

# Nemoci svalů z poruch iontových kanálů

A. Jabor

## ÚVOD

Poruchy iontových kanálů jsou primární, obvykle geneticky podmíněné, nebo sekundární, způsobené například farmaky. Dnes už i laické veřejnosti je známé působení thiazidů, u kterých je hypotenzivní účinek doprovázen (kromě jiného) hypokalémií, hypochloridémií, metabolickou alkalózou, tendencí zvyšovat kalcémii a snižovat kalcii. V podstatě se v tomto případě jedná o farmakologické vyřazení iontového kanálu NCCT (kotransportér Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>, thiazid-senzitivní kontransportér). Pokud je stejný iontový kanál vyřazen geneticky determinovanou poruchou genu SLC12A3, jedná se o Gitelmanův syndrom. Obdobná situace je u syndromu dlouhého QT (Long QT syndrome, LQTS). Jedná se o skupinu syndromů s prodloužením QT intervalu na EKG s abnormální strukturou nebo funkcí iontových kanálů, které mají vliv na průběh repolarizace myokardu s rizikem závažných tachyarytmií (typu torsades de pointes), synkop a náhlého úmrtí. Existují formy získané (iatrogenní, podmíněné velkým počtem léků, často běžně používaných) a formy s genetickým základem, kdy je postižena genetická

informace pro příslušný iontový kanál. Postižením stejných kanálů vzniká syndrom krátkého QT (Short QT syndrome, SQTs) – opět se jedná o skupinu syndromů s abnormální strukturou a funkcí iontových kanálů, které se mohou projevit náhlým úmrtím nebo přinejmenším tachyarytmiemi, palpitacemi, fibrilací síní a komor. Konečně třetí skupinou, o které se zmíníme, jsou hypokalemické, normokalemické a hyperkalemické periodické svalové paralýzy. Jsou to klinické jednotky projevující se svalovou slabostí nebo paralýzou po různých vyvolávajících momentech, které mohou mít genetický základ nebo jsou sekundárně získané.

## 1. SYNDROM DLOUHÉHO QT

### Etiologie a patogeneze

Pokud se jedná o syndrom podmíněný geneticky, je jeho příčina heterogenní (LQT1-8) s postižením různých iontových kanálů, ale s podobným klinickým průběhem (tabulka 1). Identifikovaných mutací na 8 genech je více než 250 a tento počet se bude zvyšovat, protože u třetiny pacientů nebyl zjištěn popsáný genetický defekt. Nejčastěji se vyskytuje LQT1 a LQT2. Dědičnost je autosomálně dominantní, ale pozoruje se jiná než mendelovská dědičnost s preferencí u žen, která se vysvětluje přenosem různými mechanismy (vyšší přenos z matky na dceru nebo z babičky na vnučky). Na vyšším počtu diagnostikovaných žen se také může podílet skutečnost, že u žen je delší QT interval než u mužů.

Tabulka 1: Syndromy dlouhého QT (genetický základ)

Typ, OMIM, synonymum	gen, lokus	protein (kanál), OMIM	dědičnost	spouštěcí mechanismus
LQT1, 192500, Romanův-Wardův syndrom	KCNQ1, 11p15.5	KvLQT1 (Kv7.1), 607542	AD (recesivní je možná)	stress
LQT2, 152427	KCNH2, 7q35-q36 (12p11.1)	hERG (Kv11.1), 152427	AD (recesivní je možná)	
LQT3, 603830	SCN5A, 3p24-p21	Nav1.5, 600163	AD	spánek, klid (betablokátory méně efektivní)
LQT4, 600919	ANK2, 4q25-q27	ankyrin 2 (ankyrin B), 106410	AD	emoční stres, fyzická zátěž
LQT5, 176261	KCNE1, 21q22.1-q22.2	MinK, 176261	AD	
LQT6, 603796	KCNE2, 21q22.1	MiRP1, 603796	?	fyzická zátěž, různé léky

LQT7, 170390, Andersenův syndrom	KCNJ2, 17q23.1-q24.2	Kir2.1, 600681	?	
LQT8, 601005, Timothyové syndrom (Timothy syndrome)	CACNA1C, 12p13.3	Cav1.2, 114205	AD?	

Nověji popsany syndrom dlouhého QT se syndaktylií je podmíněn mutací kalciového kanálu Ca(V)1.2 (Splawski et al: Cell, 119, 2004, s. 19 – 31).

U získaných (iatrogenních) syndromů jde většinou o efekt různých léků, které prodlužují interval QT, iontové dysbalance nebo onemocnění srdce (tabulka 2).

**Tabulka 2: Syndromy dlouhého QT (získané formy)**

Skupina	Příklady	Poznámka
Antiarytmika	skupiny IA, IC a III	nejvíce prozkoumaná skupina léků prodlužujících QT interval
Ostatní léky	antibiotika, antimykotika, psychotropní léky	
Srdeční onemocnění	chronická onemocnění srdce, kardiomyopatie	
Iontové dysbalance	hypokalémie, hypokalcémie, hypomagnezémie	
Neurologická onemocnění		
Nutriční poruchy	alkoholismus, anorexie	
Různé další příčiny		

### **Léky prodlužující QT interval (jen výběr, podrobnosti viz Abriel 2004)**

Generických léků ovlivňujících QT interval jsou desítky (tabulka 3). Poruchy rytmu, výskyt synkop, obraz torsades de pointes a náhlá úmrtí jsou totožná jako u geneticky podmíněných syndromů dlouhého

QT, protože je jedná o iatrogenní vyřazení (úplné nebo částečné) stejných iontových kanálů. Pokud se aplikace léků zkombinuje s hypokalémií nebo se léky použijí u organického postižení srdce, je riziko výskytu torsades de pointes podstatně vyšší a dále se zvyšuje u žen.

**Tabulka 3: Léky prodlužující QT interval**

Léky kardiovaskulárního systému	adrenalin, amiodaron, dopamin, efedrin, flecainid, chinidin noradrenalin,
Léky pro neuropsychiatrická onemocnění	amitriptylin, fluoxetin, haloperidol, chlorpromazin, imipramin, klomipramin, lithium, metadon, nortriptylin, sertralin, trimipramin, thioridazin
Léky gastrointestinálních onemocnění	oktreotid
Léky respiračních onemocnění	salbutamol
Antibiotika	ciprofloxacin, clarithromycin, erytromycin, trimethoprim-sulfamethoxazol
Antivirotika	amantadin, foscarnet
Antiparazitika	chlorochin, pentamidin
Antimykotika	fluconazol, ketoconazol

Ostatní léky	fenylefrin, tacrolimus, tamoxifen
--------------	-----------------------------------

Ve většině případů léky ovlivňují kanál hERG (KCNH2) na chromozomu 12 (odpovídá tedy získanému syndromu LQT2).

### Patofyziologie a klinická biochemie

Hodnoty QT intervalu se musí standardizovat na srdeční frekvenci 60/min pomocí Bazettovy rovnice (korigovaný QT se označuje jako QTc, tabulka 4).

Korekce se provádí podle vztahu  $QTc = QT/RR^{1/2}$ , kde QT je aktuální délka QT intervalu (s), RR je RR interval (s) a QTc je rovněž v sekundách.

**Tabulka 4: Cut-off hodnoty standardizovaného QT intervalu (QTc, korigovaný QT interval)**

Hodnocení QTc intervalu	Dospělí muži	Dospělé ženy
Normální	do 430 ms	do 450 ms
Hraniční	431 – 450 ms	451 – 470 ms
Prodloužený	nad 450 ms	nad 470 ms

### Klinický obraz

Projeví se obvykle až jako závažná komorová tachyarytmie, synkopa nebo náhlá srdeční smrt. Pokud se pátrá u příbuzných, nalezne se prodloužené QT na EKG. Vlastní záchvat tachyarytmie se projevuje jako komorová fibrilace nebo EKG obraz torsades de pointes. U LQT4 (Sick sinus syndrome with bradycardia) se dysfunkce sinu projeví jako sinusová bradykardie a atrální fibrilace.

Časté rizikové faktory pro rozvoj torsades de pointes po léčbě s rizikem prodloužení QT intervalu zahrnují ženské pohlaví, preexistující srdeční onemocnění (hypertrofie myokardu, chronické srdeční selhání, kardiomyopatie), hypokalémii, hypokalciémii, hypomagnezémii, vysoké koncentrace vyvolávajícího léčiva (porucha metabolismu nebo nadměrné dávky) a současné použití alespoň 2 léků prodlužujících QT interval. Méně časté rizikové faktory jsou bradykardie, používání diuretik, anamnéza kongenitálního prodloužení QT intervalu (dědičnost je většinou autosomálně dominantní), prodloužení QT intervalu za bazálních podmínek a genetické varianty (polymorfismus, mutace).

### Laboratorní vyšetření

Prodloužení intervalu QTc na EKG (po korekci na srdeční frekvenci, tedy QTc) nad 450 ms u mužů, resp. 470 ms u žen. Hodnoty se mohou zvyšovat až nad 550 nebo 600 ms. V laboratorním vyšetření je nutné stanovit kalémii, kalcémii a magnezémii. Je nutné vyloučit falešně normální kalémii při hemolýze vzorku nebo rozpadu trombocytů, která hypokalémii může maskovat. Kalcémii je nutné posuzovat po korekci na albumin, méně praktickou variantou je hodnocení přímo změřené koncentrace ionizovaného kalcia. Magnezémie je jen hrubým obrazem možného deficitu magnezia v organismu. Skóre pro diagnostiku LQTS se určuje podle tabulky 5, kde se přiřazují body ve třech oblastech: EKB, klinická anamnéza a rodinná anamnéza. Podle počtu bodů se hodnotí pravděpodobnost LQTS (do 1 bodu = nízká pravděpodobnost syndromu dlouhého QT, 2 – 3 body = střední pravděpodobnost LQTS, 4 a více body = vysoká pravděpodobnost LQTS).

**Tabulka 5: Skóre hodnocení pravděpodobnosti syndromu dlouhého QT syndromu**

1. EKG <sup>1</sup>		
A. QTc <sup>2</sup>	480 a více ms	3
	460 – 470 ms	2
	450 (muži) ms	1
B. Torsades de pointes <sup>3</sup>		2
C. Alternans T vlny		1
D. Dvoudvrcholová T vlna ve 3 svodech		1
E. Snížená tepová frekvence ve vztahu k věku <sup>4</sup>		0,5

## 2. Klinická anamnéza

A. Synkopa <sup>3</sup>	při stresu	2
	bez stresu	1
B. Kongenitální hluchota		0,5
<b>3. Rodinná anamnéza<sup>5</sup></b>		
A. Rodinní příslušníci s definitivní diagnózou LQTS <sup>6</sup>		1
B. Nevysvětlené náhlé srdeční smrti u osob pod 30 let mezi nejbližšími rodinnými příslušníky		0,5

### Vysvětlivky

<sup>1</sup> za předpokladu, že se nepodávají léky prodlužující QT interval

<sup>2</sup> korekce podle Bazettovy rovnice ( $QT1 = QT/RR1/2$ )

<sup>3</sup> vzájemně se vylučující

<sup>4</sup> klidová tepová frekvence pod druhým percentilem pro daný věk

<sup>5</sup> stejný člen rodiny se nemůže počítat mezi A a B

<sup>6</sup> Definitivní diagnóza LQTS se definována skórem nad 4

## Diferenciální diagnostika

Protože léků vyvolávajících syndrom dlouhého, QT, torsades de pointes nebo náhlou srdeční smrt je celá řada, existují informační databáze dostupné na internetu ([www.QTdrugs.org](http://www.QTdrugs.org), [www.torsades.org](http://www.torsades.org), [www.QTsyndrome.ch](http://www.QTsyndrome.ch)).

## Terapie

Všechny symptomatické pacienty je nutné léčit, při podezření na genetickou poruchu je nutno vyšetřit rodinné příslušníky (dědičnost je obvykle autosomálně dominantní). Pokud se jedná o iatrogenní příčinu, je nutné vysadit příslušný lék. Lékem volby jsou betablokátory Aplikace 1 – 2 g MgSO<sub>4</sub> i.v. případně opakovaně, úprava kalémie s ohledem na pH (k hodnotám 4,0 až 4,5 mmol/l při fyziologickém

pH), při výskytu komorové tachyarytmie typu torsades de pointes dočasná kardiostimulace, případně implantace ICD (implantabilní kardioverter-defibrilátor), ale v terapii betablokátory se pokračuje. Pokud pacienti neodpovídají na betablokátory, lze použít levostrannou torakální sympatektomii. Betablokátory se podávají i u asymptomatických pacientů od věku 40 let.

## 2. SYNDROM KRÁTKÉHO QT (KONGENITÁLNÍ)

### Etiologie a patogeneze

Syndrom s heterogenním genetickým základem (SQT1-3) postihující různé iontové kanály, ale s podobným klinickým průběhem (tabulka 6).

Tabulka 6: Typy syndromu krátkého QT

Typ, OMIM	kanál	OMIM kanálu	lokus	dědičnost
SQT1, 609620	KCNH2	152427	12p11.1, 7q35-q36	pravděpodobně AD
SQT2, 609621	KCNQ1	607542	11p15.5	?
SQT3, 609622	KCNJ2	600681	17q23.1-q24.2	?

## Patofyziologie, klinická biochemie a klinika

Projevuje se jako palpitace, synkopy, atriální nebo komorová fibrilace, náhlá srdeční smrt. Zkrácení QT na EKG (po korekci na srdeční frekvenci, tedy QTc) mezi 260 až 320 ms. Léčí se pomocí implantace ICD (implantabilní kardioverter-defibrilátor), farmakologická léčba propafenonem.

## 3. PERIODICKÉ SVALOVÉ PARALÝZY

**Hypokalemická periodická svalová paralýza** je onemocnění projevující se jako slabost svalů v klidu po námaze. Rozlišují se primární (tabulka 7) a sekundární formy. Postiženy jsou jednotlivé svaly, svalové skupiny nebo je postižení difúzní. Pokud je postiženo dýchací svalstvo, může ohrožovat život. Ataka svalové slabosti je provázána hypokálií, kterou může vyprovokovat přesun kalia do buněk, například

- pokrm s vysokým obsahem sacharidů,
- stress,
- odpočinek po zátěži (změna z katabolického do anabolického stavu)
- aplikace inzulínu,
- aplikace noradrenalinu.

Kalémie při záchvatu může klesnout ke koncentracím 1,5 – 2,5 mmol/l, současně je hypomagnezémie a/nebo hypofosforémie. Na rozdíl od hyperkalemické periodické paralýzy je záchvat svalové slabosti delší, trvá 6 hodin až 2 dny. Jedná se o familiární a sporadické onemocnění.

**Tabulka 7: Primární hypokalemické periodické paralýzy**

Onemocnění	Hypokalemická periodická svalová paralýza			Tyrotoxická periodická svalová paralýza	
OMIM	170400			188580	
Mutace genu	CACNA1S (OMIM 114208)	SCN4A (OMIM 603967)	KCNE3 (OMIM 604433)	KCNE3 (OMIM 604433)	CACNA1S (OMIM 114208)

Mezi příčiny sekundární hypokalemické periodické paralýzy se počítá primární hypoaldosteronismus (Connův syndrom), renální tubulární acidóza (OMIM 179800, 267200), hyperplazie juxtaglomerulárního aparátu (Bartterův syndrom), alkoholismus, diuretika, kortikoidy a jiné léky, otrava bariem z kontaminované potravy.

Diagnosticky se uplatní anamnéza rodinného postižení, stanovení hypokalémie v záchvatu a rychlý ústup potíží při terapeuticky dosažené normalizace kalémie. Je-li dokumentována hypokalémie, spočívá terapie v přívodu draselného kationtu per os v množství 60 až 120, případně 180 mmol. Tato dávka má zvýšit svalovou sílu do 20 minut. U tyrotoxické formy je potřebné dosažení eutyroidního stavu. Dále lze podávat betablokátory, preventivně suplementovat kalium, event. aplikovat kalium-šetřící diuretika a dietu s nižším obsahem sacharidů.

Varianta tyrotoxické svalové paralýzy je komplikována zvýšenou citlivostí na katecholaminy a současným ovlivněním Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPázy (vystupňovaná činnost) a tedy sklonem ke vstupu kalia do buněk. Polymorfismus vede ke zvýšené náchylnosti k tyrotoxické periodické paralýze.

Primární hypokalemické periodické paralýzy shrnuje tabulka 7.

**Hyperkalemické periodické svalové paralýzy** jsou skupinou familiárních onemocnění, charakterizovaných svalovou slabostí nebo paralýzou. U většiny pacientů jsou myotonické příznaky vyprovokované chladem. Vyvolávajícími faktory jsou

- odpočinek po zátěži,
- podání kalia.

Hyperkalémie je v rozsahu do 5,5 mmol/l, výjimečně více. Současně s rozvojem hyperkalémie klesá natrémie vlivem přesunu sodného kationtu do buněk (společně s vodou, takže lze zachytit hemokoncentraci).

**Primární hyper(normo)kalemické periodické paralýzy** shrnuje tabulka 8.

**Tabulka 8: Primární hyper- a normokalemické periodické svalové paralýzy**

Onemocnění	Hyperkalemická periodická paralýza	Normokalemická periodická paralýza	Kalíem indukovaná myotonie	Paramyotonia congenita (Paralysis periodica paramyotonia, kalium-senzitivní)	Myastenický syndrom	Long QT syndrom 7
OMIM	170500	170600	608390	168300	603967.0018	170390
Mutace genu	SCN4A (OMIM 603967)	SCN4A (OMIM 603967)	SCN4A (OMIM 603967)	SCN4A (OMIM 603967)	SCN4A (OMIM 603967)	KCNJ2 (OMIM 600681)

Kalium-senzitivní poruchy jsou lokalizovány na alfa podjednotce sodíkového kanálu, 17q („Sodium channel disease“). U hyperkalemické periodické paralýzy je překryv fenotypu s OMIM 168300 a 608390, jedná se o familiární sporadické onemocnění. U normokalemické periodické paralýzy je vyvolávajícím faktorem podání kalia. Kaliem indukovaná myotonie má překryv fenotypu s OMIM 170500 a 168300. Zcela odlišné onemocnění od Myotonia congenita Thomsenova nebo Beckerova typu (OMIM 160800 nebo 255700, AD nebo AR, mutace svalového chloridového kanálu CLCN1, OMIM 118425). U paramyotonia congetita je překryv fenotypu s OMIM 170500 a 608390. Pro myastenický syndrom je charakteristická respirační a bulbární paralýza od narození, generalizovaná slabost. Syndrom dlouhého QT 7 (Andersonova kardiodyrytmická periodická paralýza) je asociován s kardiálními arytmiemi (Andersonův syndrom).

Mezi příčiny sekundárních hyperkalemických periodických svalových paralýz se počítá nadměrný přívod kalia potravou, podávání kalium-šetřících diuretik, hyporeninemický hypoaldosteronizmus (PHA2, OMIM 145260, dále diabetes, jiná onemocnění ledvin, sekundárně při podávání indometacinu, ibuprofenu), Addisonova choroba, chronické selhání ledvin, izolovaný deficit aldosteronu, chronická léčba heparinem a rabdomyolýza (v rámci McArdleho syndromu).

Mezi příčiny sekundárních normokalemických svalových paralýz se počítají guanidin, spánková paralýza, myastenia gravis, sclerosis multiplex, Lambertův-Eatonův syndrom (LEMS), tranzitorní ischemický atak.

Diagnosticky je kromě rodinné anamnézy typická svalová slabost až paralýza s hyperkalemií během záchvatu. Ataka je kratší, trvá 1 až 2 hodiny. Terapie spočívá v podání beta-adrenergních agonistů, preventivně dieta s nižším (resp. vyrovnaným) obsahem kalia, více sacharidů v jídle, podávání thiazidů nebo fludrokortizonu.

## ZÁVĚRY

Syndrom dlouhého QT je geneticky podmíněný nebo získaný syndrom charakterizovaný prodloužením QT intervalu na EKG. Příčinou je buď mutace genů pro iontové kanály myokardu nebo vyřazení kanálu farmakologicky. Hlavní příznaky syndromu dlouhého QT (kromě prodlouženého korigovaného QT k tepové frekvenci) jsou synkopy a náhlá úmrtí. Léků prodloužujících QT interval je celá řada a jsou z řady terapeutických oblastí (antiarytmika, antibiotika, chemoterapeutika, antimykotika, antihistaminika, psychofarmaka a další). Syndrom krátkého QT je představován skupinou poruch iontových kanálů myokardu s rizikem tachyarytmií, palpitací, fibrilací síní a komor a náhlého úmrtí. Periodické svalové paralýzy jsou obvykle spojeny s poruchou metabolismu draselného kationtu, mají řadu různých vyvolávajících faktorů. Monitorování vnitřního prostředí (především kalémie) může pomoci při diferenciální diagnóze. Velmi důležitou roli u všech zmíněných poruch hraje anamnéza – rozbor farmakoterapie, rodinné anamnézy i průběhu onemocnění.

*Článek je upravenou kapitolou z připravované publikace Vnitřní prostředí (Antonín Jabor a kolektiv, Grada, 2008).*

Literatura u autora.