

Hội chứng QT dài típ 2: Nhân một trường hợp rung thất được cứu sống và tổng quan y văn

Long QT syndrome type 2: A case of ventricular fibrillation and literature review

Ngô Lê Xuân, Hồ Anh Bình và Trần Quốc Bảo*

Bệnh viện Trung ương Huế

Tóm tắt

Hội chứng QT dài (Long QT Syndrome - LQTS) bẩm sinh là nhóm nguyên nhân quan trọng gây ngất do rối loạn nhịp tim. Chúng tôi báo cáo trường hợp nữ 33 tuổi tiền sử được chẩn đoán ngất do nhịp nhanh thất vào viện vì ngất, ghi nhận khoảng QT hiệu chỉnh trên điện tâm đồ 567,9ms, xét nghiệm gen phát hiện một biến thể dị hợp ở gen KCNH2 tại nhiễm sắc thể số 7 vị trí 150947377 với biến thể NM_000238.4:c.3103del (NP_000229.1:p.Arg1035GlyfsTer22). Bệnh nhân được chẩn đoán hội chứng QT dài típ 2 và xếp vào nhóm nguy cơ cao. Bệnh nhân ban đầu vẫn được điều trị với propranolol nhưng vẫn còn xuất hiện xoắn đỉnh liên tục, và sau đó bệnh nhân được chỉ định đặt máy phá rung (ICD) để dự phòng đột tử. Xét nghiệm gen trong các trường hợp hội chứng QT dài là cần thiết để chẩn đoán xác định rõ ràng và phân tầng nguy cơ. Chỉ định đặt máy phá rung ICD cần được xem xét trong các trường hợp bệnh nhân ngất do rối loạn nhịp thất để dự phòng đột tử trong nhóm bệnh này.

Từ khóa: Hội chứng QT dài, đột biến gen KCNH2, rối loạn nhịp thất, chẹn beta giao cảm, máy phá rung.

Summary

Congenital long QT syndrome (LQTS) is an important group of causes of syncope due to cardiac arrhythmias. We would like to report the case of a 33-year-old female with a history of syncope due to ventricular tachycardia and admitted to the hospital because of syncope. The corrected QT interval on the electrocardiogram was 567.9ms. Genetic testing detected a heterozygous variant in KCNH2 gene at chromosome 7 position 150947377 with variant NM_000238.4:c.3103del (NP_000229.1:p.Arg1035GlyfsTer22). The patient was diagnosed with long QT syndrome type 2 and classified as high risk group. The patient was initially still treated with propranolol but continued to have torsades de pointes, and then the patient was indicated with an implantable cardioverter defibrillator (ICD) to prevent sudden cardiac death. Genetic testing in cases of long QT syndrome is necessary for clear diagnosis and risk stratification. Indications for placement of an ICD should be considered in cases of patients with syncope due to ventricular arrhythmias to prevent sudden cardiac death in this group of diseases.

Keywords: Long QT syndrome, KCNH2 gene mutation, ventricular arrhythmias, beta blockers, implantable cardioverter defibrillator.

Ngày nhận bài: 20/5/2024, ngày chấp nhận đăng: 05/8/2024

* Tác giả liên hệ: cardiologist.quocbaotran@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Huế

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngất là tình trạng mất hoàn toàn ý thức thứ phát do giảm tưới máu não, đặc trưng bởi khởi phát nhanh, thời gian ngắn và hồi phục hoàn toàn tự phát. Thuật ngữ ngất do tim dùng để chỉ những giai đoạn mà nguyên nhân gây giảm tưới máu não liên quan trực tiếp đến rối loạn tim, trong khi ngất do rối loạn nhịp tim đề cập đến ngất do tim đặc biệt do rối loạn nhịp. Trong đó, các rối loạn nhịp tim di truyền như hội chứng QT dài (Long QT syndrome - LQTS) bẩm sinh là nhóm nguyên nhân quan trọng gây ngất do rối loạn nhịp tim^{1,2}.

LQTS được đặc trưng bởi khoảng QT hiệu chỉnh kéo dài (corrected QT, QTc) và rối loạn nhịp thất (cơn tim nhanh thất đa hình thái, xoắn đỉnh và rung thất) chủ yếu được kích hoạt bởi hoạt hóa adrenergic. Độ tuổi trung bình tại thời điểm trình bày là 14 tuổi. Tỷ lệ đột tử do tim (Sudden cardiac death - SCD) hàng năm ở những bệnh nhân không có triệu chứng với

LQTS không được điều trị đã được ước tính là dưới 0,5%, trong khi nó tăng lên khoảng 5% ở những người có tiền sử ngất².

Tới thời điểm hiện tại, có đến 17 biến thể gen khác nhau có liên quan đến LQTS. Tuy nhiên, thì chủ yếu hay gặp và đã được nhiều nghiên cứu chỉ ra là gen gây ra LQTS1, LQTS2 và LQTS3: KCNQ1, KCNH2 và SCN5A, tương ứng với các yếu tố kích hoạt gen đặc hiệu là gắng sức (LQTS1), cảm xúc căng thẳng (LQTS2) và ngủ (LQTS3). Sàng lọc di truyền xác định đột biến ở 75% trường hợp LQTS và ba gen chính chiếm 90% các trường hợp có kiểu gen dương tính³.

Về tiêu chuẩn chẩn đoán, theo Khuyến cáo ESC 2022 về quản lý bệnh nhân rối loạn nhịp thất và phòng ngừa đột tử do tim: QTc $\geq$ 480ms hoặc điểm nguy cơ LQTS > 3 để chẩn đoán lâm sàng (Bảng 1)². Khi có ngất hoặc ngừng tim do loạn nhịp tim, QTc $\geq$ 460ms là đủ để xem xét chẩn đoán LQTS.

Bảng 1. Thang điểm chẩn đoán Hội chứng QT dài cải tiến²

Đặc điểm			Điểm
ECG	QTc	$\geq 480\text{ms}$	3,5
		$= 460\text{-}479\text{ms}$	2
		$= 450\text{-}459\text{ms}$	1
		$\geq 480\text{ms}$ trong vòng 4 phút thời gian hồi phục của nghiệm pháp gắng sức	1
	Xoắn đỉnh (Torsade de pointes)		2
	Sóng T luân phiên		1
	Sóng T có khía (Notched T wave) ở 3 chuyển đạo		1
	Nhịp tim thấp theo tuổi		0,5
Tiền sử	Ngất	Với stress	2
		Không stress	1
Tiền sử gia đình	Có thành viên được chẩn đoán LQTS		1
	Thành viên đời thứ nhất đột tử do tim không giải thích được < 30 tuổi		0,5
Di truyền học	Đột biến gây bệnh		3,5

Tất cả bệnh nhân LQTS được khuyến cáo về thay đổi lối sống như tránh dùng thuốc kéo dài QT, điều chỉnh bất thường điện giải (Kali/Magie) có thể xảy ra do rối loạn tiêu hóa hoặc rối loạn chuyển hóa, và tránh các yếu tố kích hoạt đặc hiệu kiểu gen như

bơi lội hay tập luyện quá sức ở LQTS1 và tiếng ồn lớn ở LQTS2. Thuốc chẹn beta cũng được khuyến dùng ở tất cả bệnh nhân LQTS. Thuốc chẹn beta không chọn lọc nadolol và propranolol có hiệu quả cao hơn trong việc giảm nguy cơ rối loạn nhịp tim.

Những người sống sót sau CA có nguy cơ tái phát cao, ngay cả khi dùng thuốc chẹn beta (14% trong vòng 5 năm điều trị), ủng hộ việc sử dụng ICD ở những người sống sót sau CA. Hơn nữa, cấy ICD được chỉ định khi bệnh nhân bị ngất và/hoặc VA mặc dù điều trị bằng thuốc tối ưu, vì các biến cố ngất có liên quan đến nguy cơ tăng CA². Bóc bỏ thần kinh giao cảm tim trái (LCSD) được khuyến cáo cho các bệnh nhân có triệu chứng mặc dù dùng thuốc chẹn beta khi ICD bị chống chỉ định hoặc bị từ chối, hoặc cho người mang ICD trải qua nhiều cú sốc khi đang dùng thuốc chẹn beta. Điều này được hỗ trợ bằng bằng chứng cho thấy LCSD, đặc biệt khi được thực hiện với kỹ thuật hỗ trợ bằng video, an toàn và hiệu quả, được bệnh nhân dung nạp tốt và không có tác động tiêu cực đến hoạt động tim mạch³.

Tại Việt Nam, việc chẩn đoán và điều trị bằng cách đánh giá lâm sàng, điện tâm đồ và xét nghiệm di truyền trong chẩn đoán, phân tầng nguy cơ và điều trị vẫn còn chưa được nghiên cứu nhiều. Do đó

chúng tôi báo cáo chi tiết một trường hợp lâm sàng được tiếp cận chẩn đoán và điều trị LQTS bẩm sinh được cứu sống có đột biến gen KCNH2 đã được chẩn đoán xác định và điều trị dựa trên thông tin lâm sàng, điện tâm đồ và xét nghiệm gen tại Khoa Cấp cứu tim mạch can thiệp, Trung tâm Tim mạch, Bệnh viện Trung ương Huế.

II. TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

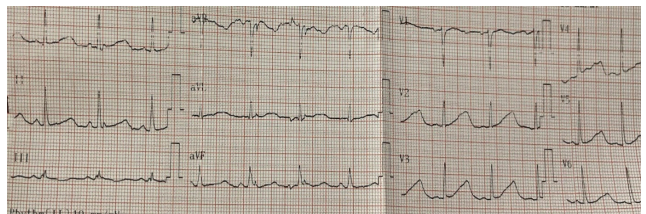
Bệnh nhân nữ 33 tuổi tiền sử được chẩn đoán ngất do nhịp nhanh thất 10 năm, điều trị thường xuyên với metoprolol trong 2 năm và sau đó bệnh nhân ngưng thuốc, nay vào bệnh viện tuyến dưới vì ngất được chẩn đoán rung thất/hội chứng QT dài được shock điện, bisoprolol 2,5mg/ngày, bù điện giải và chuyển Bệnh viện Trung ương Huế điều trị. Ghi nhận lúc thăm khám lâm sàng huyết động ổn, tim đều rõ và các xét nghiệm lâm sàng được tóm tắt ở bảng dưới đây.

Bảng 2. Các xét nghiệm cơ bản của bệnh nhân

Cận lâm sàng	Tham chiếu	Bệnh nhân	Đơn vị
Glucose	3,9 - 5,6	6,16	mmol/L
Ure (BUN)	2,8 - 8,0	2,3	mmol/L
Creatinine	45 - 84	38	μmol/L
Kali	3,4 - 5,1	3,59	mmol/L
Magie	0,66 - 1,07	0,9	mmol/L
FT4	7,8 - 14,4	9,9	pmol/L
TSH	0,38 - 5,33	1,859	μIU/mL
pH	7,35 - 7,45	7,395	

Điện tâm đồ ghi nhận tại thời điểm nhập viện với nhịp xoang và QT hiệu chỉnh 567,9ms (theo công thức Bazett) (Hình 1). Siêu âm tim chưa ghi nhận gì bất thường với chức năng tâm thu thất trái EF 65%. Trong thời gian nằm viện bệnh nhân được điều trị: propranolol 120mg/ngày, kali và magie uống hàng ngày, tuy nhiên thì ngày thứ 2 bệnh nhân đột ngột xuất hiện khó thở và đau ngực nhiều, ghi nhận huyết áp tại thời điểm đó 110/60mmHg, hình ảnh xoắn đỉnh trên monitor (Hình 2), bệnh nhân được xử trí với magie sulfate tĩnh mạch chậm 2g bolus và

duy trì 3mg/phút cùng với kali, sau đó hết ghi nhận tình trạng rối loạn nhịp.

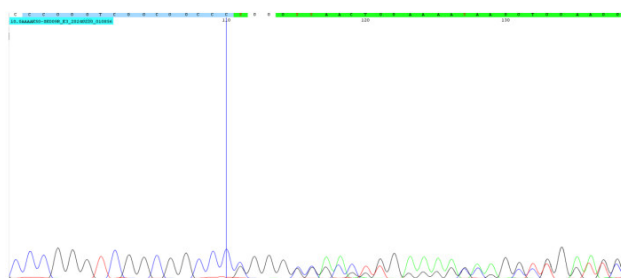


Hình 1. Điện tâm đồ của bệnh nhân tại thời điểm nhập viện ghi nhận nhịp xoang, khoảng QT hiệu chỉnh theo công thức Bazett 567,9ms.



Hình 2. Hình ảnh bệnh nhân xoắn đỉnh khi theo dõi bằng monitor.

Sau hai ngày theo dõi, bệnh nhân được chỉ định đặt ICD một buồng. Kết quả đặt ICD một buồng không xảy ra tai biến và lập trình máy với tần số tạo nhịp chậm tối thiểu là 70 lần/phút, vùng rung thất ở tần số 240 lần/phút.



Hình 3. Kết quả giải trình gen theo phương pháp Sanger: Những đoạn lặp ngắn liên tục (nucleotide repeat), vùng giàu CG, và một số trường hợp dạng khảm.

Bệnh nhân sau đó được xuất viện và điều trị với metoprolol succinate 25mg/ngày, bổ sung điện giải kali và magie. Sau hơn 3 tháng theo dõi thì chưa ghi nhận các cơn rối loạn nhịp tim cũng như các lần shock từ máy ICD.

III. BÀN LUẬN

Về chẩn đoán hội chứng QT dài trên bệnh nhân của chúng tôi cũng khá rõ ràng với lâm sàng biểu hiện với ngất được ghi nhận có cơn rung thất được shock điện ở bệnh viện tuyến dưới. Sau khi loại trừ các nguyên nhân khác như rối loạn điện giải, rối loạn chức năng tuyến giáp, rối loạn chuyển hóa (kết quả các xét nghiệm trong giới hạn bình thường ở Bảng 2) đồng thời khi theo dõi tại khoa chúng tôi cũng ghi nhận hiện tượng xoắn đỉnh và rung thất, điện tâm đồ có QTc > 500ms, và đột biến gen KCNH2 dương tính (Hình 3). Theo thang điểm hội chứng QT dài cải tiến (Bảng 1) thì bệnh nhân được 10 điểm (3,5

điểm QTc ≥ 480 ms + 2 điểm xoắn đỉnh + 1 điểm ngất + 3,5 điểm đột biến gen KCNH2 dương tính) nên chẩn đoán hội chứng QT dài típ 2 ở bệnh nhân này đã rõ.

Như chúng ta đã biết, trong số các biến chứng của hội chứng QT dài bẩm sinh thì biến chứng đột tử do tim là biến chứng nguy hiểm nhất bởi tính chất đột ngột và hậu quả nặng nề nhất mà nó để lại trên bệnh nhân. Do đó tất cả các bệnh nhân mắc hội chứng QT dài bẩm sinh cần được điều trị vì có xác suất SCD là triệu chứng đầu tiên mà họ phải nhận. Về điều trị ở bệnh nhân này thì theo lời khai của người nhà và bệnh nhân thì bệnh nhân được tư vấn đặt ICD để dự phòng đột tử cách nhập viện khoảng 10 năm trước, nhưng hoàn cảnh gia đình không đủ điều kiện nên gia đình quyết định điều trị thuốc bằng chẹn beta, cụ thể đây là metoprolol 25mg/ngày, nhưng bệnh nhân chỉ điều trị trong vòng 2 năm và không ghi nhận cơn nhịp nhanh nào nên bệnh nhân quyết định bỏ trị cho đến lúc nhập viện tại bệnh viện tuyến dưới và chuyển đến chúng tôi. Thực tế khi đánh giá thì bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao chúng tôi bắt đầu sử dụng thuốc chẹn beta giao cảm không chọn lọc (propranolol 80mg/ngày) bên cạnh việc điều chỉnh điện giải là kali và magie thường xuyên và tiếp tục theo dõi sát bệnh nhân. Theo hướng dẫn ESC 2022 thì chẹn beta không chọn lọc như nadolol hay propranolol được khuyến cáo để giảm nguy cơ xuất hiện rối loạn nhịp. Theo nghiên cứu của Lu Han và cộng sự về hiệu quả của chẹn beta ở bệnh nhân hội chứng QT dài típ 1-3 chỉ ra nhóm bệnh nhân LQTS2 được điều trị với nadolol ghi nhận giảm nhiều nhất nguy cơ xuất hiện các biến cố tim mạch khi so sánh với các loạn chẹn beta khác. Tuy nhiên thì propranolol cũng là một sự lựa chọn tương đối tốt trong LQTS2⁴. Theo tác giả Priya Chockalingam và cộng sự thì QTc ngắn lại khi điều trị với propranolol so với các loại chẹn beta khác, đặc biệt ở những đối tượng có QTc > 480ms⁵. Do đó bệnh nhân của chúng tôi được điều trị với propranolol 80mg/ngày bên cạnh với việc điều chỉnh kali và magie, tuy nhiên thì bệnh nhân vẫn xuất hiện xoắn đỉnh và rung thất. Vì vậy, chỉ định đặt máy ICD được đặt ra trên bệnh nhân này.

Theo các khuyến cáo hiện hành thì ICD được chỉ định bên cạnh với thuốc chẹn beta trong LQTS ngừng tim được cứu sống. Bên cạnh đó ICD cũng được chỉ định ở bệnh nhân LQTS có triệu chứng trong khi đang điều trị thuốc chẹn beta và có liệu pháp gen dương tính. Sau khi giải thích với bệnh và người nhà bệnh nhân cũng như đánh giá các nguy cơ và lợi ích của việc đặt ICD, chúng tôi chỉ định đặt máy ICD một buồng ở bệnh nhân này.

Khi chỉ định ICD, việc lập trình ICD để dự phòng những trường hợp shock không thích hợp là rất quan trọng và thường được cài đặt ở vùng rung thất với ngưỡng tần số lớn hơn 220-240 lần/phút⁶. Ngoài ra khi chỉ định đặt ICD trong những trường hợp LQTS, nhóm tác giả Peter J. Schwartz và cộng sự khuyến việc cài đặt thông số ICD ở nhóm bệnh này nên ở tần số tạo nhịp ≥ 70 lần/phút và ưu tiên ICD hai buồng⁷. Đối với bệnh nhân của chúng tôi vì điều kiện kinh tế không cho phép nên chúng tôi đã đặt máy ICD một buồng ở bệnh nhân này và tần số tạo nhịp chậm tối thiểu là 70 lần/phút, vùng rung thất ở tần số 240 lần/phút.

Đã có nhiều nghiên cứu nói về hiệu quả của ICD trong việc cải thiện tỷ lệ tử vong hay đột tử do tim trên bệnh nhân. Nghiên cứu của Meng Wang và cộng sự vào năm 2021 cho thấy các BN được cấy ICD có nguy cơ tử vong, nguy cơ tử vong dưới 50 tuổi thấp và nguy cơ xuất hiện các biến cố SCD thấp hơn nhiều so với các bệnh nhân chưa được cấy ICD (lần lượt là giảm 46%, 71% và 78%), ngoài ra ở những nhóm bệnh nhân đã từng 1 lần bị đột tử do tim nhưng không gây tử vong hay nhóm bệnh nhân có triệu chứng ngất mặc dù sử dụng chẹn beta hoặc không sử dụng (kèm theo QTc ≥ 500 ms) thì nguy cơ tử vong ở bệnh nhân được cấy ICD vẫn thấp hơn nhiều so với không được cấy ICD (lần lượt là 86%, 73% và 58%)⁸. Trong một nghiên cứu khác của Schwartz và cộng sự, khi nghiên cứu liệu pháp ICD trên các bệnh nhân với các tiêu chí như được cấy máy trước 20 tuổi, có QTc > 500 ms hay có các lần ngừng tim trước đó hoặc các biến cố tim mạch khác dù đã điều trị nội khoa, trong khoảng thời gian theo dõi 7 năm ghi nhận tỷ lệ bị sốc điện trên bệnh nhân không có cả 3 tiêu chí

trên là 0% (không có trường hợp nào) và có đến 70% số bệnh nhân có cả 3 tiêu chí trên đều nhận được ít nhất 1 lần sốc điện thích hợp⁷.

Về các yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng bệnh nhân sau khi được cấy ICD, theo như nghiên cứu của Younis và cộng sự năm 2020, không có mối liên hệ giữa giới tính và tỷ lệ xuất hiện các biến cố đe dọa tính mạng tích lũy trên bệnh nhân LQTS đã được cấy ICD. Ngoài ra cũng không có sự liên quan giữa giới tính và tỷ lệ sốc ICD thích hợp lần đầu (HR 0,83), kết quả này cũng tương ứng khi phân tầng về độ tuổi và kiểu gen gây bệnh (KCNQ1, KCNH2 hay SCN5A). Tuy nhiên tỷ lệ ICD sốc điện không phù hợp ở nam lại cao hơn ở nữ (4,2 so với 2,7 trên thời gian theo dõi tích lũy 100 năm), chủ yếu là do rung nhĩ, mặt khác cú sốc ICD đầu tiên không làm hết triệu chứng rối loạn nhịp nguy hiểm như nhịp nhanh thất hay rung thất ở 48% số phụ nữ và 62% số đàn ông được khảo sát⁹.

Bên cạnh đó thì bệnh nhân của chúng tôi được chẩn đoán rõ ràng là LQTS2 qua phương pháp giải trình trình tự gen Sanger. Phương pháp này hữu ích trong việc tìm ra những đột biến nhỏ trên đoạn gen mà những xét nghiệm nhiễm sắc thể hay xét nghiệm di truyền thông thường khác không làm được¹⁰. Giải trình tự gen theo phương pháp Sanger trên bệnh nhân này cho thấy những đoạn lặp ngắn liên tục (nucleotide repeat), vùng giàu CG, và một số trường hợp dạng khảm. Chính đột biến mất Cytosin ở vị trí đã chỉ định gây nên đột biến lệch khung, gây nên sự phiên mã và dịch mã sai lệch từ vị trí này trở về sau, khiến cho kênh Kv11.1 được mã hóa từ gen này, có chức năng chỉnh lưu dòng Kali nhanh ra ngoài tế bào, bị sai lệch và mất đi chức năng ban đầu, dẫn đến giảm dòng Kali nhanh ra ngoài tế bào, gây nên kéo dài khoảng QT (Hình 3).

Ngoài ra, bệnh nhân được khuyến tránh các thuốc có tác dụng phụ gây khoảng QT dài và được khuyến tránh các yếu tố có thể gây rối loạn nhịp tim ở LQTS2 là phản ứng giật mình đặc biệt là tiếng chuông báo thức và chuông điện thoại¹¹. Sau khi đặt máy thì bệnh nhân được điều trị với thuốc chẹn beta là metoprolol succinate 25mg/ngày, bổ sung điện giải kali và magie. Sau hơn 3 tháng theo dõi thì chưa ghi nhận các cơn rối loạn nhịp tim cũng như các lần shock từ máy ICD.

IV. KẾT LUẬN

Xét nghiệm gen KCNH2 đặc hiệu trong trường hợp hội chứng QT dài típ 2. Chỉ định đặt máy phá rung ICD cần được xem xét trong các trường hợp bệnh nhân gặp do rối loạn nhịp thất để dự phòng đột tử trong nhóm bệnh nhân hội chứng QT dài có rối loạn nhịp thất.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Brignole M, Moya A, de Lange FJ et al (2018) 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European heart journal* 39(21): 1883-1948. doi:10.1093/eurheartj/ehy037.
2. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M et al (2022) 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European heart journal* 43(40): 3997-4126. doi:10.1093/eurheartj/ehac262.
3. Schwartz PJ, Ackerman MJ, Antzelevitch C et al (2020) *Inherited cardiac arrhythmias*. *Nature reviews Disease primers* 6(1): 58. doi:10.1038/s41572-020-0188-7.
4. Han L, Liu F, Li Q, et al (2020) *The efficacy of beta-blockers in patients with long QT syndrome 1-3 according to individuals' gender, age, and QTc intervals: A network meta-analysis*. *Frontiers in pharmacology* 11: 579525. doi:10.3389/fphar.2020.579525.
5. Chockalingam P, Crotti L, Girardengo G et al (2012) *Not all beta-blockers are equal in the management of long QT syndrome types 1 and 2: higher recurrence of events under metoprolol*. *Journal of the American College of Cardiology* 60(20): 2092-2099. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.046.
6. Priori SG, Wilde AA, Horie M et al (2013) *HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013*. *Heart rhythm* 10(12): 1932-1963. doi:10.1016/j.hrthm.2013.05.014.
7. Schwartz PJ, Spazzolini C, Priori SG et al (2010) *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* 122(13): 1272-1282. doi:10.1161/circulationaha.110.950147.
8. Wang M, Peterson DR, Rosero S et al (2021) *Effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators to reduce mortality in patients with long QT syndrome*. *Journal of the American College of Cardiology* 78(21): 2076-2088. doi:10.1016/j.jacc.2021.09.017.
9. Younis A, Aktas MK, Rosero S et al (2020) *Outcome by Sex in Patients With Long QT Syndrome With an Implantable Cardioverter Defibrillator*. *Journal of the American Heart Association* 9(19):016398. doi:10.1161/jaha.120.016398.
10. De Carlo R, Kura A, Suraci S et al (2020) *Sanger validation of high-throughput sequencing in genetic diagnosis: Still the best practice?* *Frontiers in genetics* 11:592588. doi:10.3389/fgene.2020.592588.
11. Wilde AA, Jongbloed RJ, Doevendans PA et al (1999) *Auditory stimuli as a trigger for arrhythmic events differentiate HERG-related (LQTS2) patients from KVLQT1-related patients (LQTS1)*. *Journal of the American College of Cardiology* 33(2): 327-332. doi:10.1016/s0735-1097(98)00578-6.