

# Timothy 综合征的研究进展

房晨鹏 范新荣 综述 蔡琳 审校

(成都市第三人民医院心内科 成都市心血管病研究所,四川 成都 610041)

**【摘要】** Timothy 综合征,即遗传性长 QT 综合征的 8 型,是由于编码 L 型钙通道的 CACNA1C 基因发生突变而产生的罕见的多器官功能障碍的遗传性疾病,常导致严重的表型异常以及过早死亡。目前对 Timothy 综合征的治疗方法包括  $\beta$  受体阻滞剂、安置心脏起搏器、使用埋藏式心脏复律除颤器、左侧颈胸交感神经切除术等,但这些方法的有效性尚缺乏证据。

**【关键词】** 遗传性长 QT 综合征; Timothy 综合征; L 型钙通道; 治疗策略

**【中图分类号】** R596.1

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.01.021

## Review of Current Research of Timothy Syndrome

FANG Chenli, FAN Xinrong, CAI Lin

(Department of Cardiology, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu Cardiovascular Research Institute, Chengdu 610041, Sichuan, China)

**【Abstract】** The long QT syndrome type 8, known as Timothy syndrome, is a rare multiorgan dysfunction caused by a CACNA1C mutation that always accompanied by severe phenotypes and early fatality. To date, several therapies including beta-adrenergic receptor blockers, pacemakers, implantable cardioverter defibrillator and left cervicothoracic sympathectomy are used for these patients, but no data concerning their effectiveness are available.

**【Key words】** Hereditary long-QT syndrome; Timothy syndrome; L-type calcium channels; Strategy of treatment

遗传性长 QT 综合征 (LQTS) 是首个被发现的离子通道病, 它以 QT 间期显著延长, 伴发晕厥、室性心律失常甚至心源性猝死为特征<sup>[1]</sup>。据估算其发病率 0.04%<sup>[2]</sup>。本病具有遗传异质性, 目前发现有 15 种基因与 LQTS 相关<sup>[3]</sup>。其中, 编码长时程电压依赖性钙通道 (Cav1.2)  $\alpha$ -1C 亚单位的是 CACNA1C 基因, 该基因共有 50 个外显子, 如该基因发生突变, 则会使电压依赖性钙通道失活引起功能丧失, 从而导致细胞内钙超载, 平台期钙离子持续内流, 最终引起复极异常延迟<sup>[4,6]</sup>。2004 年确诊了一种 LQTS 的亚型, 即第 8 型, 也叫 Timothy 综合征, 就是 CACNA1C 基因突变所致。Timothy 综合征是一种罕见的常染色体显性遗传疾病, 导致多器官功能障碍或发育不全, 分为典型 (I 型) 和非典型 (II 型) 两种。主要临床表现为 LQTS 和并指/趾畸形, 多伴发先天性心脏病、自闭症、发育迟缓等, 预后极差。现将本病综述如下。

## 1 分型及临床表现

### 1.1 典型 Timothy 综合征

绝大多数 Timothy 综合征属于此型。之前的文献报道认为, 患者均是位于 CACNA1C 基因的外显子 8A 的突变, 使得 406 位的甘氨酸被精氨酸取代 (G406R)<sup>[4]</sup>。但 2012 年 Jane 等<sup>[7]</sup>报道的世界首例也是目前唯一 1 例由于 CACNA1C 基因的外显子 38A 的突变使 1473 位发生甘氨酸取代丙氨酸 (A1473G) 所致的 Timothy 综合征。无论发生突变的外显子位点如何, 典型的 Timothy 综合征临床特征一定包括: QT 间期延长, QTc 480 ~ 700 ms, 并且伴发累及单侧或双侧的食指、中指、无名指、小指的皮肤并指畸形, 和/或累及单侧或双侧的第二、第三足趾并趾畸形<sup>[8,9]</sup>。除以上两个必备特征以外, 61% 的患者还可出现先天性心脏缺损如动脉导管未闭、卵圆孔未闭、室间隔缺损、法洛四联症、肥厚型心肌病<sup>[10]</sup>等。85% 的患者可有如鼻梁扁平、低位耳、薄上唇、满月脸、出生时秃头、细小错乱齿等面部表现。约 80% 的患者存在神经精神疾病, 其中包括语言、行动等发育迟缓以及广泛的认知功能受损, 在交流、社会化、日常生活技能等多方面的适应能力障碍。一些患儿在婴儿时期无法呀呀学语, 一些在言语清晰度及语言表达方面存在严重问题。对 5 例患儿进行自闭症评估发现, 其中的 3 例达到自闭症诊断标准, 1 例出现自闭症症候群, 另 1 例有严重语言发育迟缓, 其他临床表现包括继发于免疫应答障碍所致的反复感染及间歇性低血糖。

### 1.2 非典型 Timothy 综合征

非典型 Timothy 综合征极为罕见, 2005 年, Splawski 等<sup>[5]</sup>率先报道 2 例无任何血缘关系的散发非典型

Timothy 综合征患者。分别是 CACNA1C 外显子 8 上出现 406 位的甘氨酸被精氨酸取代 (G406R) 和 402 位的甘氨酸被丝氨酸取代 (G402S) 所致。由于外显子 8 掌管心脏转录后剪切, 故又称为“剪切异常型”。本型患者无并指/趾畸形, 但其 QT 间期显著延长, QTc 620 ~ 730 ms, 导致出现多种类型的复杂心律失常和猝死。除了缺乏并指/趾以外, 非典型 Timothy 综合征患者的表现与典型者相似, 并且有更多的面部畸形表现, 如凸出的前额和舌头。其中 1 例女性患儿在 38 周时因心动过缓而被迫剖宫产, 出生时即有间歇性 2:1 房室传导阻滞及 QT 间期显著延长 (QTc 730 ms)。存在多种表型异常, 包括严重的智力发育障碍, 并患有线状体肌病。其上半身发育正常 (与其他 6 岁儿童无异) 而下半身发育迟缓 (像 2 ~ 3 岁儿童), 当处于麻醉状态时可见患儿出现显著的 T 波电交替和尖端扭转型室性心动过速, 6 岁时死于心室颤动。另 1 例男性患儿则发育正常, 其 4 岁时首次出现心跳骤停, 入院救治后诊断为 LQTS, 11 岁时安置心脏除颤器, 至今仍每周出现 1 次心律失常, 通常在晚上惊醒后出现。其照料者注意到患者有抑郁及强迫症表现。2014 年, Fröhler 等<sup>[11]</sup>报道一个来自黎巴嫩的家庭, 其两个子女先前均诊断为 LQTS, 其 QTc 间期分别在 468 ~ 547 ms 和 476 ~ 650 ms, 并在幼年时即出现 T 波电交替、反复发作致命性心律失常, 但除此之外, 他们心脏的结构和功能正常, 无颅骨及颜面发育异常, 无反复感染迹象及其他可以诊断为 Timothy 综合征的表现。因全基因测序不能确定 LQTS 类别, 作者对这两姐弟进行了全外显子基因测序, 发现是由于 G402S 突变所致, 其父亲是 G402S 这一特定位点嵌合突变的携带者, 虽无症状, 但将这一突变遗传给了子女。

## 2 诊断

多数患者在出生时即可观察到并指/趾及其他面部畸形。新生儿如果出现 QT 间期延长、2:1 房室传导阻滞、心动过缓需考虑 Timothy 综合征的可能。部分患儿 QT 间期延长在矫正并指/趾手术时被发现。如孕妇产检发现胎心在 70 ~ 80 次/min 或 2:1 房室传导阻滞, 或发生胎儿窘迫, 均需怀疑是否存在本病可能, 出生后需立即做心电图。全基因测序以及外显子测序能进一步确诊。为确定疾病的严重程度, 有必要对患者进行心电图、超声心动图、生长发育水平、神经精神评估和畸形的评估。

## 3 遗传学特征

目前认为, Timothy 综合征是常染色体显性遗传疾病, 由于尚未发现存活至生育年龄的 Timothy 综合征患者, 使突变基因无法传代, 故先前认为所有先证者

(患者)均为新发的基因突变,绝大多数先证者的双亲基因型及表型均正常。不过,Fröhler 等<sup>[11]</sup>报道的同一家庭中姐弟二人均患非典型 Timothy 综合征,通过筛查发现父亲是 G402S 位点嵌合突变的表型正常的携带者。Splawski 等<sup>[4]</sup>也发现来自同一家庭的 2 例典型 Timothy 综合征患者,其母亲口腔黏膜细胞 G406R 阳性突变,但血液白细胞则无此突变,是一名嵌合个体,临床表型正常。因此除了先证者(患者)的同胞可能存在发病风险外,其他亲属不会发病。

## 4 治疗

### 4.1 心律失常

**β 受体阻滞剂:**多数 Timothy 综合征的患者使用 β 受体阻滞剂来维持 QT 间期稳定性并以此预防室性快速性心律失常,然而无关于其有效性的评价。因患者易出现低血糖,在使用 β 受体阻滞剂时需监测血糖,因这类药物可能掩盖患者的低血糖症状。

**心脏起搏器:**为了控制 2:1 房室传导阻滞及因此导致的缓慢性心律失常,应在出生后最初几日植入起搏器。

**埋藏式心律转复除颤器(ICD):**由于多数患者发生过室性心律失常,如室性心动过速和心室颤动,目前认为 ICD 是预防这些患者突发心源性猝死最重要的手段。对每位确诊的 Timothy 综合征并且体质量达标的患者,均需尽早考虑植入 ICD。

**左侧颈胸交感神经切除术(LCSD):**在其他类型的 LQTS 患者中,LCSD 被用于治疗无法耐受 β 受体阻滞剂或使用后仍反复发作晕厥的患者,以及因各种原因无法植入 ICD 或行 ICD 后反复发作电风暴患者。目前有零星关于 Timothy 综合征患者采取 LCSD 仍存活的报道<sup>[9]</sup>。

**钙通道阻滞剂:**由于 CACNA1C 基因突变使电压依赖性钙通道失活,最终引起复极异常延迟,因此有人认为钙通道阻滞剂可能治疗 Timothy 综合征有效。但目前此类药物的有效性尚待证实。

### 4.2 先天性心脏病

行外科手术以矫正心脏结构异常,如患者合并心力衰竭,其治疗方案参见标准心力衰竭处理流程。由于麻醉药物可触发患者心律失常的发生,因此术中需严密给予心电监护,并且全身麻醉应被认为存在潜在风险。为预防心脏外并发症,在术前需考虑预防性给予抗生素。

### 4.3 并指/趾畸形

行外科手术以矫正并指/趾畸形。

### 4.4 感染

患者常有继发于免疫应答障碍所致的反复感染,故涵盖抗生素及激素在内的标准治疗是必须的。

## 5 预后

患者预后极差,一项对纳入 17 例典型 Timothy 综合征患者的研究<sup>[4]</sup>显示,10 例患儿平均死亡年龄为 2.5 岁。存活者中 3 例出现自闭症,1 例有自闭症候群,还有 1 例存在严重的语言发育障碍。心律失常是导致患者死亡的主要原因,其中有 2 例患者分别由于败血症和严重低血糖诱发的心律失常而死亡。在目前报道的 4 例非典型 Timothy 综合征的病例中,一例 6 岁的女童死于心室颤动<sup>[5]</sup>,而其他幸存者生活质量堪忧。

## [ 参 考 文 献 ]

- [1] Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families[J]. *Circulation*, 1991, 84: 1136-1134.
- [2] Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome[J]. *Circulation*, 2009, 120: 1761-1767.
- [3] Schwartz PJ, Ackerman MJ, George AL, et al. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62: 169-180.
- [4] Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, et al. Ca(V)1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism[J]. *Cell*, 2004, 119(1): 19-31.
- [5] Splawski I, Timothy KW, Decher N, et al. Severe arrhythmia disorder caused by cardiac L-type calcium channel mutations[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(23): 8089-8096.
- [6] Catterall WA. Structure and function of voltage-gated sodium and calcium channels[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 1991, 1: 5-13.
- [7] Jane G, Elena B, Charles A, et al. Long QT, syndactyly, joint contractures, stroke and novel CACNA1C mutation: expanding the spectrum of Timothy syndrome[J]. *Am J Med Genet A*, 2012, 158A(1): 182-187.
- [8] Reichenbach H, Meister EM, Theile H. The heart-hand syndrome. A new variant of disorders of heart conduction and syndactyly including osseous changes in hands and feet[J]. *Kinderarztl Prax*, 1992, 60: 54-56.
- [9] Marks ML, Whisler SL, Clericuzio C, et al. A new form of long QT syndrome associated with syndactyly[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1995, 25: 59-64.
- [10] Njoe SM, Wilde AA, van Erven L, et al. Syndactyly and long QT syndrome (CaV1.2 missense mutation G640R) is associated with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Heart Rhythm*, 2005, 2: 1365-1368.
- [11] Fröhler S, Kieslich M, Langnick C, et al. Exome sequencing helped the fine diagnosis two siblings affected with atypical Timothy syndrome(TS2)[J]. *BMC Med Genet*, 2014, 15: 48.

收稿日期: 2015-03-09