

Impatto della genetica sulla gestione clinica delle canalopatie

Peter J. Schwartz, Michael J. Ackerman, Alfred L. George, Arthur A.M. Wilde

J Am Coll Cardiol 2013;62:169-180

Introduzione

La scoperta dei primi 3 geni di suscettibilità per la sindrome del QT lungo (SQTL), avvenuta nel 1995 e 1996 (1,2,3), ha avuto effetti dirompenti su diagnosi e trattamento delle aritmie cardiache. Ha aperto la strada alla consapevolezza che la biologia molecolare non doveva più essere considerata “qualcosa di misterioso, con un linguaggio ostile e di nessun interesse per un medico clinico”; essa consentiva piuttosto di comprendere come perfino semplici sostituzioni di un aminoacido (mutazioni missense) dovute alla sostituzione di un singolo nucleotide potessero produrre alterazioni funzionali significative nell'elettrofisiologia cellulare. Inoltre la ricerca di base ci ha informato del fatto che i geni responsabili di diverse patologie aritmiche di origine genetica erano per la maggior parte coinvolti nel controllo ionico del potenziale d'azione cardiaco, per cui tali patologie sono state definite “canalopatie cardiache”. Oltre a diverse patologie rare, esistono 3 patologie aritmiche cardiache genetiche veramente importanti, la cui ignoranza da parte dei cardiologi clinici può costare vite umane, le vite dei pazienti che si rivolgono alla loro attenzione: queste sono la SQTL, la tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica (TVPC) e la sindrome di Brugada (SBr).

La presente rassegna tratterà solo in breve le principali caratteristiche di queste patologie potenzialmente mortali e tuttavia trattabili (almeno la SQTL e la TVPC), dal momento che sono disponibili numerose rassegne cliniche dettagliate (4,5,6,7,8). L'attenzione del presente lavoro sarà rivolta selettivamente all'impatto che ha sulla gestione clinica dei pazienti il progressivo svelarsi dei meccanismi genetici sottostanti tali patologie. In particolare, per ciascuna di esse, si eseguirà un'attenta disamina sul se, il come e in che misura i risultati dei test genetici modifichino le modalità con cui i cardiologi debbano gestire i pazienti portatori delle mutazioni patologiche.

Si darà differente spazio alle 3 patologie considerate. La SQTL è senza ombra di dubbio quella che documenta meglio quanto sia breve il passo fra biologia molecolare e medicina clinica, dal momento che è la patologia in cui le correlazioni genotipo-fenotipo sono meglio caratterizzate in termini di manifestazioni cliniche, stratificazione del rischio e risposta alla terapia. Il messaggio finale che si intende dare ai lettori è che, nei pazienti affetti da una canalopatia, genetica molecolare e gestione clinica devono procedere di pari passo.

Sindrome del QT lungo

La SQTL rappresenta una fra le principali cause di morte improvvisa con autopsia negativa nei giovani (9). E' tipicamente caratterizzata da un prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma (ECG) e dal verificarsi di sincope o arresto cardiaco, indotti soprattutto da stress emotivo o fisico; tuttavia, alcuni decessi si verificano a riposo o durante il sonno. La SQTL comprende la variante Romano-Ward

(RW), relativamente comune, con una prevalenza di 1:2.000 nati vivi (10), e la variante di Jervell e Lange-Nielsen (JLN), sindrome rara ed estremamente grave accompagnata da una sordità congenita (11). La variante RW si eredita con modello autosomico dominante oppure è sporadica, mentre la sindrome di JLN ha una ereditarietà autosomica recessiva oppure presenta casi sporadici di eterozigosi composta (11). La SQTL è coinvolta nella sindrome della morte improvvisa infantile (12) e anche nei casi di parto di un feto non vitale (13).

La tachiaritmia che è alla base degli eventi cardiaci della SQTL è la torsione di punta (TdP). Questo specifico tipo di tachicardia ventricolare spesso si autolimita, dando luogo a una sincope transitoria, ma può anche degenerare in fibrillazione ventricolare e provocare così l'arresto cardiaco o la morte improvvisa. Ancora non sappiamo perché in alcuni pazienti la TdP si interrompe dopo pochi secondi, mentre in altri si sostiene, con conseguenze devastanti.

Spesso risulta utile per la diagnosi la morfologia dell'onda T, e particolarmente informative sono le derivazioni precordiali laterali, in cui le onde T appaiono bifasiche o presentano un'indentatura caratteristica (14). L'alternanza dell'onda T per polarità o ampiezza costituisce un marcatore di instabilità elettrica maggiore e, quando è presente, è diagnostica (15). La diagnosi di SQTL è relativamente semplice se ci si trova di fronte a un soggetto con episodi sincopali in condizioni di stress e con un marcato prolungamento dell'intervallo QT all'ECG. Nelle situazioni più dubbie e controverse, può essere d'aiuto il cosiddetto punteggio di Schwartz, proposto originariamente nel 1993 (16) e recentemente aggiornato (6) (**Tabella 1**).

La terapia standard efficace per la SQTL è basata sui beta-bloccanti (propranololo e nadololo, mentre il metoprololo è stato messo in relazione con recidive frequenti [17]), che devono essere somministrati anche ai pazienti asintomatici con prolungamento dell'intervallo QT, dato il potenziale rischio di morte improvvisa come prima manifestazione della malattia. Per i pazienti che presentano una prima recidiva di sincope in terapia con una dose piena di beta-bloccanti, il trattamento di scelta è costituito dalla denervazione simpatica cardiaca sinistra, mentre nel caso di arresto cardiaco, sincopi recidivanti o segni di rischio molto elevato, è indicato l'impianto di un defibrillatore cardiaco impiantabile (8,20).

Aggiornamenti dalla genetica

Al momento in cui si scrive, sono stati identificati 16 geni responsabili della SQTL o associati con essa (**Tabella 2**). I 3 geni principali, KCNQ1 (QTL1, QT lungo di tipo 1), KCNH2 (QTL2, QT lungo di tipo 2), e SCN5A (QTL3, QT lungo di tipo 3), spiegano all'incirca il 75% dei casi clinicamente definiti di SQTL, mentre i geni minori contribuiscono tutti insieme a un ulteriore 5%. All'incirca il 20% dei casi di SQTL non trova al momento una caratterizzazione genetica.

KCNQ1 codifica la subunità α del canale per il potassio Kv7.1, che genera la corrente I_{Ks} , la quale viene fisiologicamente incrementata dall'attivazione simpatica ed è essenziale per l'adattamento del QT durante incremento della frequenza cardiaca. Quando I_{Ks} è ridotta o anomala, l'intervallo QT non si riduce appropriatamente durante la tachicardia, e questo crea le basi per una condizione potenzialmente aritmogena. Le mutazioni di KCNQ1 in eterozigosi provocano la sindrome dominante

QTL1 di RW e costituiscono il genotipo più frequente per la SQTl, che spiega dal 30% al 35% di tutti i casi di SQTl.

Le mutazioni in omozigosi di KCNQ1, o le mutazioni in eterozigosi composta, possono provocare la variante autosomica recessiva JLN. Le mutazioni di questo canale del K^+ multimerico possono provocare effetti differenti. Se la mutazione impedisce il coassemblaggio della proteina, di modo che solo la subunità corrispondente al gene selvaggio può assumere forma tetrameric, viene fuori un meccanismo di aploinsufficienza, per cui I_{Ks} è ridotta del 50%. D'altra parte, se l'allele contene il prodotto del gene mutante può assumere forma tetrameric, "avvelenando" così il tetramero, viene fuori un meccanismo negativo dominante, con una densità di corrente residua minima, fino al 6%. L'effetto negativo dominante di certe mutazioni di KCNQ1 può manifestarsi come l'impossibilità di avere una appropriata modulazione di I_{Ks} da parte del sistema β -adrenergico (21,22).

Il secondo gene in ordine di frequenza a presentare mutazioni causali per la SQTl è KCNH2, che codifica la proteina HERG, ovvero la subunità α del canale per il K^+ che genera la corrente I_{Kr} . I_{Kr} e I_{Ks} sono 2 componenti della corrente rettificatrice ritardata di potassio I_K , la quale costituisce la maggiore determinante della ripolarizzazione (fase 3) dei miocardiociti ventricolari. Le mutazioni di KCNH2 che provocano QTL2 inducono una riduzione della corrente I_{Kr} , soprattutto attraverso meccanismi che interferiscono con il corretto posizionamento del prodotto proteico nello spessore della membrana plasmatica (23).

Il terzo gene in ordine di frequenza a presentare mutazioni causali per la SQTl è SCN5A, il quale codifica la subunità α del canale per il sodio cardiaco (NaV1.5) che genera la corrente depolarizzante di sodio dall'esterno verso l'interno della cellula. Pochi mesi dopo la sua identificazione come gene correlato con la SQTl nel 1995 (1), è stato dimostrato che la mutazione SCN5A-DKPQ produce il fenotipo di QT lungo incrementando la corrente persistente (o tardiva) di Na^+ diretta verso l'interno della cellula, con un conseguente aumento della durata del potenziale d'azione (24). Quello studio ha fornito la prima evidenza di una correlazione fra una mutazione genetica e un'alterazione funzionale del controllo ionico della ripolarizzazione ventricolare e ha aperto la strada a tutti gli studi funzionali successivi, che sono diventati il *gold standard* per la definizione di una correlazione eziologica fra una nuova mutazione documentata in un paziente con QT lungo e la sindrome clinica.

Dopo l'identificazione dei primi 3 geni maggiori responsabili della SQTl (1-3), sono stati identificati diversi altri geni. KCNE1 e KCNE2 codificano subunità ausiliare del canale per il K^+ associate con le subunità α codificate da KCNQ1 e KCNH2. Mutazioni di KCNE1 possono provocare una RW dominante (LQT5) o, se presenti in omozigosi o in eterozigosi composta, la sindrome JLN recessiva (11). Esistono solo pochi casi di mutazioni di KCNE2 associate con la SQTl, e la maggior parte di esse danno luogo a un quadro di SQTl associata con farmaci specifici, quasi tutti inibitori di I_{Kr} .

Fra i geni che codificano per proteine coinvolte nella gestione del canale del sodio, CAV3 (25), SCN4B (26) e SNTA1 (27) sono considerati ulteriori geni responsabili di SQTl (QTL9, QTL10 e QTL12), con una espressione clinica che riproduce sostanzialmente quella del QTL3. La proteina Yotiao, codificata da AKAP9, è coinvolta nell'fosforilazione di Kv7.1 e una sua mutazione è stata descritta come responsabile del QTL11, che mima funzionalmente QTL1. Due mutazioni missense di CACNA1C, che codifica un canale del calcio voltaggio-dipendente, sono correlate alla sindrome di Timothy (QTL8), una forma di SQTl rara ed estremamente maligna. In una grande famiglia cinese, è stata identificata una

mutazione in eterozigosi della subunità Kir3.4 del canale per il K^+ che genera una corrente rettificatrice diretta verso l'interno della cellula, codificata da KCNJ5. La variante era presente in tutti e 9 i membri familiari affetti ed era assente in >500 controlli etnicamente corrispondenti, il che suggerisce un ruolo nella patogenesi di QTL13. D'altra parte, i geni ANKB, KCNJ2 e CACNA1C, corrispondenti a QTL4, QTL7 e QTL8, sono risultati associati con disturbi clinici complessi: sindrome dell'ankirina-B, sindrome di Andersen-Tawil e sindrome di Timothy, rispettivamente. Nelle prime due, il prolungamento dell'intervallo QT è modesto. Finché non verranno individuate mutazioni causali in questi geni in pazienti con SQTCL clinicamente definita, questi 3 geni non vanno considerati parte della SQTCL.

Una forma altamente maligna di SQTCL che provoca arresti cardiaci recidivanti dovuti a fibrillazione ventricolare nell'età infantile è stata messa in correlazione con mutazioni dei geni CALM1 e CALM2, 2 dei 3 geni umani che codificano per la calmodulina (28). La calmodulina è una proteina legante il Ca^{++} multifunzione e ubiquitaria, e l'iperespressione di forme mutanti di calmodulina con alterate proprietà di legame con il Ca^{++} provoca un marcato prolungamento dei potenziali d'azione ventricolari (29,30). In 2 bambini senza legami di parentela, che presentavano un prolungamento del QT e una precocissima insorgenza di arresto cardiaco dovuto a fibrillazione ventricolare, il sequenziamento dell'intero esoma ha rivelato mutazioni de novo di CALM1 o CALM2. Un successivo screening per gene candidato in una coorte di 82 soggetti con genotipo negativo ha portato all'identificazione di altri due portatori di mutazioni in CALM1 (28). I 4 pazienti così individuati hanno caratteristiche cliniche sorprendentemente simili: cospicuo prolungamento del QT (tutti >600 ms), alternanza dell'onda T, arresto cardiaco in età infantile, multipli episodi di fibrillazione ventricolare sbloccati dal defibrillatore scatenati principalmente dall'attivazione simpatica, scarsa risposta a provvedimenti terapeutici farmacologici e non farmacologici.

Genetica e trigger delle aritmie

Uno studio eseguito su circa 700 pazienti tutti con genotipo noto e con eventi aritmici ha documentato che i trigger delle aritmie nella SQTCL sono gene-specifici (31). I pazienti con QTL1 sono a rischio soprattutto durante attivazione simpatica, come accade durante attività fisica o durante stress emotivo (**Figura 1**), e ciò dipende dal fatto che hanno una I_{Ks} inferiore rispetto al normale e dunque l'intervallo QT non si accorcia come dovrebbe durante incremento della frequenza cardiaca. I pazienti con QTL2 e QTL3, in cui i livelli di I_{Ks} sono normali, non sono a rischio durante attività fisica e/o sportiva. I pazienti con QTL2 sono straordinariamente sensibili a rumori improvvisi, come per esempio il suono di una sveglia o del telefono, mentre i pazienti con QTL3 presentano gli eventi aritmici a riposo o nel sonno. In un ampio studio di Schwartz et al. (31), il 99% degli eventi che si verificavano durante il nuoto erano in pazienti con QTL1 e l'80% degli eventi scatenati da rumori improvvisi erano in pazienti con QTL2; questo consente al clinico attento di sospettare il genotipo corretto sulla base della semplice anamnesi, prima dei risultati del test genetico.

Genetica e stratificazione del rischio

Sin dall'alba della genetica molecolare della SQTL, si è tentato di eseguire correlazioni fra genotipo e prognosi. Il primo studio di grandi dimensioni di questo genere ha esaminato 647 pazienti con SQTL e ha suggerito interazioni fra genotipo, QTc e sesso (32). Il rischio di eventi cardiaci, maggiore nelle donne con QTL2 e negli uomini con QTL3, aumentava in presenza di un marcato prolungamento del QT (QTc >500 ms). I pazienti con QTL1 avevano le minori probabilità di presentare eventi clinici, probabilmente per l'elevata percentuale (36%) di pazienti portatori della mutazione, ma con valori di QTc < 440 ms. L'esistenza di questi pazienti genotipicamente positivi, ma fenotipicamente negativi è correlata alla ridotta penetranza della SQTL, postulata nel 1980 (33) e documentata nel 1999 (34).

Un passo avanti significativo è stato compiuto con la consapevolezza che, oltre alla stratificazione del rischio basata sul genotipo, era possibile eseguire una stratificazione del rischio "intragenica" per QTL1 e QTL2, basata su caratteristiche molecolari e strutturali e sulla funzione cellulare. Nel 2002 (35) e 2007 (36), Moss et al hanno dimostrato: 1) che i pazienti con QTL2 che presentavano mutazioni localizzate a livello del poro erano a più elevato rischio di eventi; 2) che nei pazienti con QTL1 sia la localizzazione transmembrana della mutazione che il loro effetto negativo dominante costituivano fattori di rischio indipendenti per gli eventi cardiaci. Questi studi hanno indicato che non tutte le mutazioni sul medesimo gene producono un fenotipo clinico simile e hanno dato il via a una serie di interessanti scoperte sulla complessità delle correlazioni genotipo-fenotipo. Successive evoluzioni di questi studi hanno portato a comprendere che esistono aree all'interno dei geni, come per esempio quella che codifica per le anse citoplasmatiche di Kv7.1, che sono associate non solo con un rischio aritmico maggiore, ma anche con una risposta particolarmente favorevole ai beta-bloccanti (21).

Tuttavia, né la localizzazione di una mutazione, né il suo effetto elettrofisiologico cellulare sono sufficienti per predire in maniera precisa il suo impatto sulle manifestazioni cliniche. L'esempio più calzante di questo comportamento mutazione-specifico è probabilmente quello di KCNQ1-A341V, una mutazione hotspot caratterizzata da una gravità clinica inconsueta, con oltre l'80% dei soggetti portatori sintomatici e oltre il 30% dei soggetti portatori con arresto cardiaco e morte improvvisa (37,38). Quel che è sorprendente è che A341V è una mutazione solo lievemente dominante negativa, che provoca una riduzione di I_{Ks} relativamente modesta.

Genetica, risposta alla terapia e gestione clinica

Sin dai primi studi genetici sulla SQTL, è emersa nella comunità scientifica la speranza che la comprensione dei meccanismi molecolari alla base di questa patologia ispirasse la messa a punto di approcci terapeutici innovativi. Fino a oggi, questo auspicio si è realizzato solo in parte. Ciononostante, i progressi compiuti nel trattamento di questi pazienti grazie a studi di correlazione genotipo-fenotipo sono notevoli e innegabili e, al momento attuale, l'impatto dei test genetici su diagnosi, prognosi e terapia è decisamente superiore per i pazienti con SQTL rispetto ai soggetti affetti da tutte le altre canalopatie e cardiomiopatie con base genetica (7).

La risposta alla terapia beta-bloccante è in parte gene-specifica, ma non nella misura in cui si riteneva in passato. Chiaramente, i beta-bloccanti sono estremamente efficaci nei pazienti con QTL1 (31,39,40) e sono anche efficaci nei soggetti con QTL2, ma le donne con QTL2 sono meno protette. Contrariamente ad alcune opinioni del passato, dipendenti essenzialmente dall'inclusione nelle analisi eseguite di un sottogruppo di pazienti ampiamente non responsivi alla terapia e rappresentati dai soggetti con eventi nel primo anno di vita (41), i beta-bloccanti sono efficaci anche nei pazienti con QTL3, come indicato da uno studio su >400 pazienti (42).

Pochi mesi dopo la dimostrazione (Agosto 1995) del fatto che la conseguenza elettrofisiologica di una mutazione di SCN5A fosse un aumento della corrente persistente di Na⁺ (24), arrivarono le evidenze cliniche (43) e sperimentali (44) del fatto che un antagonista del canale del sodio, la mexiletina, riduceva marcatamente l'intervallo QT nei pazienti con QTL3, ma non nei pazienti con QTL1 e QTL2, e bloccava la corrente persistente di Na⁺. Si chiarì immediatamente che la mexiletina non andava utilizzata al posto dei beta-bloccanti, ma eventualmente in associazione con tali farmaci. Infatti, nonostante l'evidenza chiara di un beneficio in alcuni pazienti, non si aveva l'effetto auspicato in altri pazienti. La risposta agli antagonisti del canale del Na⁺ è assolutamente mutazione-specifica, e tale caratteristica determina l'approccio clinico corretto: bisogna sempre testare l'effetto di accorciamento dell'intervallo QT della mexiletina utilizzando il test di somministrazione orale in acuto (45), che prevede la somministrazione della metà della dose quotidiana durante monitoraggio dell'ECG del paziente per 2 ore; se il QTc si accorcia di oltre 40 msec senza un allungamento inappropriato del PR, allora appare ragionevole aggiungere la mexiletina alla terapia beta-bloccante. Al momento in cui si scrive, c'è grande interesse per un potenziale trattamento di QTL3 con la ranolazina, farmaco altamente selettivo per la corrente persistente di Na⁺, ma i dati attualmente disponibili sono scarsi e di breve termine (46). Non va dimenticato che gli antagonisti del canale per il Na⁺ comportano il rischio di danneggiare la conduzione cardiaca ed è necessario porre attenzione a eseguire frequenti controlli ECG dei pazienti con QTL3 in terapia con la mexiletina, al fine di evitare conseguenze gravi. Per mutazioni specifiche, mexiletina e propranololo possono presentare un effetto favorevole sinergico nella correzione delle anomalie elettrofisiologiche maggiori (47). Anche la flecainide può essere presa in considerazione nei pazienti con SQT3 a causa dei suoi effetti bloccanti I_{Kr}.

Il principale impatto della genetica si ha nella gestione generale dei pazienti e delle loro famiglie. Per il paziente, l'identificazione di trigger specifici per gli eventi aritmici (31) ha portato a strategie dirette a evitare o controbilanciare situazioni a rischio. Ai soggetti con QTL1 si raccomanda di evitare stress eccessivi, siano essi fisici o mentali, e attività specifiche, quali il nuoto, se non sotto adeguata protezione. Per i soggetti con QTL2 è importante minimizzare rumori improvvisi, soprattutto quando sono a riposo; ciò significa evitare di tenere telefoni o sveglie in camera da letto o ancora evitare di risvegliare i bambini gridando o a voce alta. Inoltre, siccome la deprivazione di sonno o continue interruzioni del sonno risultano particolarmente dannose per le donne con QTL2 nel periodo post-parto, si raccomanda ai padri di gestire la nutrizione notturna dei neonati senza risvegliare le madri. Non ci aspettiamo che i pazienti con QTL2 e QTL3 abbiano un particolare rischio correlato alla pratica di attività fisica, dal momento che hanno una "normale" I_{Ks}.

Per le famiglie, la questione principale riguarda il cosiddetto "screening a cascata" (48): in pratica, una volta identificata una mutazione causale della patologia nel probando, l'intera famiglia deve essere

sottoposta ai test genetici relativi a quella mutazione specifica, strategia rapida e poco costosa, al fine di identificare i portatori della mutazione con un QT normale. Tale modo di procedere è la conseguenza diretta del fatto che nella SQTL è frequente una bassa penetranza (34), dato che conferma l'osservazione originaria (33) che alcuni pazienti possono essere affetti dalla SQTL e ciononostante possono presentare un intervallo QT normale. Ciò implica che rilievi ECG normali non consentono di escludere una SQTL e condizionano la necessità di eseguire uno screening molecolare in tutti i membri familiari, una volta identificata la mutazione causale nel probando.

Lo screening a cascata consente l'identificazione, in quanto positivi per la mutazione, di soggetti che sarebbero altrimenti stati considerati non affetti e dunque sarebbero rimasti inconsapevolmente a rischio di aritmie potenzialmente fatali come eventi spontanei o più probabilmente come eventi indotti da una serie di farmaci con effetti di blocco di I_{Kr} . Tutto questo implica l'implementazione di un trattamento profilattico in >70% degli individui positivi per la mutazione (49). Esiste anche un'altra importante implicazione dello screening familiare, vale a dire che quei membri familiari i quali risultano negativi per la mutazione sapranno che non sono a rischio e che non dovranno temere di trasmettere il gene malato alla propria progenie.

L'impatto dello screening genetico sulla cardiologia clinica è esemplificato dal fatto che la mancata esecuzione dello screening a cascata potrebbe portare a diversi decessi evitabili fra i membri familiari genotipicamente positivi e fenotipicamente negativi dei pazienti affetti. Si tratta di decessi che possono essere prevenuti in parte dalla terapia, quando indicata, e in parte dalla notifica ai soggetti genotipicamente positivi di liste costantemente aggiornate di farmaci potenzialmente pericolosi che essi dovranno accuratamente evitare. Lo screening a cascata dimostra inequivocabilmente che è ormai tempo di non guardare a biologia molecolare e genetica come ad argomenti per ricercatori di base, ma come a componenti essenziali di una buona pratica clinica.

Tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica

Similmente a QTL1, la TVPC è caratterizzata fenotipicamente da sincope, convulsioni o morte improvvisa indotte dall'esercizio fisico in assenza di una cardiopatia organica (50-52). Tuttavia, a differenza della SQTL, l'ECG a riposo è tipicamente normale, solo con una bradicardia lieve e non diagnostica e la presenza occasionale di onde U. Il test ergometrico al tapis roulant o al cicloergometro o uno stress farmacologico con isoproterenolo consentono di porre diagnosi di TVPC, in quanto svelano la caratteristica tachicardia ventricolare bidirezionale indotta dall'esercizio. Va sottolineato che, sebbene sia piuttosto specifica per la diagnosi di TVPC, la tachicardia ventricolare bidirezionale indotta dall'esercizio non ha una sufficiente sensibilità, in quanto la maggioranza dei pazienti portatori di una mutazione responsabile di TVPC non manifesta questa aritmia (52). Inoltre, i pazienti con TVPC1 e test da sforzo negativo non hanno un rischio nullo (52). Piuttosto, nel contesto di una anamnesi personale o familiare positiva, va sospettata la TVPC quando un test da sforzo o da stress farmacologico documenta l'insorgenza di extrasistoli ventricolari quando la frequenza cardiaca raggiunge i 110-130 bpm. A questo carico di lavoro, l'ectopia indotta dall'esercizio inizia con extrasistoli ventricolari isolate e intermittenti e progredisce tipicamente con extrasistoli ventricolari in bigeminismo e in coppie. Solo

occasionalmente, emerge una ectopia ventricolare più complessa. L'ectopia indotta dall'esercizio spesso scompare (con evidenza di ritmo sinusale regolare) per carichi di lavoro/frequenze cardiache massimali, e il ritmo sinusale persiste per quasi tutta la fase di recupero.

Dal momento che la TVPC è più fortemente aritmogena rispetto alla SQTL, con un maggior numero stimato di decessi e un maggior tasso di peggioramento clinico durante terapia convenzionale con beta-bloccanti, la diagnosi differenziale fra TVPC e SQTL è cruciale (53). I pazienti con TVPC vengono spesso classificati erroneamente come portatori di una forma "atipica" di SQTL (54). Bisogna sempre ricordare che, nell'ambito di un evento cardiaco scatenato dallo sforzo, un QTc < 460 ms a riposo e l'assenza di una cardiopatia organica suggeriscono con elevata probabilità una TVPC piuttosto che una SQTL "nascosta" o "con intervallo QT normale".

Da un punto di vista patogenetico, all'incirca il 50-60% delle TVPC prende origine da mutazioni ereditarie o sporadiche del complesso recettore cardiaco per la rianodina RYR2/canale per il rilascio del calcio, sistema cruciale nella regolazione del calcio intracellulare (55). RYR2 è uno dei geni di maggiori dimensioni nell'ambito del genoma umano, con i suoi 105 esoni trascritti, e codifica una proteina che contiene 4.967 aminoacidi. Tuttavia, esistono 3 particolari domini/cluster codificati da 16 esoni in cui si concentrano i due terzi delle mutazioni per le quali è attualmente dimostrata un'associazione con TVPC1, e tutte le mutazioni finora pubblicate sono localizzate in meno della metà degli esoni di RYR2 (56,57).

Oltre a TVPC1, rari sottotipi autosomici recessivi di TVPC sono correlati a mutazioni della calsequestrina 2 codificata da CASQ2 (TVPC2) (58) e al gene TRDN, che codifica la proteina giunzionale triadina (59) (TVPC4). Sono state recentemente scoperte mutazioni della calmodulina codificata da CALM1 in una famiglia con fenotipo di TVPC e in un caso singolo de novo; questi soggetti erano tutti negativi per mutazioni di RYR2 e CASQ2 (60) (TVPC5). Ancora, mutazioni di Kir2.1 codificate da KCNJ2 possono esprimere un fenotipo clinico che mima la TVPC autosomica dominante (61) (TVPC3). Generalmente, mutazioni di KCNJ2 con perdita di funzione provocano la sindrome di Andersen-Tawil di tipo 1 (ATS1), canalopatia ereditaria facilmente distinguibile dalla TVPC per la presenza di onde U caratteristiche, di segni faciali/scheletrici e di una prognosi più benigna. Tuttavia, sono state identificate diverse mutazioni di KCNJ2 in pazienti con diagnosi clinica di TVPC, per una extrasistolia ventricolare complessa che comprendeva la tachicardia ventricolare bidirezionale, in assenza delle caratteristiche cliniche diagnostiche di ATS1.

L'esecuzione del test genetico per la TVPC è raccomandata per tutti i pazienti in cui il cardiologo ha un elevato sospetto di TVPC sulla base della storia clinica del paziente, della sua storia familiare e del fenotipo ECG espresso durante test provocativo al tapis roulant, al cicloergometro o con infusione di catecolamine. A seguito dell'identificazione di una mutazione eziologica di TVPC in un caso indice, si raccomanda l'esecuzione del test genetico specifico per quella mutazione nei membri familiari (62). Al momento attuale, lo scopo primario del test genetico per la TVPC è diagnostico, allo scopo di ottenere la conferma genetica di un caso clinicamente sospetto per TVPC, di individuare il particolare genotipo e di identificare i parenti potenzialmente a rischio (63).

Tuttavia, in netto contrasto con le informazioni di stratificazione del rischio (genotipo-specifiche, regione-specifiche e perfino mutazione-specifiche) fornite dai test genetici per la SQTL, non è possibile al momento formulare previsioni prognostiche dominio-specifiche o mutazione-specifiche per la TVPC

mediata da mutazioni di RYR2 (cioè, TVPC1). Dati preliminari suggeriscono che i parenti portatori di una mutazione di RYR2 a livello del dominio C-terminale possono essere a rischio aritmico maggiore rispetto a coloro che hanno una mutazione del dominio N-terminale (64).

Di conseguenza, tutti i pazienti con TVPC1 clinicamente manifesta vanno trattati sulla base del loro fenotipo, senza tenere conto dei dettagli relativi alla mutazione genetica di cui sono portatori. Dunque in questo caso il genotipo non guida la terapia. Il trattamento guidato dal fenotipo consiste generalmente nella terapia con beta-bloccanti e/o con denervazione simpatica cardiaca sinistra, e se necessario terapia di associazione beta-bloccanti/flecainide (53,65-68). Il trattamento con impianto di un defibrillatore va considerato come ultima possibilità (piuttosto che come prima scelta, come spesso accade), da riservare solo ai soggetti con TVPC a più elevato rischio, a causa della non frequente, ma pericolosa, possibilità di una tempesta aritmica da TVPC, in cui il defibrillatore non riesce alla fine a salvare la vita del paziente (69,70).

Sebbene lo scopo principale dell'esecuzione dei test genetici nella TVPC sia diagnostico, piuttosto che prognostico o terapeutico, il genotipo influisce sulla gestione e sul trattamento dei pazienti con TVPC geneticamente confermata in almeno due modi importanti. Innanzitutto, è importante distinguere la TVPC mediata da mutazioni di KCNJ2 (TVPC3) dalla più comune TVPC1, in quanto la strategia di trattamento è differente per questi due genotipi. Contrariamente alla strategia di trattamento guidata dal fenotipo della TVPC1 e della TVPC genotipicamente negativa e fenotipicamente positiva, i pazienti con TVPC mediata da mutazioni di KCNJ2 possono presentare una migliore risposta alla terapia primaria con flecainide o mexiletina piuttosto che con beta-bloccanti (71). Inoltre, l'effetto antifibrillatorio della denervazione simpatica cardiaca sinistra è stato dimostrato più chiaramente per i pazienti con TVPC1 rispetto ai pazienti con TVPC3 (65).

In secondo luogo, l'esecuzione nei parenti del test genetico specifico per la mutazione consente di introdurre un trattamento profilattico con beta-bloccanti a un'età giovanile, se ritenuto necessario (64). Senza il test genetico, i membri familiari potenzialmente a rischio sarebbero individuati solo dopo che abbiano raggiunto l'età in cui possono essere sottoposti a un test provocativo oppure quando presentano eventualmente sintomi già preoccupanti. Se si pensa che il primo sintomo può essere la morte improvvisa e che fino al 15% delle vittime di una morte cardiaca improvvisa inspiegata e con autopsia negativa risultano positivi al test genetico per TVPC1 (72), appare evidente che l'identificazione più precoce che sia possibile di un parente potenzialmente vulnerabile positivo a TVPC1 costituisce un contributo terapeutico altamente significativo del test genetico per la TVPC.

Sindrome di Brugada

La SBr è una patologia ereditaria caratterizzata da un preciso segno elettrocardiografico, vale a dire un sopraslivellamento concavo del tratto ST nelle derivazioni precordiali anteriori (da V1 a V3), definito "pattern ECG Brugada di tipo 1", e dalla presenza di anomalie della conduzione ventricolare destra e aritmie ventricolari potenzialmente fatali (73,74). Il paziente-tipo è un uomo intorno ai 40 anni rianimato senza una chiara evidenza di cardiopatia organica e con una storia familiare di morte cardiaca improvvisa (notturna). Infatti, fino al 75% dei soggetti clinicamente affetti sono di sesso maschile e

hanno intorno ai 40 anni al momento dell'insorgenza dell'evento clinico (si tratta dell'età media, con un range tuttavia piuttosto ampio). Nel 20-50% dei casi si ha una storia familiare di morte cardiaca improvvisa. La trasmissione è autosomica dominante, con una penetranza altamente variabile e spesso bassa. Diversi aspetti di questa patologia sono tuttora non chiari, soprattutto non è nota la fisiopatologia del sopraslivellamento ST evidente nelle derivazioni precordiali destre (75).

La SBr è una patologia geneticamente eterogenea, che coinvolge almeno 13 geni diversi (76,77). La maggior parte delle mutazioni si verifica a livello di geni coinvolti nella funzione dei canali cardiaci per il Na^+ . SCN5A, il gene che codifica la subunità α del canale cardiaco per il sodio, presenta mutazioni causali nel 20-25% dei pazienti con SBr. Sono state finora descritte oltre 200 mutazioni di SCN5A correlate alla SBr (78). Tutte le mutazioni comportano una riduzione dell'ampiezza della corrente del sodio e raggiungono tale effetto attraverso differenti meccanismi, fra cui un'alterata cinetica del canale (per esempio, una più rapida inattivazione o un più lento recupero dopo l'inattivazione), alterazioni del flusso ionico e generazione di proteine troncate. Non è stato possibile finora caratterizzare un effetto puro e autosufficiente delle mutazioni di SCN5A con perdita di funzione, in quanto in diverse famiglie con SBr correlata a mutazioni di SCN5A, gli individui affetti non erano portatori della mutazione che si riteneva responsabile della patologia in quella famiglia: tutto ciò suggerisce che SCN5A può in realtà rappresentare un gene modificatore (79).

Altri geni che hanno un impatto sulla funzione dei canali del sodio sono i geni per la subunità β del canale del sodio (SCN1B, SCN3B), che modulano la cinetica di tale canale, e i geni GPD1L, MOG1 e SLMAP. Varianti genetiche potenzialmente eziologiche per la SBr sono state individuate a carico dei geni per il canale del calcio (CACNA1C, CACNB2B, CACNA2D1), dei geni che regolano la corrente transitoria in uscita (I_{to}) (KCNE3, KCND3, KCNE5) e dei geni che codificano per l'unità di formazione del poro della corrente di potassio sensibile all'ATP (I_{KATP} KCNJ8) (76). Il coinvolgimento di questi geni è stato descritto in singoli pazienti e in famiglie con la SBr, sebbene sia ben documentato che mutazioni di CACNA1C e CACNB2B contribuiscono fino all'11% dei casi di SBr. In studi di elettrofisiologia di base, le mutazioni dei geni per il canale del calcio comportano una perdita di funzione della corrente basale del calcio di tipo L ($I_{\text{Ca,L}}$); una mutazione di KCNE3, KCND3 o KCNE5 comporta un guadagno di funzione di I_{to} ; mutazioni di KCNJ8 aumentano I_{KATP} .

Studi di correlazione genotipo-fenotipo nella SBr sono rari. Lavori iniziali indicano che la SBr associata con SCN5A presenta tipicamente intervalli di conduzione più lunghi in tutti i compartimenti cardiaci (80). Diverse meta-analisi documentano in maniera riproducibile che la presenza o l'assenza di una mutazione di SCN5A non modifica la prognosi clinica (81). Tuttavia, all'interno della coorte di pazienti portatori di una mutazione di SCN5A, il tipo di mutazione di SCN5A può essere utile per la stratificazione del rischio; le mutazioni non senso che danno luogo a proteine troncate comportano disturbi della conduzione più gravi e più sintomi (82). La SBr correlata con canale per il calcio sembra essere associata con intervalli QTc più brevi del normale, ma non è chiaro se ciò influisca sulla prognosi (83).

Dal momento che la diagnosi di SBr è clinica, il test genetico non è richiesto a scopo diagnostico. Tuttavia, la presenza di una mutazione di SCN5A con perdita di funzione può essere di aiuto nel contesto di una diagnosi clinica incerta. Come indicato in precedenza, la consapevolezza della presenza di una mutazione non influisce sulla prognosi, con la possibile eccezione di rilievi specifici in

SCN5A. Il test genetico della SBr può essere utile per tutti i pazienti in cui si abbia il ragionevole sospetto di SBr in base all'anamnesi personale e familiare e al fenotipo elettrocardiografico (sia esso spontaneo che indotto da test farmacologici). Dal momento che la presenza di una mutazione causale della patologia ha ricadute significative sullo stile di vita (per es., è importante evitare determinati farmaci e tenere sotto controllo la febbre) (84), si raccomanda l'esecuzione del test genetico di screening a cascata nei membri familiari, a seguito dell'identificazione della mutazione eziologica della SBr nel caso indica. Il test genetico non ha alcun ruolo nel caso di un pattern ECG Brugada di tipo 2 o 3 isolato.

Problematiche relative ai test genetici nelle canalopatie

I progressi compiuti nella conoscenza delle basi molecolari della suscettibilità alle aritmie cardiache hanno rimesso in discussione i tradizionali paradigmi di gestione clinica di queste 3 sindromi aritmogene familiari (canalopatie cardiache) al fine di includere i test genetici, considerazioni terapeutiche gene-specifiche e una maggiore consapevolezza della necessità di stabilire il rischio della malattia nei consanguinei. In questo ambito è dunque diventato lo standard di trattamento un paradigma basato su un'accurata raccolta dell'anamnesi familiare, un corretto utilizzo e una attenta interpretazione dei risultati del test genetici e l'identificazione e la gestione dei membri a rischio nell'ambito della famiglia.

Uso ottimale dei test genetici

Quando si prende in considerazione la diagnosi di una sindrome aritmogena ereditaria è di estrema importanza acquisire un'anamnesi familiare che sia il più completa e accurata possibile. Nell'esecuzione di tale anamnesi, va posta particolare attenzione alla presenza di una storia di sincope o di morte improvvisa inattesa, soprattutto nei giovani adulti e nei bambini della famiglia, avendo anche cura di indagare sulle peculiari circostanze che hanno accompagnato la morte inattesa (per esempio, annegamento, convulsioni) e di identificare eventuali parenti portatori di dispositivi cardiaci impiantabili (e di comprendere le indicazioni a tale impianto, se possibile). E' essenziale disegnare l'albero genealogico della famiglia, al fine di individuare una modalità di eredità compatibile con un disturbo monogenico (vale a dire, autosomico dominante, autosomico recessivo, X-linked). L'acquisizione di informazioni relative al paziente e ai suoi parenti più stretti è decisiva per prendere la decisione finale circa l'utilizzo dei test genetici per la conferma del sospetto clinico. Tuttavia, una penetranza incompleta o un'espressione subclinica della patologia possono confondere il pattern di ereditarietà della patologia in una data famiglia. Si tratta sfortunatamente di un problema comune nelle famiglie affette dalla SBr, a causa della ridotta penetranza (79), ma anche di una problematica possibile nella SQT (31). Forme gravi e a insorgenza precoce di SQT e di altre sindromi possono essere causate da mutazioni di nuova comparsa, e in tal caso non ci si deve aspettare nessuna storia familiare (47,85,86).

Il test genetico è una procedura diagnostica specialistica disponibile per la SQT, la SBr e la TVPC presso laboratori commerciali e di ricerca (87). Negli Stati Uniti, i laboratori che eseguono test di genetica clinica devono soddisfare rigorosi criteri di qualità in conformità con una direttiva federale del 1988 (*Clinical Laboratory Improvement Amendments*) (88). Inoltre, a differenza di test di laboratorio di

utilizzo più comune, i test genetici vanno eseguiti dopo aver informato i pazienti circa i potenziali rischi, benefici e limiti. E' utile coinvolgere un consulente genetico, soprattutto in circostanze in cui il medico ha tempo o conoscenze limitate. Nonostante tali complicazioni, i test genetici possono avere un valore enorme nell'identificazione di mutazioni che aiutano a confermare sospetti clinici, scegliere terapie gene-specifiche e prescrivere l'esecuzione di test più mirati nei parenti a rischio.

Limitazioni dei test genetici

Gli attuali "rendimenti" dei test genetici per ciascuna di queste sindromi variano dal 25% (SBr) all'80% (SQTL). Inoltre, i metodi per l'identificazione delle mutazioni non sono sensibili al 100% e quindi un risultato negativo al test genetico non consente di per sé di escludere la patologia. Inoltre, determinate varianti di sequenze di DNA possono non emergere come chiaramente causali per la condizione clinica di un paziente, in quanto si tratta di polimorfismi rari (89) oppure sono localizzati in regioni che hanno un'importanza funzionale non nota. Sulla base di una più che decennale esperienza nel campo di test genetici universitari e commerciali, ora sappiamo che la maggior parte delle mutazioni sono mutazioni missense "private" (cioè si verificano in una sola famiglia) con conseguenze funzionali e fisiopatologiche incerte (77,90). Di conseguenza, l'interpretazione dei risultati dei test genetici è spesso confusa dalla scoperta di "varianti di significato ignoto", per le quali esistono dati insufficienti o scarsi nomogrammi di predizione che consentano di valutare accuratamente la probabilità che una particolare variante predisponga a una certa aritmia o costituisca solo una variante benigna rara (91). Solo una limitata frazione di tutte le varianti genetiche identificate nella miriade di geni associati con SQTL, SBr e TVPC è stata studiata dal punto di vista funzionale, al fine di individuarne un contributo patogenetico biologicamente plausibile. Un numero ancora inferiore di mutazioni è stato studiato in modelli animali di ingegneria genetica o su cellule cardiache native. Sono state sviluppate strategie computerizzate per la predizione delle conseguenze funzionali delle mutazioni, ma nessuno di questi metodi è stato testato come valido predittore clinico. L'assenza di una validazione funzionale o biologica degli effetti delle mutazioni resta il limite più importante nell'interpretazione dei test genetici relativi alle canalopatie cardiache (88).

L'interpretazione di un risultato negativo al test genetico in un paziente sintomatico costituisce un problema. Nonostante abbiamo ormai alle spalle 18 anni di scoperte genetiche nelle canalopatie cardiache, ci troviamo ancora di fronte a un cospicuo numero di pazienti che presentano sintomi e segni di una delle sindromi aritmiche ereditarie, ma hanno un risultato negativo ai test genetici per i numerosi geni noti responsabili di malattia. Ciò può essere spiegato come risultato del test falso-negativo o vero-negativo. Una causa potenziale di risultato falso negativo al test genetico è la localizzazione di una mutazione al di fuori della regione del gene che viene normalmente esaminata dal test (92). In alternativa, alcuni tipi di mutazione possono non essere ancora note e dunque non essere identificabili mediante i test attuali. Per esempio, il sequenziamento del DNA può non identificare una delezione multi-esone o mutazioni di duplicazione (93-95). Risultati falsi negativi possono essere corretti in alcune occasioni ripetendo il test: si tratta di una strategia auspicabile nei casi in cui la diagnosi clinica ha un elevato livello di certezza (96). Un risultato vero-negativo del test può essere legato all'esistenza di un gene non ancora identificato coinvolto nella suscettibilità all'aritmia. Tali situazioni costituiscono eccellenti opportunità per effettuare nuove scoperte in ambito scientifico, come è recentemente accaduto nella recente identificazione di nuove mutazioni genetiche nella

presentazione infantile della SQT (28). Inoltre, va considerato il potenziale impatto negativo della consapevolezza da parte del paziente di essere portatore di un gene patologico. I pazienti devono essere informati adeguatamente e vanno consigliati con cautela e attenzione circa il rischio aritmico che presentano sul lungo termine, senza indurre un'apprensione eccessiva circa il fatto che un dato genotipo sia un predittore assoluto del rischio di morte improvvisa. I medici devono anche essere sensibili alle potenziali implicazioni socioeconomiche di una diagnosi genetica. Fortunatamente, negli Stati Uniti, il recente *Genetic Information Nondiscrimination Act* proibisce discriminazioni relativamente al posto di lavoro e all'assicurazione sanitaria basate sulla predisposizione genetica.

Modificatori genetici

Un'ulteriore importante barriera concettuale nell'estrapolazione dei risultati dei test genetici per la gestione clinica dei pazienti è costituita dalla elevata variabilità di espressione e penetranza, estremamente comune per queste patologie. Per esempio, nella SQT congenita, non tutti i soggetti portatori della mutazione associata alla patologia hanno il medesimo rischio di presentare le manifestazioni cliniche della malattia (34,97). L'eterogeneità clinica costituisce una caratteristica comune nella SQT e nella SBr. Membri della medesima famiglia che presentano la medesima mutazione possono presentare fenotipi variabili, che possono andare dall'assenza di sintomi, fino alla morte improvvisa. In casi rari, mutazioni multiple o combinazioni di una mutazione con una variante comune hanno comportato la presenza di una patologia insolitamente grave in un solo membro di una famiglia con più individui affetti. Le mutazioni di composizione possono aiutarci a spiegare una esagerata gravità della patologia nel 4-8% dei probandi con SQT (98,99). D'altra parte, la predizione della probabilità di aritmie pericolose per la sopravvivenza in un portatore asintomatico della mutazione continua a costituire la sfida maggiore. Queste e altre osservazioni a esse correlate hanno ispirato l'ipotesi secondo cui fattori genetici differenti rispetto alla mutazione primariamente associata con la patologia possono modificare il rischio di morbilità e mortalità associato con la patologia stessa. Concettualmente, le ipotesi proposte per spiegare la variabile penetranza nelle aritmie genetiche possono essere classificate in due categorie: 1) fattori che modificano il substrato miocardico aritmogeno di base; 2) fattori che influiscono sulla probabilità e sull'entità degli eventi che scatenano le aritmie. I fattori genetici che possono modulare il substrato miocardico comprendono i geni che codificano le proteine che contribuiscono al bilancio delle correnti dirette verso l'interno e verso l'esterno della cellula durante il potenziale d'azione cardiaco. I fattori genetici responsabili delle differenze interindividuali del tono simpatico e parasimpatico possono alterare la suscettibilità individuale all'induzione delle aritmie. In questo senso, l'entità delle risposte catecolaminergiche allo stress e all'esercizio variano fra i diversi individui, e una quota di tale variabilità può avere basi genetiche (100). Di conseguenza, i geni che partecipano a determinare le risposte del sistema nervoso autonomo possono costituire modificatori genetici.

L'identificazione degli effetti relativi dei modificatori genetici non è una questione semplice. La documentazione dell'associazione fra determinate varianti genetiche e precisi fenotipi necessita di un'ampia popolazione, mentre patologie rare come le aritmie ereditarie difficilmente consentono di lavorare su grandi numeri di pazienti. Per l'identificazione dei geni modificatori sono preziose coorti uniche quali quelle di popolazioni di nativi relativamente isolati (97,101). Per esempio, varianti comuni di NOS1AP originariamente osservate in associazione con un'invadibile durata dell'intervallo QT in

adulti sani si sono dimostrate modificatori sia dell'intervallo QT che della probabilità di sintomi nella (102,103). Inoltre, varianti comuni di 30 regioni non tradotte di KCNQ1 modificano la gravità della patologia con una modalità allele-specifica (104).

Idealmente, per la predizione degli eventi cardiaci, sono destinati a emergere sempre più schemi di stratificazione del rischio basati sulla presenza di una mutazione primaria e di uno o più alleli modificatori. Tuttavia, persistono problematiche ancora aperte relativamente all'estrapolazione del rischio del singolo a partire da dati di popolazione. E' ovviamente necessario molto lavoro prima di poter trarre pieno vantaggio dalle informazioni genetiche per lo scopo finale della valutazione del rischio perfino nei portatori di una mutazione asintomatici.

Genetica e implicazioni medico-legali

L'efficacia dello screening a cascata per l'identificazione precoce dei membri di una famiglia affetta ha anche implicazioni medicolegali. Lo screening a cascata richiede innanzitutto l'identificazione di un genotipo positivo nel probando; il passaggio successivo che il medico deve compiere è la prescrizione dello screening a cascata a tutti i membri della famiglia a cui appartiene il probando. Il medico che non agisca in questo modo ha deliberatamente deciso di ignorare se qualcuno dei consanguinei del probando sia affetto dalla canalopatia e sia dunque esposto al rischio di aritmie potenzialmente fatali. In pratica, una tale condotta è sanzionabile, in quanto significa lasciare i membri familiari affetti inconsapevoli della propria condizione e non protetti.

Impatto futuro della genetica

I progressi compiuti nella tecnologia di sequenziamento del DNA stanno inducendo una sempre più ampia diffusione delle metodiche di analisi genetica nella medicina clinica. Non è chiaro al momento in cui si scrive quando l'embricazione genetica/clinica sarà completa, ma esistono tutte le premesse perché la genetica influisca in maniera determinante sulla predizione del rischio per malattie più o meno comuni e per la predizione della risposta ai farmaci, compresa la questione della TdP indotta dai farmaci, che può essere favorita da varianti genetiche specifiche (105,106). Il sequenziamento dell'intero genoma raggiungerà un livello di accuratezza e un costo tali da renderlo idoneo a soppiantare l'esecuzione di test genetici mirati per patologie rare, come sono le sindromi aritmiche ereditarie. Sebbene ciò sia destinato a rendere la diagnosi dei disturbi genetici tecnicamente più agevole, l'arte di formulare una diagnosi clinica resterà critica e cruciale nei casi in cui la genetica ci fornirà risposte inattese. Il sequenziamento di esomi su larga scala ci sta già anticipando che verranno individuate molte varianti genetiche scoperte incidentalmente (107). Molte di queste varianti potrebbero costituire risultati falsi positivi e saranno a quel punto fondamentali strategie dirette a interpretare e gestire correttamente questi dati incidentali, al fine di evitare inutili preoccupazioni o l'implementazione di trattamenti non necessari in soggetti asintomatici.

Conclusioni

Le conoscenze relative ai meccanismi eziopatologici delle canalopatie cardiache e alla biologia molecolare alla base di tali patologie continuano a progredire con velocità sbalorditiva. Deve essere chiaro a tutti coloro che operano in ambito cardiologico, e medico clinico più in generale, che genetica e

gestione clinica di queste patologie progrediscono di pari passo e che ai nostri giorni è raramente possibile trattare in maniera efficiente i pazienti affetti senza tenere in conto le preziose informazioni forniteci dai test genetici.

Bibliografia di riferimento

1. Wang Q., Shen J., Splawski I., SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell*. 1995;80:805-811.
2. Curran M.E., Splawski I., Timothy K.W., A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell*. 1995;80:795-803.
3. Wang Q., Curran M.E., Splawski I., Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet*. 1996;12:17-23.
4. Schwartz P.J., Periti M., Malliani A.; The long Q-T syndrome. *Am Heart J*. 1975;89:378-390.
5. Schwartz P.J.; Idiopathic long QT syndrome: progress and questions. *Am Heart J*. 1985;109:399-411.
6. Schwartz P.J., Crotti L., Insolia R.; Long QT syndrome: from genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:868-877.
7. Tester D.J., Ackerman M.J.; Genetic testing for potentially lethal, highly treatable inherited cardiomyopathies/channelopathies in clinical practice. *Circulation*. 2011;123:1021-1037.
8. Schwartz P.J., Ackerman M.J.; The long QT syndrome: a transatlantic clinical approach to diagnosis and therapy. *Eur Heart J*. 2013 Mar 18.
9. Tester D.J., Ackerman M.J.; Postmortem long QT syndrome genetic testing for sudden unexplained death in the young. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:240-246.
10. Schwartz P.J., Stramba-Badiale M., Crotti L., Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2009;120:1761-1767.
11. Schwartz P.J., Spazzolini C., Crotti L., The Jervell and Lange-Nielsen Syndrome. Natural history, molecular basis, and clinical outcome. *Circulation*. 2006;113:783-790.
12. Arnestad M., Crotti L., Rognum T.O., Prevalence of long QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation*. 2007;115:361-367.
13. Crotti L., Tester D.J., White W.M., Long QT syndrome associated mutations in intrauterine fetal death. *JAMA*. 2013;309:1473-1482.
14. Malfatto G., Beria G., Sala S., Bonazzi O., Schwartz P.J.; Quantitative analysis of T wave abnormalities and their prognostic implications in the idiopathic long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:296-301.
15. Schwartz P.J., Malliani A.; Electrical alternation of the T wave. Clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the long QT syndrome. *Am Heart J*. 1975;89:45-50.
16. Schwartz P.J., Moss A.J., Vincent G.M., Crampton R.S.; Diagnostic criteria for the long QT syndrome: an update. *Circulation*. 1993;88:782-784.
17. Chockalingam P., Girardengo G., Crotti L., Not all beta-blockers are equal in the management of long QT syndrome types 1 and 2. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2092-2099.
18. Schwartz P.J.; Cutting nerves and saving lives. *Heart Rhythm*. 2009;6:760-763.

19. Collura C.A., Johnson J.N., Moir C., Ackerman M.J.; Left cardiac sympathetic denervation for the treatment of long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia using video-assisted thoracic surgery. *Heart Rhythm*. 2009;6:752-759.
20. Schwartz P.J., Spazzolini C., Priori S.G., Who are the long-QT syndrome patients who receive an implantable cardioverter defibrillator and what happens to them? Data from the European long-QT syndrome implantable cardioverter-defibrillator (LQTS ICD) Registry. *Circulation*. 2010;122:1272-1282.
21. Barsheshet A., Goldenberg I., O-Uchi J., Mutations in cytoplasmic loops of the KCNQ1 channel and the risk of life-threatening events: implications for mutation-specific response to β -blocker therapy in type 1 long-QT syndrome. *Circulation*. 2012;125:1988-1996.
22. Heijman J., Spätjens R.L., Heijman J., Dominant-negative control of cAMP-dependent IKs upregulation in human long-QT syndrome type 1. *Circ Res*. 2012;110:211-219.
23. Anderson C.L., Delisle B.P., Anson B.D., Most LQT2 mutations reduce Kv11.1 (hERG) current by a class 2 (trafficking-deficient) mechanism. *Circulation*. 2006;113:365-373.
24. Bennett P.B., Yazawa K., Makita N., George A.L.; Molecular mechanism for an inherited cardiac arrhythmia. *Nature*. 1995;376:683-685.
25. Vatta M., Ackerman M.J., Ye B., Mutant caveolin-3 induces persistent late sodium current and is associated with long QT syndrome. *Circulation*. 2006;114:2104-2112.
26. Medeiros-Domingo A., Kaku T., Tester D.J., Sodium channel β 4 subunit (SCN4 β) mutation causes congenital long QT syndrome. *Circulation*. 2007;116:134-142.
27. Ueda K., Valdivia C., Medeiros-Domingo A., Syntrophin mutation associated with long QT syndrome through activation of the nNOS-SCN5A macromolecular complex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:9355-9360.
28. Crotti L., Johnson C.N., Graf E., Calmodulin mutations associated with recurrent cardiac arrest in infants. *Circulation*. 2013;127:1009-1017.
29. Maier L.S., Bers D.M., Brown J.H.; Calmodulin and Ca²⁺/calmodulin kinases in the heart—physiology and pathophysiology. *Cardiovasc Res*. 2007;73:629-630.
30. Alseikhan B.A., DeMaria C.D., Colecraft H.M., Yue D.T.; Engineered calmodulins reveal the unexpected eminence of Ca²⁺ channel inactivation in controlling heart excitation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:17185-17190.
31. Schwartz P.J., Priori S.G., Spazzolini C., Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation*. 2001;103:89-95.
32. Priori S.G., Schwartz P.J., Napolitano C., Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348:1866-1874.
33. Schwartz P.J.; The long QT syndrome.:358-378.
34. Priori S.G., Napolitano C., Schwartz P.J.; Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. *Circulation*. 1999;99:529-533.
35. Moss A.J., Zareba W., Kaufman E.S., Gartman E., Increased risk of arrhythmic events in long-QT syndrome with mutations in the pore region of the human ether-a-go-go-related gene potassium channel. *Circulation*. 2002;105:794-799.
36. Moss A.J., Shimizu W., Wilde A.A., Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene. *Circulation*. 2007;115:2481-2489.
37. Brink P.A., Crotti L., Corfield V., Phenotypic variability and unusual clinical severity of congenital long QT syndrome in a founder population. *Circulation*. 2005;112:2602-2610.

38. Crotti L., Spazzolini C., Schwartz P.J., The common long QT syndrome mutation KCNQ1/A341V causes unusually severe clinical manifestations in patients with different ethnic backgrounds: toward a mutation-specific risk stratification. *Circulation*. 2007;116:2366-2375.
39. Priori S.G., Napolitano C., Schwartz P.J., Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with β -blockers. *JAMA*. 2004;292:1341-1344.
40. Vincent G.M., Schwartz P.J., Denjoy I., High efficacy of beta-blockers in long-QT syndrome type 1: contribution of noncompliance and QT-prolonging drugs to the occurrence of beta-blocker treatment "failures". *Circulation*. 2009;119:215-221.
41. Schwartz P.J., Spazzolini C., Crotti L.; All LQT3 patients need an ICD. True or false?. *Heart Rhythm*. 2009;6:113-120.
42. Wilde A.A., Kaufman E.S., Shimizu W., Sodium channel mutations, risk of cardiac events, and efficacy of beta-blocker therapy in type 3 long QT syndrome (abstr). *Heart Rhythm*. 2012;9:S3
43. Schwartz P.J., Priori S.G., Locati E.H., Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na⁺ channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. *Circulation*. 1995;92:3381-3386.
44. Dumaine R., Wang Q., Keating M.T., Multiple mechanisms of Na⁺ channel-linked long-QT syndrome. *Circ Res*. 1996;78:916-924.
45. Lown B.; Management of patients at high risk of sudden death. *Am Heart J*. 1982;103:689-697.
46. Moss A.J., Zareba W., Schwarz K.Q., Rosero S., McNitt S., Robinson J.L.; Ranolazine shortens repolarization in patients with sustained inward sodium current due to type-3 long-QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:1289-1293.
47. Wang D.W., Crotti L., Shimizu W., Malignant perinatal variant of long QT syndrome caused by a profoundly dysfunctional cardiac sodium channel. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1:370-378.
48. Schwartz P.J.; Cascades or waterfalls, the cataracts of genetic screening are being opened on clinical cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2577-2579.
49. Hofman N., Tan H.L., Alders M., van Langen I.M., Wilde A.A.; Active cascade screening in primary inherited arrhythmia syndromes: does it lead to prophylactic treatment?. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2570-2576.
50. Coumel P., Fidelle J., Lucet V., Catecholaminergic-induced severe ventricular arrhythmias with Adams-Stokes syndrome in children: report of four cases. *Br Heart J*. 1978;40:28-37.
51. Leenhardt A., Lucet V., Denjoy I., Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation*. 1995;91:1512-1519.
52. Hayashi M., Denjoy I., Extramiana F., Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2009;119:2426-2434.
53. Horner J.M., Ackerman M.J.; Ventricular ectopy during treadmill exercise stress testing in the evaluation of long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2008;5:1690-1694.
54. Priori S.G., Napolitano C., Memmi M., Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2002;106:69-74.
55. Tester D.J., Kopplin L.J., Will M.L., Ackerman M.J.; Spectrum and prevalence of cardiac ryanodine receptor (RyR2) mutations in a cohort of unrelated patients referred explicitly for long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*. 2005;2:1099-1105.
56. Priori S.G., Napolitano C., Tiso N., Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2001;103:196-200.

57. Medeiros-Domingo A., Bhuiyan Z.A., Tester D.J., The RYR2-encoded ryanodine receptor/calcium release channel in patients diagnosed previously with either catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia or genotype negative, exercise-induced long QT syndrome: a comprehensive open reading frame mutational analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:2065-2074.
58. Eldar M., Pras E., Lahat H.; A missense mutation in the CASQ2 gene is associated with autosomal-recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia. *Trends Cardiovasc Med.* 2003;13:148-151.
59. Roux-Buisson N., Cacheux M., Fourest-Lieuvin A., Absence of triadin, a protein of the calcium release complex, is responsible for cardiac arrhythmia with sudden death in humans. *Hum Mol Genet.* 2012;21:2759-2767.
60. Nyegaard M., Overgaard M.T., Søndergaard M.T., Mutations in calmodulin cause ventricular tachycardia and sudden cardiac death. *Am J Hum Genet.* 2012;91:703-712.
61. Ackerman M.J., Priori S.G., Willems S., Heart Rhythm Society; European Heart Rhythm Association , HRS/EHRS expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association. *Heart Rhythm.* 2011;8:1308-1339.
62. Tester D.J., Arya P., Will M., Genotypic heterogeneity and phenotypic mimicry among unrelated patients referred for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia genetic testing. *Heart Rhythm.* 2006;3:800-805.
63. Tester D.J., Ackerman M.J.; Genetic testing for potentially lethal, highly treatable inherited cardiomyopathies/channelopathies in clinical practice. *Circulation.* 2011;123:1021-1037.
64. van der Werf C., Nederend I., Hofman N., Familial evaluation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: disease penetrance and expression in cardiac ryanodine receptor mutation-carrying relatives. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5:748-756.
65. Wilde A.A., Bhuiyan Z.A., Crotti L., Left cardiac sympathetic denervation for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *N Engl J Med.* 2008;358:2024-2029.
66. Coleman M.A., Bos J.M., Johnson J.N., Videoscopic left cardiac sympathetic denervation for patients with recurrent ventricular fibrillation/malignant ventricular arrhythmia syndromes besides congenital long QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5:782-788.
67. Watanabe H., Chopra N., Laver D., Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. *Nat Med.* 2009;15:380-383.
68. van der Werf C., Kannankeril P.J., Sacher F., Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:2244-2254.
69. Mohamed U., Gollob M.H., Gow R.M., Krahn A.D.; Sudden cardiac death despite an implantable cardioverter-defibrillator in a young female with catecholaminergic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm.* 2006;3:1486-1489.
70. Pizzale S., Gollob M.H., Gow R., Birnie D.H.; Sudden death in a young man with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19:1319-1321.
71. Bokenkamp R., Wilde A.A., Schalij M.J., Blom N.A.; Flecainide for recurrent malignant ventricular arrhythmias in two siblings with Andersen-Tawil syndrome. *Heart Rhythm.* 2007;4:508-511.
72. Tester D.J., Medeiros-Domingo A., Will M.L., Haglund C.M., Ackerman M.J.; Cardiac channel molecular autopsy: insights from 173 consecutive cases of autopsy-negative sudden unexplained death referred for postmortem genetic testing. *Mayo Clinic Proc.* 2012;87:524-539.
73. Brugada P., Brugada J.; Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:1391-1396.

74. Wilde A.A., Antzelevitch C., Borggrefe M., Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation*. 2002;106:2514-2519.
75. Wilde A.A.M., Postema P.G., Diego J.M., The pathophysiological mechanism underlying Brugada syndrome. Depolarization versus repolarization. Point/counterpoint. *J Mol Cell Cardiol*. 2010;49:543-553.
76. Mizusawa Y., Wilde A.A.; Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:606-616.
77. Crotti L., Marcou C.A., Tester D.J., Spectrum and prevalence of mutations involving BrS1- through BrS12-susceptibility genes in a cohort of unrelated patients referred for Brugada syndrome genetic testing: implications for genetic testing. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1410-1418.
78. Kapplinger J.D., Tester D.J., Alders M., An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*. 2010;7:33-46.
79. Probst V., Wilde A.A., Barc J., SCN5A mutations and the role of genetic background in the pathophysiology of Brugada syndrome. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2:552-557.
80. Smits J.P.P., Eckardt L., Probst V., Genotype-phenotype relationship in Brugada syndrome; electrocardiographic features differentiate SCN5A-related patients from non SCN5A related patients. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:350-356.
81. Gehi A.K., Duong T.D., Metz L.D., Gomes J.A., Mehta D.; Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:577-583.
82. Meregalli P.G., Tan H.L., Probst V., Type of SCN5A mutation determines clinical severity and degree of conduction slowing in loss-of-function sodium channelopathies. *Heart Rhythm*. 2009;6:341-348.
83. Antzelevitch C., Pollevick G.D., Cordeiro J.M., 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;115:442-449.
84. Postema P.G., Wolpert C., Amin A.S., Drugs and Brugada syndrome patients: review of the literature, recommendations, and an up-to-date website (www.brugadadrugs.org). *Heart Rhythm*. 2009;6:1335-1341.
85. Chang C.C., Acharfi S., Wu M.H., A novel SCN5A mutation manifests as a malignant form of long QT syndrome with perinatal onset of tachycardia/bradycardia. *Cardiovasc Res*. 2004;64:268-278.
86. Bankston J.R., Yue M., Chung W., A novel and lethal de novo LQT-3 mutation in a newborn with distinct molecular pharmacology and therapeutic response. *PLoS One*. 2007;2:e
87. Tester D.J., Will M.L., Haglund C.M., Ackerman M.J.; Compendium of cardiac channel mutations in 541 consecutive unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*. 2005;2:507-517.
88. Schwartz M.K.; Genetic testing and the clinical laboratory improvement amendments of 1988: present and future. *Clin Chem*. 1999;45:739-745.
89. PubMedAckerman M.J., Splawski I., Makielski J.C., Spectrum and prevalence of cardiac sodium channel variants among black, white, Asian, and Hispanic individuals: implications for arrhythmogenic susceptibility and Brugada/long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*. 2004;1:600-607.
90. Kapplinger J.D., Tester D.J., Salisbury B.A., Spectrum and prevalence of mutations from the first 2,500 consecutive unrelated patients referred for the FAMILION long QT syndrome genetic test. *Heart Rhythm*. 2009;6:1297-1303.
91. Kapa S., Tester D.J., Salisbury B.A., Genetic testing for long-QT syndrome: distinguishing pathogenic mutations from benign variants. *Circulation*. 2009;120:1752-1760.
92. Crotti L., Lewandowska M.A., Schwartz P.J., A KCNH2 branch point mutation causing aberrant splicing contributes to an explanation of genotype-negative long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2009;6:212-218.

93. Tester D.J., Benton A.J., Train L., Deal B., Baudhuin L.M., Ackerman M.J.; Prevalence and spectrum of large deletions or duplications in the major long QT syndrome-susceptibility genes and implications for long QT syndrome genetic testing. *Am J Cardiol.* 2010;106:1124-1128.
94. Eddy C.A., MacCormick J.M., Chung S.K., Identification of large gene deletions and duplications in KCNQ1 and KCNH2 in patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm.* 2008;5:1275-1281.
95. Koopmann T.T., Alders M., Jongbloed R.J., Long QT syndrome caused by a large duplication in the KCNH2 (HERG) gene undetectable by current polymerase chain reaction-based exon-scanning methodologies. *Heart Rhythm.* 2006;3:52-55.
96. Medlock M.M., Tester D.J., Will M.L., Bos J.M., Ackerman M.J.; Repeat long QT syndrome genetic testing of phenotype-positive cases: prevalence and etiology of detection misses. *Heart Rhythm.* 2012;9:1977-1982.
97. Brink P.A., Crotti L., Corfield V., Phenotypic variability and unusual clinical severity of congenital long-QT syndrome in a founder population. *Circulation.* 2005;112:2602-2610.
98. Schwartz P.J., Priori S.G., Napolitano C.; How really rare are rare diseases? The intriguing case of independent compound mutations in the long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14:1120-1121.
99. Westenskow P., Splawski I., Timothy K.W., Keating M.T., Sanguinetti M.C.; Compound mutations: a common cause of severe long-QT syndrome. *Circulation.* 2004;109:1834-1841.1
100. Schwartz P.J., Vanoli E., Crotti L., Neural control of heart rate is an arrhythmia risk modifier in long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:920-929.1
101. Fodstad H., Swan H., Laitinen P., Four potassium channel mutations account for 73% of the genetic spectrum underlying long-QT syndrome (LQTS) and provide evidence for a strong founder effect in Finland. *Ann Med.* 2004;36:53-63.1
102. Crotti L., Monti M.C., Insolia R., NOS1AP is a genetic modifier of the long-QT syndrome. *Circulation.* 2009;120:1657-1663.1
103. Tomas M., Napolitano C., De Giuli L., Polymorphisms in the NOS1AP gene modulate QT interval duration and risk of arrhythmias in the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2745-2752.1
104. Amin A.S., Giudicessi J.R., Tijssen A.J., Variants in the 3' untranslated region of the KCNQ1-encoded Kv7.1 potassium channel modify disease severity in patients with type 1 long QT syndrome in an allele-specific manner. *Eur Heart J.* 2012;33:714-723.1
105. Nishio Y., Makiyama T., Itoh H., D85N, a KCNE1 polymorphism, is a disease-causing gene variant in long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:812-819.1
106. Kääh S., Crawford D.C., Sinner M.F., A large candidate gene survey identifies the KCNE1 D85N polymorphism as a possible modulator of drug-induced torsades de pointes. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012;5:91-99.1
107. Refsgaard L., Holst A.G., Sadjadieh G., Haunso S., Nielsen J.B., Olesen M.S.; High prevalence of genetic variants previously associated with LQT syndrome in new exome data. *Eur J Hum Genet.* 2012;20:905-908.

Table 1 1993 to 2012 LQTS Diagnostic Criteria

			Points
ECG findings*			
A	QTc†	≥480 ms	3
		460–479 ms	2
		450–459 (male) ms	1
B	QTc† fourth minute of recovery from exercise stress test	≥480 ms	1
C	TdP‡		2
D	T-wave alternans		1
E	Notched T-wave in 3 leads		1
F	Low heart rate for age§		0.5
Clinical history			
A	Syncope‡	with stress	2
		without stress	1
B	Congenital deafness		0.5
Family history			
A	Family members with definite LQTS		1
B	Unexplained SCD at age <30 yrs among immediate family members		0.5

Score: ≤1 point: low probability of LQTS. 1.5 to 3 points: intermediate probability of LQTS. ≥3.5 points high probability. *In the absence of medications or disorders known to affect these ECG features. †QTc calculated by Bazett's formula where $QTc = QT/\sqrt{RR}$. ‡Mutually exclusive. §Resting heart rate below the second percentile for age. ||The same family member cannot be counted in A and B. With permission from Schwartz et al (6).

ECG = electrocardiography; LQTS = long QT syndrome; SCD = sudden cardiac death; TdP = torsade de pointes.

Table 2 Molecular Basis of Cardiac Channelopathies

Gene	Locus	Protein
LQTS		
Major LQTS genes		
<i>KCNQ1</i> (LQT1)	11p15.5	I _{Ks} potassium channel alpha subunit (KVLQT1, K _v 7.1)
<i>KCNH2</i> (LQT2)	7q35-36	I _{Kr} potassium channel alpha subunit (HERG, K _v 11.1)
<i>SCN5A</i> (LQT3)	3p21-p24	Cardiac sodium channel alpha subunit (Na _v 1.5)
Minor LQTS genes (listed alphabetically)		
<i>AKAP9</i>	7q21-q22	Yotiao
<i>CACNA1C</i>	12p13.3	Voltage gated L-type calcium channel (Ca _v 1.2)
<i>CALM1</i>	14q32.11	Calmodulin 1
<i>CALM2</i>	2p21.3-p21.1	Calmodulin 2
<i>CAV3</i>	3p25	Caveolin-3
<i>KCNE1</i>	21q22.1	Potassium channel beta subunit (MinK)
<i>KCNE2</i>	21q22.1	Potassium channel beta subunit (MiRP1)
<i>KCNJ5</i>	11q24.3	Kir3.4 subunit of I _{KACH} channel
<i>SCN4B</i>	11q23.3	Sodium channel beta 4 subunit
<i>SNTA1</i>	20q11.2	Syntrophin-alpha 1
Andersen-Tawil Syndrome		
<i>KCNJ2</i> (ATS1)	17q23	I _{K1} potassium channel (Kir2.1)
Ankyrin-B Syndrome		
<i>ANKB</i>	4q25-q27	Ankyrin B
Timothy Syndrome		
<i>CACNA1C</i> (TS)	12p13.3	Voltage gated L-type calcium channel (Ca _v 1.2)
Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia		
<i>RYR2</i> (CPVT1)	1q42.1-q43	Ryanodine receptor 2
<i>CASQ2</i> (CPVT2)	1p13.3	Calsequestrin 2
<i>KCNJ2</i> (CPVT3)	17q23	I _{K1} potassium channel (Kir2.1)
<i>CALM1</i>	14q32.11	Calmodulin 1
<i>TRDN</i>	6q22.31	Triadin
Brugada Syndrome		
<i>SCN5A</i> (BrS1)	3p21-p24	Cardiac sodium channel alpha subunit (Na _v 1.5)
Minor BrS genes (listed alphabetically)		
<i>CACNA1C</i>	2p13.3	Voltage gated L-type calcium channel (Ca _v 1.2)
<i>CACNA2D1</i>	7q21-q22	Voltage gated L-type calcium channel 2 delta 1 subunit
<i>CACNB2</i>	10p12	Voltage gated L-type calcium channel beta 2 subunit
<i>DLG1</i>	3q29	Synapse-associated protein 97
<i>GPD1L</i>	3p22.3	Glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1-like
<i>HCN4</i>	15q24.1	Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel 4
<i>KCND3</i>	1p13.2	Voltage-gated potassium channel (I _{to}) subunit Kv4.3
<i>KCNE3</i>	11q13.4	Potassium channel beta subunit 3 (MiRP2)
<i>KCNE5</i>	Xq22.3	Potassium channel beta subunit 5
<i>KCNJ8</i>	12p12.1	Inward rectifier K(+) channel Kir6.1
<i>MOG1</i>	17p13.1	RAN guanine nucleotide release factor 1
<i>SCN1B</i>	19q13	Sodium channel beta 1
<i>SCN3B</i>	11q24.1	Sodium channel beta 3
<i>SLMAP</i>	3p14.3	Sarcolemma-associated protein

BrS = Brugada syndrome; LQTS = long QT syndrome.

Genotype and Triggers for Life-Threatening Events (Cardiac Arrest or SCD) in 110 LQTS Patients

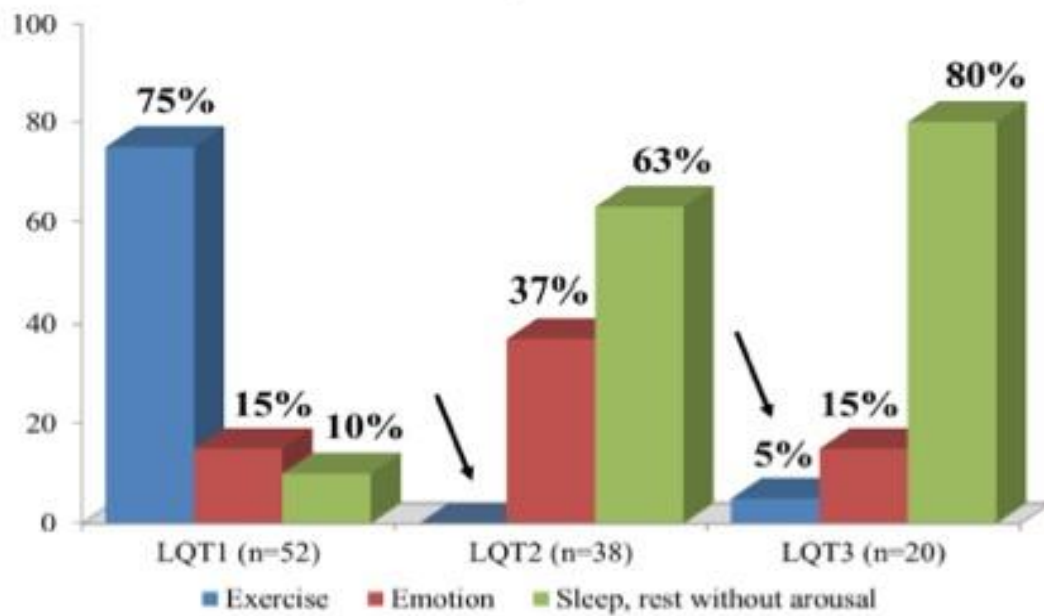


Figure 1

Triggers for Fatal Cardiac Events in Patients With LQT1, LQT2, and LQT3

Arrows point out the rare occurrence of these events during sympathetic activation in patients without mutations affecting the I_{Ks} current. Modified with permission from Schwartz et al. (31). LQTS = long QT syndrome; SCD = sudden cardiac death.