

Barth 综合征 1 例

韩慰¹ 何蓉¹ 蒋莉¹ 宋惠娟¹ 邹志平¹ 宋晓洁¹

[关键词] Barth 综合征;TAZ 基因;心肌病

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2016.10.024

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** D

A case report of Barth syndrome

HAN Wei HE Rong JIANG Li SONG Huijuan ZOU Zhiping SONG Xiaojie

(Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing, 400014, China)

Corresponding author: HE Rong, E-mail: 652055610@qq.com

Summary Barth syndrome is one of the causes of cardiomyopathy in children due to X-linked recessive lethal genetic disorders. The main clinical features of Barth syndrome are cardiomyopathy and heart failure, accompanied by muscle weakness and growth delay. The diagnosis of Barth syndrome is difficult. In the paper, a case of TAZ gene mutation is reported.

Key words Barth syndrome; TAZ gene; cardiomyopathy

1 病例资料

患儿,男,2岁9个月,2015年8月因“活动后气促、发绀2⁺年,腹泻半个月,发热2d”收住我院心内科。表现为活动后气促,吃奶时暂停、吞咽欠佳,无进行性面色苍白及呼吸困难,活动量较同龄儿明显减少,无蹲踞。粗大、精细运动、言语发育均较同年同性别儿童明显落后(8⁺月抬头,1岁独坐,2岁独走,步态不稳,现不能跑、爬楼;1⁺岁可玩手、抓物、对指、乱画,现不能用筷子;7⁺月可描话,后有倒退,现仅能描话,不能说单字)。患儿9个月时曾因四肢无力、发育迟缓于我院康复科行康复治疗,时间约10⁺月。足月剖宫产,否认产伤窒息,否认孕期感冒史。其父母体健,非近亲结婚。母系中有遗传病史:4代内男性均夭折,女性无夭折史;患儿外婆5个兄弟均早期夭折(具体不详),患儿2个舅舅于数月至1岁多时夭折(具体不详)。家系图谱见图1,活下来的全是杂合子的母系。患儿虽病情较重,但是这个家系中活得最久的患儿。

体检:体重10 kg,身高79 cm,发育迟滞,营养中下。心音有力、律齐,心底部心前区可闻及Ⅲ/Ⅵ级杂音,无肌紧张。实验室检查:白细胞计数 $3.56 \times 10^9/L$,中性粒细胞比例56%,淋巴细胞44%;肌钙蛋白I 0.484 ng/ml,B型脑钠肽15 800 pg/ml,降钙素原1.073 ng/ml。心脏彩超示:左房、左室及右房内径增大;三尖瓣中度反流,二尖瓣中-重度反

流,左心收缩功能低下,左室假腱索(EF 52%,FS 26%,E/A 1.32,IRT 66 ms);轻度肺动脉高压;房间隔卵圆孔未闭;肺动脉瓣轻度反流。心脏MRI+增强示:MR中-重,TR中,左心室扩大,左室收缩功能降低;少量心包积液。心电图:窦性心动过速。通过外显子测序的方法筛查遗传性疾病相关基因发现TAZ基因突变。检测到已知无义变异c.367C>T(p. R123x)(半合子);母亲携带该位点变异(杂合),父亲此位点正常。患者诊断明确为:Barth综合征。

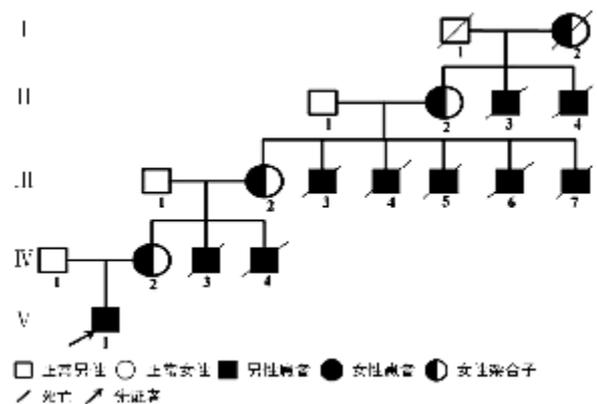


图1 该病例家族谱系图

Figure 1 The family tree of the case

入院后予抗感染、强心、减轻心脏负荷、营养心肌、保护脏器、补液营养支持等对症支持治疗后,患儿体温尚未完全稳定,活动后仍有气促、发绀,治疗7d后家属要求出院,出院后患儿规律口服强心利

¹儿童发育疾病研究教育部重点实验室 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地 儿科学重庆市重点实验室(重庆,400014)
通信作者:何蓉,E-mail:652055610@qq.com

尿及保心药物。

2015年11月,“突发呼吸骤停,意识丧失1+h”经除颤、心肺复苏等后收入我院重症医学科。本次以呼吸骤停、意识丧失为主要表现,不伴双目凝视、四肢强直痉挛,无出血倾向。在重症医学科继续给予呼吸机辅助通气、抗感染、强心利尿、营养心肌、保护脏器、补液营养支持等对症支持治疗后,经积极治疗20+d后患儿脱机,但仍有大量双肺啰音,有发绀,继续于重症医学科治疗。

2 讨论

Barth综合征(BTHS)是一种罕见的X连锁隐性遗传线粒体肌病,以心肌病、骨骼肌病、生长发育迟滞、中性粒细胞减少及3-甲基戊烯二酸尿症为主要临床特征^[1]。发病率目前尚不清楚,我国这方面的报道甚少。BTHS的临床表现多样,缺乏特异性,容易漏诊和误诊。该病是引起男性胎儿死胎和流产的原因之一,多在婴儿期发病,病程进展迅速,终因心肌病变所引起的心力衰竭或中性白细胞减少症所引起的脓毒血症而于儿童期夭折。可能有相当一部分病例在确诊前已经死亡,因此该病的实际发病率可能高于目前的估测。

BTHS是由位于X染色体长臂2区8带(Xq28)的TAZ基因突变所引起,该基因包含11个外显子,前2个外显子为可调控区,有两个可变的翻译起始点,可编码tafazzin蛋白的两个变体^[2]。Tafazzin蛋白是位于线粒体内膜的一种磷脂酰基转移酶,在心磷脂重构中具有重要作用。TAZ基因的缺陷可导致Tafazzin酶活性降低,致使四亚油酰心磷脂(L4-CL)生成减少,中间型的单体可溶心磷脂(MLCL)增加,从而影响线粒体的结构以及功能,造成心脏及其他器官异常^[3]。

由于BTHS临床表现变异性大,因此主要依靠基因诊断,目前发现的TAZ基因突变超过160种,其中83个突变可引起BTHS,目前国内报道无义突变c.367C>T(p. R123X)与错义突变c.527A>G(p. H176R)可致BTHS。该例患儿中检测到无义突变c.367C>T(p. R123X)^[4]。

BTHS患儿心肌病是其最常见的临床表现,多在婴儿期起病,尤其在6个月前起病最多,也是致死最重要的原因^[5]。BTHS合并的心肌病的病理表型多样,有扩张型心肌病、左室心肌致密化不全(left ventricular noncompaction, LVNC)、肥厚型心肌病,甚至胎儿心肌病也有报道。其中以扩张型心肌病和LVNC最常见,本病例以前者起病。BTHS还可合并心律失常和心源性猝死,心电图上可表现为室性或房性心律失常、复极化异常以及QT间期延长。Spencer等^[6]报道的34例BTHS患者中,约20%突发心律失常风险。本例患儿在第2次入院时出现室性心律失常发作,经电除颤及插

管后在ICU继续治疗。由于BTHS在临床上容易被漏诊,诊断为特发性扩张型心肌病合并LVNC的男性患儿,原因不明的心律失常应重视BTHS的筛查。

骨骼肌病也是BTHS常见表现之一,通常为非进行性的近端肌无力和运动发育迟缓。Roberts等^[7]研究显示71%的BTHS患儿开始走路时间迟于正常儿童,约34%的患儿使用过拐杖或者轮椅。本例患儿曾因运动发育迟缓和肌张力减退进行康复治疗。

BTHS患儿多伴有生长发育迟缓,部分患儿甚至有宫内发育迟缓,尤其是体质量与身高较同龄儿更差。Rigaud等^[8]对45例BTHS患儿研究发现,30%的患儿出生体质量低于第3百分位数,但他们认为生长发育迟缓只存在于婴幼儿期,青春期后存在追赶趋势。石琳等^[4]报道3例国内BTHS患者,其中3例体质量均低于第3百分位数,身高相当于第10百分位数。本例患儿体重及身高均低于同龄儿标准值第3百分位数。

中性粒细胞减少在BTHS患儿中也比较常见,其发生机制尚不明确,中性粒细胞减少引起的脓毒症是造成BTHS患者死亡的第2大原因。但中性粒细胞减少并不一定呈持续性减少,可以表现出波动性,甚至正常。该例患儿在发病过程中有粒细胞减少,但呈波动性,最低一次中性粒细胞比例为56%。

BTHS男性患儿尿中3-甲基戊烯二酸较正常可显著升高,但是该指标的特异性低,在其他一些先天性代谢性疾病中也可以出现3-MGCA的类似升高,此外,部分BTHS患儿尿3-MGC也可处于正常水平或仅轻度升高^[9-10]。很遗憾本例病案中未有检查3-MGCA。

BTHS患儿若未经过正规治疗,在婴幼儿期的病死率较高,存活率仅20%,但若早期识别,对症治疗,生存率可上升至70%^[11]。Sok-Leng^[12]等对27例该病患者随访10年,有5例死亡平均年龄在1.8岁;仍存活的22例患者生存中位年龄12.6岁;有7位患者在平均年龄2岁时接受了心脏移植。

心力衰竭与中性粒细胞减少所致的细菌感染是导致BTHS死亡最常见的原因。目前仍没有对BTHS行之有效的治疗方法,以对症支持治疗为主。对于BTHS合并心力衰竭的患者,通常采用常规的抗心力衰竭药物治疗,可改善部分患者的心功能,但对于严重或难治性心力衰竭仍需要心脏移植。粒细胞集落刺激因子及预防性应用抗生素可以有效预防感染。而针对线粒体的研究,可能为该病的治疗提供新的思路。国外学者^[13]通过对2004—2015年的28篇系统回顾文献进行Meta分析研究认为,BTHS患者需要一个集医疗、康复、营养、

心理和教育等多学科的护理团队综合管理。而本病报道较少,对之的认识也相对较少,目前对该病的诊治水平有限,故不容易早期诊断。对有家族史的先天性心脏病的男孩应警惕,尽早基因筛查有助于早发现。总之,对本病的正确认识以及早期干预能明显改善患儿的预后,多中心的大样本的调查研究循证医学的证据进行系统研究有利于提高诊断及治疗水平。

参考文献

- [1] BARTH P G, SCHOLTE H R, BERDEN J A, et al. An X-linked mitochondrial disease affecting cardiac muscle, skeletal muscle and neutrophil leucocytes [J]. *Neurol Sci*, 1983, 62: 327—355.
- [2] BOHUIS P A, HENSELS G W, HULSEBOS T J, et al. Mapping of the locus for X-linked cardioskeletal myopathy with neutropenia and abnormal mitochondria (Barth syndrome) to Xq28 [J]. *Am J Hum Genet*, 1991, 48: 481—485.
- [3] GONZALVEZ F, D'AURELIO M, BOUTANT M, et al. Barth syndrome: cellular compensation of mitochondrial dysfunction and apoptosis inhibition due to changes in cardiolipin remodeling linked to tafazzin (TAZ) gene mutation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832: 1194—1206.
- [4] 石琳,傅立军,黄美容,等. Barth综合征 3例临床表现及基因突变分析[J]. *临床儿科杂志*, 2015, 33(7): 614—617.
- [5] SPENCER C T, BYRNE B J, GEWITZ M H, et al. Ventricular arrhythmia in the X-linked cardiomyopathy Barth Syndrome. *Pediatr Cardiol* [J]. 2005, 26: 632—637.
- [6] SPENCER C T, BRYANT R M, DAY J, et al. Cardiac and clinical phenotype in Barth syndrome [J]. *Pediatrics*, 2006, 118: e337—e346.
- [7] ROBERTS A E, NIXON C, STEWARD C G, et al. The Barth syndrome registry: distinguishing disease characteristics and growth data from a longitudinal study [J]. *Am J Med Genet A*, 2012, 158A: 2726—2732.
- [8] RIGAUD C, LEBRE A S, TOURAINE R, et al. Natural history of Barth syndrome: a national cohort study of 22 patients [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8: 70. doi: 10.1186/1750—1172—8—70.
- [9] SCHMIDT M R, BIRKEBAEK N, GONZALEZ I, et al. Barth syndrome without 3-methylglutaconic aciduria [J]. *Acta Paediatr*, 2004, 93: 419—421.
- [10] 张开慧,吕昕. 3-甲基戊烯二酸尿症研究进展[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2015, 23(7): 4—6.
- [11] FERRI L, DONATI M A, FUNGHINI S, et al. New clinical and molecular insights on Barth syndrome [J]. *Orphanet Rare Dis*, 2013, 8: 27. doi: 10.1186/1750—1172—8—27.
- [12] KANG S L, FORSEY J, DUDLEY D, et al. Clinical characteristics and outcomes of cardiomyopathy in Barth syndrome: The UK Experience [J]. *Pediatr Cardiol*, 2016, 37: 167—176.
- [13] REYNOLDS S. Successful management of Barth syndrome: a systematic review highlighting the importance of a flexible and multidisciplinary approach [J]. *J Multidiscip Healthc*, 2015, 8: 345—348.

(收稿日期:2016-01-12 修回日期:2016-03-21)