

Tödlicher Ausgang eines «Concealed»-Long-QT-Syndroms als medikamentenbedingte Aggravation einer hereditären Mutation kardialer Kaliumkanäle

Giang Duong¹, Thomas M. Helms²,
Christoph A. Karle¹

¹ Praxis für Diagnostik Hohenlohe, Künzelsau, Deutschland

² Deutsche Stiftung für chronisch Kranke, Fürth, Deutschland

Fallbeschreibung

Eine 26-jährige Patientin erlitt an einem heißen Sommertag während eines Bades in einem 19°C warmen Fluss eine Synkope. An dem gut überwachten Badeplatz erfolgte die sofortige Bergung der jungen Frau, und es wurde unmittelbar mit einer Herz-Lungen-Reanimation der zunächst puls- und atemlosen Patientin begonnen. Die nach kurzer Zeit vor Ort eintreffenden Notärzte intubierten die im weiteren Verlauf kreislaufstabile Patientin und transportierten sie in eine nahe Klinik der Grund- und Regelversorgung. Noch während der Fahrt kam es zu einem erneuten Kreislaufzusammenbruch der zunächst sinusrhythmischen Patientin. Wegen Detektion einer torsadiformen ventrikulären Tachykardie erfolgte eine einmalige erfolgreiche Kardioversion mit 120 Joule biphasischer Elektroschocktherapie. Unter der Diagnose eines ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome) erfolgte eine 7-tägige Beatmungstherapie auf der Intensivstation des Klinikums. Nach weiteren zwei Wochen Krankenhausaufenthalt und einer Anschlussheilbehandlung wurde die Patientin ohne Empfehlung einer weiteren Diagnostik oder Therapie nach Hause entlassen, sodass sie ihr Jurastudium wiederaufnehmen konnte. Wenige Wochen später entschied sie sich zu Mallorca-Ferien und erlitt im Hotel-pool eine weitere Synkope, die tödlich endete. Eine Autopsie im Universitätsklinikum von Madrid, Spanien, erbrachte keine pathologischen Besonderheiten bis auf hydrotoxische Auswirkungen auf das Lungenepithel, die darauf zurückgeführt wurden, dass die Patientin nach ihrer Synkope mit dem Kopf unter Wasser ging und dabei aspirierte.

Wo liegt der diagnostische Schlüssel?

In beiden Fällen ereignete sich die Synkope in mässig warmem Badewasser bei erheblich wärmeren Umgebungstemperaturen. Vonseiten der internistischen Pathophysiologie beziehungsweise Obduktionspathologie wurde jedes Mal eine schwere Beeinträchtigung der Lunge für den Zustand der jungen Frau verantwortlich gemacht. Eine weitergehende Ursachenabklärung erfolgte nicht. Schliesslich wurden wir von der Fa-

milie beauftragt, eine post mortem gewonnene Blutprobe der Patientin hinsichtlich möglicher Veränderungen an kardialen Kaliumkanälen zu analysieren – nachdem sie von unseren Aktivitäten auf dem Gebiet der molekularen Rhythmologie gehört hatte. Die reichlich degenerierte DNA der vor sieben Tagen in EDTA abgenommenen Leukozyten zeigte eine Punktmutation (Cytosin nach Adenosin Transversion) in Position 959 des Exons 6 aus dem KCNQ1-Gen, einem kardialen Kaliumkanal. Nachforschungen ergaben, dass die Patientin kurz vor ihrem tödlich endenden Bad nicht nur Escitalopram (Prüfungsstress), sondern auch Domperidon (Übelkeit während des Fluges) und Moxifloxazin (schwere Bronchitis) eingenommen hatte.

Diskussion

Die junge Patientin litt unter einer in der Literatur beschriebenen Mutation des kardialen Kaliumkanals KvLQT1 (Gen KCNQ1), die mit dem autosomal-dominanten Romano-Ward-Syndrom (RWS) oder dem autosomal-rezessiven Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom (JLNS) verbunden ist (1). Die Tatsache, dass bei keinem der Familienmitglieder (getestet wurden beide Eltern, die 3 Schwestern sowie die Grossmutter väterlicherseits) eine Kaliumkanalmutation gefunden werden konnte, legt nahe, dass es sich eher um ein autosomal-rezessiv vererbtes Geschehen handelte. Interessanterweise fand sich im Ruhe-EKG (das während des ersten Krankenhausaufenthalts angefertigt worden war) keine QT- oder QTc-Verlängerung. Diesen Umstand bezeichnet man als verborgenes («Concealed») Long-QT-Syndrom. Es ist jedoch anzunehmen, dass es auf der Basis eines solchen angeborenen Long-QT-Syndroms bei zusätzlicher Einnahme von Medikamenten, die ihrerseits ein sogenanntes erworbenes Long-QT-Syndrom provozieren können (Escitalopram, Domperidon und Moxifloxazin gehören dazu), sehr wohl im EKG zu einer QT-Verlängerung gekommen wäre. Doch die Ableitung eines solchen EKGs war nicht mehr möglich gewesen. Hinzu kommen besondere Umstände wie Schwimmen (2), kalte Umgebungs- beziehungsweise Wassertemperaturen (3) sowie körperliche Aktivität beziehungsweise adrenerge Stimulation (4), die ebenfalls weiter QT-verlängernd wirken können – insbesondere, wenn bereits ein angeborenes Long-QT-Syndrom vorliegt. Im Zusammenspiel verschiedener Faktoren mag es somit zum Auftreten einer Torsade de pointes gekommen sein, die für die junge Patientin tödlich endete.

Steigerung des diagnostischen Impacts

Natürlich ist eine vernünftige Reflektion klinischer Inhalte durch keine apparative oder laboranalytische Diagnostikmethode zu ersetzen. Jedoch würde man sich – gerade bei jungen Patienten – eine Anwendung moderner molekulargenetischer Diagnostiktools zum Ausschluss angeborener Arrhythmien wünschen. Über die gezielte Suche nach bekannten SNP (Single Nucleotide Polymorphisms) mithilfe der Sanger-Sequenzierung (Abbildung) oder der Real-Time-PCR hinaus kann die Anwendung fragestellungsbezogener Panels in der neuen Methodik des Next-Generation-Sequenzings (NGS) wertvolle diagnostische Ergebnisse erbringen. Dies vor dem Hintergrund, dass NGS auch die Diagnostik bislang unbekannter Mutationen bekannter Gene erlaubt.

Die besondere Bedeutung einer kumulativen Anhäufung von Risikofaktoren bei zunächst verborgenen Long-QT-Syndromen unterstreicht die Wichtigkeit des Krankheitsbildes gerade bei Patienten, die viele verschiedene Medikamente gleichzeitig einnehmen, insbesondere Psychopharmaka (siehe www.torsades.org).

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Christoph A. Karle
Praxis für Diagnostik Hohenlohe und
Adolf-Würth-Präventionspraxis
 Amrichshäuser Str. 10
 D-74653 Künzelsau
 Internet: www.praxis-fuer-diagnostik.de

Literaturverzeichnis:

1. Thomas D, Khalil M, Alter M, Schweizer PA, Karle CA, Wimmer AB, Licka M, Katus HA, Koenen M, Ulmer HE, Zehelein J: Biophysical characterization of KCNQ1 P320 mutations linked to long QT syndrome. *J Mol CellCardiol.* 2010 Jan; 48(1): 230–7.
2. Moss AJ, Robinson JL, Gessman L, Gillespie R, Zareba W, Schwartz PJ, Vincent GM, Benhorin J, Heilbron EL, Towbin JA, Priori SG, Napolitano C, Zhang L, Medina A, Andrews ML, Timothy K.: Comparison of clinical and genetic variables of cardiac events associated with loud noise versus swimming among subjects with the long QT syndrome. *Am J Cardiol.* 1999 Oct 15; 84(8): 876–9.
3. Yoshinaga M, Kamimura J, Fukushige T, Kusubae R, Shimago A, Nishi J, Kono Y, Nomura Y, Miyata K.: Face immersion in cold water induces prolongation of the QT interval and T-wave changes in children with nonfamilial long QT syndrome. *Am J Cardiol.* 1999 May 15; 83(10): 1494–7
4. Goldenberg I, Thottathil P, Lopes CM, Moss AJ, McNitt S, O-Uchi J, Robinson JL, Zareba W, Ackerman MJ, Kaufman ES, Towbin JA, Vincent M, Barsheshet A: Trigger-specific ion-channel mechanisms, risk factors, and response to therapy in type 1 long QT syndrome. *Heart Rhythm.* 2012 Jan; 9(1): 49–56.

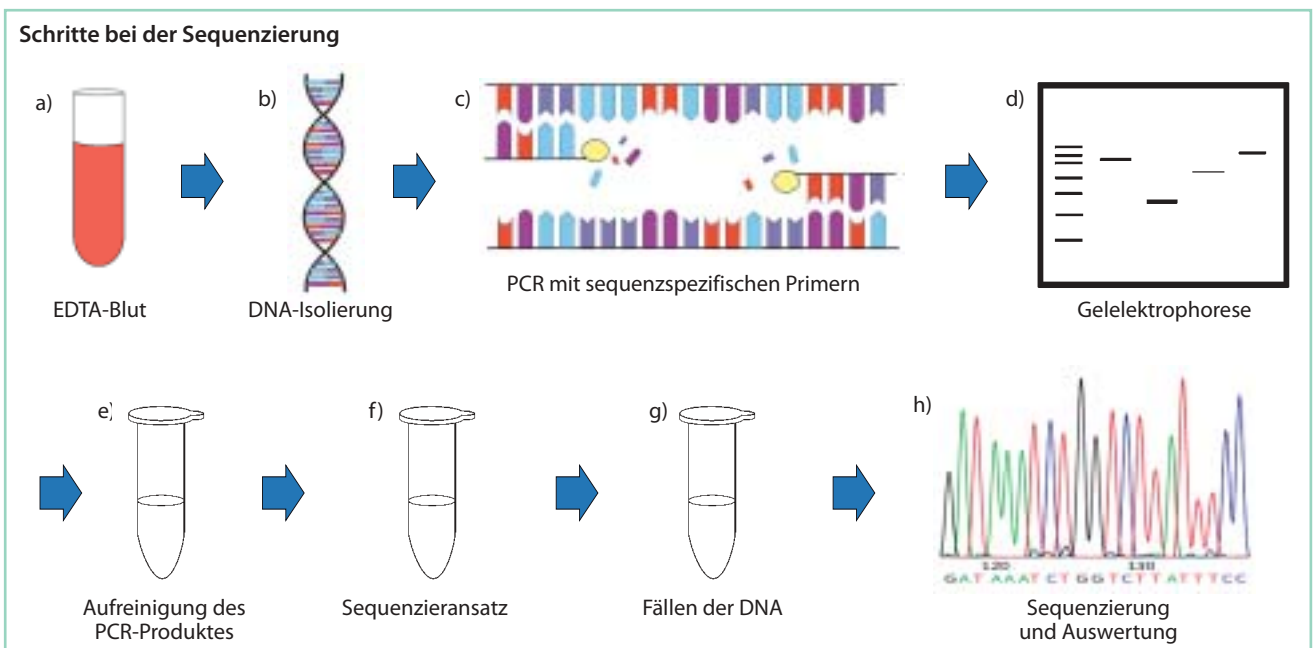


Abbildung: Aus EDTA-Blut (a) wird die genomische DNA isoliert (b). Weiter wird mit der isolierten DNA eine PCR mit sequenzspezifischen Primern durchgeführt (c). Mithilfe einer Gelelektrophorese wird das PCR-Produkt auf dessen Qualität und Quantität geprüft (d). Schliesslich wird das PCR-Produkt aufgereinigt (e) und eine Sequenzierreaktion durchgeführt (f). Nach Ablauf der Sequenzierreaktion wird die DNA gefällt (g), schliesslich folgen die Sequenzierung nach Sanger mit einem Sequenzierer und die Auswertung (h).