

Descripción de dos familias con síndrome de QT largo

Description of 2 families with long QT syndrome

Lilian Torres-Tobar^{1*}, Alejandro Olaya², Jennifer Cifuentes¹ y Juan S. Acosta¹

¹Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Hospital de San José; ²Departamento de Cardiología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Hospital de San José. Bogotá, Colombia

Resumen

El síndrome de QT largo representa un grupo de desórdenes electrofisiológicos cardiacos, caracterizados por la prolongación del intervalo QT, que se asocian a muerte súbita, taquicardias ventriculares y síncope. Se presenta el caso de dos familias con la descripción clínica de los afectados, el estudio genético y el respectivo manejo, y se hace una breve actualización de la literatura sobre el síndrome de QT largo.

Palabras clave: Síndrome QT largo (SQTL). Muerte súbita. Síncope. Taquicardias ventriculares.

Abstract

Long QT syndrome represents a group of electrophysiologic disorders characterized by a prolongation in the QT interval that are associated with sudden death, ventricular tachycardia and syncope. We present 2 families describing the clinical presentation, the genetic study and their respective treatment also there is a brief review about long QT syndrome.

Key words: Long QT syndrome (LQTS). Sudden death. Syncope. Ventricular tachycardia.

Introducción

El síndrome de QT largo representa un grupo de desórdenes electrofisiológicos cardiacos caracterizados por la prolongación del QT y por las anomalías en la onda T en el electrocardiograma. De acuerdo con la Sociedad Europea de Cardiología, una prolongación del QT es un intervalo mayor de 480 ms tanto en hombres como en mujeres¹. El síndrome de QT largo se presenta, en su mayoría, en pacientes jóvenes, y se asocia a síncope, arritmias ventriculares, taquicardia de puntas torcidas y muerte súbita². A continuación se presentan los casos de dos familias colombianas con varios miembros

con síndrome de QT largo, estudio genético completo y presentaciones clínicas diferentes.

Casos

Familia 1

Mujer de 38 años, con episodios de síncope desde la niñez y antecedente familiar de hija y hermana con los mismos síntomas. Se realizan estudios por cardiología, en los que se evidencian Holter de ritmo en sinusual, con extrasístoles ventriculares aisladas. Ecocardiograma TT (transtorácico) con FEVI (fracción

Correspondencia:

*Lilian Torres Tobar

E-mail: latorres@fucsalud.edu.co

0120-5633 / © 2020 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 21-05-2019

Fecha de aceptación: 30-06-2020

DOI: 10.24875/RCCAR.M21000013

Disponible en internet: 19-03-2021

Rev Colomb Cardiol. 2021;28(1):80-85

www.rccardiologia.com

de eyección del ventrículo izquierdo) 68%, sin alteraciones estructurales. Mesa basculante positiva para síncope neurocardiogénico, electrocardiograma con QTc prolongado, valorada por Electrofisiología con evidencia de QT largo (569 ms); se descartan causas adquiridas de prolongación de QT. No tomaba ningún medicamento al momento de los estudios. En el análisis genético se identificó variante c.1319dup en heterocigosis en el gen KCNH2, probablemente patogénica, por lo que implantan cardiodesfibrilador (CDI) e inician manejo con betabloqueador (propranolol). Su hija con síncope desde los 6 años, QTc >500 ms, también heterocigota para la mutación c.1319dup con CDI y manejo con metoprolol succinato. En cuanto a su hermana, no se realiza análisis molecular, presenta episodio de muerte súbita abortada y posterior a este se documenta QTc en 600 ms y requiere implante de dispositivo y tratamiento coadyuvante con propranolol (Fig. 1).

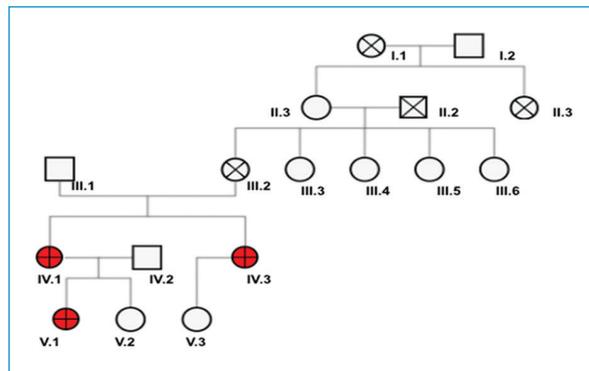


Figura 1. Árbol genealógico de la familia 1.

Familia 2

Paciente femenina de 18 años, quien consulta por episodios de presíncope, de características vasovagales de manera repetitiva, no tenía ningún antecedente patológico. El electrocardiograma evidencia QTc en 494 ms, en tanto que el ecocardiograma TT no muestra enfermedad estructural. El análisis genético de análisis genético, en el cual se identifican las variantes ANK2 (c.7636 G>C) y DSP (c.1140+6T>C), por lo que se le implanta monitor de eventos, el cual no ha arrojado ningún resultado patológico hasta el momento. Tiene un primo, quien presentó una arritmia auricular, llevada a ablación; sin embargo, no se ha realizado estudio molecular (Fig. 2).

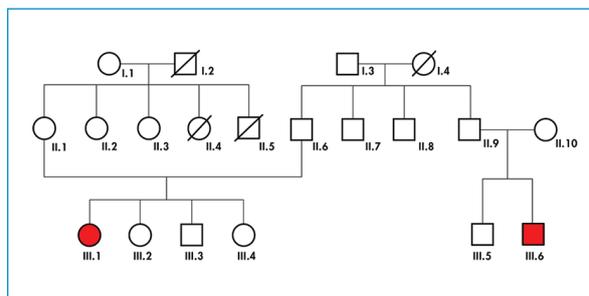


Figura 2. Árbol genealógico familia 2.

La taquiarritmia ventricular que predispone a los eventos cardiacos del síndrome de QT largo es la torsión de puntas, un tipo curioso de taquicardia ventricular que muchas veces es autolimitado y que puede producir síncope, pero que también puede desencadenar en fibrilación ventricular y causar paro cardiaco o muerte súbita.

Se han encontrado hasta 15 subtipos de síndrome de QT largo congénito, cada uno asociado a una mutación en un gen diferente. Más de un 85% de los pacientes con síndrome de QT largo se encuentran entre los subtipos 1, 2 y 3. En su mayoría tienen un patrón de herencia autosómico dominante, también conocido como síndrome Romano-Ward⁴.

La prolongación del QT puede ser causada por muchas condiciones, entre las que se incluyen alteraciones hidroelectrolíticas, medicamentos, cardiopatía estructural, miocarditis, hipertrofia ventricular y anomalías del QRS, por lo que una evaluación detallada para excluir estas causas debe realizarse para considerar el diagnóstico de síndrome de QT largo^{5,6}.

Uno de los siguientes tres criterios se requieren para realizar el diagnóstico de síndrome de QT largo.

Discusión

El síndrome de QT largo hereditario se caracteriza por la disfunción de varios canales iónicos que resulta en una repolarización miocárdica anormal con una prolongación del potencial de acción. Las prolongaciones de las duraciones del potencial de acción pueden ser causadas por una disminución de la repolarización y una reducción de la función de los canales de potasio (IKs o IKr) o una persistencia de la entrada de sodio que se extiende a la fase de meseta por un aumento de la función de los canales de Na (INa). Lo anterior predispone a los miocitos a despolarizaciones tempranas o despolarizaciones tardías por la misma prolongación de la duración del potencial de acción³.

Tabla 1. Descripción molecular de los casos afectados

		Gen	Variación	Significado	Muerte súbita/síncope	CDI
Familia 1	Caso 1	KCNH2	c.1319dup	Variante patogénica	Si	Si
	Caso 2	KCNH2	c.1319dup	Variante patogénica	Si	Si
Familia 2	Caso 1	ANK2 DSP	c.7636G>C c.1140+6T>C	Significado desconocido/ probablemente benigna	No	No

- Un puntaje de Schwartz (Tabla 1) de al menos 3.5 en ausencia de causas secundarias de prolongación del QT.
- Un QTc entre 480 - 500 ms en un ECG de 12 derivaciones en ausencia de causas secundarias de prolongación del QT.
- Presencia de variante genética patogénica para síndrome de QT largo independiente del QTc. Este estudio se puede solicitar utilizando múltiples paneles genéticos disponibles en nuestro país, con el código CUPS 908412 equivalente al diagnóstico molecular de enfermedades, se pueden solicitar estos paneles.

Para realizar el análisis molecular del caso índice, en Colombia, podemos contar con la secuenciación del exoma/genoma⁷, secuenciación de un panel de genes o un gen individual, el exoma trío, o PCR (Reacción en cadena de la polimerasa) y secuencia del fragmento donde se encuentra la mutación⁸. Como las enfermedades cardiovasculares no son enfermedades clásicas mendelianas, y varias son poligénicas, es difícil tomar una decisión sobre cual gen estudiar, por lo no se recomienda la realización de secuenciación de un solo gen⁸, los paneles de genes o la secuenciación del exoma son opciones válidas, útiles⁹. Si ya se tiene el diagnóstico molecular en el caso índice, se puede utilizar la PCR de la mutación en los familiares de primer grado o con sospecha de estar afectados.

Es importante la adecuada interpretación, ya que cada prueba conlleva un grado de incertidumbre sobre si una condición se desarrollará, cuándo se desarrollará y qué tan grave será¹⁰.

En cuanto al tratamiento, los Betabloqueadores son la terapia de primera línea en pacientes con síndrome de QT largo sintomáticos¹¹. El agente más estudiado y efectivo es el propanolol (dosis de 2 a 3 mg/kg/día) y el Metoprolol es definitivamente el menos efectivo por lo que no se recomienda para el tratamiento de síndrome de QT largo¹². El nadolol también se utiliza con frecuencia por tener una vida media más larga (dosis 1 a 1.5 mg/kg día) y podría incluso llegar a ser más efectivo que

el propanolol¹³. La otra terapia importante para el Síndrome de QT Largo incluye el implante de un cardiodesfibrilador (CDI) en pacientes con antecedente de muerte súbita, con persistencia de síncope en terapia médica o con una mutación de alto riesgo¹⁴. La denervación simpática cardíaca izquierda (DSCI) es una opción efectiva y simple pero poco utilizada en el tratamiento de arritmias cardíacas hereditarias, esta intervención impacta en la calidad de vida de los pacientes con síndrome de QT largo sin embargo no impacta en la mortalidad como si lo hace el implante de CDI¹⁵.

A la familia del primer caso se le realizó secuenciación de nueva generación, para regiones codificantes y los sitios de *splicing* de 12 genes conocidos asociados a síndrome de QT largo: KCNQ1, KCNH2, SCN5A, ANK2, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, CACNA1C, CAV3, SCN4B, AKAP9, SNTA1. Siendo positiva para la variante c.1319dupC en heterocigosis en el gen KCNH2. Este gen (KCNH2), localizado en el cromosoma 7q6.1, codifica la subunidad α del canal de potasio IKr; la disfunción de este canal disminuye la corriente saliente de potasio durante la fase 3 del potencial de acción, prolongando su duración¹⁶. Se asocia a síndrome de QT largo tipo 2, con características de mal pronóstico como síncope y muerte súbita^{17,18}.

En la base de datos HGMD (The Human Gene Mutation Database <http://www.hgmd.cf.ac.uk/>)¹⁹ y en Broad Institute ExAC database <http://exac.broadinstitute.org>²⁰, esta mutación no ha sido reportada, sin embargo, en ClinVar cumple condiciones de ser una variante patogénica^{21,22}. Esta variante produce un codón de parada prematuro, dando origen a una proteína KCNH2 truncada en aminoácido 441 (p.Pro441Alafs*78), por lo que es muy probablemente patogénica, debido a que este aminoácido se encuentra en el bucle extracelular del receptor entre los dominios S1 y S2, con pérdida de múltiples regiones posterior a la mutación.

Mutaciones similares se han reportado en una posición similar, como el c.1280A>C que causa una proteína truncada en el aminoácido p.Y427S*, debido a un

codón de parada, este hallazgo, en un paciente heterocigótico, corresponde a un fenotipo dominante de muerte súbita cardíaca de un síndrome de QT largo tipo 2²³.

En la posición c. 1319 C>T, p.P440L*, una mutación *missense*, desencadenó en un paciente un Síndrome de QT largo²⁴. Una mutación en la posición del aminoácido E444D del gen KCNH2, en una familia de China, desarrolló Síndrome de QT largo tipo 2, caracterizado por QTc > 500 ms, síncope y torsade de puntas²⁵. Por lo anterior es posible afirmar que las alteraciones cerca al aminoácido 441 presentan desenlaces clínicos de mal pronóstico. Y, si el paciente tiene más de una mutación en el KCNH2 es posible que empeore el pronóstico²⁶. En un estudio publicado por Mullally et al. en el 2013, se documenta que los pacientes con más de una mutación, presentaban un QTc más largo, y presentaron más posibilidad de desarrollar eventos cardíacos potencialmente mortales 23% vs. 11%, con una p 0.031²⁷.

En el segundo caso, se realiza un exoma dirigido con objeto de identificar las variantes en 74 genes, identificando variantes en el gen ANK2 c.7636 G>C (p.Val2546Leu) y DSP (c.1140+6T>C *splicing*).

El gen ANK2, localizado en el cromosoma 4q25-q26, codifica una de las proteínas de la familia de la anquirina, que tiene como función unir las proteínas integrales de la membrana al citoesqueleto subyacente de la espectrina y la actina, participa en funciones como: motilidad celular, activación, proliferación y mantenimiento de la membrana celular²⁸. Hay 127 mutaciones tipo *missense/nonsense* descritas en la base de datos HGMD, la mayoría asociadas a Síndrome de QT largo tipo 4, la variante identificada en la paciente de la familia 2 c.7636 G>C (p.Val2546Leu), no ha sido reportada previamente^{19,20}. Esta variante, que altera la secuencia de aminoácidos, no modifica la longitud del péptido, las características, ni la función de la proteína, se trata de una variante de cambio de sentido, sin asociación a un fenotipo específico, por lo que, *in silico* es catalogada como benigna²⁹.

En ClinVar encontramos una variante en la posición c.7620C>A, la cual también es informada como benigna, sin datos clínicos³⁰. Así mismo la variante c.7650T>G (p.Val2550=) que se ubica corriente debajo de la posición 7636 no muestra asociación fenotípica y es probablemente benigna³¹.

El gen DSP, localizado en el cromosoma 6p24.3, codifica para la proteína desmoplaquina componente crítico del desmosoma del músculo cardíaco, que funciona para mantener la integridad estructural con las

células adyacentes, se han descrito 11.129 variantes en ClinVar, principalmente relacionadas con displasias ectodérmicas, epidermólisis, y en el sistema cardiovascular asociadas a cardiopatía dilatada y displasia arritmogénica de ventrículo derecho³², la variante de *splicing* identificada en heterocigosis en la muestra ha sido previamente documentada en la base de datos ClinVar presentando conflicto de interpretación entre variante probablemente benigna y variante de significado incierto²¹, al buscarla en otra base de datos, como PolyPhen se cumple con criterios de variante benigna²⁹. Se observa que esta paciente ha presentado presíncopes, y no ha tenido eventos de síncope, arritmias ventriculares o muerte súbita. Por lo que, en este caso, el análisis molecular no explica los síntomas, ni la prolongación del QT. Se podría ampliar el número de genes para secuenciación o buscar un efecto aditivo entre las dos variantes que me prolonguen el QTc, sin causar eventos cardiovasculares mayores.

Podemos ver con estos casos, las diferencias en cuanto a la presentación clínica de esta enfermedad (síncope, presíncope o muerte súbita) y la importancia del diagnóstico genético para el pronóstico. Encontrando que una mutación en el gen KCNH2 tiene peor pronóstico^{17,27}. Además, dos pacientes portadores de mutaciones solo presentaban presíncope y uno con test de mesa basculante positivo, haciendo énfasis en que así no se encuentre entre los criterios diagnósticos debemos revisar cuidadosamente el QT en los pacientes que manifiesten este síntoma, tanto en el electrocardiograma, en el estudio de Holter y en la mesa basculante. En un estudio de 68 pacientes con síndrome de QT largo, se realizó medición del QT antes y después de la bipedestación, y se documentó durante la taquicardia máxima, el intervalo QT corregido aumentó en 50 +/- 30 ms en el grupo de control y en 89 +/- 47 ms en el grupo LQTS (p <0,001). Las curvas características del receptor mostraron que la prueba agrega valor de diagnóstico. Por lo que se comprueba que los pacientes tienen mala adaptación a los cambios bruscos de frecuencia cardíaca³³.

Los corazones de todos los casos índice eran estructuralmente sanos en el Ecocardiograma TT y la terapia con CDI y Betabloqueadores, los cuales actúan disminuyendo el intervalo QT, han mejorado el pronóstico y la sobrevida de todos.

El tratamiento y seguimiento de estas familias, debe ser llevado por un cardiólogo especialista en canalopatías y miocardiopatías hereditarias, junto con la ayuda de un genetista, dada la penetrancia incompleta,

Tabla 2. Puntuación de Schwartz

	Puntos
Hallazgos electrocardiográficos	
QTc (ms) reposo	
> 480 ms	3
460-479 ms	2
450 - 459 ms (hombres)	1
QTc a los 4 minutos de recuperación en prueba de esfuerzo	1
Torsión de puntas	2
Alternancia de onda T	1
Onda T mellada en 3 derivaciones	1
Frecuencia cardíaca baja para la edad	0.5
Historia clínica	
Síncope	
Con estrés	2
Sin estrés	1
Sordera congénita	0.5
Historia familiar	
Familiar con diagnóstico definitivo de síndrome de QT largo	1
Muerte súbita inexplicada en un familiar de primer grado < 30 años	0.5

< 1 punto baja probabilidad de síndrome de QT largo. 1-3 puntos probabilidad intermedia para síndrome de QT largo. ≥ 3.5 alta probabilidad de síndrome de QT largo. Adaptado de Ku CS, et al.⁶

expresividad variable y la difícil interpretación de los resultados³⁴. La asesoría genética es importante para la adecuada obtención de antecedentes familiares, la correcta elaboración de un árbol genealógico, entender la enfermedad genética, afrontarla, comprender el modo de herencia, consecuencias en la descendencia y tomar medidas al respecto³⁵.

Fortalezas y limitaciones del estudio

En este artículo queremos resaltar la importancia de la elección del análisis molecular que vamos a utilizar, de la adecuada interpretación de las pruebas genéticas y todas las herramientas en las que nos podemos apoyar para el tratamiento y la asesoría de los pacientes, debido a que en ocasiones esto es desconocido para los cardiólogos.

Como limitaciones es claro que tenemos una muestra pequeña y que el seguimiento de los pacientes no ha sido a largo plazo.

Conclusión

El síndrome de QT largo congénito es una patología compleja, sus modos de presentación son potencialmente fatales y el proceso diagnóstico completo es largo y en nuestro país difícil de realizar y de interpretar. Es importante conocer cuando es necesario el estudio genético y los diferentes métodos diagnósticos aptos para cada caso, ya que es diferente cuando el paciente es el primer caso en la familia o cuando ya se cuenta con un familiar que tiene una mutación identificada y éste es asintomático, como lo vimos en los casos presentados. Es por esto, que la asesoría genética juega un papel muy importante en el acompañamiento de estos casos, debido a que analizan e identifican las variantes genéticas que afectan la función de las proteínas y su intervención tiene un impacto directo en el tratamiento de los pacientes y sus familiares.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Doctora Diana Rivera y a los pacientes que permitieron publicar sus casos.

Financiamiento

Los autores declaran que no existe financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el

artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de pacientes con arritmias ventriculares y prevención de la muerte súbita cardiaca. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(2):176-e1.
- Shimizu W. Update of diagnosis and management of inherited cardiac arrhythmias. *Circ J.* 2013;CJ-13.
- Bohnen MS, Peng G, Robey SH, Terrenoire C, Iyer V, Sampson KJ, et al. Molecular pathophysiology of congenital long QT syndrome. *Physiol Rev.* 2016;97(1):89-134.
- Karhunen P, Luomanmäki K, Heikkilä J, Eisalo A. Syncope and QT prolongation without deafness: the Romano-Ward syndrome. *Am Heart J.* 1970;80(6):820-3.
- Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long-QT syndrome: from genetics to management. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2012;5(4):868-77.
- Schwartz PJ, Crotti L. QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome. *Circulation.* 2011; 124:2181-4.
- Ku CS, Naidoo N, Pawitan Y. Revisiting mendelian disorders through exome sequencing. *Hum Genet.* 2011;129(4):351-70.
- Gallo JE. Actualidad de la genómica clínica en el área cardiovascular en Colombia. *Rev Colomb Cardiol.* 2017;24(1):1-2.
- Burgos M, Arenas A, Cabrera R. Semiconductor whole exome sequencing for the identification of genetic variants in colombian patients clinically diagnosed with long qt syndrome. *Mol Diagn Ther.* 2016;20(4):353-62.
- Evans JP, Skrzynia C, Burke W. The complexities of predictive genetic testing. *BMJ [Internet].* 2001 Apr 28;322(7293):1052-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11325775>.
- Crotti L, Celano G, Dagradi F, Schwartz PJ. Congenital long QT syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:18.
- Chockalingam P, Crotti L, Girardengo G, Johnson JN, Harris KM, Van Der Heijden JF, et al. Not all beta-blockers are equal in the management of long QT syndrome types 1 and 2: higher recurrence of events under metoprolol. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(20):2092-9.
- Ackerman MJ, Priori SG, Dubin AM, Kowey P, Linker NJ, Slotwiner D, et al. Beta-blocker therapy for long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Are all beta-blockers equivalent? *Heart Rhythm.* 2017;14(1):e41-4.
- Steinberg C. Diagnosis and clinical management of long-QT syndrome. *Curr Opin Cardiol.* 2018;33(1):31-41.
- Cho Y. Left cardiac sympathetic denervation: An important treatment option for patients with hereditary ventricular arrhythmias. *J Arrhythmia [Internet].* 2015/10/29. 2016;32(5):340-3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27761156>.
- Medeiros-Domingo A, Iturralde-Torres P, Ackerman MJ. Clinical and genetic characteristics of long QT syndrome. *Rev Esp Cardiol. (English Ed.)* 2007;60(7):739-52.
- Etheridge SP, Asaki SY, Niu MC-I. A personalized approach to long QT syndrome. *Curr Opin Cardiol.* 2019;34(1):46-56.
- Tuveng JM, Berling B-M, Bunford G, Vanoye CG, Welch RC, Leren TP, et al. Long QT syndrome KCNH2 mutation with sequential fetal and maternal sudden death. *Forensic Sci Med Pathol.* 2018;14(3):367-71.
- Stenson PD, Ball EV, Mort M, Phillips AD, Shiel JA, Thomas NST, et al. Human gene mutation database (HGMD®): 2003 update. *Hum Mutat.* 2003;21(6):577-81.
- Broad Institute ExAC database. Web site: <http://exac.broadinstitute.org> [Internet]. [cited 2019 May 6]. Disponible en: <http://exac.broadinstitute.org/about>.
- ClinVar @ www.ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. [cited 2019 May 6]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>.
- Database resources of the National Center for Biotechnology Information. *Nucleic Acids Res.* 2013;41(Database issue):D8-20.
- Tester DJ, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Compendium of cardiac channel mutations in 541 consecutive unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm.* 2005;2(5):507-17.
- Kapplinger JD, Tester DJ, Salisbury BA, Carr JL, Harris-Kerr C, Pollevick GD, et al. Spectrum and prevalence of mutations from the first 2,500 consecutive unrelated patients referred for the FAMILION long QT syndrome genetic test. *Hear Rhythm.* 2009;6(9):1297-303.
- Liu W, Yang J, Hu D, Kang C, Li C, Zhang S, et al. KCNQ1 and KCNH2 Mutations associated with long QT syndrome in a chinese population. *Hum Mutat.* 2002;20(6):475-6.
- Fujii Y, Matsumoto Y, Hayashi K, Ding W-G, Tomita Y, Fukumoto D, et al. Contribution of a KCNH2 variant in genotyped long QT syndrome: Romano-Ward syndrome under double mutations and acquired long QT syndrome under heterozygote. *J Cardiol.* 2017;70(1):74-9.
- Mullaly J, Goldenberg I, Moss AJ, Lopes CM, Ackerman MJ, Zareba W, et al. Risk of life-threatening cardiac events among patients with long QT syndrome and multiple mutations. *Hear Rhythm.* 2013;10(3):378-82.
- Hashemi SM, Hund TJ, Mohler PJ. Cardiac ankyrins in health and disease. *J Mol Cell Cardiol.* 2009;47(2):203-9.
- PolyPhen-2. Website: @ genetics.bwh.harvard.edu. 06/05/2019 [Internet]. [cited 2019 May 6]. Disponible en: <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>.
- ClinVar P. Pubmed, Clinvar. Web site: 49f592 @ www.ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. 2017 [cited 2019 May 6]. p. 1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/507260/#summary-evidence>.
- Pubmed C. ClinVar @ www.ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. 2016 [cited 2019 May 6]. p. 1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/413975/#clinical-assertions>.
- Castelletti S, Vischer AS, Syrris P, Crotti L, Spazzolini C, Ghidoni A, et al. Desmoplakin missense and non-missense mutations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Genotype-phenotype correlation. *Int J Cardiol.* 2017;249:268-73.
- Viskin S, Postema PG, Bhuiyan ZA, Rosso R, Kalman JM, Vohra JK, et al. The response of the QT interval to the brief tachycardia provoked by standing: a bedside test for diagnosing long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol [Internet].* 2010/01/29. 2010 May 4;55(18):1955-61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20116193>.
- Tester DJ, Ackerman MJ. Genetic testing for potentially lethal, highly treatable inherited cardiomyopathies/channelopathies in clinical practice. *Circulation.* 2011;123(9):1021-37.
- Cowan J, Morales A, Dagua J, Hershberger RE. Genetic testing and genetic counseling in cardiovascular genetic medicine: overview and preliminary recommendations. *Congest Heart Fail.* 2008;14(2):97-105.