

Síndrome do QT longo congênito: o que sabemos até o momento? *Congenital long QT syndrome: what do we know so far?*

Claudia da Silva Fragata¹, Dalmo Antonio Ribeiro Moreira², Rogério Braga Andalaf³, Ricardo Garbe Habib⁴, Carolina Christianini Mizzaci⁵, Kleber Rogério Serafim⁶, Paulo Alexandre da Costa⁷, Luciana Vidal Armaganijan⁸, Bruno Pereira Valdigem⁹

Resumo: Síndrome do QT longo congênito é uma síndrome arritmica hereditária caracterizada por prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma de 12 derivações, *torsades de pointes* e maior chance de morte súbita cardíaca. A síndrome do QT longo congênito possui padrão autossômico dominante (síndrome de Romano-Ward), bem como padrão autossômico recessivo raro (síndrome de Jervell e Lange-Nielsen). Desde 1957, quando Jervell e Lange-Nielsen relataram os primeiros casos de síndrome do QT longo congênito familiar com surdez congênita, a compreensão dos mecanismos genéticos e eletrofisiológicos dessa afecção melhorou significativamente os métodos diagnósticos e os tratamentos. No entanto, tornou-se evidente que a síndrome do QT longo congênito nem sempre pode ser explicada pela mutação de um único gene. Esta revisão teve por objetivo resumir as características da síndrome do QT longo congênito (principalmente LQT1, LQT2 e LQT3) e descrever brevemente os mais recentes avanços no diagnóstico clínico e no tratamento da afecção.

Descritores: Síndrome do QT Longo; Morte Súbita; Arritmias Cardíacas.

Abstract: Congenital long QT syndrome is an inherited arrhythmia syndrome characterized by a prolonged QT interval on the 12-lead electrocardiogram, *torsades de pointes* and a higher chance of sudden cardiac death. Congenital long QT syndrome includes an autosomal dominant pattern (Romano-Ward syndrome) as well as a rare autosomal recessive pattern (Jervell and Lange-Nielsen syndrome). Since 1957 when Jervell and Lange-Nielsen reported the first familial long QT syndrome with congenital deafness, the understanding of genetic and electrophysiological mechanisms of long QT syndrome has significantly improved diagnostic methods and treatments. However, it is clear that long QT syndrome cannot always be explained by a single gene mutation. This review is aimed at summarizing the characteristics of congenital long QT syndrome (mainly LQT1, LQT2 and LQT3) and briefly describe the most recent advances in long QT syndrome clinical diagnostics and treatment.

Keywords: Long QT Syndrome; Death, Sudden; Arrhythmias, Cardiac.

Trabalho realizado no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil.

1. Doutora em Cardiologia, médica assistente da Seção Médica de Eletrofisiologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), São Paulo, SP, Brasil. 2. Doutor em Cardiologia, chefe da Seção Médica de Eletrofisiologia do IDPC, São Paulo, SP, Brasil. 3. Especialista, médico assistente da Seção Médica de Eletrofisiologia do IDPC, São Paulo, SP, Brasil. 4. Especialista, médico assistente da Seção Médica de Eletrofisiologia do IDPC, São Paulo, SP, Brasil. 5. Doutora em Cardiologia, médica assistente da Seção Médica de Eletrofisiologia do IDPC, São Paulo, SP, Brasil. 6. Especialista, médico assistente da Seção Médica de Eletrofisiologia do IDPC, São Paulo, SP, Brasil. 7. Especialista, médico assistente da Seção Médica de Eletrofisiologia do IDPC, São Paulo, SP, Brasil. 8. Doutora em Cardiologia, médica assistente da Seção Médica de Eletrofisiologia do IDPC, São Paulo, SP, Brasil. 9. Doutor em Cardiologia, médico assistente da Seção Médica de Eletrofisiologia do IDPC, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Claudia da Silva Fragata. Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – Ibirapuera – São Paulo, SP, Brasil – CEP 04012-180
E-mail: claudiadasilvafragata@gmail.com

Artigo submetido em 1/2016 e publicado em 3/2016.

O intervalo QT no eletrocardiograma (ECG) reflete a repolarização dos potenciais de ação ventricular que são orquestrados por vários canais iônicos, incluindo canais de sódio, cálcio e potássio¹. Quando há queda da corrente de potássio (perda de função) ou aumento das correntes de sódio e cálcio (ganho de função) causados por uma mutação genética nesse canal iônico ou numa proteína auxiliar, ocorre um prolongamento do potencial de ação que se manifesta no ECG de 12 derivações como prolongamento do intervalo QT.

Muitos avanços ocorreram no entendimento da patogênese, do diagnóstico e do manejo terapêutico da síndrome de QT longo (LQTS, do inglês *long QT syndrome*) desde sua primeira descrição, em 1957². Abordaremos nesta revisão a forma mais comum dessa enfermidade, a síndrome de Romano-Ward (LQTS tipos 1, 2 e 3)³⁻⁵.

A prevalência de LQTS é de aproximadamente 1:2.000 (na população predominantemente caucasiana, pois não temos dados específicos em outras populações)⁶. Síncope é geralmente o sintoma mais comum, e parada cardíaca revertida ou morte súbita podem ocorrer em 1% a 3% dos adultos⁷. Dos pacientes sintomáticos, 50% apresentam seu primeiro evento cardíaco por volta dos 12 anos de idade e 90%, aos 40 anos⁸.

É uma importante causa de síndrome da morte súbita da infância (SIDS, do inglês *sudden infant death syndrome*) e em aproximadamente 10% dos casos de SIDS a criança apresentava mutação em um gene causador de LQTS⁹.

Os mais frequentes subtipos de LQTS são tipo 1 (LQT1), tipo 2 (LQT2) e tipo 3 (LQT3)¹⁰. A subdivisão é baseada no substrato genético, com os genes dos canais de potássio KCNQ1 e KCNH2 e o gene do canal de sódio SCN5A como principais genes envolvidos. O LQT1 tem geralmente eventos desencadeados por atividade física (principalmente natação)¹¹. Estresse emocional e estímulos auditivos, como despertador ou o tocar do telefone, são frequentemente desencadeadores de arritmias em indivíduos portadores de LQT2¹¹⁻¹³. Mais recentemente, histórico de epilepsia tem sido relatado como mais comum em portadores de LQT2 (39%) que em outros portadores de LQTS, possivelmente porque KCNH2 tem também expressão no cérebro e a alteração nesse gene pode se correlacionar em sua expressão cerebral com epilepsia¹⁴. Os sintomas de LQT3 são mais frequentemente observados durante repouso ou à noite^{11,15}.

O diagnóstico de LQTS pode ser feito também por meio de um escore desenvolvido por Peter Schwartz, que inclui sintomas como síncope, comorbidades como surdez congênita, se possui ou não histórico familiar de morte súbita em indivíduos

jovens e achados eletrocardiográficos (Tabela 1)¹⁶. Pacientes com escore de Schwartz > 3,5 e na ausência de causa secundária para prolongamento do QT são diagnosticados como portadores de LQTS. Nos casos em que o resultado do escore fica entre 1 e 3, ECGs seriados, Holter de 24 horas e teste ergométrico ou sensibilização com epinefrina devem ser realizados para identificar formas subclínicas de LQTS¹⁷⁻²¹, e no teste ergométrico o intervalo QT deve ser avaliado na fase de recuperação^{22,23}.

A morfologia da onda T pode ajudar a diferenciar os tipos de QT longo: onda T mais alargada é observada no LQT1 (Figura 1), bifásica no LQT2 (Figura 2), e mais fina, alta e mais tardia nos portadores de LQT3 (Figura 3)²⁴.

As causas genéticas para a LQTS familiar foram descritas em 1995 e 1996 com três genes mais frequentemente comprometidos (KCNQ1, KCNH2 e SCN5A)²⁵⁻²⁸.

Atualmente temos descrições de 15 genes diferentes causadores de LQTS²⁸ (Tabela 2), mas KCNQ1, KCNH2 e SCN5A continuam sendo os principais envolvidos e correspondem a mais de 90% dos casos genótipos-positivos de LQTS¹⁰. Uma mutação que causa a doença é encontrada em 75% dos pacientes com LQTS com escore de Schwartz > 4, mas o embasamento genético dos outros 25% se mantém desconhecido (ou seja, não se encontra alteração genética que explique a síndrome)²⁹.

Tabela 1: Critérios de Schwartz (atualização de 2011)¹⁶

Critérios	Pontos
Achados eletrocardiográficos	
QTc > 480 ms	3
QTc entre 460-470 ms	2
QTc 450 ms em indivíduo do sexo masculino	1
QTc no quarto minuto de recuperação do teste ergométrico ≥ 480 ms	1
<i>Torsades de pointes</i>	2
Alternância de onda T	1
Onda T "apiculada" em três derivações	1
Frequência cardíaca baixa para a idade*	0,5
História clínica	
Síncope relacionada ao estresse	2
Síncope sem relação com estresse	1
Surdez congênita associada	0,5
Histórico familiar	
Familiares com diagnóstico comprovado de LQTS	1
Morte súbita inexplicada em familiares imediatos com idade < 30 anos	0,5

* Frequência em repouso abaixo do segundo percentil para a idade. LQTS = síndrome do QT longo (*long QT syndrome*); QTc = QT corrigido (calculado utilizando-se a fórmula de Bazett, onde QTc = QT medido/√RR).

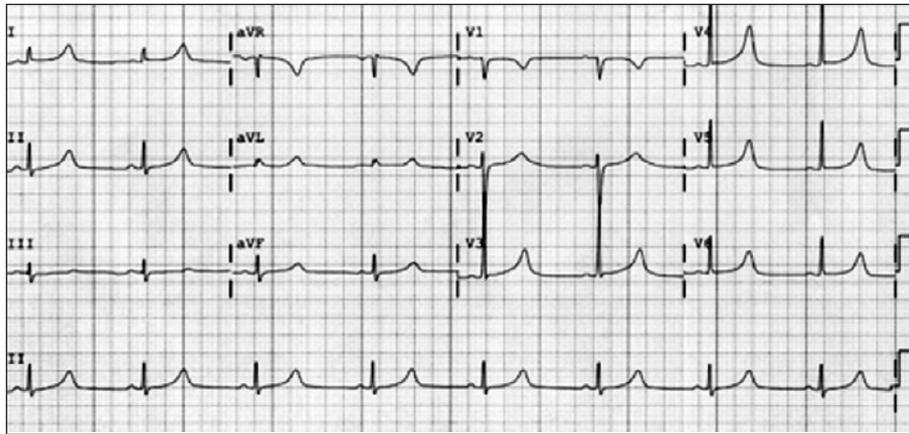


Figura 1: Eletrocardiograma característico de LQT1.

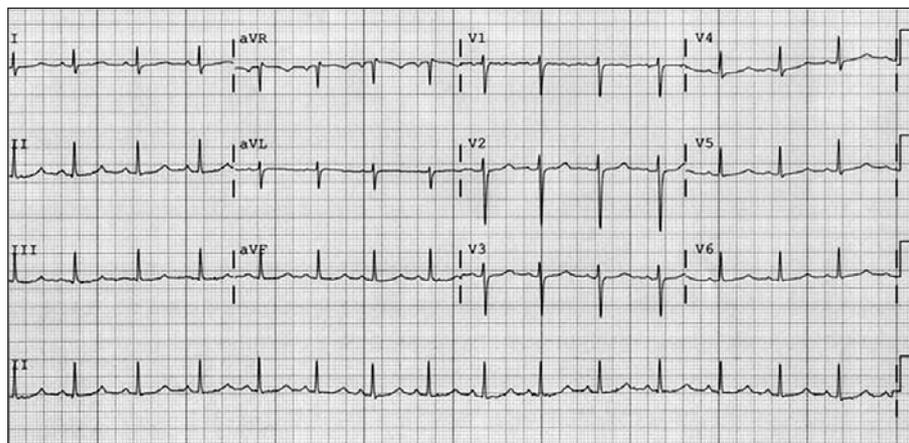


Figura 2: Eletrocardiograma característico de LQT2.

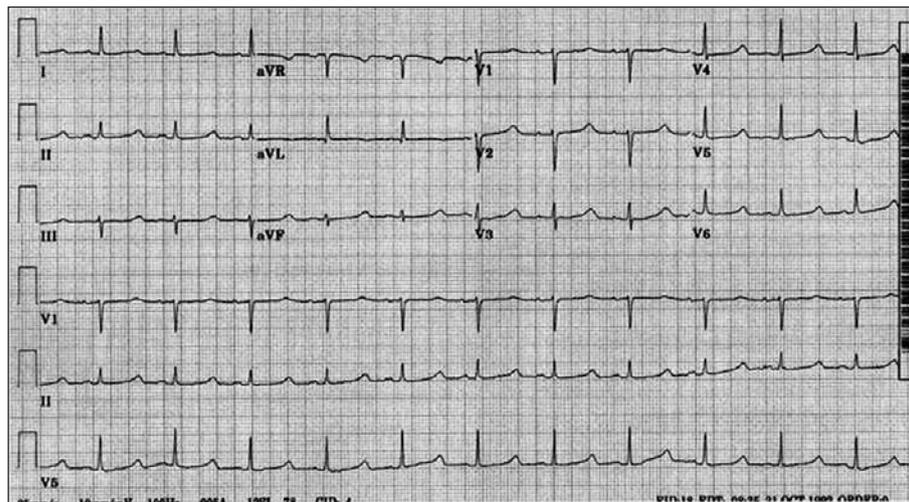


Figura 3: Eletrocardiograma característico de LQT3.

Em aproximadamente 85% dos casos genótipos positivos de LQTS, o paciente carrega uma mutação herdada de um dos pais; os 15% restantes são decorrentes de uma nova mutação ocorrida espe-

cificamente nesse caso (mutação *de novo*)³⁰. Das pessoas com alteração genética comprovada para LQTS, aproximadamente 50% não apresentam sintomas durante toda a vida e 10% a 50% desses

Tabela 2: Genes ligados à LQTS congênita e correntes iônicas afetadas²⁸

Tipo de LQTS	Gene	Proteína	Corrente iônica	Frequência (%)
Romano-Ward				
LQT1	KCNQ1	Kv7.1	↓ IKs	40-55
LQT2	KCNH2	Kv11.1	↑ IKr	30-45
LQT3	SCN5A	Nav1.5	↑ INa	5-10
LQT4	ANKB	Ankyrin	↓ Ncx Na/K ATPase	Raro
LQT5	KCNE1	MinK	↓ IKs	Raro
LQT6	KCNE2	MiRP1	↓ IKr	Raro
LQT7	KCNJ2	Kir2.1	↓ IK1	Raro
LQT8	CACNA1C	Cav1.2	↑ ICa	Raro
LQT9	CAV3	Caveolin 3	↑ INa	Raro
LQT10	SCN4B	Subunidade β4 do canal de sódio	↑ INa	Muito raro
LQT11	AKAP9	Yotiao	↓ IKs	Muito raro
LQT12	SNTA1	Syntrophin-α1	↑ INa	Muito raro
LQT13	KCNJ5	Kir3.4	↓ IK-Acetilcolina	Muito raro
LQT14	CALM1	Calmodulin1	Sinalizador de Ca disfuncional	Raro
LQT15	CALM2	Calmodulin2	Sinalizador de Ca disfuncional	Raro
Jervell e Lange-Nielsen				
JLN1	KCNQ1	Kv7.1	↓ IKs	Raro
JLN2	KCNE1	MinK	↓ IKs	Raro

LQTS = síndrome do QT longo (do inglês *long QT syndrome*).

indivíduos não apresentam prolongamento do intervalo QT ao ECG³¹⁻³³.

Intervalo QT > 500 ms e história de síncope são critérios bem estabelecidos de estratificação de risco do LQTS¹⁸. Estudos mais detalhados revelaram que o risco de um primeiro evento arritmico em homens é maior na infância, antes da puberdade, e nas mulheres os eventos ocorrem mais frequentemente na adolescência e no pós-parto^{34,35}. Pacientes com idade > 40 anos portadores de LQT3 possuem significativamente maior número de eventos arritmicos letais (35%) que portadores de LQT1 (14%) e LQT2 (24%) e que pacientes com genótipos negativos (10%)^{36,37}. Um fato importante é que histórico de morte súbita em um familiar de primeiro grau não constituiu fator de risco significativo de morte súbita³⁸.

Portadores de alteração genética causadora de LQTS com intervalo QT normal (< 440 ms) possuem risco menor de parada cardíaca ou morte súbita se comparados aos portadores de LQTS com intervalo QT prolongado (> 440 ms), mas apresentam risco 10 vezes maior de arritmias fatais em relação aos membros da família que são genótipo ou fenótipo negativo³⁹.

O tipo de mutação envolvida e sua localização também podem influenciar na variabilidade dos sintomas. Como exemplo, a mutação A341V no gene KCNQ1 é responsável por um fenótipo mais

agressivo de LQT1 em relação a outras mutações do mesmo gene⁴⁰⁻⁴². Em portadores de LQT2, o risco de morte súbita é maior em mulheres, independentemente do local da mutação⁴³. Homens portadores de LQT3 possuem maior risco de eventos arritmicos que as mulheres portadoras da mesma mutação.

O tratamento de primeira escolha na LQTS contempla o uso de betabloqueadores. Esses fármacos diminuem drasticamente os eventos arritmicos (de 0,97 para 0,31 evento por paciente por ano⁴⁴). Em LQT1 e LQT2, propranolol (2-4 mg/kg/dia) e nadolol (1-1,5 mg/kg/dia) têm se mostrado mais efetivos que o metoprolol em suprimir eventos cardíacos recorrentes⁴⁵. Atenolol parece ser menos efetivo que os outros betabloqueadores citados, porém maiores estudos com essa medicação ainda são necessários⁴⁶.

Dos três principais tipos de LQTS, betabloqueadores são extremamente mais efetivos no LQT1 pelo proeminente papel da estimulação adrenérgica em sua patogênese^{11,47}. Betabloqueadores puros são menos efetivos em portadores de LQT2, provavelmente pela redução dos receptores adrenérgicos α1A nos canais IKr⁴⁸ que ocorre nesses casos.

Estudos preliminares também mostraram um efeito protetor do betabloqueador em portadores de LQT3⁴⁹.

Como terapia adjunta, alguns fármacos são utilizados de acordo com o genótipo específico, como a suplementação de potássio oral em portadores de LQT2, pois nesse defeito genético o coração é muito mais sensível às variações dos níveis séricos de potássio, principalmente quando a concentração desse íon está baixa⁵⁰⁻⁵². Em LQT3, a utilização de mexiletina associada ao betabloqueador pode ser considerada em portadores de mutações específicas⁵³. É importante monitorar o intervalo QT nos portadores de LQT3 após a introdução de mexiletina quando atingido o nível sérico terapêutico dessa medicação, pois pode prolongar ainda mais esse intervalo e apresentar então efeito pró-arrítmico⁵⁴.

Eventos cardíacos em portadores de LQTS são na maioria das vezes bem controlados somente com o uso de betabloqueadores. Entretanto, histórico de parada cardíaca revertida e quando os sintomas aparecem no primeiro ano de vida constituem maior risco e podem implicar necessidade de cardiodesfibrilador implantável associado a simpatectomia cardíaca esquerda adjuvante ao tratamento medicamentoso com betabloqueadores, pelas altas taxas de recorrência de arritmias potencialmente fatais^{44,55}.

A simpatectomia cardíaca esquerda é um procedimento cirúrgico para denervação simpática do coração e consiste em ablacionar ou seccionar os dois terços inferiores do gânglio estrelado esquerdo, juntamente com os gânglios torácicos T2-T4. É utilizada como terapia adjunta em pacientes sintomáticos refratários aos betabloqueadores e tem se mostrado significativamente eficaz na redução de eventos arrítmicos (46% em 5 anos⁵⁶ e 59% em 2 anos⁵⁷). Em pacientes com histórico de síncope, um QT corrigido < 500 ms após simpatectomia cardíaca esquerda é um preditor de eficácia do procedimento⁵⁶. Entretanto, aqueles que persistem com intervalo QT > 500 ms possuem maior chance de morte súbita e precisam ser protegidos com cardiodesfibrilador implantável. Não se faz simpatectomia direita nesses casos, pois sabe-se que a inervação simpática esquerda tem um potencial arritmogênico maior e trabalhos experimentais comprovaram que a denervação simpática direita isolada é deletéria nesses indivíduos.

Uma complicação da simpatectomia é a síndrome de Horner (interrupção do nervo oculossimpático entre sua origem no hipotálamo e o olho), que, na maioria dos casos, é transitória e observada logo após a cirurgia, em que o paciente se recupera completamente durante o acompanhamento.

O cardiodesfibrilador implantável deve ser considerado como terapia adjunta e é recomendado não só como prevenção secundária em sobrevi-

ventes de parada cardíaca revertida, mas também em pacientes que apresentem episódios frequentes de síncope, apesar do tratamento medicamentoso com doses máximas de betabloqueadores (e eventualmente outras medicações associadas) e em indivíduos de maior risco, como crianças nas quais os sintomas se iniciaram com menos de 12 meses de idade.

Há ainda uma entidade chamada síndrome de Jervell-Lange Nielsen (JLNS, do inglês *Jervell-Lange Nielsen syndrome*), rara e grave variante da LQTS, que se trata de uma desordem autossômica recessiva caracterizada pela associação de QT longo e surdez congênita⁵⁸. Essa síndrome é causada por mutação em pelo menos um desses dois genes: KCNQ1 ou KCNE1.

A JLNS é caracterizada por alta mortalidade na infância (27% das mortes súbitas ocorrem ao redor dos 8 anos de idade). Morte súbita pode ser a primeira manifestação da doença⁵⁸. Alterações eletrocardiográficas como padrão de repolarização ventricular extremamente anormal e intervalo QT extremamente longo (> 550 ms) ocorrem caracteristicamente em idade bem precoce⁵⁸.

A presença das alterações descritas em indivíduos com perda de audição sempre deve levantar a hipótese de JLNS. Confirmado o diagnóstico, é preciso iniciar imediatamente o tratamento para profilaxia de morte súbita com betabloqueador e cardiodesfibrilador implantável. Associações britânicas de audiologia pediátrica enfatizam a necessidade de realizar ECG sistematicamente em pacientes com perda de audição congênita para detecção precoce de JLNS, mas nem todas as organizações recomendam essa rotina⁵⁹.

Na prática, sabemos que o acesso ao mapeamento genético para guiar o tratamento ainda é extremamente restrito. O que pode nos guiar na diferenciação entre os tipos de LQTS, mesmo sem a disponibilidade de avaliação genética, é a história clínica e o padrão de repolarização e morfologia da onda T (Tabela 3).

O tratamento medicamentoso de escolha sempre é o betabloqueador, na maior dose tolerada pelo paciente.

O portador de LQT1 tem sintomas geralmente desencadeados por esforço físico (especialmente natação), é o que responde melhor ao tratamento com betabloqueadores e possui uma onda T mais alargada ao ECG²⁴.

O portador de LQT2 tem também sintomas geralmente desencadeados por esforço físico (especialmente natação), mas o principal gatilho de arritmias é estresse emocional, sustos, estímulos auditivos como despertador ou o tocar do telefone e possui uma onda T bifásica ao ECG²⁴.

Tabela 3: Tipos mais frequentes de LQTS (síndrome de Romano-Ward) e principais características

Tipo de LQTS	Gene	Desencadeador dos sintomas	Resposta ao betabloqueador	Aspecto da onda T	Indicação de CDI	Prognóstico
LQT1	KCNQ1	Exercícios	++++	Mais alargada	Sobrevivente PCR (I) Sintomas apesar de betabloqueador (IIa)	Mutação A341V no gene KCNQ1 tem fenótipo mais agressivo
LQT2	KCNH2	Emoções, sustos, barulhos de despertador, exercícios	+++	Bifásica	Sobrevivente PCR (I) Sintomas apesar de betabloqueador (IIa)	Risco de morte súbita maior em mulheres
LQT3	SCN5A	Repouso/sono	++	Onda T mais fina, alta e mais tardia	Sobrevivente PCR (I) Sintomas apesar de betabloqueador (IIa)	Risco de morte súbita maior em homens

CDI = cardiodesfibrilador implantável; LQTS = síndrome do QT longo (*long QT syndrome*); PCR= parada cardiorrespiratória.

O portador de LQT3 tem sintomas geralmente desencadeados durante repouso e durante o sono, à noite, e possui uma onda T mais fina, alta e mais tardia ao ECG²⁴.

Referências

- Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MT. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell*. 1995;80:795-803.
- Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J*. 1957;54:59-68.
- Schwartz PJ, Ackerman MJ, George AL Jr, Wilde AA. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:169-80.
- Shimizu W, Horie M. Phenotypic manifestations of mutations in genes encoding subunits of cardiac potassium channels. *Circ Res*. 2011;109:97-109.
- Wilde AA, Brugada R. Phenotypical manifestations of mutations in the genes encoding subunits of the cardiac sodium channel. *Circ Res*. 2011;108:884-97.
- Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2009;120:1761-7.
- Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Robinson JL, Priori SG, et al. Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome: International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med*. 1998;339:960-5.
- Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Tzivoni D, Locati EH, MacCluer J, et al. The long QT syndrome: Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation*. 1991;84:1136-44.
- Arnestad M, Crotti L, Rognum TO, Insolia R, Pedrazzini M, Ferrandi C, et al. Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation*. 2007;115:361-7.
- Goldenberg I, Zareba W, Moss AJ. Long QT syndrome. *Curr Probl Cardiol*. 2008;33:629-94.
- Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: Gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation*. 2001;103:89-95.
- Wilde AA, Jongbloed RJ, Doevendans PA, Duren DR, Hauer RN, van Langen IM, et al. Auditory stimuli as a trigger

for arrhythmic events differentiate HERG-related (LQTS2) patients from KVLQT1-related patients (LQTS1). *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:327-32.

- Khositseth A, Tester DJ, Will ML, Bell CM, Ackerman MJ. Identification of a common genetic substrate underlying postpartum cardiac events in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2004;1:60-4.
- Johnson JN, Hofman N, Haglund CM, Cascino GD, Wilde AA, Ackerman MJ. Identification of a possible pathogenic link between congenital long QT syndrome and epilepsy. *Neurology*. 2009;72:224-31.
- Takigawa M, Kawamura M, Noda T, Yamada Y, Miyamoto K, Okamura H, et al. Seasonal and circadian distributions of cardiac events in genotyped patients with congenital long QT syndrome. *Circ J*. 2012;76:2112-8.
- Schwartz PJ, Crotti L. QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome. *Circulation*. 2011;124:2181-4.
- Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace*. 2013;15:1389-406.
- Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348:1866-74.
- Goldenberg I, Mathew J, Moss AJ, McNitt S, Peterson DR, Zareba W, et al. Corrected QT variability in serial electrocardiograms in long QT syndrome: The importance of the maximum corrected QT for risk stratification. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1047-52.
- Shimizu W, Ohe T, Kurita T, Shimomura K. Differential response of QTU interval to exercise, isoproterenol, and atrial pacing in patients with congenital long QT syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1991;14:1966-70.
- Shimizu W, Noda T, Takaki H, Nagaya N, Satomi K, Kurita T, et al. Diagnostic value of epinephrine test for genotyping LQT1, LQT2, and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2004;1:276-83.
- Sy RW, van der Werf C, Chattha IS, Chockalingam P, Adler A, Healey JS, et al. Derivation and validation of a simple exercise-based algorithm for prediction of genetic testing in relatives of LQTS probands. *Circulation*. 2011;124:2187-94.
- Horner JM, Horner MM, Ackerman MJ. The diagnostic utility of recovery phase QTc during treadmill exercise

- stress testing in the evaluation of long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2011;8:1698-704.
24. Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, Locati EH, Hall WJ, Robinson JL, et al. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation*. 1995;92:2929-34.
 25. Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MT. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell*. 1995;80:795-803.
 26. Wang Q, Curran ME, Splawski I, Burn TC, Millholland JM, VanRaay TJ, et al. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet*. 1996;12:17-23.
 27. Wang Q, Shen J, Splawski I, Atkinson D, Li Z, Robinson JL, et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell*. 1995;80:805-11.
 28. Mizusawa Y, Horie M, Wilde AA. Genetic and clinical advances in congenital long QT syndrome. *Circ J*. 2014;78(12):2827-33.
 29. Tester DJ, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Effect of clinical phenotype on yield of long QT syndrome genetic testing. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:764-8.
 30. Barsheshet A, Brenyo A, Moss AJ, Goldenberg I. Genetics of sudden cardiac death. *Curr Cardiol Rep*. 2011;13:364-76.
 31. Ackerman MJ. The long QT syndrome: Ion channel diseases of the heart. *Mayo Clin Proc*. 1998;73:250-69.
 32. Moss AJ. Long QT syndromes. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2000;2:317-22.
 33. Schwartz PJ. Clinical applicability of molecular biology: The case of the long QT syndrome. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2000;1:88-91.
 34. Locati EH, Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Lehmann MH, et al. Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome: Findings from the International LQTS Registry. *Circulation*. 1998;97:2237-44.
 35. Rashba EJ, Zareba W, Moss AJ, Hall WJ, Robinson J, Locati EH, et al. Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome: LQTS Investigators. *Circulation*. 1998;97:451-6.
 36. Goldenberg I, Moss AJ, Bradley J, Polonsky S, Peterson DR, McNitt S, et al. Long-QT syndrome after age 40. *Circulation*. 2008;117:2192-201.
 37. Moss AJ, Goldenberg I. Importance of knowing the genotype and the specific mutation when managing patients with long QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1:213-26.
 38. Goldenberg I, Moss AJ, Peterson DR, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, et al. Risk factors for aborted cardiac arrest and sudden cardiac death in children with the congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2008;117:2184-91.
 39. Goldenberg I, Horr S, Moss AJ, Lopes CM, Barsheshet A, McNitt S, et al. Risk for life-threatening cardiac events in patients with genotype-confirmed long-QT syndrome and normal-range corrected QT intervals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:51-9.
 40. Brink PA, Crotti L, Corfield V, Goosen A, Durrheim G, Hedley P, et al. Phenotypic variability and unusual clinical severity of congenital long-QT syndrome in a founder population. *Circulation*. 2005;112:2602-10.
 41. Crotti L, Spazzolini C, Schwartz PJ, Shimizu W, Denjoy I, Schulze-Bahr E, et al. The common long-QT syndrome mutation CNQ1/A341V causes unusually severe clinical manifestations in patients with different ethnic backgrounds: Toward a mutation-specific risk stratification. *Circulation*. 2007;116:2366-75.
 42. Moss AJ, Shimizu W, Wilde AA, Towbin JA, Zareba W, Robinson JL, et al. Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene. *Circulation*. 2007;115:2481-9.
 43. Migdalovich D, Moss AJ, Lopes CM, Costa J, Ouellet G, Barsheshet A, et al. Mutation and gender-specific risk in type 2 long QT syndrome: Implications for risk stratification for life-threatening cardiac events in patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2011;8:1537-43.
 44. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Benhorin J, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2000;101:616-23.
 45. Chockalingam P, Crotti L, Girardengo G, Johnson JN, Harris KM, van der Heijden JF, et al. Not all beta-blockers are equal in the management of long QT syndrome types 1 and 2: Higher recurrence of events under metoprolol. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2092-9.
 46. Chatrath R, Bell CM, Ackerman MJ. Beta-blocker therapy failures in symptomatic probands with genotyped long-QT syndrome. *Pediatr Cardiol*. 2004;25:459-65.
 47. Wu J, Naiki N, Ding WG, Ohno S, Kato K, Zang WJ, et al. A molecular mechanism for adrenergic-induced long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:819-27.
 48. Zankov DP, Yoshida H, Tsuji K, Toyoda F, Ding WG, Matsuura H, et al. Adrenergic regulation of the rapid component of delayed rectifier K⁺ current: Implications for arrhythmogenesis in LQT2 patients. *Heart Rhythm*. 2009;6:1038-46.
 49. Wilde A, Kaufman E, Shimizu W, Moss A, Benhorin J, Lopes CM, et al. Sodium channel mutations, risk of cardiac events, and efficacy of beta-blocker therapy in type 3 long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2012;9:S321.
 50. Sanguinetti MC, Jurkiewicz NK. Role of external Ca²⁺ and K⁺ in gating of cardiac delayed rectifier K⁺ currents. *Pflugers Arch*. 1992;420:180-6.
 51. Sanguinetti MC, Jiang C, Curran ME, Keating MT. A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the IKr potassium channel. *Cell*. 1995;81:299-307.
 52. Etheridge SP, Compton SJ, Tristani-Firouzi M, Mason JW. A new oral therapy for long QT syndrome: Long-term oral potassium improves repolarization in patients with HERG mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1777-82.
 53. Ruan Y, Liu N, Bloise R, Napolitano C, Priori SG. Gating properties of SCN5A mutations and the response to mexiletine in long-QT syndrome type 3 patients. *Circulation*. 2007;116:1137-44.
 54. Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long-QT syndrome: from genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:868-77.
 55. Horigome H, Nagashima M, Sumitomo N, Yoshinaga M, Ushinohama H, Iwamoto M, et al. Clinical characteristics and genetic background of congenital long-QT syndrome diagnosed in fetal, neonatal, and infantile life: A nationwide questionnaire survey in Japan. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:10-7.

56. Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, Spazzolini C, Odero A, Napolitano C, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. *Circulation*. 2004;109:1826-33.

57. Olde Nordkamp LR, Driessen AH, Odero A, Blom NA, Koolbergen DR, Schwartz PJ, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the Netherlands for the treatment of inherited arrhythmia syndromes. *Neth Heart J*. 2014;22:160-6.

58. Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L, Bathen J, Amlie JP, Timothy K, et al. The Jervell and Lange-Nielsen syndrome: natural history, molecular basis, and clinical outcome. *Circulation*. 2006;113:783-90.

59. Kang SL, Jackson C, Kelsall W. Electrocardiogram screening of deaf children for long QT syndrome: are we following UK national guidelines? *J Laryngol Otol*. 2011;125:354-6.