

Kardiale kanalopatier – diagnostikk og behandling

Sammendrag

Bakgrunn. Kardiale kanalopatier er et samlebegrep på medfødte tilstander som affiserer myocytenes ionekanaler og som kan føre til ventrikkelarytmier og plutselig død. Den vanligste kardiale kanalopati er lang QT-tid-syndrom. Lang QT-tid-syndrom er sjeldent, men sannsynligvis hyppigere enn tidligere antatt.

Materiale og metode. Basert på litteratur og egne kliniske erfaringer gis en oversikt over årsaker, prognose og behandling av kardiale kanalopatier.

Fortolkning. Kardiale kanalopatier er potensielt dødelige. Det finnes forebyggende og livreddende behandling for mange av dem. Behandling og risikostratifisering av pasientene påvirkes av hvilket gen som er mutert, av symptomene i slekten og hos pasienten samt forandringene i EKG.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Kristina Hermann Haugaa

kristina.haugaa@rikshospitalet.no
Hjertemedisinsk avdeling

Knut Erik Berge

Avdeling for medisinsk genetik

Andreas Früh

Barneavdelingen

Ole-Gunnar Anfinen

Hjertemedisinsk avdeling

Marianne Arnestad

Rettsmedisinsk institutt

Rikshospitalet
0027 Oslo

Maria Hallerud

Mor-barn-senteret

Knut Gjesdal

Hjertemedisinsk avdeling

Ullevål universitetssykehus

Trond P. Leren

Avdeling for medisinsk genetik

Jan Peder Amlie

Medisinsk poliklinikk

Rikshospitalet

Kardiale kanalopatier er et samlebegrep på dysfunksjon av kanalproteiner i myokard som kan føre til maligne ventrikulære arytmier og plutselig død. Kliniske tilstander forårsaket av ionekanal dysfunksjon er blant annet lang QT-tid-syndrom, kort QT-tid-syndrom, Brugadas syndrom og katekolaminerg polymorf ventrikkeltakykardi. Sistnevnte vil ikke bli omtalt videre i denne artikkel. Lang QT-tid-syndrom kan være ervervet eller medfødt. Det karakteriseres av forlenget QT-tid målt i EKG, og ventrikulære takykardier med risiko for dødelig utgang. Ventrikkeltakykardien er polymorf (akse og frekvens skifter) og kalles torsades de pointes-arytmi.

Den medfødte typen ble først beskrevet av Anton Jervell og Fred Lange-Nielsen i 1957 (1). De presenterte en norsk familie der fire av ti barn var døde og hadde residiverende synkoper. Tre av barna døde plutselig henholdsvis fire, fem og ni år gamle. EKG hos disse barna viste betydelig QT-tid-forlengelse. Denne formen av lang QT-tid-syndrom er kjent som Jervell og Lange-Nielsens syndrom. Et liknende klinisk bilde, men uten døvhet, ble beskrevet i 1963 av Romano og medarbeidere (2), og i 1964 av Ward (3). Denne formen er kjent som Romano-Wards syndrom.

Prevalensen for Romano-Wards syndrom er anslått til 1:5 000 (4). Norske undersøkelser tyder på at prevalensen her kan være høyere (5). Diagnosen lang QT-tid-syndrom har til nå vært stilt på grunnlag av symptomer, EKG og familieanamnese. I 1991 påviste man første gang en av de genetiske defektene som fører til klinisk lang QT-tid-syndrom (6). Nå kjenner vi til sju gener som, hvis de er mutert, kan føre til sykdommen (7–9).

Genetisk testing for kanalopatier har til nå vært lite tilgjengelig som rutineundersøkelse. Høsten 2003 ble det ved Rikshospitalet startet genteknologisk diagnostikk for pasienter med kardiale kanalopatier. Det fører til at vi ofte kan identifisere hvilket gen som er mutert. I en familie kan vi befri noen fra frykten for at de er disponert for et alvorlig problem både for seg og kommende generasjoner, mens andre kan bli identifisert som bærere med de konsekvenser det medfører. Vi ønsker med denne artikkelen å gi en oversikt over utredning, behandling og oppfølging av pasienter med kanalopati.

Måling av QT-tid

QT-intervallet er tiden fra starten av Q-takken til slutten av T-bølgen i EKG (fig 1). QT-tiden måles i den avledning hvor den er

lengst. U-bølger skal tas med i målingen hvis de ikke kan avgrenses tydelig fra T-bølgen. Hvis det er skille mellom T- og U-bølge, legges en tangent på siste del av T-bølgen, som defineres som avsluttet der tangenten skjærer den isoelektriske linje. Ved raskere hjerterytme vil QT-tiden bli kortere. For å kunne sammenlikne QT-tiden ved ulike frekvenser er det ulike måter for frekvenskorrigering (QTc). Den mest benyttede er Bazetts formel: $QTc = \text{målt QT-tid} / \sqrt{RR\text{-intervall}}$ (alle intervaller målt i sekunder). RR-intervallet skal være det som kommer umiddelbart foran det målte QT-segmentet.

Øvre normalgrense for QTc hos menn er 0,44 s og hos kvinner 0,46 s. Hos barn, spesielt nyfødte, kan det være vanskelig å avgrense T-bølgene. Øvre normalgrense for QTc i fjerde levedøgn er 0,44 s, i andre levemåned 0,45 s og etter sjette levemåned igjen 0,44 s (10–12). Ved breddeøkt QRS grunnet grenblokk eller pacemakerytme, er QT-målingen usikker, men QTc over 0,50 s antas som sikkert forlenget.

Medfødt lang QT-tid-syndrom

Hjertets aksjonspotensial reguleres av en balanse mellom natrium-, kalium- og kalsiumkanaler. Se litteratur for ionekanal fysiologi (13).

Den medfødte typen av lang QT-tid-syndrom er genetisk betinget og forårsaket av mutasjon i et gen som koder for et kanalprotein i kardiomyocytten. Forandringen kan føre til økt eller redusert kanalfunksjon, og konsekvensen blir en forsinket repolarisering av aksjonspotensialet. Det kan avleses i EKG som forlenget QT-tid. Man kjenner i



Hovedbudskap

- Kardial kanalopati er en potensielt dødelig tilstand
- Den hyppigste formen er lang QT-tid-syndrom
- Årsaken til kardial kanalopati er mutasjon i gener som koder for kanalproteiner
- Gentesting for diagnostikk av kardial kanalopati er nå tilgjengelig ved Rikshospitalet
- Behandling av disse pasientene påvirkes av hvilket gen som er mutert

dag til sju ulike gener der mutasjoner fører til lang QT-tid-syndrom. De kliniske tilstander forårsaket av disse mutasjoner, er betegnet LQT1 til LQT7 (tab 1).

Hvis man arver mutasjonen fra én av sine foreldre, er man heterozygot for tilstanden. Heterozygote med forlenget QTc eller symptomer har Romano-Wards syndrom. Heterozygote uten kliniske tegn eller symptomer kalles heretter asymptomatiske mutasjonsbærere. Arver man mutasjonen for LQT1 eller LQT5 fra begge foreldrene, er man homozygot eller blandet heterozygot (hvis det er forskjellige mutasjoner) for tilstanden og har Jervell og Lange-Nielsens syndrom.

LQT1 og LQT5

Genene som er mutert ved LQT1 og LQT5 koder for hver sin subenhet av den langsomme kaliumkanalen. LQT1 er den hyppigst forekommende varianten av lang QT-tid-syndrom, og finnes hos ca. 50 % av pasientene (14). Andelen asymptomatiske mutasjonsbærere er angitt til 36 % (15). Debutalder for arytmi kan være helt ned i spedbarnsalderen, og det er ingen kjønnsforskjell. LQT1-pasienter er følsomme for adrenerge stimuli, og arytmi utløses nesten alltid av fysisk anstrengelse (16). Svømming er en risikosituasjon. Mange druknings- og nær-drukningsepisoder kan sannsynligvis skyldes torsades de pointes-arytmi hos uoppdagede LQT1-pasienter (17). Pasienter med LQT1 bør ikke drive med konkurransesport grunnet faren for adrenergt utløst arytmi. LQT1-pasienter er den gruppen som har best effekt av betablokkerbehandling: kun 10 % av dem får symptomresidiv. Årsaken er da ofte medikamentslurv (18).

LQT5 er en sjelden variant og utgjør bare 2–3 % av dem med kartlagt genetisk årsak.

LQT2 og LQT6

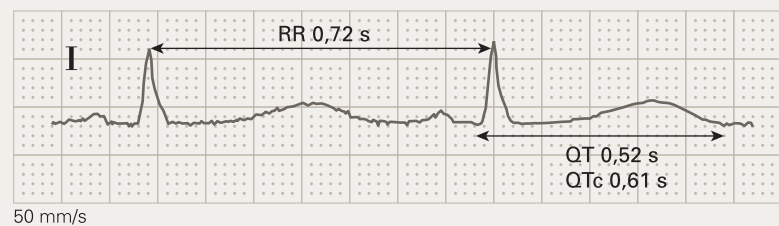
Genene som er mutert ved LQT2 og LQT6 koder for hver sin subenhet av den raske kaliumkanalen. LQT2 er den nest hyppigst forekommende varianten og finnes hos 35–40 % av pasientene. Rundt 20 % av LQT2-pasientene har normal QTc (15). Risikoen for hendelser ved LQT2 er større for kvinner enn for menn. Arytmi utløses typisk av emosjonelt stress og ved plutselige og overraskende lyder som for eksempel når telefonen ringer om natten. LQT2-pasientene har en viss effekt av betablokkerbehandling, men det er angitt at 23 % får residiv tross betablokkerbehandling (18).

LQT6 er en meget sjelden variant, og er bare beskrevet i noen få tilfeller.

LQT3

Det muterte genet ved LQT3 koder for hjertets natriumkanal. Andelen pasienter med LQT3 angis å være 10–15 %. Ca. 10 % av genbærerne har normal QTc (15). Risikoen for hendelser er større for menn enn for kvinner. Arytmier hos LQT3-pasienter inntrer oftest i hvile (16). Betablokkerbehand-

Figur 1



EKG-utskrift med angivelse av QT-tid-intervall

Tabell 1 Oversikt over kardiale ionekanaler og tilhørende sykdomsbilde ved mutasjon i koden- de gen. LQT = lang QT, SQTS = kort QT-tid-syndrom

Kanal	Fenotype	Gen	Kanalfunksjon
Langsom kaliumkanal	LQT1	KCNQ1	Redusert
	LQT5	KCNE1	Redusert
Rask kaliumkanal	LQT2	HERG	Redusert
	LQT6	KCNE2	Redusert
	SQTS	HERG	Økt
Natriumkanal	LQT3	SCN5A	Økt
	Brugadas syndrom	SCN5A	Redusert
Ankerprotein	LQT4	ANK2	Redusert
Kaliumkanal	LQT7	KCNJ2	Redusert

lingen er av usikker verdi, og rundt 30 % får symptomresidiv under betablokade (18). Man må derfor vurdere om en mer aggressiv behandling er nødvendig, for eksempel implantasjon av intern defibrillator. Det eksisterer ingen retningslinjer for primærprofylaktisk defibrillatorimplantasjon, og hver pasient må vurderes individuelt. Det har vært diskutert om natriumkanalblokkade med for eksempel flekainid er et behandlingsalternativ.

LQT4

LQT4 er en meget sjelden tilstand, og det er bare rapportert om én familie der denne typen er påvist (18). I tillegg til forlenget QT-tid har pasientene også alvorlig sinusbradykardi og paroksyttisk atrieflimmer. Det er ved denne varianten ikke et spesifikt ionekanalprotein som er mutert, men ankerproteinet ankyrin B som medvirker til ionekanalenes forankring til cellemembranen (14).

LQT7

LQT7 kalles også Andersens syndrom etter at det først ble beskrevet av Andersen og medarbeidere i 1971 (19). Tilstanden er meget sjelden, og presenterer seg som forlenget QT-tid med arytmi, men også med andre organmanifestasjoner som periodisk paralys og dysmorfe trekk.

Risikostratifisering og prognose

Felles risikofaktorer for plutselig død ved lang QT-tid-syndrom er sterkt forlenget QTc-tid og tidligere arytmier (synkope, ventrikkeltakykardi eller -flimmer). Pasienter med QTc over 0,5 sekunder har særlig

høy arytmirisiko (15). Ikke desto mindre har personer med mutasjon fortsatt en økt risiko selv om QTc er normal. Ved lang QT-tid-syndrom foreligger det således både variabel ekspressivitet og redusert penetrans. Det er uklart hvilke faktorer som er årsak til dette.

Kvinnelig kjønn er en risikofaktor i seg selv, og særlig postpartumperioden (20). Hos barn er skiftende T-bølgeretning fra slag til slag (T-bølge-alternans) en risikomarkør, og spesielt maligne forløp ses hos barn med samtidig AV-blokk. Jervell og Lange-Nielsens syndrom medfører en betydelig risiko for kardiale hendelser, og ubehandlet dør 50 % før 15 års alder. Motsvarende tall for Romano-Wards syndrom er 13 % mortalitet før 40 års alder (15).

Behandling

Felles for alle pasienter med medfødt LQTS er at de må unngå medikamenter som forlenger QT-tiden. Dette gjelder også for asymptomatiske mutasjonsbærere. Noen vanlige medikamenter er vist i ramme 1.

Elektrolyttforstyrrelser, spesielt hypokaliemi, er en annen risikofaktor. Alle pasienter bør derfor få informasjon om å være raske med å oppsøke lege ved for eksempel gastroenteritter med dehydrering.

Foruten forebyggende tiltak bygger behandlingen av pasienter med lang QT-tid-syndrom på medikasjon med betablokker. Betablokkere reduserer den adrenerge responsen og forhindrer derved triggering av arytmi og homogeniserer aksjonspotensialets lengde. Da betablokkere også reduserer hjertefrekvensen, forlenger de QT-tiden.

Ramme 1

Legemidler til bærere av mutasjon i LQTS-relatert gen

Skal ikke gis:

Sotalol
Erytromycin
Tioridazin (melleril)

Må være forsiktig med (sjekk EKG på behandling):

Serotoninreoptakshemmere
Haloperidol
Litium
Metadon
Soppmidler

Ramme 2

Årsaker til ervervet lang QT-tid-syndrom

Metabolske forstyrrelser

Hypokalemi
Hypomagnesemi
Sult
Anorexia nervosa

Bradyarytmi

Atrioventrikulært blokk

Medikamenter

Antiarytmika
Antibiotika
Antihistaminer
Psykofarmaka

Annet

HIV-infeksjon
Mitralklaffeprolaps
Hypotermi

QTc forlenges imidlertid ikke. Betablokkerdosen økes gradvis og settes så høyt som pasienten tolererer. Det kan være aktuelt med pacemakerbehandling for å komme opp i betablokkerdose.

Betablokker har ulik effektivitet ved de ulike lang QT-tid-syndrom-variantene (21). Det er derfor av betydning å genotype pasientene. Hos 35–40 % av pasientene med lang QT-tid-syndrom greier man ikke å påvise mutasjon. Hos disse er betablokker anbefalt behandling.

Ved synkope tross pågående betablokkade kan det være indisert med intern defibrillator. Primærprofylakse med intern defibrillator er så langt ikke praktisert i Norge.

Det foreligger ikke retningslinjer for behandling av asymptotiske mutasjonsbærere med normal QTc. Vi tror imidlertid at det er trygt å avstå fra betablokkerbehandling hos asymptotiske mutasjonsbærere over 50 år. Da hyppigheten av asymptotiske mutasjonsbærere sannsynligvis er høyere enn tidligere antatt, får vi et etisk dilemma med sykeliggjøring av symptomfrie personer.

Ervervet lang QT-tid-syndrom

Mange ervervede tilstander kan føre til forlenget QT-tid på EKG og disponere for ventrikkelarytmi (ramme 2). Den hyppigste årsaken er medikamentbruk, og dette er tidligere omhandlet i Tidsskriftet (22). De siste tiår er QT-tid-forlengelse den hyppigste medisinske årsak til at et medikament er blitt avregistrert (23). En oppdatert medikamentliste er tilgjengelig på Internett (24).

Det spekuleres på om pasienter med ervervet lang QT-tid-syndrom egentlig har en underliggende genetisk disposisjon og er asymptotiske mutasjonsbærere frem til at de for eksempel får et medikament som forlenger QT-tiden (25). Pasienter med medikamentutløst torsade de pointes-arytmi bør utredes og kan tilbys gentesting.

Kort QT-tid-syndrom

Det er nylig beskrevet en familiær tilstand med kort QT-tid i EKG-assosiert med økt risiko for plutselig død, som betegnes kort QT-tid-syndrom (short QT-syndrom, SQTS) (26). Disse pasienter har hatt QTc under 0,3 sekunder i tillegg til paroksysmal atrieflimmer og ventrikkelarytmi. Tilstanden er alvorlig med plutselig død helt ned i spedbarnsalderen. Man har foretatt mutasjonsundersøkelser i noen familier med kort QT-tid og funnet mutasjoner i de samme gener der defektene for LQT1, LQT2 og LQT7 er lokalisert (27). I motsetning til lang QT-tid-syndrom fører defektene ved kort QT-tid-syndrom til en forkorting av aksjonspotensialet.

Brugadas syndrom

1992 beskrev brødrene Brugada en autosomalt dominant tilstand med risiko for takyarytmier i strukturelt normale hjerter (28). Tilstanden kalles nå Brugadas syndrom. EKG hos disse pasientene har karakteristiske ST-elevasjoner i V1 til V3 og høyre grenblokkliknende QRS.

Den molekylære kunnskapen om årsaken til Brugadas syndrom er ennå begrenset. I 20 % av de kliniske tilfeller har man påvist mutasjon i genet som koder for hjertets natriumkanal. Symptomene med synkope eller hjertestans debuterer vanligvis i 30–40-årene, men også død i spedbarnsalder er rapportert (29). EKG-forandringene kan være intermitterende, og provokasjonstest kan utføres med natriumkanalhemmere som flekainid eller ajmalin.

Det finnes ingen effektiv medikamentell behandling for å forebygge arytmier. Det eneste forebyggende tiltaket mot plutselig død er implantasjon av intern defibrillator.

Krybbedød

Årsakene til krybbedød er fortsatt uklare. Alle kanalopatier er potensielle årsaker og kan debutere med plutselig uventet død i spedbarnsalder hos barn med strukturelt normalt hjerte.

Analysen av enkeltkasus har beskrevet

mutasjoner i lang QT-tid-syndrom-genene ved krybbedød (30). Tester og medarbeidere (31) estimerer at ca. 5–10 % av krybbedøds-tilfellene kan forklares med kardiale kanalopatier.

Gentesting

Internasjonalt er tilbudet om rutinemessig gentesting til pasienter med kanalopati begrenset. Det er en forholdsvis kostbar prøve, og det er begrenset tilgjengelighet på laboratorier som utfører genetisk testing som klinisk service.

Vi anbefaler gentesting av pasienter med mistanke om kanalopati av flere grunner: En genteknologisk undersøkelse gir informasjon om risikoprofil og prognose, og kan påvirke behandlingsstrategien. Å være genbærer innebærer 50 % risiko for å videreføre mutasjonen til egne barn. Gentesting er den eneste muligheten for å avdekke asymptotiske mutasjonsbærere. Disse personene bør være påpasselige med hensyn til risikomedikamenter og risikosituasjoner, og de skal eventuelt behandles.

Konklusjon

Forekomsten av kardiale kanalopatier i Norge er ukjent, men er sannsynligvis hyppigere enn tidligere antatt. Dette vil føre til nye problemstillinger, både etiske og behandlingsmessige. For pasienter med lang QT-tid finnes det forebyggende tiltak og livreddende medikamentell så vel som ikke-medikamentell behandling. Prognose og valg av behandling påvirkes av hvilket gen som er mutert. Gentesting for disse pasienter er nå tilgjengelig, og vi har begynt å endre vår kliniske praksis for behandling av disse pasientene.

Manuskriptet ble godkjent 7.9. 2005.

Oppgitte interessekonflikter: Jan Peder Amlie har mottatt reisestøtte fra Norsk Kardiologisk Selskap til møte. De øvrige forfatterne har ingen interessekonflikter.

Litteratur

- 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: 59–68.
- 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.
- Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. *J Ir Med Assoc* 1964; 54: 103–6.
- Kass RS, Moss AJ. Long QT syndrome: novel insights into the mechanisms of cardiac arrhythmias. *J Clin Invest* 2003; 112: 810–5.
- Tranebjærg L, Bathen J, Tyson J et al. Jervell and Lange-Nielsen syndrome: a Norwegian perspective. *Am J Med Genet* 1999; 89: 137–46.
- Keating M, Atkinson D, Dunn C et al. Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene. *Science* 1991; 252: 704–6.
- Jiang C, Atkinson D, Towbin JA et al. Two long QT syndrome loci map to chromosomes 3 and 7 with evidence for further heterogeneity. *Nat Genet* 1994; 8: 141–7.

>>>

8. Schott JJ, Charpentier F, Peltier S et al. Mapping of a gene for long QT syndrome to chromosome 4q25–27. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1114–22.
9. Splawski I, Tristani-Firouzi M, Lehmann MH et al. Mutations in the hminK gene cause long QT syndrome and suppress I_{Ks} function. *Nat Genet* 1997; 17: 338–40.
10. Schwartz PJ, Garson A jr., Paul T et al. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram. A task force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2002; 23: 1329–44.
11. Rijnbeek PR, Witsenburg M, Schrama E et al. New normal limits for the paediatric electrocardiogram. *Eur Heart J* 2001; 22: 702–11.
12. Schwartz PJ, Montemerlo M, Facchini M et al. The QT interval throughout the first 6 months of life: a prospective study. *Circulation* 1982; 66: 496–501.
13. Gargus JJ. Unraveling monogenic channelopathies and their implications for complex polygenic disease. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 785–803.
14. Priori SG, Napolitano C. Genetics of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1015: 96–110.
15. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1866–74.
16. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103: 89–95.
17. Ackerman MJ, Tester DJ, Porter CJ. Swimming, a gene-specific arrhythmogenic trigger for inherited long QT syndrome. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 1088–94.
18. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA* 2004; 292: 1341–4.
19. Andersen ED, Krasilnikoff PA, Overvad H. Intermittent muscular weakness, extrasystoles, and multiple developmental anomalies. A new syndrome? *Acta Paediatr Scand* 1971; 60: 559–64.
20. Rashba EJ, Zareba W, Moss AJ et al. Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. *LQTS Investigators. Circulation* 1998; 97: 451–6.
21. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000; 101: 616–23.
22. Bathen J, Spigset O. Lang QT-tid som bivirkning – risiko for fatale arymier. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 3432–4.
23. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004; 350: 1013–22.
24. www.torsades.org, www.qtdrugs.org, www.sads.org (7.9.2005).
25. Napolitano C, Schwartz PJ, Brown AM et al. Evidence for a cardiac ion channel mutation underlying drug-induced QT prolongation and life-threatening arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 691–6.
26. Gussak I, Brugada P, Brugada J et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology* 2000; 94: 99–102.
27. Schimpf R, Wolpert C, Gaita F et al. Short QT syndrome. *Cardiovasc Res* 2005; 67: 357–66.
28. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1391–6.
29. Priori SG, Napolitano C, Giordano U et al. Brugada syndrome and sudden cardiac death in children. *Lancet* 2000; 355: 808–9.
30. 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: 262–7.
31. Tester DJ, Ackerman MJ. Sudden infant death syndrome: how significant are the cardiac channelopathies? *Cardiovasc Res* 2005; 67: 388–96.