

Genteknologisk diagnostikk av lang QT-tid-syndrom

Sammendrag

Bakgrunn. Lang QT-tid-syndrom er karakterisert ved arvelig betinget lang QT-tid på EKG, og medfører økt risiko for arytmi-betinget synkope og plutselig død. Både for Romano-Wards syndrom og Jervell og Lange-Nielsens syndrom er genteknologisk diagnostikk tilgjengelig.

Materiale og metode. Artikkelen er en oppsummering av vår erfaring med genteknologisk diagnostikk av lang QT-tid-syndrom siden høsten 2003. Diagnostikken innebærer DNA-sekvensering av eksone i de fem genene KCNQ1, HERG, SCN5A, minK og MiRP1.

Resultater og fortolkning. Per medio januar 2005 har 56 probander med lang QT-tid-syndrom blitt henvist for gentesting. Hos 64 % har vi identifisert en sykdomsgivende mutasjon. Mutasjoner i KCNQ1-genet er hyppigst blant norske pasienter med lang QT-tid-syndrom, og hos 61 % av dem med påvist mutasjon foreligger denne i KCNQ1. Påvisning av en mutasjon hos probander har medført at 215 slektninger er testet, og 99 er funnet å være heterozygote for familiens mutasjon. De affiserte slektningene er blitt henvist til kardiologisk vurdering og oppfølging. Av de 43 som er blitt henvist til Hjertemedisinsk poliklinikk, Rikshospitalet, har 35 påbegynt betablokkerbehandling for å forebygge arytmier. Genteknologisk diagnostikk av lang QT-tid-syndrom er derfor av betydning for å iverksette forebyggende behandlingstiltak. I motsetning til EKG, som gir negative funn hos 30 % av mutasjonsbærerne, vil genteknologisk diagnostikk kunne fastslå med nær 100 % sikkerhet om en slektning til en proband med genteknologisk verifisert lang QT-tid-syndrom har sykdoms-genet.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Knut Erik Berge

knut.erik.berge@rikshospitalet.no
Avdeling for medisinsk genetikk

Kristina Hermann Haugaa

Ole-Gunnar Anfinen
Hjertemedisinsk avdeling

Andreas Früh

Barneavdelingen

Rikshospitalet
0027 Oslo

Maria Hallerud

Mor-barn-senteret
Ullevål universitetssykehus

Christoffer Jonsrud

Medisinsk genetisk avdeling
Universitetssykehuset i Nord-Norge

Nina Øyen

Senter for medisinsk genetikk og
molekylærmedisin
Haukeland Universitetssykehus

Knut Gjesdal

Hjertemedisinsk avdeling
Ullevål universitetssykehus

Jan P. Amli

Medisinsk poliklinikk

Trond P. Leren

Avdeling for medisinsk genetikk
Rikshospitalet

For snart 50 år siden beskrev de norske legerne Anton Jervell og Fred Lange-Nielsen en tilstand karakterisert ved lang QT-tid på EKG, og medfødt døvhets som viste autosomalt recessiv arvegang (1). Tilstanden har siden gått under betegnelsen Jervell og Lange-Nielsens syndrom. Noen år senere ble lang QT-tid uten døvhets beskrevet. Denne nedarves autosomalt dominant, og kalles Romano-Wards syndrom (2, 3). I dag vet vi at årsaken til lang QT-tid ved begge tilstandene er en feilfunksjon av kanalproteiner i myocyttene. Ved Jervell og Lange-Nielsens syndrom er også endolymfeproduksjonen i cochlea påvirket, og dette fører til døvhets. Dysfunksjonen av myocyttenes kanalproteiner kan føre til maligne ventrikulære arytmier som torsades de pointes og ventrikkel-flimrer. Ubehandlet dør 3–4 % av alle med lang QT-tid-syndrom en plutselig hjertedød før 40 års alder (4).

Mutasjoner i sju gener som koder for ionekanaler eller ionekanalsubenheter i myocytene, kan forårsake lang QT-tid-syndrom. Fem av genene koder for to kaliumkanaler og en natriumkanal: KCNQ1 (potassium chan-

nel, voltage-gated, KQT-like subfamily, member 1)/LQT1 (long QT syndrome 1) (5), HERG (human ether-a-go-go-related gene)/KCNH2 (potassium channel, voltage-gated, subfamily h, member 2)/LQT2 (6), SCN5A (sodium channel, voltage-gated, type V, alpha subunit)/LQT3 (7), minK (minimal potassium ion channel)/KCNE1 (potassium channel, voltage-gated, isk-related subfamily, member 1)/LQT5 (8) og MiRP1 (minimum potassium ion channel-related peptide 1)/KCNE2 (potassium channel, voltage-gated, isk-related subfamily, member 2)/LQT6 (9). KCNQ1 og minK koder for henholdsvis α - og β -subenheter i hjertets langsomme K^+ -kanal, mens HERG og MiRP1 koder for subenheter i hjertets raske kaliumkanal. SCN5A koder for hjertets Na^+ -kanal. Mutasjoner i disse genene fører til dysfunksjon av de respektive ionekanalene, slik at cellens membranpotensial påvirkes. Ved Romano-Wards syndrom er man heterozygot for mutasjoner i ett av de fem ovennevnte genene, mens ved Jervell og Lange-Nielsens syndrom er man homozygot eller blandet heterozygot (pasienten har to ulike sykdomsgivende mutasjoner) for mutasjoner i KCNQ1 eller minK.

I tillegg til de fem ovennevnte genene kan mutasjoner i KCNJ2 (potassium channel, inwardly rectifying, subfamily j, member 2) og ank-B (ankyrin-B) gi lang QT-tid-syndrom. Mutasjoner i KCNJ2 kan gi Andersens syndrom, som i tillegg til lang QT-tid er karakterisert ved periodisk paralys og

! Hovedbudskap

- Genteknologisk diagnostikk av lang QT-tid-syndrom er etablert ved Medisinsk genetisk laboratorium, Rikshospitalet
- Genteknologisk utredning av slektninger til proband vil med nær 100 % sikkerhet stille diagnosen dersom familiens mutasjon er kjent, og forebyggende tiltak kan iverksettes hos affiserte slektninger
- Betablokkerbehandling er et viktig forebyggende tiltak, men effekten er genotypeavhengig
- Symptomfrie LQTS-pasienter skal unngå medikamenter som kan gi lang QT-tid

Tabell 1 Mutasjoner blant norske pasienter med lang QT-tid-syndrom per medio januar 2005. Tabellen viser fordelingen av mutasjoner som årsak til lang QT-tid-syndrom hos 36 norske probander og deres slektninger. Det er påvist mutasjoner i genene *KCNQ1*, *HERG*, *SCN5A* og *minK*

Nukleotid- endring (cDNA)	Aminosyreendring	Ekson/Intron	Antall probander	Antall slektninger	
				Positive	Negative
<i>KCNQ1</i>					
572 del TGCGC	Leserammeskift kodon 191	Ekson 3	6	5	4
776, G→T	R259L	Ekson 5	3	6	2
783, G→C	E261D	Ekson 6	1	2	–
1032+1, G→A	Spleisefeil	Intron 7	1	–	1
1024, C→T	L342F	Ekson 7	1	3	2
1588, C→T	Q530X	Ekson 12	7	24	37
1760, C→T	T587M	Ekson 15	2	10	4
<i>HERG</i>					
308-2, A→T	Spleisefeil	Intron 2	1	19	33
685, G→T	E229X	Ekson 4	1	1	1
1688, G→A	W563X	Ekson 7	1	1	1
1714, G→A	G572S	Ekson 7	1	1	1
1801, G→A	G601S	Ekson 7	1	1	1
1841, G→T	A614V	Ekson 7	1	1	3
1898, A→G	N633S	Ekson 7	1	7	11
1969, G→A	G657C	Ekson 8	1	3	1
2257, G→T	A753S	Ekson 9	1	6	10
2653, C→T	R885C	Ekson 11	1	1	–
3133, C→T	L1045F	Ekson 13	1	–	–
<i>SCN5A</i>					
2526, A→G	T843A	Ekson 16	1	2	1
3995, C→T	P1332L	Ekson 23	1	–	2
<i>minK</i>					
95, G→A	R32H	Ekson 1	1	3	2
<i>Totalt</i>			36	99	116

dysmorfe trekk (10). Mutasjoner i ank-B er karakterisert ved alvorlig sinusbradykardi og paroksyttisk atrieflimmer (11). Mutasjoner i *KCNJ2* og ank-B er svært sjeldne årsaker til lang QT-tid-syndrom.

Om lag 90 % av alle mutasjoner ved lang QT-tid-syndrom er i *KCNQ1* eller *HERG*, mens mindre enn 10 % forekommer i *SCN5A* (12). Mutasjoner i *minK* og *MiRP1* er svært sjeldne årsaker til syndromet. Hos i underkant av 70 % av pasientene med lang QT-tid-syndrom, finner man en mutasjon i et av de sju ovennevnte genene (12). Dette kan indikere at også andre til nå ukjente gener kan være årsak til lang QT-tid-syndrom.

Andre kanalopatier

Mutasjoner i enkelte av de ovennevnte genene som er årsak til lang QT-tid-syndrom, kan også gi andre hjerterytmeforstyrrelser. I tillegg er også andre kanalopatier med arytmo-gene virkninger beskrevet (13). Flere av disse tilstandene omtales av Haugaa og medarbeidere i dette nummeret av Tidsskriftet (14).

Genteknologisk diagnostikk

Genteknologisk diagnostikk av lang QT-tid-syndrom innebærer at de translaterede eksonene med flankerende intronsekvenser i *KCNQ*, *HERG*, *SCN5A*, *minK* og *MiRP1*,

blir sekvensert. Vi trenger ca. 9 ml EDTA-blod, og svartiden er ca. fire uker. Utredning av slektninger til probandene innebærer kun analyse av den mutasjonen som er påvist i familien. Svartiden er da ca. to uker. Vi har for øvrig også etablert et diagnostisk tilbud for Andersens syndrom (10). Ved alle henvisninger er det viktig at kliniske opplysninger blir påført og EKG vedlagt, fordi disse vil danne grunnlag for en individualisert utredningsstrategi.

Genteknologisk diagnostikk av probander

Per medio januar 2005 har 56 probander med symptomer på lang QT-tid-syndrom (synkope, hjertestans), positiv familiehistorie (synkope, plutselig død) eller påvist lang QT-tid på EKG blitt henvist for gentesting. Hos 36 av de 56 pasientene har vi påvist en mutasjon (tab 1). Dette gir en sensitivitet på 64 %, i tråd med hva andre har funnet (15). 61 % av pasientene har mutasjon i *KCNQ1*, mens 31 % har mutasjon i *HERG*. Denne fordelingen av mutasjoner samsvarer også godt med det som er beskrevet i andre populasjoner (15). De hyppigste mutasjonene i vårt materiale er en fem basepars delesjon (572delTGCGC) og Q530X (fig 1) som begge er i *KCNQ1*. Disse to mutasjonene er spesielt vanlige i henholdsvis Trøndelag og Aust-Agder (16). Figur 1 er et eksempel på

et sekvenseringsresultat for en pasient som er heterozygot for Q530X.

Hos pasienter som får påvist en mutasjon, gjør vi like fullt en fullstendig sekvenseringsanalyse, da det i litteraturen er beskrevet tilstedeværelse av mer enn én mutasjon hos pasienter med lang QT-tid-syndrom (17). Hos pasienter med flere enn en mutasjon synes det som om fenotypen er alvorligere (17). Så langt har ingen av probandene vi har utredet, fått påvist mer enn én mutasjon, med unntak av pasientene som er henvist med tanke på Jervell og Lange-Nielsens syndrom.

Vi har mottatt prøver fra åtte pasienter med Jervell og Lange-Nielsens syndrom, og en genteknologisk diagnose er stilt hos sju av disse (ikke inkludert i tabell 1). I stedet er foreldrene, der disse har vært tilgjengelig for undersøkelse, satt opp som probander, da de har vært utgangspunkt for undersøkelse av øvrige slektninger.

Når en mutasjon påvises hos en proband, kan tolkingen av funnet av og til være beheftet med en viss usikkerhet, da det ikke alltid kan utelukkes at mutasjonen kun er en polymorfisme.

Genteknologisk diagnostikk av slektninger

Ved påvisning av en sykdomsgivende mutasjon hos en proband, kan familiemedlemmer henvises til medisinsk-genetisk utredning og veiledning ved de regionale medisinske genetiske avdelingene. I henhold til lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi skal gentesting av friske ha genetisk veiledning før, eventuelt under og etter gentesting. Det skal foreligge skriftlig samtykke, og testing av barn under 16 år krever foreldrenes skriftlige samtykke. Frivillighet ved testing skal understrekes. Dersom slektninger viser seg å være heterozygote for familiens mutasjon, henvises de til kardiologisk vurdering med hensyn til forebyggende behandlingstiltak. På denne måten sikrer man at mutasjonsbærere får kardiologisk oppfølging. Ved Haukeland Universitetssjukehus er dette ivarettatt ved en felles poliklinikk med EKG-taking, kardiologisk vurdering og genetisk veiledning med eventuell prøvetaking samme dag.

Til sammen har vi fått henvist 215 slektninger av probander med påvist mutasjon. Av disse er 99 (46 %) per medio januar 2005 påvist å være heterozygote for familiens mutasjon. Av de 99 slektningene er 43 så langt blitt undersøkt ved Hjertemedisinsk poliklinikk, Rikshospitalet, og 35 (81 %) er satt på betablokkerbehandling. Det er dokumentert at behandlingen reduserer forekomsten av alvorlige lang QT-tid-syndrom-relaterte hendelser (18). I tillegg har de fått råd om medikamenter de bør unngå, og fått vite at spesielle tiltak bør iverksettes i situasjoner som kan gi hypokalemi. Dette viser at den genteknologiske diagnostikken fører til konkrete behandlingstiltak.

Ved prediktiv testing av slektninger vil friske personer få informasjon om at de er heterozygote for en potensielt farlig mutasjon, hvilket for den enkelte kan ha negative effekter. I forbindelse med den genetiske veiledningen i forkant av gentesting belyses og drøftes slike forhold. Man gir også informasjon om hvilke forebyggende tiltak som kan bli iverksatt.

Indikasjon for genteknologisk diagnostikk

Ved uforklarlig synkope bør alltid QT-tiden måles. Hvis QTc-tid er forlenget, bør man overveie lang QT-tid-syndrom. Det bør man også gjøre ved grenseverdi normal/forlenget QT-tid hvis familiehistorien viser besvimmelser eller plutselig død. I slike tilfeller bør det være en lav terskel for genteknologisk utredning. Vi har sett eksempler på at pasienter som har fått en epilepsidiagnose, i virkeligheten har hatt kardiale synkoper på grunn av lang QT-tid-syndrom.

Ikke sjelden leser man i avisene om unge idrettsutøvere som dør plutselig. Grunner for dette kan være kardiomyopati (hypertrofisk, alternativt arytrogen høyre ventrikkel kardiomyopati) eller koronar patologi (misdannelser, aterosklerose), som vil bekrefte ved obduksjon. Dersom en sikker årsak ikke kan påvises, bør (ved siden av Wolff-Parkinson-Whites syndrom) lang QT-tid-syndrom overveies. Dette gjelder også barn. I slike tilfeller kan en vevsprøve sendes til genetisk utredning. Vevet må i så fall ikke være formalinfiksert, da våre genteknologiske analyser krever en høyere kvalitet av DNA enn det man vanligvis får fra formalinfiksert vev.

Organisering av genteknologisk diagnostikk

Mens genetisk veiledning og kardiologisk oppfølging er regionalisert, er Medisinsk genetisk laboratorium, Rikshospitalet i forståelse med de andre medisinsk-genetiske avdelingene, det eneste laboratoriet i Norge som utfører gentester for lang QT-tid-syndrom. En slik organisering er fordelaktig, da et større prøvevolum gir mer rasjonell drift og dermed billigere analyser. Regelmessig utføring av analysene gir også kortere svartid og sannsynligvis bedre kvalitet. Man får samtidig et mer enhetlig diagnostisk tilbud i landet. En sentralisert diagnostikk vil også gi en samlet oversikt over mutasjonspanoramaet i Norge. På bakgrunn av pasientenes geografiske tilhørighet vil man da kunne begynne med å teste for mutasjoner som er spesielt hyppige i det området pasienten kommer fra. Videre vil en sentralisert diagnostikk gjøre det mulig å se slektskapet de nyhentede pasienter – ut fra innsendte slektsopplysninger – har med allerede diagnostiserte pasienter fra andre deler av landet. Dermed kan man utføre en direkte test for denne mutasjonen i stedet for å gjennomføre en ressurskrevende screening av alle de aktuelle genene.

Diskusjon

Genteknologisk diagnostikk har gitt oss ny forståelse og kunnskap om et stort antall tilstander. Man har erfart at en sykdom som klinisk fortøner seg som en enhet, kan skyldes mutasjoner i flere gener. Lang QT-tid-syndrom er et eksempel på dette. Denne nye kunnskapen har også vist oss at sykdomsbildet påvirkes av hvilket gen mutasjonen er i.

Genanalyse til hjelp for risikostratifisering

Da lang QT-tid-syndrom-relaterte hendelser først og fremst debuterer i yngre aldersgrupper, er det ofte nødvendig å begynne med behandling av barn og ungdom. Spesielt synes unge kvinner å være sårbare for alvorlige episoder, ikke minst i postpartumperioder. I tillegg vil det være sterkere indikasjon for behandling dersom QTc er betydelig forlenget, og i de slekter hvor det er flere tilfeller av synkope og plutselig død.

Imidlertid synes det som om man også bør legge vekt på pasientens genotype ved risikostratifisering. Priori og medarbeidere gjennomgikk data for 647 pasienter fra 193 slekter (15). 386 av pasientene hadde mutasjon i KCNQ1, 206 i HERG og 55 hadde mutasjon i SCN5A. Ubehandlet hadde om lag 30 % av pasientene med mutasjon i KCNQ1 hatt lang QT-tid-syndrom-relaterte hendelser (synkope, hjertestans, plutselig død) innen 40 års alder, mens 50 % i HERG- og SCN5A-gruppene hadde hatt alvorlige hendelser før 40 års alder. Relativ risiko for lang QT-tid-syndrom-avhengige hendelser før fylte 40 år for HERG- og SCN5A-mutasjonsbærere sammenliknet med KCNQ1-mutasjonsbærere, var henholdsvis 1,61 og 1,80. Dette betyr at alvorlighetsgraden av lang QT-tid-syndrom avhenger av hvilket gen mutasjonen er i. QTc er lengre blant pasienter med mutasjon i SCN5A enn blant pasienter med mutasjon i HERG og KCNQ1 (15), og risikoen for ventrikulære arytmier øker med økende QTc (15). Vurdering av QTc bør derfor legges til grunn ved valg av behandlingsstrategi.

For mutasjoner i HERG har kvinner høyere risiko for kardiale hendelser før fylte 40 år, mens for mutasjoner i SCN5A har menn økt risiko for slike hendelser før 40 års alder. For mutasjoner i KCNQ1 synes det ikke å være kjønnsforskjeller (15).

Genanalyse kan veilede medikamentvalg

Det finnes forebyggende behandling for LQTS. Dette er primært betablokkere (19, 20). Effekten av behandlingen er avhengig av i hvilket gen mutasjonen finnes. Pasienter med KCNQ1-mutasjoner er den gruppen som profiterer best på behandlingen, mens pasienter med HERG-mutasjoner har begrenset effekt. Pasienter med SCN5A-mutasjoner synes ikke å ha nevneverdig effekt av betablokkerbehandling (18, 21). Derimot har blokade av Na-kanalen med flekainid vært antydnet

Figur 1



Mutasjonen Q530X i KCNQ1 identifisert ved DNA-sekvensering. Mutasjonen Q530X innebærer at nukleotid 1588 i ekson 12 i KCNQ1-genet endres fra C til T. Mutasjonen resulterer i at kodon 530 endres fra CAG til TAG, som henholdsvis er et kodon for glutamin (Q) og et stoppkodon (X). Øverste del er en normal sekvens, mens den nederste delen er en sekvens fra en pasient som er heterozygot for Q530X

som en behandlingsmulighet. Den genetiske årsaken til lang QT-tid-syndrom har således betydning for valg av behandling.

Andre forebyggende tiltak

I tillegg til medikamentell behandling kan flere andre tiltak iverksettes hos pasienter med genetisk betinget lang QT-tid-syndrom. Eksempelvis er mutasjonsbærere sårbare for hypokalemi, fordi hypokalemi øker risikoen for arytmier. Derfor bør det være en lav terskel for å hospitalisere mutasjonsbærere ved for eksempel diarétilstander. Flere vanlige brukte medikamenter kan også gi forlenget QT-tid (22), og dette er medikamenter som må unngås hos alle pasienter med lang QT-tid-syndrom.

EKG

EKG har vært den tradisjonelle diagnostiske metoden ved lang QT-tid-syndrom (15), men er beheftet med usikkerhet, fordi en andel av heterozygote har normalt EKG. Dette er også locusavhengig. 36 % av KCNQ1-heterozygote har normal QTc. De tilsvarende tallene ved HERG og SCN5A er henholdsvis 19 % og 10 % (15). Dette betyr at slektninger til pasienter med lang QT-tid-syndrom kan være heterozygote for familiens mutasjon, men likevel ha normal QTc på EKG. Genteknologisk diagnostikk vil derimot med nær 100 % sikkerhet stille diagnosen dersom familiens mutasjon er kjent. Genteknologisk diagnostikk av pasienter med forlenget QT-tid er derfor av praktisk betydning for å sikre adekvat diagnostikk og behandling både av pasienter og deres slektninger med genetisk betinget lang QT-tid.

Manuskriptet ble godkjent 7.9. 2005.

Litteratur

1. 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.
2. Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Aritmi cardiache rare dell'eta pediatrica. *Clin Pediatr* 1963; 45: 656–83.
3. Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. *J Ir Med Assoc* 1964; 54: 103–6.
4. Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ et al. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 1998; 339: 960–5.
5. Wang Q, Curran ME, Splawski I et al. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet* 1996; 12: 17–23.
6. Curran ME, Splawski I, Timothy KW et al. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 795–803.
7. Wang Q, Shen J, Splawski I et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 805–11.
8. 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.
9. Abbott GW, Sesti F, Splawski I et al. MiRP1 forms I_{Kr} potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell* 1999; 97: 175–87.
10. Donaldson MR, Yoon G, Fu Y-H et al. Andersen-Tawil syndrome: a model of clinical variability, pleiotropy, and genetic heterogeneity. *Ann Med* 2004; 36: 92–7.
11. Mohler PJ, Schott JJ, Gramolini AO et al. Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature* 2003; 421: 634–9.
12. Splawski I, Shen J, Timothy KW et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation* 2000; 102: 1178–85.
13. Roberts R, Brugada R. Genetics and arrhythmias. *Annu Rev Med* 2003; 54: 257–67.
14. Haugaa KH, Berge KE, Früh A et al. Kardiale kanalopatier – diagnostikk og behandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 2778–81.
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. Tranebjærg L, Bathen J, Tyson J et al. Jervell and Lange-Nielsen syndrome: a Norwegian perspective. *Am J Med Genet* 1999; 89: 137–46.
17. Westenskow P, Splawski I, Timothy KW et al. Compound mutations: a common cause of severe long QT syndrome. *Circulation* 2004; 109: 1834–41.
18. Schwartz PJ, Locati E. The idiopathic long QT syndrome: pathogenetic mechanisms and therapy. *Eur Heart J* 1985; 6 (suppl D): 103–14.
19. Moss AJ. Management of patients with the hereditary long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 668–74.
20. 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.
21. 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.
22. www.qtdrugs.org (26.8.2005).