

MORTE CARDIACA IMPROVVISA, CANALOPATIE E CARDIOMIOPATIE GENETICHE

Genotype-phenotype correlation in a population with prolonged QT interval

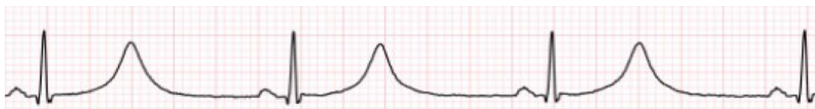
Dott.ssa Felicità Scura
Dottoranda in Medicina Sperimentale e dei Sistemi
Università degli Studi di Roma Tor Vergata



Introduzione

Il QT lungo è definito come un intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca (QTc) > 450 ms negli uomini e > 460 ms nelle donne.

Sindrome del QT lungo (LQTS): disturbo caratterizzato da un intervallo QT prolungato all'elettrocardiogramma associato a un aumentato rischio di aritmie ventricolari e morte cardiaca improvvisa.



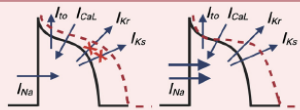
Varianti patogenetiche in geni che codificano per canali ionici cardiaci sono implicate nella LQTS.

Channelopathy

Pathophysiological Mechanism

Main Gene Variants

LQTS



KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, CALM1, CALM2, CALM3.

Table 10 Modified long QT syndrome diagnostic score²⁴³

Findings			Points
ECG	QTc	≥480 ms	3.5
		≥460–479 ms	2
		≥450–459 ms (in males)	1
		≥480 ms during 4th minute of recovery from exercise stress test	1
	Torsade de pointes		2
	T wave alternans		1
	Notched T wave in 3 leads		1
Clinical history	Syncope	With stress	2
		Without stress	1
	Family member(s) with definite LQTS		1
Family history	Unexplained SCD at age <30 years in first-degree family		0.5
	Genetic finding		3.5

© ESC 2022

ECG, electrocardiogram; LQTS, long QT syndrome; SCD, sudden cardiac death. Diagnosis of LQTS with a score >3.

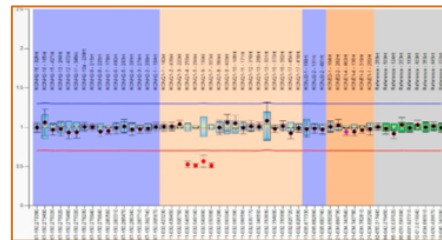


Obiettivo: studiare le caratteristiche genotipiche e fenotipiche di una popolazione di pazienti con QT lungo.

Metodi

- Sono stati valutati 64 pazienti riferiti presso l'Unità di Genetica Medica del Policlinico di Tor Vergata a causa del riscontro di QT lungo all'ECG e sottoposti a test genetico tramite Next Generation Sequencing (NGS) per l'analisi di un pannello di geni associati a canalopatie ereditarie, in un periodo compreso tra il 2017 e il 2025.
- Test genetico considerato positivo in caso di riscontro di varianti di classe 4 (*LP-likely pathogenic*) o 5 (*P-pathogenic*) secondo ACMG.
- Il fenotipo dei pazienti, precedente l'esecuzione del test genetico, è stato suddiviso in due categorie sulla base di caratteristiche elettrocardiografiche, cliniche ed anamnestiche: pazienti con diagnosi di LQTS e pazienti con sospetta LQTS.

N°10 pazienti con LQTS, negativi al test NGS, recentemente testati con *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)* per la ricerca di *Copy Number Variants (CNVs)*.



Risultati

64 pazienti valutati, 41 femmine e 23 maschi

- **Test genetico NGS:** 49 negativi, 15 positivi (6 con classe 4, 9 con classe 5)
- **Geni coinvolti:** *KCNQ1* (n=10), *KCNH2* (n=5)
- **Fenotipo:** 37 con diagnosi LQTS, 27 con sospetto LQTS

➤ Fenotipo LQTS manifesto fortemente associato alla positività del test genetico (OR=16; p=0.002); 62% dei pazienti con LQTS risultati negativi.



*N°10 pazienti con LQTS testati con MLPA: 6 in corso, 2 negativi, 2 positivi per varianti patogenetiche (1 duplicazione esonica in *KCNQ1* e 1 delezione esonica in *KCNH2*)*



Conclusioni

- ❖ I risultati evidenziano che nella LQTS la presenza di manifestazioni fenotipiche elettrocardiografiche e cliniche si associa significativamente al riscontro di varianti patogenetiche.
- ❖ La consistente percentuale di pazienti con LQTS risultati negativi al test suggerisce la necessità di ricercare varianti genetiche aggiuntive, come le CNVs.
- ❖ Analisi complementari e rivalutazione clinica e genetica, sulla base dell'evolversi delle conoscenze, sono importanti per migliorare la resa diagnostica del test genetico con implicazioni per la stratificazione del rischio, scelte terapeutiche e stile di vita.

