

Zespół skróconego odstępu QT – opis przypadku

Short QT syndrome – a case report

Stefan Sawicki¹, Wojciech Stadnicki¹, Jacek Kuśnierz², Marek Kochmański¹

¹ Klinika Kardiologii Zachowawczej, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, Warszawa

² Klinika Kardiologii Inwazyjnej, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, Warszawa

Abstract

We present two new cases of the short QT syndrome – a 23-year-old male and his 42-year-old mother. Invasive electrophysiological study was negative in both patients. Due to polymorphic ventricular tachycardia recorded during Holter ECG monitoring, an ICD was implanted in the male patient for primary prevention. Blood samples were collected for further genetic studies. Diagnosis and management of patients with the short QT syndrome are discussed.

Key words: short QT syndrome, sudden cardiac death, channelopathies

Kardiol Pol 2008; 66: 307-312

Wstęp

W 2000 r. Gussak i wsp. donieśli o rodzinnym współwystępowaniu skróconego odstępu QT i napadowego migotania przedsionków (ang. *atrial fibrillation*, AF) [1]. Zespół skróconego odstępu QT (ang. *short QT syndrome*, SQTS) opisano w 2003 r. jako dziedziczną jednostkę chorobową związaną z dysfunkcją kanałów potasowych kardiomiocytów odpowiedzialną za rodzinne występowanie nagłego zgonu sercowego (ang. *sudden cardiac death*, SCD) w mechanizmie szybkiej arytmii komorowej u osób bez strukturalnego uszkodzenia mięśnia sercowego [2]. Przedstawiamy pierwszy w Polsce przypadek rodzinnego występowania SQTS.

Opis przypadku

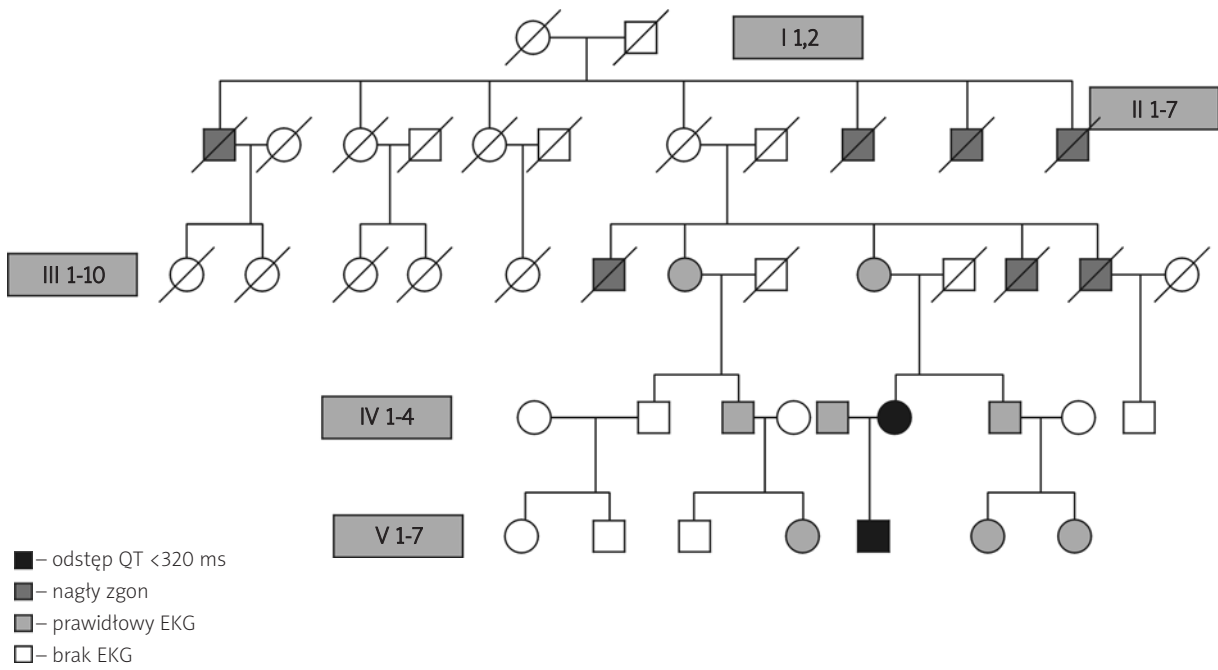
W trakcie prowadzonej przez nasz ośrodek akcji profilaktycznych badań kardiologicznych zgłosił się 23-letni mężczyzna skarżący się na okresowo odczuwane kołatania serca. Pod opieką naszego ośrodka pozostawała już jego 42-letnia matka, leczona z powodu dość licznej ekstrasystolii komorowej. W zebranych wywiadzie rodzinnym stwierdzono 6 SCD wśród osób płci męskiej w wieku od 1 mies. do 55 lat (w trakcie obserwacji zmarł nagle 7. członek rodziny – 65-letni wuj chorej) – Rycina 1. U obojga chorych nie wykryto odchyłań w badaniu przedmioto-

wym. W zapisach EKG matki i syna stwierdzono istotnie skrócony odstęp QT do odpowiednio 325 ms (QTc 317 ms) i 290 ms (QTc 304 ms). Odstęp QT oceniano w odprowadzeniu V₂ przy częstotliwości rytmu serca (HR) <75/min, pomiędzy początkiem zespołu QRS a skrzyżowaniem linii stycznej do najbardziej stromego odcinka ramienia zstępującego załamka T z linią izoelektryczną. W zapisie 23-letniego mężczyzny zwracały ponadto uwagę wysokie, symetryczne załamki T w odprowadzeniach V₂–V₄ o maksymalnej amplitudzie 2,1 mV – Rycina 2. U pozostałych członków rodziny nie stwierdzono istotnych odchyłań w EKG. Nie dysponujemy EKG żadnego ze zmarłych członków tej rodziny. Wykluczono wpływ czynników powodujących odwracalne skrócenie odstępu QT – przyjmowanie preparatów digoksyny, hiperkalcemię, hiperkaliemię, gorączkę i tachykardię. Chorzy zostali poddani poszerzonej diagnostyce kardiologicznej obejmującej badanie echokardiograficzne, rejestrację EKG metodą Holtera, masaż zatok szyjnych i badanie elektrofizjologiczne. U 23-letniego mężczyzny wykonano ponadto elektrokardiograficzną próbę wysiłkową na bieżni wg protokołu Bruce'a, test pochyleniowy wg protokołu Ravielle'a i próbę prowokacyjną z flekainidem 2 mg/kg masy ciała i.v. (w celu różnicowania z zespołem Brugadów). U 42-letniej kobiety wykonano koronarografię.

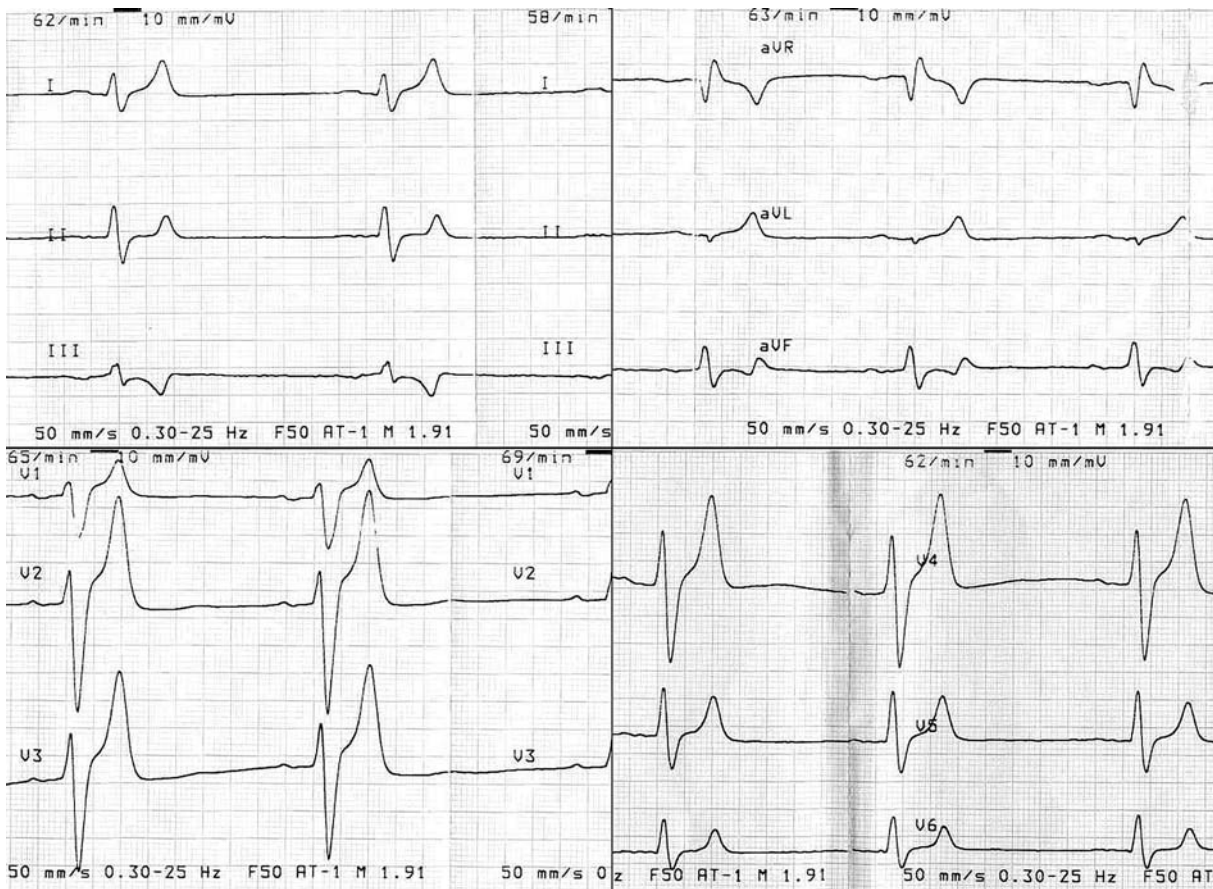
Adres do korespondencji:

dr n. med. Stefan Sawicki, Klinika Kardiologii Zachowawczej, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, tel.: +48 22 508 16 70, +48 609 020 923, faks: +48 22 508 16 80, e-mail: s.sawicki@plusnet.pl

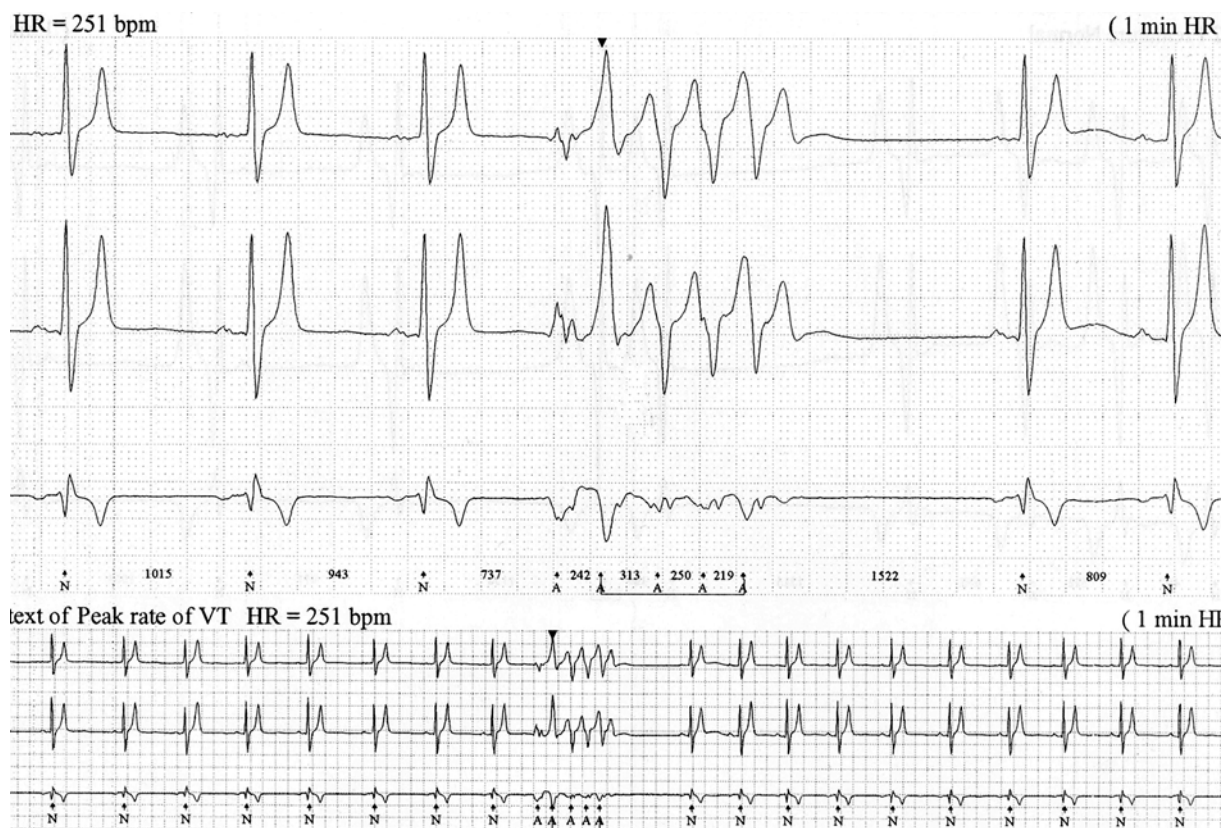
Praca wpłynęła: 11.09.2007. Zaakceptowana do druku: 18.09.2007.



Rycina 1. Drzewo rodowe



Rycina 2. 12-odprowadzeniowy EKG 23-letniego mężczyzny



Rycina 3. Wstawka nieutralonego, polimorficznego częstoskurczu komorowego w rejestracji holterowskiej

U 23-letniego mężczyzny w zapisie holterowskim zarejestrowano epizod nieutralonego, polimorficznego częstoskurczu komorowego (5 pobudzeń o maksymalnej częstotliwości 274/min) – Rycina 3. Kolejne ewolucje częstoskurczu mają coraz krótszy cykl aż do samoograniczenia się arytmii, dwa ostatnie pobudzenia mają najkrótsze sprzężenie – 219 ms. W 12-odprowadzeniowej rejestracji holterowskiej u matki stwierdzono dwuośrodkową ekstrasytolię komorową. Przeprowadzony test wysiłkowy wykazał dobrą tolerancję wysiłku, w wyniku wyindukowanej wysiłkiem tachykardii zatokowej do maksymalnie 198/min odstęp QT uległ skróceniu do ok. 240 ms. W badaniu elektrofizjologicznym programowaną stymulacją komór w drodze odpływu i koniuszku prawej komory u żadnego z dwojga chorych nie wywołano częstoskurczu komorowego/migotania komór (ang. *ventricular fibrillation*, VF) (badanie wg protokołu 8 + 1, 2, 3 – wszystkie możliwe sprzężenia od 350 ms do 200 ms u matki i 210 ms u syna). Zwracał uwagę skrócony czas refrakcji komór (ang. *ventricular effective refractory period*, VERP) do <200 ms u matki, mimo że badanie zostało przeprowadzone w trakcie leczenia sotalolem. U syna VERP był prawidłowy – 210 ms. Odstęp QT wynosił 300 ms przy stymulacji o częstotliwości 75/min oraz 280 ms przy stymulacji 150/min. W badaniu nie stosowano wlewu izoproterenolu.

Pozostałe wykonane badania nie wykazały odchyień.

Ze względu na nagłe zgony w wywiadzie rodzinnym, skrócony odstęp QT (<320 ms) i złożoną arytmie komorową w EKG metodą Holtera postawiono rozpoznanie SQTS i w ramach pierwotnej profilaktyki SCD choremu implantowano kardiowerter-defibrylator (ICD). Zaskoczeniem był wysoki, mimo różnych miejsc położenia elektrody i braku wykładników organicznej choroby mięśnia sercowego, próg defibrylacji określony na 23 J. Zmiana szerokości impulsu oraz próba wyłączenia górnego zwoju w żyłę główną górną nie spowodowały jego obniżenia. Z tego powodu wymieniono defibrylator EPIC+VR V-196 na ATLAS V-193 o nominalnej wartości maksymalnej energii defibrylującej 36 J. Zastosowanie funkcji *decay-delay* zapobiegło błędnej detekcji wysokich załamków T [3]. Kobieta nie wyraziła zgody na zaproponowaną implantację ICD. W ciągu 12 mies. obserwacji chory nie miał adekwatnych interwencji defibrylatora.

Od obojga chorych oraz części członków ich rodziny pobrano krew w celu przeprowadzenia badań genetycznych.

Dyskusja

W ok. 20% przypadków nagłego zatrzymania krążenia nie stwierdza się zmian strukturalnych w sercu. W ostatnich latach wiedza na temat przyczyn SCD dotychczas

określanych jako idiopatyczne znacznie się poszerzyła. Badania molekularne wykazały obecność mutacji w genach kodujących białka kanałowe błony komórkowej kardiomiocytów odpowiadających za dziedziczne występowanie groźnych dla życia zaburzeń rytmu serca [4–6].

W 1991 r. Keating i wsp. jako pierwsi powiązali występowanie opisanego w 1957 r. wrodzonego zespołu wydłużonego odcinka QT (LQTS) i zwiększonego ryzyka wystąpienia SCD z mutacją w obrębie genu *KCNQ1* kodującego białko KvLQT1 będące podjednostką wolno aktywującego się kanału prostowniczego dla jonów potasowych I_{Ks} . Mutacja ta powoduje zmniejszenie przepuszczalności dla jonów potasowych i wydłużenie fazy repolaryzacji [7].

W kolejnych latach opisano następne zespoły arytmiczne związane ze zwiększonym ryzykiem nagłego zgonu: dalsze 7 typów LQTS (LQTS 2–8), zespół Brugada oraz katecholaminergiczny wielokształtny częstoskurcz komorowy, i wykryto mutacje w genach kodujących białka kanałowe odpowiadające za ich występowanie.

Pierwsze przypuszczenia o niepomyślnym rokowaniu u osób ze skróceniem odstępu QT <400 ms wysunęli na podstawie retrospektywnej analizy 6693 badań holterowskich i 2-letniej obserwacji Algra i wsp. [8]. Wykazali dwukrotny wzrost ryzyka nagłego zgonu zarówno u osób z wydłużonym, jak i skróconym odstępem QT w porównaniu z osobami z odstępem QT w środkowym przedziale wartości.

W roku 2000 Gussak i wsp. [1] opisali rodzinę, której członkowie – matka (51 lat) i dwójka dzieci (17 i 21 lat) – mieli stale skrócony odstęp QT, odpowiednio do: 260 ms przy HR 74/min, 280 ms przy HR 69/min, 272 ms przy HR 58/min. U 17-letniej córki występowało napadowe AF. W swym doniesieniu autorzy podkreślili podobieństwo zapisów EKG członków tej rodziny do zapisu niespokrewnionej z nimi 37-letniej kobiety zmarłej z powodu nagłego zatrzymania krążenia.

Dziedziczne występowanie nagłych zgonów w powiązaniu z rodzinnym występowaniem skróconego odstępu QT wykazali w roku 2003 Gaita i wsp. [2] na podstawie badania 6 chorych z dwu niespokrewnionych ze sobą rodzin. Dane z wywiadu wskazywały na występowanie w obu rodzinach licznych przypadków nagłego zgonu u osób obu płci w wieku od 3 mies. do 62 lat. U żyjących chorych występowały: uczucie kołatania serca, zasłabnięcia i napadowe AF, jednakże część z nich nie zgłaszała objawów podmiotowych. Najmłodszy z chorych to 6-letni chłopiec, u którego w wieku 8 mies. doszło do zatrzymania krążenia pod wpływem nagłego hałasu. Dziecko udało się skutecznie zresuscytować. U wszystkich chorych wykluczono strukturalne uszkodzenie serca. Długość odstępu QT w spoczynkowym EKG u nikogo nie przekraczała 280 ms (QTc 300 ms). U 4 osób wykonano badanie elektrofizjologiczne, które wykazało istotnie skrócony ERP zarówno komór, jak i przedsionków. U 2 z 4 chorych programowaną stymulacją wywołano VF, u jed-

nego wywołano bardzo szybki, jednokształtny częstoskurcz komorowy. Dożylnie podanie flekainidu spowodowało u 2 z 4 chorych niemożność ponownego wywołania arytmii komorowej, a u wszystkich skutkowało wydłużeniem VERP. Jedynym dotychczas opisanym przypadkiem skutecznej prewencji pierwotnej nagłego zgonu w grupie chorych z SQTS jest bezobjawowy 16-latek (członek jednej z opisywanych wyżej rodzin), u którego po 19 mies. od implantacji ICD doszło do skutecznego, adekwatnego wyładowania spowodowanego VF. Arytmia zawiązała się w godzinach nocnych wskutek przedwczesnego skurczu komorowego o bardzo krótkim czasie sprzężenia (180 ms). Przypadek ten wydaje się szczególnie interesujący, gdyż u tego chorego w trakcie badania elektrofizjologicznego nie udało się wywołać złożonej arytmii komorowej, pomimo zastosowania agresywnego protokołu badania (stymulacja 1, 2, 3 do osiągnięcia czasu refrakcji). O implantacji ICD zdecydował obciążający wywiad rodzinny [9].

W literaturze dotarliśmy do opisu 11 przypadków występowania rodzinnego i 4 sporadycznych przypadków SQTS, co daje grupę trzydziestu kilku osób w skali świata [9–12]. Jednostka ta charakteryzuje się autosomalnym, dominującym typem dziedziczenia oraz strukturalnie prawidłową budową serca przy znacznie podwyższonym ryzyku SCD [9]. W EKG występuje skrócenie odstępu QT (QTc <320 ms) o stałej długości, która ulega jedynie niewielkim zmianom pod wpływem wahań częstotliwości rytmu serca. U ok. 50% chorych z tej grupy obecne są również wysokie, szpiczaste, symetryczne załamki T w odprowadzeniach V_2 – V_4 [9]. Występowanie nagłego zgonu w obrębie tej grupy chorych (QTc <320 ms) nie korelowało z długością odstępu QT, płcią czy amplitudą załamka T. Nagłe zatrzymanie krążenia wystąpiło u 11 chorych w wieku od 3 mies. do 71 lat, co stanowi ok. 30% grupy osób ze stwierdzonym skróceniem odstępu QT [2, 9–12]. Do nagłego zatrzymania krążenia dochodziło zarówno w trakcie wysiłku, jak i w spoczynku. U chorych występowały wcześniej zasłabnięcia, kołatania serca, napadowe AF, jednakże część chorych nie miała wcześniej objawów. Programowaną stymulacją komór u znacznej części chorych (61%) udało się wywołać jednokształtny częstoskurcz komorowy lub VF [9]. U 3 chorych sama mechaniczna manipulacja cewnikiem wywoływała VF, co świadczy o dużej pobudliwości; nie jest to zjawisko często obserwowane w innych grupach chorych poddawanych badaniu elektrofizjologicznemu [13]. Jednakże czułość badania elektrofizjologicznego u chorych po udokumentowanym nagłym zatrzymaniu krążenia wynosi jedynie 50%, co oznacza, że tylko u co drugiego chorego udaje się wywołać częstoskurcz komorowy lub VF [9]. W badaniu elektrofizjologicznym obserwowano istotnie skrócony ERP przedsionków i komór, odpowiednio do 157 ± 22 (120–180) i 155 ± 12 ms (140–190), mierzony podczas stymulacji o długości cyklu 600 ms [9, 13].

Podejrzewano, że przyczyną zaburzeń repolaryzacji w tym zespole może być genetycznie uwarunkowana patologia białek kanałowych. Ze względu na skrócony czas trwania potencjału czynnościowego pod uwagę brano zmniejszenie dokomórkowego prądu sodowego i wapniowego lub zwiększenie wypływu jonów potasowych. Do tej pory opisano 4 mutacje w obrębie 3 genów kodujących białka kanałów potasowych [10, 11, 14, 15]: 2 mutacje u 3 rodzin w genie *KCNH2* (*HERG*) kodującym podjednostkę alfa kanału I_{kr} – szybko aktywującego się prostowniczego kanału potasowego (SQTs 1), mutację w genie *KCNQ1* kodującym podjednostkę alfa kanału I_{ks} – wolno aktywującego się prostowniczego kanału potasowego (SQTs 2) oraz mutację w genie *KCNJ2* kodującym białko kanału potasowego I_{k1} – kanału aktywującego się w końcowej fazie repolaryzacji (SQTs 3). Mutacje te powodują zwiększenie przepuszczalności kanałów dla jonów potasu, co powoduje skrócenie fazy *plateau* i przyspieszenie procesu repolaryzacji kardiomiocytów. Warto podkreślić, że w obrębie tych samych genów *KCNQ1*, *KCNH2* (*HERG*) i *KCNJ2* znaleziono wcześniej mutacje powodujące utratę funkcji tych kanałów, związane odpowiednio z 1., 2. i 7. typem zespołu LQTS. Samo skrócenie czasu efektywnej refrakcji ułatwia zawiązanie się fali *reentry* poprzez skrócenie obwodu, który musi obiegać pobudzenie nawrotne. W farmakologicznie indukowanym modelu zwierzęcym SQTs Extremiana i Antzelevitch wykazali dodatkowo kluczową rolę obserwowanego nasilenia śródściennej dyspersji okresu repolaryzacji dla wystąpienia VF. Elektrokardiograficznym wykładnikiem różniczowej repolaryzacji poszczególnych warstw miokardium jest obserwowany zarówno w modelu eksperymentalnym, jak i u chorych z SQTs wydłużony odstęp od szczytu do końca załamka T ($T_{peak} - T_{end}$ interval) [16, 17]. Niehomogenność elektryczna fazy repolaryzacji dodatkowo nasiloną jest przez to, że mutacja N588K w genie *HERG* nie ma wpływu na własności elektryczne włókien Purkiniego – tym samym powoduje wybiórcze skrócenie potencjału czynnościowego i ERP w kardiomiocytach roboczych [18].

Zastanawiająca jest obserwacja R. Brugady [15, 19] dotycząca heterogenności objawów u osób obciążonych tą samą mutacją genu *HERG* (substytucja lizyny asparaginą w obrębie kodonu 588). W jednej rodzinie skróconemu odstępowi QT towarzyszyło jedynie napadowe AF, podczas gdy w drugiej występowały liczne SCD i AF.

U członków 6 rodzin nie udało się dotychczas znaleźć mutacji odpowiadającej za występowanie zespołu, tak więc nie dysponujemy jeszcze możliwością oceny ryzyka, jakim jest obciążony chory, na podstawie skryningu genetycznego [9].

Do tej pory nie udało się ustalić skutecznej metody prewencji farmakologicznej nagłego zgonu, jednakże kilkuletnie obserwacje przemawiają za pewną skutecznością chinidyny. Z przeprowadzonych dotychczas badań w grupie 6 chorych [20] wynika, że chinidyna jako jedyna spośród badanych leków (chinidyna, flekainid, chlorowoderek sotalolu,

ibutilid) wpływa na wynik badania elektrofizjologicznego u wszystkich chorych, powodując niemożność ponownego wywołania złośliwej arytmii komorowej. Chinidyna wyraźnie wydłuża odstęp QT z 289 ± 14 ms do wartości prawidłowych (405 ± 26 ms) oraz czas efektywnej refrakcji komór do 200 ± 21 ms w grupie chorych z mutacją genu *HERG*. U pozostałych chorych efekt był znacznie mniej wyraźny – lek powodował wydłużenie odstępu QT jedynie o 45 ± 25 ms [20]. Skuteczność leku wynika z jego dodatkowego mechanizmu działania polegającego na antagonizmie wobec kanałów potasowych I_{kr} i I_{ks} [20]. Leczeniem z wyboru pozostaje więc implantacja ICD, a terapia farmakologiczna może stanowić jedynie leczenie pomostowe, szczególnie u dzieci, u których implantacja układu defibrylującego jest ciągle dużym problemem technicznym [21]. Istnieje również jedno doniesienie o skuteczności amiodaronu skojarzonego z beta-blokerem w zapobieganiu nawrotom wielokształtnego częstoskurczu komorowego w rocznej obserwacji u chorej z rodzinną postacią SQTs o niestabilnym podłożu genetycznym [12].

W przypadku opisywanej przez nas rodziny zwraca uwagę fakt, iż objawy (tzn. nagłe zgony) występowały jedynie u mężczyzn, mimo że elektrokardiograficzne cechy zespołu obserwowano również u kobiety. Liczymy, że trwające badania genetyczne wyjaśnią tę wątpliwość. Należy podkreślić, że mutację odpowiedzialną za występowanie zespołu udało się znaleźć jedynie u mniej niż połowy rodzin z SQTs [9].

Kolejne pytanie związane jest z prawidłowym wynikiem badania elektrofizjologicznego u 23-letniego mężczyzny, u którego stwierdzono prawidłowy VERP. W literaturze dostępne są wyniki badań elektrofizjologicznych jedynie 18 chorych, w tym głównie nosiceli mutacji w obrębie genu *HERG*. Czas refrakcji komór wynosił u tych chorych 130–190 ms [13]. Wydaje się, że trzeba po raz kolejny w tym miejscu podkreślić rolę polimorfizmu genetycznego SQTs, którego wynikiem jest różnorodny fenotypowo obraz kliniczny.

Podsumowanie

Ze względu na wysokie ryzyko SCD wskazana jest pogłębiona diagnostyka u wszystkich chorych ze skróconym odstępem QT ocenianym przy HR <75/min (QTc <320 ms). Szczególną uwagę należy zwrócić na młodych chorych z izolowanym AF oraz chorych z rodzinnym wywiadem SCD – w tym zgonów łóżeczkowych. Dotychczas nie ustalono skutecznej metody farmakologicznego zapobiegania nagłemu zgonowi. U osób z SQTs leczeniem z wyboru pozostaje implantacja ICD. Niewielka liczba rozpoznanych do tej pory przypadków prawdopodobnie wiąże się częściowo ze stosunkowo niedawnym odkryciem roli skróconego odstępu QT w patogenezie SCD, czego wynikiem jest niestety brak jakichkolwiek standardów postępowania przy rozpoznaniu tej jednostki chorobowej.

Piśmiennictwo

1. Gussak I, Brugada P, Brugada J, et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology* 2000; 94: 99-102.
2. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, et al. Short QT Syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation* 2003; 108: 965-70.
3. Schimpf R, Wolpert C, Bianchi F, et al. Congenital short QT syndrome and implantable cardioverter defibrillator treatment: inherent risk for inappropriate shock delivery. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 1273-7.
4. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998; 98: 2334-51.
5. Priori SG, Barhanin J, Hauer RN, et al. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias: impact on clinical management parts I and II. *Circulation* 1999; 99: 518-28.
6. Priori SG, Barhanin J, Hauer RN et al. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias: impact on clinical management part III. *Circulation* 1999; 99: 674-81.
7. 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.
8. Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, et al. QT interval variables from 24 hour electrocardiography and the two year risk of sudden death. *Br Heart J* 1993; 70: 43-8.
9. Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C, et al. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2440-7.
10. Bellocq C, van Ginneken AC, Bezzina CR, et al. Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation* 2004; 109: 2394-7.
11. Priori SG, Pandit SV, Rivolta I, et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. *Circ Res* 2005; 96: 800-7.
12. Lu LX, Zhou W, Zhang X, et al. Short QT syndrome: a case report and review of literature. *Resuscitation* 2006; 71: 115-21.
13. Schimpf R, Wolpert C, Gaita F, et al. Short QT syndrome. *Cardiovasc Res* 2005; 67: 357-66.
14. Brugada R, Hong K, Cordeiro JM, et al. Short QT syndrome. *CMAJ* 2005; 173: 1349-54.
15. Brugada R, Hong K, Dumaine R, et al. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation* 2004; 109: 30-5.
16. Extramiana F, Antzelevitch C. Amplified transmural dispersion of repolarization as the basis for arrhythmogenesis in a canine ventricular-wedge model of short-QT syndrome. *Circulation* 2004; 110: 3661-6.
17. Antzelevitch C, Oliva A. Amplification of spatial dispersion of repolarization underlies sudden cardiac death associated with catecholaminergic polymorphic VT, long QT, short QT and Brugada syndromes. *J Intern Med* 2006; 259: 48-58.
18. Cordeiro JM, Brugada R, Wu YS, et al. Modulation of I (Kr) inactivation by mutation N588K in KCNH2: a link to arrhythmogenesis in short QT syndrome. *Cardiovasc Res* 2005; 67: 498-509.
19. Hong K, Bjerregaard P, Gussak I, et al. Short QT syndrome and atrial fibrillation caused by mutation in KCNH2. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 934-6.
20. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, et al. Short QT syndrome: pharmacological treatment. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1494-9.
21. Boriani G, Biffi M, Valzania C, et al. Short QT syndrome and arrhythmogenic cardiac diseases in the young: the challenge of implantable cardioverter-defibrillator therapy for children. *Eur Heart J* 2006; 27: 2382-4.