

Zbigniew Krenc<sup>1,2</sup>

## Elektrokardiograficzne manifestacje chorób serca uwarunkowanych genetycznie – punkt widzenia kardiologa sportowego.

### Część 2. Choroby kanałów jonowych

#### Electrocardiographic manifestations of inherited heart diseases – a sports cardiologist's point of view. Part 2. Ion channel diseases

<sup>1</sup> Pracownia Kardiologii Sportowej przy Klinice Pediatrii, Kardiologii Prewencyjnej i Immunologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska.

Kierownik Pracowni: dr n. med. Zbigniew Krenc, Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Zeman

<sup>2</sup> Klinika Pediatrii, Immunologii i Nefrologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź, Polska. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Zeman

Adres do korespondencji: Dr n. med. Zbigniew Krenc, Klinika Pediatrii, Kardiologii Prewencyjnej i Immunologii Wieku Rozwojowego UM, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, tel.: +48 504 221 512, e-mail: zbigniew.krenc@umed.lodz.pl

<sup>1</sup> Laboratory of Sports Cardiology at the Department of Paediatrics, Preventive Cardiology and Immunology of Developmental Age, Medical University of Łódź, Poland.

Head of the Laboratory: Zbigniew Krenc, MD, PhD, Head of the Department: Professor Krzysztof Zeman, MD, PhD

<sup>2</sup> Department of Paediatrics, Immunology and Nephrology, Polish Mother's Memorial Hospital – Research Institute, Łódź, Poland. Head of the Department: Professor Krzysztof Zeman, MD, PhD

Correspondence: Zbigniew Krenc, MD, PhD, Department of Paediatrics, Preventive Cardiology and Immunology of Developmental Age, Medical University, Institute of the Polish Mother's Health Centre, Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, Poland, tel.: +48 504 221 512, e-mail: zbigniew.krenc@umed.lodz.pl

### Streszczenie

Aktywność fizyczna może się wiązać z podwyższonym ryzykiem nagłej śmierci u osób z wcześniej nierozpoznaną chorobą serca. Badania lekarskie, przeprowadzane zarówno przed rozpoczęciem, jak i w trakcie treningu sportowego, uwzględniające rejestrację spoczynkowego EKG, stanowią podstawę działań prewencyjnych, zmierzających do wczesnej identyfikacji osób zagrożonych nagłą śmiercią. Ocenia się, że częstość występowania nagłych zgonów wśród młodych sportowców z przyczyn sercowych wynosi 2 na 100 tysięcy rocznie i jest ona jednocześnie 2–4 razy większa w porównaniu z grupą osób nieaktywnych fizycznie. Najczęstszą przyczyną nagłej śmierci sercowej u młodych sportowców poniżej 35. roku życia są kardiomiopatie: kardiomiopatia przerostowa oraz arytmogenna kardiomiopatia prawej komory. Około 3–4% nagłych zgonów z przyczyn sercowych związanych jest z genetycznie uwarunkowanymi chorobami kanałów jonowych (bez zmian strukturalnych w zakresie mięśnia sercowego), takimi jak: zespoły wydłużonego i skróconego odstępu QT, zespół Brugadów oraz catecholaminergiczny polimorficzny częstoskurcz komorowy. Obraz kliniczny chorób kanałów jonowych wykazuje dużą różnorodność. Ich przebieg może być zupełnie bezobjawowy. Mogą występować epizody krótkotrwałych omdleń czy też skutecznie przerywane incydenty zatrzymania czynności serca. Pierwszym objawem tych chorób może być także nagły zgon, zwłaszcza podczas aktywności fizycznej. Celem tego artykułu jest dostarczenie wskazówek pomocnych w identyfikacji zmian w spoczynkowych elektrokardiogramach występujących w genetycznie uwarunkowanych chorobach kanałów jonowych, szczególnie w aspekcie prewencji nagłych zdarzeń sercowych u młodych, aktywnych fizycznie osób.

**Słowa kluczowe:** elektrokardiogram, choroby kanałów jonowych, sportowcy, nagła śmierć sercowa

### Abstract

Physical activity is associated with an increased risk of sudden death for individuals with an undiagnosed cardiovascular disease. Medical evaluations, including a resting electrocardiogram, conducted before and during physical training, enable the identification of still asymptomatic athletes with life-threatening heart diseases and help to protect them from sudden cardiac death. The incidence of sudden cardiac death is estimated at two cases for each 100,000 young athletes per year and it is 2–4 times higher when compared with non-athletes. The most common causes of sudden cardiac death in athletes younger than 35 are cardiomyopathies: hypertrophic cardiomyopathy and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Three to four per cent of young athletes who die suddenly have no evidence of a structural heart disease, and the cause of their cardiac arrest is primarily electrical heart diseases, such as inherited cardiac ion channel defects (channelopathies), including long and short QT syndromes, Brugada syndrome, and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.

The clinical courses of all these channelopathies are highly varied. They can be asymptomatic. In certain cases, episodic syncope or aborted cardiac arrest can occur. Sudden cardiac death, especially during physical exercise, can be the first sign. The aim of this article was to provide some information helpful in the recognition of electrocardiographic changes in genetic ion channel diseases, especially in the context of the prevention of sudden cardiac events in young athletes.

**Key words:** electrocardiogram, ion channel diseases, athletes, sudden cardiac death

## WSTĘP

**N**agły zgon w czasie aktywności fizycznej jest czasami pierwszym objawem wcześniej nierozpoznanego choroby serca. Najczęstszą przyczyną nagłej śmierci sercowej u młodych sportowców, poniżej 35. roku życia, są genetycznie uwarunkowane kardiomiopatie: kardiomiopatia przerostowa w Stanach Zjednoczonych i arytmogenna kardiomiopatia prawej komory w Europie (w szczególności w regionie Veneto we Włoszech). Wśród przyczyn tych najbardziej dramatycznych zdarzeń wymieniane są także choroby kanałów jonowych, stanowiące podłoże dla około 3–4% wszystkich przypadków nagłej śmierci sercowej u sportowców<sup>(1)</sup>. Nie można wykluczyć, że choroby te odpowiedzialne są także za znaczną część nagłych zgonów, których przyczyny nie udało się jednoznacznie ustalić.

Choroby kanałów jonowych stwarzają ryzyko powstania złośliwej, zagrażającej życiu, arytmii komorowej, dla której czynnikiem wyzwajającym jest, towarzysząca aktywności sportowej, stymulacja adrenergiczna. Ponad 90% przypadków nagłej śmierci sercowej u sportowców występuje podczas lub bezpośrednio po rozpoczęciu sesji treningowej bądź zawodów sportowych.

Celem niniejszej pracy jest dostarczenie wskazówek pomocnych w identyfikacji genetycznie uwarunkowanych chorób kanałów jonowych na podstawie spoczynkowego elektrokardiogramu, zwłaszcza w aspekcie prewencji nagłych zdarzeń sercowych wśród młodych sportowców.

## ZESPÓŁ BRUGADÓW

Zespół Brugadów (*Brugada syndrome*, BrS) to rzadka, uwarunkowana genetycznie choroba kanałów jonowych serca, charakteryzująca się stałym lub okresowym wysokim odejściem punktu J z uniesieniem odcinka ST oraz skłonnością do arytmii komorowej.

Po raz pierwszy został opisany w 1992 roku przez braci Pedra i Josepha Brugadów u ośmiu chorych po nagłym zatrzymaniu krążenia, u których w zapisie EKG stwierdzono blok prawej odnogi pęczka Hisa, z towarzyszącym uniesieniem odcinka ST w odprowadzeniach V1–V3<sup>(2)</sup>.

Częstość występowania BrS szacuje się na 5:10 000, ale wartość ta wydaje się istotnie niedoszacowana z uwagi na formy utajone lub skąpoobjawowe choroby. BrS stanowi około 20% nagłych zgonów spowodowanych chorobami bez zmian strukturalnych w sercu oraz 4–12% wszystkich przypadków nagłej śmierci sercowej<sup>(3)</sup>.

## INTRODUCTION

**S**udden death during physical activity is sometimes the first manifestation of an underlying cardiovascular disease. The most common causes of sudden cardiac death in athletes younger than 35 are genetic cardiomyopathies (e.g. familial hypertrophic cardiomyopathy in the U.S. and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in Italy, especially in the Veneto region). Ion channel diseases are also listed as causes of these tragic events. They account for approximately 3–4% of all sudden cardiac deaths in athletes<sup>(1)</sup>. It cannot be excluded that these diseases are also responsible for a considerable proportion of sudden deaths with unidentified causes.

Ion channel diseases carry a risk of malignant life-threatening ventricular arrhythmia. It is triggered by adrenergic stimulation that accompanies physical exercise. Sudden cardiac death in athletes is in over 90% of cases observed to occur during or directly after initiating training or competition.

The aim of this article was to provide some information helpful in the recognition of electrocardiographic changes in genetic ion channel diseases, especially in the context of the prevention of sudden cardiac events in young athletes.

## BRUGADA SYNDROME

Brugada syndrome (BrS) is a rare genetic disease of cardiac ion channels. It is characterised by a constant or periodic high J point, ST segment elevation and a tendency to ventricular arrhythmias.

It was described for the first time in 1992 by brothers Pedro and Joseph Brugada in eight patients who suffered sudden cardiac arrest and in whom ECG revealed right bundle branch block with accompanying ST segment elevation in leads V1–V3<sup>(2)</sup>.

The incidence of BrS is estimated at 5:10,000, but this value seems to be considerably underestimated because of occult forms or forms with few symptoms. BrS accounts for 20% of sudden deaths caused by diseases with no structural cardiac changes and 4–12% of all cases of sudden cardiac death<sup>(3)</sup>.

The disease is usually manifested between the age of 20 and 40; 85% of patients are men. It is characterised by autosomal dominant inheritance with poor penetrance. Although mutations in BrS have been found in 12 genes, most of them are observed in genes encoding alpha

Choroba najczęściej ujawnia się między 20. a 40. rokiem życia, w 85% przypadków dotyczy mężczyzn. Dziedziczny się autosomalnie dominująco ze słabą penetracją.

Chociaż u pacjentów z BrS zidentyfikowano mutacje w 12 genach, to większość z nich dotyczy genów kodujących podjednostki alfa i beta kanału sodowego (*SCN5A*, *SCN1B* i *SCN3B*) oraz genów regulujących przepływ przez błonowy (geny *GPD1L* i *MOG1*). Każda z tych mutacji prowadzi do dysfunkcji kanału sodowego i zmniejszenia dokomórkowego prądu sodowego  $I_{Na}^{(4)}$ . Szacuje się, że mutacje genu *SCN5A* dotyczą 20%, a pozostałe zidentyfikowane geny 10% pacjentów z BrS. Podłoże genetyczne u 70% pacjentów z BrS pozostaje wciąż niezdefiniowane<sup>(4)</sup>.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi w zależności od morfologii zespołu ST-T wyróżnia się trzy elektrokardiograficzne typy BrS<sup>(5)</sup> (ryc. 1):

- typ I – z wypukłym uniesieniem odcinka ST i ujemnym załamkiem T (*coved-shape ST-segment elevation*);
- typ II – z wklęsłym uniesieniem odcinka ST o co najmniej 1 mm z dodatnim lub dwufazowym załamkiem T (*saddleback ST-segment elevation*);
- typ III – z wklęsłym uniesieniem odcinka ST nieprzekraczającym 1 mm z dodatnim załamkiem T (*coved- or saddleback-type ST-segment elevation*).

Pewne rozpoznanie BrS można ustalić tylko wówczas, gdy wraz z typem pierwszym uniesienia odcinka ST (w co najmniej jednym odprowadzeniu przedsercowym prawokomorowym V1–V3), rejestrowanym spontanicznie lub pod wpływem leków blokujących kanał sodowy, współistnieje przynajmniej jedno z następujących kryteriów: udokumentowane migotanie komór lub polimorficzny

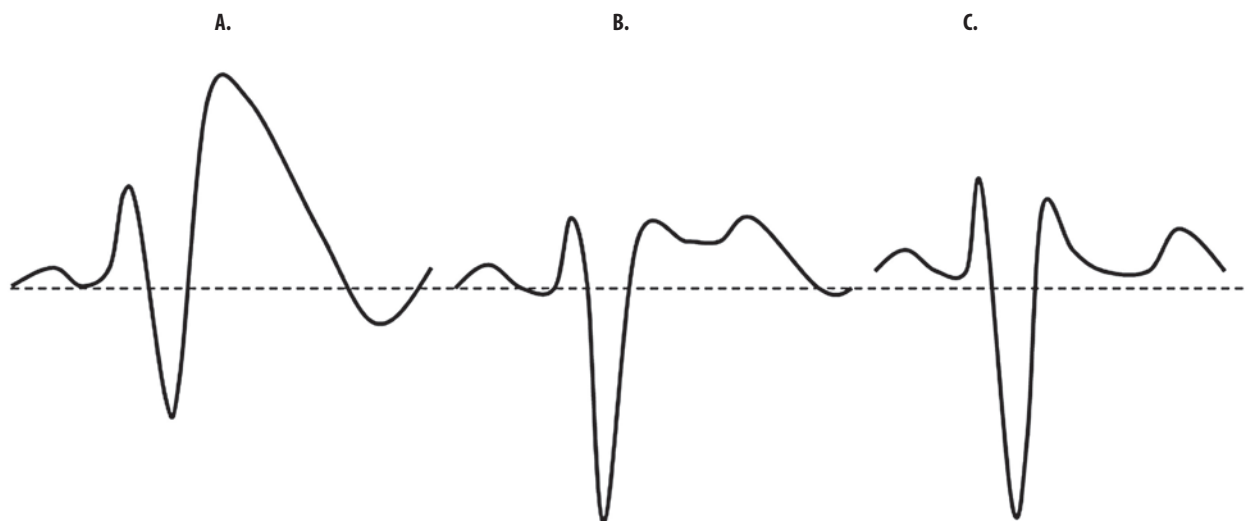
and beta subunits of the sodium channel (*SCN5A*, *SCN1B* and *SCN3B*) as well as in genes that regulate transmembrane transport (*GPD1L* and *MOG1*). Each of these mutations leads to sodium channel dysfunction and reduces inward sodium current  $I_{Na}^{(4)}$ . It is estimated that *SCN5A* mutations occur in 20% of BrS patients whereas the remaining ones are found in 10% of patients. The genetic background of BrS in 70% of patients is still not defined<sup>(4)</sup>.

According to the latest guidelines, three electrocardiographic types of BrS can be distinguished based on the ST-T complex pattern<sup>(5)</sup> (Fig. 1):

- type 1 – coved-shape ST-segment elevation;
- type 2 – a saddleback ST-segment elevation by at least 1 mm followed by a positive or biphasic T wave;
- type 3 – a saddleback ST-segment elevation not greater than 1 mm followed by a positive T wave (coved- or saddleback-type ST-segment elevation).

A certain diagnosis of BrS can be established only when the first type of ST segment elevation (in at least one right precordial lead V1–V3), recorded spontaneously or after administration of sodium channel blockers, is accompanied by at least one of the following criteria: documented ventricular fibrillation or polymorphic ventricular tachycardia, positive family history of sudden cardiac death below the age of 45, type 1 electrocardiographic changes in the family, inducing ventricular tachycardia by programmed electrical stimulation, syncope or agonal breathing at night<sup>(5)</sup>.

In cases of doubt (incomplete morphological picture of BrS in resting ECG) it is possible to observe typical changes when sodium channel blockers are administered<sup>(6)</sup>. The most common substances used in practice are: ajmaline



Ryc. 1. Warianty morfologiczne zespołu QRS w zespole Brugadów:

- Typ 1 – wypukłe (co najmniej 2 mm) uniesienie odcinka ST i ujemny załamek T
- Typ 2 – wklęsłe (siodłowate) uniesienie odcinka ST o co najmniej 1 mm z dodatnim lub dwufazowym załamkiem T
- Typ 3 – wklęsłe (siodłowate) lub wypukłe uniesienie odcinka ST poniżej 1 mm z dodatnim załamkiem T

Fig. 1. Electrocardiogram patterns of Brugada syndrome:

- Type 1 – a coved ST-segment elevation  $\geq 2$  mm followed by a negative T wave
- Type 2 – a saddleback ST-segment elevation  $\geq 1$  mm (0.1 mV) followed by a positive or biphasic T wave
- Type 3 – a saddleback or coved appearance with an ST-segment elevation  $< 1$  mm

częstoskurcz komorowy, dodatni wywiad rodzinny w kierunku nagłego zgonu sercowego w wieku <45 lat, zmiany elektrokardiograficzne o typie I występujące u członków rodziny, wyindukowanie częstoskurczu komorowego w czasie programowanej stymulacji komór, omdlenie lub nocne odychanie typu agonalnego<sup>(5)</sup>.

W przypadkach wątpliwych (z niepełnym obrazem morfologicznym BrS w spoczynkowym EKG) możliwe jest ujawnienie typowych zmian po zastosowaniu leków blokujących kanał sodowy<sup>(6)</sup>. W praktyce najczęściej stosowana jest: ajmalina (1 mg/kg w czasie 5 min), prokainamid (10 mg/kg w czasie 10 min), flekainid (2 mg/kg w czasie 10 min). Prowokacja farmakologiczna powinna odbywać się w warunkach pełnego zabezpieczenia reanimacyjnego.

Zmiany charakterystyczne dla BrS mogą ujawnić się także pod wpływem gorączki lub środków modulujących aktywność układu autonomicznego (stymulujących receptory alfa-adrenergiczne lub muskarynowe)<sup>(7,8)</sup>.

Przesunięcie elektrod przedsercowych znad prawej komory ku górze (do trzeciego lub drugiego międzyżebra) w istotny sposób zwiększa wykrywalność typowego dla BrS ukształtowania zespołu ST-T, co wynika z faktu, że substrat arytmogenny w BrS znajduje się w drodze odpływu z prawej komory<sup>(9)</sup>.

Przed ustaleniem rozpoznania wymagane jest wykluczenie innych przyczyn zmian elektrokardiograficznych, w tym łagodnego, często obserwowanego u sportowców, zespołu wczesnej repolaryzacji<sup>(10,11)</sup>. Autorzy rekomendacji Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących interpretacji spoczynkowego elektrokardiogramu u sportowców w celu odróżnienia zespołu wczesnej repolaryzacji komór w prawokomorowych odprowadzeniach przedsercowych od zespołu Brugadów zalecają ocenę położenia odcinka ST od punktu J do punktu oddalonego o 80 ms ( $ST_j/ST_{80}$ ): w przypadku zespołu wczesnej repolaryzacji ten fragment odcinka ST unosi się do góry ( $ST_j/ST_{80} \leq 1$  mm), w zespole Brugadów opada ( $ST_j/ST_{80} > 1$  mm)<sup>(11)</sup> (ryc. 2).

Chociaż zazwyczaj pod względem strukturalnym serce u pacjentów z BrS nie wykazuje zmian chorobowych, to pojawiają się też doniesienia o obecności w miokardium prawej komory zmian o charakterze zwyrodnienia włóknisto-tłuszczowego czy nacieków limfocytarnych. Może to niekiedy stwarzać problemy w różnicowaniu, wydawałoby się – dwóch różnych, jednostek chorobowych: arytmogenicznej kardiomiopatii prawej komory i zespołu Brugadów<sup>(12)</sup>.

Badania Chunga i wsp. przeprowadzone w grupie 491 młodych sportowców wykazały, że przemieszczenie elektrod przedsercowych V1 i V2 do góry stosunkowo często (11,8%) wiąże się z uzyskaniem ukształtowania zespołu ST-T jak w typie II lub III BrS, szczególnie u sportowców wysokich, o dużej masie ciała oraz płci męskiej. Autorzy doniesienia wskazują na konieczność zwracania uwagi na dokładność umieszczania elektrod przedsercowych, aby uniknąć uzyskiwania wyników fałszywie dodatnich<sup>(13)</sup>.

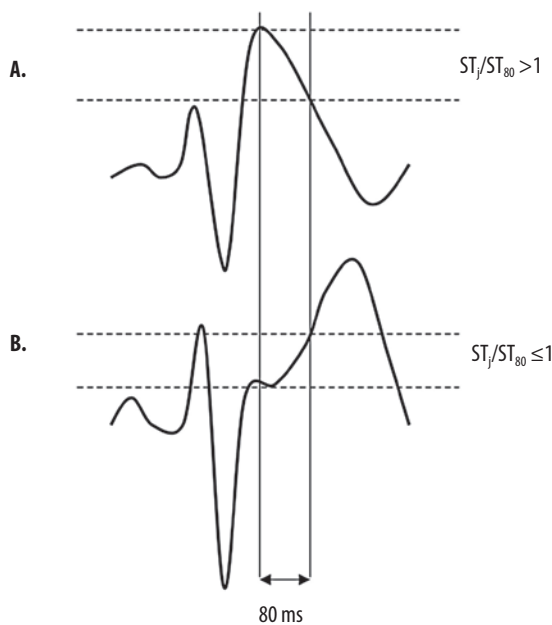
(1 mg/kg for 5 minutes), procainamide (10 mg/kg for 10 minutes) and flecainide (2 mg/kg for 10 minutes). Pharmacological provocations should be conducted with a complete resuscitation back-up.

The changes typical of BrS can be triggered by fever or autoimmune system modulators (stimulators of alpha-adrenergic or muscarinic receptors)<sup>(7,8)</sup>.

The upward movement of precordial electrodes from above the right ventricle (up to the third or second intercostal space) significantly improves the detectability of ST-T segment pattern typical of BrS. This results from the fact that the arrhythmogenic substrate in the BrS is localised in the right ventricular outflow tract<sup>(9)</sup>.

Before making a diagnosis, it is essential to rule out other causes of electrocardiographic changes, including mild early repolarisation syndrome, which is frequent in athletes<sup>(10,11)</sup>. In the recommendations of the European Society of Cardiology regarding the interpretation of a resting electrocardiogram in athletes in order to distinguish the early repolarisation syndrome in the right precordial leads from Brugada syndrome, the authors advise to assess of the position of the ST segment from the J point to the point located at the distance of 80 ms ( $ST_j/ST_{80}$ ): in the early repolarisation syndrome, this ST fragment ascends ( $ST_j/ST_{80} \leq 1$  mm) whereas in Brugada syndrome it descends ( $ST_j/ST_{80} > 1$  mm)<sup>(11)</sup> (Fig. 2).

Despite the fact that usually there are no structural changes in the heart of BrS patients, there have been reports about the presence of fibrolipid changes or lymphocytic infiltrates



Ryc. 2. Diagnostyka różnicowa zespołu Brugadów (A) i zespołu wczesnej repolaryzacji (B) w prawokomorowych odprowadzeniach przedsercowych<sup>(11)</sup>

Fig. 2. Differential diagnosis between Brugada syndrome (A) and early repolarization pattern (B) in right precordial leads<sup>(11)</sup>



## ZESPÓŁ WYDŁUŻONEGO ODSŁĘPU QT

Zespół wydłużonego odstępu QT (*long QT syndrome*, LQTS) jest genetycznie uwarunkowaną chorobą kanałów jonowych objawiającą się w elektrokardiogramie wydłużeniem odstępu QT z towarzyszącymi zmianami morfologii załamka T oraz zagrażającymi życiu incydentami arytmii komorowej, indukowanymi najczęściej wysiłkiem fizycznym lub sytuacjami stresowymi.

Pierwszy opis LQTS przypisuje się Meissnerowi, który w 1856 roku opublikował doniesienie o nagłym zgonie głuchej dziewczynki, której dwaj bracia także zmarli nagle w czasie silnego wzburzenia emocjonalnego<sup>(14)</sup>.

Aktualnie szacuje się, że LQTS występuje z częstością 1:2000 żywych urodzeń<sup>(15)</sup>, więc nie jest to choroba tak rzadka, jak wcześniej sądzono.

Dotychczas wyodrębnionych zostało 13 typów LQTS, zależnych od mutacji genów kodujących białka kanałów jonowych kardiomiocytów dla jonów potasu (IKs, IKr, IK1), sodu i wapnia, a także genów kodujących inne białka, takie jak ankiryne B (LQTS4), kaweolina-3 (LQTS9), yotiao (LQTS11) czy  $\alpha 1$ -syntrofina (LQTS12)<sup>(16,17)</sup>.

Molekularne badania genetyczne wskazują, że trzy podtypy LQTS: LQTS1, LQTS2 i LQTS3 stanowią 65–75% wszystkich przypadków tego zespołu (i jednocześnie ponad 90% wszystkich zdefiniowanych genetycznie 13 podtypów). Globalna częstość występowania każdego z pozostałych 10 podtypów nie przekracza 1%. Tło genetyczne około 20–25% przypadków pozostaje wciąż nieokreślone<sup>(18)</sup>.

Pod względem współistniejących pozasercowych objawów klinicznych wśród pacjentów z LQTS wyróżnia się:

- zespół Romano–Warda (LQTS bez głuchonioty);
- zespół Jervella–Lange–Nielsena (LQTS z głuchoniotą);
- zespół Andersen–Tawila (LQTS z okresowymi napadami osłabienia mięśniowego po wysiłku, niskim wzrostem, niedorozwojem zuchwy, krótkimi palcami u rąk i stóp);
- zespół Timothy'ego (LQTS z syndaktylią, blokiem przedsionkowo-komorowym 2:1, makroskopową zmiennością załamka T, czasem z wrodzoną wadą serca, okresową hipoglikemią, zaburzeniami poznawczymi i autyzmem).

W elektrokardiogramach osób z LQTS, poza wydłużeniem odstępu QTc ( $>0,45$  s u mężczyzn oraz  $>0,46$  s u kobiet i u dzieci powyżej 15. roku życia według wzoru Bazetta), można zarejestrować odmienne, zależne od typu genetycznego, wzorce morfologiczne zespołów ST-T: w LQTS1 załamek T jest wydłużony, wysoki, o szerokiej podstawie, w LQTS2 załamek T jest niskonapięciowy, wyraźnie ząbiony (dwudzielny), natomiast typową cechą LQTS3 jest długi izoelektryczny odcinek ST, po którym następuje wąski, spiczasty załamek T<sup>(19)</sup> (ryc. 3).

Do innych elektrokardiograficznych zmian, wchodzących w zakres kryteriów diagnostycznych LQTS według Schwarza, należą: zarejestrowany wielokształtny częstoskurcz komorowy *torsade de pointes*, naprzemiennosc załamków T (ryc. 4), ząbione/dwugarbne załamki T w trzech

in the right ventricular myocardium. This can sometimes cause problems in a differential diagnosis of, as it might seem, two separate disease entities: arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and Brugada syndrome<sup>(12)</sup>.

The studies of Chung *et al.* with 491 young athletes revealed that moving precordial electrodes V1 and V2 upwards is relatively frequently (11.8%) associated with obtaining the ST-T complex pattern typical of type II or III BrS, particularly in men, tall athletes and of high weight. The authors emphasise the necessity of careful precordial electrode placement so as to avoid false positive results<sup>(13)</sup>.

## LONG QT SYNDROME

Long QT syndrome (LQTS) is a genetic ion channel disease manifested electrocardiographically by a prolonged QT interval with accompanying changes of the T wave pattern and life-threatening ventricular arrhythmic events usually induced by physical exercise or stress.

For the first time, LQTS was described in 1856 by Meissner who published a report of a sudden death of a deaf girl whose two brothers had also died suddenly upon strong emotional excitement<sup>(14)</sup>.

It is currently estimated that the incidence of LQTS is 1:2,000 live births<sup>(15)</sup>; the disease is not as rare as it used to be thought.

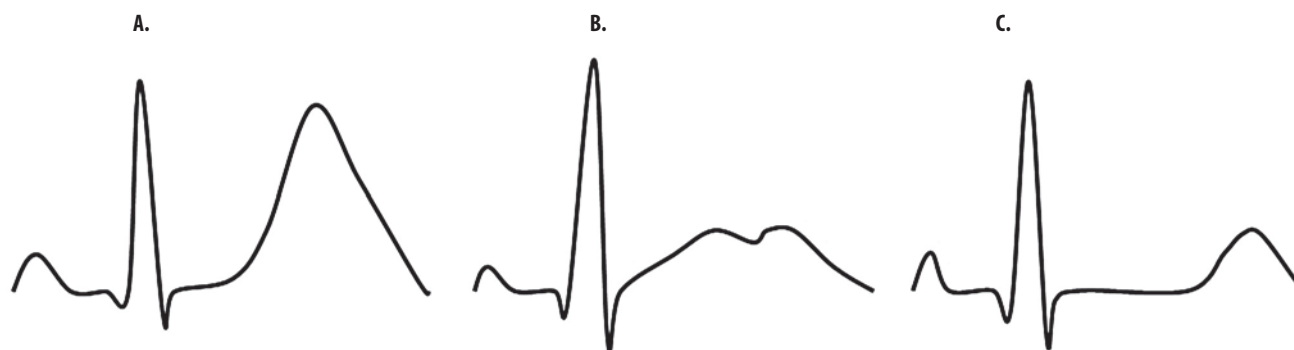
To date, 13 types of LQTS have been distinguished. They depend on mutations of genes encoding proteins of cardiomyocyte ion channels for potassium (IKs, IKr, IK1), sodium and calcium as well as genes encoding other proteins such as ankyrin-B (LQTS4), caveolin-3 (LQTS9), yotiao (LQTS11) and  $\alpha 1$ -syntrophin (LQTS12)<sup>(16,17)</sup>.

Molecular genetic studies indicate that there are three subtypes of LQTS: LQTS1, LQTS2 and LQTS3 account for 65–75% of all cases of this syndrome (and constitute over 90% of all 13 genetically defined subtypes). The global incidence of each of the remaining 10 subtypes is utmost 1%. The genetic background of approximately 20–25% of cases is still unknown<sup>(18)</sup>.

In terms of concomitant extracardiac symptoms, the following syndromes are distinguished in LQTS patients:

- Romano–Ward syndrome (LQTS without deaf-mutism);
- Jervell and Lange–Nielsen syndrome (LQTS with deaf-mutism);
- Andersen–Tawil syndrome (LQTS with periodic muscle weakness after physical exertion, short stature, micrognathia as well as short fingers and toes);
- Timothy syndrome (LQTS with syndactyly, 2:1 atrioventricular block, macroscopic T wave variability, sometimes congenital heart defect, periodic hypoglycaemia, cognitive impairment and autism).

Electrocardiograms of individuals with LQTS, apart from prolonged QTc interval ( $>0.45$  s in men and  $>0.46$  s in women and children above the age of 15 according to Bazett's formula), can also reveal different (depending on the genetic type) ST-T complex patterns: in LQTS1, the T wave is prolonged,



Ryc. 3. Morfologia zespołów ST-T w różnych typach genetycznych zespołów wydłużonego odstępu QT<sup>(19)</sup>:

- A. LQTS1 – załamek T wydłużony, wysoki, o szerokiej podstawie
- B. LQTS2 – załamek T zazębiony
- C. LQTS3 – załamek T wąski, spiczasty i znacznie oddalony od końca zespołów komorowych

Fig. 3. ST-T-wave patterns in different genetic types of congenital long QT syndrome<sup>(19)</sup>:

- A. LQTS1 – broad-based T-wave
- B. LQTS2 – bifid T-wave
- C. LQTS3 – late-onset peaked T-wave

odprowadzeniach oraz bradykardia (częstość rytmu serca poniżej 2. centyla dla wieku)<sup>(20)</sup>.

Elektrokardiogram wykonany w trakcie i po wysiłku może ujawnić lub wzmacniać fenotypowe cechy załamka T u pacjentów z LQTS1 i LQTS2<sup>(21)</sup>.

Z kolei badania Viskina i Adlera wykazały, że u osób z LQTS w odpowiedzi na pionizację dochodzi do wydłużenia odstępu QTc, zamiast oczekiwanego jego skrócenia, a wydłużenie to utrzymuje się nawet po zakończeniu próby i powrocie czynności serca do wartości wyjściowych<sup>(22,23)</sup>.

Do zatrzymania krążenia u pacjentów z LQTS dochodzi w mechanizmie częstoskurczu komorowego *torsade de pointes*, który może degenerować w migotanie komór.

Typowymi czynnikami wyzwalającymi zdarzenia sercowe są: w LQTS1 wysiłek fizyczny (zwłaszcza pływanie) oraz stres emocjonalny, w LQTS2 głośny bodziec słuchowy (np. nagły dźwięk budzika). U pacjentów z LQTS3 częściej do zdarzeń sercowych dochodzi w okresach fizjologicznie zwolnionej czynności serca (w czasie odpoczynku lub snu)<sup>(24)</sup>.

Podłoże genetyczne LQTS ma wyraźny wpływ na przebieg kliniczny choroby. O ile globalne ryzyko wystąpienia różnych zdarzeń sercowych (omdlenia, zatrzymania krążenia

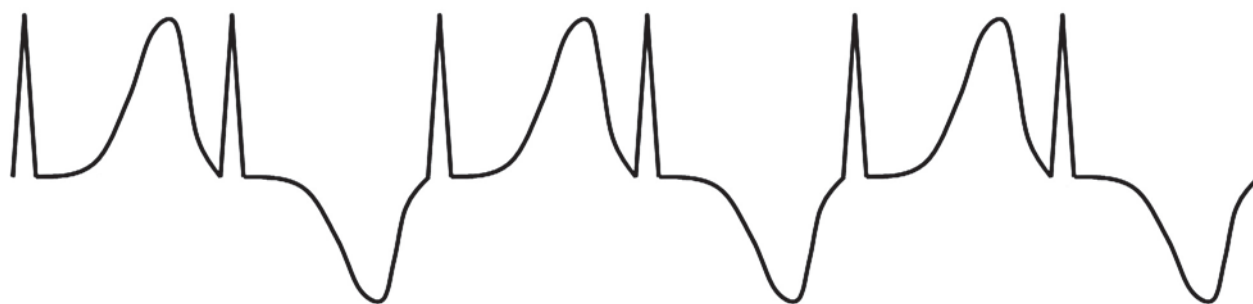
high and broad-based; in LQTS2, the T wave is low-amplitude and visibly bifid; in LQTS3, the ST segment is long, isoelectric and followed by a narrow and peaked T wave<sup>(19)</sup> (Fig. 3). Other electrocardiographic changes that are listed as Schwarz's LQTS diagnostic criteria include: recorded polymorphic ventricular tachycardia (*torsade de pointes*), T wave alternans (Fig. 4), notched T wave in three leads and bradycardia (heart rhythm below the 2<sup>nd</sup> percentile for age)<sup>(20)</sup>.

Electrocardiography conducted during and after exercise can reveal or strengthen phenotypic traits of the T wave in LQTS1 and LQTS2 patients<sup>(21)</sup>.

Moreover, Viskin and Adler demonstrated that in LQTS patients QTs interval prolongation, rather than its anticipated shortening, is observed as a response to standing, and this prolongation persists even after the test has ended and when the cardiac function has returned to its initial values<sup>(22,23)</sup>.

Cardiac arrest in LQTS patients is caused by ventricular tachycardia (*torsade de pointes*) which can degenerate into ventricular fibrillation.

Typical features that induce cardiac events are: physical exercise (particularly swimming) and emotional stress in LQTS1 and a loud auditory stimulus (e.g. a sudden alarm



Ryc. 4. Naprzemienny załamek T w zespole wydłużonego QT

Fig. 4. T wave alternans in congenital long QT syndrome

czy nagłego zgonu) jest istotnie wyższe wśród pacjentów z LQTS1 i 2, o tyle w LQTS3, przy względnie skąpoobjawowym przebiegu, ryzyko samych przypadków nagłej śmierci jest większe<sup>(25)</sup>.

W stratyfikacji zagrożenia nagłym incydem sercowym (omdlenie, zatrzymanie czynności serca, nagły zgon) u osób z LQTS przed ukończeniem 40. roku życia i bez stosowania leczenia należy, poza długością odstępu QTc i typem genetycznym, brać pod uwagę także płeć pacjenta<sup>(26)</sup>.

Normy czasu trwania odstępu QTc odnoszące się do populacji ogólnej nie mają zastosowania u sportowców, u których czas tego odstępu jest istotnie dłuższy. Stanowić to może problem w identyfikacji osób z genetycznie uwarunkowanym LQTS. W 2007 roku Basavarajaiah i wsp. poddali szczegółowym badaniom kardiologicznym oraz badaniom genetycznym wyodrębnioną z 2000 młodych sportowców 7-osobową grupę (0,4% wszystkich sportowców) z odstępem QTc >460 ms. Tylko troje z nich miało odstęp QTc >500 ms i tylko u nich rozpoznano LQTS. Autorzy doniesienia uważają więc, że wartości QTc poniżej 500 ms u sportowców czynią rozpoznanie LQTS mało prawdopodobnym<sup>(27)</sup>, choć całkowicie go nie wykluczają.

## ZESPÓŁ SKRÓCONEGO ODSTĘPU QT

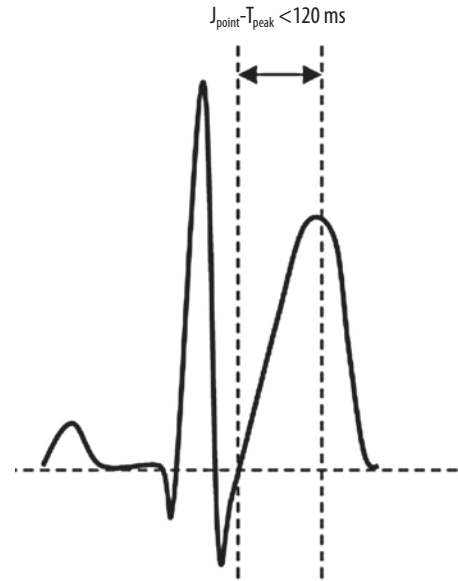
Zespół skróconego odstępu QT (*short QT syndrome*, SQTS) to rzadka, heterogenna genetycznie, o autosomalnie dominującym sposobie dziedziczenia, choroba kanałów jonowych. SQTs opisany został po raz pierwszy przez Gussaka i wsp. w 2000 roku<sup>(28)</sup>.

Obecnie wyodrębnionych zostało sześć typów genetycznych SQTs dotyczących mutacji genów kodujących białka kanałów potasowych: IKr (gen *KCNH2*), kanału IKs (gen *KCNQ1*), IK1 (gen *KCNJ2*) oraz kanałów wapniowych typu L (geny *CACNA1C*, *CACNB2*, *CACNA2D*)<sup>(29)</sup>.

Typowym objawem elektrokardiograficznym SQTs jest skrócenie lub brak odcinka ST, co powoduje jednocześnie skrócenie odstępu QTc poniżej 320–330 ms oraz odstępu  $J_{\text{point}}-T_{\text{peak}}$  poniżej 120 ms<sup>(30)</sup> (ryc. 5). Odstęp QTc w SQTs pozostaje niezmienny w trakcie przyspieszenia czynności serca podczas wysiłku.

W odprowadzeniach przedsercowych V2–V4 rejestruje się często załamki wysokie T wykazujące pewne cechy zależne od podtypu SQTs: w SQTs1 są wąskie i symetryczne, w SQTs2 są również symetryczne, ale poszerzone, natomiast w SQTs3 są wyraźnie asymetryczne. U pacjentów z SQTs4 i SQTs5 obserwowano skrócenie odstępu QTc wraz z uniesieniem odcinka ST w odprowadzeniach V1–V3 o morfologii jak w zespole Brugadów (zarówno w spoczynku, jak i po prowokacji ajmaliną)<sup>(31)</sup>.

Wśród elektrokardiograficznych kryteriów diagnostycznych SQTs zaproponowanych przez Golloba poza skróconymi odstępami QTc oraz  $J_{\text{point}}-T_{\text{peak}}$  znalazły się również udokumentowany częstoskurcz komorowy lub migotanie komór, a także epizody migotania przedsionków<sup>(32)</sup>.



Ryc. 5. Nieobecny odcinek ST, spiczasty załamek T i odstęp  $J_{\text{point}}-T_{\text{peak}} < 120 \text{ ms}$  w zespole skróconego QT  
Fig. 5. Absent ST segment, peaked T-wave and  $J_{\text{point}}-T_{\text{peak}}$  interval < 120 ms in short QT syndrome

clock sound) in LQTS2. In LQTS3 patients, cardiac events are usually observed in conditions of physiologically decreased heart rate (e.g. while resting or sleeping)<sup>(24)</sup>.

The genetic background of LQTS considerably affects the clinical course of the disease. While the global risk of various cardiac events (syncope, cardiac arrest or sudden death) is considerably higher in LQTS1 and 2 patients, in LQTS3 patients with a relatively asymptomatic course of the disease, the risk of sudden death itself is higher<sup>(25)</sup>.

Apart from the QTc interval length and genetic type, sex of a patient should also be taken into account in the stratification of a sudden cardiac event risk (syncope, cardiac arrest, sudden death) in LQTS patients below the age of 40 and untreated<sup>(26)</sup>.

The norms of QT interval duration that refer to the general population cannot be applied to athletes in whom this interval is considerably longer. This can constitute a problem in the identification of genetic LQTS.

In 2007, Basavarajaiah *et al.* conducted detailed cardiac and genetic examinations in 7 individuals selected from a group of 2,000 young athletes (0.4% of all athletes) with a QTc interval >460 ms. The QTc interval >500 ms was identified in only three persons, and only they were diagnosed with LQTS. The authors of this study believe that a QTc value below 500 ms in athletes makes LQTS unlikely<sup>(27)</sup>, but does not rule it out completely.

## SHORT QT SYNDROME

Short QT syndrome (SQTs) is a rare, genetically heterogeneous and autosomal dominant ion channel disease. SQTs was described for the first time by Gussak *et al.* in 2000<sup>(28)</sup>.

Wystąpienie incydentu migotania przedsionków u osoby młodej bez innych objawów choroby serca wymaga zawsze wykluczenia SQTS<sup>(33)</sup>.

Tak jak w przypadku innych genetycznie uwarunkowanych chorób kanałów jonowych, w diagnostyce różnicowej SQT konieczne jest uwzględnienie wtórnych przyczyn zmian w EKG, w tym zaburzeń elektrolitowych (hiperkaliemia, hiperkalcemia) i metabolicznych (kwasica), a także stosowania leków (u sportowców np. androgenów).

### KATECHOLAMINERGICZNY POLIMORFICZNY CZĘSTOSKURCZ KOMOROWY

Katecholaminergiczny polimorficzny częstoskurcz komorowy (*catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia*, CPVT) jest arytmogenną kanałopatią związaną z ryzykiem nagłego zgonu w mechanizmie częstoskurczu komorowego indukowanego sytuacjami przebiegającymi z podwyższoną aktywnością adrenergiczną, takimi jak np. wysiłek fizyczny lub stres emocjonalny.

CPVT występuje z częstością 1:10 000. Średni wiek pojawienia się pierwszych objawów to 7–9 lat.

U podstawy zaburzeń bioelektrycznych leżą mutacje genu *RYR2*, kodującego sercowy receptor rianodyny (60% przypadków CPVT), oraz genu *CASQ2*, kodującego kalsekwestrynę (5% CPVT). Opisano także mutacje genu *KCNJ2*, kodującego kanał potasowy Kir2.1, oraz genu *ANKB*, kodującego ankirybę B<sup>(34)</sup>.

Elektrokardiogram spoczynkowy pacjentów z CPVT jest zazwyczaj zupełnie prawidłowy, chociaż niektórzy autorzy zwracali uwagę na wolniejszą niż prawidłowa czynność serca lub obecność wysokich załamków U<sup>(35,36)</sup>.

Typowe dla CPVT zmiany w EKG rejestruje się dopiero w czasie próby wysiłkowej. Przy przekroczeniu częstości rytmu 100–120/min ujawnia się arytmia komorowa – najpierw w formie pojedynczych pobudeń przedwczesnych, z czasem tworzących bigeminię, a wraz ze zwiększeniem obciążenia pojawiają się nieutralone częstoskurcze komorowe. Najbardziej typowy jest częstoskurcz dwukierunkowy z naprzemienną zmianą osi elektrycznej serca w kolejnych ewolucjach o około 180 stopni w płaszczyźnie czołowej. Może pojawić się także częstoskurcz polimorficzny. Rejestrowane są również nadkomorowe zaburzenia rytmu indukowane wysiłkiem.

### CHOROBY KANAŁÓW JONOWYCH A KWALIFIKACJA DO SPORTU

Zgodnie z zaleceniami ekspertów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego rozpoznanie jakiegokolwiek genetycznie uwarunkowanej choroby kanałów jonowych stanowi podstawę do dyskwalifikacji zawodnika z uprawiania sportu<sup>(37)</sup>.

Sportowcy po wszczęciu kardiowertera-defibrylatora (ICD) mogą uczestniczyć w aktywności fizycznej o niskim

Currently, there are six genetic types of SQTS with mutations of genes encoding proteins of potassium channels: IKr (*KCNH2*), IKs (*KCNQ1*) and IK1 (*KCNJ2*) as well as L-type calcium channels (*CACNA1C*, *CACNB2* and *CACNA2D*)<sup>(29)</sup>. The shortening or absence of the ST segment is a distinct electrocardiographic sign of SQTS. It causes the shortening of the QTc interval below 320–330 ms and J<sub>point</sub>-T<sub>peak</sub> distance below 120 ms<sup>(30)</sup> (Fig. 5). The QTc interval in SQTS remains unaltered as the heart rate increases during physical exercise.

In precordial leads V2–V4, high T waves are often observed with certain features that depend on the SQTS subtype: they are narrow and symmetrical in SQTS1, symmetrical but dilated in SQTS2, and markedly asymmetrical in SQTS3. In SQTS4 and SQTS5, the QTc interval is shortened with the elevated ST segment in leads V1–V3 with the morphology resembling the one in Brugada syndrome (both while resting and upon ajmaline provocation)<sup>(31)</sup>.

Moreover, in his electrocardiographic SQTS diagnostic criteria, Gollob lists documented ventricular tachycardia or fibrillation and episodes of atrial fibrillation next to QTc interval and J<sub>point</sub>-T<sub>peak</sub> shortening<sup>(32)</sup>.

An incident of atrial fibrillation in a young individual with no other manifestations of a cardiac disease always requires SQTS to be ruled out<sup>(33)</sup>.

As in other genetic ion channel diseases, the differential diagnosis of SQTS must involve secondary causes of ECG changes, including electrolyte (hyperkalaemia, hypercalcaemia) and metabolic (acidosis) disorders as well as the use of medications (e.g. androgens in athletes).

### KATECHOLAMINERGIC POLYMORPHIC VENTRICULAR TACHYCARDIA

Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT) is an arrhythmogenic channelopathy associated with a risk of sudden death caused by ventricular tachycardia induced by situations with increased adrenergic activity, such as physical exercise or emotional stress.

The incidence of CPVT is 1:10,000. The mean age of the onset of the first symptoms is 7–9.

The bioelectrical disorders are caused by mutations in *RYR2*, a gene encoding cardiac ryanodine receptor (60% of CPVT) and *CASQ2*, a gene encoding calsequestrin (5% of CPVT). Moreover, mutations of *KCNJ2* gene encoding potassium channel Kir2.1 and *ANKB* gene encoding ankyrin-B have been reported<sup>(34)</sup>.

A resting electrocardiogram of CPVT patients is usually normal. However, some authors draw attention to a slower than normal cardiac rate or the presence of high U waves<sup>(35,36)</sup>.

ECG changes typical of CPVT are recorded only during exercise. When the heart rate exceeds 100–120/min, ventricular arrhythmia is observed: initially in the form of single extrasystoles, later bigeminy, and, as the load increases, non-sustained ventricular tachycardia appears. The most typical



komponencie statycznym oraz niskim do umiarkowanego komponencie dynamicznym (dyscypliny sportowe klasy IA i IB w klasyfikacji Mitchella) pod warunkiem prawidłowej funkcji serca, braku złożonej arytmii komorowej oraz upływu co najmniej 6 miesięcy od implantacji lub ostatniego wyładowania ICD. Wyjątkiem są dyscypliny kontaktowe (ryzyko uszkodzenia ICD) oraz te, w których omdlenie może stanowić zagrożenie dla sportowca lub innych osób (np. sport motorowy)<sup>(37,38)</sup>.

### Konflikt interesów

*Autor nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

### Piśmiennictwo / References

1. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS *et al.*: Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980–2006. *Circulation* 2009; 119: 1085–1092.
2. 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.
3. Benito B, Brugada R, Brugada J *et al.*: Brugada syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62: 1297–1315.
4. Hsiao PY, Tien HC, Lo CP *et al.*: Gene mutations in cardiac arrhythmias: a review of recent evidence in ion channelopathies. *Appl Clin Genet* 2013; 6: 1–13.
5. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M *et al.*: Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005; 111: 659–670.
6. Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C *et al.*: Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation* 2000; 101: 510–515.
7. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S *et al.*: Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1061–1070.
8. Antzelevitch C, Brugada R: Fever and Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25: 1537–1539.
9. Holst AG, Tangø M, Batchvarov V *et al.*: Specificity of elevated intercostal space ECG recording for the type 1 Brugada ECG pattern. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2012; 17: 108–112.
10. Corrado D, Pelliccia A, Antzelevitch C *et al.*: ST segment elevation and sudden death in the athlete. In: Antzelevitch C (ed.): *The Brugada Syndrome from Bench to Bedside*. Oxford Blackwell Futura, Oxford 2005: 119–129.
11. Corrado D, Pelliccia A, Heidbuchel H *et al.*: Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur Heart J* 2010; 31: 243–259.
12. Hoogendijk MG: Diagnostic dilemmas: overlapping features of Brugada syndrome and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Front Physiol* 2012; 3: 144.
13. Chung EH, McNeely DE, Gehi AK *et al.*: Brugada-type patterns are easily observed in high precordial lead ECGs in collegiate athletes. *J Electrocardiol* 2014; 47: 1–6.
14. Meissner FL: Taubstummheit und Taubstummtenbildung. Leipzig and Heidelberg, Winter 1856: 119–120.
15. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L *et al.*: Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2009; 120: 1761–1767.
16. Ackerman MJ, Mohler PJ: Defining a new paradigm for human arrhythmia syndromes: phenotypic manifestations of gene muta-

tion is bidirectional tachycardia with the beat-to-beat alternation of the frontal electrical axis by approximately 180 degrees. Also, polymorphic tachycardia may appear. Moreover, supraventricular exercise-induced dysrhythmias are recorded.

### ION CHANNEL DISEASES AND ELIGIBILITY FOR ENGAGING IN SPORTS

According to the recommendations of experts from the European Society of Cardiology, a diagnosis of any genetic ion channel disease is a cause of rendering patients ineligible from further engagement in sports<sup>(37)</sup>.

Athletes with an implantable cardioverter defibrillator (ICD) can participate in low static and low-moderate dynamic sports (IA and IB according to Mitchell) provided that the cardiac function is normal, there is no complex ventricular arrhythmia and at least 6 months have passed since the implantation or the last ICD intervention. Contact sports (a risk of ICD damage) and sports in which syncope may pose a risk for an athlete or other persons (e.g. motorcycling) are an exception<sup>(37,38)</sup>.

### Conflict of interest

*The author does not report any financial or personal affiliations to persons or organisations that could negatively affect the content of this publication or claim to have rights to this publication.*

tions in ion channel- and transporter-associated proteins. *Circ Res* 2010; 107: 457–465.

17. Mohler PJ, Schott JJ, Gramolini AO *et al.*: Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature* 2003; 421: 634–639.
18. Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R: Long-QT syndrome: from genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 868–877.
19. Zhang L, Timothy KW, Vincent GM *et al.*: Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome: ECG findings identify genotypes. *Circulation* 2000; 102: 2849–2855.
20. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM *et al.*: Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993; 88: 782–784.
21. Takenaka K, Ai T, Shimizu W *et al.*: Exercise stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT1 and LQT2 forms of the long-QT syndrome. *Circulation* 2003; 107: 838–844.
22. Viskin S, Postema PG, Bhuiyan ZA *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* 2010; 55: 1955–1961.
23. Adler A, van der Werf C, Postema PG *et al.*: The phenomenon of “QT stunning”: the abnormal QT prolongation provoked by standing persists even as the heart rate returns to normal in patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2012; 9: 901–908.
24. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C *et al.*: Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103: 89–95.
25. Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ *et al.*: Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 960–965.

26. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C *et al.*: Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1866–1874.
27. Basavarajaiah S, Wilson M, Whyte G *et al.*: Prevalence and significance of an isolated long QT interval in elite athletes. *Eur Heart J* 2007; 28: 2944–2949.
28. Gussak I, Brugada P, Brugada J *et al.*: Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology* 2000; 94: 99–102.
29. Hsiao PY, Tien HC, Lo CP *et al.*: Gene mutations in cardiac arrhythmias: a review of recent evidence in ion channelopathies. *Appl Clin Genet* 2013; 6: 1–13.
30. Anttonen O, Junttila MJ, Maury P *et al.*: Differences in twelve-lead electrocardiogram between symptomatic and asymptomatic subjects with short QT interval. *Heart Rhythm* 2009; 6: 267–271.
31. Comelli I, Lippi G, Mossini G *et al.*: The dark side of the QT interval. The Short QT Syndrome: pathophysiology, clinical presentation and management. *Emerg Care J* 2012; 8: 41–47.
32. Gollob MH, Redpath CJ, Roberts JD: The short QT syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 802–812.
33. Borggreffe M, Wolpert C, Antzelevitch C *et al.*: Short QT syndrome. Genotype-phenotype correlations. *J Electrocardiol* 2005; 38 (Suppl): 75–80.
34. Romano R, Parisi V, Pastore F *et al.*: Genetic test for the channelopathies: useful or less than useful for patients? (part II). *Transl Med UniSa* 2013; 6: 35–40.
35. Postma AV, Denjoy I, Kamblock J *et al.*: Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: RYR2 mutations, bradycardia, and follow up of the patients. *J Med Genet* 2005; 42: 863–870.
36. Aizawa Y, Komura S, Okada S *et al.*: Distinct U wave changes in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT). *Int Heart J* 2006; 47: 381–389.
37. Pelliccia A, Fagard R, Bjørnstad HH *et al.*: Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1422–1445.
38. Mitchell JH, Haskell W, Snell P *et al.*: Task Force 8: classification of sports. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1364–1367.