

Bihotzeko QT luzearen sindromea, hERG kanaleko mutazioek sortutako kanalopatia

Cardiac Long QT syndrome, a channelopathy associated with hERG channel mutations

Leyre Echeazarra*, Beatriz Sáenz-Díez, Oscar Casis, Mónica Gallego

Euskal Herriko Unibertsitatea UPV/EHU, Vitoria-Gasteiz, Espainia

LABURPENA: *KCNH2* geneak $K_{V11.1}$ edo hERG kanala, I_{Kr} potasio-korrontea ahalbidezen duena, kodifikatzen du. Korronte hori funtsezkoa da gizakien bentrikuluen birpolarizaziorako eta, beraz, bihotzak funtzionamendu egokia izan dezan. Gene honen mutazioek hERG kanal eraldatuak sor ditzakete, eta horrela I_{Kr} korrontearen murrizketa eragin. I_{Kr} korrontearen murrizketa honek bihotz-birpolarizazioaren iraupena luzatzea eragiten du, eta, beraz, QT tarte luzearen sindromea deritzon bihotz-patologia eragiten du, arritmia larriak izateko arriskua handitzen duena, baita hilgarriak direnak ere.

HITZ GAKOAK: Arritmia, QT tarte, hERG, $K_{V11.1}$, birpolarizazioa, kanal ionikoa.

ABSTRACT: *The *KCNH2* gene encodes for the $K_{V11.1}$ or hERG channel that mediates the I_{Kr} potassium current. This current is essential for ventricular repolarization in humans and, therefore, for proper cardiac function. Mutations in this gene can produce modified hERG channels, causing a reduction in the I_{Kr} current. This reduction in I_{Kr} current leads to a lengthening of the duration of cardiac repolarization and, therefore, of the QT interval, as can be seen on the electrocardiogram. This prolongation of the QT interval causes a cardiac pathology called long QT syndrome type 2, which increases the risk of serious, even fatal, arrhythmias.*

KEYWORDS: *Arrhythmia, QT interval, hERG, $K_{V11.1}$, repolarization, ion channel.*

* **Harremanetan jartzeko / Corresponding author:** Leyre Echeazarra. Euskal Herriko Unibertsitatea UPV/EHU, Farmazia Fakultatea, Fisiologia Saila, Unibertsitateko Ibilbidea, 7, 01006 Vitoria-Gasteiz. – leyre.echeazarra@ehu.eus – https://orcid.org/0000-0002-3935-1903

Nola aipatu / How to cite: Echeazarra, Leyre; Sáenz-Díez, Beatriz; Casis, Oscar; Gallego, Mónica (2024). «Bihotzeko QT luzearen sindromea, hERG kanaleko mutazioek sortutako kanalopatia». *Ekaia*, 46, 2024, 315-325. (https://doi.org/10.1387/ekaia.26002).

Jasotze-data: 2024, urtarrilak 25; Onartze-data: 2024, martxoak 4.

ISSN 0214-9001 - eISSN 2444-3255 / © UPV/EHU Press



Lan hau Creative Commons Aitortu-EzKomertziala-PartekatuBerdin 4.0 Nazioartekoa lizentzia baten mende dago

1. SARRERA

Ikustea, entzutea, informazioa eta hizkuntza prozesatzea edo gure bihotzak taupada etengabeak egitea, besteak beste, organismoko zelulen arteko komunikazio-gaitasunaren ondorio da. Seinaleztapen hori zelula-mintzetan dauden kanal ionikoak ireki eta ixteak sortutako mezu elektrikoek esker egin daiteke. Kanal ionikoak poroak eratzen dituzten mintz-proteinak dira, zelula-mintzatik ioiak pasarazten dituztenak. Pauso hori modu selektiboan egiten da eta gradiente elektrokimikoaren alde. Irekitzeak eragiten duen estimuluaren arabera, honako mota hauetan sailka daitezke: boltai mendeko kanalak, mekanikoki aktibatua eta ligando mendekoak. Boltaiaren mende dauden potasio-kanaletan (K_v) jarriko dugu arreta; kanal horiek zelula-mintzaren boltai-aldaketan ondorioz irekitzen dira eta potasioa zehar pasatzen uzten dute. Potasio-kanalek organismoko hainbat ekintza kritikotan parte hartzen dute, hala nola bihotzaren ekintza-potentzialean.

hERG potasio-kanala (edo $K_v11.1$ izenekoa), boltai mendeko kanal bat da, bentríkulu-korronte birpolarizatzaile nagusia (I_{Kr} korrontea, korronte zuzentzaile berantiar azkarra) sortzeaz arduratzen dena [1, 2]. Korronte hori funtsezkoa da bihotz-bentríkulu behar bezala birpolarizatzeko eta, beraz, bihotzak behar bezala funtzionatzeko. hERG kanala *KCNH2* geneak kodetzen du (edo hERG, ingelesetik *human ether-a-go-go related gene*). Beraz, gene horretan mutazioak gertatzen badira, hERG kanaletan modifikazioak gerta daitezke, eta, ondorioz, korronte asalduak sortzen dira, bihotzaren jardueran eragina dutenak.

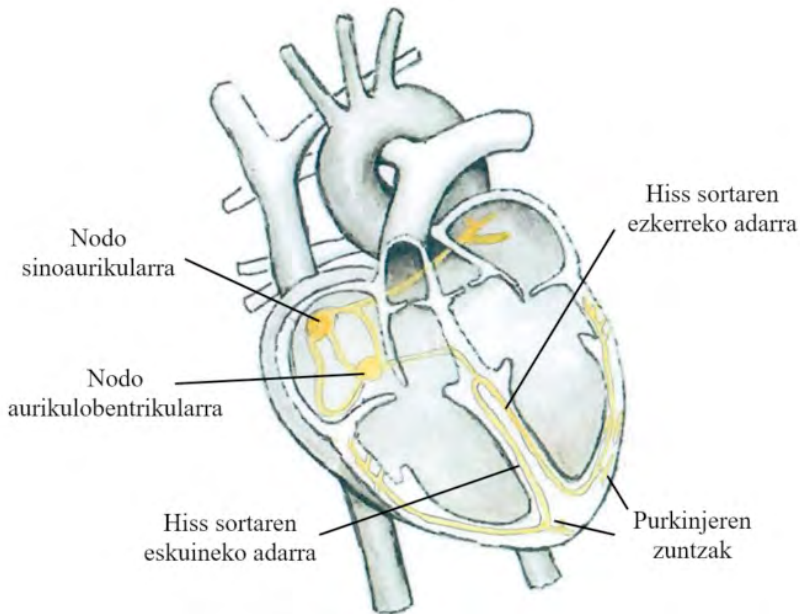
Horrela, I_{Kr} korrontea murriztuta dagoenean, 2. motako sortzetiko QT luzearen *sindromea* sortzen da. Elektrokardiograman QT tartea luzatuta agertzen da, eta horrek hilgarriak izan daitezkeen arritmia larriak izateko joera dakar.

2. JARDUERA ELEKTRIKO KARDIAKOA: BIHOTZAREN EKINTZA-POTENTZIALA

Bihotza ponpa bezala funtzionatzen duen muskulu bat da: uzkurto eta erlaxatu egiten da odola organismoan zabaltzeko. Odola ponpatzeko, bihotzeko aurikulak eta bentríkuluak modu antolatuan uzkuratzen dira, sortzen eta hedatzen diren bulkada elektrikoek erantzunez.

Bulkada elektrikoaren hedapena eta bihotzaren muskulu-uzkurdura akoplatuta daude. Bihotz-zikloa ahalbidetzen da horrela. Nodo sinoaurikularra goiko eskuineko aurikularen ertzeko horman dago. Hor daude taupada-markagailuko zelulak. Zelula horiek berezko jarduera dute eta, beraz, bulkada elektrikoa sortzeko gai dira. Nodo sinoaurikularrean sor-

tzen den bulkada elektrikoak aurikuletatik bidaiatzen du, eta uzkurtu egiten ditu. Horrela, odola bentrikuluetara pasatzen da. Nodo aurikulobentrikularrean, hedapena gelditu egiten da bentrikuluak odolez bete ahal izateko. Azkenik, bulkada elektrikoa Purkinje-ren zuntzetara hedatzen da, eta hortik bentrikuluetara, miokardiotik igaroz endokardiotik epikardiora, hau da, barneko geruzatik kanpoalderantz. Modu honetan, bentrikuluak uzkurtu egiten dira eta odola gainerako ehunetara ponpatzen dute [3] (1. irudia).

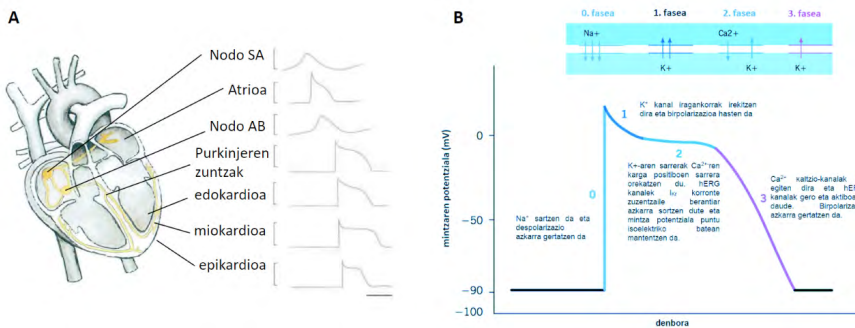


1. irudia. Giza bihotzaren eroanbide elektriko sistema.

Uzkurdura-ziklo hau ekintza-potentzial izeneko bulkada elektrikoari esker gertatzen da. Ekintza-potentzialak ioiak zelula-mintzean kokatutako kanal ionikoen bidez igarotzean gertatzen dira. Kanal ioniko horien banaketa eta kantitatea ez da berdina bihotzeko zelula guztietan. Horregatik, ekintza-potentzialak hainbat forma ditu bihotzaren ataletan (2. irudia-A). Ekintza-potentzial bentrikularrean lau fase bereiz daitezke [4]. Horietako bakoitzean kanal ioniko batzuek parte hartzen dute, ioi batekiko espezifikoak (2. irudia-B).

- 0. fasean despolarizazio azkarra gertatzen da, sodioa sartzen delako.
- 1. fasean birpolarizazioa hasten da, potasioaren irteera dela eta.

- Hala ere, 2. fasea edo lautadaren fasea dago ondoren, potasioaren irteera kaltzioaren sarrerarekin bat datorrelako.
- Azkenik, 3. fasean, bentríkulu-birpolarizazioa gertatzen da, eta, horrela, atsedeen-potentzial korrontea, I_{K_r} korrontea sortzen duena.

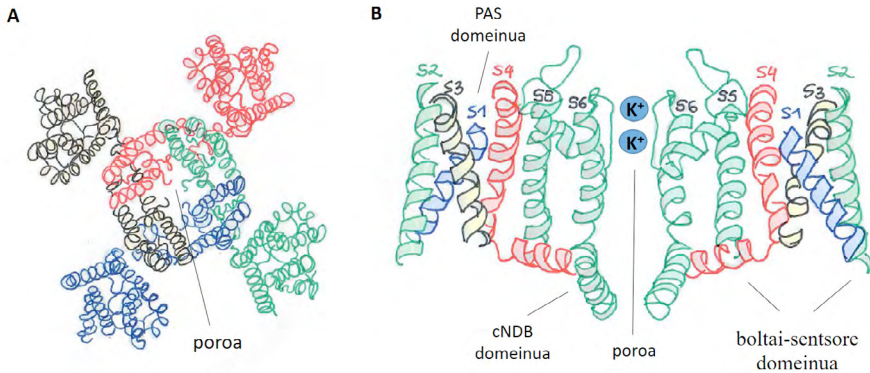


2. irudia. (A) Ekintza-potentzialaren forma eta anplitudea bihotzeko eremu bakoitzean. Bentríkuluaren ekintza-potentziala, non lau fase bereizten diren. Horietako bakoitzean kanal ioniko desberdinek parte hartzen dute, ioi-mugimendu desberdina ahalbidetzen dituztenak. Bentríkulu-birpolarizazioari dagokion fasea 3. fasea da, non hERG kanala funtsezkoa den.

3. HERG KANALA BIRPOLARIZAZIO BENTRIKULARREAN

Esan bezala, hERG kanalak I_{K_r} potasio-korrontea sortzen du, zelula-mintzaren birpolarizazioan funtsezko eginkizuna duena. Kanal hori, beraz, oso garrantzitsua da birpolarizazio-prozesua gerta dadin [1, 2].

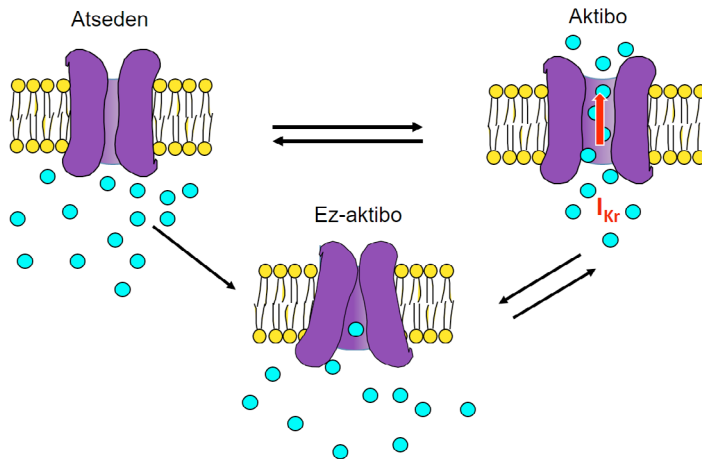
hERG kanalak tetramero egitura dute, hau da, lau alfa azpiunitate elkartzuz poro bat osatzen da erdian, potasio-ioiari igarobidea ematen diona [5]. Azpiunitate horietako bakoitza sei mintz-segmentuk osatzen dute (S1-S6). S1-S4 segmentuek boltai-sentsore domeinua osatzen dute. Horrek mintzeko boltai aldaketak detektatzen ditu eta, hala badagokio, informazio hori gainerako azpiunitateetara transmitituko du kanalak bere konfigurazioa aldatu eta irekiz. S5-S6 domeinuek poroa osatzen dute, eta bertatik potasio-ioia igarotzen da selektiboki. Amino terminalaren muturrean (Nter) PAS domeinu bat dago. Duen funtzioa argi ez badago ere, badirudi kanalaren atsedeen-egoerara itzultzeko prozesuan eta mintzerantzko garraioan parte hartzen duela. Karboxi terminalaren muturrean (Cter) nukleotido ziklikoekin (cNBD) lotzen den domeinu bat dago, eta badirudi zeriak duela kanalaren garraioan eta proteina osagarriekiko interakzioan (3. irudia).



3. irudia. hERG kanalaren egitura, lau azpiunitatek osatua (kolore bakoitza azpiunitate bati dagokio). Zelulaz kanpoko aldetik (A) eta alboz (B) ikusita.

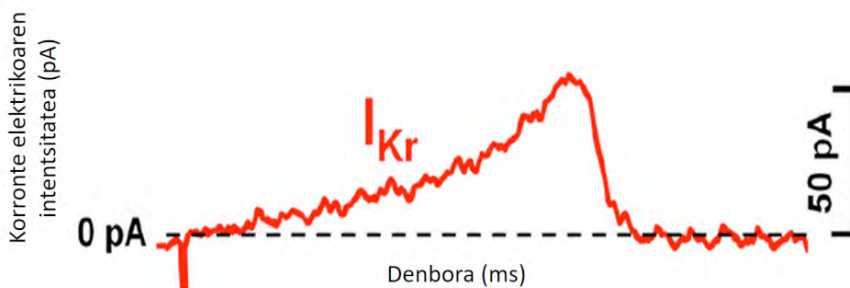
hERG kanalak dinamikoak dira, eta hiru konformazio posible har ditzakete (4. irudia).

- Atsedean egoera: ioiek ezin dute poroa zeharkatu, baina kanala irekitzen da estimulu egoki bati erantzunez, aktibo egoerara igarotzeko.
- Aktibo egoera: lau azpiunitateak konformazio honetan daudenean, kanala irekita dago, eta potasioa pasatzen da bere gradiente elektrokimikoaren alde.
- Ez-aktibo egoera: ioiek ezin dute poroa zeharkatu eta kanala ezin da ireki beste estimulu bati erantzuteko.



4. irudia. hERG kanalaren konformazioak: atsedenean, aktibo eta ez-aktibo konformazioetan.

Bihotzaren birpolarizazioan kanal horrek duen garrantzia ulertzeko, haren funtzionamendua ulertu behar da. Ekintza-potentzialik ez dagoen bitartean, hERG kanala atseden-egoeran dago, eta ez du potasioirik pasatzen uzten. Ekintza-potentzial bat iristen denean, mintza despolarizatu egiten da eta mintz-boltaiak azkar egiten du positibo (0. fasea). Boltai positiboetan, hERG kanalak portaera berezia du, beste kanal ioniko batzuek ez bezala. Izan ere, boltaiaren balio positibo horietan, kanalaren inaktibazio-abiadura aktibazio-abiadura baino askoz azkarragoa da, eta, beraz, kanalak ez-aktibo egoerara pasatzen dira. Ondorioz, 1. fasean eta 2. faseko lehen zatian kanalak itxita daude. 2. fasearen erditik aurrera eta 3. fasean, boltai jaisten hasten da, eta kanalak atseden-egoerara itzuliko dira («deaktibazio»). Hor, hERG kanalak beste kanal batzuek ez duten bigarren ezaugarri berezi bat du: ez da posible egoera ez-aktibotik atseden-egoerara zuzenean igarotzea; beraz, lehenik eta behin aktibo-egoerara pasatzen dira, eta ireki, berriz, atseden-egoerara igaro baino lehen. Gainera, aktibo-egoeratik atseden-egoerara itzultzea poliki-poliki gertatzen da. Horregatik, boltaiaren balio negatiboagoetara hurbildu eta indar elektroeragilea gero eta txikiagoa izan arren, gero eta hERG kanal gehiago irekitzen dira. Horrela, gero eta I_{Kr} korrante gehiago sortzen da birpolarizazio-fasea amaitu arte (5. irudia).



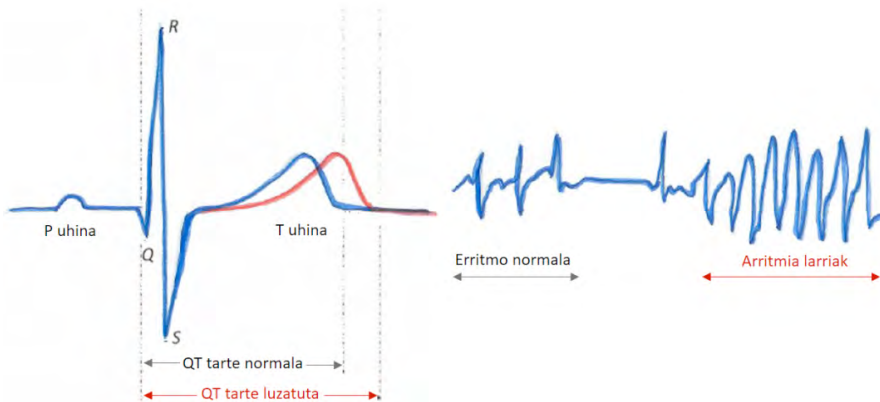
5. irudia. I_{Kr} korrante-intentsitatea handitu egiten da bentrakulu-despolarizazioak aurrera egin ahala (ekintza-potentzialaren 3. fasean).

KCNH2 genearen 3.000 mutazio inguru daude deskribatuta, eta horietatik 560 inguru patologikoak dira [6]. Mutazio horiek kanal disfuntzionalak eragiten dituzte. Kasu batzuetan kanala irekitzeko eta ixteko mekanismoa (ingelesezko *gating*) edo konduktantzia aldatzen dira, baina kasu gehienetan (ia % 90ean) kanalaren zelula-mintzeranzko garraioa aldatzen dute. hERG kanalak behar bezala funtzionatzen ez duenean, I_{Kr} korrantea murriztuta edo handituta dagoenean alegia, birpolarizazioaren iraupena aldatu egiten da eta elektrokardiograman asaldura horiek ikus daitezke.

4. 2. MOTAKO SORTZETIKO QT LUZEAREN SINDROMEA

Lehenago esan bezala, bihotzaren uzkuordura ekintza-potentzialei esker gertatzen eta erregulatzen da. Ekintza-potentzial horiek forma desberdinak dituzte bihotzaren alde bakoitzean (2.A irudia). Ekintza-potentzial horien guztien multzoa elektrokardiograman jasotzen da (6. irudia). Erregistro honetan, hainbat uhin, segmentu eta konplexu ikus daitezke, ekintza-potentzialek bihotzean zehar egiten duten ibilbideari dagozkionak. Ondorioz, uzkurto (despolarizatu) eta erlaxatu (birpolarizatu) egiten dira bihotzaren atalak [4, 7]. Zehazki, P uhina aurikulen despolarizazioari dagokio; QRS konplexua bentrikuluen despolarizazioari dagokio; eta, azkenik, T uhina bentrikuluen birpolarizazioari dagokio. QT tartea, beraz, bentrikuluen despolarizazioa hasten den unearen eta haien birpolarizazioa amaitzen den unearen artean igarotzen den denborari dagokio.

Erregistro honetan agertzen diren alterazioak bihotzeko patologiarekin adierazle dira. Beraz, diagnostiko-tresna ona da. QT tartearen luzapena bentrikuluen birpolarizazioa moteltzearen ondorio da, eta horrek arritmia bentrikularrak eragin ditzake. Beraz, QT tartea luzatuta agertzen denean, bihotz-sindrome larriak gertatzen dira (6. irudia).



6. irudia. Bihotz-taupada baten irudikapen elektrokardiografikoa, non QT tarte normala (urdinez) eta luzatua (gorriz) irudikatzen den (ezkerra). Erritmo normala eta sortzen diren arritmia larriak QT tartea luzatzean (eskuina).

QT luzearen sindromeak (ingelesezko sigletan, LQTS) kanalopatia arritmogenikoak dira. Bi motatako LQTS bereiz daitezke: hartutakoa eta sortzetikoa. Hartutako LQTSan QT tartea hainbat egoeraren ondorioz luzatzen da: iskemiamioardiakoa, alterazio ionikoak (hipopotasemia, hipokaltzemia edo hipomagnesemia), hipotermia eta hainbat medikamenturen administrazioa [7].

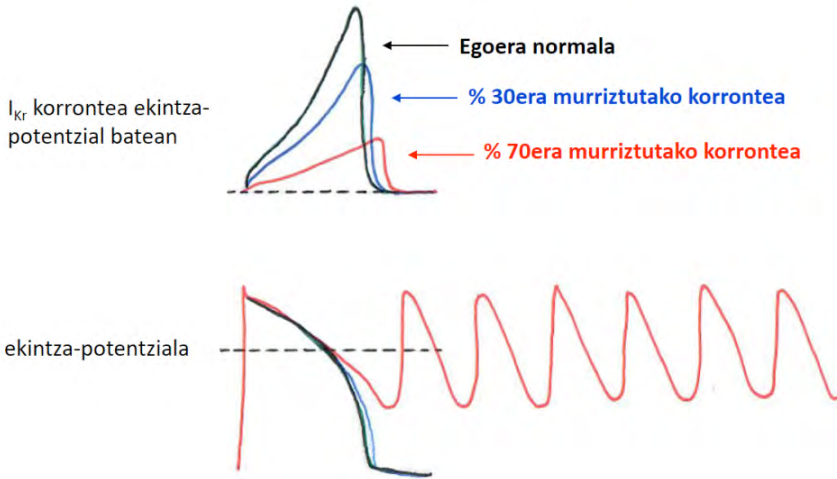
Sortzetiko LQTsek kausa genetikoengatik QT tartea luzatzea dute ezaugarri. Klinikoki takikardiak agertzen dira, hau da, bihotza oso azkar eta modu kaotikoan uzkuratzen da. Beste batzuetan, berriz, ez dago sintomatologia argirik, baina gerta daiteke egun batean kontrolik gabeko arritmia agertzea eta heriotza gertatzea. Horregatik, elektrokardiograma aztertu eta QT tartearen luzatzea ikusi ondoren soilik diagnostikatu daiteke QT luzearen sindromea.

Gaur egun, hamasei mutazio genetiko desberdin ezagutzen dira, eta horrek hamasei LQTS forma desberdin sortzen ditu. «Nagusiak» izenekoak (1., 2. eta 3. motak) kasuen % 90 dira. Horien artean, kasuen % 30-40 da 2. motako sortzetiko QT luzearen sindromea (ingelesezko sigletan, LQTS2), eta ohikoena da farmakoen bidez sortutako QT sindromeen artean. Sindrome-azpimota hori *KCNH2* genearen mutazioek eragiten dute, eta, ondorioz, I_{Kr} gutxitua sortzen duten hERG kanal mutatuak sortzen ditu. Horiek horrela, birpolarizazio-fasea moteldu, QT tartea luzatu, eta arritmia larriak sortzen dira [7].

Teorikoki, mutazio horiek leku kromosomiko bereko bi aleloetan egon daitezke, hau da, bi kromosoma homologoei eragin diezaike mutazioak («mutazio homozigotikoa»), edo alelo bakar bati eragin diezaike («mutazio heterozigotikoa»). Hala ere, errealitatean, *KCNH2* genearen mutazio homozigotikoa oso bakanak dira, eta askotan, jaio aurretik hiltzen da fetua [8, 9]. Horregatik, SQT2ren eragile diren *KCNH2* geneko mutazioak heterozigotikoa dira. Egoera horretan, funtzionalak diren eta ez diren hERG proteinen nahaste bat dago. Mutazio hauek eragin dominatzaile negatiboa dute; eraldatutako azpiunitateek azpiunitate normalak bahitzen dituzte edo kanalaren mintzeranzko garraioa aldatu [7, 10, 11, 12, 13]. Ondorioz, I_{Kr} korrontearen murrizketa eragin dezakete.

Horrela, murriztu egiten da hERG kanalak sortutako I_{Kr} korrontea. Murrizketa arina bada (% 30ekoa gutxi gorabehera), ez du ondorio larririk izango birpolarizazioan. Hala ere, murrizketa handiagoa bada (% 70ekoa edo handiagoa), asko luzatuko da birpolarizazioaren iraupena, eta bihotzeko arritmia agertzeko arriskua handituko da [14] (7. irudia).

Ikusi dugun moduan, ekintza-potentzialaren efektuaren intentsitatearen arabera, arinagoa edo larriagoa izan daiteke koadro klinikoa. Batzuetan, larria da sintomatologia eta maiz agertzen dira arritmia. Beste kasu batzuetan, arina da koadro arritmikoa edo sintomarik gabeko pazienteak dira. Azken horietan, batzuetan, bat-batean hilgarria den sinkope bat agertzen da eta, beraz, sintoma hori da lehena eta bakarra. Horregatik, LQTS2 sindromeaz diagnostikatutako paziente guztiak (sintomarik gabekoak edo sintomatologia arina dutenak ere) tratatu behar dira, ezin baita aurreikusi gaixotasunaren larritasuna.



7. irudia. I_{Kr} korronea egoera fisiologikoan (beltza), % 30eko murrizketarekin (urdina) eta % 70eko murrizketarekin (gorria) (goiko irudia). Korronea % 70ean murriztean sortzen diren ekintza-potentzial arritmogenikoak (beheko irudia).

Gaur egun, klinikan, betablokeatzaileak erabiltzen dira LQTS2a tratatzeko [15, 16], haien artean ohikoenak direlarik nadolola eta propranolola. Farmako horiek bihotz-maiztasuna gutxitzen dute, eta arritmia gutxiago sortzen dira. Hala ere, pazienteen % 30ean, tratamendua ez da eraginkorra eta arritmia ez dira desagertzen. Horregatik, zenbait adituk iradoki dute arrisku-faktoreak dituzten paziente batzuk zuzenean desfibriladore ezargari batekin tratatu beharko lirakeela [16, 17, 18, 19]. Argi dago estrategia terapeutiko berriak bilatu behar direla egungo tratamendua eraginkorra ez zaien pazienteentzat eta kontraindikazioak dituzten pazienteentzat batez ere. Hau horrela, azken urteotan, beste estrategia terapeutiko batzuk aztertzeko ari dira, hala nola Na⁺ kanalen blokeatzaileak, K⁺ kanalen aktibatzaileak, blokeatzaile alfa-adrenergikoak, atropinak edo proteina kinasen inhibitzaileak [14, 15, 20]. Gaur egungo ebidentzia zientifikoa oraindik oso mugatua bada ere, espero dugu ikerkuntzak aurrera egin ahala sindrome hori tratatzeko eta gaixotasun horren erikortasuna eta hilortasuna murrizteko diana terapeutiko berri eta eraginkorragoak detektatzea.

ESKER ONAK

Lan hau Eusko Jaurlaritzako Hezkuntza Sailak (IT1707-22) eta MICINNEk (PID2020-118814RB-I00) emandako diru-laguntzari esker burutu dugu. B S-D UPV/EHUko doktoratu aurreko bekaduna da (PIF21/313).

BIBLIOGRAFIA

- [1] SANGUINETTI, M.C., JIANG, C., CURRAN, M.E. eta KEATING, M.T. 1995. «A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the IKr potassium channel». *Cell*, **81** (2), 299-307.
- [2] TRUDEAU, M.C., WARMKE, J.W., GANETZKY, B. eta ROBERTSON, G.A. 1995. «HERG, a human inward rectifier in the voltage-gated potassium channel family». *Science*, **269**, 92-95.
- [3] NERBONNE, J.M. eta KASS, R.S. 2005. «Molecular physiology of cardiac repolarization». *Physiological Reviews*, **85** (4), 1205-1253.
- [4] HARRIS, P.R.E. 2016. «The normal electrocardiogram». *Critical Care Nursing Clinics of North America*, **28** (3), 281-296.
- [5] ROUX, B. 2017. «Ion channels and ion selectivity». *Essays in Biochemistry*, **61** (2), 201-209.
- [6] ClinVar. KCNH2 [kontsulta-data: 2024ko otsailaren 28]. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=KCNH2%5Bgene%5D&redir=gene>, kontsultatua.
- [7] BORRE, E.D., GOODE, A., RAITZ, G., SHAH, B., LOWENSTERN, A., CHATTERJEE, R., SHARAN, L., ALLEN LAPOINTE, N.M., YAPA, R., Davis, J.K., LALLINGER, K., SCHMIDT, R., KOSINSKI, A., AL-KHATIB, S.M. eta SANDERS, G.D. 2018. «Predicting Thromboembolic and Bleeding Event Risk in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review». *Thromb Haemost*, **118**(12), 2171-2187.
- [8] SCHOTT, J.J., ALSHINAWI, C., KYNDT, F., *et al.* 1999. «Cardiac conduction defects associate with mutations in *SCN5A*». *Nat Genet*, **23**, 20-21.
- [9] JOHNSON, W., YANG, P., YANG, T., *et al.* 2003. «Clinical, Genetic, and Biophysical Characterization of a Homozygous HERG Mutation Causing Severe Neonatal Long QT Syndrome». *Pediatr Res*, **53**, 744-748.
- [10] SANGUINETTI, M.C. 2010. «HERG1 channelopathies». *Eur J Physiol*, **460**, 265-276.
- [11] ZHOU, Z., GONG, Q., YE, B., FAN, Z., MAKIELSKI, J.C., ROBERTSON, G.a eta JANUARY, C.T. 1998. «Properties of HERG channels stably expressed in HEK 293 cells studied at physiological temperature». *Biophys J*, **74**, 230-241.
- [12] FEIGELSON, E., ELIZARI, M.V. eta PIZZARELLI, N. 2000. «Variabilidad de la frecuencia cardiaca y ritmo circadiano en pacientes con síndrome de intervalo QT prolongado congénito y síncope a repetición». *Revista Argentina de Cardiología*, **68** (2), 203-210.
- [13] KASS, R.S. eta MOSS, A.J. 2003. «Long QT syndrome: novel insights into the mechanisms of cardiac arrhythmias». *J Clin Invest*, **112** (6), 805-810.
- [14] SMITH, J.L., ANDERSON, C.L., BURGESS, D.E., ELAYI, C.S., JANUARY, C.T. eta DELISLE, B.P. 2016. «Molecular pathogenesis of long QT syndrome type 2». *Journal of Arrhythmia*, **32**(5), 373-380.
- [15] GOLDENBERG, I. eta MOSS, A.J. 2008. «Long QT syndrome». *J Am Coll Cardiol*, **51**, 2291-2300.

- [16] EL-SHERIF, N., TURITTO, G. eta BOUTJDIR, M. 2018. «Acquired long QT syndrome and torsade de pointes». *Pacing Clin Electrophysiol*, **41(4)**, 414-421.
- [17] MOSS, A.J., ZAREBA, W., HALL, W.J., SCHWARTZ, P.J., CRAMPTON, R.S., BENHORIN, J., VINCENT, G.M., LOCATI, E.H., PRIORI, S.G., NAPOLITANO, C., MEDINA, A., ZHANG, L., ROBINSON, J.L., TIMOTHY, K., TOWBIN, J.A. eta ANDREWS, M.L. 2000. «Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome». *Circulation*, **101**, 616-623.
- [18] PRIORI, S.G., NAPOLITANO, C., SCHWARTZ, P.J., GRILLO, M., BLOISE, R., RONCHETTI, E., MONCALVO, C., TULIPANI, C., VEIA, A., BOTTELLI, G. eta NASTOLI, J. 2004. «Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with β -blockers». *JAMA*, **292**, 1341-1344.
- [19] GOLDENBERG, I., BRADLEY, J., MOSS, A., MCNITT, S., POLONSKY, S., ROBINSON, J.L., ANDREWS, M. eta ZAREBA, W. 2010. «International LQTS Registry Investigators. Beta-blocker efficacy in high-risk patients with the congenital long-QT syndrome types 1 and 2: implications for patient management». *J Cardiovasc Electrophysiol*, **21(8)**, 893-901.
- [20] KHAN, I.A. eta GOWDA, R.M. 2004. «Novel therapeutics for treatment of long-QT syndrome and torsade de pointes». *Int J Cardiol*, **95**, 1-6.

