

Α' Καρδιολογική Κλινική Θεραπευτηρίου Αθηνών «Υγεία».

Το σύνδρομο του βραχέος διαστήματος QT

Κ. Δ. ΜΑΛΛΙΟΣ και Π. Κ. ΜΑΛΛΙΟΣ

Το σύνδρομο του βραχέος διαστήματος QTc είναι γενετική ανωμαλία, η οποία οφείλεται σε λειτουργική διαταραχή των διαύλων των ιόντων K (διαυλοπάθεια) και χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση παροξυσμικής ή μόνιμης κολπικής μαρμαρυγής, συγκοπτικών κρίσεων, κοιλιακής μαρμαρυγής και αιφνίδιο θάνατο.

Η βράχυνση της διάρκειας του διαστήματος QTc και οι μορφολογικές αλλοιώσεις του επάρματος T είναι τα χαρακτηριστικά ΗΚΓ/φικά του ευρήματα.

Η εμφύτευση μόνιμου καρδιομετατροπέα - αντιμωλήτη θεωρείται η θεραπεία εκλογής στα συμπτωματικά άτομα.

Εισαγωγή

Ποσοστό 5-10% από τα άτομα που πεθαίνουν αιφνίδια δεν εμφανίζουν ευρήματα κλινικά ή παθολογοανατομικά τα οποία θα μπορούσαν να ενοχοποιηθούν για την επέλευση του μοιραίου επεισοδίου. Ο θάνατός τους προσομοιάζει τρόπον τινά με το φαινόμενο «κεραυνός εν αιθρία» αφού αποτελεί γεγονός απροσμετασχημάτιστο και αναμενόμενο καθ' ότι αφορά σε άτομα με «υγιές» καρδιαγγειακό σύστημα.^{1,2}

Στις παρόμοιες περιπτώσεις η κοιλιακή μαρμαρυγή είναι η θανατηφόρος αρρυθμία η οποία θεωρείται ως το αποτέλεσμα ηλεκτρικής μυοκαρδιακής απορρυθμίσσης λόγω της ύπαρξης λειτουργικής διαταραχής των διαύλων των ιόντων K και Na (διαυλοπάθεια). Η διαταραχή αυτή που συνιστά γενετική ανωμαλία μεταβιβαζόμενη κληρονομικά κατά τον αυτοσωματικό επικρατούντα ή υπολειπόμενο χαρακτήρα, είναι ικανή να προκαλέσει ηλεκτρική αστάθεια μικρότερου ή μεγαλύτερου βαθμού, η οποία υπό την επίδραση ορισμένων παραγόντων δύναται να οδηγήσει στην έκλυση κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών και κατά επέκταση στον αιφνίδιο θάνατο.

Το σύνδρομο Brugada, η κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία και τα σύνδρομα που χαρακτηρίζονται από παράταση της διάρκειας του διαστήματος QT εμπίπτουν στην ανωτέρω κατηγορία νοσημάτων και αποτελούν γενετικά πλέον καθορισμένα αρρυθμιογόνα σύνδρομα. Σε αυτά προστέθηκε και το σχετικά πρόσφατα περιγραφέν σύνδρομο του βραχέος διαστήματος QT.

Συχνότητα

Η παρατήρηση των Alagna και συν.³ ότι άτομα με διάρκεια διαστήματος QTc μικρότερη των 350ms, είχαν εντός διετίας τις ίδιες περίπου πιθανότητες αιφνίδιου θανάτου με εκείνα των οποίων το QTc ήταν μεγαλύτερο των 440ms, έδωσε το έναυσμα για πληρέστερο έλεγχο των ατόμων που εμπίπτουν στην πρώτη ΗΚΓ/φική κατηγορία.

Πρώτοι το 2000 οι Gussak και συν.⁴ περιέγραψαν τρία μέλη μιας οικογένειας που εμφάνιζαν παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή και βραχύ QTc διάστημα στο σύνθηες ΗΚΓ/φικα και ένα άλλο άτομο με συ-

γκοπτικές κρίσεις το οποίο κατέληξε αιφνίδια. Τρία χρόνια αργότερα οι Gaita και συν.⁵ παρουσίασαν δύο οικογένειες χωρίς συγγένεια μεταξύ τους, που χαρακτηρίζονταν από την ύπαρξη ιστορικού αιφνίδιου θανάτου στα μέλη τους. Σε επτά δε από αυτά εκτός από το βραχύ QTc διάστημα παρατηρήθηκαν ριπές κολπικής μαρμαρυγής, συγκοπτικές κρίσεις, και θανατηφόρος κοιλιακή μαρμαρυγή.

Η παρουσίαση αργότερα και άλλων παρόμοιων περιπτώσεων οδήγησε στην παραδοχή της ύπαρξης του νέου αρρυθμιολογικού συνδρόμου, του οποίου ο επιπολασμός στο γενικό πληθυσμό δεν είναι επακριβώς γνωστός. Η πρόσφατη σχετικά καθιέρωσή του είναι η κυριότερη αιτία της μη αναζήτησής του και κατ' επέκταση της μη διαπίστωσης της ύπαρξής του. Αναμφίβολα η εμπειριστατωμένη μελέτη ασθενών με ιστορικό επικίνδυνων ή κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών θα αποκαλύψει μεταξύ τους και μερικούς οι οποίοι θα πληρούν τα κριτήρια ένταξής τους στο λόγω αρρυθμιολογικό σύνδρομο. Πράγματι οι Filipecki και συν.⁶ διαπίστωσαν ότι ποσοστό 12% των ατόμων που επέζησαν κοιλιακής μαρμαρυγής η οποία είχε χαρακτηριστεί ως «ιδιοπαθής» παρουσίαζαν QTc διάστημα μικρότερο των 300 ms. Παραπλήσιας επίσης διαπίστωσης είναι και τα ευρήματα των Viskin και συν.⁷ οι οποίοι βρήκαν ότι η διάρκεια του διαστήματος QTc σε «υγιείς» άνδρες που εμφάνισαν κοιλιακή μαρμαρυγή ήταν σαφώς μικρότερη της εκλαμβανόμενης ως φυσιολογική.

Όπωςδήποτε όμως δεν πρόκειται για συνηθισμένο σύνδρομο, όπως αυτό τεκμαίρεται από πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες. Έτσι σε έλεγχο 12.012 υγιών ατόμων⁸ ουδέν βρέθηκε να εμφανίζει διάστημα QTc < 335 ms, ενώ σε ανάλογη μελέτη 106.432 νοσοκομειακών ασθενών⁹ ουδείς εμφάνιζε διάστημα QTc < 300 ms. Αντίθετα οι Anttonen και συν.¹⁰ σε πληθυσμό 10.822 ατόμων μέσης ηλικίας διαπίστωσαν 11 (0,1%) περιπτώσεις με διάστημα QTc < 320 ms και 43 (0,4%) με QTc < 340 ms.

Η προσβολή των ανδρών είναι συχνότερη εκείνης των γυναικών, ενώ η ηλικία αποκάλυψης του συνδρόμου κυμαίνεται μεταξύ 4 και 80 χρόνων (μέση ηλικία 30 χρόνια).¹¹

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Διάρκεια διαστημάτων QT και QTc
για τον καθορισμό του συνδρόμου

| Σύνδρομο βραχέος διαστήματος QT | Διάστημα QT | Διάστημα QTc |
|---|-------------|--------------|
| Guissak ⁴ , Gaita ⁵ | < 300 ms | < 300 ms |
| Schimpf ¹² | | < 320 ms |
| Giustetto ¹¹ | < 320 ms | < 340 ms |

Διάγνωση

Η διάγνωση του συνδρόμου λόγω της απουσίας ειδικής κλινικής συμπτωματολογίας στηρίζεται βασικά στην ΗΚΓ/φική του εξωτερίκευση.

1. ΗΚΓ/φημα: Η διαγνωστική του συμβολή είναι μεγάλη αφού πρόκειται ουσιαστικά για ΗΚΓ/φικό σύνδρομο και στηρίζεται στη διάρκεια του διαστήματος QTc και στη μορφολογική εμφάνιση του κοιλιακού επάρματος T.

A) Διάρκεια διαστήματος QTc. Ο ακριβής προσδιορισμός της θεωρείται εκ των ων ουκ άνευ για τη διάγνωση. Οι δεξιές προκάρδιες απαγωγές και ιδιαίτερα η V₂ προσφέρονται καλύτερα για τον καθορισμό της διάρκειάς του. Τιμές μικρότερες ή ίσες των 320ms χωρίς προσαρμογή αυτών σε αύξηση της καρδιακής συχνότητας, σύμφωνα με τους περισσότερους ερευνητές, είναι χαρακτηριστικές ύπαρξης του συνδρόμου (Πίν. 1).

Εδώ πρέπει να επισημανθεί ότι η εφαρμογή του τύπου του Bazett ($QTc = QT/\sqrt{RR}$) για τον καθορισμό της διάρκειας του διαστήματος QTc έχει διαγνωστική αξία μόνον όταν η καρδιακή συχνότητα κυμαίνεται μεταξύ 65 και 80 ανά λεπτό. Όταν η συχνότητα είναι μεγαλύτερη ενδείκνυται η χρησιμοποίηση του τύπου του Rautaharju που καθορίζεται από τη σχέση: $QTc = 656 / (1 + \text{συχνότητα} / 100)$, σύμφωνα με την οποία τιμή της διάρκειας του διαστήματος QTc μικρότερη του 88% της αντίστοιχης του QTp αντιστοιχεί στα κατώτερα όρια του φυσιολογικού διαστήματος QTc. Η τιμή δε μικρότερη του 80% ενδεικτική ύπαρξης του συνδρόμου.^{11,13,14}

B) Έπαρμα T. Έχει ευρεία βάση με συμμετρική και οξυκόρυφη εμφάνιση στο ήμισυ περίπου των περιπτώσεων. Η απεικόνισή του καλύτερα εμφανής στην απαγωγή V₂ χαρακτηρίζεται αφ' ενός μεν στην ύπαρξη σαφούς ισοηλεκτρικής γραμμής μεταξύ του τέλους του και της αρχής της επόμενης διέγερσης (έπαρμα P), αφ' ετέρου δε από την απουσία διαστήματος ST (υπάρχει η οπτική εντύπωση ότι το έπαρμα T συνεχεται του ανιόντος σκέλους του S του κοιλιακού συμπλέγματος QRS).^{15, 16}

Ιδιαίτερης μνείας είναι η παρατήρηση ότι το έπαρμα T είναι δυνατόν να παρουσιάζει διαφορετική μορφολογία η οποία εξαρτάται από τον εκάστοτε υπότυπο αυτού. Αυτό δε δηλοί ότι το σύνδρομο αποτελεί γενετικά και φαινοτυπικά μια ετερογενή κλινική οντότητα. Έτσι εκτός από την προαναφερθείσα απεικόνιση που αφορά στην τυπική περίπτωση του



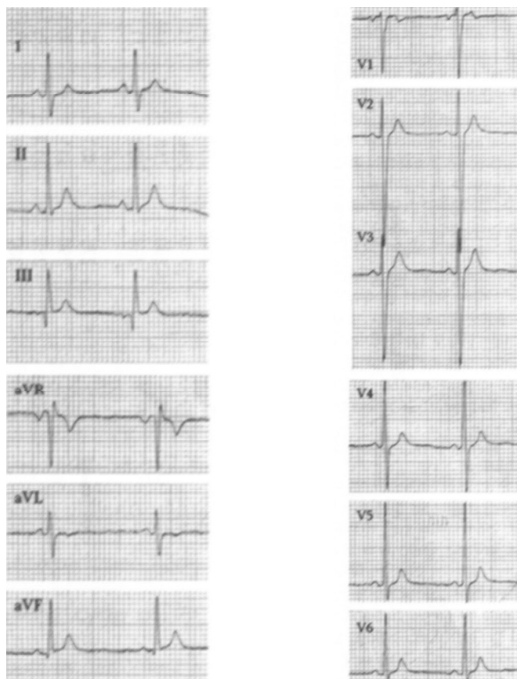
Εικ. 1. Καρδιακή συχνότητα 75/min. QT = 280 ms, QTc = 313 ms. Έπαρμα T μορφής SQT1 του συνδρόμου. Giustetto C και συν.¹¹

συνδρόμου (SQT1),^{5,11,15-17} το έπαρμα T δύναται να έχει στενή βάση με συμμετρική κορυφή (SQT2),^{18,19} ή να έχει οξεία κορυφή και συγχρόνως να είναι ασύμμετρο, δηλ. να εμφανίζει φυσιολογική άνοδο και ταχεία άνοδο (SQT3),²⁰ εικόνες 1, 2 και 3 αντίστοιχα.

Παροδική αποκατάσταση της διάρκειας του διαστήματος QTc με ταυτόχρονη φυσιολογοποίηση του κοιλιακού επάρματος T έχουν περιγραφεί σε ορισμένες περιπτώσεις ατόμων, στα οποία όπως είναι ευνόητο η διάγνωση του συνδρόμου καθίσταται επισφαλής ή και αδύνατη.²¹

Πριν ή τεθεί η διάγνωση του συνδρόμου του βραχέος QT διαστήματος πρέπει να αποκλειστούν ορισμένες παθολογικές καταστάσεις οι οποίες δύναται να δώσουν παρεμφερείς, παροδικές ή και μόνιμες, ΗΚΓ/φικές εικόνες. Αυτές είναι: Υπερκαλιαιμία, υπερασβεστιαμία, οξέωση, υψηλός πυρετός, διέγερση αυτόνομου νευρικού συστήματος (ταχυκαρδία ή και βραδυκαρδία), λήψη δακτυλίτιδας και τέλος οξεία μυοκαρδιακή ισχαιμία.^{5,12,15}

2. Κλινική εικόνα. Από τη μελέτη των στοιχείων της μεγαλύτερης μέχρι σήμερα δημοσιευθείσας σειράς του συνδρόμου, η οποία περιλαμβάνει 29 άτομα, οκτώ οικογενειών και τέσσερις σποραδικές περιπτώσεις, προκύπτει ότι οι κλινικές εκδηλώσεις των πασχόντων ποικίλουν ευρέως.¹¹ Έτσι ποσοστό 38% υπήρξε ασυμπτωματικό, ενώ 24% εμφάνισε συγκοπτικές κρίσεις. Αίσθημα παλμών με ή χωρίς συνοδό ταχυκαρδία διαπιστώθηκε στο 30% και παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή ή και πτερυγισμός στο 24%. Το ποσοστό της κολπικής μαρμαρυγής υπό τη μόνιμη ή παροξυσμική μορφή της σύμφωνα με άλλους συγγραφείς⁵ κυμαίνεται περί το 70%. Πρέπει να επισημανθεί



Εικ. 2. Καρδιακή συχνότητα 76/min. QT = 260 ms, QTc = 293 ms. Έπαρμα T μορφής SQT2 του συνδρόμου. Giustetto C και συν.¹¹

ότι η προαναφερθείσα υπερκοιλιακή αρρυθμία ήταν παρούσα σε όλες τις ηλικίες των πασχόντων, γι' αυτό και συνιστάται η αναζήτηση του συνδρόμου ιδιαίτερα στις περιπτώσεις που η αρρυθμία εμφανίζεται σε νέα άτομα με συγγενικό δεσμό μεταξύ τους.

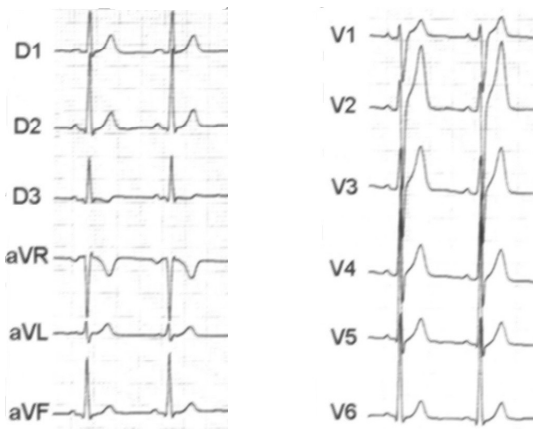
Παρακλινικές εξετάσεις.

Ο υπόλοιπος παρακλινικός έλεγχος δεν προσφέρει επιβοηθητικά στοιχεία για τη διάγνωση. Τα όψιμα δυναμικά κατά κανόνα απουσιάζουν, ενώ η μελέτη της διακύμανσης της συχνότητας του φλεβοκόμβου είναι φυσιολογική. Η δοκιμασία κοπώσεως και η πολύωρη ΗΚΓ/φική καταγραφή με την τεχνική Holter παρέχουν ευρήματα συνήθως μη διαγνωστικής σημασίας (έκτακτες κοιλιακές συστολές).^{5,11,20,21} Κατά την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη διαπιστώνεται βράχυ QT (≤ 180 ms) και στην προγραμματισμένη διέγερση προκαλούνται κοιλιακές ταχυαρρυθμίες (κοιλιακή μαρμαρυγή σε αναλογία 60% και μονόμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία) των οποίων η προγνωστική σημασία δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί.^{5,11,12,15}

Αιμοπαθογένεια

Το σύνδρομο του βραχέος QT διαστήματος, εκτός από τις περιπτώσεις της σποραδικής του εμφάνισης θεωρείται οικογενής πάθηση. Οι γενετικές ανωμαλίες που το προκαλούν συνδέονται με μεταλλάξεις των γονιδίων KCNH2, KCNQ1 και KCNJ2 που ελέγχουν λειτουργικά τους καρδιακούς διαύλους των ιόντων του καλίου, δηλ. των IK_R, IK_S και IK₁ (Πιν. 2).

Έτσι η μετάλλαξη του γονιδίου KCNH2, που κω-



Εικ. 3. Καρδιακή συχνότητα 85/min Έπαρμα T μορφής SQT3 του συνδρόμου. QTc = 335 ms. Το QT αντιπροσωπεύει το 80% του αναμενόμενου βάσει του τύπου Rautaharju. Maury P και συν.¹⁴

οικοποιεί την α-υποομάδα του βραδέως ενεργοποιούμενου ρεύματος IK_R το οποίο αυξάνει την έξοδο καλίου από το κύτταρο χαρακτηρίζει τη μορφή SQT1 του συνδρόμου. Η μετάλλαξη του γονιδίου KCNQ1 το οποίο κωδικοποιεί το ταχέως ενεργοποιούμενο ρεύμα IK_S είναι υπεύθυνο για το σύνδρομο SQT2. Τέλος η μετάλλαξη του γονιδίου KCNJ2 μέσω της προκαλούμενης μεταβολής του ρεύματος IK₁ θεωρείται υπεύθυνη για την εμφάνιση της μορφής SQT3 του συνδρόμου.

Αποτέλεσμα της προκαλούμενης ιοντικής διαταραχής είναι ο επηρεασμός της μυοκαρδιακής λειτουργίας στο κυτταρικό επίπεδο, του οποίου έκφραση αποτελούν η μορφολογική μεταβολή του ΗΚΓ/φήματος και οι κλινικές εκδηλώσεις των πασχόντων. Έτσι οι συμπτωματικές περιπτώσεις διαπιστώθηκαν κυρίως στη μορφή SQT3²⁰ και ολιγότερο στη SQT1,^{5,11,17} ενώ στις μορφές SQT1 και SQT2^{18,19} οι συμπτωματικοί ασθενείς (κολπική μαρμαρυγή, συγκοπτικές κρίσεις, κοιλιακή μαρμαρυγή / αιφνίδιος θάνατος). Ειδικά στα άτομα που ανήκαν στην μορφή SQT3 αναφέρεται η ύπαρξη αισθήματος παλμών με νυχτερινούς σπασμούς.

Τέλος πρέπει να αναφερθεί ότι σε ουδεμία μέχρι τούδε περίπτωση βρέθηκε να υπάρχει καρδιοπάθεια τόσο εργαστηριακά συμπεριλαμβανομένης και της μυοκαρδιακής βιοψίας, όσο και νεκροτομικά.^{5,11,18}

Πρόγνωση

Οι πιθανότητες αιφνίδιου θανάτου είναι αυξημένες και μάλιστα σε ορισμένες οικογένειες εγγίζει το 31%. Αποτελεί τρόπον τινά το κύριο σύμπτωμα του συνδρόμου, ενίοτε δε την πρώτη και μοναδική του εκδήλωση και είναι συνήθως το αποτέλεσμα κοιλιακής μαρμαρυγής.^{5-7,11,18,19} Αιφνίδιος θάνατος έχει παρατηρηθεί σε όλες τις ηλικίες των ατόμων που εμφάνιζαν το σύνδρομο, ενώ δεν διασαφηνίστηκε ακόμη αν οι πάσχοντες διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο κατά τη διάρκεια του stress, της άσκησης, της αυξημένης παρασυμπαθητικής δραστηριότητας ή του ύπνου.^{5,6,19}

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

Οι μορφές του συνδρόμου βάσει της μορφολογίας του επάρματος T και οι αντίστοιχες γενετικές ανωμαλίες.

| Μορφή Συνδρόμου | Γονίδιο | Ρεύμα Δίαυλος | Συγγραφείς | Μετάλλαξη |
|-----------------|------------|-----------------|--|------------------|
| SQT1 | HERG/KCNH2 | IK _R | Brugada ²² Hong ¹⁷ | C1764A C1764G |
| SQT2 | KCNQ1 | IK _S | Belloccq ¹⁸ Hong ¹⁹ | G919C G421A |
| SQT3 | KCNJ2 | IK ₁ | Priori ²⁰ | G514A |

Θεραπεία

Ο αυξημένος κίνδυνος του αιφνίδιου θανάτου που διατρέχουν τα άτομα με σύνδρομο βραχέος διαστήματος QT και η αναποτελεσματική κατά κανόνα φαρμακευτική αγωγή για την πρόληψη των επικίνδυνων κοιλιακών ταχυαρρυθμιών οδήγησε στην εφαρμογή της εμφύτευσης του μόνιμου καρδιομετατροπέα απινιδωτή. Παρά τον περιορισμένο αριθμό των ασθενών που υποβλήθηκαν μέχρι τώρα σε εμφύτευση και τη μικρή σχετικά χρονική περίοδος της παρακολούθησής τους (23 μήνες μέση διάρκεια) τα αποτελέσματα διαφαίνονται αρκούτως ικανοποιητικά. Έτσι η εμφύτευση μόνιμου απινιδωτή θεωρείται σήμερα η θεραπεία εκλογής για τους συμπτωματικούς ασθενείς, παρά τον ελλοχεύοντα κίνδυνο για απόδοση απρόσφορων εκφορτίσεων λόγω υπεραίσθησης του επάρματος T.^{11,12,15,17,22,23}

Η φαρμακευτική αγωγή, η οποία αποτελεί την εναλλακτική λύση για τους ασθενείς μικρής ηλικίας ή εκείνους που αρνούνται την εμφύτευση του απινιδωτή, αποδείχθηκε ουσιαστικά ανεπαρκής. Από όλες τις ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν (αμιωδαρόνη, β' αναστολείς, φλεκαϊνίδη, προπαφενόνη) η κινιδίνη έδωσε τα καλύτερα αποτελέσματα. Η λήψη της παρέμεινε επαρκώς τη διάρκεια του διαστήματος QTc αποκλειστώντας την στις μεταβολές της καρδιακής συχνότητας και συγχρόνως απέτρεψε την εμφάνιση συμπτωματικής κολπικής μαρμαρυγής και κοιλιακής ταχυαρρυθμίας. Η περιορισμένη όμως χρήση της δεν επιτρέπει, επί του παρόντος, την έκφραση σαφούς γνώμης για την αποτελεσματικότητά της.^{11,12,15,22, 23}

ABSTRACT

Short QT syndrome

C. D. MALLIOS and P. C. MALLIOS

Short QT syndrome is a genetic abnormality caused by functional impairment of K channels (channelopathy), characterized by the presence of paroxysmal or permanent atrial fibrillation, syncopal attacks, ventricular fibrillation and sudden death. Its electrocardiographic manifestations are short duration of QTc interval and morphological change of T waves. In symptomatic patients the therapy of choice is the implantation of an internal cardioverter defibrillator.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Wever EDF and Robles de Medina EO. Sudden death in patients without structural heart disease. *JACC*, 2004, 43: 1137-1144.
- Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundquist C et al. The force sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J*, 2001, 22: 1374-1450.

- Alagra A, Tijssen IGR, Poelandt JRCT et al. QT interval variables from 24hour electrocardiography and the two year risk of sudden death. *Heart J*. 1993, 70: 43-48.
- Guissak I, Brugada P, Brugada J et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome. *Cardiology*, 2000, 94: 99-1002.
- Gaita F, Giustetto C, Bianchi F et al. Short QT syndrome. A familial cause of sudden death. *Circulation*, 2003, 108: 965-970.
- Filipecki A, Trusz and Lubinski A. Prevalence of very short QT intervals in patients with idiopathic ventricular fibrillation and implanted ICD (abstract). *Circulation*, 2004, 110: III-501.
- Viskin S, Zeltser D, Ish-Shalom M et al. Is idiopathic ventricular fibrillation a short QT syndrome? Comparison of QT intervals of patients with idiopathic ventricular fibrillation and healthy controls. *Heart Rhythm*, 2004, 1: 587-591.
- Gallagher MM, Magliano G, Yap YG et al. Distribution and prognostic significance of QT intervals in the lowest hall centre in 12,012 apparently healthy persons. *Am. J. Cardiol*. 2006, 98: 933-935.
- Reinig M and Engel T. The shortage of short QTc. *Chest* 2007, 132: 246-249.
- Anttonen O, Junttila MJ, Rissanen H et al. Prevalence and prognostic significance of short QT syndrome interval in a middle aged Finnish population. *Circulation* 2007, 116: 714-720.
- Giustetto C, Di Monte f, Wolpert C et al. Short QT syndrome, clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur. Heart J*. 2006, 27: 2440-2447.
- Schimpf R, Wolpert C, Gaita f et al. Short QT syndrome. *Cardiovasc. Res*. 2005, 67: 357-366.
- Rautaharju PM, Warren JW and Calhoun HP. Estimation of QT prolongation. A persistent, avoidable error in computer electrocardiography. *J. Electrocardiol*. 1990, 23: 111-117.
- Maury P, Extramiara F, Sbrajia P et al. Le syndrome du QT court. *Arch. Mal. Pr*. 2008, No: 165 : 13-20.
- Wolpert C, Schimpf R, Veltmann C et al. Clinical characteristics and treatment of short QT syndrome. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther*. 2005, 3: 611-617.
- Borggrete M, Wolpert C, Schimpf R et al. Short QT syndrome: genotype-phenotype correlation. *J. Electrocardiol*. 2005, 38: 75-80.
- Hong K, Blerregaard P, Gussak I et al. Short QT syndrome and atrial fibrillation caused by mutation in KCNH2. *J. Cardiovasc. Electrophiol*. 2005, 16: 394-396.
- Belloccq C, Van Gineken ACG, Bezzina CR et al. Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT interval syndrome. *Circulation*, 2004, 109: 2394-2397.
- Hong K, Piper DR, Diaz- Valdecantos A et al. De novo KCNQ1 mutation responsible for atrial fibrillation and short QT syndrome in utero. *Cardiovasc. Res*. 2005, 68: 433-440.
- Priori S, 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: 800-807.
- Lu LX, Zhou W, Zhong X et al. Short QT syndrome : a case report and review of the literature. *Resuscitation* 2006, 71: 115-121.
- Brugada R, Hong K, Dumaine R et al. Sudden death associated with short QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation*, 2004, 109: 30-35.
- Schimpf R, Bauersfeld U, Gaita F et al. Short QT syndrome successful prevention of sudden cardiac death in an adoesced by implantable cardioverter-defibrillator treatment for primary prophylaxis. *Heart Rhythm*, 2005, 2: 416-7.

□