

• 病例报告 •

RYR2 基因突变致儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速
1 例报告并文献复习

俞蓓蓓, 闫露露, 吴军华

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.09.037

【中图分类号】 R725.4 【文献标志码】 B 【文章编号】 1671-0800(2024)09-1244-04

儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速 (CPVT) 是一种罕见的心脏离子通道病, 呈常染色体显性遗传, 发病率为 1/10 000, 发病平均年龄为 7 ~ 9 岁, 多见于无器质性心脏病的青少年, 多由运动或情绪激动诱发, 临床表现多为晕厥甚至发生猝死^[1-2]。研究显示 CPVT 半数由 RYR2 基因突变所致, CASQ2、KCNJ2、TRDN 等基因也可致病^[3-4]。由于本病发病突然, 临床表现不典型, 常被延迟诊断和误诊^[5]。本文报道了 1 例 RYR2 基因突变致 CPVT 患者的临床资料, 并进行文献复习, 拟增加临床医生对本病的认识, 现报道如下。

1 病例

1.1 一般资料 患儿女, 13 岁 5 个月, 因“4 余年内反复晕厥 10 余次”就诊于宁波大学附属妇女儿童医院心内科。患儿 4 余年内无明显诱因下反复出现晕厥, 1 年内约发作 2 次, 表现为视物模糊, 脸色苍白, 呼之不应, 口眼紧闭, 四肢僵硬, 无口唇发绀, 数分钟后可自行缓解, 当时未予重视未予处理。就诊前日患儿在学校无明显诱因下再次晕倒, 表现同前, 约 3 min 后清醒, 但醒后自诉有头晕, 站立不稳, 恶心感, 无胸闷气急, 无腹痛腹泻, 无发热。既往史: 无殊。母孕史: G1P1, 足月顺产, 出生体质量 3.5 kg, 无窒息、青紫及抢救史。生后诸项生长发育同正常同龄儿, 就诊时读初二, 成绩一般, 与老师同学相处融洽。本研究获得宁波大学附属妇女儿童医院伦理委员会批准, 患儿家

属同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 体格检查 体温 36.8℃, 脉搏 98 次/min, 呼吸 24 次/min, 血压 105/72 mmHg (1 mmHg≈0.133 kPa), 神志清, 精神反应可, 呼吸平稳, 无皮疹, 无咖啡牛奶斑, 无异常色素沉着, 前囟闭, 双瞳孔等大等圆, 对光反应灵敏, 结膜无充血, 双眼无分泌物, 咽无充血, 扁桃体无肿大, 未见分泌物, 颈软, 两肺呼吸音粗, 未闻及干湿啰音, 心律齐, 心音中, 未闻及病理性杂音, 腹软, 肝脾未及肿大, 肠鸣音正常, 四肢活动可, 四肢肌力、肌张力正常, 膝腱反射存在, 双侧巴氏征、克氏征阴性, 布氏征阴性。

1.3 辅助检查 急诊生化: 钾 3.7 mmol/L, 钠 141 mmol/L, 钙 2.31 mmol/L, 镁 1.01 mmol/L, 尿素氮 5.4 mmol/L, 血肌酐 45 μmol/L, 乳酸 1.65 mmol/L, 血氨 33 μmol/L, 血清肌钙蛋白 I 0.004 ng/ml, 血清肌酸激酶同工酶 1.29 ng/ml, B 型钠尿肽 9.8 pg/ml。血常规: 白细胞 $8.4 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比 61%, 血红蛋白 11.5 g/dl, 血小板 $337 \times 10^9/L$, 超敏 C 反应蛋白 0.6 mg/L。免疫球蛋白测定无殊, 血串联质谱检查无殊, 脂溶性维生素测定无殊。腹部 B 超: 肝脏、脾脏、双肾目前未见明显异常。心脏 B 超: 心内结构未见异常。头颅 MRI: 头颅 MRI 增强及 MRA 未见明显异常。脑电图: 正常儿童清醒脑电图。24 h 动态血压: 全天血压正常。心电图平板运动: 运动中及恢复期 ST 段与运动前比较无明显变化; 运动前未见期前收缩, 运动开始后即刻出现频发室性期前收缩, 呈二三联律、多形性, 运动极期及恢复期即刻出现短阵多形性室性心动过速, 恢复期未见期前收缩; 考虑儿茶酚胺敏感性室性心动过速, 见图 1。动态心电图: 窦性心律部分时间窦性心律不齐; T 波变化 (部分时间); 房性期前收缩 (1 次)。

1.4 基因检测 采集该病例及其父母外周血 2 ml

基金项目: 宁波市重点学科儿科学 (2022-B17); 宁波市儿童健康与疾病临床医学研究中心 (2019A21002); 宁波市重点研发计划 (2023Z178)

作者单位: 315012 宁波, 宁波大学附属妇女儿童医院

通信作者: 闫露露, Email: luluyan0228@sina.com

于 EDTA 抗凝管,提取基因组 DNA,使用 QIAamp DNA Blood Mini Kit 试剂盒(货号:51185,QIAGEN 公司)提取 DNA,用于全外显子组测序检测。

采用 Novaseq 6000 测序平台(美国 Illumina 公司),对家系成员进行全外显子组测序。下机得到的原始数据使用 GATK v4.1.9.0 和 VarScanv2019Oct24 软件进行序列比对和变异的识别,应用 Annovar 和 InterVar 软件对变异位点进行注释。HGMD(<https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>)、1000 Genomes(<http://gnomad-sg.org/>)、ExAC(<http://exac.broadinstitute.org>)、dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>)、ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) 等数据库用于筛选可疑的致病变异,使用基因变异相关数据库 ClinVar、HGMD 等对致病变异进行确认,找出可疑致病变异^[6]。

应用 Primer 5 软件设计引物,对目的片段进行

扩增外送上海生工生物工程股份有限公司进行检测。应用 SeqMan Pro 8.0.2 软件对测序结果进行分析。结合患儿临床表型和父母验证结果进行家系共分离分析。

2 结果

2.1 基因检测结果 全外显子组测序发现受检者 RYR2 基因 c.11228C > A(p.T3743K)杂合变异,该变异为 cDNA 的第 11 228 位碱基由 C 变为 A,导致第 3 743 位密码子编码的氨基酸由苏氨酸变为赖氨酸。受检者父母均未检出该变异,推测该变异为新发变异或者父母一方存在生殖细胞嵌合,见图 2。

2.2 变异致病性分析 参考 ACMG 基因突变解读指南,RYR2 基因 c.11228C > A(p.T3743K)变异评级为可能致病性变异(PS2+PP2+PM2_Supporting)。查询 HGMD、PubMed、ClinVar 等数据库,该变异尚

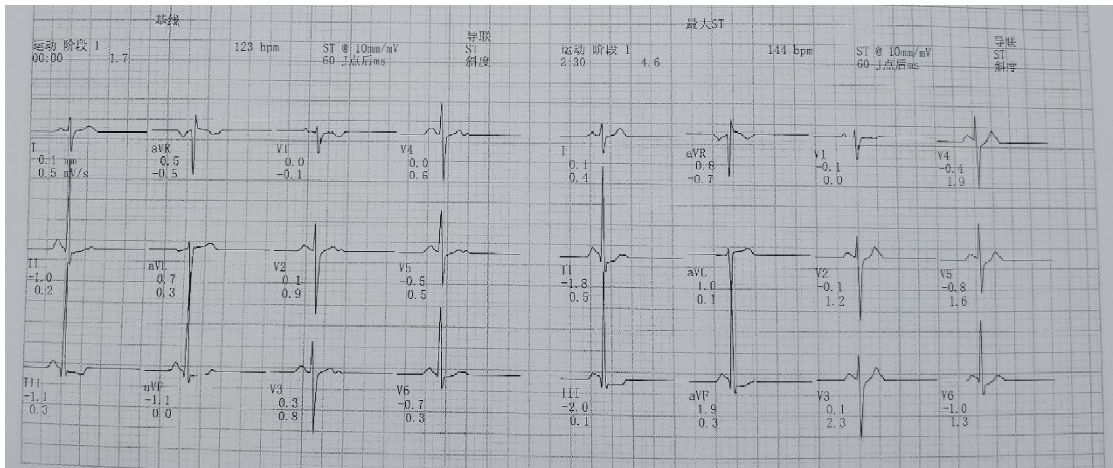


图 1 运动平板试验阳性

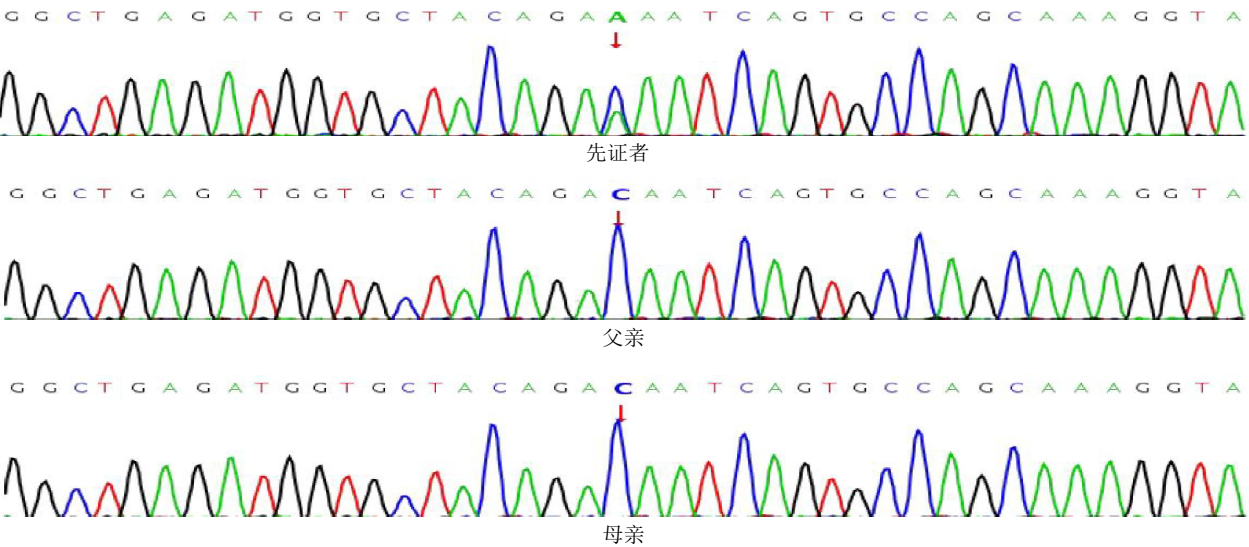


图 2 先证者 Sanger 测序图检测出 RYR2 基因杂合错义变异

未见文献报道。

2.3 治疗及随访 患儿目前规律服用酒石酸美托洛尔片 25 mg, q12 h, 随访过程中胸闷较前缓解, 嘱患儿避免剧烈运动和情绪激动, 暂无晕厥发生。

3 讨论

CPVT 典型的临床表现多为运动中或情绪激动时出现晕厥、全身无力, 甚至出现意识丧失、心脏骤停, 部分可直接表现为心源性猝死^[7]。由于首发症状可以是心脏骤停, 所以发病率 1/10 000 可能是低估的。本病由于临床表现不典型, 研究显示首次确诊平均时间为 2 年, 误诊率可达 56%^[8]。因此, 提高临床医生对本病的认识显得尤为重要。

CPVT 是一种常染色体遗传的少见心律失常疾病, 大部分呈常染色体显性遗传, 半数由 RYR2 基因突变所致^[3]。当 RYR2 基因变异时, 钙离子通道敏感性增加或者阈值降低, 引起胞外钙离子的大量释放进入胞内, 导致延迟后除极与触发活动, 进而导致室性心动过速或心室颤动^[9]。RYR2 突变约占到 CPVT 的 55%, 剩下可能是 CASQ2、KCNJ2、TRDN 等基因突变所致^[2, 10]。有报道推测, p.Arg169Gln 可能是引起亚洲人群 CVPT 的热点突变位点^[11]。

通过检索中国知网、万方数据库、PubMed 自 2019 年 7 月至 2024 年 7 月收录的文献, 检索词为“RYR2”、“CPVT”, 发现中国儿童 24 例, 首次发作年龄 4~14 岁, 男女比为 2:1, 临床表现轻重不一, 轻症仅表现为运动后出现的头晕心悸, 重者出现晕厥, 可伴抽搐、大小便失禁, 甚至出现心脏骤停, 以猝死为首发表现^[5, 12-15]。既往文献表明, 本病的高发年龄为儿童期, 性别差异不明显^[16]。大部分 CPVT 患者的静息心电图无殊, QT 间期正常, 少部分可表现为窦性心动过缓甚至窦性停搏, U 波、T 波变化。运动平板试验可帮助提高 CPVT 的检出率, 当心率在 110~130 次/min 时可诱发室性心律失常, 随着运动强度增加, 室性心律失常的严重程度也随之增加, 可由孤立性室性早搏, 演变为非持续性室性心动过速、持续性室性心动过速甚至心室颤动。其中, 特征性表现为呈右束支阻滞图形双向性室性心动过速。情绪激动也可诱发室上性快速型心律失常, 如心房颤动、心房扑动等心律失常^[17-19]。本例患儿起病年龄为

9 岁 5 个月, 临床表现为反复晕厥, 伴头晕, 无两便失禁, 完善心脏超声检查未提示心脏结构异常, 头颅 MRI 未见异常排除颅脑结构异常, 动态心电图未提示心动过缓, 可见 T 波变化, 与文献报道一致^[18]。本例患儿的临床确诊主要依靠运动平板试验, 运动前该患儿未见早搏, 运动开始后即刻出现频发室性早搏, 呈二三联律、多形性, 运动极期及恢复期即刻出现短阵多形性室速, 恢复期未见早搏, 支持 CPVT 临床诊断。

CPVT 治疗主要是改变生活方式结合药物治疗^[20]。所有患者都应避免剧烈活动、情绪紧张。临床上可采用运动压力测试评估患儿的体力活动程度, 特别是既往发生过运动后诱发 CPVT 的患儿。药物治疗方面, β 受体阻滞剂是治疗 CPVT 的一线用药, 如美托洛尔。大部分未见明显不良反应, 因此建议采用最大耐受剂量治疗, 60% 的患者经 β 受体阻滞剂治疗后晕厥次数明显减少, 甚至不再发生晕厥^[21]。但应用 β 受体阻滞剂也存在依从性差、药物不耐受、治疗剂量不足等诸多问题。也有报道尝试使用钙通道阻滞剂如维拉帕米、钠离子通道阻滞剂如氟卡尼, 一般建议在使用 β 受体阻滞剂的基础上联合用药^[22]。其他方法还包括左侧心交感神经切除术(LCSD)、置入埋藏式心脏复除颤器(ICD)以及只有个案报道的射频消融术。本例患儿目前规律服用酒石酸美托洛尔片, 嘱避免剧烈运动和情绪激动, 胸闷症状较前缓解, 无晕厥发生。但随访时间不长, 需继续随访疗效。

综上所述, CPVT 是一种少见的离子通道病, 临床表现差异较大, 诊断主要依靠运动平板试验及基因检测。由于常被误诊, 因此需要早诊断、早治疗。随着发病机制的研究逐渐深入, 治疗手段也不断优化, 但 CPVT 依然是具有高致死率的心律失常。快速、精准地早期诊断, 合理的抢救处置, 患者生活质量的提高, 依然值得探索, 基因治疗是未来研究的热点。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] VELCEA A E, SILISTE C, VINERANU D. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia - looking to the future[J]. Maedica, 2017, 12(4): 306-310.
- [2] PEREZ-RIERA A R, BARBOSA-BARROS R, DE REZENDE BARBOSA M P C, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular

- tachycardia, an update[J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2018, 23(4): e12512.
- [3] 黄雷,刘超,侯一丁,等.Ryanodine 受体 2 和肌集钙蛋白 2 基因突变与儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速[J]. *广东医学*,2013,34(8):1297-1299.
- [4] 孟颖,庞萌,刘志辉.儿茶酚胺敏感性多行性室性心动过速的研究进展[J]. *国际心血管病杂志*,2019,46(1):8-11,25.
- [5] 戈海延,李小梅,江河,等.平板运动试验对儿童儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速的诊治价值分析[J]. *中国心血管杂志*,2021,26(1):21-26.
- [6] RICHARDS S, AZIZ N, BALE S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. *Genet Med*, 2015, 17(5): 405-424.
- [7] PRIORI S G, NAPOLITANO C, MEMMI M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia[J]. *Circulation*, 2002, 106(1): 69-74.
- [8] ROSTON T M, VINOCUR J M, MAGINOT K R, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children: Analysis of therapeutic strategies and outcomes from an international multicenter registry[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015, 8(3): 633-642.
- [9] MANNO C, FIGUEROA L C, GILLESPIE D, et al. Calsequestrin depolymerizes when calcium is depleted in the sarcoplasmic reticulum of working muscle[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(4): E638-E647.
- [10] ROORYCK C, KYNDT F, BOZON D, et al. New family with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia linked to the triadin gene[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2015, 26(10): 1146-1150.
- [11] 葛庆,袁越,杜军保,等.中国儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速患者 RyR2 基因突变分析 [J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2014,28(1):24-28.
- [12] CELIKER A, ERDOGAN I, KARAGOZ T, et al. Clinical experiences of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia[J]. *Cardiol Young*, 2009, 19(1): 45-52.
- [13] 钱月,王文.1 例儿茶酚胺敏感性室速病人行颈交感神经节切除术的护理[J]. *全科护理*,2020,18(32):4542-4544.
- [14] 张润花,陈东,雷蕾,等.平板运动试验诱发儿茶酚胺敏感性室速及治疗随访 1 例[J]. *内科急危重症杂志*,2021,27(2):164-165.
- [15] 马妍.儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速 1 例[J]. *天津医科大学学报*,2023,29(6):669-672.
- [16] POSTMA A V, DENJOY I, HOORNTJE T M, et al. Absence of calsequestrin 2 causes severe forms of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia[J]. *Circ Res*, 2002, 91(8): e21-e26.
- [17] 张萍.儿茶酚胺敏感性多形性室速心电图特征[J]. *临床心电学杂志*,2014,23(1):14-17.
- [18] FUJITA S, NISHIDA K, IRABU H, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia managed as orthostatic dysregulation and epilepsy in 11- and 15-year-old sisters[J]. *Pediatr Int*, 2018, 60(11): 998-1001.
- [19] BROENDBERG A K, NIELSEN J C, BJERRE J, et al. Nationwide experience of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia caused by RyR2 mutations[J]. *Heart*, 2017, 103(12): 901-909.
- [20] PRIORI S G, WILDE A A, HORIE M, et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes[J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10(12): e85-e108.
- [21] LEREN I S, SABERNIAK J, MAJID E, et al. Nadolol decreases the incidence and severity of ventricular arrhythmias during exercise stress testing compared with β 1-selective β -blockers in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia[J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(2): 433-440.
- [22] PADFIELD G J, ALAHMARI L, LIEVE K V, et al. Flecainide monotherapy is an option for selected patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia intolerant of β -blockade[J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(2): 609-613.

收稿日期:2024-08-06

(本文编辑:吴迪汉)