali zatvore a K⁺ kanali otvore. Faza 2 ili tzv. "plato" je rezultat otvaranja Ca⁺ kanala, a repolarizacija ili faza 3 je rezultat aktivacije druge vrste K⁺ kanala. Prevladava izlazak kalija iz stanice što uzrokuje padanje potencijala i repolarizaciju što predstavlja fazu mirovanja tj. fazu 4.

SINDROM DUGOG QT INTERVALA JE REZULTAT DISFUNKCIJE IONSKIH KANALA

M.C. pati od sindroma dugog QT intervala (*engl. long QT syndrome - LQTS*), nasljednog srčanog poremećaja koji je rezultat disfunkcije ionskih kanala. QT interval je vrijeme između depolarizacije i repolarizacije srčanog ventrikula (slika 13.3). Depolarizacija ventrikula (odgovara QRS kompleksu EKG-a i fazi 0 akcijskog potencijala) je vrlo brza i zbog toga je trajanje QT intervala uglavnom rezultat trajanja faze oporavka (faza 1-3). Za vrijeme oporavka Na⁺ kanali su inaktivni dok su K⁺ kanali aktivni te zbog toga mutacija koja mijenja aktivnost ovih kanala očekivano mijenja duljinu trajanja QT intervala. Uistinu, od šest genskih lokusa, vezanih za sindrom dugog QT intervala pet su komponente Na⁺ i K⁺ kanala (šesti još treba identificirati). Kao što je bilo za očekivati, mutacija podjedinica koje grade K⁺ kanale uzrokuje smanjenje protoka iona kroz kanal, dok one u Na⁺ kanalima rezultiraju defektom u inaktivaciji kanala, tako da se depolarizacija nastavlja i za vrijeme faze oporavka.



Slika 13.3. Veza između ventrikularnog akcijskog potencijala (AP) sa EKG-om. QT interval je indeks trajanja akcijskog potencijala u miocitima ventrikula. QT interval i trajanje AP prolongira se u slučaju dugog QT intervala.

PATOFIZIOLOGIJA

Produljenje QT intervala može uzrokovati epizode sinkope, koje mogu dovesti do životno-ugrožavajućih poremećaja srčanog ritma. U postavljanju dugog akcijskog potencijala s održivim, relativno visokim naponom platoa, postoji mogućnost reaktivacije depolarizacije prije nego se dogodi kompletna repolarizacija. To se tumači kao rana poslijedepolarizacija i može izazvati seriju akcijskih potencijala koji mogu rezultirati specifičnim tipom ponavljajućih i brzih aktivacija ventrikula (ventrikularna tahikardija) zvana *torsada de pointes* (zbog karakterističnih pojava u EKG-u). Kad je ritam prebrz srce ne može efektivno pumpati, uzrokujući smanjen protok krvi prema mozgu, koji onda uzrokuje sinkope. Obično se srčani ritam vrati u normalu za minutu, ali može rezultirati fibrilacijom ventrikula i srčanim arestom. Osim djelovanja na srce, postoji i rijedak oblik sindroma dugog QT intervala povezan s gluhoćom. Bolesnici s ovim oblikom (zvanim Jervell-Lange-Nielsen sindrom) nasljeđuju mutirane kopije KvLQT1 ili MinK gena (podjedinice K⁺ kanala), od oba roditelja, te su homozigoti za mutirani alel na jednom od tih lokusa. Ovaj kalijev kanal je neophodan za razvoj sluha, a ovi bolesnici imaju kongenitalno oštećenje sluha.

MOLEKULARNA GENETIKA SINDROMA DUGOG QT INTERVALA

Kao što je spomenuto prije, sindrom dugog QT intervala je povezan s 6 genskih lokusa, od kojih je 5 identificirano (tablica 13.1.). Četiri su geni kalijevih kanala, a peti je gen za natrijeve kanale. KvLQT1 i HERG geni kodiraju α -podjedinicu kalijevih kanala i povezani su s dva najčešća tipa nasljednih sindroma dugog QT intervala – LQT1 i LQT2. Osim toga, pronađeno je da mutacije u pomoćnim podjedinicama kalijevih kanala također uzrokuju sindrom. MinK (KCNE1) gen zajedno s KvLQT1 genom, i MiRP1 (KCNE2) gen zajedno s HERG genom, doprinose u formiranju funkcionalnih kalijevih kanala. KvLQT1/MinK i HERG/MiRP formiraju različite kalijeve kanale koji imaju različita biofizička svojstva. KvLQT1/MinK formira kanale koji se sporo aktiviraju nakon depolarizacije i zato su odgovorni za sporo aktivirajuću komponentu kalijevih kanala (IK_s), dok su kanali formirani HERG/MiRP brzo aktivirajući i odgovorni za brzoaktivirajuću komponentu kalijevih kanala (IK_r). Mutacija u SCN5A genu koji kodira natrijeve kanale je također povezana sa sindromom dugog QT intervala. Genetski probir je koristan za identifikaciju asimptomatskih nositelja mutacija, međutim, negativan rezultat je zabilježen u skoro 50% bolesnika. To je zbog toga što mnoge mutacije mogu uzrokovati sindrom, ali se probiru samo one najčešće; a i nisu identificirani svi geni koji uzrokuju sindrom. Svih 6 lokusa je međusobno povezano, ali postoje različite varijante sindroma, nazvanih sindrom dugog QT1-6 intervala. U nekim slučajevima se razlikuju u morfologiji T-vala u EKG-u, ali i u čimbenicima koji uzrokuju srčane događaje. Npr. kod ljudi koji imaju dugi QT1 tip, srčane smetnje se mogu dogoditi i za vrijeme tjelovježbe, dok se inače događaju za vrijeme odmora ili sna kod onih koji imaju dugi QT3 tip. Većina slučajeva dugog QT intervala su stečeni, a ne prirođeni, te su najčešće uzrokovani lijekovima kao što su antiaritmici. Međutim, dokazi upućuju da i neke od ovih stečenih formi bolesti imaju nasljednu komponentu: neke blage mutacije u genima ionskih kanala mogu doprinijeti nastanku sindroma dugog QT intervala.

EPIDEMIOLOGIJA

Procjenjuje se da je 1 od 5000 ljudi pogođen sindromom dugog QT intervala i da ova bolest godišnje uzrokuje 3000 smrtnih slučajeva u SAD-u. Dijagnosticiran je više kod žena nego kod muškaraca. Smrtnost je veća kod dječaka ispod 10 godina, nego kod curica, što također može doprinijeti visokoj incidenciji kod žena. Nema dokaza o povezanosti rase i pojave ovog sindroma.

Tablica 13.1. Tipovi sindroma dugog QT intervala. Za svaki tip određen je zahvaćeni gen i pogođeni kanal. Zahvaćeni kanali su ili kalijevi (repolarizacija) ili natrijevi (depolarizacija), a u slučaju kalijevih kanala to su brzo aktivirajući tip IK_r ili sporo aktivirajući IK_s .

LQTS Type	Mutated Gene Common (Gene) name	Current Affected
LQT1	KvLQT1 (KCNQ1)	Potassium (IK_s)
LQT2	HERG (KCNH1)	Potassium (IK_r)
LQT3	HH1 (SCN5A)	Sodium (I_{Na})
LQT4	unknown	unknown
LQT5	MinK (KCNE1)	Potassium (IK_s)
LQT6	MiRP1 (KCNE2)	Potassium (IK_r)

DIJAGNOZA

Sindrom dugog QT intervala je životno ugrožavajući poremećaj, ali se može liječiti, pa je stoga važna rana dijagnoza. Dvije karakteristike sindroma dugog QT intervala su epizode sinkope i produljeni QT interval, iako je izostanak jedne ili čak obje karakteristike primijećen u osoba s ovim sindromom. 60 do 70% bolesnika pokazuje jasno produljen QT interval (više od 46 sekundi, korigiran za brzinu otkucaja srca); međutim, mnogo bolesnika ima graničnu ili pak normalnu vrijednost. Kod ovih bolesnika ponavljajući EKG može zabilježiti produljenje korigiranog QT intervala i abnormalnosti T-vala.

LIJEČENJE

Terapija se provodi β adrenergičkim blokatorima ili „ β blokatorima“. Precizni mehanizam kojim β blokatori djeluju u sindromu dugog QT intervala nije jasan, međutim, ovi lijekovi simuliraju efekt simpatičkog nervnog sustava na srce i mogu inhibirati inicijatore nepravilnog srčanog ritma. Liječenje s beta-blokatorima je efikasno kod 70% bolesnika. Ugradnja implantabilnog kardioverter defibrilatora je isto jedna od opcija, što je bilo i preporučeno bolesniku. Uređaj se kirurški ugrađuje i jednostavno kontrolira brzinu otkucaja srca. Ako broj otkucaja srca prelazi vrijednost koja je programirana u defibrilatoru, šokom se uspostavlja normalni ritam srca.

U budućnosti će možda postojati i terapija koja se temelji na lijekovima prilagođenim pojedinačnom tipu sindroma dugog QT intervala. Npr. lijekovi koji zatvaraju natrijeve kanale koristit će se u terapiji dugog QT3 tipa, dok će se lijekovi koji drže kalijeve kanale otvorenim, koristiti za terapiju dugog QT intervala tipa 1, 2, 5 i 6.

***Tekst preveden iz knjige "A Clinical Companion to accompany Biochemistry" (Saltsman K, Berg J, Tomaselli G, 5.izdanje, str. 101-106); tekst preveo: Ivana Gunjača, dipl. ing. mol. bio.*