

Inger Fosdal, överläkare, barn- och ungdomsmedicinska kliniken, Visby lasarett

Göran Wettrell, docent, överläkare, barnkardiologiska enheten, barn- och ungdomscentrum, Universitetssjukhuset, Lund (goran.wettrell@skane.se)

Michael Christiansen, avdelningsläkare, laboratoriechef, klinisk biokemisk avdelning, sektor för diagnostik, Statens serum institut, Köpenhamn, Danmark

Jörgen K Kanters, avdelningsläkare, medicinska kliniken, Sjukhuset, Helsingör, Danmark

Lars Allan Larsen, civilingenjör, fil dr, klinisk biokemisk avdelning, sektor för diagnostik, Statens serum institut, Köpenhamn, Danmark

Molekylärgenetik vid långt QT-syndrom

Gener som orsakar svimning och plötslig död

||Långt QT-syndrom, LQTS, är en ärftlig sjukdom som kan orsaka svimning, kramper eller plötslig död, framför allt hos yngre individer. Fysisk och/eller psykisk stress är ofta utlösande moment. LQTS har beskrivits i två kliniska former (Tabell I). Jervell och Lange-Nielsen redogjorde redan 1957 för en norsk familj med nedärvd lång-QT tid på EKG, medfödd dövhet och plötslig död [1]. Romano och Ward beskrev under tidigt 1960-tal patienter med LQTS och normal hörsel [2, 3]. Denna form av LQTS är vanligen autosomt dominant ärftlig och den vanligast förekommande. Recessivt nedärvt Romano Ward syndrom har nyligen beskrivits [4, 5].

Denna översikt belyser aktuell molekylärgenetisk information och relationen fenotyp–genotyp vid LQTS [6–9]. Kunskapen har betydelse för diagnostik, behandling och genetisk rådgivning av såväl symtomatiska LQTS-patienter som asymtomatiska, möjliga genbärare i LQTS-familjer.

Molekylär diagnostik vid medfött långt QT-syndrom

Genetisk kopplingsdiagnostik innebär jämförelse av DNA hos både friska och sjuka familjemedlemmar. Keating och medförfattare (1991) använde tekniken på en stor Utah-familj och identifierade det första lokuset för långt QT-syndrom, LQT1 på kromosom 11 med genen KCNQ1 (tidigare kallad KVLQT1) [10].

Ytterligare fem lokus har identifierats, LQT2 med genen KCNH2 (HERG) på kromosom 7, LQT3 med SCN5A-genen på kromosom 3, LQT4 (genen ej exakt lokaliserad) på kromosom 4. Nyligen har påvisats gendefekter i två lokus på kromosom 21, KCNE1 och KCNE2 [11, 12]. Ytterligare defekta gener måste finnas eftersom det finns familjer med LQT-fenotyp utan avvikelser i någon av ovan beskrivna lokus (Tabell I).

Gener

KCNQ1 (KVLQT1). Mer än 50 procent av genotypade LQTS-patienter med Romano Ward syndrom har mutation i KCNQ1

SAMMANFATTAT

Långt QT-syndrom, LQTS, är ett ärftligt heterogent tillstånd. Flera hundra mutationer i fem gener och en ytterligare icke karakteriserad gendefekt har identifierats. Mutationerna förändrar jonkanalfunktionen i hjärtmuskelcellen.

EKG visar vanligen förlängd QT-tid. Hjärtkammerarytmi kan leda till svimning, kramper eller plötslig död, vanligen utlöst av fysisk ansträngning eller psykisk stress.

Genestning kan vara av värde för diagnostik, behandling och genetisk rådgivning vid symtomatisk LQTS, men även för asymtomatiska familjemedlemmar som kan vara genbärare.

Symtomatiska LQTS-patienter och yngre asymtomatiska genbärare bör behandlas med i första hand betablockare. De skall även informeras om risk för hjärtarytmi utlöst av vissa läkemedel.

Molekylärgenetiska studier av LQTS har ökat kunskapen om hjärtats arytmimekanismer.

[13]. Flertalet av dessa är »missense«-mutationer, det vill säga en aminosyra är utbytt i genen och detta ger upphov till ett defekt protein (Figur 1). Proteinet är byggnadselement för en kaliumjonkanal (I_{Ks}) i hjärtcellerna. Resultatet kan bli reducerad funktion i jonkanalen och därmed förlängd aktionspotential och försenad repolarisering (Figur 2). Svimning och

Tabell I. Medfött långt QT syndrom.

Sjukdom	LQT1	LQT2	LQT3	LQT4	LQT5	LQT6	
Kromosom-lokalisering	11p15	7q35	3p21	4q25	21q22	21q22	
Gen	KCNQ1 KVLQT1	KCNH2 HERG	SCN5A	?	KCNE1	KCNE2	
Protein/ionkanal	KVLQT1	HERG	SCN5A	?	MinK	MiRP1	
Elektrisk ström	I_{Ks}	I_{Kr}	I_{Na}	?	I_{Ks}	I_{Kr}	
Kliniska syndrom	Heterozygot mutation	Romano-Ward	Romano-Ward	Romano-Ward ¹	Romano-Ward	Romano-Ward	Romano-Ward
	Homozygot mutation	Jervell-Lange-Nielsen	Romano-Ward ²	?	?	Jervell-Lange-Nielsen	?

¹ Även Brugada syndrom, eventuellt i kombination med LQTS [17]. ² Allvarlig fenotyp [37].

EKG-avvikelse har rapporterats hos 40–70 procent av mutationsbärarna. I enstaka familjer har dock betydligt färre individer visat symtom. Sjukdomen i dessa familjer har låg penetrans [4]. Även hos individer med lindriga eller inga kliniska symtom kan allvarliga hjärtsymtom och plötslig död utlösas vid bruk av läkemedel som påverkar jonkanalerna och förlänger QT-tiden (Fakta 1). Dessa läkemedel skall alltså undvikas av patienter med LQTS, men även av symptomfria familjemedlemmar eftersom dessa kan vara genbärare [14]. Homozygoti för KCNQ1-mutationer ger upphov till Jervell-Lange-Nielsen syndrom [15]. Patienter med Jervell-Lange-Nielsen syndrom har alltså två muterade alleler. Det bör observeras att föräldrar till patienter med Jervell-Lange-Nielsen syndrom är heterozygota genbärare även om de saknar kliniska symtom.

KCNQ1-mutationen uttrycks i hjärtmuskelcellerna, men även i innerörat där det leder till ett förändrat, dysfunktionellt protein när mutationen finns i homozygot form. Detta förklarar den medfödda dövheten vid Jervell-Lange-Nielsen syndrom.

KCNH2 (HERG). Denna gen förekommer i vissa publicerade material i en frekvens av 30–40 procent och kodar för ett protein som bildar en underenhet i en annan typ av kaliumjonkanal (I_{Kr} , Tabell I). Även defekter inom denna gen leder till försenad repolarisering av hjärtcellen (Figur 2). De beskrivna mutationerna, flertalet av missense-typ, leder till olika grad av dysfunktion i kaliumjonkanalen och därmed varierande svårighetsgrad i de kliniska manifestationerna. Defekterna inom både KCNQ1- och KCNH2- generna orsakar således medfött LQTS och förändrar kaliumjonkanaler. Läkemedel som terfenadin, sotalol och erytromycin (Fakta 1), vilka kan orsaka ett förvärvat LQT-tillstånd blockerar samma typ av kaliumjonkanaler (I_{Ks} , I_{Kr}).

SCN5A. Defekter i denna gen kan leda till en försenad inaktivering av en natriumjonkanal tidigt i aktionspotentialen (Tabell I). Resultatet blir även här förlängd aktionspotential och försenad repolarisering (Figur 2). Defekter i denna gen är enligt aktuella forskningsfynd även en möjlig orsak till det så kallade Brugadasyndromet, ett tillstånd karaktäriserat av elektrokardiografiskt högergrenblock, ST-segmenthöjning och allvarlig ventrikulär arytm [6, 16, 17].

I hittills publicerade material svarar SCN5A-genotypen för <5 procent av patienterna, men frekvensfördelningen av

de olika gendefekterna kan förändras allteftersom fler patienter med LQTS utreds molekylärgenetiskt [13, 39].

LQT4-gendefekten är belägen på kromosom 4, men inte ytterligare lokaliserad, och hittills endast beskriven hos en stor familj med LQTS associerat med uttalad sinusbradykardi.

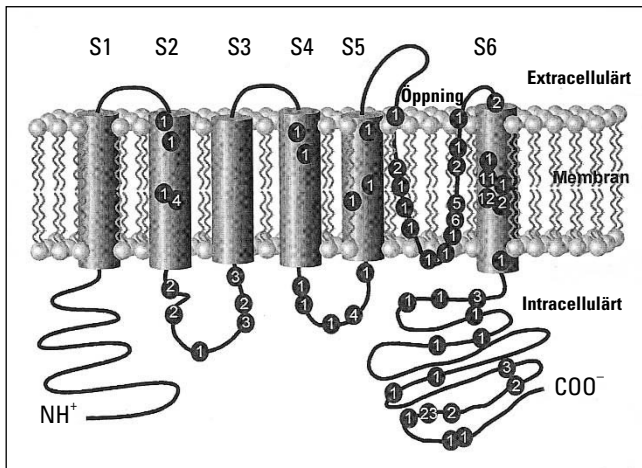
KCNE1 och KCNE2 har lokaliserats till kromosom 21 och kodar för proteinerna minK och MiRP1, som utgör underenheter för kaliumjonkanalerna, I_{Ks} respektive I_{Kr} . Mutationer i KCNE1 har identifierats hos patienter med Jervell-Lange-Nielsen syndrom, men kan liksom KCNQ1-mutationen även orsaka Romano-Ward syndrom (Tabell I).

Klinisk diagnostik av LQTS

Det långa QT-syndromet orsakas av förlängd repolarisering på grund av abnorma natrium- och kaliumjonvandrings över hjärtcellväggen. Detta skapar en förlängd period med intracellulär positiv laddning (Figur 2). Denna förlängda repolarisering medför risk för tidiga efterdepolariseringar som i sig själv eller vid sympatikusstimulering kan utgöra den initierande mekanismen för polymorf ventrikeltakykardi, torsade de pointes [17, 18]. Denna arytm orsakar svimning, men slår ofta spontant om till sinusrytm och patienten återhämtar sig. Vid andra tillfällen övergår ventrikeltakykardin i ventrikelflimmer och kan orsaka död.

EKG med tolv avledningar visar ofta en förlängd QT-tid orsakad av den förlängda ventrikulära repolariseringen. Denna identifieras om möjligt i avledning II. Alla avledningar bör bedömas och det längsta QT-intervallet användas (Figur 3). Manuell mätning av QT-intervall är att föredra framför automatisk. Mätning av QT-intervallet kan försvåras vid gradvis avslutning av T-vågen och förekomst av U-våg. Om U-våg finns bör T-vågens avslutning räknas vid den lägsta punkten mellan T- och U-våg. QT-intervallet skall korrigeras för hjärtfrekvens, och detta sker vanligen enligt Bazetts formel, den så kallade korrigerade QT-tiden, QTc (Figur 3). Andra EKG-avvikelse som väcker misstanke om långt QT-syndrom är bradykardi, ventrikulär takykardi i form av torsade de pointes samt T-vågsabnormiteter, som T-vågsalternans, bifasiska T-vågor och prominenta u-vågor (Figur 3). Man har gjort försök att korrelera T-vågs morfologi till de olika gendefekterna [19], men enbart användning av EKG förefaller otillräckligt för att bestämma genotypen [20].

Gränsvärdet för patologiskt QTc-intervall var enligt 1985



Figur 1. Molekylstruktur av KCNQ1. LQT1-patienter har genmutationer som ger ett defekt protein och en reducerad kaliumjonkanalfunktion. Mutationer har påvisats inom membran och C-terminala delarna. Den beskrivna molekulstrukturen är en underenhet för uppbyggnaden av den fullständiga jonkanalen. Lokalisering och antal beskrivna mutationer är angivna.

II Fakta 1

Orsaker till förvärvat långt QT-syndrom

Läkemedel: antiarytmika (klass Ia – disopyramid, kinidin, klass III – amiodaron, sotalol); antibiotika (erytromycin, trimetoprim-sulfa); antimykotika (ketokonazol); antidepressiva (tricykliska – amitriptylin); antihistaminer (terfenadin, astemizol); neuroleptika (haloperidol, fentiaziner); tarmmotilitetsstimulerande medel (cisaprid).

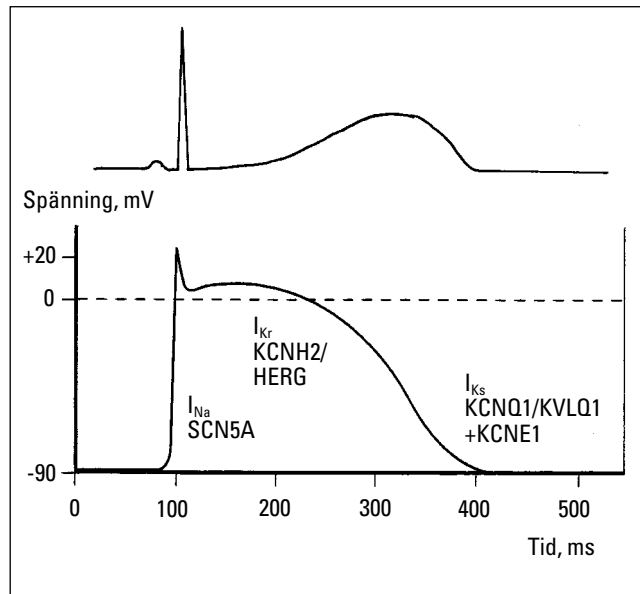
Elektrolytstörning: hypokalemi; hypokalcemi; hypomagnesemi.

Medicinska orsaker: kardiell (AV-block III, bradykardi); endokrin (hyperparatyroidism, hypotyroidism); neurologisk (encefalit, intrakraniell blödning); nutrition (anorexia nervosa, alkoholism, svält).

års kriterier 0,44 sekunder. Aktuella korrelationsstudier av genotyp-fenotyp talar för att QTc-värde på 0,46 sekunder behövs för att säkerställa LQTS-diagnosen. Diagnosen grundas numera på EKG-förändringar, kliniska symtom och ärftlighet (1993 års diagnoskriterier, Tabell II). Genom noggrann sjukhistoria bör andra orsaker till QT-förlängning, som läkemedelsintag, uteslutas (Fakta 1).

EKG med QTc-tid mellan 0,42 och 0,46 sekunder utgör en svårbedömd gränsszon. Cirka 5–10 procent av kända genbärare av LQTS har QTc-tid inom detta intervall [13, 21].

Möjligheterna för molekulärgenetisk diagnostik av LQTS förbättras fortlöpande. Det är idag möjligt att undersöka för de kodande delarna av KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1 och KCNE2. I Skandinavien görs undersökningarna på Statens serum institut i Köpenhamn. (Aktuell information om mutationer som orsakar LQTS finns på Internetadressen www.ssi.dk/en/forskning/lqtsdb/lqtsdb.htm). De hittills beskrivna mutationerna återfinns hos knappt 50 procent av patienter med LQTS som är genundersökta [9]. Ett positivt resultat, alltså påvisad gendefekt, bekräftar diagnosen, medan ett negativt resultat inte utesluter diagnosen LQTS. Om ingen mutation identifieras och släkten är stor kan man gå vidare med genetiska kopplingsanalyser, men dessa undersök-



Figur 2. Cellens aktionspotential och EKG. Vid LQTS finns genmutationer (i SCN5A, KCNH2/HERG, KCNQ1/KVLQT1 och KCNE1) som ger dysfunktion i jonkanalströmmar (I_{Na} eller I_{Kr} , I_{Ks}) under olika faser i aktionspotentialen.

ningar bedrivs fortfarande huvudsakligen på forskningsbas. Vissa centrum erbjuder numera kommersiell gendiagnostik av släktingar till patienter med LQTS och fastställd mutation, varvid endast den aktuella mutationen efterforskas.

Kompletterande undersökningar så som 24 timmars EKG och arbetsprov kan hos vissa patienter underlätta diagnosen [9]. 24 timmars EKG kan därvid påvisa ventrikulär arytmi, övergående sinusbradykardi med förlängning av QT-intervall eller T-vågalternans. Förlängning eller utebliven förkortning av QTc-intervallet vid arbetsbelastning kan tala för LQTS. Farmakologisk testning med adrenalin/isoprenalin har använts för att undersöka en latent förlängning av QT-intervallet och för att provocera arytmi, men rekommenderas inte för rutinbruk [21]. Elektrofysiologiska studier anses inte tillföra diagnostisk hjälp [21].

Schwarz och medarbetare fann i en stor prospektiv studie (1998) av EKG på nyfödda en relation mellan förlängd QT-tid och plötslig spädbarnsdöd [22]. Plötslig död hos spädbarn och förekomst av KCNH2-mutationer har rapporterats [23]. Resultaten kan tala för att avvikelser i hjärtats repolarisering skulle kunna vara en av flera bidragande orsaker till plötslig spädbarnsdöd. Dock anses allmän screening av nyfödda med EKG inte motiverad.

Relation mellan genotyp och fenotyp

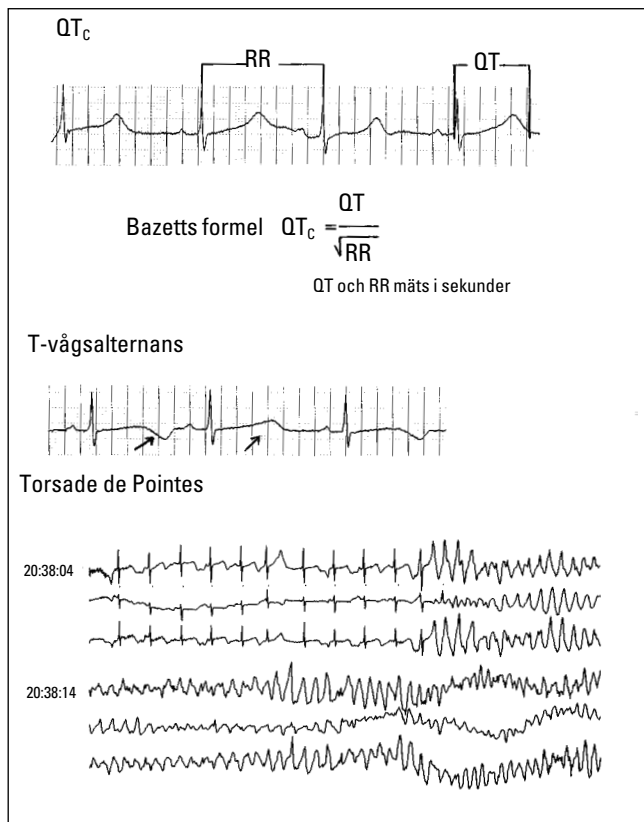
På grund av mångfalden av kända LQTS-mutationer har man hittills i första hand studerat större grupper individer med samma gendefekt, exempelvis KCNQ1 [24].

Vincent och medarbetare beskrev (1992) symtom och QT-intervall hos tre stora familjer med KCNQ1-gendefekten [25]. Författarna fann att cirka 70 procent av anlagsbärarna hade anamnes på svimning eller defibrillationskrävande ventrikelflimmer. I en familj var dessutom plötslig hjärtdöd första symtomet på LQTS hos hälften av individerna. LQTS-genbärare hade QTc intervall på mellan 0,41 och 0,59 sekunder jämfört med värdet mellan 0,41 och 0,47 sekunder hos icke genbärare. Enbart QTc-mätning var således inte tillräckligt för säker diagnos av LQTS hos den enskilda patienten.

Utlösande moment för svimning och plötslig död vid

Annonser

Annonser



Figur 3. Den korrigerade QT-tiden. QTc beräknas enligt Bazetts formel. EKG med T-vågsalternans och torsade de pointes talar för LQTS.

LQTS synes vara karaktäristiska för de olika gendefekterna [7]. Allvarlig hjärtarytmi vid KCNQ1-defekten framkallas framför allt av fysisk ansträngning och sympatikusaktivering. Vid KCNH2-defekten kan både fysisk ansträngning, vila/sömn men framför allt plötslig ljudaktivering utlösa allvarlig hjärtarytmi [26]. Patienter med SCN5A-gendefekten kan däremot minska sin QTc-tid under fysisk belastning medan allvarlig hjärtarytmi framför allt uppträder under sömn och vila [7]. Kunskap om patientens gendefekt skulle sålunda kunna styra råd om livsstil.

»International long QT syndrome registry research group« har studerat de olika gendefekterna i KCNQ1, KCNH2 och SCN5A i relation till det kliniska förloppet [26, 27]. Antalet tillbud med svimning eller hjärtstillestånd var högre bland individer med mutation lokaliserad till LQT1 (KCNQ1) och i viss mån LQT2 (KCNH2) än vid LQT3 (SCN5A). Individer med mutationer inom LQT1 och LQT2, det vill säga med kaliumjonkanaldefekt, drabbades av hjärtarytmi i yngre ålder och hade oftare återkommande svimningar. Den kumulativa dödligheten upp till 40 års ålder var emellertid lika i patientgrupperna med ovanstående gendefekter. Bland genbärarna, oberoende av gendefekt, varierade QTc-intervallet påtagligt, från 0,40 till 0,64 sekunder. Längre QTc-intervall innebär för alla tre gendefekterna en ökad risk för allvarlig hjärtarytmi. Sannolikheten att drabbas av svimning, hjärtstillestånd och död var således till en del beroende av den specifika LQTS-genotypen. De ovanstående studierna tar dock inte hänsyn till mutationernas exakta lokalisering inom den enskilda genen (membran eller C-terminal del, Figur 1). Svårighetsgraden av de kliniska symtomen och EKG-avvikelseerna varierar dessutom för individer med samma genmutation samt för individer inom en och samma LQTS-familj, sannolikt beroende på »modifierande« gener. I många fall är det därför inte möjligt

Tabell II. Långt QT syndrom, diagnoskriterier, 1993. Sannolikhet för LQTS: låg <1 poäng, intermediär 2–3 poäng, hög ≥4 poäng [38].

EKG	QTc	Poäng
	> 0,48 sekunder	3
	0,46–0,47 sekunder	2
	<0,45 sekunder	1
	Torsade de pointes	2
	T-vågsalternans	1
	Spetsiga T-vågor i 3 avledningar	1
	Låg hjärtfrekvens för åldern	0,5
Klinik	Svimning vid stress	2
	Svimning utan stress	1
	Medfödd dövhet	0,5
Ärftlighet	Släkting med säkerställd LQTS	1
	Oväntad hjärtdöd före 30 års ålder hos nära släkting	0,5

att säkert prediktera arytmirisen för den enskilda individen med LQTS utifrån några släktingars sjukhistoria.

Majoriteten individer med LQTS anses ha förlängt QTc-intervall och/eller kliniska symtom. I den tidigare nämnda artikeln av Vincent och medarbetare (1992) noterades emellertid att 6 procent LQT1-genbärare hade ett normalt QT-intervall [25]. En större andel individer än förväntat skulle kunna vara genbärare utan kliniska tecken på sjukdom och med normal QT-tid. Dessa individer skulle kunna återfinnas i familjer där man endast har en enstaka familjemedlem med symtomatisk och diagnostiserad LQTS, så kallad sporadisk patient. Resultat har nyligen publicerats som talar för låg penetrans av LQTS-sjukdomen i vissa familjer [4, 14]. De asymtomatiska, icke diagnostiserade genbärarna utgör en riskgrupp för att utveckla allvarlig hjärtarytmi om de utsätts för läkemedel (Fakta 1) som blockerar kaliumjonkanalen och förlänger QT-intervallet. Då LQTS inte säkert kan uteslutas på klinisk grund bör molekylär diagnostik av åtminstone yngre (<30–40 år) familjemedlemmar i genotypade familjer övervägas för att identifiera »tysta« genbärare [14]. Hos genotypade familjer med LQTS finns även möjlighet för prenatal diagnostik eller molekylär gen-diagnostik i nyföddhetsperioden för att utesluta sjukdomen.

Behandling

Hälften av alla patienter med symtomgivande LQTS drabbades av svimning eller hjärtstillestånd före 10–12 års ålder [18]. Obehandlade patienter med LQTS visade en hög dödlighet; 25 procent dog inom 3 år efter den första svimningen, 60 procent inom 15 år. Behandling med betablockerare reducerade avsevärt denna risk [18]. Alla symtomatiska patienter med LQTS skall behandlas, men även asymtomatiska barn och ungdomar eftersom det för närvarande inte är möjligt att förutsäga vilka som utvecklar symtom. För cirka 10 procent av barn och ungdomar med LQTS är dessutom hjärtstillestånd och plötslig död ett debutsymtom [28]. För majoriteten av patienterna med LQTS gäller som första behandlingsalternativ regelbunden medicinerings med betablockerare [29]. De flesta betablockerare tycks effektiva och har framgångsrikt använts vid behandling av gendefekter i KCNQ1 och KCNH2, medan behandlingserfarenheten vid defekt SCN5A är begränsad [21]. Grundat på kliniska erfarenheter rekommenderas propranolol (eventuellt »slow-release«), och vanlig startdos är 1–3 mg/kg/dygn (lösning till små barn fördelat på tre gånger dagligen). Andra betablockerare som förskrivits med god effekt är atenolol, nadolol och metoprolol [29]. Målsättningen är symtomfrihet. Dålig följsamhet vid medicineringsen medför risk för förnyade symtom och ökar risken för allvarlig arytm.

Vid fortsatta svimningar under betablockad bör, som

tilläggssterapi, behandling med pacemaker och i ökande omfattning implanterbar hjärtdefibrillator erbjudas (ICD) [18, 30-32]. Bruk av vänstersidig cervikotorakal ganglionektomi har under senare år minskat [18]. Tävlingsidrott och vissa läkemedel (Fakta 1) bör undvikas och simning, som är en välkänd riskaktivitet, bör ske under övervakning [13]. Extra intag av kaliumhaltiga födoämnen vid värme och svettning har rekommenderats [21].

Man har prövat terapi baserad på kunskap om patientens gendefekt, men flertalet studier är gjorda på små patientmaterial under en begränsad tid. Nicorandil, en kaliumkanalöppnare, tycks förbättra repolarisationsavvikelsen hos patienter med KCNQ1-defekten [33]. Ökat serumkalium genom kaliumtillförsel i kombination med spironolaktin normaliserade repolarisationen hos patienter med KCNH2-defekten [34]. Preliminära kliniska studier av patienter med gendefekt SCN5A visade förkortad QT-tid vid intag av mexilitin, en natriumkanalblockerare [35]. I en aktuell studie noterades även QT-förkortning hos en grupp bärare av SCN5A-mutationen efter tillförsel av flekainid, en annan hämmare av natriumflöde i cellen. Läkemedelsorsakad minskning av QT-tiden behöver emellertid inte innebära en i motsvarande grad reducerad risk för allvarlig arytm vid längre tids observation [36].

Referenser

- Larsen LA, Fosdal I, Skytt Andersson P, Kanters J, Vunst J, Wettrell G. Recessive Romano-Ward syndrome associated with compound heterozygosity for two mutations in the KVLQT1 gene. *Eur J Hum Genet* 1999; 7: 724-8.
- Priori SG, Schwartz P, Napolitano C, Bianchi L, Dennis A, deFusco M et al. A recessive variant of the Romano-Ward Long QT Syndrome? *Circulation* 1998; 97: 2420-5.
- Zipes DP, Wellens HJJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998; 98: 2334-51.
- Priori SG, Barhanin J, Hauer R, Haverkamp W, Jongsma HJ, Kleber AG et al. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias: Impact on clinical management parts I and II. *Circulation* 1999; 99: 518-28.
- Wattanasirichaigoon D, Beggs AH. Molecular genetics of long QTs syndrome. *Curr Opin Pediatr* 1998; 10: 628-34.
- Maron BJ, Moller JH, Seidman CE, Vincent GM, Dietz HC, Moss AJ et al. Impact of laboratory molecular diagnosis on contemporary diagnostic criteria for genetically transmitted cardiovascular diseases: Hypertrophic cardiomyopathy, long QT syndrome and Marfan syndrome. *Circulation* 1998; 98: 1460-71.
- Abbott GW, Sesti F, Splawski I, Buck ME, Lehmann MH, Timothy KH et al. MiRP1 forms I_{Kr} potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell* 1999; 97: 175-87.
- Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet* 1999; 354: 1625-33.
- Ackerman MJ. The long QT syndrome. *Pediatr Rev* 1998; 19: 232-8.
- Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long QT syndrome: Clinical impact. *Circulation* 1999; 99: 529-33.
- Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Atikson DL, Keating MT. Brief report: molecular basis of the long-QT syndrome associated with deafness. *N Engl J Med* 1997; 336: 1562-7.
- Schwartz PJ. The long QT syndrome. In: Wren C, Campbell RWF, eds. *Pediatric cardiac arrhythmias*. Oxford: University Press, 1996: 157-73.
- Vincent GM. The molecular genetics of the long QT syndrome: genes causing fainting and sudden death. *Annu Rev Med* 1998; 49: 263-74.
- Priori SG, Barhanin J, Haner R, Haverkamp W, Jongsma H, Kleber A et al. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias: Impact on clinical management part III. *Circulation* 1999; 99: 674-81.
- Zareba W, Moss A, Schwartz P, Vincent M, Robinson J, Priori SG et al. Influence of the genotype on the clinical course of the long QT syndrome. *N Engl J Med* 1998; 339: 960-5.
- O'Connor BK. Arrhythmias in long QT and WPN syndromes. In: Gillette P, Garson Jr A, eds. *Clinical pediatric arrhythmias*. 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999: 306-18.
- Dorostkar PC, Elder M, Belhassen B, Scheinman MM. Long-term follow-up of patients with long QT syndrome treated with beta-blockers and continuous pacing. *Circulation* 1999; 100: 2431-6.
- Compton SJ, Lux RL, Ramsey MR, Strellich KR, Sanguinetti MC, Green LS et al. Genetically defined therapy of inherited long QT syndrome. Correction of abnormal repolarisation by potassium. *Circulation* 1996; 94: 1018-22.
- Schwartz PJ, Moss A, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT-syndrome: An update. *Circulation* 1993; 88: 782-4.
- Splawski I, Shen J, Timothy K, Lehmann M, Priori S, Robinson J et al. Spectrum of mutations in long QT syndrome genes KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation* 2000; 102: 1178-85.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://tarkiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista

SUMMARY

Molecular genetics of the long QT syndrome: genes causing syncope and sudden death.

Inger Fosdal, Göran Wettrell, Jörgen Kanters, Michael Christiansen, Lars Allan Larsen

Läkartidningen 2001; 98: 810-15

Molecular genetic studies in congenital long QT syndrome have characterized genes and mechanisms of arrhythmias. At least six genes encoding cardiac potassium and sodium ionic channels have been described with several mutations in each gene. The altered function produces abnormal cardiac repolarization seen on ECG as prolongation of the QT-interval and T-wave abnormalities. This may increase the propensity for ventricular arrhythmias such as Torsade de Pointe, the cause of unexpected syncope and sudden death in young patients. Clinical manifestations vary depending on the genotype present.

Gene-specific therapies have recently been tried. Initial therapy of choice for symptomatic and also asymptomatic children is administration of beta-blockers.

Correspondence: Göran Wettrell, Pediatrics (Lund), Universitetssjukhuset, SE-221 85 Lund, Sweden (goran.wettrell@skane.se)