

# Caso clinico

## Un caso di sincope di origine cardiogena in paziente farmaco-dipendente

Grazia Portale, Federica Straccamore, Marinella Mazzone, Cristina Mirabella, Luigi Carbone, Giulia Pignataro, Americo Testa, Marcello Covino, Nicolò Gentiloni Silveri

Dipartimento di Emergenza, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

### Key words:

Arrhythmias; Cocaine; Long QT syndrome; Syncope.

**Torsade de pointes is a polymorphic ventricular tachycardia, associated with prolonged QT interval and characterized by twisting of the mean electrical axis of the QRS complexes around an isoelectric line. The long QT syndrome can be divided into two categories, congenital and acquired. The congenital long QT syndrome may be caused by some gene mutation, whereas the acquired form is usually associated with drugs and electrolyte imbalance. It usually remains asymptomatic or causes presyncope, although it may degenerate into ventricular fibrillation and may cause sudden death. The different presentation depends on the polymorphism that characterizes genotypic and phenotypic expression of proteic channel subunits, and on drug toxicity that provoke subunit dysfunction.**

**The case report presented here is an example of prolonged QT interval syndrome in a patient with cocaine abuse and electrolyte disturbances.**

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (10): 824-828)

© 2004 CEPI Srl

Ricevuto il 15 giugno 2004; nuova stesura il 21 ottobre 2004; accettato il 25 ottobre 2004.

### Per la corrispondenza:

Dr.ssa Federica Straccamore

Via Lucio II, 19  
00167 Roma

E-mail: fedestra@libero.it

### Introduzione

La sindrome da QT lungo è caratterizzata da ritardata ripolarizzazione ventricolare e può essere associata ad aritmie e morte improvvisa. La torsione di punta è un'aritmia ventricolare associata ad intervallo QT allungato, responsabile spesso di episodi sincopali. La sindrome acquisita è in parecchi casi legata all'abuso di farmaci e sostanze stupefacenti (cocaina) che, attraverso diversi meccanismi, possono interferire con la generazione e conduzione dell'impulso cardiaco. Il nostro caso clinico è un esempio di sindrome del QT lungo e sviluppo di torsione di punta in un paziente con storia di abuso di cocaina, che ha agito come fattore predisponente all'aritmia, in associazione ai ridotti livelli di potassio.

### Caso clinico

Paziente di sesso maschile (M.P.), di 43 anni, fumatore, con storia di ipertensione arteriosa, insufficienza renale cronica (rene policistico), abuso di alcolici e cocaina, in terapia con metadone (40 mg), ACE-inibitori (ramipril 2.5 mg), giungeva presso il nostro Dipartimento di Emergenza per insofferenza, dal giorno precedente, di ripetuti

episodi presincopali. In Pronto Soccorso veniva assegnato un livello di urgenza differibile (codice colore "verde").

All'arrivo presso il Dipartimento di Emergenza il paziente si presentava vigile ed orientato; l'esame fisico era normale tranne che per tachicardia, extrasistoli e terzo tono aggiunto. L'iniziale ECG a 12 derivazioni (Fig. 1) presentava ritmo sinusale con intervallo PR corto (108 ms), frequenti battiti prematuri ventricolari causanti bigeminismo. Si effettuavano inoltre esami ematochimici per valutare gli elettroliti, funzionalità renale ed enzimi di miocardionecrosi. Nel corso della valutazione clinica il paziente presentava episodio presincopale, un ulteriore ECG a 12 derivazioni (Fig. 2) evidenziava ritmo sinusale, frequenti extrasistoli ventricolari polimorfe e run di tachicardia ventricolare polimorfa.

Il paziente veniva sottoposto a monitoraggio ECG continuo in sala d'urgenza. Durante monitoraggio il paziente presentava sincope e riscontro al monitor ECG di episodio breve di tachicardia ventricolare polimorfa con torsione di punta. L'aritmia si risolveva spontaneamente dopo alcuni secondi, rendendo non necessario il ricorso a terapia elettrica con DC-shock. Veniva, quindi effettuato un bolo di 2 g di magnesio solfato ed iniziata infusione continua di

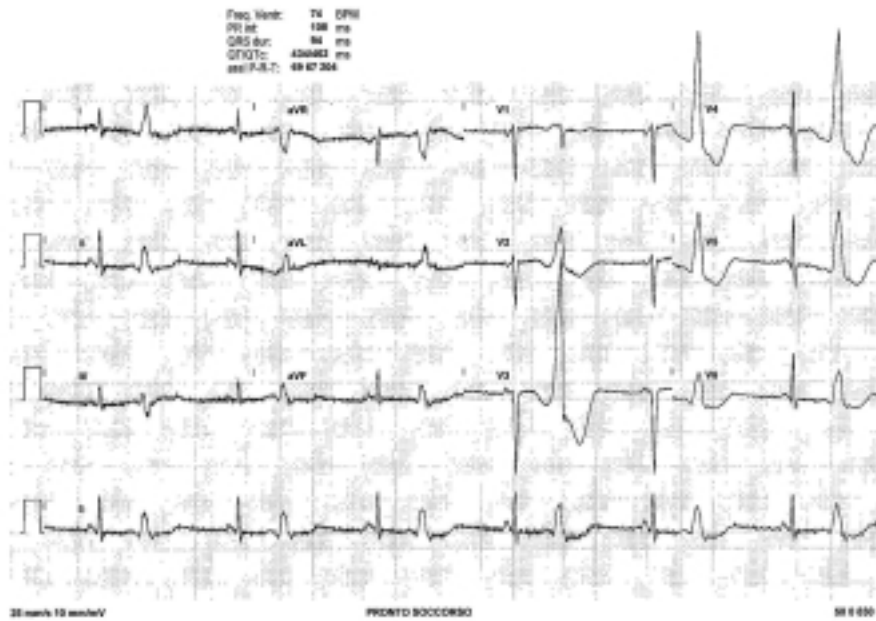


Figura 1. ECG all'ingresso in Dipartimento di Emergenza..



Figura 2. ECG durante presincope.

magnesio (2-4 mg/min). Il monitoraggio ECG mostrava il ripristino del ritmo sinusale, interrotto da frequenti extrasistoli sopraventricolari e ventricolari. La registrazione ECG a 12 derivazioni (Fig. 3) evidenziava ritmo sinusale (frequenza cardiaca 89 b/min) con intervallo PR 154 ms e QTc 451 ms, con occasionali extrasistoli sopraventricolari.

Gli esami ematochimici documentavano iperglicemia (212 mg/dl), ipercreatininemia e iperazotemia (rispettivamente 2.9 e 31 mg/dl), ipokaliemia (2.6 mEq/l), con calcemia, enzimi di miocardionecrosi, magnesemia e transaminasi nella norma. L'emocromo mostrava

emoglobina 17.2 g/dl, ematocrito 52.8%, volume corpuscolare medio 100 pg/ml, piastrine 210 000/mm<sup>3</sup>, globuli rossi 5 320 000/mm<sup>3</sup>, globuli bianchi 11 850/mm<sup>3</sup>.

Il paziente veniva pertanto ricoverato in unità di terapia intensiva coronarica, dove si continuava l'infusione di magnesio solfato e si iniziava terapia con soluzione polarizzante con potassio.

Un ecocardiogramma evidenziava spessori parietali nella norma, con dimensioni endocavitarie ai limiti superiori della norma, cinesi globale ai limiti inferiori e insufficienza mitralica lieve.

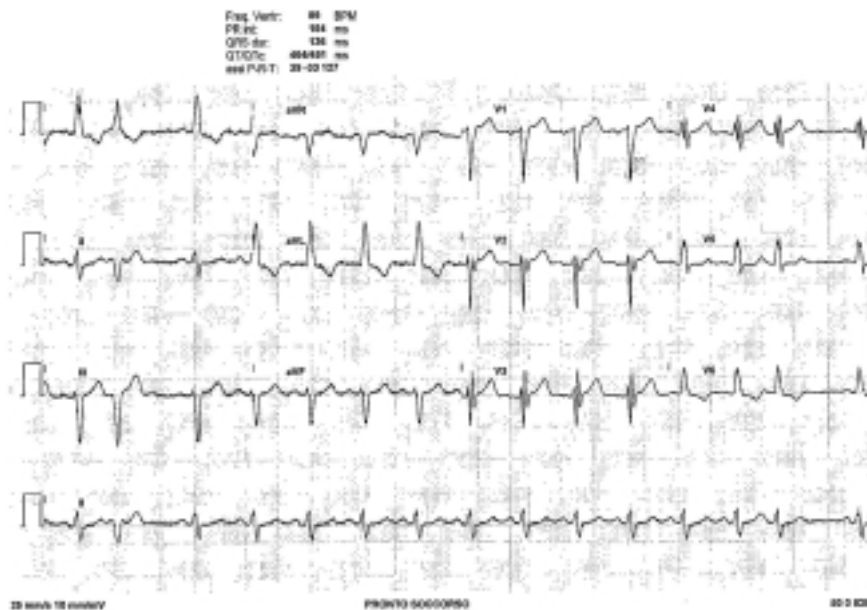


Figura 3. ECG dopo terapia farmacologica.

Nel corso della degenza il paziente si manteneva asintomatico ed in buon compenso emodinamico. L'ECG non mostrava significative alterazioni del ritmo di base.

Visto l'andamento del quadro clinico complessivo, dei dati laboratoristici e strumentali, non veniva posta indicazione a posizionamento di pacemaker e veniva dimesso in terapia con sartanici, betabloccanti, metadone e benzodiazepine.

## Discussione

La torsione di punta è una tachicardia ventricolare polimorfa, associata a sindrome del QT lungo<sup>1</sup>. Usualmente si risolve spontaneamente, ma tende a recidivare in breve tempo e può degenerare in fibrillazione ventricolare. Clinicamente può ricorrere in modo asintomatico o manifestarsi come presincope, ma rappresenta una condizione di rischio per episodi di sincope e morte improvvisa<sup>2</sup>. È dovuta nel 90-95% dei casi ad una disfunzione delle correnti ioniche del potassio della fase 3 del potenziale d'azione<sup>3</sup>.

Tale disfunzione può essere distinta in congenita o acquisita<sup>4</sup>. La forma congenita si divide in ereditaria e sporadica; è causata da mutazioni di alcuni geni localizzati sui cromosomi 3, 4, 7, 11, 17 e 21, codificanti per subunità proteiche dei canali ionici sodio- e potassio-dipendenti delle membrane cellulari miocardiche, responsabili della ripolarizzazione ventricolare<sup>5,6</sup>. La forma acquisita è più comune ed è associata a varie condizioni metaboliche, cardiopatie e farmaci (antiaritmici di classe IA e III, fenotiazine, antidepressivi triciclici, antistaminici, antibiotici, antimicotici, antianginosi) che causano malfunzionamento dei canali ionici<sup>7-12</sup>. I fattori

predisponenti che incrementano il rischio di torsione di punta indotta da farmaci sono l'età avanzata, il sesso femminile, la bradicardia, l'ipertrofia ventricolare sinistra, l'ischemia, una bassa frazione di eiezione ventricolare sinistra, l'ipokaliemia, l'ipomagnesiemia<sup>13</sup>.

Recenti studi suggeriscono che il patrimonio genetico dei pazienti con sindrome acquisita presenta alcune mutazioni silenti, simili a quelle caratteristiche delle forme congenite. I pazienti risultano così predisposti all'aritmia, dalla quale rimangono liberi fin quando non vengano esposti a farmaci che alterano la ripolarizzazione<sup>8-11</sup>.

Altre cause sono l'emorragia subaracnoidea, la dieta, gli insetticidi organofosforici e la cocaina<sup>13</sup>. La cocaina è in grado di provocare aritmie e morte improvvisa nelle persone sane grazie a due proprietà farmacologiche dirette sul sistema cardiovascolare: 1) blocca il "reuptake" ed aumenta il rilascio delle catecolamine dai depositi centrali e periferici, provocandone l'accumulo a livello dei recettori postsinaptici, con intensa stimolazione simpaticomimetica; 2) rallenta il potenziale d'azione bloccando i canali del sodio<sup>14-16</sup>.

Parallelamente blocca i canali del potassio prolungando la durata del potenziale d'azione ventricolare ed innesca postdepolarizzazioni precoci<sup>17,18</sup>, inducendo sindrome del QT lungo e torsione di punta<sup>12,14,19</sup>. Nelle cellule del miocardio ventricolare, i principali canali del potassio attivati durante la fase di ripolarizzazione sono a corrente rapida e lenta; le subunità proteiche sono codificate rispettivamente dai geni HERG<sup>20,21</sup> e KvLQT1+minK<sup>22,23</sup>. Questi canali del potassio sono oggetto di blocchi farmacologici o mutazioni, responsabili di forme acquisite o congenite della sindrome del QT lungo. È stato dimostrato che la cocaina agisce solo sui canali HERG<sup>24</sup>.

Inoltre i metaboliti della cocaina, inclusi norcocaina e cocaetilene, sono in grado di antagonizzare i canali del sodio, determinando il prolungamento della durata del QRS<sup>25</sup>.

Il quadro clinico del nostro paziente appare in prima ipotesi correlabile ad un abuso di cocaina che ha agito come fattore predisponente all'aritmia. Riteniamo che i ridotti livelli di potassio abbiano giocato un ruolo fondamentale nella genesi dell'aritmia, potenziando l'effetto proaritmico della cocaina<sup>8,24,26</sup>.

In letteratura si possono trovare numerose interessanti testimonianze sugli effetti dell'uso della cocaina in soggetti con sindrome del QT lungo, per grossa parte concordanti con il caso clinico da noi descritto.

Kahn et al.<sup>12</sup> presentano il caso di un paziente con sindrome del QT lungo allo stesso tempo congenita (con bradicardia) ed acquisita (ipokaliemia, ipomagnesiemia), in cui la cocaina svolge il ruolo di fattore precipitante lo sviluppo di torsione di punta, resa ricorrente dalla sottostante bradicardia, ipomagnesiemia ed ipokaliemia.

Bauman e DiDomenico<sup>27</sup> puntano l'attenzione su due diversi tipi di aritmia indotti dalla cocaina: una tachicardia ventricolare monomorfa o un ritmo idioventricolare dovuti al blocco eccessivo dei canali del sodio, nell'overdose; una torsione di punta, mediata dal blocco dei canali del potassio, in soggetti con sindrome del QT lungo congenita, facenti abituale uso di cocaina.

In altri casi, invece, emerge il ruolo svolto dall'ischemia miocardica come ulteriore fattore facilitante lo sviluppo di torsioni di punta e morte improvvisa, in soggetti con sindrome del QT lungo, facenti uso di cocaina<sup>28,29</sup>.

## Riassunto

La torsione di punta è una tachicardia ventricolare polimorfa associata ad intervallo QT allungato e caratterizzata da oscillazione del QRS intorno alla linea isoelettrica. La sindrome del QT lungo si divide in due categorie, congenita e acquisita. La sindrome del QT lungo congenita può essere causata da alcune mutazioni genetiche, mentre quella acquisita è generalmente associata a farmaci e a squilibri elettrolitici. Di solito resta asintomatica o causa presincope, sebbene possa degenerare in fibrillazione ventricolare e provocare morte improvvisa. Differenze nella presentazione dipendono dal polimorfismo che caratterizza l'espressione genotipica e fenotipica delle subunità proteiche dei canali e dalla tossicità dei farmaci che provoca malfunzionamento di una o più subunità.

Il caso clinico presentato è un esempio di sindrome del QT lungo in un paziente con abuso di cocaina ed alterazioni elettrolitiche.

**Parole chiave:** Aritmia; Cocaina; Sincope; Sindrome del QT lungo.

## Bibliografia

1. Tzivoni D, Keren A, Stern S. Torsades de pointes versus polymorphous ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1983; 52: 639-40.
2. Horowitz LN, Greenspan AM, Spielman SR, et al. Torsades de pointes: electrophysiologic studies in patients without transient pharmacologic or metabolic abnormalities. *Circulation* 1981; 63: 1120-8.
3. Marban E. Cardiac channelopathies. *Nature* 2002; 415: 213-8.
4. Tan HL, Hou CJ, Lauer MR, et al. Electrophysiological mechanisms of the long QT interval syndromes and torsade de pointes. *Ann Intern Med* 1995; 122: 701-14.
5. Shimizu W. Genotype-specific clinical manifestation in long QT syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1: 401-9.
6. Vincent GM. The molecular genetics of the long QT syndrome: genes causing fainting and sudden death. *Annu Rev Med* 1998; 49: 263-4.
7. El-Sherif N, Turitto G. Torsade de pointes. *Curr Opin Cardiol* 2003; 18: 6-13.
8. Walker BD, Krahn AD, Klein GJ, Skanes AC, Yee R. Drug induced QT prolongation: lessons from congenital and acquired long QT syndromes. *Curr Drug Target Cardiovasc Haematol Disord* 2003; 3: 327-35.
9. Roden D. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004; 10: 1013-22.
10. Schutte D, Obel W. Dangerous and life-threatening drugs - practical lessons from the long QT syndrome. *Cadiovasc J S Afr* 2002; 13: 54-61.
11. Cubeddu LX. QT prolongation and fatal arrhythmias: a review of clinical implications and effects of drugs. *Am J Ther* 2003; 10: 452-7.
12. Khan IA, Moe TW, Arvind JB, et al. Torsades de pointes: a case with multiple variables. *Am J Emerg Med* 1999; 17: 80-5.
13. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1866-74.
14. Schrem S, Belsky P, Schwartzman D, Slater W. Cocaine-induced torsades de pointes in a patient with the idiopathic long QT syndrome. *Am Heart J* 1990; 120: 980-4.
15. Kloner RA, Hale S, Alker K, Rezkalla S. The effect of acute and chronic cocaine use on the heart. *Circulation* 1992; 85: 407-19.
16. Bauman JL, Grawe JJ, Winecoff AP, Hariman RJ. Cocaine-related sudden cardiac death: a hypothesis correlating basic science and clinical observations. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 902-11.
17. Kimura S, Basset AL, Xi H, Myerburg RJ. Early afterdepolarizations and triggered activity induced by cocaine. A possible mechanism of cocaine arrhythmogenesis. *Circulation* 1992; 85: 2227-35.
18. Clarkson CW, Xu YQ, Chang C, Follmer CH. Analysis of the ionic basis for cocaine's biphasic effect on action potential duration in guinea-pig ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28: 667-78.
19. Perera R, Kraebber A, Schwartz MJ. Prolonged QT interval and cocaine use. *J Electrocardiol* 1997; 30: 337-9.
20. Sanguinetti MC, Jiang C, Curran ME, Keating MT. A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the I<sub>Kr</sub> potassium channel. *Cell* 1995; 81: 229-307.
21. Trudeau MC, Warmke JW, Ganetzky B, Robertson GA. HERG, a human inward rectifier in the voltage-gated potassium channel family. *Science* 1995; 269: 92-5.
22. Barhanin J, Lesage F, Guillemare E, Fink M, Lazdunski M, Romey G. KvLQT1 and IsK (minK) proteins associate to

- form the  $I_{ks}$  cardiac potassium current. *Nature* 1996; 384: 78-80.
23. Sanguinetti MC, Curran ME, Zou A, et al. Coassembly of KvLQT1 and minK (IsK) proteins to form cardiac  $I_{ks}$  potassium channel. *Nature* 1996; 384: 80-3.
  24. Zhang S, Rajamani S, Chen Y, et al. Cocaine blocks HERG, but not KvLQT1+minK, potassium channels. *Mol Pharmacol* 2001; 59: 1069-76.
  25. Erzouki HK, Baum I, Goldberg SR, Schindler CW. Comparison of the effects of cocaine and its metabolites on cardiovascular function in anesthetized rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22: 557-63.
  26. William K, Garvey L, Owens J. Cocaine-induced wide complex dysrhythmia. *J Emerg Med* 1997; 15: 321-9.
  27. Bauman JL, DiDomenico RJ. Cocaine-induced channelopathies: emerging evidence on the multiple mechanisms of sudden death. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2002; 7: 195-202.
  28. Riaz K, McCullough PA. Fatal case of delayed repolarization due to cocaine abuse and global ischemia. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4: 47-53.
  29. Gamouras GA, Monir G, Plunkitt K, Gursoy S, Dreifus LS. Cocaine abuse: repolarization abnormalities and ventricular arrhythmias. *Am J Med Sci* 2000; 320: 9-12.