

Torsión de puntas en una paciente con síndrome de QT largo congénito durante el puerperio: Presentación de un caso

Dr. Roger Ravelo Dopico , Dr. Máximo L. Silva Gutiérrez, Dr. Gerardo Medina Rivero, Dra. Liz O. Cruz Rodríguez, Dra. Yoanis Cárdenas Fernández, Dra. Pedro Yunez Saab y Dra. Eliset Valdés Carrazana

Servicio de Cardiología, Hospital Militar Central Dr. Carlos J. Finlay. Marianao, La Habana, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 5 de mayo de 2019
Aceptado: 5 de junio de 2019

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Imágenes

Las imágenes de exámenes complementarios se muestran con el consentimiento de la paciente.

Abreviaturas

AVM: arritmias ventriculares malignas
DAI: desfibrilador automático implantable
ECG: electrocardiograma
MSC: muerte súbita cardíaca
SQTL: síndrome de QT largo
TdP: torsión de puntas

✉ R Ravelo Dopico
Hospital Militar Dr. Carlos J. Finlay.
Avenida 31 y 114
Marianao CP 11400. La Habana, Cuba.
Correos electrónicos:
girazon0402@gmail.com

RESUMEN

El síndrome de QT largo congénito es una enfermedad eléctrica primaria del corazón que predispone a la ocurrencia de arritmias ventriculares malignas. Se traduce en una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma y la torsión de puntas es la arritmia que ocasiona síncope y, en ocasiones, muerte súbita. El embarazo y el puerperio aumentan la incidencia de estos eventos. Se presenta el caso de una puérpera afectada que presentó crisis de ansiedad y desmayos interpretados como psicógenos. Se documentó torsión de puntas sin respuesta a los fármacos antiarrítmicos disponibles y se trasladó al centro de referencia (Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular), donde se aumentó la frecuencia de estimulación del marcapasos y, posteriormente, se implantó un desfibrilador automático. Se trata de un caso infrecuente que constituyó un verdadero reto en el tratamiento integral y emergente, todo lo cual posibilitó la supervivencia de la paciente.

Palabras clave: Síndrome de QT largo congénito, Torsión de puntas, Muerte súbita cardíaca, Puerperio

Torsades de pointes in a patient with congenital long QT syndrome during the puerperium: Case report

ABSTRACT

Congenital long QT syndrome is a primary electrical disorder of the heart which predisposes to the occurrence of malignant ventricular arrhythmias. It is characterized by a prolongation of the QT interval on the electrocardiogram and the torsade de pointes is the main associated arrhythmia, resulting in syncope and sudden cardiac death. Pregnancy and puerperium increase the incidence of those events. We present the case of a patient who suffered from this disorder, and during the post-delivery period, she had events of faint and anxiety interpreted as psychogenic. Torsades de pointes without response to the available antiarrhythmic drugs was documented and she was transferred to the reference center (Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular), where the pacemaker stimulation frequency was increased and, subsequently, an implantable cardioverter defibrillator was implanted. This is an infrequent case that was a real challenge for the comprehensive and emergent treatment, all of which enabled the survival of the patient.

Keywords: Congenital long QT syndrome, Torsades de pointes, Sudden cardiac death, Puerperium

INTRODUCCIÓN

El síndrome de QT largo (SQTL) congénito es una enfermedad caracterizada por una alteración de la repolarización ventricular, que se traduce al electrocardiograma (ECG) de superficie como una prolongación del intervalo QT¹. Es considerado como una enfermedad de los canales iónicos responsables del potencial de acción de las células cardíacas y tiene una presentación clínica variable que va desde el síncope hasta la parada cardíaca abortada secundaria a arritmias ventriculares malignas (AVM) o la muerte súbita cardíaca (MSC)². Los canales iónicos transmembrana se afectan producto a mutaciones en los genes que codifican su síntesis proteica, lo que produce aceleraciones o retardos en su fisiología^{1,2}.

En 1957, Jervell y Lange-Nielsen³, describieron la primera familia con SQTL congénito, en niños con sordera bilateral, síncope recurrentes, MSC y QT prolongado; este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. Por su parte, Romano⁴ y Ward⁵, describieron, años más tarde, una forma familiar más común, con clínica similar, pero sin sordera, que se trasmite con un patrón de herencia autosómico dominante. En los últimos años se ha conocido que no siempre se trata de mutaciones de genes aislados, sino que se producen alteraciones múltiples que siguen patrones genéticos complejos que originan polimorfismos responsables de expresiones fenotípicas diversas de la enfermedad².

Se estima que su prevalencia oscile en cifras entre 1:2000 y 1:20000 habitantes, respectivamente, di-

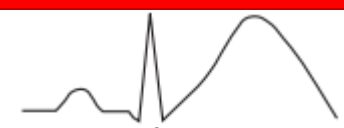
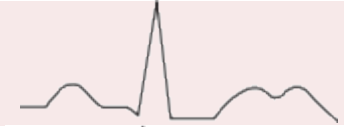
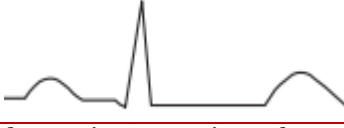
diferencia que puede ser el resultado de las limitaciones en el diagnóstico y la incidencia de formas ocultas y mixtas^{1,2}.

Se han descrito más de 700 mutaciones en 13 genes que identifican a 13 tipos de SQTL congénito. A pesar del desarrollo de la genética y de la creciente identificación de nuevos subtipos, más del 75% de las mutaciones se concentran en 3 genes principales: KCNQ1 (SQTL1), KCNQ2 (SQTL2) y SCN5A (SQTL3) que se encuentran bien estudiados desde el punto de vista clínico-electrofisiológico. El resto de los SQTL son muy raros y los informes en la literatura, casi anecdóticos⁶.

El SQTL congénito tipo 1 es el más frecuente, debido a mutaciones del gen que codifica la subunidad α de las corrientes lentas en los canales de potasio (I_{Ks}) por lo que hay pérdida en la función de este canal; las AVM se relacionan con los ejercicios y el estrés físico o emocional (**Tabla 1**)^{6,7}. Esta relación con el estrés y la descarga adrenérgica determina su respuesta favorable a los betabloqueadores y la menor necesidad de acudir a terapias más agresivas, como el desfibrilador automático implantable (DAI). El ECG muestra además de intervalo QTc ≥ 460 mseg en la mujer y QTc ≥ 450 mseg en el hombre, y ondas T de base ancha^{1,6,7}.

Las mutaciones del también llamado gen HERG son responsables del SQTL congénito tipo 2 y las segundas en prevalencia, codifican las subunidades α de las corrientes rápidas de potasio (I_{Kr}). Las AVM se manifiestan con los estímulos auditivos (timbres o alarmas) y debutan, especialmente, en el período posparto. Hasta el 50 o 60% de las AVM pueden apa-

Tabla 1. Principales características del síndrome de QT largo congénito.

STQL-C	Corriente	Incidencia	Patrón en el electrocardiograma	Desencadenantes
Tipo 1	Potasio (I_{Ks}) ↑	30 – 35%		Ejercicio (68%) Emociones (14%) Sueño, descanso (9%)
Tipo 2	Potasio (I_{Kr}) ↑	25 – 30%		Ejercicio (29%) Emociones (49%) Sueño, descanso (22%)
Tipo 3	Sodio (I_{Na}) ↓	5 – 10%		Ejercicio (4%) Emociones (12%) Sueño, descanso (64%)

I_{Kr} , corrientes rápidas de la subunidad α de los canales de potasio; I_{Ks} , corrientes lentas de la subunidad α de los canales de potasio; I_{Na} , canal de sodio; SQTL-C, síndrome de QT largo congénito.

Modificada de Medeiros-Domingo et al⁷. Rev Esp Cardiol. 2007;60(7):739-52.

recer antes de los 40 años, con una incidencia anual de MSC de 0,6%. En el ECG (**Tabla 1**) se pueden encontrar ondas T de poca amplitud, que pueden estar melladas, con muesca o bifásicas⁶.

Las mutaciones del gen SCN5A, el menos prevalente, origina el SQTl congénito tipo 3 que se relaciona con el incremento del sodio intracelular (I_{Na}). El reposo, el sueño o las frecuencias cardíacas lentas, desencadenan los eventos y su letalidad es mayor, con una elevada incidencia de MSC y poca respuesta a los betabloqueadores. El segmento ST tiene una larga línea isoelectrónica (**Tabla 1**), con una T de base estrecha^{6,8}.

La prolongación del intervalo QT se asocia con un aumento de la refractariedad y la aparición de los pospotenciales desencadenantes de AVM; sin embargo, la heterogeneidad de la repolarización expresada por el incremento de la dispersión del QT ha sido identificada como el principal sustrato arritmogénico de esta canalopatía^{1,3,6,8}.

La torsión de puntas (TdP) es la taquicardia ventricular polimórfica más frecuentemente asociada, y es la responsable de los cuadros sincopales y de la degeneración en fibrilación ventricular que ocasiona la MSC de estos pacientes¹⁻⁸.

El embarazo y el puerperio constituyen eventos fisiológicos en la vida de una mujer y, a su vez, es un período de tiempo crítico para las afectadas por estas mutaciones como es el caso del SQTl congénito tipo 2⁹. Todo ello dado por el papel de las fluctuaciones hormonales posparto (altos niveles de estrógeno y progesterona), los cuales intervienen en la fisiología de los canales iónicos de los miocardiocitos, asociados a la fatiga, privación de sueño, estrés y ruido (llanto del niño) como posibles desencadenantes de la TdP durante el puerperio, incluso hasta nueve meses tras el parto, según se informa en la bibliografía^{10,11}. A pesar de su baja incidencia, es fuente de preocupación el bienestar del binomio madre-feto o madre-hijo, y es polémica la actuación multidisciplinaria que incluye el asesoramiento genético –a madres ya diagnosticadas o con antecedentes patológicos personales fuertes de primera línea–, así como la inclusión o el mantenimiento del tratamiento con betabloqueadores durante el embarazo y puerperio, los que han demostrado disminuir la incidencia de AVM y MSC^{11,12}.

Se presenta la situación de una joven madre de 3 hijos, con antecedentes de SQTl congénito conocido desde la infancia, que durante el segundo mes posparto de su último hijo, presentó episodios recurrentes de palpitaciones y desmayos, y fue posi-

ble documentar una TdP refractaria al tratamiento médico inicial. Se trata del primer caso de este tipo atendido en nuestro centro que constituyó un verdadero desafío en el tratamiento de esta infrecuente situación clínica.

CASO CLÍNICO

Mujer de 25 años de edad con antecedentes de asma bronquial y de SQTl congénito, diagnosticado a los 7 años de edad. En aquel entonces llevó tratamiento con propranolol y se le implantó un marcapasos auricular (AAI) en el Cardiocentro Pediátrico Willian Soler. Al cumplir la mayoría de edad se trasladó su atención al Servicio de Arritmias del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (ICCCV) de La Habana, Cuba, y a los 15 años de edad le suspendieron el tratamiento con betabloqueadores pues, supuestamente, debutó con asma bronquial y su evolución fue favorable durante los años posteriores, incluso en los dos primeros embarazos y partos.

La paciente llevó seguimiento por el Grupo Nacional de Atención a las Gestantes con cardiopatías y el generador del marcapasos fue cambiado en 2 ocasiones (última vez en abril de 2018). En esta ocasión, cuando llevaba 2 meses de recién parida de su tercer hijo, comenzó a presentar episodios de malestar general, palpitaciones fuertes y visión borrosa en determinados momentos, sobretudo cuando lactaba a su bebé. Jamás había experimentado tales síntomas. Se recibió en el Servicio de Urgencias con irritabilidad y sudorosa, sus signos vitales eran normales y en el ECG se apreció un ritmo propio (espontáneo) a 62 latidos por minuto, alternando con ritmo de marcapasos con estimulación atrial (**Figura, Panel A**), y el QTc prolongado conocido (QTc = 500 mseg). Tras 2 horas de observación la paciente refirió nuevamente el malestar y se documentó en el monitor extrasistolia bigeminada frecuente, con episodios de TdP (**Figura, Panel B**), autolimitadas al inicio, que fueron haciéndose más frecuentes y duraderas durante toda la noche. En la **tabla 2** se muestran algunos resultados del hemograma y la hemoquímica.

Conducta tomada

Fue necesario su ingreso en cuidados intensivos, se llevó a cabo sedación superficial con midazolán endovenoso para limitar la ansiedad y se corrigió el potasio por vena central en una hora. Se utilizó isoprenalina a razón de 0,07 mcg/kg/min, lo que produ-

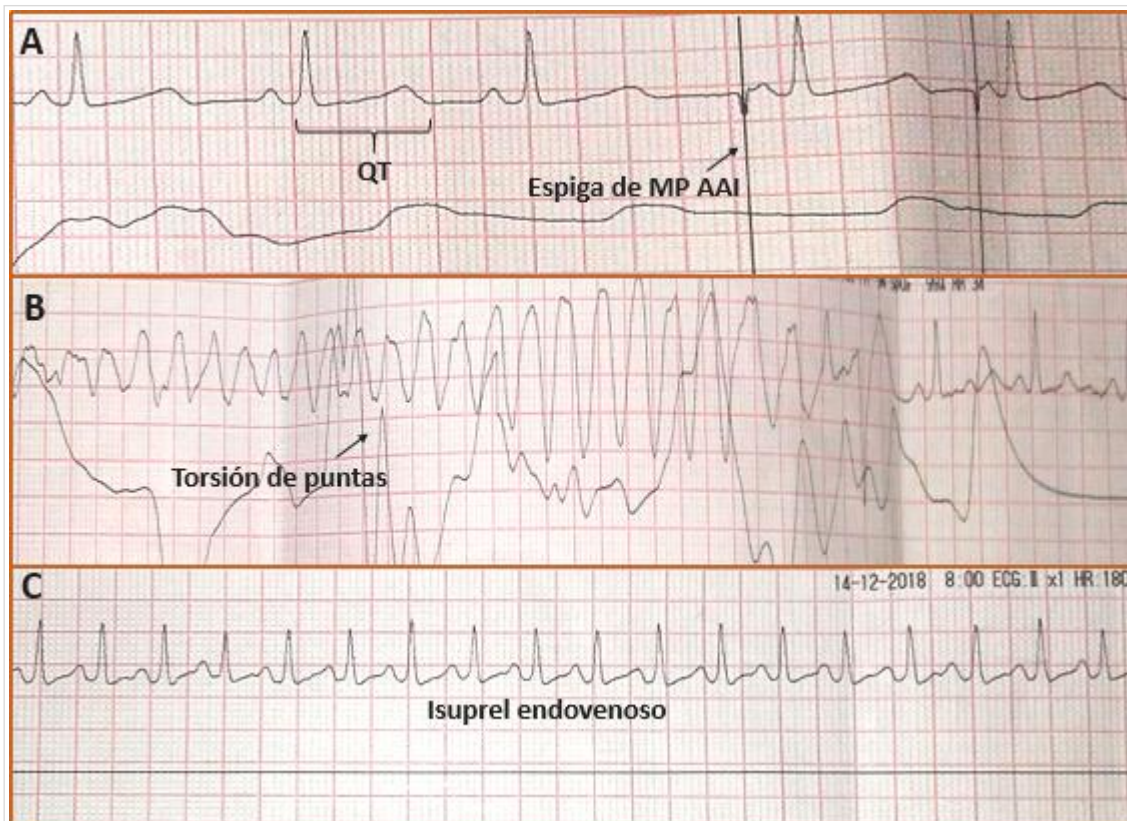


Figura. Segmentos de la secuencia electrocardiográfica realizada durante el ingreso hospitalario. **A.** Se aprecia el ritmo sinusal con QTc prolongado, que alterna con ritmo electroestimulado por marcapasos AAI. **B.** Evento de torsión de puntas (taquicardia polimórfica, con QRS ancho irregular, sin P visible, a 300 latidos por minuto) que se autolimita espontáneamente. **C.** Taquicardia supraventricular (fibrilación vs. taquicardia auricular) desencadenada por la infusión de isoprenalina. MP, marcapasos.

Tabla 2. Resultados de algunos parámetros hemáticos.

Parámetro	Valor
Potasio	3,01 mEq/L
Sodio	140 mEq/L
Cloro	110 mEq/L
Hemoglobina	110 g/L
Leucograma	8,9 x 10 ⁹ /L
Glucemia	5,6 mmol/l

jo taquiarritmia supraventricular (**Figura, Panel C**); además de 2 gramos endovenosos de sulfato de magnesio. La paciente durante toda la noche, y a pesar de la terapéutica implementada, continuó presentado episodios autolimitados de TdP. Se coordinó con el Servicio de Arritmias y Marcapasos del

ICCCV y se trasladó en ambulancia. En ese centro se reprogramó el marcapasos AAI y al aumentar la frecuencia de estimulación las arritmias cesaron. Se decidió implante de DAI y reincorporar el propranolol, al tener en cuenta que llevaba años libre de síntomas respiratorios. Una semana después se egresó estable y asintomática. Actualmente, a 6 meses del suceso, la paciente se mantiene libre de síntomas.

COMENTARIOS

Varios autores^{1,10,11} han informado que el riesgo de presentar AVM durante el embarazo es reducido dados los cambios fisiológicos que disminuyen estos eventos, como el aumento de la frecuencia cardíaca –particularmente durante el tercer trimestre–, pues este fenómeno puede ser protector especialmente en pacientes que presentan una prolongación im-

portante del QTc a frecuencias cardíacas bajas. El genotipo de SQT2 es el más peligroso, comparado con el resto de los genotipos^{1,10,11}. Mientras que durante los nueve meses posteriores al parto existe 2,7 veces más riesgo de experimentar eventos cardíacos arrítmicos, este se puede disminuir considerablemente con el uso de betabloqueadores^{9,10,12}. Hecho que se explica porque, tras el parto, hay una serie de cambios fisiológicos circulatorios, hemodinámicos y neuroendocrinos que favorecen la distorsión de la función canalicular del miocardiocito¹³.

El tratamiento con beta bloqueadores, sobretudo el propranolol, es de elección como tratamiento inicial. Esta práctica contribuye a disminuir ostensiblemente los episodios sincopales por AVM y la MSC en la mayoría de los pacientes. Estos fármacos son importantes para la prevención de eventos durante el embarazo y el posparto, y –contrario a lo que muchos creen– son bien tolerado por los neonatos sin aumento del número de malformaciones o abortos^{12,13}. La estimulación con marcapasos es otra de las opciones con especial indicación en aquellos casos en los que las AVM se asocian a pausas (ciclos cortos-largos-cortos) con intervalos de QTc muy prolongados o asociado a bloqueos cardíacos aurículo-ventriculares¹²⁻¹⁴.

En nuestra paciente el QTc a su llegada era de 500 mseg y, a pesar de que tenía un marcapasos implantado, presentaba arritmias incesantes que, probablemente, se propiciaron y tuvieron recurrencias por la hipocaliemia y la ausencia de betabloqueadores en el tratamiento. Un dato curioso fue su antecedente de asma bronquial, existen informes de asociaciones malignas entre el SQT2 congénito y el asma, lo que confiere un peor pronóstico, quizás debido a trastornos de modulación de los receptores beta a nivel cardíaco y bronquial, condicionados genéticamente^{15,16}. Otro dato interesante es el hecho de que, a pesar de que se conocía del antecedente personal de esta paciente, fue evaluada en 2 centros previos y las crisis fueron atribuidas a causas psicosomáticas vinculadas al parto reciente y a la carga social de esta joven con 3 hijos pequeños, lo cual demuestra que aún hay desconocimiento por parte de muchos médicos de los riesgos e implicaciones mortales de esta enfermedad.

Los antecedentes de paro cardíaco o MSC abortada y la presencia de síncope recurrentes a pesar del tratamiento farmacológico o AVM sostenidas documentadas, constituyen indicación de DAI. Estos dispositivos pueden ser efectivos como prevención primaria en los pacientes con fuerte historia familiar,

intolerancia al tratamiento medicamentoso o QTc \geq 500 ms^{1,17}. Esta paciente fue protegida con el mencionado dispositivo dadas las circunstancias descritas e, incluso, se reincorporaron los betabloqueadores que habían sido suspendidos con indicaciones no muy precisas en el pasado.

En esta paciente no fue posible, como en ningún otro caso en nuestro país, conocer el genotipo del síndrome, lo cual es útil a la hora de estratificar el riesgo. Como se conoce, se trata de estudios muy costosos y que muchas veces no están disponibles en todos los centros a nivel mundial^{14,16}. Se cree que se haya tratado de un SQT2 congénito tipo 2, por su asociación frecuente con los eventos durante el embarazo y el puerperio. Recientemente, Gallardo *et al*¹¹, publicaron una serie de gestantes atendidas en el Servicio Nacional de Cardiopatía y Embarazo de nuestro país. Ellos plantean que durante el embarazo y el puerperio inmediato no hubo complicaciones a pesar de haber casos con QTc muy prolongado, y aceptaron que una posible limitación del estudio sería el hecho de que el seguimiento fue muy corto, a diferencia de otras publicaciones internacionales que reafirman del peligro de AVM hasta nueve meses después del parto^{9,10,12,15}. La paciente en cuestión forma parte de este ejemplo y muy probablemente haya estado incluida en el registro previamente citado, lo cual no hemos podido comprobar.

El mérito fundamental de la presente publicación consiste en señalar que, a pesar de que se trata de una enfermedad rara y –en consecuencia– poco frecuente, este tipo de pacientes puede presentarse en nuestra práctica diaria y debemos estar preparados para hacerle frente a situaciones que, muchas veces, sobrepasan nuestro límite de actuación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zayas Molina R. Actualización sobre el síndrome de QT largo congénito. Rev Cuban Invest Bioméd [Internet]. 2012 [citado 30 Abr 2019];31(2):129-44. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v31n2/ibi01212.pdf>
2. Mizusawa Y, Horie M, Wilde AA. Genetic and clinical advances in congenital long QT syndrome. Circ J. 2014;78(12):2827-33.
3. 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(1):59-68.
4. Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Rare cardi-

- ac arrhythmias of the pediatric age. II. Syncopal attacks due to paroxysmal ventricular fibrillation. (Presentation of 1st case in Italian pediatric literature. Clin Pediatr (Bologna). 1963;45:656-83.
5. Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. J Ir Med Assoc. 1964;54:103-6.
 6. Nakano Y, Shimizu W. Genetics of long-QT syndrome. J Hum Genet. 2016;61(1):51-5.
 7. Medeiros-Domingo A, Iturralde-Torres P, Ackerman MJ. Clínica y genética en el síndrome de QT largo. Rev Esp Cardiol. 2007;60(7):739-52.
 8. Pérez-Riera AR, Barbosa-Barros R, Daminello Raimundo R, da Costa de Rezende Barbosa MP, Esposito Sorpreso IC, de Abreu LC. The congenital long QT syndrome Type 3: An update. Indian Pacing Electrophysiol J. 2018;18(1):25-35.
 9. Rashba EJ, Zareba W, Moss AJ, Hall WJ, Robinson J, Locati EH, *et al*. Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. LQTS Investigators. Circulation. 1998;97(5):451-6.
 10. Barcelos AM, Teixeira MA, Maia Mda C, Camanho LE, Assumpção OQ. Síndrome de QT largo y torsades de pointes postparto. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2009 [citado 3 May 2019];93(4):e46-47. Disponible en: http://www.scielo.br/pdf/abc/v93n4/es_22.pdf
 11. Gallardo Y, Puga MV, Román PA, Pérez JE, Vasallo R, Guerra BM. Síndrome de QT largo y embarazo. Experiencia en Cuba. Rev Cuban Cardiol [Internet]. 2018 [citado 3 May 2019];24(2). Disponible en: http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/751/pdf_128
 12. Ishibashi K, Aiba T, Kamiya C, Miyazaki A, Sakaguchi H, Wada M, *et al*. Arrhythmia risk and β -blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. Heart. 2017;103(17):1374-9.
 13. Schwartz PJ, Dagradi F, Castelletti S. Evolution in managing long QT syndrome: From registries to centers of excellence. J Am Coll Cardiol. 2017;70(4):463-5.
 14. Wilde AA, Moss AJ, Kaufman ES, Shimizu W, Peterson DR, Benhorin J, *et al*. Clinical aspects of type 3 Long-QT Syndrome: An International Multicenter Study. Circulation. 2016;134(12):872-82.
 15. Thottathil P, Acharya J, Moss AJ, Jons C, McNitt S, Goldenberg I, *et al*. Risk of cardiac events in patients with asthma and long-QT syndrome treated with β_2 -agonists. Am J Cardiol. 2008;102(7): 871-4.
 16. Mathias A, Moss AJ, Lopes CM, Barsheshet A, McNitt S, Zareba W, *et al*. Prognostic implications of mutation-specific QTc standard deviation in congenital long QT syndrome. Heart Rhythm. 2013;10(5):720-5.
 17. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, *et al*. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de pacientes con arritmias ventriculares y prevención de la muerte súbita cardiaca. Rev Esp Cardiol. 2016;69(2):176.e1-e77.

Torsades de pointes in a patient with congenital long QT syndrome during the puerperium: Case report

Roger Ravelo Dopico , MD; Máximo L. Silva Gutiérrez, MD; Gerardo Medina Rivero, MD; Liz O. Cruz Rodríguez, MD; Yoanis Cárdenas Fernández, MD; Pedro Yunez Saab, MD; and Eliset Valdés Carrazana, MD

Department of Cardiology, Hospital Militar Central Dr. Carlos J. Finlay. Marianao, Havana, Cuba.

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Received: May 5, 2019

Accepted: June 5, 2019

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Figures

Images from complementary tests are shown with patient's consent.

Abbreviations

ECG: Electrocardiogram

ICD: Implantable cardioverter-defibrillator

LQTS: Long QT syndrome

MVA: Malignant ventricular arrhythmias

SCD: Sudden cardiac death

TdP: Torsades de pointes

ABSTRACT

Congenital long QT syndrome is a primary electrical disorder of the heart which predisposes to the occurrence of malignant ventricular arrhythmias. It is characterized by a prolongation of the QT interval on the electrocardiogram and the torsade de pointes is the main associated arrhythmia, resulting in syncope and sudden cardiac death. Pregnancy and puerperium increase the incidence of those events. We present the case of a patient who suffered from this disorder, and during the post-delivery period, she had events of faint and anxiety interpreted as psychogenic. Torsades de pointes without response to the available antiarrhythmic drugs was documented and she was transferred to the reference center (*Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*), where the pacemaker stimulation frequency was increased and, subsequently, an implantable cardioverter-defibrillator was implanted. This is an infrequent case that was a real challenge for the comprehensive and emergent treatment, all of which enabled the survival of the patient.

Keywords: Congenital long QT syndrome, Torsades de pointes, Sudden cardiac death, Puerperium

Torsión de puntas en una paciente con síndrome de QT largo congénito durante el puerperio: Presentación de un caso

RESUMEN

El síndrome de QT largo congénito es una enfermedad eléctrica primaria del corazón que predispone a la ocurrencia de arritmias ventriculares malignas. Se traduce en una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma y la torsión de puntas es la arritmia que ocasiona síncope y, en ocasiones, muerte súbita. El embarazo y el puerperio aumentan la incidencia de estos eventos. Se presenta el caso de una puérpera afectada que presentó crisis de ansiedad y desmayos interpretados como psicógenos. Se documentó torsión de puntas sin respuesta a los fármacos antiarrítmicos disponibles y se trasladó al centro de referencia (*Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*), donde se aumentó la frecuencia de estimulación del marcapasos y, posteriormente, se implantó un desfibrilador automático. Se trata de un caso infrecuente que constituyó un verdadero reto en el tratamiento integral y emergente, todo lo cual posibilitó la supervivencia de la paciente.

Palabras clave: Síndrome de QT largo congénito, Torsión de puntas, Muerte súbita cardíaca, Puerperio

✉ R Ravelo Dopico
Hospital Militar Dr. Carlos J. Finlay.
Avenida 31 y 114
Marianao CP 11400. La Habana, Cuba.
E-mail address:
girazon0402@gmail.com

INTRODUCTION

Congenital long QT syndrome (LQTS) is considered a disease characterized by a long ventricular repolarization, which translates in the surface electrocardiogram (ECG) as a prolongation of the QT interval¹. It is considered a disease of the ion channels responsible for the action potential of the cardiac cells, and it has a varying clinical presentation, ranging from syncope to the aborted cardiac arrest secondary to malignant ventricular arrhythmias (MVA) or sudden death cardiac (SCD)². Transmembrane ion channels are affected because of mutations in genes encoding their protein synthesis, which produces accelerations or delays in their physiology^{1,2}.

In 1957, Jervell and Lange-Nielsen³, described the first family with congenital LQTS, in children with bilateral deafness, recurrent syncope, SCD and long QT; this disorder has an autosomal recessive inheritance pattern. Meanwhile, Romano⁴ and Ward⁵ described, years later, a more common familiar form, with similar clinical practice, but without deafness, which is transmitted with a pattern of autosomal dominant inheritance. In recent years, it has been confirmed that it is not always about mutations of isolated genes, but multiple genetic alterations that follow complex patterns, which cause several polymorphisms responsible for diverse phenotypic expressions of the disease².

It is estimated that its prevalence oscillates in figures between 1:2 000 and 1:20 000 inhabitants, respectively, a difference that may be the result of the limitations in the diagnosis and the incidence of hid




den and mixed forms^{1,2}.

More than 700 mutations in 13 genes have been described, which identify 13 types of congenital LQTS. Despite the development of genetics and the increasing identification of new subtypes, more than 75% of mutations are concentrated in three main genes: KCNQ1 (LQTS1), KCNQ2 (LQTS2) and SCN5A (LQTS3), which are well studied from the clinical-electrophysiological point of view. The rest of the LQTS are very rare and their reports in bibliography, almost anecdotal⁶.

Congenital LQTS type 1 is the most common, due to mutations of the gene encoding the subunit α of the slow currents in the potassium channels (I_{Ks}) thus, there is a loss in the function of this channel; MVAs are related to exercises and physical or emotional stress (**Table 1**)^{6,7}. This relation to stress and adrenergic discharge determines the positive response to beta-blockers and less need to resort to more aggressive therapies, such as the implantable cardioverter-defibrillator (ICD). The ECG also shows QTc interval ≥ 460 msec in women and QTc ≥ 450 msec in men, and broad-based T waves^{1,6,7}.

Mutations of the also called HERG gene are responsible for the congenital LQTS type 2, and the second in prevalence, encoding subunits α of fast potassium currents (I_{Kr}). The MVAs are manifested with auditory stimuli (rings or alarms) and appear, especially, in the postpartum period. Until 50 or 60% of the MVAs may appear before 40 years old, with an annual incidence of SCD of 0.6%. In the ECG (**Table 1**), T waves of small amplitude can be found, which can be notched or biphasic⁶.

Table 1. Main characteristics of congenital long QT syndrome.

C-LQTS	Current	Incidence	Pattern on the electrocardiogram	Triggers
Type 1	Potassium (I_{Ks}) ↑	30 – 35%		Exercise (68%) Emotions (14%) Sleep, rest (9%)
Type 2	Potassium (I_{Kr}) ↑	25 – 30%		Exercise (29%) Emotions (49%) Sleep, rest (22%)
Type 3	Sodium (I_{Na}) ↓	5 – 10%		Exercise (4%) Emotions (12%) Sleep, rest (64%)

c-LQTS, congenital long QT syndrome; I_{Kr} , rapid currents of the α subunit of potassium channels; I_{Ks} , slow currents of the α subunit of potassium channels; I_{Na} , sodium channel.

Modified from Medeiros-Domingo et al⁷. Rev Esp Cardiol. 2007;60(7):739-52.

Mutations of the SCN5A gene, the least prevalent, originate congenital LQTS type 3, that is related to increased intracellular sodium (I_{Na}). Resting, sleeping or the slow heart rates trigger events and its lethality is greater, with a high incidence of SCD. The ST-segment has a long isoelectric line (**Table 1**), with a narrow base^{6,8}.

Prolongation of the QT interval is associated with an increase of refractoriness and post potentials triggers of MVA; however, the heterogeneity of repolarization expressed by the increased dispersion of the QT has been identified as the main arrhythmogenic substrate of this channelopathy^{1,3,6,8}.

Torsades de pointes (TdP) is the more frequently associated polymorphic ventricular tachycardia, and it is responsible for syncope and the degeneration in ventricular fibrillation causing the SCD of these patients¹⁻⁸.

Pregnancy and puerperium are physiological events in the life of a woman and, at the same time, they are a critical period for those affected by these mutations, as in the case of congenital LQTS type 2⁹. All that is given by the role of postpartum hormonal fluctuations (high levels of estrogen and progesterone), which are involved in the physiology of the ion channels of myocytes, associated with nausea, sleep deprivation, stress and noise (child's crying) as possible triggers for TdP during puerperium, even nine months postpartum, according to bibliography^{10,11}. In spite of its low incidence, the welfare of the pairing mother-fetus or mother-child are a source of concern, and multidisciplinary action that includes genetic counseling, -to mothers already diagnosed or with strong personal medical history of first line- as well as the inclusion or keeping the treatment with beta-blockers during pregnancy and puerperium, which have been shown to decrease the incidence of MVA and SCD^{11,12}.

Here we present the case of a young mother of three children, with a history of known congenital LQTS since childhood, that, during the second postpartum month of her last child, presented recurrent events of palpitations and fainting, and a TdP refractory to the initial medical treatment was registered. This is the first case of this type treated in our center, which represented a real challenge in the treatment of this infrequent clinical situation.

CASE REPORT

A 25-years-old woman with history of bronchial asthma and congenital LQTS, diagnosed at the age of 7

years old. At that time, she was oriented a treatment with propranolol and an atrial (AAI) pacemaker was implanted in the *Cardiocentro Pediátrico Willian Soler*. When she reached the adulthood she was moved to the Department of Arrhythmia at the *Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (ICCCV)* in Havana, Cuba, and at 15 years old, the treatment with beta-blockers was suspended, supposedly, because she started to have bronchial asthma and her evolution was favorable during the following years, even in the first two pregnancies and childbirths.

The patient had follow-up by the National Group of Attention to Pregnant Women with heart diseases, and the pacemaker's generator was changed two times (last time on April 2018). This time, after two months of her third childbirth, she began presenting events of general discomfort, strong palpitations and blurred vision at certain times, especially when breastfeeding her baby. She had never experienced such symptoms. She came to the Emergency Department sweaty and with irritability, her vital signs were normal and a suitable rhythm (spontaneous) was confirmed in the ECG at 62 beats per minute, alternating with the pacemaker's rhythm with atrial stimulation (**Figure, Panel A**), and the known long QTc (QTc = 500 msec). After two hours of observation the patient referred again discomfort, and frequent bigeminal premature ventricular contractions were documented in the monitor with events of TdP (**Figure, Panel B**), self-limiting at the beginning, then they were more frequent and lasting throughout the night. In **table 2** are presented some results of the blood cell count and blood chemistry analysis.

Management

Her admission to the intensive care unit was necessary, where a superficial sedation with intravenous midazolam was carried out, to limit the anxiety, as well correcting potassium through central vein in one hour. Isoprenaline at 0.07 mcg/kg/min was used, which produced supraventricular tachyarrhythmia (**Figure, Panel C**); in addition to two intravenous grams of magnesium sulfate. The patient, during all the night, and despite the therapeutic implemented, kept presenting self-limiting episodes of TdP. A coordination with the Department of Arrhythmias and Pacemakers of the ICCCV was made, and she was moved there in ambulance. In that center, the AAI pacemaker was reprogrammed and when increasing the pacing rate, the arrhythmias stopped. An ICD

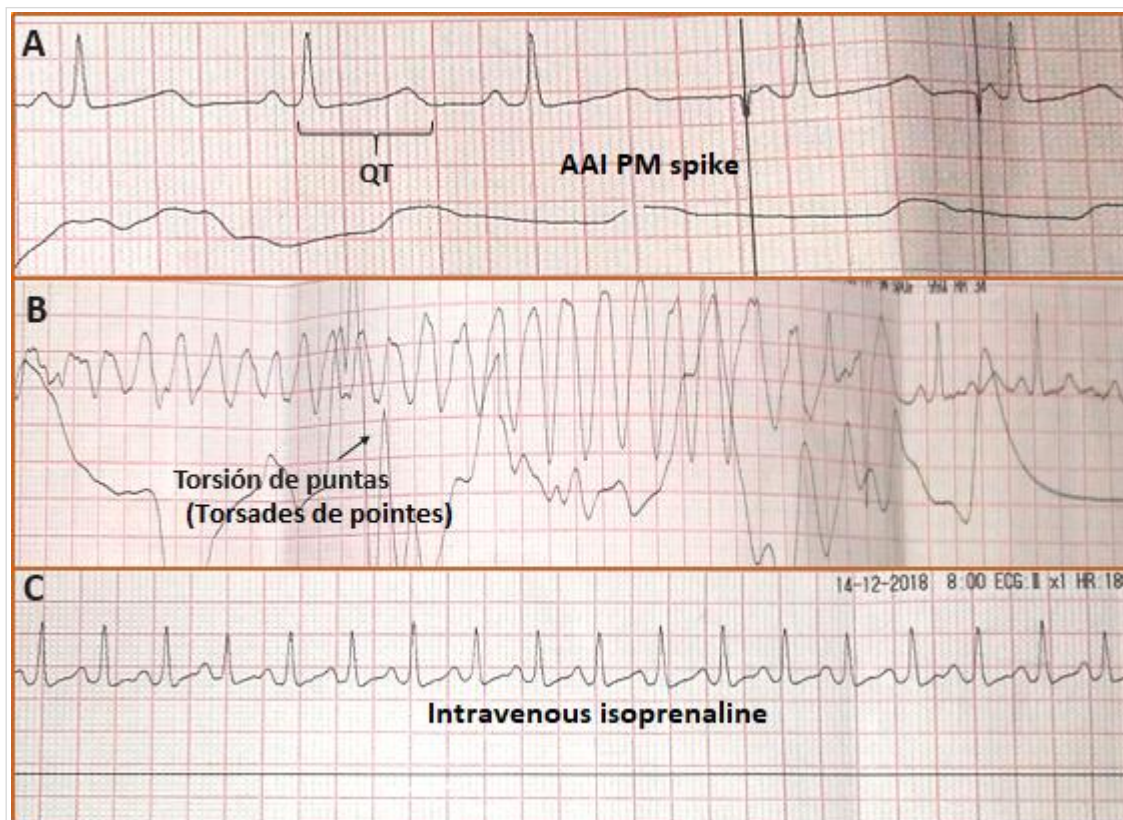


Figure. Segments of the electrocardiographic sequence performed during hospital admission. **A.** Sinus rhythm with prolonged QTc is observed, alternating with rhythm electro-stimulated by AAI pacemaker. **B.** Event of torsades de pointes (polymorphic tachycardia, with wide irregular QRS, without visible P wave, 300 beats per minute) that limits itself spontaneously. **C.** Supraventricular tachycardia (fibrillation vs. atrial tachycardia) triggered by the isoprenaline infusion. PM, pacemaker.

Table 2. Results of some blood parameters.

Parameter	Value
Potassium	3.01 mEq/L
Sodium	140 mEq/L
Chlorine	110 mEq/L
Hemoglobin	110 g/L
Leukogram	$8.9 \times 10^9/L$
Glycemia	5.6 mmol/l

implant was decided and reinstated the propranolol, having in mind that she had been many years without respiratory symptoms. One week later, she was discharged, stable and asymptomatic. Currently, at six months of the event, the patient is symptom free.

COMMENTS

Several authors^{1,10,11} have reported that the risk of MVA during pregnancy is reduced given the physiological changes that decrease these events, such as the increase in heart rate—particularly during the third trimester—because this phenomenon can be protective, especially in patients having a significant prolongation of the QTc at low heart rates. The genotype of LQTS2 is the most dangerous, compared to other genotypes^{1,10,11}. While during the nine months after delivery there is a 2.7 times higher risk of experiencing these arrhythmic events, it can be substantially reduced with the use of beta-blockers^{9,10,12}. This fact takes place because, after childbirth, there are a number of circulation, hemodynamic and neuroendocrine physiological changes favoring the distortion of the ductal function of the myocardiocyte¹³.

Treatment with beta-blockers, especially the pro-

pranolol, is a choice for an initial treatment. This practice helps to significantly reduce syncopal episodes by MVA and SCD in most patients. These drugs are important for the prevention of events during pregnancy and postpartum, and –contrary to what many people believe– they are well tolerated by infants without increasing the number of malformations or abortions^{12,13}. Stimulation in pacemakers is another option with special indication in cases in which the MVAs are associated with breaks (short-long-short cycles) with very long QTc intervals or associated with atrial-ventricular cardiac blocks¹²⁻¹⁴.

In our patient, the QTc on arrival was 500 msec and, although she had a pacemaker implanted, she had constant arrhythmias that probably were recurrent because of the hypokalemia and the absence of beta-blockers in the treatment. A curious fact was her history of bronchial asthma, and there are reports of malignant associations between congenital LQTS and asthma, which confer a worse prognosis, perhaps due to disorders of modulation of beta receptors at the cardiac and bronchial level, genetically conditioned^{15,16}. Another interesting thing is the fact that, although it was known from previous records, this patient was evaluated in two previous centers and the crises were attributed to psychosomatic causes linked to the recent childbirth and social burden of this young woman with three small children, which shows that there is still ignorance from many doctors concerning the deadly risks and implications of this disease.

A history of cardiac arrest or aborted SCD and the presence of recurrent syncope despite documented pharmacological treatment or sustained MVAs represent an indication for ICD. These devices can be effective for primary prevention in patients with a strong family history, intolerance to drug treatment or QTc ≥ 500 ms^{1,17}. This patient was protected with the mentioned device given the described circumstances, even, the suspended beta-blockers with imprecise indications in the past were restarted.

In this patient was not possible, as in any other case in our country, to know the genotype of the syndrome, which is useful for stratifying the risk. As it is well-known, these are very expensive studies and often they are not available in all centers, globally^{14,16}. It is believed that this was the case of congenital LQTS type 2, for its frequent associations with events during pregnancy and puerperium. Recently, Gallardo *et al*¹¹, published a number of pregnant women attended at the National Service of Heart

Disease and Pregnancy of our country. They suggest that, during the pregnancy and the immediate postpartum period, there were no complications despite cases of very long QTc, and they accepted that a possible limitation of the study would be the fact that the follow-up was very short, unlike other international publications reaffirming the danger of MVA up to nine months after childbirth^{9,10,12,15}. This patient is part of this example, and most likely, she was included in the previously mentioned registry; a fact we have not confirmed.

The fundamental merit of the present publication is to note that, although it is a rare disease, –consequently– this type of patients can come to our daily practice and we must be prepared to face situations that, many times, exceed our limit of action.

REFERENCES

1. Zayas Molina R. Actualización sobre el síndrome de QT largo congénito. Rev Cuban Invest Bioméd [Internet]. 2012 [cited 30 Abr 2019];31(2):129-44. Available at: <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v31n2/ibi01212.pdf>
2. Mizusawa Y, Horie M, Wilde AA. Genetic and clinical advances in congenital long QT syndrome. Circ J. 2014;78(12):2827-33.
3. 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(1):59-68.
4. 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. Clin Pediatr (Bologna). 1963;45:656-83.
5. Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. J Ir Med Assoc. 1964;54:103-6.
6. Nakano Y, Shimizu W. Genetics of long-QT syndrome. J Hum Genet. 2016;61(1):51-5.
7. Medeiros-Domingo A, Iturralde-Torres P, Ackerman MJ. Clínica y genética en el síndrome de QT largo. Rev Esp Cardiol. 2007;60(7):739-52.
8. Pérez-Riera AR, Barbosa-Barros R, Daminello Raimundo R, da Costa de Rezende Barbosa MP, Esposito Sorpreso IC, de Abreu LC. The congenital long QT syndrome Type 3: An update. Indian Pacing Electrophysiol J. 2018;18(1):25-35.
9. Rashba EJ, Zareba W, Moss AJ, Hall WJ, Robinson J, Locati EH, *et al*. Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with heredi-

- tary long QT syndrome. LQTS Investigators. *Circulation*. 1998;97(5):451-6.
10. Barcelos AM, Teixeira MA, Maia Mda C, Camanho LE, Assumpção OQ. Síndrome de QT largo y torsades de pointes postparto. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2009 [cited 3 May 2019];93(4):e46-47. Available at: http://www.scielo.br/pdf/abc/v93n4/es_22.pdf
 11. Gallardo Y, Puga MV, Román PA, Pérez JE, Vasallo R, Guerra BM. Síndrome de QT largo y embrazo. Experiencia en Cuba. *Rev Cuban Cardiol* [Internet]. 2018 [cited 3 May 2019];24(2). Available at: http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/751/pdf_128
 12. Ishibashi K, Aiba T, Kamiya C, Miyazaki A, Sakaguchi H, Wada M, *et al*. Arrhythmia risk and β -blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. *Heart*. 2017;103(17):1374-9.
 13. Schwartz PJ, Dagradi F, Castelletti S. Evolution in managing long QT syndrome: From registries to centers of excellence. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(4):463-5.
 14. Wilde AA, Moss AJ, Kaufman ES, Shimizu W, Peterson DR, Benhorin J, *et al*. Clinical aspects of type 3 Long-QT Syndrome: An International Multicenter Study. *Circulation*. 2016;134(12):872-82.
 15. Thottathil P, Acharya J, Moss AJ, Jons C, McNitt S, Goldenberg I, *et al*. Risk of cardiac events in patients with asthma and long-QT syndrome treated with β_2 -agonists. *Am J Cardiol*. 2008;102(7): 871-4.
 16. Mathias A, Moss AJ, Lopes CM, Barsheshet A, McNitt S, Zareba W, *et al*. Prognostic implications of mutation-specific QTc standard deviation in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2013;10(5):720-5.
 17. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, *et al*. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de pacientes con arritmias ventriculares y prevención de la muerte súbita cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(2):176.e1-e77.