

Andersen–Tawil-szindrómás betegek EKG-jellegzetességeinek kvalitatív és kvantitatív elemzése

Borbás János¹, Takács Hedvig¹, Környei László², Katona Márta³, Ördög Balázs⁴

¹Szegedi Tudományegyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szeged

²Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Budapest

³Szegedi Tudományegyetem, Gyermekgyógyászati Klinika, Szeged

⁴Szegedi Tudományegyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Szeged

Levelezési cím: Dr. Borbás János, Szegedi Tudományegyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, 6725 Szeged, Semmelweis u. 8., e-mail: borbas.janos@med.u-szeged.hu

Háttér: Az *Andersen–Tawil-szindróma* (ATS) egy több szervrendszert érintő kórkép, amelyet az esetek jelentős részében a befelé egyenirányító K⁺-csatorna fő pórusformáló fehérjéjének, a Kir2.1-fehérje kódolásáért felelős *KCNJ2*-gén mutációi okoznak. A betegséget kamrai aritmiák, periodikus paralízis, fejlődési rendellenességek és specifikus EKG-eltérések jellemezik.

Célkitűzés: Célunk az volt, hogy ATS-betegek irodalomból ismert EKG-eltéréseinek kvalitatív és kvantitatív paramétereit elemezzük saját ATS-betegcsoportunkban, hosszú QT-szindrómás (LQTS) betegek EKG-paramétereivel való összehasonlításban.

Betegek és módszerek: Hét (6 nő, 1 férfi., átlagéletkor 25,4±11 év) genetikai vizsgálattal igazolt ATS (három p.Arg218His-mutáció, további egy-egy p.Arg312Glu, p.del302Val, p.Glu293Lys és p.Met307Ile *KCNJ2*-mutáció) beteget vizsgáltunk. A 12 elvezetéses nyugalmi EKG-felvételeket kvalitatív [gyakori kamrai extraszisztolék (ES)/bigeminia, couplet, NSVT jelenléte], illetve kvantitatív szempontból értékeltük (korrigált QT- és QU-intervallum, az U-hullám időtartama és amplitúdója). Mérési eredményeinket kor- és nem szerint illesztett kontroll, LQTS-betegek adataival hasonlítottuk össze.

Eredmények: Gyakori kamrai extraszisztolé (vagy bigeminia) az ATS esetek 71%-ában (5/7) volt jelen. Couplet vagy NSVT az ATS esetek 57%-ában (4/7) volt megfigyelhető. Kvantitatív EKG-paraméterek tekintetében a korrigált QT-intervallum szignifikánsan rövidebb volt az ATS-betegekben az LQTS-betegekhez képest (451,2±44,4 vs. 518,4±66,4 ms, p<0,04), míg a korrigált QU-intervallum nem különbözött szignifikánsan (575,7±75,7 vs. 583,8±76,4 ms, p<0,84). A QT_c az ATS-esetek mindössze 43%-ában (3/7) volt megnyúlt tartományban. Az U-hullámok szignifikánsan hosszabbnak (U-hullám időtartam: 143,0±26,3 vs. 78,5±18,5 ms, p<0,004) és magasabbnak (U-hullám amplitúdó: 0,139±0,04 vs. 0,064±0,02 mV, p<0,0002) bizonyultak az ATS-betegek esetében.

Következtetés: *Andersen–Tawil-szindrómás* betegekben általában jellegzetes EKG-elváltozásokat láthatunk, mint pl. a gyakori kamrai ES, bigeminia vagy NSVT. A korrigált QT-intervallum kóros tartományba való megnyúlása nem minden esetben jellemző. Az U-hullám prominensebb, hosszabb és magasabb ezekben a betegekben.

Kulcsszavak: *Andersen–Tawil-szindróma*, periódikus paralízis, *KCNJ2*-gén

Qualitative and quantitative assesment of ECG characteristics in patients with Andersen–Tawil syndrome

Background: *Andersen–Tawil syndrome* (ATS) is a multisystem disorder mainly caused by mutations in *KCNJ2* gene which encodes the main pore-forming protein of the inward rectifier K^+ channel, Kir2.1. The disease is characterized by ventricular arrhythmias, periodic paralysis, dysmorphic features and specific ECG alterations.

Objective: Our aim was to qualitatively and quantitatively analyse typical ECG characteristics, described in the literature, in our patient cohort with ATS in comparison with that of observed in patients with the long QT syndrome (LQTS).

Patients and methods: Seven patients (6 females, 1 male, avg. age 25.4 ± 11 yrs) with genetically confirmed ATS (three patients with p.Arg218His, one patient each with p.Arg312Glu, p.del302Val, p.Glu293Lys and p.Met307Ile *KCNJ2* mutations) were examined. Quantitative ECG parameters [premature ventricular beats (PVB)/bigeminy, couplet, NSVT] and corrected QT and QU intervals, the duration and amplitude of the U waves were manually measured on good quality 12-lead resting ECG recordings. Data were compared to that of age- and sex-matched control patients with long QT syndrome (LQTS).

Results: Frequent ventricular extra-systoles (or bigeminy) were present in 71% (5/7) of ATS patients. Couplets or NSVT was observed in 57% (4/7) of ATS patients. As for quantitative ECG parameters corrected QT interval was significantly shorter in ATS patients compared to LQTS patients (451.2 ± 44.4 vs. 518.4 ± 66.4 ms, $p < 0.04$), while corrected QU interval did not differ significantly (575.7 ± 75.7 vs. 583.8 ± 76.4 ms, $p < 0.84$). The QT_c was prolonged only in 43% (3/7) of ATS patients. The U waves were significantly longer (U wave duration: 143.0 ± 26.3 vs. 78.5 ± 18.5 ms, $p < 0.004$) and taller (U wave amplitude: 0.139 ± 0.04 vs. 0.064 ± 0.02 mV, $p < 0.0002$) in ATS patients.

Conclusion: Patients with ATS usually exhibit typical ECG changes representing frequent ventricular ES, bigeminy or NSVT. Prolongation of the corrected QT interval is not typical and QT_c may be in the normal range. U waves are more prominent, being longer and taller in these patients.

Keywords: *Andersen–Tawil syndrome*, periodic paralysis, *KCNJ2* gene

Bevezetés

Az *Andersen–Tawil-szindróma* (ATS) a familiáris szívizombetegségekhez [hipertrófiás cardiomyopathia (1, 2, 3), Danon-betegség (4), Fabry-betegség (5) stb.] és a familiáris ioncsatorna-betegségekhez hasonlóan [hosszú QT-szindróma (6), *Timothy-szindróma* (7), familiáris bradycardia (8) stb.] monogénes, mendeli öröklődést mutató ritka kórkép. A betegséget az alapvetően az izomrostokban azonosítható, befelé irányító, egyenirányú (inward rectifier) káliumion-csatorna fő pórusformáló fehérjéjét, a Kir2.1-fehérjét kódoló gént, a *KCNJ2*-gént érintő mutációk okozzák (9).

Az ATS ritka kórkép, amelyet periodikus paralízis, kamrai aritmiák és fejlődési rendellenességek triársa jellemmez. A fejlődési rendellenességek scoliosis, clinodactylia és syndactylia, a testméret és súly elmaradása, valamint craniofacialis anomáliák, mint a hipertelorizmus, széles ornyereg, mandibuláris hipoplázia, bilaterális ptosis, vékony haj, fogfejlődési malformációk, mandibuláris és maxilláris hipoplázia formájában nyilvánulnak meg (10, 11, 12, 13). Az ATS-ben kialakuló periodikus paralízist hirtelen kezdődő, néhány perctől akár néhány napig változó intervallumra is kiterjedő izomgyengeség vagy paralízis jellemzi, amely normo-, hypo- és hyperkalaemia mellett egyaránt kialakulhat. Az ATS kardiális manifesztációi közül az EKG-n megfigyelhető eltérések a leggyakoribbak és leg-

inkább figyelmet keltőek. Egyes betegekben enyhe QT_c -megnyúlás észlelhető, de a QU_c -tartam jelentős megnyúlása és a kifejezett U-hullámok jelenléte a legjellemzőbb. Az U-hullámok szélesek és magasak, leginkább a precordiális V_{2-3} -elvezetésekben (14, 15). Az ATS-ben megfigyelhető aritmiák között a gyakori kamrai extraszisztolék, coupletek és típusos formában bidirekcionális polimorf kamrai tachycardiák (VT) a legjellemzőbbek, amelyek akár tartósak, akár nem tartósak lehetnek (14).

A betegség Magyarországon is dokumentált, az első, genetikai vizsgálattal is igazolt ATS esetleírást munkacsoportunk közölte (16). Jelen vizsgálatunkban célunk az volt, hogy ATS-betegek EKG-regisztrátumainak kvalitatív és kvantitatív paramétereit elemezzük, amelyeket hosszú QT-szindrómás (LQTS) betegek EKG-paraméterével hasonlítottunk össze.

Betegek és módszerek

Betegek

Munkánk során öt családhoz tartozó hét (6 nő, 1 férfi., átlagéletkor a diagnóziskor $25,4 \pm 11$ év), konsekutív *Andersen–Tawil-szindrómás* beteget vizsgáltunk. A betegség klinikai diagnózisát a szakirodalomban javasoltak szerint állítottuk fel, az alábbi három klinikai kritérium közül legalább kettő megléte alapján:

- periódikus paralízis előfordulása;

- tüneteket okozó aritmiák vagy megnagyobbodott U-hullámok, kamrai ektópiák, megnyúlt QT_c- vagy QU_c-intervallum igazolása;
- jellemző arceltérések, fogászati eltérések, kis kéz és láb méret mellett legalább két további jellemző észlelése: alacsonyan álló fülek, szélesen álló szemek, kis mandibula, kisujjat érintő clinodactylia vagy 2-3 lábujjat érintő syndactylia (17).

Minden beteg esetében genetikai vizsgálat is igazolta a betegséget, amely szerint mind a hét esetben patogén mutációt volt igazolható a *KCNJ2*-génben (három p.Arg218His-mutáció, további egy-egy p.Arg312Glu, p.del302Val, p.Glu293Lys és p.Met307Ile *KCNJ2*-mutáció).

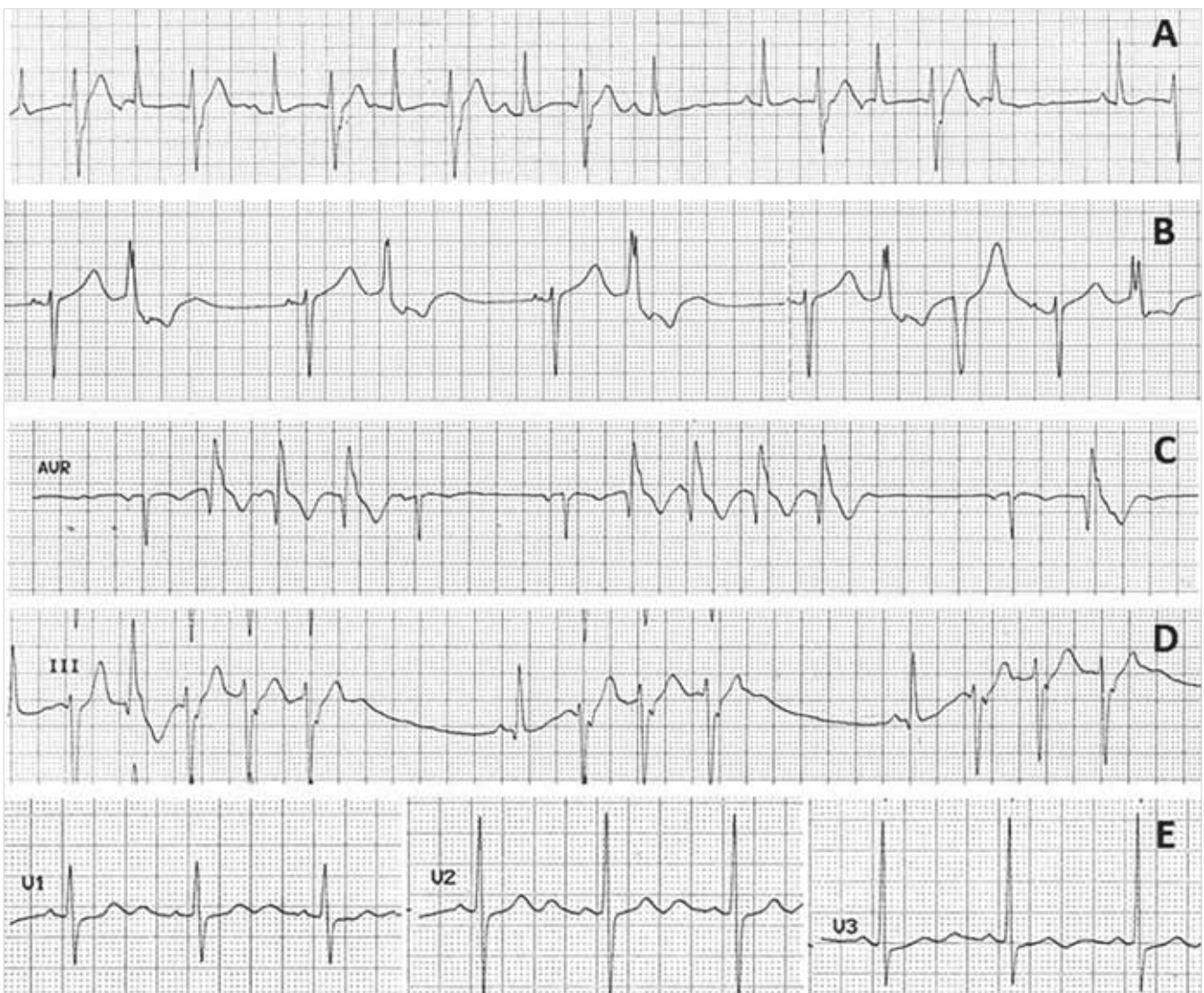
Az ATS-betegek EKG-jellemzőit hosszú QT-szindrómában szenvedő betegek EKG-jellemzőivel hasonlítottuk össze. Az összehasonlításra használt LQTS-betegek EKG-it Intézetünk adatbázisából választottuk ki, random

módon, a betegcsoport esetszámával 1:1 arányban. Az illesztés alapjául az szolgált, hogy kor- és nemi eloszlás szerint a két betegcsoport azonos legyen. Ennek megfelelően az LQTS-betegcsoportban 6 nő és 1 férfi szerepelt, diagnóziskori átlagéletkoruk 26,0±9 év volt.

A két betegcsoport gyógyszeres terápiájában lényeges különbség nem volt, az ATS-betegcsoportban 7/7, az LQTS-betegcsoportban 6/7 beteg állt béta-blokkoló terápia alatt. Az ATS-betegcsoportban 2/7 betegben, az LQTS-betegcsoportokban 3/7 betegben történt ICD-implantáció.

EKG-analízis

Az ATS- és LQTS-betegeknél klinikai kivizsgálásuk során standard nyugalmi 12 elvezetéses EKG-felvételek készültek. Az EKG-regisztrátumokat kvalitatív és kvantitatív szempontból vizsgáltuk. A kvalitatív eltérések között a kamrai extraszisztolék (ES)/bigeminia je-



1. ÁBRA. Jellegzetes EKG-eltérések Andersen–Tawil-szindrómában. A-panel: frekvens kamrai ES-lia, bigeminia; B-panel: frekvens kamrai ES-lia, bigeminia, couplet, bidirekcionális jelleggel; C-panel: nem tartós kamrai tachycardia; D-panel: nem tartós kamrai tachycardia; bidirekcionális jelleggel; E-panel: V₁₋₃ elvezetésekben prominens U-hullám

lenlétét, illetve a coupletek és NSVT jelenlétét értékeltük. Az NSVT-t három vagy több ütésből álló, >100/min frekvenciájú és <30 másodpercig tartó ritmuszavarként definiáltuk. A bidirekcionális VT-t a QRS-tengelyének 180°-kal való, ütésről ütésre való váltakozásaként határoztuk meg. A kvantitatív EKG-paraméterek között a korrigált QT (QT_c) és QU (QU_c) intervallumot, az U-hullám időtartamát és az U-hullám amplitúdóját mértük, a V₂- vagy V₃-elvezetésben. Utóbbiak manuális mérés alapján lettek meghatározva. A szívfrekvenciára való korrekció a Bazett-formula alapján történt.

Eredmények

A korra és nemre való illesztésnek megfelelően a két betegcsoport kor (25,4±11,6 vs. 26,0±9,3 év; p=0,9249) és nem eloszlását illetően (6 nő/1 férfi vs. 6 nő/1 férfi; p=1,000) szignifikáns különbség nem volt. Hasonlóképp nem volt szignifikáns különbség a betegek nyugalmi szívfrekvenciáit illetően (68,4±5,6 vs. 71,2±3,4/min).

ATS-betegek EKG-regisztrátumainak kvalitatív értékelése

Gyakori kamrai extraszisztolé (vagy bigeminia) az Andersen–Tawil-szindrómás esetek 71%-ában (5/7) volt jelen (1. ábra, A- és B-panel) Couplet vagy NSVT- az ATS-betegcsoportban 57%-ban (4/7) volt megfigyelhető (1. ábra, B–D-panel). Ez egy esetben volt típusos bidirekcionális NSVT (1. ábra D-panel), további három esetben 180 o-os változó polaritást mutató couplet formájában jelentkezett (1. ábra B-panel).

ATS- és LQTS-betegek EKG-paramétereinek kvantitatív elemzése

Az ATS- és LQTS-betegek QT_c, QU_c, U-hullám szélesség és magasság paramétereit az 1. táblázatban tüntettük fel. Kvantitatív EKG-paraméterek tekintetében a korrigált QT-intervallum szignifikánsan rövidebb volt az ATS-betegekben az LQTS-betegekhez képest (451,2±44,4 vs. 518,4±66,4 ms, p<0,04), míg a korrigált QU-intervallum nem különbözött szignifikánsan (575,7±75,7 vs. 583,8±76,4 ms, p<0,84). A QT_c- az ATS-esetek mindössze 43%-ban (3/7) volt megnyúlt

tartományban (nők esetében >460 ms, férfiak esetében >450 ms). Az U-hullámok szignifikánsan hosszabbnak (U-hullám időtartam: 143,0±26,3 vs. 78,5±18,5 ms, p<0,004) és magasabbnak (U-hullám amplitúdó: 0,139±0,04 vs. 0,064±0,02 mV, p<0,0002) bizonyultak az ATS-betegek esetében (1. ábra, E-panel).

Megbeszélés

Munkánk során magyarországi Andersen–Tawil-szindrómás betegek EKG-eltéréseinek kvalitatív és kvantitatív elemzését végeztük el. Eredményeink szerint, az irodalomban közölt korábbi megfigyelésekhez hasonlóan, ATS-betegekben jellegzetes EKG-elváltozásokat láthatunk, mint pl. a gyakori kamrai extraszisztolé, bigeminia vagy NSVT, az esetek egy részében bidirekcionális formában. A korrigált QT-intervallum gyakran rövidebb, mint az a hosszú QT-szindrómás betegekben megfigyelhető, és akár a normál tartományban is lehet. Az U-hullám prominensebb, hosszabb és magasabb ezekben a betegekben.

Jól ismert és klinikai fontossággal bír az a tény, hogy testfelszíni EKG egyes eltérései, illetve a T-hullám formája eltérő, és adott esetben jellemző lehet a különböző LQT-alcsoportokban. Az LQT1-alcsoportban viszonylag hamar megjelenő, széles alapú, megnyúlt T-hullám a jellemző; míg az LQT2-alcsoportot a T-hullámok jelentős amplitúdó csökkenése jellemzi, bifid, hasadt, konfluáló U-hullámra hasonlító, több hullámkomponensből álló T-hullám megjelenésével, elsősorban a mellkasi elvezetésekben. Az LQT3-alcsoport jellemző EKG-elváltozása az ST-szakasz megnyúlása, azaz a QT-megnyúlást a magában normális időtartamú és amplitúdójú T-hullám késői megjelenése okozza (18).

Az ATS-ben megfigyelhető EKG jellemzőket Zhang és munkatársai vizsgálták elsőként (15). A vizsgált populációban (96 ATS-es beteg) a QT_c-megnyúlás mértéke nem volt kifejezett (20 ms), a QT_c medián értéke (440 ms) a normál tartományon belül volt. A betegek csupán 17%-ának volt QT_c-értéke 460 ms-ot meghaladó. A betegek 91%-ában a T-U-hullám morfológiája, különösképp a megnagyobbodott U-hullám karakterisztikus volt. A betegek egy részénél a T-hullám leszálló szára megnyúlt, az U-hullám bifázisos volt. Eredményeink fenti megfigyelésekkel jól korrelálnak.

Az Andersen–Tawil-szindrómás betegek EKG jellegzetességeinek standardizálására tettem kísérletet Kukla és munkatársai, akik az Andersen–Tawil-szindrómás betegek EKG-analízise során írtak le diagnosztikus jellemzőket (19):

- tachycardiás ATS-betegekben a P-hullám és U-hullám „összecúszásakor” p-pulmonale morfológia alakul ki és a P-hullám magassága meghaladhatja a 3 mm-t;
- az U-hullám jelenlétét figyelembe véve és a számításokból azt kihagyva a betegek QT_c-tartama a normál-intervallumba esik;

1. TÁBLÁZAT. Andersen–Tawil-szindrómás (ATS) és hosszú Q-szindrómás (LQTS) betegek EKG-paramétereinek kvantitatív összehasonlítása. QT_c: korrigált QT-idő, QU_c: korrigált QU-idő, U_{szél}: U-hullám szélessége, U_{mag}: U-hullám magassága

	QT _c (ms)	QU _c (ms)	U _{szél} (ms)	U _{mag} (mV)
ATS-csoport (n=7)	451,2± 44,4	575,7± 75,7	143,0± 26,3	0,139± 0,04
LQTS-csoport (n=7)	518,4± 66,4	583,8± 76,4	78,5± 18,5	0,064± 0,02
	p<0,04	p<0,84	p<0,004	p<0,0002

- VES-t követő első szívciklusnál a T- és U-hullám fuzionálhat, így pszeudo-LQTS-morfológiát mutathat;
- V_{2-3} -elvezetésekben előfordulhat U-hullám, amelynek amplitúdóját (egészséges kontrollcsoporttal ellentétben) a tachycardia tovább növelheti;
- adrenalin-provokációs teszt hatására az U/T-hullám aránya <1-ről >1-re változik.

Az ATS-ben megfigyelhető ritmuszavarok között a gyakori kamrai extraszisztolék, esetleges bigeminia mellett a bidirekcionális jellegű polimorf kamrai tachycardia (VT) a legjellemzőbb.

Típusos esetben a VT nem-tartós jellegű, és relatíve lassú, ≤ 150 /min frekvenciával. Bár a VT nem gyors és általában jól tolerált, az ES- és VT-epizódok mennyisége tachycardia-indukált cardiomyopathiához vezethet. Fontos az ATS-ben, digitális toxicitás esetén és (20) és katekolaminerg polimorf kamrai tachycardiában (CPVT) (21) észlelhető bidirekcionális VT elkülönítése egymástól, hiszen az ATS és CPVT prognózisa és terápiája eltér egymástól. Bár az ES- és VT-epizódok mennyisége ATS-ben jellemzően nagy, de a CPVT-betegekkel ellentétben életveszélyes kamrai ritmuszavarba való átmenet nem jellemző (15). A fizikai terhelés – CPVT-betegekkel ellentétben – nem indukál ritmuszavart ATS-betegekben, sőt egyes közlemények szerint a terhelés el is nyomhatja a ritmuszavart. A két betegség genetikai vizsgálattal különíthető el, a CPVT-esetek legtöbbje és az ATS-esetek mintegy 60%-a diagnosztizálható genetikai módszerekkel.

Következtetések

Andersen–Tawil-szindrómás betegekben általában jellegzetes EKG-elváltozásokat láthatunk, mint pl. a gyakori kamrai ES, bigeminia vagy NSVT. A korrigált QT-intervallum megnyúlása nem jellemző, és a QT_c akár a normál tartományban is lehet. Az U-hullám prominens, hosszabb és magasabb ezekben a betegekben.

Köszönetnyilvánítás

A munka a „Ritka betegségek patogenezisének kutatása, új diagnosztikai és terápiás eljárásokat megvalósító fejlesztések” (GINOP-2.3.2-15-2016-00039) és a „Életet veszélyeztető Akut megbetegedések súlyosági és hálózati mutatóinak javítása transzlációs orvostudományi megközelítésben – STAY ALIVE” (GINOP-2.3.2-15-2016-00048) támogatásával készült.

Irodalom

1. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35: 2733–2779. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284
2. Toth T, Nagy V, Faludi R, et al. The Gln1233Ter mutation of the myosin binding protein C gene: Causative mutation or innocent polymorphism in patients with hypertrophic cardiomyopathy? *Int J Cardiol* 2011; 153(2): 216–9. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.09.062

3. Orosz A, Baczko I, Nagy V, et al. Short-term beat-to-beat variability of the QT interval is increased and correlates with parameters of left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Can J Physiol Pharmacol* 2015; 93(9): 765–72. doi: 10.1139/cjpp-2014-0526
4. Csanyi B, Popoiu A, Hategan L, et al. Identification of two novel LAMP2 gene mutations in Danon disease. *Can J Cardiol* 2016; 32(11): 1355.e23–1355.e30. doi: 10.1016/j.cjca.2016.02.071
5. Csányi B, Hategan L, Nagy V, et al. Identification of a Novel GLA Gene Mutation, p.Ile239Met, in Fabry Disease with a Predominant Cardiac Phenotype *Int Heart J*. 2017; 58(3): 454–458. doi: 10.1536/ihj.16–361
6. Csanády M, Kiss Z. Az elektrokardiogram QT-távolságának örökletes megnyúltsága, veleszületett süketség nélkül (Romano-Ward-szindróma). *Orv Hetil* 1972; 47: 2840–2843.
7. Sepp R, Hategan L, Bácsi A, et al. Timothy Syndrome 1 Genotype without Syndactyly and Major Extracardiac Manifestations. *Am J Med Genet A* 2017; 173(3): 784–789. doi: 10.1002/ajmg.a.38084.
8. Hategan L, Csányi B, Ördög B, et al. A novel 'splice site' HCN4 gene mutation, c.1737+1 G>T, causes familial bradycardia, reduced heart rate response, impaired chronotropic competence and increased short-term heart rate variability. *Int J Cardiol* 2017; 241: 364–372. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.04.058
9. Raab-GrahamKF, Radeke CM, Vandenberg CA Molecular cloning and expression of a human heart inward rectifier potassium channel. *Neuroreport* 1994; 5: 2501–5. doi: 10.1097/00001756-199412000-00024
10. Klein R, Ganelin R, Marks JF, et al. Periodic paralysis with cardiac arrhythmia. *J Pediatr* 1963; 62: 371–85. doi: 10.1016/S0022-3476(63)80134-1
11. Andersen ED, Krasilnikoff PA, Overvad H. Intermittent muscular weakness, extrasystoles and multiple developmental anomalies. A new syndrome? *Acta Paediatr Scand* 1971; 60: 559–64. doi: 10.1111/j.1651-2227.1971.tb06990.x
12. Donaldson MR, Jensen JL, Tristani-Firouzi M, et al. PIP2 binding residues of Kir2.1 are common targets of mutations causing Andersen syndrome. *Neurology* 2003; 60: 1811–6. doi: 10.1212/01.WNL.0000072261.14060.47
13. Rajakulendran S, Tan SV, Hanna MG Muscle weakness, palpitations and a small chin: the Andersen–Tawil syndrome. *Pract Neurol* 2010; 10(4): 227–31. doi: 10.1136/jnnp.2010.217794
14. Tristani-Firouzi M, Jensen JL, Donaldson MR, et al. Functional and clinical characterization of *KCNJ2* mutations associated with LQT7 (Andersen syndrome). *J Clin Invest* 2002; 110: 381–8. doi: 10.1172/jci15183
15. Zhang L, Benson DW, Tristani-Firouzi M, et al. Electrocardiographic features in Andersen–Tawil syndrome patients with *KCNJ2* mutations: characteristic T–U-wave patterns predict the *KCNJ2* genotype. *Circulation* 2005; 111: 2720–2726. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.472498
16. Ördög B, Hategan L, Kovács M, et al. Identification and functional characterisation of a novel *KCNJ2* mutation, Val302del, causing Andersen-Tawil syndrome. *Can J Physiol Pharmacol* 2015; 93(7): 569–75. doi: 10.1139/cjpp-2014-0527.
17. Veerapandiyam A, Statland JM, Tawil R. Andersen-Tawil Syndrome. 2004 Nov 22 [Updated 2018 Jun 7]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2019.
18. Zhang L, Timothy K, Vincent G, et al. Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome. ECG findings identify genotypes. *Circulation* 2000; 102: 2849–55.
19. Kukla P, Biernacka EK, Baranchuk A, et al. Electrocardiogram in Andersen-Tawil Syndrome. New Electrocardiographic Criteria for Diagnosis of Type-1 Andersen-Tawil Syndrome. *Curr Cardiol Rev* 2014; 10(3): 222–8. doi: 10.2174/1573403X10666140514102528
20. Piccini J, Zaas A Cases from the Osler medical service at Johns Hopkins University. Digitalis toxicity with bidirectional ventricular tachycardia. *Am J Med* 2003; 115: 70–71. doi:10.1016/s0002-9343(03)00331-0
21. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001; 103: 196–200 doi:10.1161/01.cir.103.2.196