

# Wrodzony zespół wydłużonego QT z głuchotą — zespół Jervella i Lange-Nielsena

## Congenital long QT syndrome with deafness — the Jervell and Lange-Nielsen syndrome

Katarzyna Bieganowska<sup>1</sup>, Maria Miszczak-Knecht<sup>1</sup>, Joanna Rękawek<sup>1</sup>,  
Maria Borucka-Mankiewicz<sup>2</sup>, Elżbieta Szymaniak<sup>1</sup>,  
Monika Brzezińska-Paszke<sup>1</sup> i Ewa Popowska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Kardiologii Instytutu „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

<sup>2</sup>Zakład Genetyki Medycznej Instytutu „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

### Abstract

*Jervell and Lange-Nielsen syndrome is an autosomal recessive syndrome characterized by prolongation of the QT interval on electrocardiogram and congenital sensorineural deafness. Genetically the syndrome is caused by mutations of KCNQ1 and KCNE1 genes encoding the cardiac potassium channel, what results in incorrect function of the channel. The ventricular repolarization is abnormally prolonged, what predisposes to syncope, and sudden death due to typical polymorphic ventricular tachycardia torsade de pointes or ventricular fibrillation. We present the 10-year old boy with symptomatic familial Jervell and Lange-Nielsen syndrome in whom two mutations, one of which was new, of the KCNQ1 gene have been identified. (Folia Cardiol. 2005; 12: 520–526)*

### Jervell and Lange-Nielsen syndrome, KCNQ1 and KCNE1 genes mutations, symptoms, treatment

### Wstęp

Wrodzony zespół wydłużonego QT (LQTS, *long QT syndrome*) jest zwykle występującym rodzinnie i zróżnicowanym klinicznie zespołem spowodowanym nieprawidłowym, wydłużonym okresem repolaryzacji (wydłużenie odstępu QT) w zapisie elektrokardiograficznym (EKG), co sprzyja występowaniu groźnej dla życia arytmii komorowej. W 1957 r. Jervell i Lange-Nielsen opisali przypadki 4 spośród 6 dzieci w rodzinie z głęboką obustronną głuchotą,

napadami utraty przytomności, istotnym wydłużeniem odstępu QT w zapisach EKG, z których 3 zmarło nagle. Chociaż przypadki pacjentów z podobnymi objawami opisywano już wcześniej, wrodzony LQTS współistniejący z głuchotą nazywa się zespołem Jervella i Lange-Nielsena (JLNS, *Jervell and Lange Nielsen syndrome*) [1, 2]. Występowanie choroby ocenia się na 1–6:1 000 000, co stanowi około 4,5–7% pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego QT. Wśród dzieci z wrodzoną głuchotą wydłużenie odstępu QT stwierdza się średnio w 0,21% przypadków. Dziedziczenie jest najczęściej autosomalne recesywne, sporadycznie zdarzają się przypadki w rodzinach nieobciążonych [3–5]. U pacjentów z JLNS, podobnie jak z wrodzonym LQTS bez głuchoty, czyli zespołem Romano-Warda (RWS, *Romano-Ward syndrome*), istnieje predyspozycja do zasłabnięć, napadów utraty przytomności i nagłego zgonu, które są spowodowane wielokształtnym czę-

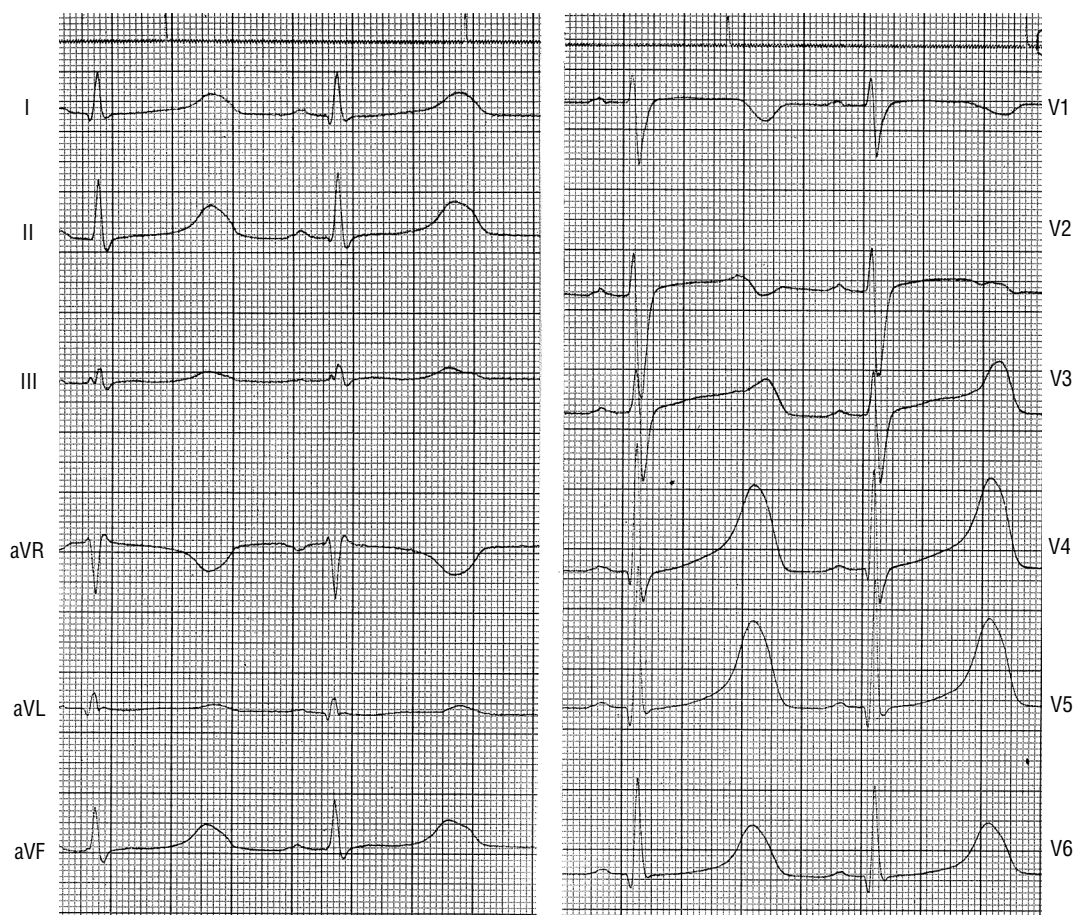
Adres do korespondencji:

Dr hab. med. Katarzyna Bieganowska  
ul. Bychowska 16a, 04–523 Warszawa  
tel. 0502 510 132, faks (0 22) 815 73 65  
e-mail: kbiegZR@czd.waw.pl

Nadesłano: 18.10.2004 r. Przyjęto do druku: 22.04.2005 r.

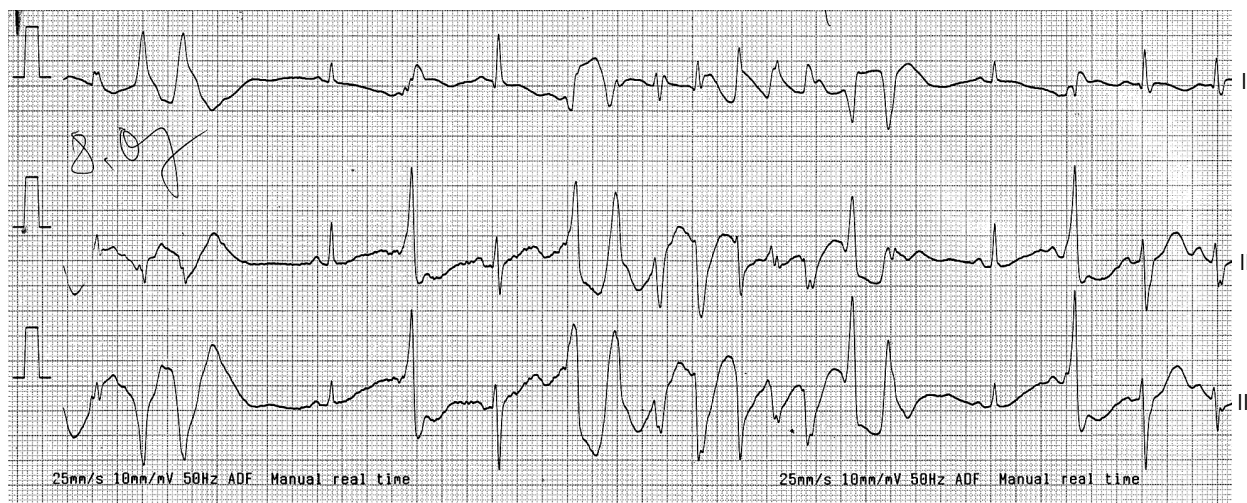
stoskurczem komorowym *torsade de pointes* czy migotaniem komór. Objawy te często wiążą się z wysiłkiem (zwłaszcza z pływaniem), emocjami i stresem, a niekiedy mogą być wywołane głośnym dźwiękiem lub działaniem leków podawanych w czasie znieczulenia ogólnego; wspomniane symptomy zdarzają się też w czasie snu [3, 5]. W standardowych i holterowskich zapisach EKG u ok. 20% dzieci przed rozpoczęciem leczenia  $\beta$ -adrenolitykami rytm serca jest wolniejszy niż u zdrowych rówieśników, a skorygowany (obliczany wg wzoru Bazzeza) odstęp QT (QTc) przekracza 0,44 s (ryc. 1), ale okresowo może być prawidłowy. Typowa jest nieprawidłowa morfologia i zmienność załamka T, często obecna jest fala U, natomiast komorowe zaburzenia rytmu serca o różnym stopniu nasilenia rejestrowano u około 40% badanych. Śmiertelność u nieleczonych pacjentów, u których nie występują objawy, sięga 20% w ciągu roku od wystąpienia pierwszego omdlenia i wynosi około 50% w ciągu 10 lat [3]. Czynniki zwiększającymi ryzyko nagłego zgonu

u osób z wrodzonym LQTS są: nawracające omdlenia, nieskuteczna terapia  $\beta$ -adrenolitykami, wydłużenie odstępu QTc powyżej 0,6 s, wrodzona głuchota, nagłe wczesne zgony w rodzinie oraz obecność komorowych zaburzeń rytmu serca w rutynowym zapisie EKG [3, 5] (ryc. 2). Patogeneza wrodzonego LQTS przez lata była niejasna. Przypuszczano, że przyczyną zaburzeń repolaryzacji charakteryzujących się istotnym wydłużeniem odstępu QTc jest pierwotna lub wtórna niestabilność układu współczulnego z okresowo gwałtownie narastającym jego napięciem [6, 7]. Na początku lat 90. XX wieku stwierdzono, że wrodzony LQTS ma podłoże molekularne, a patologia dotyczy dwóch kanałów jonów potasowych lub kanału jonów sodowych komórek mięśnia sercowego [8–10]. Zespół okazał się heterogenny, spowodowany różnymi mutacjami przynajmniej 6 genów, co tłumaczy dużą różnorodność kliniczną. Gen *KCNQ1* (KvLQT1) zlokalizowany na chromosomie 11 jest odpowiedzialny za kodowanie podjednostki  $\alpha$  w kanale potasowym ( $I_{Ks}$ ) — powoli



**Rycina 1.** Standardowy zapis EKG u 12-letniego chłopca z zespołem wydłużonego QT. Odstęp QT = 0,48 s, QTc = 0,54 s, przesuw papieru: 50 mm/s

**Figure 1.** ECG of 12 years old boy with LQTS. QT = 0.48 s, QTc = 0.54 s, paper speed: 50 mm/s



**Rycina 2.** Zapis EKG (odprowadzenia I, II, III) u 15-letniej dziewczynki z zespołem wydłużonego QT z wielokształtnym komorowym częstoskurczem

**Figure 2.** ECG of 15 years old girl with LQTS, polymorphic ventricular tachycardia

aktywowany odśrodkowy prąd potasowy (opóźniony prostownik, *delayed rectifier*), a gen *KCNE1* zlokalizowany na chromosomie 21 koduje podjednostkę  $\beta$  (zwaną też minK) w tym kanale. Obie podjednostki są konieczne do prawidłowego działania kanału  $I_{Ks}$ , odpowiedzialnego za repolaryzację komórki mięśnia sercowego. Mutacje genów *KCNQ1* i *KCNE1* powodują nieprawidłową budowę białkowych podjednostek kanału  $I_{Ks}$ , upośledzając jego funkcję i wydłużając okres repolaryzacji. Mutacje genu *KCNQ1* obecne na jednym allelu odpowiadają za najczęściej występującą dominującą postać wrodzonego RWS-LQT1, a obecne na obu allelach są odpowiedzialne za pierwszą odmianę recesywnego zespołu Jervella i Lange-Nielsona (JLN1). Natomiast mutacje genu *KCNE1* występujące na jednym allelu są odpowiedzialne za rzadką dominującą postać RWS-LQT5, a obecne na obu allelach (przeważnie w postaci homozygotycznej) są odpowiedzialne za drugą odmianę zespołu Jervella i Lange-Nielsona (JLN2) [11–17]. Leczenie pacjentów z JLNS ma zapobiegać nagłym zgonom poprzez skrócenie odstępu QT i zmniejszenie ryzyka wystąpienia wielokształtnego częstoskurczu komorowego. Nadal obowiązującym leczeniem jest stałe podawanie dużych dawek  $\beta$ -adrenolityków, najczęściej propranololu, co jest skutecznym postępowaniem u około 65–75% pacjentów, oraz preparatów magnezu [3, 5, 18]. W niektórych przypadkach konieczne jest dodatkowe zastosowanie stałej stymulacji serca lub coraz powszechniejsze wszczepienie kardiowertera-defibrylatora (ICD, *implantable cardioverter*

*defibrillator*). Poprzednio w pojedynczych przypadkach skuteczne okazywało się lewostronne współczulne odnerwienie serca poprzez chirurgiczne usunięcie splotu (sympatektomię) szyjno-piersiowego [18–26].

W niniejszej pracy przedstawiono potwierdzony badaniami genetycznymi przypadek rodzinnie występującego zespołu Jervella i Lange-Nielsona.

### Opis przypadku

Chłopca urodzonego 12 października 1994 r. z 2. ciąży o prawidłowym przebiegu, z 2. prawidłowego porodu, skierowano do Kliniki Kardiologii Instytutu „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie w 7. miesiącu życia z rozpoznaniem JLNS, z udokumentowaną obustronną ośrodkową głuchotą oraz z niewielkim opóźnieniem rozwoju psychoruchowego. Nie zaobserwowano u niego zaśląbnień ani utrat przytomności.

W wywiadzie odnotowano, że starsza siostra chłopca, urodzona 10 czerwca 1993 r. z 1. ciąży, z 1. prawidłowego porodu, przeżyła wewnątrzłono-wo infekcję cytomegalią, rozpoznano u niej padaczkę i opóźnienie rozwoju psychoruchowego z obustronną głuchotą ośrodkową. Zespół Jervella i Lange-Nielsona zdiagnozowano u pacjentki po zatrzymaniu krążenia w mechanizmie migotania komór, które wystąpiło w 14. miesiącu życia i doprowadziło do istotnego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. W zapisie EKG odstęp QTc był bardzo znacznie wydłużony (do 0,74 s), a w holte-

rowskim zapisie EKG 2-krotnie zarejestrowano samoograniczające się napady wielokształtnego częstoskurczu komorowego o rytmie 250–260/min, trwające kilkanaście sekund. Rozpoczęto stałe podawanie propranololu w dawce 1 mg/kg mc. Dziewczynka zmarła nagle w wieku 2 lat i 6 miesięcy.

Wywiady wśród dalszych członków rodziny nie były obciążające, nie zanotowano napadów zasłabnięć, utrat przytomności czy nagłych zgonów. W zapisach EKG rodziców i dalszych członków rodziny odstęp QTc był w granicach normy (u ojca — 0,41 s, u matki — 0,39 s), powtarzały się natomiast wielokrotnie, w różnym stopniu nasilone, zaburzenia przewodzenia śródkomorowego nad prawą komorą.

U badanego chłopca podczas pierwszej wizyty na podstawie badania przedmiotowego i nieinwazyjnych badań diagnostycznych układu krążenia wykluczono wadę serca i kardiomiopatię. W zapisie EKG odstęp QTc był równy 0,45 s, w holterowskim zapisie EKG rytm serca wynosił 65–142/min, średni rytm dobowy — 107/min, zarejestrowano pojedyncze pobudzenia dodatkowe nadkomorowe (8/dobę), odstęp QTc był zmienny z maksymalną wartością do 0,46 s. Rozpoczęto leczenie propranololem od dawki 1 mg/kg mc. Chłopca leczono w poradni kardiologicznej w pobliżu miejsca zamieszkania. Od 2. rz. występowały u niego wielokrotne utraty przytomności i 3-krotne zatrzymanie krążenia, zwykle związane z emocjami, sytuacją pobierania krwi lub z wysiłkiem. Dawkę propranololu stopniowo zwiększano do 4,7 mg/kg mc./d. Dopiero w wieku 4 lat i 10 miesięcy (sierpień 1999 r.) po kolejnym incydencie zatrzymania krążenia chłopca ponownie skierowano do Poradni Kardiologicznej Instytutu „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie i wówczas przyjęto go na oddział kardiologiczny. W zapisach EKG odstęp QTc wynosił 0,46–0,50 s, w rejestracji holterowskiej EKG rytm serca miał wartość 45–96/min (średni rytm 66/min), widoczna była zmienna morfologia załamek T, a odstęp QTc był wydłużony w ciągu całej doby powyżej 0,45 s (okresowo do 0,54 s). Nie stwierdzono arytmii komorowej. Wobec braku możliwości implantacji ICD ze względu na wiek dziecka, zastosowano stałą endokawitarną dwujamową stymulację serca. Zabieg wszczepienia układu stymulującego wykonano we wrześniu 1999 r., minimalny rytm serca zaprogramowano na 100/min, dawkę propranololu zwiększono do 5 mg/kg mc./d., dołączono meksyletynę w dawce 4,0 mg/kg mc./d., kontynuowano stałe podawanie preparatów magnezu. Po sprawdzeniu prawidłowego działania wszczepionego układu chłopca wypisano ze szpitala. Znajduje się on pod stałą opieką kardiologiczną w rejonie i okresowo podda-

wany jest badaniom w Poradni Kardiologicznej Instytutu „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie. Parametry stymulacji są prawidłowe, przeważa stymulacja przedsionkowa, co wielokrotnie potwierdzano w czasie kontroli wszczepionego układu i w kolejno wykonywanych holterowskich badaniach EKG. Pacjent stale przyjmuje propranolol w dawce 4,5–5 mg/kg mc./d., meksyletynę w dawce 3,5–4,0 mg/kg mc./d. oraz preparaty magnezu. Po niemal 2 latach od zastosowania powyższego leczenia w czerwcu 2001 r. wystąpił ponowny, trwający kilkanaście sekund incydent utraty przytomności wywołany nadmiernymi emocjami. Dołączono wówczas spironolakton w dawce 1 mg/kg mc. Od 3 lat nie stwierdzono niepokojących objawów. Chłopiec prawidłowo się rozwija, uczęszcza do szkoły dla osób niedosłyszących. W listopadzie 2003 r. pobrano krew od pacjenta i jego matki do analizy molekularnej; ojciec chłopca nie zgłosił się na badanie. W dniu 8 czerwca 2005 r. wszczepiono chłopcu dwujamowy przezżylny kardiowerter-defibrylator.

### Badania genetyczne

Badania molekularne przeprowadzono na genomowym DNA wyizolowanym z leukocytów krwi obwodowej metodą fenolową. Badania objęły analizę dwóch genów: *KCNQ1* i *KCNE1*, kodujących kanał jonów potasu. Dla każdego genu przeprowadzono amplifikację wszystkich eksonów (łącznie 25 amplikonów) techniką łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) z zastosowaniem specyficznych oligonukleotydowych starterów. Produkty PCR poddawano analizie polimorfizmu konformacji jednoniciowego DNA (SSCP, *single strand conformation polymorphism*) na żelu poliakrylamidowym w trzech różnych temperaturach: 8°C, 12°C, 20–30°C. Fragmenty genów charakteryzujące się zmienioną ruchliwością elektroforetyczną sekwencjonowano w kapilarnym automatycznym analizatorze DNA (ABI PRISM 310 firmy Applied Biosystems) z zastosowaniem znaczników fluoroscencyjnych.

Badania genetyczne przeprowadzone u chłopca wykazały obecność różnych mutacji na obu allelach genu *KCNQ1*: tranzycji w eksonie 5, G > A w pozycji 728 (R243H) i transwersji w eksonie 10, C > A w pozycji 1335 (C445X). Mutacja R243H powoduje zmianę sensu kodonu i włączenie histydyny w miejsce normalnie występującej argininy w procesie translacji białka, natomiast mutacja C445X jest nową, nieopisywaną dotychczas zmianą w sekwencji genu, która powoduje powstanie kodonu terminacyjnego i utworzenie skróconego polipeptydu. U pacjenta wykryto ponadto zmianę po-

limorficzną w genie *KCNE1* w pozycji 102 G > A w formie heterozygotycznej, która zmienia informację kodonu (G38S), powodując podstawienie seryny w miejsce glicyny w tworzonym białku.

Matka pacjenta, u której nie stwierdzono objawów choroby, jest nosicielką jednej mutacji R243H (w formie heterozygotycznej) w genie *KCNQ1*.

## Dyskusja

Zespół Jervella i Lange-Nielsena jest rzadko występującą chorobą uwarunkowaną genetycznie. Mutacje genów *KCNQ1* i *KCNE1* powodują nieprawidłową funkcję kanału  $I_{Ks}$ , co istotnie wydłuża okres repolaryzacji komór i sprzyja groźnej dla życia arytmii komorowej. W Klinice Kardiologii Instytutu „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie wśród dużej (liczącej 68 dzieci) grupy pacjentów spełniających kryteria rozpoznania wrodzonego LQTS (przynajmniej 4 punkty w skali Schwartza i Mossa) [27], opisywany chłopiec przez lata był jedynym pacjentem z JLNS (1,5% całej grupy). Ostatnio na oddział kardiologii przyjęto kolejnego pacjenta w wieku 7 lat i 6 miesięcy z JLNS, z ujemnym wywiadem rodzinnym. U tego chorego wielokrotnie wystąpiły utraty przytomności powtarzające się od 4 rz., związane głównie ze stresem i niekiedy z wejściem do wody. Rozpoznanie ustalono na podstawie pierwszego w życiu zapisu EKG wykonanego w sierpniu 2004 r. (odstęp QTc wynosił 0,57 s), w holterowskim zapisie EKG odstęp QTc wydłużał się nawet do 0,64 s z typową zmiennością załamek T. Obecnie chłopiec otrzymuje metoprolol w dawce 4 mg/kg mc./d. i preparaty magnezu. Wszczepiono mu dwujamowy układ stymulujący serce z ustawionym minimalnym rytmem 90/min. U badanego pacjenta diagnozę postawiono przed wystąpieniem objawów na podstawie danych z wywiadów (JLNS u siostry), potwierdzenia obustronnej ośrodkowej głuchoty i analizy standardowych oraz holterowskich zapisów EKG. W badaniu molekularnym genomowego DNA pacjenta wykazano obecność dwóch różnych mutacji w genie *KCNQ1*. Jedną z nich — R243H — opisaną u pacjentów z JLNS, stwierdzono również u matki chłopca, u której nie wystąpiły objawy; druga mutacja, C445X, jest nowa i dotychczas nieznana [14–16]. U pacjentów z JLNS opisano do tej pory 14 różnych mutacji w genie *KCNQ1* i 3 różne mutacje w genie *KCNE1*. Dowodzi to heterogenności zespołu i zarazem wskazuje, że diagnostyka molekularna jest czasochłonna, gdyż wymaga zbadania sekwencji dwóch genów. Obecnie, gdy dokładne ustalenie mutacji nie wiąże się jeszcze z przyczynowym leczeniem, wykony-

wanie badań molekularnych nie jest niezbędne w przypadkach jednoznacznych pod względem klinicznym, chociaż niewątpliwie przyczynia się do coraz lepszego poznania zaburzeń genetycznych w zespole. Natomiast u osób z wątpliwym rozpoznaniem, u których podejrzewa się LQTS, np. u członków rodzin pacjentów z rozpoznaniem już zespołem, badania molekularne umożliwiają ustalenie rozpoznania i wdrożenie odpowiedniej terapii zanim wystąpią groźne objawy czy nagły zgon.

Niestety, u badanego pacjenta wczesne rozpoczęcie leczenia  $\beta$ -blokerami, mimo stopniowo zwiększanych dawek propranololu do 5 mg/kg mc./d., nie było skuteczne i nie zapobiegło incydentom utraty przytomności i zatrzymania krążenia. Wiadomo, że podawanie  $\beta$ -adrenolityków zmniejsza częstość występowania objawów u 65–75% pacjentów. Nadal jednak u chorych z objawami stwierdzanymi przed rozpoczęciem leczenia prawdopodobieństwo ich ponownego wystąpienia w ciągu 5 lat sięga aż 32%, natomiast wśród osób, u których terapię rozpoczęto po incydencie zatrzymania krążenia, u 14% można spodziewać się kolejnego zatrzymania krążenia czy nagłego zgonu w tym czasie [3, 5, 18]. Dzieci z JLNS są obciążone większym ryzykiem nagłego zgonu niż pacjenci z RWS, ich leczenie jest trudne i nie zawsze uzyskuje się oczekiwane efekty [1, 3, 5]. Decyzja o ponownym skierowaniu badanego pacjenta do referencyjnego ośrodka powinna być podjęta znacznie wcześniej, po stwierdzeniu braku skuteczności podawania propranololu. U chorych po przebytych zatrzymaniu krążenia, mimo podawania dużych dawek  $\beta$ -blokerów, istnieją wskazania do implantacji ICD, najlepiej z możliwością stałej stymulacji serca [24, 25, 28]. W omawianym przypadku rozpatrywano taką koncepcję leczenia. Jednak zarówno małe doświadczenie ośrodków wszczepiających kardiowertery-defibrylatory, jak i parametry stosowanych ponad 5 lat temu elektrod oraz defibrylatora, uniemożliwiły zastosowanie tej metody u słabo rozwiniętego fizycznie (masa ciała 20 kg) niemal 5-letniego dziecka. Obecnie niewątpliwie pacjent byłby leczony w ten sposób. Wówczas na podstawie dotychczasowego doświadczenia oraz danych z piśmiennictwa podjęto decyzję o zastosowaniu w pierwszym etapie terapii stałą stymulacją serca z przyspieszonym rytmem serca (min. rytm 100/min), łącznie z kontynuacją terapii dużymi dawkami propranololu i preparatami magnezu oraz włączeniem meksyletynu. Zastosowanie stałej stymulacji serca istotnie zmniejsza częstość występowania objawów poprzez zapobieganie bradykardii i pojawianiu się przerw w czynności serca oraz skracając w większości przypadków odstęp QT.

Jednak również po wszczepieniu układu stymulującego serce zdarzały się nagłe zgony u chorych z LQTS [19–22]. W 5-letnim okresie obserwacji po implantacji stymulatora serca u badanego pa-

cjenta wystąpił 1 krótkotrwały incydent utraty przytomności związany z wpływem emocji. Można to potraktować jako dobry efekt zastosowanej terapii, chociaż nadal istnieje obawa o dalszy los chłopca.

## Streszczenie

*Zespół Jervella i Lange-Nielsena jest rzadko występującą, uwarunkowaną genetycznie chorobą, którą dziedziczy się autosomalnie recesywnie, charakteryzującą się istotnym wydłużeniem odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym i wrodzoną głuchotą. Podłożem genetycznym tego zespołu są mutacje genów KCNQ1 i KCNE1, które powodują nieprawidłową funkcję kanału potasowego. Wydłuża to okres repolaryzacji komór i sprzyja zaskabnięciom, omdleniom lub nagłej śmierci w wyniku typowego częstoskurczu komorowego torsade de pointes albo migotania komór. W pracy zaprezentowano udokumentowany genetycznie (dwie mutacje genu KCNQ1, w tym jedna nowa) przypadek występującego rodzinnie objawowego zespołu Jervella i Lange-Nielsena u 10-letniego chłopca. (Folia Cardiol. 2005; 12: 520–526)*

**zespół Jervella i Lange-Nielsena, mutacje genów KCNQ1 i KCNE1, objawy, leczenie**

## Piśmiennictwo

- Jervell A., Lange-Nilsen F. Congenital deafmutism, functional heart disease with prolongation of the QT-interval, and sudden death. *Am. Heart J.* 1957; 54: 59–68.
- Jervell A. The surdo-cardiac syndrome. *Eur. Heart J.* 1985; 6: 97–102.
- Moss A.J., Schwartz P.J., Crampton R.S. i wsp. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991; 84: 1136–1144.
- Öcal B., Imamoglu A., Atalay S., Ercan Tutar H. Prevalence of idiopathic long QT syndrome in children with congenital deafness. *Pediatr. Cardiol.* 1997; 18: 401–405.
- Garson Jr A., Macdonald D., Fournier A. i wsp. The long QT syndrome in children. An international study of 287 patients. *Circulation* 1993; 87: 1866–1872.
- Schwartz P.J., Periti M., Malliani A. The long QT syndrome. *Am. Heart J.* 1975; 89: 378–390.
- Schwartz P.J. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions. *Am. Heart J.* 1985; 109: 399–411.
- Keating M., Atkinson D., Dunn C. i wsp. Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene. *Science* 1991; 252: 704–706.
- Keating M. T., Atkinson D., Dunn C. i wsp. Consistent linkage of the long QT syndrome to the Harvey ras-1 locus on chromosome 11. *Am. J. Hum. Genet.* 1991; 49: 1335–1339.
- Curran M.E., Splawski I., Timothy K.W. i wsp. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 795–803.
- Schulze-Bahr E., Haverkamp W., Wedkind H. i wsp. Autosomal recessive long-QT syndrome (Jervell and Lange-Nielsen syndrome) is genetically heterogeneous. *Hum. Genet.* 1997; 100: 573–576.
- Geelen J.L.M.C., Doevendans P.A., Jongbloed R.J.E., Wellens H.J.J., Geraedts J.P.M. Molecular genetics of inherited long QT syndromes. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 1427–1433.
- Duggal P., Vesley M.R., Wattanasirichaigoon D. i wsp. Mutation of the gene for IsK associated with both Jervell and Lange-Nielsen and Romano-Ward forms of long-QT syndrome. *Circulation* 1998; 97: 142–146.
- Mohammad-Panah R., Demolombe S. i wsp. Mutations in a dominant-negative isoform correlate with phenotype in inherited cardiac arrhythmias. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 64: 1015–1023.
- Tyson J., Tranebjaerg L., McEntagart M. i wsp. Mutation spectrum in cardioauditory syndrome of Jervell and Lange-Nielsen. *Hum. Genet.* 2000; 107: 499–503.
- Huang L., Bitner-Glindzicz M., Tranebjaerg L., Tinker A. A spectrum of functional effects for disease causing mutations in the Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *Cardiovasc. Res.* 2001; 51: 670–680.
- Chorbachi R., Graham J.M., Ford J., Raine C.H. Cochlear implantation in Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2002; 66: 213–221.

18. Moss A.J., Zareba W., Jackson Hall W. i wsp. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000; 101: 616–623.
19. Eldar M., Griffin J.C., Abbot J.A. i wsp. Permanent cardiac pacing in patients with the long QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1987; 10: 600–607.
20. Moss A.J., Liu J.E., Gottlieb S. i wsp. Efficacy of permanent pacing the management of high-risk patients with long QT syndrome. *Circulation* 1991; 84: 1524–1529.
21. Eldar M., Griffin J.C., Van Hare G.F. i wsp. Combined use of beta-adrenergic blocking agents and long-term cardiac pacing for patients with the long QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 20: 830–837.
22. Dorostkar P.C., Eldar M., Belhassen B., Sheinman M.M. Long-term follow-up of patients with long-QT syndrome treated with  $\beta$ -blockers and continuous pacing. *Circulation* 1999; 100: 2431–2436.
23. Schwartz P.J., Locati E.H., Moss A.J. i wsp. Left cardiac sympathetic denervation in the therapy of congenital long QT syndrome. A worldwide report. *Circulation* 1991; 84: 503–511.
24. Grönefeld G., Höltgen R., Hohnloser S.H. Implantable cardioverter defibrillator therapy in a patient with the idiopathic long QT syndrome. *PACE* 1996; 19: 1260–1263.
25. Gradaus R., Wollmann C., Köbe J. i wsp. Potential benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy in children and young adolescents. *Heart* 2004; 90: 328–329.
26. Khan I.A. Long QT syndrome: diagnosis and management. *Am. Heart J.* 2002; 143: 7–14.
27. Schwartz P.J., Moss A.J., Vincent G.M., Crotton R.C. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993; 88: 782–784.
28. Winters S.L., Packer D.L., Marchlinski F.E. i wsp. Consensus statement on indications, guidelines for use, and recommendations for follow-up of implantable cardioverter defibrillators. *PACE* 2001; 24: 262–269.