

## Nuovi Rischi Medico-Legali per il Cardiologo: la Cardiologia Molecolare ed il Caso della Sindrome del QT Lungo

Peter J. Schwartz

Cattedra di Cardiologia - Università degli studi di Pavia  
Dipartimento di Cardiologia e Laboratorio di Cardiologia Molecolare - IRCCS Fondazione Policlinico S. Matteo - Pavia  
Laboratorio di Genetica Cardiovascolare, IRCCS Istituto Auxologico - Milano

Nel corso degli ultimi anni, soprattutto sulla spinta di un sistema un po' impazzito come quello americano, i cardiologi hanno imparato a fare i conti con la possibilità sempre più frequente di trovarsi coinvolti - a torto o a ragione - in cause medico-legali. Di conseguenza hanno appreso ad affrontare con cautela molte delle situazioni potenzialmente a rischio. Un esempio comune è quello della gestione in Pronto Soccorso del paziente che si presenta con un dolore retrosternale senza chiare alterazioni elettrocardiografiche. Nel frattempo però sono maturati nuovi contesti nei quali cardiologi poco attenti possono finire per essere coinvolti, e giustamente, in situazioni gravi dal punto di vista medico-legale.

La Sindrome del QT lungo (LQTS) costituisce un ottimo esempio per mostrare come il cardiologo oggi possa trovarsi inaspettatamente a doversi confrontare con situazioni nelle quali le sue azioni possono avere importanti conseguenze medico-legali. Nei prossimi paragrafi discuterò diverse di queste circostanze; per alcune i comportamenti da tenere sono estremamente chiari, mentre per altre esiste ancora notevole incertezza.

### Aspetti Diagnostici

Per quanto esistano dei quadri clinici nei quali il dubbio diagnostico è legittimo, nella maggior parte dei casi di LQTS la diagnosi è semplice e non può essere misconosciuta<sup>1-3</sup>.

L'associazione tra eventi sincopali e stress, fisici ed emotivi, è troppo tipica per non portare immediatamente a misurare l'intervallo QT. Quando il QTc (correzione di Bazett) è superiore a 440 ms si entra nell'area della possibile diagnosi. Per i maschi il limite della normalità è appunto 440 ms, mentre nelle femmine il limite è 460 ms. Il QTc va determinato sia nella derivazione D2 che nelle precordiali (da V2 a V5). Il valore più importante è quello più lungo. Oltre alla durata dell'intervallo QT è importante prestare attenzione alle anomalie più tipiche della ripolarizzazione ventricolare, ad esempio le *notches* sull'onda T (Fig. 1). Nei casi dubbi è utile usare i criteri diagnostici classici (cosiddetti *Criteri di Schwartz*) pubblicati nel 1993 e aggiornati nel 2006<sup>4-6</sup> (Tab. 1).

Particolare attenzione alla diagnosi di LQTS devono prestare i medici sportivi a cui relativamente spesso

può capitare di visitare dei giovani affetti da LQTS, ma ancora asintomatici. Dato il rischio particolarmente alto durante attività fisica<sup>7</sup> ed in particolare durante attività agonistica (soprattutto per il sottogruppo genetico LQT1, il più comune), è essenziale che questi soggetti non sfuggano alla diagnosi. Un elemento tipico dei pazienti LQT1, anche se non sempre evidenziabile, è il mancato adeguamento dell'intervallo QT durante tachicardia a causa della insufficiente attivazione della corrente  $I_{Ks}$ , essenziale per completare la ripolarizzazione in fase attivazione simpatica, dovuta alle mutazioni sul gene *KCNQ1* che codifica questa corrente; i medici sportivi più attenti spesso rilevano questa anomalia e ci segnalano i pazienti per effettuare l'indagine genetica (Fig. 2).

Senza una diagnosi di malattia i pazienti rimangono senza protezione terapeutica. Poiché l'efficacia dei beta-bloccanti nel prevenire la morte improvvisa varia tra il 90% and il 99% a seconda del sottogruppo genetico, con l'efficacia minore nei rari pazienti LQT3 e quella maggiore nei più comuni pazienti LQT1 e poiché circa il 65% delle morti improvvise in questi pazienti avviene come prima manifestazione clinica, la mancata diagnosi costituisce evidentemente una chiara responsabilità medico-legale per i cardiologi che abbiano occasione di visitarli.

*Mentre è giusto riconoscere che i casi dubbi non mancano e che non sempre la diagnosi di certezza è semplice, è anche appropriato ribadire quanto già affermato nel 1975<sup>1</sup> e cioè che "l'esistenza di pazienti sintomatici e non diagnosticati non è giustificabile". A questo va aggiunto che non è più giusti-*

*ficabile neppure la mancata diagnosi (o quantomeno il sospetto diagnostico con immediata segnalazione ad un centro di indiscussa esperienza clinica specifica) di quei pazienti ancora asintomatici, ma di cui sia disponibile un ECG da repertare, tanto più se questo riguarda la concessione di un certificato medico-sportivo.*

### La Necessità dell'Esame Genetico

Purtroppo, troppe volte ancora i cardiologi pensano che avendo fatto diagnosi di LQTS in casi clinicamente chiari e non avendo quindi dubbi diagnostici non sia necessario richiedere l'analisi genetica per evidenziare la mutazione responsabile della malattia. Il ragionamento più comune è il seguente: "La diagnosi l'ho fatta e non ho dubbi. So quello che devo fare per quanto riguarda la terapia. La ricerca non mi interessa. Perché mai dovrei perdere tempo a fare un prelievo di sangue e contattare i ricercatori che poi useranno i miei pazienti per le loro pubblicazioni? Non cambia nulla né per me né per i miei pazienti. E comunque poi per almeno un anno non saprò nulla". Non solo questo è profonda-

mente sbagliato per quanto riguarda le migliori scelte terapeutiche, ma può costituire colpa grave. Vediamo perché, dopo una breve premessa. Anzitutto ognuno deve parlare per sé. Quando sangue, o tessuto (in caso di morte improvvisa), o DNA viene inviato al mio laboratorio di Cardiologia Molecolare presso il Policlinico S. Matteo\* una risposta precisa viene assicurata in ogni caso entro 4 mesi, sia che la mutazione venga o meno identificata. Le per-

LQTS - Criteri diagnostici 1993-2006			PUNTI
<b>RISCONTRI ELETTCARDIOGRAFICI #</b>			
A.	QTc ^	/ > 480 ms - 460-470 ms \ 450-459 ms (maschi)	3 2 1
B.	TORSIONI DI PUNTA *		2
C.	ALTERNANZA DELLONDA T		1
D.	ONDA T "NOTCHED" IN 3 DERIVAZIONI		1
E.	FREQUENZA CARDIACA BASSA PER L'ETÀ @		0.5
<b>ANAMNESI</b>			
A.	SINCOPE *	/ CON STRESS \ SENZA STRESS	2 1
B.	SORDITÀ CONGENITA		0.5
<b>STORIA FAMILIARE \$</b>			
A.	FAMILIARI CON LQTS CONCLAMATA		1
B.	MORTE IMPROVVISA INSPIEGABILE VERIFICATASI IN UN PARENTE STRETTO DI ETÀ INFERIORE AI 30 ANNI		0.5
#	In assenza di terapie o malattie note per influire su queste caratteristiche elettrocardiografiche		
^	QTc calcolato con la formula di Bazett QTc = QT/√RR		
*	Reciprocamente esclusive		
@	Frequenza cardiaca a riposo inferiore al 2° percentile per l'età		
\$	Lo stesso familiare non può essere contato in A e in B		
<b>Punteggio:</b>	≤ 1 punto = bassa probabilità di LQTS > 1 a 3 punti = probabilità di LQTS intermedia ≥ 3,5 punti = alta probabilità di LQTS		

Tab. 1

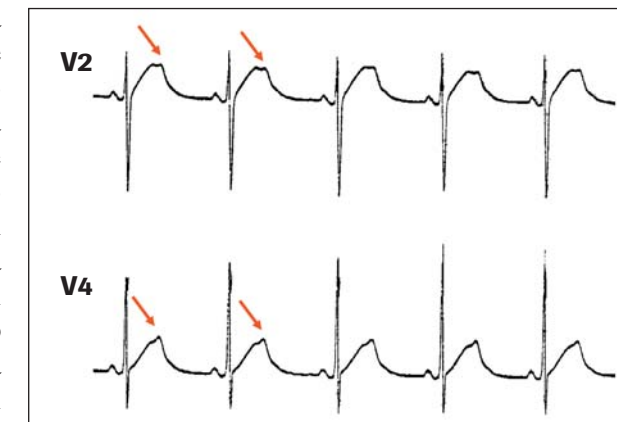


Fig. 1 - Esempio di onda T notched (vv. frecce) in un paziente LQT2. (Dalla ref. 5).



Fig. 2 - Registrazione ECG in V5 di una donna di 27 anni sottoposta a controllo cardiologico di routine obbligatorio per poter praticare sport a livello agonistico. L'osservazione del mancato accorciamento dell'intervallo QT durante l'esercizio, risultante in un effettivo allungamento del QTc, ha indotto il medico a riferire la paziente al nostro centro specializzato per l'analisi genetica; l'analisi ha evidenziato una mutazione su *KCNQ1* (Dalla ref. 9).

centuali di successo del nostro laboratorio attualmente sono le seguenti: 75-80% per la LQTS, 60% per la Tachicardia Ventricolare Polimorfa Catecolaminergica (CPVT); 30% per la sindrome di Brugada. È utile la genotipizzazione per il management del paziente? Certamente sì, come abbiamo ampiamente documentato<sup>6-10</sup>. Senza ripetere qui quanto scritto altrove, basti ricordare l'estrema efficacia dei beta-bloccanti per i pazienti LQT1, l'importanza di evitare rumori improvvisi – specialmente al risveglio – per i pazienti LQT2 e la necessità di valutare in tutti i pazienti LQT3 il grado di accorciamento del QTc prodotto dall'aggiunta alla terapia beta-bloccante della mexiletina (quando l'accorciamento supera i 40-50 ms è razionale mantenere la **mexiletina** come co-terapia) (Fig. 3).

Per il punto centrale del presente articolo è però qui necessario rivedere il concetto di *penetranza*. La penetranza di una malattia genetica è la percentuale di soggetti portatori della mutazione genetica che hanno anche il fenotipo clinico (i segni della malattia). Per molti anni si è ritenuto che la penetranza nella LQTS fosse intorno al 90-100%. Questo significa che i cardiologi avevano fiducia pressoché totale nel potere diagnostico dell'ECG. In altre parole un intervallo QT normale poteva tranquillamente far escludere la malattia. Purtroppo non è così. Già nel 1980<sup>11</sup> e poi nel 1985<sup>2</sup> avevo proposto, su basi totalmente teoriche, che ci potessero essere alcuni pazienti affetti da LQTS, ma con un intervallo QT sostanzialmente nella norma. Quest'ipotesi, non bene accettata dalla cardiologia tradizionale, 20 anni dopo è stata dimostrata essere profondamente corretta<sup>12</sup>. È proprio per via della bassa penetranza. Abbiamo visto prima<sup>12</sup> che all'interno di famiglie con anche un solo soggetto clinicamente affetto la diagnosi molecolare

(una volta identificata la mutazione-malattia nel probando) porta all'identificazione di altri portatori del gene malattia e che la percentuale di *silent mutation carriers* (i soggetti con mutazione ma con QTc < 440 ms) varia a seconda del genotipo, passando dal modesto 10% degli LQT3 all'elevatissimo 37% degli LQT1<sup>6, 8</sup>. L'implicazione, importantissima da un punto di vista pratico, è che non è assolutamente più possibile escludere la LQTS davanti ad un ECG normale di un familiare di un paziente affetto.

Immaginiamo una situazione clinica molto comune. Una famiglia (padre, madre, figlio, figlia) si rivolge al cardiologo perché il bambino di 12 anni è svenuto a scuola. L'ECG mostra un QTc di 520 ms e ripolarizzazione tipicamente

anormale, per cui viene facilmente posta la diagnosi di LQTS e prescritta terapia beta-bloccante a dose piena. Il padre ha un tracciato normale, mentre la madre ha un QTc di 470 ms, notches sulle onde T, ed è asintomatica. Anche a lei viene diagnosticata la LQTS e anche lei viene messa in terapia, perché le donne rimangono sempre a rischio. L'ECG eseguito sulla bambina di 6 anni mostra un QTc di 430 ms, così viene detto ai genitori “Il bambino e la signora hanno la LQTS. Per fortuna, la bambina non ce l'ha”. La famiglia torna a casa abbastanza contenta:

c'è la diagnosi, c'è la terapia, e la piccolina non ha nulla. Passano 4 mesi, la bambina ha una tonsillite e il pediatra le prescrive l'eritrocina: due giorni dopo la bambina muore improvvisamente. Caso? Destino crudele? Assolutamente no, si tratta di un chiaro caso di incompetenza medica e di grave colpa. Il cardiologo sarà processato e riconosciuto, giustamente, colpevole. Perché? Perché dall'autopsia, e dal successivo esame molecolare, risulterà che la bambina aveva una mutazione-malattia per la LQTS (la stessa

che a questo punto sarà stata trovata nel fratello e nella madre), che era una portatrice silente, e che – essendo stata trattata dall'ignaro pediatra con un farmaco che è un potente inibitore di  $I_{Kr}$  – ha sviluppato una Torsione-di-Punta, degenerata poi in fibrillazione ventricolare con esito fatale.

I tantissimi farmaci, cardiovascolari e non, che bloccano la corrente  $I_{Kr}$  sono la causa più importante delle **Torsioni-di-Punta iatrogeniche**<sup>13</sup>. È assolutamente essenziale che i pazienti con LQTS non assumano mai questi farmaci. Nel nostro ambulatorio di Pavia, ai pazienti che ritornano da noi per i controlli annuali diamo regolarmente la lista aggiornata dei **farmaci che allungano l'intervallo QT** (scaricabile anche dal sito [www.torsades.org](http://www.torsades.org)) e che devono essere assolutamente evitati.

Torniamo alla bambina morta. L'accusa nei confronti del cardiologo sarà che non ha fatto nulla per prevenire la sua morte, la quale era assolutamente evitabile. Sarà ricordato dall'accusa che il primo dovere del medico dopo aver fatto la diagnosi clinica di LQTS era quello di prelevare il probando (il fratello con diagnosi certa) e di richiederne la genotipizzazione ad un laboratorio con esperienza specifica. Se non fosse stata trovata alcuna mutazione, il che avviene ancora nel 20-25% dei casi, il tragico evento successivo non sarebbe stato sua responsabilità. Ma se una mutazione-malattia fosse stata identificata nel probando, allora nel giro di due settimane sarebbe stato facile verificare la condizione della sorellina. In questo caso si sarebbe evidenziato che anche la piccola aveva la stessa mutazione e sarebbe stato possibile in primo luogo proibire l'assunzione di ogni farmaco bloccante di  $I_{Kr}$  ed in secondo luogo decidere per l'inizio (appropriato e raccomandabile, ma non obbligatorio in un soggetto con QT normale) della terapia beta-bloccante. La conseguenza della corretta azione del cardiologo sarebbe stata la non somministrazione di eritrocina alla bambina la quale, quindi, non sarebbe morta. La bambina non sarebbe morta e il medico non starebbe per essere condannato.

*La decisione di non genotipizzare un paziente affetto da LQTS implica che il medico abbia scelto deliberatamente di ignorare la possibilità che uno dei suoi familiari sia un portatore silente della stessa mutazione e che quindi sia un soggetto a rischio. La conseguenza è che i portatori silenti vengono lasciati senza protezione. Questa decisione è gravemente colpevole e, oggi, non è più condonabile.*

## Aspetti di Terapia

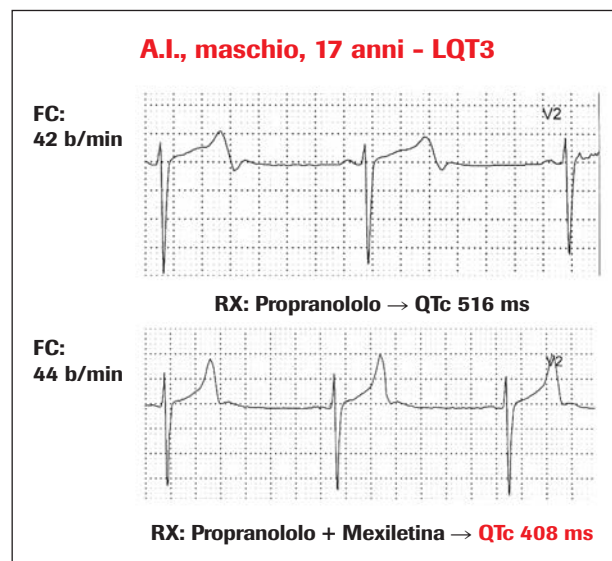
Vi è un aspetto, nelle scelte terapeutiche di un cardiologo, che spesso passa inosservato. È quello che riguarda il diritto del paziente, e della sua famiglia nel caso dei minori, ad essere pienamente informato sulle diverse opzioni terapeutiche.

Il caso più emblematico è quello del paziente che ha una **nuova sincope nonostante sia in terapia beta-bloccante**. Si sta sviluppando sempre di più, specialmente negli Stati Uniti, ma anche in Europa ed in Italia<sup>14</sup>, la tendenza in questi casi ad **impiantare immediatamente un defibrillatore automatico (ICD)**. Se il paziente ha avuto un arresto cardiaco, il problema non si pone e l'ICD deve essere subito impiantato. Ma nel caso di una sincope, nonostante la terapia, il problema è ben diverso e va affrontato in modo più cauto.

Anzitutto, contrariamente a quanto si crede, alcuni di questi pazienti muoiono nonostante l'ICD<sup>15</sup>. Per i pazienti più giovani diventano inevitabili 10 o più sostituzioni di batteria e alcune eventuali sostituzioni degli elettrocatereteri per malfunzionamento o rottura. Inoltre, nei bambini e adolescenti con LQTS il dolore e la paura provocati dal primo shock dell'ICD generano una massiccia liberazione di norepinephrina che innesta nuove tachiaritmie e nuovi shock (le terribili tempeste elettriche o *electrical storms* a causa delle quali vi sono stati almeno due casi di suicidio in adolescenti). In altre parole, se è vero che nella stragrande maggioranza dei casi l'ICD può salvare la vita, è altrettanto vero che la qualità della vita stessa viene troppe volte gravemente peggiorata. Questo significa, a mio modo di vedere, che prima di decidere per l'ICD sia saggio valutare se esistono delle ragionevoli alternative.

Una importante alternativa terapeutica, basata su dati numerosi e su lunghi follow-up, è quella rappresentata dalla **Denervazione Cardiaca di Sinistra** o LCS (Left Cardiac Sympathetic Denervation). La LCS è una importante manovra antibrillatoria<sup>16, 17</sup> estremamente efficace nel prevenire la fibrillazione ventricolare in pazienti con LQTS<sup>18</sup>, in pazienti ad alto rischio aritmico dopo infarto miocardico<sup>19</sup> ed in pazienti affetti da CPVT con aritmie non controllabili farmacologicamente<sup>20</sup>.

Il più ampio studio riportato<sup>18</sup> si è basato su 147 pazienti con LQTS che costituivano un gruppo ad altissimo rischio per tre ragioni: il 99% di loro aveva avuto eventi cardiaci, il 75% aveva avuto eventi



**Fig. 3** - Paziente LQTS, maschio, 17 anni. Prolungamento marcato del QTc (QTc 516 ms) non modificato dalla terapia  $\beta$ -bloccante. L'aggiunta di terapia orale in cronico con mexiletina (200 mg b.i.d.) ha prodotto un accorciamento significativo del QTc di più di 100 ms che si è mantenuto nel tempo (Dalla ref. 6).

\* Laboratorio di Cardiologia Molecolare, Dipartimento di Cardiologia, IRCCS Fondazione Policlinico S. Matteo, Pavia (Direttore: Prof. Peter J. Schwartz; Responsabile: Dr. Lia Crotti; tel. & fax 0382-501322; tel. per appuntamenti lun-ven 14:30-17:30 331 3408703).

nonostante la terapia beta-bloccante, ed il loro intervallo QT medio era straordinariamente lungo (QTc 563 ± 65 ms). La LCSD ha prodotto una riduzione degli eventi superiore al 90% e tra i soggetti che avevano avuto sincopi nonostante i beta-bloccanti la mortalità a 5 anni era del 3%, e tutta concentrata in quei soggetti il cui QTc era rimasto superiore a 500 ms dopo l'intervento chirurgico.

Tra questi pazienti ve ne erano 5 nei quali la LCSD è stata eseguita a causa di *electrical storms*. Il tempo medio tra impianto di ICD e LCSD era di 17 mesi e quello di follow-up dopo la LCSD è stato di 4 anni. La media di shock da ICD per anno per paziente era di 29. Sforziamoci di immaginare cosa vuol dire essere padre o madre di un figlio che riceve 29 shock da defibrillatore, quasi sempre mentre è cosciente. Dopo l'intervento di denervazione simpatica (intervento che si effettua in 35 minuti per via retropleurica senza aprire il torace) quattro dei cinque pazienti non hanno più avuto un solo shock mentre il quinto ne ha avuti ancora 3 per anno. In totale la riduzione è stata del 95%. Questi numeri devono essere tradotti in ciò che significano per quanto riguarda la qualità di vita.

È su questa base che abbiamo concluso l'articolo del 2004<sup>18</sup> con la seguente frase "Prima che venga presa una decisione sul passo terapeutico successivo, i pazienti che hanno sincopi nonostante terapia beta-bloccante ed i loro genitori hanno il diritto di essere informati sui vantaggi e sui limiti a lungo termine sia dell'ICD che della LCSD". Si tratta del fondamentale diritto dei pazienti ad una informazione corretta e completa. È legittimo che un cardiologo preferisca uno o l'altro approccio, ma è doveroso che il paziente e/o la sua famiglia riceva un quadro completo delle opzioni disponibili con i loro pro e contro. Questo richiede tempo, richiede spiegare ai pazienti che nessuna soluzione risolve tutti i problemi e che ogni approccio ha i suoi limiti: questo però è esercitare la professione medica come si deve.

Un grande studio su 223 bambini trattati con un ICD ha dimostrato che il 10% ha *electrical storms* e conclude dicendo le loro conseguenze nei bambini sono "devastanti"<sup>21</sup>. Non dovremmo stupirci se i genitori di uno di questi bambini chiedesse conto, in tribunale, al cardiologo che non lo ha informato di una possibile alternativa all'ICD.

Infine, non tutti i pareri sono neutri. Quando un cardiologo che cura un paziente con LQTS è anche consulente di una industria che produce defibrillato-

ri ha il dovere di informare il paziente o la sua famiglia, se si tratta di un minore, di questo evidente "conflitto di interesse". Lo stesso vale quando questi consulenti parlano in pubblico a congressi medici e prospettano l'immediato impianto di un ICD senza considerare l'alternativa terapeutica – con i suoi vantaggi e con i suoi limiti – rappresentata dalla LCSD. In questo il dovere professionale di indicare il conflitto d'interesse rappresenta anche un dovere morale.

*Il cardiologo che nel prospettare le scelte terapeutiche per un paziente con LQTS che ha avuto una nuova sincopa nonostante la terapia beta-bloccante indica come unica soluzione l'impianto di ICD e non presenta come possibile alternativa la denervazione cardiaca simpatica di sinistra, fornendo tutti gli elementi favorevoli e contrari per entrambe queste terapie, potrà essere chiamato a rispondere per mancanza di corretta informazione al paziente. Se questo cardiologo fosse anche consulente di industrie che producono defibrillatori impiantabili, questo fatto verrà considerato come aggravante.*



Quanto esposto rappresenta il mio punto di vista personale – basato sulla esperienza clinica maturata in 36 anni di management dei pazienti affetti da sindrome del QT lungo – su come i cardiologi devono comportarsi quando trattano questi pazienti. Le considerazioni appena fatte valgono, in parte almeno e con alcune differenze specifiche, per altre malattie aritmogene su base ereditaria. Credo che i medici possano e talora debbano essere chiamati a rispondere delle loro azioni e delle loro scelte. Non sono soltanto le linee guida che possono avere valore medico-legale<sup>22</sup>. Non vedo attenuanti per chi non fornisce ai pazienti tutte le informazioni che sono disponibili per scelte che li riguardano in prima persona, scelte così vitali come quella tra una terapia o l'altra. Similmente, chi esercita la professione di cardiologo in questi anni non può più ignorare i criteri diagnostici per riconoscere malattie potenzialmente letali (ma ben curabili) come la LQTS o ignorare le conseguenze del non cercare di identificare le mutazioni responsabili della malattia.

-----  
*Desidero ringraziare Pinuccia De Tomasi per l'attenta ed esperta assistenza editoriale.*

## Bibliografia

- Schwartz PJ, Periti M, Malliani A: The long Q-T syndrome. *Am Heart J* 1975; 89: 378-390.
- Schwartz PJ: Idiopathic long QT syndrome: Progress and questions. *Am Heart J* 1985; 109: 399-411.
- Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C: The long QT syndrome. In: *CARDIAC ELECTROPHYSIOLOGY. FROM CELL TO BEDSIDE. III EDITION* (Zipes DP and Jalife J, Eds.) WB Saunders Co., Philadelphia, pp. 597-615, 2000.
- Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS: Diagnostic criteria for the long QT syndrome: an update. *Circulation* 1993; 88: 782-784.
- Schwartz PJ: The congenital long QT syndromes from genotype to phenotype: clinical implications. *J Intern Med* 2006; 259: 39-47.
- Schwartz PJ, Crotti L: Long QT and short QT syndromes. In: *CARDIAC ELECTROPHYSIOLOGY. FROM CELL TO BEDSIDE. V EDITION* (Zipes DP and Jalife J, Eds.) WB Saunders Co., Philadelphia (In press).
- Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, Denjoy I, Guicheney P, Breithardt G, Keating MT, Towbin JA, Beggs AH, Brink P, Wilde AA, Toivonen L, Zareba W, Robinson JL, Timothy KW, Corfield V, Watanasirichaigoon D, Corbett C, Haverkamp W, Schulze-Bahr E, Lehmann MH, Schwartz K, Coumel P, Bloise R: Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103: 89-95.
- Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, Vicentini A, Spazzolini C, Nastoli J, Bottelli G, Folli R, Cappelletti D: Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1866-1874.
- Schwartz PJ, Priori SG: Long QT syndrome: genotype-phenotype correlations. In: *CARDIAC ELECTROPHYSIOLOGY. FROM CELL TO BEDSIDE. IV EDITION* (Zipes DP and Jalife J, Eds.) WB Saunders Co., Philadelphia, pp. 651-659, 2004.
- Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ: Genetics of cardiac arrhythmias. In *BRAUNWALD'S HEART DISEASE, 8th Edition* (Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Eds.). Saunders Elsevier, Philadelphia, PA, pp. 101-109, 2008.
- Schwartz PJ: The long QT syndrome. In: *SUDDEN DEATH* (Kulbertus HE and Wellens HJJ, Eds.) M Nijhoff, The Hague, pp. 358-378, 1980.
- Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ: Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. *Circulation* 1999; 99: 529-533.
- Napolitano C, Schwartz PJ, Brown AM, Ronchetti E, Bianchi L, Pinnavaia A, Acquaro G, Priori SG: Evidence for a cardiac ion channel mutation underlying drug-induced QT prolongation and life-threatening arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 691-696.
- Crotti L, Spazzolini C, De Ferrari GM, Landolina M, Bloise R, Napolitano C, Monnig G, Brugada P, Toivonen L, Hohnloser SH, Tukkue R, Wilde AA, Priori SG, Schwartz PJ: Is the implantable defibrillator appropriately used in the long QT syndrome? Data from the European Registry. *Heart Rhythm* 2004; 1(Suppl): 582.
- Mohamed U, Gollob MH, Gow RM, Krahn AD: Sudden cardiac death despite an implantable cardioverter-defibrillator in a young female with catecholaminergic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2006; 3: 1486-1489.
- Schwartz PJ, Snebold NG, Brown AM: Effects of unilateral cardiac sympathetic denervation on the ventricular fibrillation threshold. *Am J Cardiol* 1976; 37: 1034-1040.
- Schwartz PJ: The rationale and the role of left stellectomy for the prevention of malignant arrhythmias. *Ann NY Acad Sci* 1984; 427: 199-221.
- Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, Spazzolini C, Odero A, Napolitano C, Bloise R, De Ferrari GM, Klersy C, Moss AJ, Zareba W, Robinson JL, Hall WJ, Brink PA, Toivonen L, Epstein AE, Li C, Hu D: Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long QT syndrome. *Circulation* 2004; 109: 1826-1833.
- Schwartz PJ, Motolese M, Pollavini G, Lotto A, Ruberti U, Trazzi R, Bartorelli C, Zanchetti A, and the Italian Sudden Death Prevention Group: Prevention of sudden cardiac death after a first myocardial infarction by pharmacologic or surgical antiadrenergic interventions. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1992; 3: 2-16.
- Wilde AAM, Bhuiyan ZA, Crotti L, Facchini M, De Ferrari GM, Paul T, Ferrandi C, Koolbergen DR, Odero A, Schwartz PJ: Left cardiac sympathetic denervation for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *N Engl J Med* (In press).
- Wolf MJ, Zeltser IJ, Salerno J, Villafane J, Crosson J, Scott W, Ross B, seaman L, Stephenson E, Paul T, Lau Y, Pandurangi U, Rhodes LA, Kaltman JR, Tanel RE, Vetter VL, Buck K, Shah MJ: Electrical storm in children with an implantable cardioverter defibrillator: clinical features and outcome. *Heart Rhythm* 2007; 4(May Suppl): S43.
- Schwartz PJ, Breithardt G, Howard AJ, Julian DG, Rehnqvist Ahlberg N: The legal implications of medical guidelines. A Task Force of The European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1999; 20: 1152-1157.



## LETTERE AL DIRETTORE

Allo scopo di attivare un più proficuo e continuo dialogo ed interscambio di idee fra Redazione della rivista, Autori e Lettori, tutti i Soci sono invitati ad inviare "Lettere" al Direttore, con commenti, osservazioni personali ed eventuali critiche sul contenuto della Rivista, o proposte su temi che si vorrebbero vedere trattati. Il Direttore risponderà nel numero successivo della rivista, direttamente o tramite l'Autore o l'esperto più competenti. Nella rubrica "Lettere al Direttore" potranno trovare spazio anche dibattiti a distanza fra i lettori, su temi controversi, dialoghi che potranno continuare su numeri successivi della rivista.