

病态窦房结综合征合并左室心肌致密化不全 1 例*

贾鹏¹ 袁莉² 朱峰¹

[关键词] 病态窦房结综合征;左室心肌致密化不全;HCN4

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.09.019

[中图分类号] R541.7 [文献标志码] D

Sick sinus syndrome combined with left ventricular noncompaction: a case report

JIA Peng¹ YUAN Li² ZHU Feng¹

(¹Department of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China; ²Department of Ultrasonography, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology) Corresponding author: ZHU Feng, E-mail: zhufeng@hust.edu.cn

Summary The proband, a 31-years-old female, was admitted for dizzy. Twenty-four-hour electrocardiogram (ECG) monitoring showed sinus bradycardia with an average heart rate of 40 beats per minute, which supported the diagnosis of sick sinus syndrome(SSS). Echocardiography demonstrated ventricular noncompaction locating at basal anterolateral, mid lateral, mid inferolateral, mid anterolateral, and apical segments of left ventricle within an ejection fraction of 67%. Her father died suddenly at age of 50 years. Her asymptomatic son(4-year-old) was also diagnosed SSS with left ventricular noncompaction(LVNC) in a pedigree investigation. To explore the genetic etiology of the overlapping cardiac disorder in the family, whole exome sequencing(WES) was performed on the proband. WES detected a heterozygous variant, c. 1438G>C/p. Gly480Arg is located in the HCN4 gene, which was reported to be associated with familial SSS before. Her 4-years-old son carried the same variant. The HCN4 gene encodes hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel 4(HCN4), which conducts the hyperpolarization-activated I_f current in the sinoatrial node(SAN) pacemaker activity. The identified variant is located in the evolutionarily conserved region of the HCN4 gene. And the p. Gly480 residue affected by the variant is located in the pore domain of the HCN4 channel. Previous work has found that the variant in the pore domain could reduce the pacemaker current, and suppress diastolic depolarization and automaticity in SAN. Half of the patients with HCN4 variant-causing SSS displayed the cardiomyopathy phenotype of LVNC. However, the mechanism underlying the overlapping disorder is few understood. To our knowledge, this is the first case of the overlapping SSS and LVNC associated with variant c. 1438G>C/p. Gly480Arg in the HCN4 gene. Therefore, the HCN4 gene should be listed as genetic screening for familial SSS with or without LVNC.

Key words sick sinus syndrome; left ventricular noncompaction; HCN4

1 病例资料

先证者女(Ⅱ1),31岁。因“间断头晕1年,加重1周”就诊。患者近1年来无明显诱因出现头晕,有时伴有恶心,无呕吐不适,无胸闷、胸痛,无视物旋转、视物模糊,无黑朦、晕厥及倒地。门诊心电图示:窦性心动过缓。既往史:否认高血压病、冠心病、糖尿病病史,孕1产1。家族史:其父(Ⅰ1)50

岁猝死;其母(Ⅰ2)无心血管病史;儿子(Ⅲ1)4岁,心动过缓。患者体检:体温36.3℃,脉搏40次/min,呼吸19次/min,血压102/60 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);颈静脉无怒张,两肺呼吸音清,未及干湿性啰音,心浊音界正常,心率40次/min,律齐,杂音未闻及,双下肢无水肿。图1示该患者家系图谱。

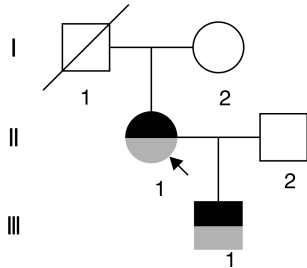
先证者(Ⅱ1)常规心电图示:窦性心动过缓,心率40次/min;V₁导联T波倒置;Ⅲ和AVF导联T波低平;Ⅱ、AVF、V₂~V₄导联可见U波(图2a)。心脏B超复查示:左心室增大(55 mm),左室心肌致密化不全,二尖瓣轻度关闭不全,主动脉瓣轻度关闭不全,射血分数(EF)为67%。左心声学

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:81570348);湖北省卫计委青年人才项目(No:WJ2019Q002);湖北省自然科学基金面上项目(No:2019CFC892);湖北省儿科联盟科学基金项目(No:HBPASF-2019-04)

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科(武汉,430022)

²华中科技大学同济医学院附属儿童医院超声科
通信作者:朱峰,E-mail:zhufeng@hust.edu.cn

造影检查:经左室前侧壁基地段、左室下壁、下侧壁及前侧壁中间段及左室心尖部可见异常丰富的肌窦回声,致密心肌厚 5 mm,非致密心肌厚约 12 mm(图 3a、b)。24 h 长程心电图发现:平均心率 47 次/min,最慢心率 32 次/min,最快心率 91 次/min;室性节律 205 个(多源);未发现停搏。



方形表示男性,圆形表示女性,箭头表示先证者,斜杠表示死亡者,■表示病态窦房结综合征,▒表示左室心肌致密化不全。

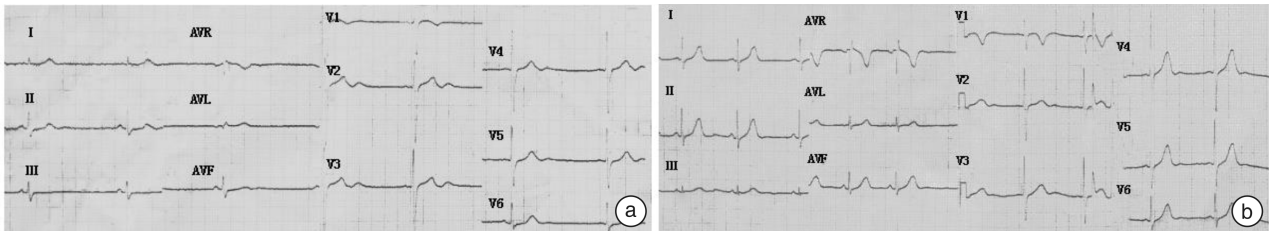
图 1 患者 3 代家系图

Figure 1 Pedigree of the 3-generation family

先证者之子(III 1),4 岁,身高 104 cm,体重 17 kg,血压 93/51 mmHg,未有特殊不适。常规心电图示:窦性心动过缓,心率 58 次/min;偶发

房性期前收缩;V₁ 导联 T 波倒置;V₂~V₅ 导联可见 U 波(图 2b)。24 h 长程心电图示:平均心率 59 次/min,最慢心率 41 次/min,最快心率 114 次/min;室性节律 0 个,室上性节律 0 个,停搏大于 2.0 s 的 0 个。诊断:窦性心动过缓;大致正常心电图。心脏 B 超示:左心室增大(55 mm),左室心肌致密化不全,二尖瓣轻度关闭不全,主动脉瓣轻度关闭不全,EF 67%。左心声学造影检查:经左室各节段和右室游离壁基地段至心尖段均可见异常丰富的肌窦回声,左室致密心肌厚约 3 mm,非致密心肌厚约 12 mm,右室致密心肌厚约 2 mm,非致密心肌厚约 8 mm(图 3c、d)。

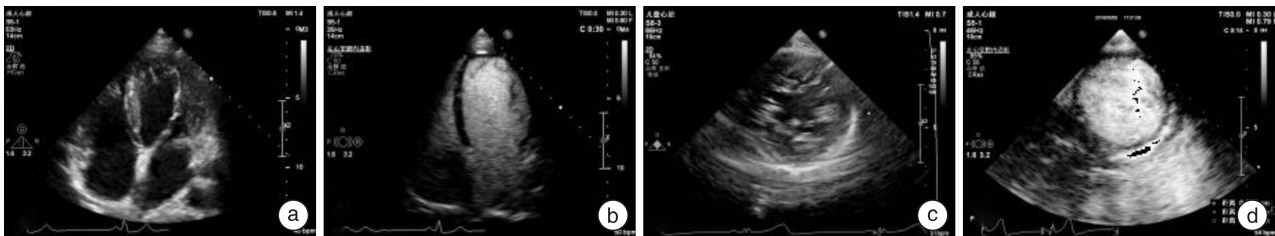
遗传检测:全外显子组突变检测示:在病态窦房结综合征 2 型相关基因 HCN4 的外显子区域存在 1 处致病的杂合突变 c. 1438G>C(图 4a)。HCN4 基因编码超极化激活阳离子电流通道结构蛋白(HCN4),是心脏起搏电流(funny current, I_f)通道的重要组成元件。该突变造成 HCN4 离子通道 480 号密码子由甘氨酸替换为精氨酸(p. Gly480Arg)(图 4b、c)。突变的氨基酸位于 HCN4 离子通道的孔区上(图 4b)。同时,该突变位于生物进化保守的碱基序列上(图 4d)。



a: 先证者; b: 先证者儿子。

图 2 先证者及其儿子心电图

Figure 2 The images of electrocardiogram



a、b:先证者(II 1)二维经胸心尖四腔超声心动图及左室造影图像;c、d:先证者之子(III 1)二维经胸短轴心尖水平切面超声心动图及左室造影图像。

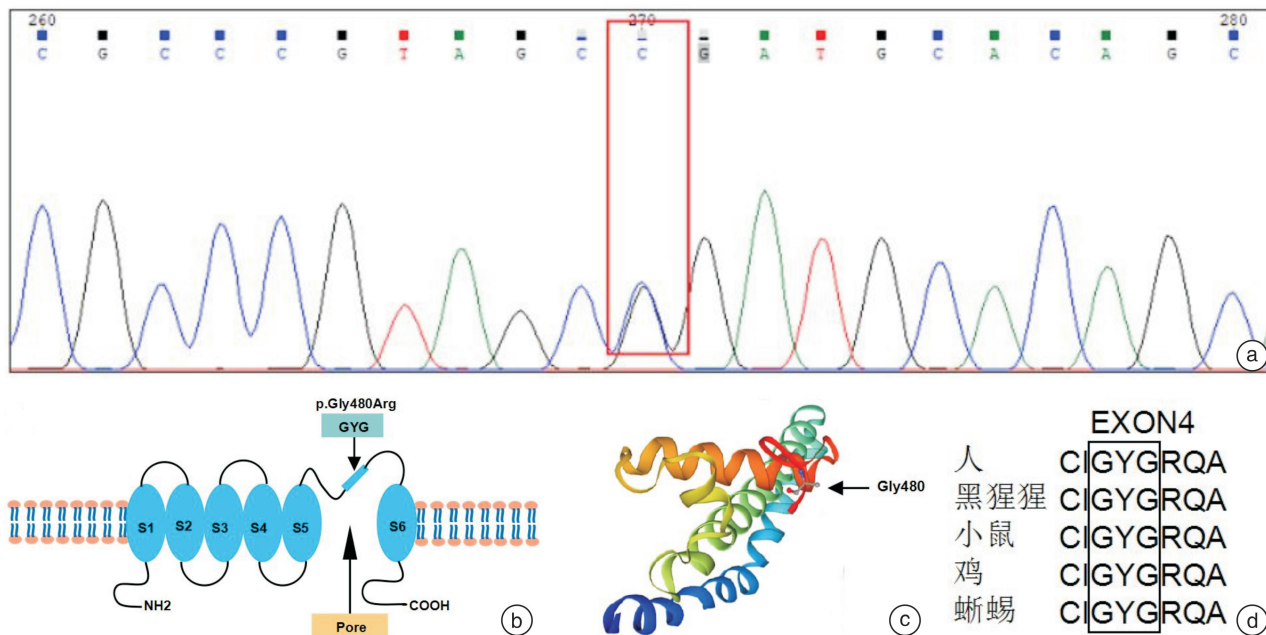
图 3 经胸超声心动图图像

Figure 3 The images of transthoracic echocardiography

2 讨论

窦性心动过缓常因迷走神经张力亢进或交感神经张力减弱以及窦房结器质性疾病引起。窦性心动过缓是病态窦房结综合征的基本特征。病态窦房结综合征分为急性和慢性两类,每类又可分为

器质性和功能性两种。该患者有心动过缓的心电图表现,且与其子的心电图都可见 U 波,这与窦性心动过缓时较多见 U 波相一致。同时患者伴有头晕症状,并排除了某些生理性和药物的作用,符合慢性病态窦房结综合征诊断。



a: Sanger 测序峰图; b: HCN4 跨膜孔通道 GYG 标志序列; c: HCN4 通道 ribbon SwissProt 结构模式图(氨基酸 369~486); d: 物种的 GYG 保守序列。

图 4 HCN4 蛋白变化模式图
 Figure 4 The pattern of HCN4 protein change

左室心肌致密化不全是一种先天性心肌发育不全性心肌病。是胚胎发育 4~6 周后心肌致密化过程中某些区域心肌致密化停止造成的。主要特征为左心室或(和)右心室腔内存在大量粗大突起的肌小梁及深陷隐窝。可引起心力衰竭、致命性心律失常和系统性栓塞。目前认为主要与肌联蛋白(TTN)等相关基因突变有关^[1]。先前的文献报道主要集中在 HCN4 的基因突变与病态窦房结综合征相关^[2-4]。而后又有文献报道认为 HCN4 可能导致窦性心动过缓合并左室心肌致密化不全^[5]。这两种临床表现异常由共同的 HCN4 基因突变引起。不同于 Annalisa 等发现的 HCN4 蛋白 p. Gly482Arg 突变,本研究小组发现,该患者及儿子都有窦性心动过缓合并左室心肌致密化不全的客观临床证据,且有携带 HCN4 蛋白 p. Gly480Arg 突变。因此这是本研究小组在国内首次发现 HCN4 蛋白 p. Gly480Arg 突变可能和窦性心动过缓合并左室心肌致密化不全相关。

HCN4 基因编码超极化激活阳离子电流通道结构蛋白,是 I_f 通道的重要组成元件^[6],与窦房结细胞自发性舒张期膜去极化密切相关。 I_f 通道是一个由四聚体组成的孔道,每个聚体即为 1 个 HCN,是组成 I_f 通道的亚单位。已发现 HCN1、HCN2、HCN3 和 HCN4 四种类型,人体心脏的 I_f 通道由 HCN2 和 HCN4 两种组成。与 K_v 通道相似,组成 I_f 通道的每个 α 亚单位(HCN)都由 6 个跨膜螺旋(S1~S6 片段)组成^[7](图 4)。在跨膜螺旋的片段中,S5 与 S6 的连接区部分在细胞膜外,

而另外一部分在细胞膜内,该部分称为 P 环(P-loop)。P 环围在孔道里,对不同离子有不同的敏感性。P 环还有着大多数钾离子选择性通道所特有的 GYG 标志序列。该患者的突变正是 GYG 标志序列的 Gly 被 Arg 取代所致。目前 HCN4 突变引起的窦性心动过缓的病理机制较为明确^[8],通常认为 HCN4 突变是引起窦性心动过缓的病因之一,与心脏结构的改变没有关系。

作为一个编码孔通道蛋白的基因突变引起一种慢性心律失常较好理解。应用膜片钳技术已证实 HCN4 突变确能导致 HCN4 电流密度明显减小,但这种孔通道蛋白变异是如何引起左室心肌致密化不全还不清楚,即使 HCN4 通道蛋白在心肌细胞上也有表达。一种观点认为可能与在胚胎期心肌致密化过程中 HCN4 突变直接影响有关。成人的 HCN4 主要表达在心脏传导系统的特定区域,尤其是在窦房结中,对窦房结细胞自发性舒张期膜去极化有重要作用。然而,在心脏早期胚胎发育时期,HCN4 阳性细胞发育生成原始心管,这些心管最终发育形成左室的多数心肌细胞和部分心房。因此 HCN4 的突变可能扰乱心脏形成过程中祖细胞的发育过程,并最终干扰左右心房和左心室结构和电学特性,从而形成窦性心动过缓合并心肌致密化不全的致病基础^[9]。另一种观点认为心肌致密化不全是对窦性心动过缓的一种适应性改变,以获得更高的每搏输出量和改善心脏氧的摄取。另外,某些病态窦房结综合征一个重要的致病基因就是 SCN5A。现已证实,SCN5A 基因突变不

但会引起心脏节律的异常,还可导致心脏结构的异常。其不仅与 Brugada 综合征、病态窦房结综合征、LQT 综合征相关,也与心律失常性右室心肌病 (ARVC)、左室心肌致密化不全相关^[10-11]。与 SCN5A 基因相类似,不除外 HCN4 与左室心肌致密化不全和病态窦房结综合征具有相同基因突变相关。

目前 HCN4 引起的病态窦房结综合征无药物治疗。因该女性患者目前无心力衰竭、血栓栓塞的临床表现,故建议每半年复查 24 h 长程心电图、心脏 B 超,必要时安装起搏器防止猝死。该女性患者的儿子目前还未发现病态窦房结综合征的临床表现,建议每年复诊心电图和心脏 B 超。随着其子年龄的增长,或在某些特定条件下是否会像其母亲一样也出现病态窦房结综合征合并左室心肌致密化不全的表现,需要进一步随访。

左室心肌致密化不全心脏病发病病因中,编码心肌的结构蛋白遗传突变是重要的病因^[1]。本病例报道 HCN4 基因突变和病态窦房结综合征合并左室心肌致密化不全的临床表型密切相关,临床遇到该类表型应该对 HCN4 遗传突变进行筛查。

参考文献

- [1] Sedaghat-Hamedani F, Haas J, Zhu F, et al. Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(46): 3449-3460.
- [2] Milanesi R, Baruscotti M, Gneccchi-Ruscione T, et al. Familial sinus bradycardia associated with a mutation in the cardiac pacemaker channel[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(2): 151-7.
- [3] Nof E, Luria D, Brass D, et al. Point mutation in the HCN4 cardiac ion channel pore affecting synthesis, trafficking, and functional expression is associated with familial asymptomatic sinus bradycardia[J]. *Circulation*, 2007, 116(5): 463-70.
- [4] DiFrancesco D. HCN4, sinus bradycardia and atrial fibrillation[J]. *Arrhythm Electrophysiol Rev*, 2015, 4(1): 9-13.
- [5] Milano A, Vermeer AM, Lodder EM, et al. HCN4 mutations in multiple families with bradycardia and left ventricular noncompaction cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(8): 745-56.
- [6] Verkerk AO, Wilders R. Pacemaker activity of the human sinoatrial node: effects of HCN4 mutations on the hyperpolarization-activated current[J]. *Europace*, 2014, 16(3): 384-95.
- [7] Camprostrini G, DiFrancesco JC, Castellotti B, et al. A loss-of-function HCN4 mutation associated with familial benign myoclonic epilepsy in infancy causes increased neuronal excitability[J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 269.
- [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[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 241: 364-372.
- [9] Ishikawa T, Ohno S, Murakami T, et al. Sick sinus syndrome with HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular noncompaction [J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14(5): 717-724.
- [10] Li W, Yin L, Shen C, et al. SCN5A variants: association with cardiac disorders [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1372.
- [11] Wilde AAM, Amin AS. Clinical spectrum of SCN5A mutations: long QT syndrome, brugada syndrome, and cardiomyopathy[J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2018, 4(5): 569-579.

(收稿日期: 2020-09-16)