



La sindrome del QT lungo nella morte improvvisa infantile: una malattia diagnosticabile e curabile

Elisa Mastantuono¹, Cinzia Dossena¹, Roberto Insolia², Federica Dagradi¹,
Alice Ghidoni², Margherita Torchio², Barbara Petracci¹, Roberto Rordorf¹,
Simone Savastano¹, Alessandro Vicentini¹, Lia Crotti², Peter J Schwartz²

¹Clinica Cardiologica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, e
²Dipartimento di Medicina Molecolare, Sezione di Cardiologia, Università degli Studi di Pavia, Pavia, Italia

La sindrome del QT lungo nella morte improvvisa infantile: una malattia diagnosticabile e curabile

Nei paesi occidentali la sindrome della morte improvvisa infantile (SIDS) rappresenta la causa principale di morte nel primo anno di vita. Le ipotesi finora formulate sulla patogenesi della SIDS rimandano ad un quadro di tipo multifattoriale, in cui fattori di rischio diversi cooperano sinergicamente. Tra le possibili cause non cardiache, sono stati indagati diversi aspetti genetici tra i quali quelli legati a fattori immunitari, neuromodulatori ed enzimatici, che risultano tuttavia di difficile definizione sul piano clinico, soprattutto alla luce di possibili interventi terapeutici. Al contrario è possibile svolgere un'azione preventiva in quei potenziali casi SIDS, riconducibili ad aritmie cardiache su base genetica. Tra le canalopatie, la sindrome del QT lungo riveste un ruolo molto importante, essendo responsabile di circa il 10% dei casi SIDS. Un semplice elettrocardiogramma, eseguito nelle prime settimane dopo la nascita, consente di fare diagnosi di sindrome del QT lungo, individuando quindi i neonati a più alto rischio aritmico per i quali è possibile iniziare una terapia beta-bloccate, efficace nella prevenzione delle aritmie maligne.

The long QT syndrome in sudden infant death: a diagnosable and treatable disease

Sudden infant death syndrome (SIDS) is a leading cause of death during the first year of life in Western countries. Currently SIDS is considered a multifactorial disorder, in which several risk factors may act synergistically. Different non cardiac genetic mechanisms such as immunological, neuromodulator and enzymatic factors have been surveyed, although they are not always easily diagnosable and treatable. On the contrary, clinical prevention is feasible in those SIDS cases due to monogenic arrhythmogenic disorders. Among the so-called channelopathies, the long QT syndrome (LQTS) plays an important role, being responsible for nearly 10% of SIDS cases. Basal electrocardiogram performed in the first weeks of life allows to make a diagnosis of long QT syndrome, unmasking those neonates with higher arrhythmogenic risk in which beta blocker therapy may be initiated to prevent malignant arrhythmias.

Trattazione

La morte improvvisa infantile (detta anche morte in culla o sudden infant death syndrome, SIDS) rappresenta la causa principale di mortalità postnatale nei paesi occidentali. Con il termine SIDS si definisce il presentarsi di un evento fatale, improvviso e inspiegato, entro il primo anno di vita in un neonato fino a quel momento perfettamente sano, in cui successivamente né l'autopsia, né l'analisi delle circostanze di morte, né la storia clinica forniscono precisi elementi diagnostici [1].

Le ipotesi finora formulate in merito alla patogenesi della SIDS rimandano a un quadro di tipo multifattoriale, in cui fattori di rischio di per sé insufficienti, possono cooperare creando una condizione fatale. Nel corso degli anni si è delineata la così detta ipotesi del triplo rischio, basata sulla contemporanea presenza di uno stato di vulnerabilità intrinseca del neonato, di un periodo critico dello sviluppo post natale e di un fattore esogeno [2]. Più recentemente l'attenzione è stata posta sullo stato di vulnerabilità del neonato, in termini di suscettibilità genetica; sono quindi emerse peculiari differenze etnico-specifiche nell'epidemiologia dei casi SIDS, che hanno suggerito la presenza di background genetici potenzialmente a più alto rischio di SIDS. L'incidenza di SIDS è infatti doppia nella popolazione afroamericana rispetto alla popolazione caucasica; anche gli aborigeni Maori e gli Indios americani condividono un rischio alto, mentre nella popolazione asiatica è stata registrata un'incidenza molto bassa di SIDS [3,4]. Per comprendere la patogenesi di questa sindrome sono stati indagati diversi aspetti genetici, legati ad esempio a fattori immunitari, neuromodulatori ed enzimatici [5].

Sul piano immunologico si ritiene la SIDS correlata a un abnorme rilascio di citochine pro-infiammatorie, in presenza di tossine patogene. A sostegno di questa ipotesi vi sono evidenze di elevati livelli di IL-6 nel fluido cerebrospinale dei neonati SIDS [6]; in studi sperimentali è stata rilevato inoltre un aumento dei livelli dell'IL-1 β [7]. Fra i gruppi etnici a più alto rischio di SIDS sono state rilevate varianti genetiche associate ad alti livelli di citochine pro infiammatorie, quali IL-6 e IFN- γ , e varianti genetiche associate ad un basso livello di IL-10 [8].

Nell'ambito del controllo autonomico è stato evidenziato come nei neonati SIDS sia maggiormente presente un polimorfismo nel promotore del gene codificante il trasportatore della serotonina (5-HTT). Questa scoperta avvalorava l'ipotesi che nei neonati SIDS sia presente una disfunzione del sistema neuromodulatorio serotonergico, coinvolto nel controllo della meccanica respiratoria e cardiovascolare [9].

Sul piano biochimico, è stato possibile identificare un'alterazione del meccanismo di ossidazione degli acidi grassi, mediato dall'enzima MCAD (medium chain acyl-CoA dehydrogenase) ma la ricerca di polimorfismi di questo gene nei casi SIDS non ha dato per ora un significativo riscontro [10-11]. Tuttavia, seppur estremamente affascinanti, i dati ottenuti da questi studi possono rappresentare un approccio preliminare di tipo conoscitivo, ma risultano di difficile definizione sul piano clinico, soprattutto alla luce di possibili interventi terapeutici.

Al contrario è possibile svolgere un'azione preventiva in quei potenziali casi SIDS, riconducibili ad aritmie cardiache su base genetica, ovvero le canalopatie. In particolare, per la sindrome del QT lungo (LQTS), patologia ampiamente studiata e per la quale esistono strategie terapeutiche mirate ed efficaci, l'associazione con la SIDS è significativa e ormai confermata da studi indipendenti, condotti negli ultimi anni. Vi sono inoltre evidenze di casi SIDS portatori di mutazioni nei geni alla base della sindrome di Brugada [12], della tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica (CPVT) [13] e della sindrome del QT corto [14], sebbene la loro numerosità sia inferiore rispetto all'associazione con LQTS. La sindrome del QT lungo è una patologia aritmogena ereditaria caratterizzata da un prolungamento dell'intervallo QT all'ECG di superficie, predisponente tachiaritmie ventricolari maligne che possono degenerare in fibrillazione ventricolare. Sul piano clinico è contraddistinta dall'insorgenza di sincopi o arresto cardiaco, soprattutto in bambini e adolescenti apparentemente sani. La patogenesi è

basata sulla presenza di mutazioni genetiche a livello dei canali ionici implicati nel potenziale d'azione cardiaco. Le mutazioni nei pazienti LQTS sono riconducibili a 13 sottotipi, in base allo specifico gene coinvolto; i tre principali sottotipi sono rappresentati da LQT1, LQT2 e LQT3, costituendo circa il 90% del totale dei casi LQTS genotipizzati. I pazienti LQT1 sono portatori di mutazioni su KCNQ1, che codifica per il canale al potassio IKs, e rappresentano circa il 50% delle forme di LQTS. Il sottotipo LQT2 è legato ad alterazioni del gene KCNH2 che codifica per il canale al potassio IKr. I pazienti LQT3 sono, invece, portatori di mutazioni a carico del gene SCN5A, codificante per il canale al sodio INa. Nella sindrome del QT lungo è peculiare la correlazione genotipo-fenotipo, evidenziata in particolare dal trigger aritmico solitamente legato a ciascun sottotipo: per i pazienti LQT1 è rappresentato dall'attivazione simpatica, spesso mediata dallo sforzo fisico intenso, per gli LQT2 è rappresentato dagli improvvisi stati emozionali associata al suono della sveglia o del telefono e per gli LQT3 si tratta della bradicardia durante il sonno. Caratteristica importante di questa sindrome è quella della penetranza incompleta, ovvero negli stessi soggetti portatori di una mutazione genetica la sintomatologia può spaziare dall'assenza di sintomi fino a quadri clinici severi o fatali [15]. Già nel 1976 Schwartz [16] aveva ipotizzato un legame tra la sindrome del QT lungo e SIDS. Successivamente uno studio prospettico, basato sulla misurazione in 33,000 neonati dell'intervallo QT all'ECG, ha avvalorato questa ipotesi. Infatti, un intervallo QT maggiore di 440 ms è risultato in 12 dei 24 decessi, registrati nei 18 anni di follow up e classificati come SIDS; al contrario, nessuno dei 12 casi di morte in cui era stato possibile identificarne la causa presentava un intervallo QT patologico [17]. Tuttavia per la prima conferma genetica dell'associazione tra LQTS e SIDS occorre attendere il 2000, anno in cui avviene l'individuazione della mutazione S941N sul gene SCN5A in un neonato near-SIDS. Il neonato di 44 giorni, cianotico e senza polso, all'ECG eseguito all'ingresso in ospedale mostrava un quadro di fibrillazione ventricolare; con successiva evidenza di marcato prolungamento dell'intervallo QT (QTc >648msec) e la presenza di alternanza dell'onda T dopo ripristino del ritmo sinusale. A seguito della diagnosi di LQTS e del conseguente trattamento con terapia specifica (propranololo e mexiletina), il bambino non ha mostrato più sintomi negli anni successivi [17]. Ackerman ha in seguito effettuato un'analisi post mortem in 93 neonati di etnia mista, identificando due varianti (A997S e R1826H) nel gene SCN5A in due differenti casi SIDS [18]. Nel 2007 il nostro gruppo ha condotto, su 201 casi SIDS provenienti dalla stessa regione geografica norvegese, uno screening molecolare dei principali geni LQTS (KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, CAV3) [19]; tutte le varianti, identificate nei casi SIDS e non precedentemente studiate in vitro, sono state sottoposte ad analisi funzionale. Abbiamo così dimostrato che il 9,5% dei casi SIDS è portatore di varianti funzionali nei geni alla base della sindrome del QT lungo; delle varianti complessivamente identificate, il 60% di esse si localizzava nel gene SCN5A [14, 19-20]. Complessivamente, appare evidente una significativa relazione tra alterazioni genetiche a carico del canale al sodio e un aumentato rischio di SIDS; questo quadro è in contrapposizione con quanto noto nei pazienti LQTS adulti, nei quali il gene SCN5A (LQT3) è coinvolto in non più del 15% di casi [15]. Le mutazioni sul gene SCN5A, in quanto mutazioni sul canale del sodio, esercitano un maggiore effetto di instabilità cardiaca; di conseguenza gli eventi clinici risultano più precoci e dotati di spiccata severità. Inoltre, come precedentemente accennato, il trigger aritmico specifico associato è costituito dal riposo, condizione in cui avviene la SIDS.

È interessante notare come l'ipotesi del triplo rischio in merito all'eziopatogenesi della SIDS, possa trovare un potenziale riscontro in alcune alterazioni genetiche da noi evidenziate. È stato infatti dimostrato che la variante genetica SCN5A-R680H porta ad un aumento della corrente INa, solo in presenza di un medium cellulare acido; ecco quindi che la triplice associazione tra lo specifico substrato genetico (variante in SCN5A), una situazione omeostatica critica (il periodo postnatale) e un fattore esogeno aggravante, quale lo stato di acidosi che può insorgere per transitorie fase di apnea durante il sonno del neonato, concorre effettivamente ad aumentare il rischio aritmico [19-20]. Quindi, altera-

zioni genetiche di per sé benigne oppure a basso profilo aritmogeno potrebbero slatentizzarsi, esacerbando il proprio effetto funzionale sotto l'azione sinergica di altri co-fattori, configurando una situazione fatale per il neonato. In considerazione della gravità degli eventi e della prevalenza della sindrome del QT lungo nella popolazione generale, stimata essere di circa 1:2000 nati, appare fondamentale diagnosticare la malattia il più precocemente possibile [15]. Alla luce della dimostrata riduzione del rischio aritmico dopo trattamento farmacologico e della fattibilità nell'esecuzione di un ECG di superficie a 12 derivazioni, raccomandiamo quindi l'introduzione dell'elettrocardiogramma come procedura di screening neonatale. L'individuazione di un neonato affetto, non soltanto permette di agire in maniera preventiva riducendo il rischio di eventi cardiaci severi, ma rappresenta il primo passo per identificare altri membri della famiglia, eventualmente affetti da LQTS e perciò a rischio di aritmie letali [21].

Bibliografia

1. Willinger M, James LS, Catz C. Defining the sudden infant death syndrome (SIDS): deliberations of an expert panel convened by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatr Pathol* 1991;11:677-684.
2. Filiano JJ, Kinney HC. A perspective on neuropathologic findings in victims of the sudden infant death syndrome: The triple-risk model. *Biol Neonate* 1994;65:194-197.
3. Mathews TJ, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2004 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep* 2007;55:1-32.
4. Moon RY, Home RS, Hauck FR: Sudden infant death syndrome. *Lancet* 2007;370:1578-1587.
5. Van Norstrand DW, Ackerman MJ. Genomic risk factors in sudden infant death syndrome. *Genome Medicine* 2010;2:86-96.
6. Vege Å, Rognum TO, Scott H et al. SIDS cases have increased levels of interleukin-6 in cerebrospinal fluid. *Acta Paediatr* 1995;84:193-196.
7. Froen JF, Akre H, Stray-Pedersen B et al. Adverse effects of nicotine and interleukin-1 β on autoresuscitation after apnea in piglets: implications for sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 2000;105:E52.
8. Blackwell CC, Moscovis SM, Gordon AE et al. Cytokine responses and sudden infant death syndrome: genetic, developmental, and environmental risk factors. *J Leuk Biol* 2005;78:1242-1254.
9. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Maher BS et al. Sudden infant death syndrome: association with a promoter polymorphism of the serotonin transporter gene. *Am J Med Genet A* 2003;117A:268-274.
10. Boles RG, Buck EA, Blitzer MG et al. Retrospective biochemical screening of fatty acid oxidation disorders in postmortem livers of 418 cases of sudden death in the first year of life. *J Pediatr* 1998;132:924-933.
11. Opdal SH, Rognum TO. The sudden infant death syndrome gene: does it exist? *Pediatrics* 2004;114:506-512.
12. Van Norstrand DW, Valdivia CR, Tester DJ et al. Molecular and functional characterization of novel glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (GPD1-L) mutations in sudden infant death syndrome. *Circulation* 2007;116:2253-2259.
13. Tester DJ, Dura M, Carturan E, Reiken S, Wronska A, Marks AR, Ackerman MJ. A mechanism for sudden infant death syndrome (SIDS): stress-induced leak via ryanodine receptors. *Heart Rhythm* 2007;4:733-739.
14. Rhodes TE, Abraham RL, Welch RC et al. Cardiac potassium channel dysfunction in sudden infant death syndrome. *J Mol Cell Cardiol* 2008;44:571-581.
15. Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long QT syndrome: from genetics to management. *Circulation Arrhythm Electrophysiol* 2012; in press.
16. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A et al. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:1709-1714.
17. Schwartz PJ, Priori SG, Dumaine R et al. A molecular link between the sudden infant death syndrome and the long QT syndrome. *N Engl J Med* 2000; 343:262-267.
18. Ackerman MJ, Siu BL, Sturner WQ et al. Postmortem molecular analysis of SCN5A defects in sudden infant death syndrome. *JAMA* 2001;286:2264-2269.
19. Arnestad M, Crotti L, Rognum TO et al. Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation* 2007;115:361-367.
20. Wang DW, Desai RR, Crotti L et al. Cardiac sodium channel dysfunction in sudden infant death syndrome. *Circulation* 2007;115:368-376.
21. Schwartz PJ. Cascades or waterfalls, the cataracts of genetic screening are being opened on clinical cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2577-2579.