

Kort QT-syndrom som arvelig sygdom

Daniél Vega Møller¹, Paula L. Hedley¹, Morten Olesen², Jørgen Kanthers³, Jesper Hastrup Svendsen⁴ & Michael Christiansen¹

OVERSIGTSARTIKEL

1) Klinisk Biokemisk og Immunologisk Afdeling, Statens Serum Institut, 2) Laboratoriet for Molekylær Kardiologi, Rigshospitalet, 3) Biomedicinsk Institut, Københavns Universitet, og 4) Kardiologisk Laboratorium, Rigshospitalet

RESUME

Arvelige ionkanallidelser kan føre til livstruende arytmier, og flere kliniske syndromer er indtil videre blevet beskrevet, herunder Brugada-syndrom, langt QT-syndrom og katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi blandt flere. En nylig, sjælden genetisk lidelse er blevet beskrevet og benævnes kort QT-syndrom. Syndromet beskrives i denne oversigtsartikel med dets tilhørende involverede gener samt de diagnostiske udfordringer, der er. Ydermere vil denne artikel belyse de behandlingsmæssige muligheder, der foreligger.

Det er velkendt, at forstyrrelser i hjertets ionkanaler ofte er involveret i tilfælde af pludselig uventet hjertedød (SCD) ved såvel arvelige som erhvervede former [1]. Arvelige ionkanalsyndromer, der er associeret med SCD hos patienter med et strukturelt normalt hjerte, inkluderer Brugada-syndrom, langt QT-syndrom samt katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi [2]. Yderligere et syndrom kan nu tilføjes, det benævnes kort QT-syndrom (*short QT-Syndrome* (SQTS)) og er karakteriseret ved et kort QT-interval på elektrokardiogram (EKG) og atrie- og/eller ventrikelflimmer, synkope og SCD i alle aldersklasser, herunder også hos spædbørn [3]. Arveligheden ved SQTS er endnu ikke helt klarlagt, men der er aktuelt identificeret fem gener, som er associeret med syndromet (**Tabel 1**). Der er dels observeret en øget funktion (*gain-of-function*) i de gener, som koder for de repolariserende kaliumkanaler, hvilket indbefatter generne *KCNQ1*, *KCNH2* og *KCNJ2* [4-8]. Desuden er SQTS observeret ved nedsat funktion (*loss-of-function*) i generne *CACNA1C* og *CACNB2*, som koder for henholdsvis α - og $\beta 2$ -subunit af CaV1.2-kanalen, der er ansvarlig for den langsomme calciumdepolariseringsstrøm (I_{Ca-L}) [9]. De sidste to gener er også involveret i Brugada-syndromet [10], og et vist overlap mellem de to sygdomsenheder ses derfor og repræ-

senterer eventuelt en særskilt sygdomsenhed. I denne oversigt vil de blive betragtet som SQTS-associerede, uagtet en eventuel tilknytning til Brugada-syndrom.

SQTS er en sjælden genetisk lidelse med ganske få publicerede afficerede familier, men med høj morbiditet samt mortalitet. Populationsstudier viser, at prævalensen af et meget kort QT-interval på overflade-EKG er omkring 0,02- 0,1% i en uselekteret population, og at det som udgangspunkt ikke er farligt blot at have et kort QT-interval på sit EKG (defineret som mindre end 360 millisekunder) [11-14]. Erhvervede årsager til kort QT-interval i EKG'et inkluderer blandt andet hypertermi, takykardi, hyperkaliæmi og calcæmi, acidose samt digoxinbehandling/overdosering. SQTS blev første gang beskrevet i 2000 [15], i øvrigt med deltagelse af den danske kardiolog *Preben Bjerregaard*, som har spillet en væsentlig rolle i karakteriseringen af syndromet, og genetisk udredning af syndromet har siden pågået med fremkomsten af de ovennævnte fem gener, som er associerede med syndromet. Klinisk er SQTS karakteriseret ved en varierende symptomatologi. Således ses patienter med få eller ingen symptomer, mens der hos andre observeres atrieflimmer, synkope og SCD. Dette gør sig gældende både blandt forskellige familier samt inden for samme familie. Muligheden for genetisk udredning samt den øgede patofysiologiske forståelse giver mulighed for optimal behandling af klinisk afficerede individer samt opsporing af slægtninge før symptomdebut og eventuelt instituering af behandling.

Formålet med denne oversigt er at introducere et nyt klinisk genetisk arytmisyndrom, der er associeret med atrieflimmer, synkope samt SCD, som der er behandlingsmuligheder for, såfremt det opdages rettidigt.

MATERIALE OG METODER

Der er foretaget en systematisk litteratursøgning af engelsksprogede artikler i PubMed for perioden fra 1999 til august 2009 med søgeordene »SQTS«, »Short QT syndrome« og »genetics and arrhythmia«. Artikler, som udelukkende beskæftigede sig med Brugada-syndrom, langt QT-syndrom, kardiomyopati eller atrieflimmer samt nonkardiologiske tilstande, blev ekskluderet fra søgningen, således at fokus var på de patofysiologiske, kliniske og farmakologiske aspekter af SQTS. Desuden blev referencelisterne fra relevante



FORKORTELSER

EKG = elektrokardiogram
ICD = implanterbar kardioverter-defibrillator
LQTS = langt QT-syndrom
SCD = pludselig uventet hjertedød
SQTS = kort QT-syndrom



TABEL 1

De involverede gener og fundne mutationer i kort QT-syndromet.

SQTs-type	Gen	Protein	Funktion	Fundne mutationer			
				cDNA	AA	mekanisme	reference
SQT1	KCNH2	Kv11.1	α -del af I_{Kr} -kanalen	c. 1764C > G	p.N588K	Gain-of-function	[4, 5]
				c. 1764C > A	p.N588K		[5]
SQT2	KCNQ1	Kv7.1	α -del af I_{Kr} -kanalen	c. 421G > A	p. V141M	Gain-of-function	[8]
				c. 919G > C	p. V307L		[6]
SQT3	KCNJ2	Kir2.1	α -del af I_{Kr} -kanalen	c. 514G > A	p. D172N	Gain-of-function	[7]
SQT4	CACNA1C	Cav1.2	α -del af I_{Ca-L} -kanalen	c. 116C > T	p.A39V	Loss-of-function	[9]
				c. 1468G > A	p. G490R		
SQT5	CACNB2	Cav β 2	β_2 -del af I_{Ca-L} -kanalen	c. 1442C > T	p. S481L	Loss-of-function	[9]

AA = aminosyre, der viser konsekvensen af mutationen for aminosyren i den pågældende position; cDNA = kodende DNA, der udtrykker, hvor i den kodende region af genet mutationen er lokaliseret; SQTs = kort QT-syndrom.

indsamlede artikler gennemgået for yderligere opsporing.

PATOFYSIOLOGIEN VED KORT QT-SYNDROM

Aktionspotentialer, som finder sted i hjertemuskelcellerne og forårsager sammentrækningen af hjertemusklens, er resultatet af et fint sammenspil mellem talrige ionkanaler (Figur 1). Aktionspotentialer initieres ved depolariseringen af membranen ved natriumstrømmen (I_{Na}), som styres af den spændingsafhængige natriumkanal, og depolariseringen vedligeholdes gennem calciumstrømmen (heriblandt I_{Ca-L}) ved åbningen af calciumkanaler. Herved strømmer der calcium ind i cellerne og forårsager hjertemuskelkontraktion gennem interaktion med sarkomeret. Repolariseringen orkestreres af flere kaliumstrømme (I_{Ks} , I_{To} , I_{Kr} og I_{K1}), som i takt med lukningen af de depolariserende kanaler reverterer membranpotentialer til udgangsværdien [16, 17]. Sammenfattende kan SQTs betragtes som et syndrom, der er associeret med øget repolarisering, enten på grund af *gain-of-function* af de repolariserende kaliumkanaler eller ved *loss-of-function* af de depolariserende calciumkanaler, som derved forkorter repolariseringsfasen, hvilket afspejles i aktionspotentialers varighed. Arytmidensens ved SQTs baseres på to mekanismer: for det første en kortere refraktær periode grundet kort varighed af aktionspotentialer og for det andet en øget uensartet repolariseringsudbredelse i hjertevævet grundet uensartet fordeling i hjertevævet af ionkanalproteinerne, som accentueres ved mutationer i de ansvarlige gener. Begge mekanismer øger risikoen for *re-entry*-rytmeforstyrrelser i såvel atrierne som ventriklerne og giver dermed basis for atrie- og ventrikelflimren [18].

GENER DER ER ASSOCIERET MED KORT QT-SYNDROM

De gener, der er fundet mutationer i, som fremkalder

den øgede repolarisering, benævnes SQT1-5. De er beskrevet i Tabel 1, og deres funktion fremgår desuden af Figur 1.

SQT1-genet (*KCNH2*, *HERG*): Mutationer i genet, som forårsager *loss-of-function* af I_{Kr} -strømmen, er associeret med langt QT-syndrom (LQTS) [19]. Desuden er der fundet mutationer i *KCNH2* hos vuggedødsstilfælde [20]. Aktuelt er der rapporteret to forskellige mutationer i genet, der er associeret med SQTs, begge forårsagende den samme aminosyreudskiftning i proteinet. Funktionelle studier viste en øget I_{Kr} -strøm, der var forenelig med *gain-of-function* forårsaget af mutationen [21]. Med brug af zebrafisken (*Brachydanio rerio*) som model er det vist, at indsættelsen af en mutation i dets *HERG*-gen (*zERG*), der øger kaliumkanalens aktivitet og dermed giver en hurtigere repolarisering af cellen, medfører kort QT-afstand og øget forekomst af hjerteflimren. Såfremt *zERG*-kanalen hæmmes farmakologisk, normaliseres fænotypen, hvilket har perspektiver for den fremtidige behandling af syndromet [22].

SQT2 (*KCNQ1*): Som for SQT1 er *loss-of-function*-mutationer i SQT2 associeret med LQTS (Jervell-Lange Nielsen- og Romano Ward-syndromet) samt vuggedød og derudover erhvervet LQTS [19]. Ud over associationen med SQTs er der fundet *gain-of-function*-mutationer i *KCNQ1* hos atrieflimmerpatienter uden SQT [24]. Der er identificeret to SQTs-associerede mutationer, hvoraf den ene er karakteriseret funktionelt [8], mens den anden via en computermodel [6] har fået påvist en accelereret I_{Ks} -strøm, der er forenelig med SQTs.

SQT3 (*KCNJ2*): Som for de førnævnte to SQTs-gener er der også i dette gen beskrevet langt QT-syndrom ved *loss-of-function*-mutationer (som led i Andersen-syndromet) [25]. Der er ligeledes i dette gen fundet *gain-of-function*-mutationer hos patienter med atrieflimmer og normalt QT-interval [26]. Det

ene SQTS-sygdomstilfælde, som er beskrevet med mutation i SQT3, har i funktionelle studier af mutationen vist sig at medføre øget Kir2.1-strøm [7].

SQT4 (*CACNA1C*): Gain-of-function-mutationer er påvist i forbindelse med Timothy syndrom, der er karakteriseret ved langt QT-interval, misdannelser (hjerter, ansigt og fingre) samt præmatur død. Ved dette syndrom ses mutationen at forårsage manglende inaktivering af CaV1.2, hvilket forlænger aktionspotentialt grundet forsinket repolarisering [27]. Der er indtil videre beskrevet to SQTS-associerede *CACNA1C*-loss-of-function-mutationer hos to patienter, som var diagnosticerede som Brugada-patienter. Deres QT_c-interval var moderat nedsat (mellem 345 ms og 360 ms). Funktionelle studier viste en reduceret I_{Ca-L} strøm [9]. Mutationer i dette gen kan således fremtræde med en kombineret fænotype, der består af Brugada-syndrom og SQTS.

SQT5 (*CACNB2*): Der er beskrevet en mutation i genet, som medfører loss-of-function af kanalen. Indekspatienten havde tidligere fået diagnosen

Brugada-syndrom, QT_c-intervallet var 330 ms, og patienten havde overlevet et hjertestop. Funktionelle studier af mutationen viste nedsat I_{Ca-L} strøm [9]. Som for SQT4 er også mutationer i *CACNB2* forenelige med en kombineret fænotype af Brugada-syndrom og SQTS.

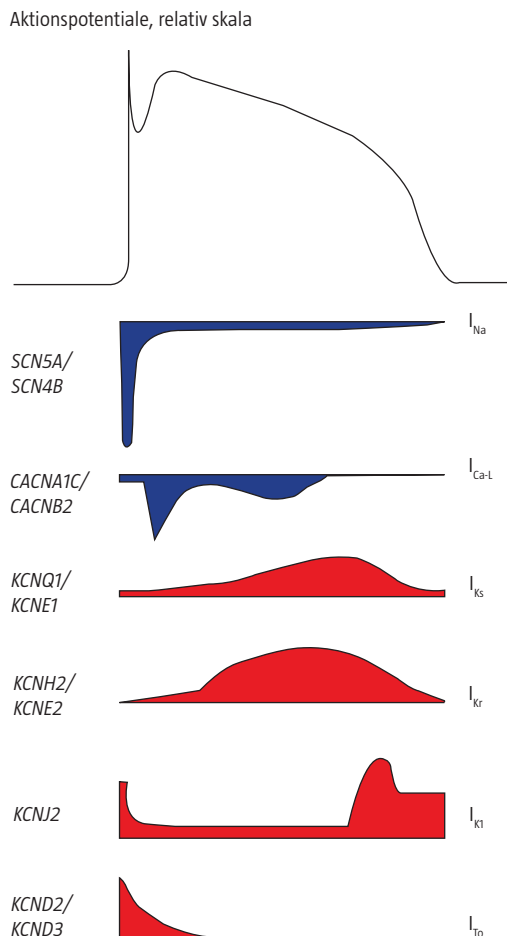
DIAGNOSTIK

SQTS er forekomsten af kort QT-interval på overflade-EKG samt symptomer på arytmier eller pludselig arytmogen død i familien. QT-intervallet er intervallet fra QRS-kompleksets start til T-takkens slutning og repræsenterer således varigheden af den ventrikulære systole. Der er endnu ikke nogle veldefinerede diagnostiske kriterier for syndromet, da der ikke er konsensus, om hvornår QT-intervallet er patologisk kort. Store populationsstudier (alle med over 10.000 deltagere) viser, at fordelingen af QT_c-intervallet følger en Gaussisk normalfordeling, med 95% liggende inden for intervallet 350 millisekunder (ms) til 450 ms for mænd og 360 ms til 460 ms for kvinder. Der vil dog være en glidende overgang mellem de personer, som ligger i den nedre ende af normalområdet, og dem som ligger under og efterfølgende er i risiko for udviklingen af SQTS [11-13]. Her bør man være opmærksom på begrænsningerne i QT_c-beregningerne ud fra Bazetts formel ($QT_c = \text{målt QT} / \sqrt{\text{RR-intervallet}}$), hvor man kan underestimere QT_c-intervallet hos individer med langsom hjerterefrekvens, heriblandt yngre trænedede individer. Desuden vil takykardi hos SQTS-patienter forlænge deres beregnede QT_c-interval, da de i modsætning til raske individer har et relativt uafhængigt QT-interval i forhold til pulsen. Dermed får de et »falsk« normalt QT_c-interval. Samtidig skal man igen være opmærksom på, at kliniske symptomer i form af nærsynkope, synkope, overlevet hjertestop samt palpitationer og supraventrikulære og ventrikulære arytmier er nødvendige for diagnosen. Solitært forkortet QT_c-interval er således ikke patognomisk for syndromet, og tilfældigt fund af kort QT-interval i et EKG hos et individ uden arytmianamnese eller familiær disposition til pludselig død (< 40 år) skal således ikke betragtes som SQTS. Hos raske personer med meget kort QT-interval (QT_c < 320 ms) har man således ikke kunnet påvise overdødelighed - ej heller på kardiovaskulær basis [12].

Hos patienter med SQTS er der desuden ved EKG-optagelser observeret høje spidse T-takker i prækordialafledningerne samt stort set intet ST-stykke (Figur 2). Det er forsøgt at karakterisere SQTS patienter yderligere ud fra deres EKG-forandringer ved at sammenligne raske individer med kort QT-interval og ingen symptomer på hjertesygdom (opfølgingsperiode 29 ± ti år), raske individer med normalt QT-

FIGUR 1

Skematisk fremstilling af kardiomyocytens aktionspotentialt, der er resultatet af forskellen mellem det elektriske potentialt intra- og ekstracellulært (dvs. over membranen). Desuden er der angivet nogle af de ansvarlige gener, der er involveret i dette (venstre side af figuren), samt de korrespondende depolariserende (blå) og repolariserende (røde) strømme og deres tidsmæssige sammenhæng i relation til aktionspotentialt. Se endvidere teksten for forklaring.



interval samt individer med SQTS. Man fandt, at selve QT-intervallets længde intet sagde om forekomsten af syndromet. Eneste signifikante EKG-markør var et forkortet J-T-peak-interval, men dette er dog endnu ikke inkluderet som diagnostisk markør for syndromet [28].

Invasive elektrofysiologiske studier af SQTS-patienter viser en udtalt forkortet effektiv refraktær periode i såvel atrierne som ventriklerne, samt mulighed for at inducere takyarytmi i 60-90% af tilfældene [29, 30]. Den prognostiske værdi af disse resultater er endnu ikke afklaret grundet det lave antal patienter, der indtil videre er beskrevet. Invasive elektrofysiologiske studier er således aktuelt ikke indikeret som diagnostisk værktøj eller til at identificere hvem, som er kandidater til en implanterbar kardioverter defibrillator (ICD).

KLINIK

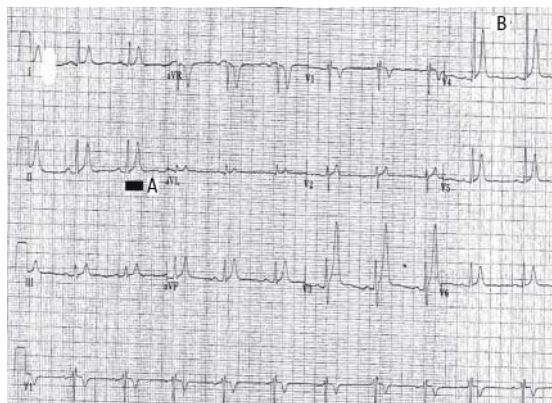
Kort QT-syndrom er en relativ ny og indtil videre sjældnen sygdoms enhed, i forbindelse med hvilken genetiske undersøgelser har afsløret forandringer i fem forskellige gener, som forårsager hurtigere repolarisering af kardiomyocytten og dermed et kortere aktionspotentialer med deraf afledt kort QT-interval. Man bør være opmærksom på sygdoms enheden hos individer med atrie- eller ventrikulær arytmie (herunder overlevet SCD) og ledsagende kort QT-interval, især hvis der er en anamnese med nærsynkoper, pludselige hjertestop i familien eller tidlig atrieflimmedebut. Samtidig bør individer, hvor der er palpitationer, nærsynkope eller synkope, alle som vanligt have foretaget overflade-EKG med henblik på udmåling af QT-intervallet. Ved mistanke om forkortet QT-interval (defineret som $QT_c < 360$ ms) hos ovenstående risikogrupper bør der henvises til et kardiologisk center med elektrofysiologisk ekspertise, som bør varetage den videre udredning og behandlingsstrategi. Der er ingen sikker evidens for initial medicinsk behandling eller andre forholdsregler inden den videre udredning.

Den eneste større patientopgørelse (n = 29) viste, at medianalderen for debut var 30 år (spredning 4-80 år), at 34 procent havde haft hjertestop, at 31 procent havde palpitationer, hvoraf størstedelen havde atrieflimmedebut, samt at 24 procent havde synkope eller nærsynkope [29].

Hvis der foretages genetisk testning, vil det være muligt at 1) bekræfte den kliniske diagnose, 2) foretage tidlig diagnostik og eventuelt iværksætte profylaktiske tiltag hos slægtninge og 3) ekskludere en kausativ mutation hos en slægtning. I den forbindelse er det vigtigt at understrege vigtigheden af grundig genetisk rådgivning, da det kan have store menneske-

FIGUR 2

Elektrokardiogrameksempel på kort QT-syndrom. A illustrerer det forkortede QT-interval (320 ms), og B illustrerer karakteristiske høje T-takker.



lige konsekvenser at blive stigmatiseret som syg, når man i øvrigt fremtræder rask. Omvendt kan genetisk udredning virke beroligende, såfremt man kan fritkende et familiemedlem for at være bærer af den mutation, som indekspatienten har. Den genetiske rådgivning kan også tage hånd om kompleksiteten i sygdomsudtrykkene, eksempelvis hvor et familiemedlem er hårdere ramt end andre (også kaldet sygdommens variable ekspression). Denne variabilitet er utrolig vigtig at adressere, da et familiemedlem med få symptomer sagtens kan have eller få afkom med sværere symptomer. Man ved fra langt QT-syndrom, at malign familiehistorie ikke har prognostisk betydning for andre afficerede familiemedlemmer. Det er således vigtigt, at de personer, som foretager genetisk rådgivning, kan håndtere de genetiske såvel som de psykosociale aspekter, der opstår i forbindelse med både den genetiske og den kardiologiske diagnose samt dennes håndtering og prognose.

BEHANDLINGSMULIGHEDER

Standardbehandlingen er implantation af ICD-enhed på grund af forøget risiko for SCD. Der er dog rapporteret om en del utilsigtede stød fra enheden, som en konsekvens af de karakteristiske EKG-forandringer med høje T-takker, hvilket medfører risiko for at ICD'en fejlagtigt tæller dobbelt, idet den opfatter T-takken som en R-tak [31]. Der har været forsøgt med medicinsk behandling til visse af SQT-typerne. Som udgangspunkt fremstod det ligetil at finde medikamina, som forlængede QT-intervallet. I SQT1-tilfælde forsøgte man initielt med sotalol, der hæmmer I_{Kr} -strømmen, men der fandtes ingen effekt på QT-intervallet [32]. Efterfølgende er der fundet effekt in vitro og klinisk af klasse IA-, IC- og III-anti-arytmika (qui-

nidin, propafenon og amiodaron) [33, 34]. Fremtidige undersøgelser vil vise, om det er muligt at behandle visse tilfælde medicinsk og undgå de komplikationer, som er forbundet med ICD-implantation. Men medicinsk behandling vil formentlig finde sin plads som adjuverende behandling til ICD-implantation for at mindske risikoen for utilsigtede stød fra enheden.

KONKLUSION

Kort QT-syndrom er et relativt nyt genetisk arytmisyndrom med en høj forekomst af SCD i alle aldersklasser samt atrielle (atrieflimmer) og ventrikulære (ventrikelflimmer blandt andet) arytmier. Diagnosen stilles ved kort QT-interval sammen med arytmogene symptomer eller familiær forekomst af pludselig død (< 40 år). Der er indtil videre fundet fem gener, som er associerede med syndromet. Syndromet bør have i mente ved overlevet SCD, familiær forekomst af SCD, tidlig debut af atrieflimmer samt fund af kort QT-interval hos klinisk relevante individer. Undersøgelse af familiemedlemmer er relevant, da der er behandlingsmuligheder for at forebygge arytmier i form af implantation af ICD-enhed og medicinsk behandling.

KORRESPONDANCE: *Daniël Vega Møller*, Sektion for Forskning og Udvikling, Klinisk Biokemisk og Immunologisk afdeling, Statens Serum Institut, 85/141, Artillerivej 5, 2300 København S. E-mail: dvm@ssi.dk

ANTAGET: 5. januar 2010

FØRST PÅ NETTET: 17. maj 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

- Behr ER, Dalageorgou C, Christiansen M et al. Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families. *Eur Heart J* 2008;29:1670-80.
- Schimpf R, Veltmann C, Wolpert C et al. Channelopathies: Brugada syndrome, long QT syndrome, short QT syndrome, and CPVT. *Herz* 2009;34:281-8.
- Bjerregaard P, Gussak I. Short QT syndrome: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:84-7.
- Hong K, Bjerregaard P, Gussak I et al. Short QT syndrome and atrial fibrillation caused by mutation in KCNH2. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:394-6.
- 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.
- Belloccq 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.
- Priori SG, Pandit SV, Rivolta I et al. A novel form of short QT syndrome (SQTS) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. *Circ Res* 2005;96:800-7.
- Hong K, Piper DR, az-Valdecantos A et al. De novo KCNQ1 mutation responsible for atrial fibrillation and short QT syndrome in utero. *Cardiovasc Res* 2005;68:433-40.
- Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation* 2007;115:442-9.
- Hedley PL, Jorgensen P, Schlamowitz S et al. The genetic basis of Brugada syndrome: A mutation update. *Hum Mutat* 2009;30:1256-66.
- Funada A, Hayashi K, Ino H et al. Assessment of QT intervals and prevalence of short QT syndrome in Japan. *Clin Cardiol* 2008;31:270-4.
- Anttonen O, Junttila MJ, Rissanen H et al. Prevalence and prognostic significance of short QT interval in a middle-aged Finnish population. *Circulation* 2007;116:714-20.
- Gallagher MM, Magliano G, Yap YG et al. Distribution and prognostic significance of QT intervals in the lowest half centile in 12,012 apparently healthy persons. *Am J Cardiol* 2006;98:933-5.
- Moriya M, Seto S, Yano K et al. Two cases of short QT interval. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:1522-6.
- Gussak I, Brugada P, Brugada J et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology* 2000;94:99-102.

- Nerbonne JM, Kass RS. Molecular physiology of cardiac repolarization. *Physiol Rev* 2005;85:1205-53.
- Delisle BP, Anson BD, Rajamani S et al. Biology of cardiac arrhythmias: ion channel protein trafficking. *Circ Res* 2004;94:1418-28.
- Antzelevitch C. Role of spatial dispersion of repolarization in inherited and acquired sudden cardiac death syndromes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:H2024-H2038.
- Hedley PL, Jorgensen P, Schlamowitz S et al. The Genetic Basis of Long QT- and Short QT-syndromes: A Mutation Update. *Hum Mutat* 2009;30:1486-511.
- Christiansen M, Tonder N, Larsen LA et al. Mutations in the HERG K⁺-ion channel: a novel link between long QT syndrome and sudden infant death syndrome. *Am J Cardiol* 2005;95:433-4.
- 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.
- Hassel D, Scholz EP, Trano N et al. Deficient zebrafish ether-a-go-go-related gene channel gating causes short-QT syndrome in zebrafish reggae mutants. *Circulation* 2008;117:866-75.
- Chen J, Zheng R, Melman YF et al. Functional interactions between KCNE1 C-terminus and the KCNQ1 channel. *PLoS One* 2009;4:e5143
- Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science* 2003;299:251-4.
- Andelfinger G, Tapper AR, Welch RC et al. KCNJ2 mutation results in Andersen syndrome with sex-specific cardiac and skeletal muscle phenotypes. *Am J Hum Genet* 2002;71:663-8.
- Xia M, Jin Q, Bendahhou S et al. A Kir2.1 gain-of-function mutation underlies familial atrial fibrillation. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;332:1012-9.
- Yarotsky V, Gao G, Peterson BZ et al. The Timothy syndrome mutation of cardiac CaV1.2 (L-type) channels: multiple altered gating mechanisms and pharmacological restoration of inactivation. *J Physiol* 2009;587:551-65.
- Anttonen O, Junttila MJ, Maury P et al. Differences in twelve-lead electrocardiogram between symptomatic and asymptomatic subjects with short QT interval. *Heart Rhythm* 2009;6:267-71.
- Giustetto C, Di MF, Wolpert C et al. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur Heart J* 2006;27:2440-7.
- Schimpf R, Wolpert C, Gaita F et al. Short QT syndrome. *Cardiovasc Res* 2005;67:357-66.
- 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.
- Gaita F, Giustetto C, Bianchi F et al. Short QT syndrome: pharmacological treatment. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1494-9.
- McPate MJ, Duncan RS, Hancox JC et al. Pharmacology of the short QT syndrome N588K-hERG K⁺ channel mutation: differential impact on selected class I and class III antiarrhythmic drugs. *Br J Pharmacol* 2008;155:957-66.
- Patel C, Antzelevitch C. Pharmacological approach to the treatment of long and short QT syndromes. *Pharmacol Ther* 2008;118:138-51.



FAKTABOKS

Hos patienter med arytmogen, pludselig hjertedød finder man hos ca. 50% genetiske årsager, der er relateret til Brugada-syndrom, langt QT-syndrom og katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi, som de hyppigste.

Kort QT-syndrom (SQTS) er en ny sygdoms enhed, der er associeret til arytmogen, pludselig hjertedød i alle aldersklasser samt synkope, atrielle og ventrikulære takyarytmier og forkortet QT-interval på overfladeelektrokardiogram (QT_c < 360 ms).

SQTS forekommer sjældent.

Forekomsten af tilfældigt fundet kort QT-interval hos en i øvrigt ras person uden familiær disposition til tidlig død (< 40 år) er ikke udtryk for øget arytmirisiko.

Der er fundet fem gener, der er associeret med SQTS, som alle koder for proteiner, der er involveret i hjertets ionkanaler og dermed afviklingen af kardiomyocytens aktionspotentiale.

Familieudredning er mulig såvel klinisk som genetisk.

Standardbehandlingen til klinisk afficerede er aktuelt anlæggelsen af en implanterbar kardioverter-defibrillator.