

长QT综合征合并多基因突变1例

刘 钢, 伏林霞, 刘 宏*, 方挥航

大理大学第一附属医院, 云南 大理

收稿日期: 2022年11月9日; 录用日期: 2022年12月3日; 发布日期: 2022年12月14日

摘 要

长QT综合征(long QT syndrome, LQTS)是一种常见的心律失常综合征, 根据有无外部因素, 可分为先天性和获得性, 是以心电图QT间期延长, 尖端扭转性室性心动过速, 晕厥和猝死为主要临床特征的致命性心脏疾病。LQTS致死率高, 早期识别及有效的治疗可减少恶性心律失常及猝死的发生。本文介绍1例多基因突变的LQTS, 结合文献对其定义、诊断及治疗进行讨论。

关键词

长QT综合征, 晕厥, 尖端扭转型室性心动过速, 基因突变

Long QT Syndrome with Multiple Gene Mutations: A Case Report

Gang Liu, Linxia Fu, Hong Liu*, Huihang Fang

The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: Nov. 9th, 2022; accepted: Dec. 3rd, 2022; published: Dec. 14th, 2022

Abstract

Long QT syndrome (LQTS) is a common arrhythmia syndrome, which can be divided into congenital and acquired syndromes according to the presence of external factors. It is a fatal heart disease characterized by prolonged QT interval on electrocardiogram, tip torsion ventricular tachycardia, syncope and sudden death. LQTS has a high fatality rate, early recognition and effective treatment can reduce the incidence of malignant arrhythmia and sudden death. This paper reports a case of LQTS with multiple gene mutations, and discusses its definition, diagnosis and treatment based on the literature.

*通讯作者。

Keywords

Long QT Syndrome, Syncope, Tip Torsion Ventricular Tachycardia, Gene Mutation

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

患者女, 32岁, 因“晕厥1次, 胸闷、气促4次”于2022年7月8日入院, 患者2022年7月7日12时于医院采核酸时情绪紧张, 后突发晕厥, 伴双眼上翻, 无抽搐、口吐白沫、大小便失禁, 予胸外按压1~2分钟后意识恢复, 立即完善心电图提示QTc 531 ms (图1), 后曾呕吐4次胃内容物, 无呕血、喷射样呕吐, 至当地县医院心内科住院, 急查血钾 2.2 mmol/l, 未补钾, 后患者共出现明显胸闷、气促4次, 期间2次捕捉心电图提示尖端扭转性室速(图2), 每次持续5~10秒, 予补钾治疗后未在发作。患者为求进一步诊治, 以“尖端扭转性室性心动过速”收住我科。病程中, 患者精神、饮食、睡眠差, 大小便正常。查体: BP 116/75 mmHg, 心界不大, 心率74次/分, 未闻及杂音、额外心音及心包摩擦音。既往体健, 否认糖尿病、高血压及心脏疾病史, 否认特殊药物服用史, 家族史无特殊。入院后急查BNP 696 pg/ml, cTnI 0.06 ng/ml, K^+ 3.9 mmol/l, Ca^{2+} 1.18 mmol/l, Na^+ 139 mmol/L, 予补钾后 K^+ 维持在3.7~4.68 mmol/l, 余电解质正常。多次复查心电图QTc在575 ms~631 ms。动态心电图: 窦性心律不齐; 窦房结至房室结内游走心律, 最长QT间期683 ms, 最大QTc 631 ms。24小时尿钾: 11.2 mmol/l, 血清醛固酮: 卧位: 4.2 ng/dl, 立位 32.5 ng/dl。血清肾素: 卧位: 13.63 uIU/ml, 立位: 166.6 uIU/ml。血清醛固酮、肾素比值正常。肾上腺CT: 左侧肾上腺内侧支稍增粗。心脏彩超: 射血分数和心脏结构未见异常。

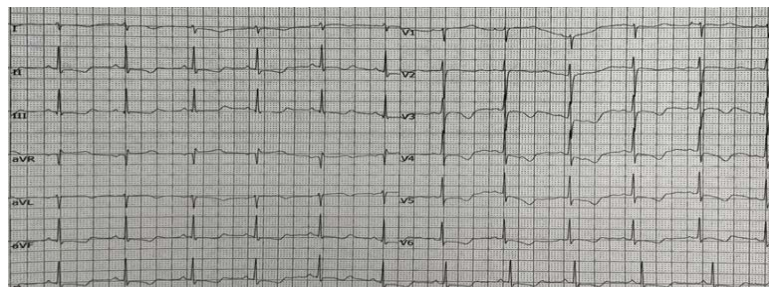
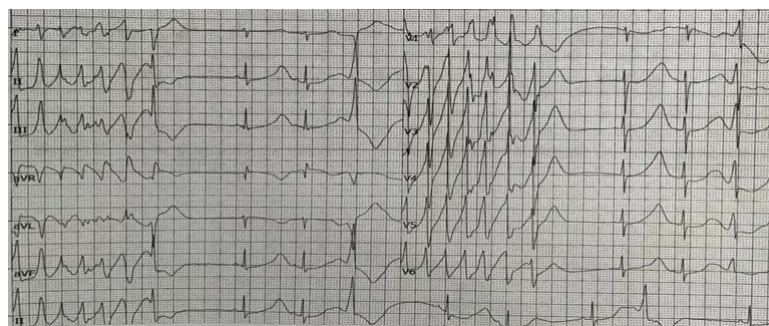


Figure 1. ECG on July 7, 2022: Prolonged QT interval, altered S-T segment

图1. 2022年7月7日心电图: QT间期延长, S-T段改变



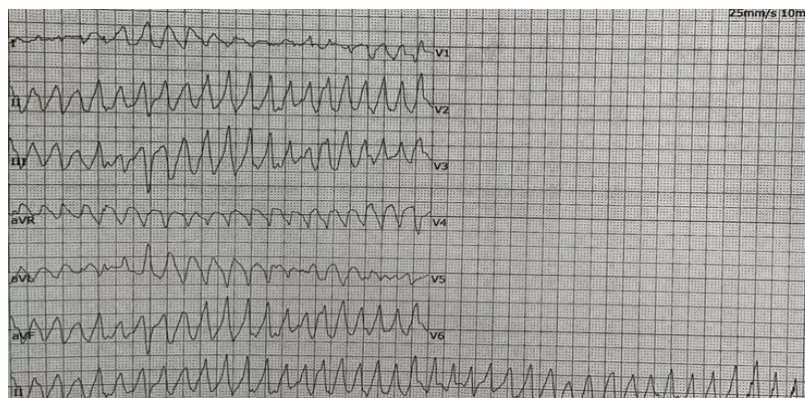


Figure 2. ECG on July 8, 2022: Ventricular tachycardia with prolonged QT interval
图 2. 2022 年 7 月 8 日心电图：室性心动过速，QT 间期延长

2. 讨论

长 QT 综合征(long QT syndrome, LQTS)是一种常见的心律失常综合征,根据有无外部因素,可分为先天性和获得性,是以心电图 QT 间期延长,尖端扭转性室性心动过速,晕厥和猝死为主要临床特征的致命性心脏疾病,复极延长是 LQTS 的标志,又称为复极延迟综合征。1957 年, LQTS 首次在一个心脏结构正常的耳聋家庭中被发现,被描述为 Jervell and Lange-Nielsen 综合征[1]。1963 年和 1964 年,在没有耳聋的患者中也发现了类似的心电图,再次被描述为 Romano-Ward 综合征[2] [3],而之后则使用了更通用的术语 LQTS。60 多年来,对 LQTS 的研究不断发展,逐步探索出了 LQTS 的分型、诊断及治疗方案。值得关注的是,虽然越来越多的 LQTS 患者得到了诊治,但仍有患者未能被早期识别、干预,而发生恶性心脏事件,所以,加强对 LQTS 的认识是必须的。

先天性长 QT 综合征(congenital long QT syndrome, cLQTS),是指先天携带某种基因突变,使心脏细胞离子通道发生变化,在没有心脏结构病变、各种药物及电解质紊乱等外部因素的下即出现 QT 间期延长,当紧张、情绪激动及声音刺激等因素出现时易发生室速、晕厥。在过去 25 年里,总报告 17 个 LQTS 遗传致病基因,其中包括 ANK2、KCNE1、KCNE2 在内的 9 个基因被归为证据有限或有争议的 LQTS 致病基因,只有 3 个最常见的亚型 KCNQ1、KCNH2、SCN5A 等被选为典型 LQTS 的遗传变异[4]。在 LQTS 中有 75%的病例具有致病变异, KCNQ1、KCNH2、SCN5A 等 3 个“主要”基因占阳性突变病例的 90% [5],已为其描述了特定的基因型 - 表型关系,分别是 KCNQ1 (LQTS1)、KCNH2 (LQTS2)和 SCN5A (LQTS3)。

获得性长 QT 综合征(acquired long QT syndrome, aLQTS),是由后天临床因素所引起,见于结构性心脏病、严重心动过缓、延长 QT 间期的药物、代谢性疾病(如低钾、低镁等)及其他疾病,其中低钾、药物影响较常见,触发离子通道使电流发生变化,发生恶性心律失常。近年来随着对 LQTS 研究深入,发现部分 aLQTS 也具有遗传病变,Hidekiltoh 等人的研究表明,1/3 的 aLQTS 患者携带 cLQTS 突变, KCNH2 上的突变更常见[6]。另外,在一项国际多中心 LQTS 临床基因再评估工作中,发现 KCNE1 和 KCNE2 不仅被报告为 cLQTS 的原因,还有许多报告支持它们在药物或电解质引起的 LQTS 病因学中的作用[4],这些变异使 aLQTS 患者在其他 QT 延长因素存在下使携带者更易发生 QT 延长和扭转。

LQTS 的诊断传统上依赖于 QT 间期延长及 Schwartz 评分(表 1) [7] [8]。患者出现临床症状后,需要对临床症状、家族史、用药史、心电图、检验资料、影像学检查进行评估并确定继发性因素可能,同时确定 QTc,进行 Schwartz 评分,若诊断 LQTS 可能性大,建议进一步行基因检测。

Table 1. The Schwartz-score
表 1. Schwartz 评分

项目	分数
心电图	
1) QTc (根据 Bazett's 公式: $QTc = QT/RR$ 间期)	
≥ 480 ms	3
460~479 ms	2
450~459 ms (男)	1
2) 运动测试恢复后 4 min QTc ≥ 480 ms	1
3) 尖端扭转型室速	2
4) T 波交替	1
5) 3 个导联 T 波有切迹	1
6) 安静状态下低心率(低于同龄预计值 2 个百分点)	0.5
临床症状	
1) 晕厥(若尖端扭转型室速与晕厥同时出现, 则只选 1 项计分)	
有应激	2
无应激	1
2) 先天性耳聋	0.5
家族史(同一个家庭成员只计分 1 次)	
1) 有家庭成员确诊为长 QT 间期综合征	
	1
2) 有 30 岁以前不明原因心源性猝死的直系亲属	
	0.5

长 QT 综合征(LQTS)的诊断标准 Schwartz 评分: 分数 ≥ 3.5 分, LQTS 为高概率; <3.5 分和 >1 分, LQTS 为中概率; ≤ 1 分, LQTS 为低概率。

该患者于情绪紧张时晕厥 1 次, 当时 QTc 531 ms, 低钾时出现尖端扭转型室速, Schwartz 评分 7 分, 明确诊断为 LQTS。患者本次晕厥后呕吐数次, 后查血钾低, 既往无低钾及四肢瘫软病史, 入院后完善 24 尿钾正常, 经补钾后血钾维持正常; 患者血压正常, 立位肾素偏高, 醛固酮水平及两者比值正常, 结合肾上腺 CT, 诊断肾性低钾血症依据不足, 出院后电话随访, 患者多次复查血钾正常, 最终考虑为胃肠丢失大量钾离子。患者送至当地医院时未及时纠正低血钾, 考虑由低钾触发室速。入我院及时纠正血钾, 虽未发室速, 但 QT 间期仍未见明显缩短, 最长 QTc 达 631 ms, 且结合查体、检验及心脏彩超已排除心脏结构病变、药物等继发因素, 不排除存在遗传因素可能, 进一步完善基因检测发现 KCNQ1、ANK2、MYBPC3、LAMA4 基因阳性。其中, KCNQ1 (LQTS1) 为 LQTS 典型的致病基因, 其突变致其编码的钾离子通道功能减弱或丧失, 影响电流的变化使 QT 间期延长[9], 并且更易在运动、游泳及情绪激动等交感神经兴奋时出现室性心律失常[10][11]。该患者晕厥前情绪紧张, 推测当时可能存在基因诱发交感神经兴奋因素, 进一步诱发室性心动过速, 导致晕厥。遗憾的是, 未捕捉到晕厥发生时的心电图以进一步明确。ANK2 突变可导致长 QT 综合征 4 型(LQTS4), 属于引起 LQTS 中证据不足或存在争议的基因, 而

MYBPC3、LAMA4 不是 LQTS 常见致病变异。

研究发现, MYBPC3 主要和肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)相关, 其编码的肌球蛋白结合蛋白 C (MyBP-C)发生突变是家族性 HCM 最常见的原因[12]。LAMA4 是编码层粘连蛋白 $\alpha 4$ 的编码基因, 参与多种肿瘤的发病, 也是扩张性心肌病(DCM)及致心律失常性右心室心肌病/异型增生 (ARVC/D)可能致病基因[13] [14]。值得一提的是, MYBPC3、LAMA4 均和心肌病相关, 而国内未曾报道过 LQTS 中存在 LAMA4 突变, 对于 MYBPC3, 国内也曾只报告过 1 例 LQTS 存在该突变[15], 两者现均尚未被纳入 LQTS 致病变异范围, 而现于 LQTS 中发现 LAMA4 基因阳性, 并再次出现 MYBPC3 突变, 这 2 个基因是否为 LQTS 新的遗传致病变异是需要进一步研究的问题, 这需要更大的临床样本。随着研究进展, 希望 MYBPC3、LAMA4 基因能进一步丰富 LQTS 的遗传内容。

综合上述结果, KCNQ1 最可能为该患者的致病基因, 其次为 ANK2, 而其余 2 个基因是否参与该患者的发病仍不确定。患者明确诊断为 LQTS, 在无获得性因素时出现 QT 间期延长, 基因检测阳性, 考虑为先天性 LQTS1 型(合并 LQTS4 型可能), 低钾、交感神经兴奋为其高危因素。

LQTS 的治疗主要是 β 受体阻滞剂、左心交感切除术(left cardiac sympathetic denervation surgery, LCS D)以及植入心律转复除颤仪(implantable cardioverter defibrillator, ICD)。 β 受体阻滞剂是 LQTS 治疗的基石, 能降低不良心脏事件的发生。该患者低钾触发室速, 在服用 β 受体阻滞剂的同时, 服用电解质补充剂, 使血钾维持在正常偏高值, 但应注意电解质过高的情况, 并予尼可地尔缩短 QT 间期。若患者服药时仍有心律失常复发, 还可考虑 LCS D 及 ICD。LCS D 是 β 受体阻滞剂的下一级治疗, 可降低其心律失常发作的风险。植入 ICD 是 LQTS 的最终水平治疗, 对于 β 受体阻滞剂和/或 LCS D 治疗效果不佳、有心脏骤停病史或高危患者可考虑 ICD 植入[5] [16]。该患者晕厥、反复室速及 $QTc \geq 500$ ms 及携带致病基因, 属于高危患者, 建议进一步植入 ICD。另外, 该患者应保持健康的生活习惯, 避免紧张情绪及其他交感神经兴奋情况, 预防 LQTS 继发性因素发生, 特别是低钾。最后, 该患者建议完善心脏 MRI, 动态复查心电图、心脏彩超及电解质等, 继续寻找其他可能的室速、晕厥及低钾病因, 若有不适, 及时就诊。现患者已出院 3 月余, 对患者进行电话随访, 目前患者规律口服上述药物, 未再出现晕厥、室速及其余不适。

3. 结论

对于 LQTS 的病人应该积极寻找一切病因, 尤其是年轻患者, 无论有无继发危险因素, 强烈建议进一步完善基因检测, 寻找遗传因素。不同类型的 LQTS 患者出现尖端扭转型室速的诱因不同, 明确病因有利于个体化治疗。

参考文献

- [1] Jervell, A. and Lange-Nielsen, F. (1957) Congenital Deaf-Mutism, Functional Heart Disease with Prolongation of the Q-T Interval and Sudden Death. *American Heart Journal*, **54**, 59-68. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(57\)90079-0](https://doi.org/10.1016/0002-8703(57)90079-0)
- [2] Romano, C., Gemme, G. and Pongiglione, R. (1963) Rare Cardiac Arrhythmias of the Pediatric Age. II. Syncope Attacks Due to Paroxysmal Ventricular Fibrillation. (Presentation of 1st Case in Italian Pediatric Literature). *La Clinica Pediatrica*, **45**, 656-683.
- [3] Ward, O.C. (1964) A New Familial Cardiac Syndrome in Children. *Journal of the Irish Medical Association*, **54**, 103-106.
- [4] Adler, A., Novelli, V., Amin, A.S., et al. (2020) An International, Multicentered, Evidence-Based Reappraisal of Genes Reported to Cause Congenital Long QT Syndrome. *Circulation*, **141**, 418-428. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043132>
- [5] Priori, S.G., Blomström-Lundqvist, C., Mazzanti, A., et al. (2016) 2015 ESC Guidelines for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Giornale Italiano Di Cardiologia* (2006), **17**, 108-170.

-
- [6] Itoh, H., Crotti, L., Aiba, T., *et al.* (2016) The Genetics Underlying Acquired Long QT Syndrome: Impact for Genetic Screening. *European Heart Journal*, **37**, 1456-1464. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv695>
- [7] Schwartz, P.J. and Ackerman, M.J. (2013) The Long QT Syndrome: A Transatlantic Clinical Approach to Diagnosis and Therapy. *European Heart Journal*, **34**, 3109-3116. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf089>
- [8] Priori, S.G., Wilde, A.A., 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**, 1932-1963. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.05.014>
- [9] Wilde, A.A.M., Amin, A.S. and Postema, P.G. (2022) Diagnosis, Management and Therapeutic Strategies for Congenital Long QT Syndrome. *Heart*, **108**, 332-338. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318259>
- [10] Schwartz, P.J., Priori, S.G., Spazzolini, C., *et al.* (2001) Genotype-Phenotype Correlation in the Long-QT Syndrome: Gene-Specific Triggers for Life-Threatening Arrhythmias. *Circulation*, **103**, 89-95. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.1.89>
- [11] Van Langen, I.M., Birnie, E., Alders, M., *et al.* (2003) The Use of Genotype-Phenotype Correlations in Mutation Analysis for the Long QT Syndrome. *Journal of Medical Genetics*, **40**, 141-145. <https://doi.org/10.1136/jmg.40.2.141>
- [12] Helms, A.S., Tang, V.T., O'Leary, T.S., *et al.* (2020) Effects of MYBPC3 Loss-of-Function Mutations Preceding Hypertrophic Cardiomyopathy. *JCI Insight*, **5**, Article ID: 133782. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.133782>
- [13] Chen, J., Ma, Y., Li, H., *et al.* (2022) Rare and Potential Pathogenic Mutations of LMNA and LAMA4 Associated with Familial Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia with Right Ventricular Heart Failure, Cerebral Thromboembolism and Hereditary Electrocardiogram Abnormality. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **17**, 183. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02348-z>
- [14] Abdallah, A.M., Carlus, S.J., Al-Mazroea, A.H., *et al.* (2019) Digenic Inheritance of LAMA4 and MYH7 Mutations in Patient with Infantile Dilated Cardiomyopathy. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, **55**, E17. <https://doi.org/10.3390/medicina55010017>
- [15] Puthuchery, Z., Skipworth, J.R.A., Rawal, J., *et al.* (2011) The ACE Gene and Human Performance: 12 Years on. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, **41**, 433-448. <https://doi.org/10.2165/11588720-000000000-00000>
- [16] Aiba, T. (2019) Recent Understanding of Clinical Sequencing and Gene-Based Risk Stratification in Inherited Primary Arrhythmia Syndrome. *Journal of Cardiology*, **73**, 335-342. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2019.01.009>