

· 论著 ·

Barth综合征两兄弟及其TAZ基因新突变*

许 蓓¹ 宋金青² 刘 怡² 金 颖² 张 尧² 张立红¹ 杨艳玲^{2,*}

1.河北省保定市第一中心医院普儿科 (河北 保定 071000)

2.北京大学第一医院儿科 (北京 100034)

【摘要】目的 分析2例TAZ基因新突变导致的Barth综合征患者的临床特点, 探讨代谢性心肌病的防控及急性代谢危象诱发因素、生化诊断、治疗及预防。**方法** 分析2例Barth综合征患者临床资料。**结果** 哥哥出生时正常, 运动发育落后, 迁延性腹泻。10个月时注射疫苗, 次日起反应差, 嗜睡, 拒奶, 手脚浮肿, 呼吸困难, 检查发现心脏扩大、心力衰竭, 6天后夭折。弟弟亦运动发育落后, 体重不增。3个月时接种百白破疫苗, 24小时后发热, 无力。血液中性粒细胞显著降低, 肌酸激酶及同工酶轻度升高。心脏彩色超声检查显示左心室心肌肥厚, 左室心尖肌小梁显著增多。尿有机酸分析发现3-甲基戊二酸升高。家系全外显子基因分析, 两兄弟X染色体TAZ基因c. 221A>C突变, 为未报道的错义突变, 来源于其母亲, 确诊为Barth综合征。弟弟经中链脂肪酸、辅酶Q10、左卡尼汀、酒石酸美托洛尔等治疗, 病情显著好转。**结论** Barth综合征是导致心肌病的遗传代谢病, 感染、疲劳、接种疫苗等应激刺激可能诱发潜在Barth综合征患者的代谢危象。

【关键词】 遗传代谢病; Barth综合征; 心肌病; TAZ基因; 疫苗接种**【中图分类号】** R725.8**【文献标识码】** A**【基金项目】** 国家重点研发计划(2019YFC1005100)**DOI:**10.3969/j.issn.1009-3257.2022.11.001

Two Brothers with Barth Syndrome and A Novel Mutation on TAZ Gene*

XU Bei¹, SONG Jin-qing², LIU Yi², JIN Ying², ZHANG Yao², ZHANG Li-hong¹, YANG Yan-ling^{2,*}

1.Department of Pediatrics, Baoding First Central Hospital, Baoding 071000, Hebei province, China

2.Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Abstract: Objective To study the clinical manifestations of two brothers with Barth syndrome due to novel mutation on TAZ gene, as well as the trigger factors, biochemical diagnosis, treatment and prevention of acute metabolic crisis. **Methods** Analyze the clinical data of 2 patients with Barth syndrome. **Results** The elder brother had motor development retardation and chronic diarrhea. He was vaccinated vaccine at the age of 10 months. 24 hours after, he became unwell, sleepy and refused to eat milk. Breathing difficulties and swelling of the hands and feet were observed. Progressive cardiac dilatation and heart failure were found by echocardiography. Unfortunately, he died 6 days later without etiological diagnosis. When the younger brother was 3 months old, he got diphtheria-pertussis-tetanus vaccination. He had a fever and weakness in the next day. His blood neutrophils were significantly decreased. Serum creatine kinase and isozymes were slightly elevated. Echocardiography revealed left ventricular myocardial hypertrophy, significantly increased left ventricular trabecula. His urine 3-methylglutaric acid was elevated. A novel missense mutation, c.221A>C of TAZ gene in chromosome X was detected in the two brothers and their mother, supported the diagnosis of Barth syndrome. After the treatment by the supplements of medium chain fatty acids, coenzyme Q10, L-carnitine and metoprolol, the younger brother's condition improved significantly. **Conclusion** Barth syndrome is a genetic metabolic disease leading to cardiomyopathy. Stress such as infection, fatigue and vaccination may induce metabolic crisis in patients with underlying Barth syndrome leading to high mortality.

Keywords: Inherited Metabolic Diseases; Barth Syndrome; Cardiomyopathy; TAZ Gene; Vaccination

Barth综合征(OMIM 302060)是一种罕见的X连锁遗传代谢病, 为TAZ基因致病变异导致的有机酸代谢病, 1983年由Barth首次报道^[1]。本病通常在婴儿期起病, 以心肌病、骨骼肌病变、中性粒细胞减少、发育落后为主要表现, 生化异常特征为3-甲基戊二酸尿症^[2]。由佛罗里达和波士顿儿童医院发起的Barth综合征基金会注册登记的Barth综合征存活者约200人, 估计活婴中的患病率为1/300000~1/400000^[3]。我国上海儿童医学中心对2012~2015年就诊的180名儿童心肌病患者进行了二代测序基因分析, 其中TAZ突变率为3.5%^[4]。Barth综合征临床表现缺乏特异性, 极易漏诊、误诊, 是男性胎儿流产、死胎和婴幼儿死亡的原因之一^[5]。本文通过对TAZ基因新突变的导致Barth综合征两兄弟的研究, 探讨Barth综合征急性代谢危象的诱发因素、临床表现、诊断、治疗、遗传咨询及预防。

1 资料与方法

2例患儿为同胞兄弟, 父母体健, 非近亲婚配, 既往无不良产史及家族性疾病史。病例1: 男, 10个月时夭折。患儿为G1P1, 足月顺产出生, 出生体重3Kg, 母乳及配方奶粉混合喂养, 迁延性腹泻, 排便7~8次/日。智力发育正常, 运动发育落后, 4~5个月时能翻身, 10个月时不能独坐, 不能爬, 生长迟缓, 未出牙, 体重增加不良。10个月时注射疫苗, 次日起嗜睡, 纳差, 拒奶,

3天后手脚浮肿, 6天后患儿哭闹不止, 气促, 呼吸困难, 心跳加快。当地医院超声心动图检查发现扩张型心肌病、心力衰竭, 化验发现低血糖, 抢救无效死亡, 疑诊“心肌病、多脏器功能衰竭”, 曾进行糖原累积症相关基因筛查未见异常。病例2: 男, 病例1的胞弟, G2P2, 足月顺产出生, 出生体重2.68 Kg。5个月时因“体重不增、生长迟缓”来院就诊。患儿以母乳及配方奶粉混合喂养, 初始喂养困难, 稀便7~8次/日, 3个月后体重不增, 5个月时体重仅5.7 kg, 改用免乳糖配方奶粉、加米糊后腹泻好转。运动发育落后, 2个半月可竖头, 可逗笑, 可追光、追物, 肢体软, 睡眠中易惊, 无惊厥, 5个月时不会翻身, 智力正常。3个月时接种百白破疫苗, 24小时后发热, 肢体无力。

2 结果

2.1 常规化验检查 血液中性粒细胞数值显著降低($0.25 \times 10^9/L$, 参考范围 $2.3 \sim 7.7 \times 10^9/L$), 白细胞总数正常($4.86 \times 10^9/L$), 红细胞总数正常($4.45 \times 10^{12}/L$), 血红蛋白正常($123 g/L$), 血小板 $332 \times 10^9/L$, 淋巴细胞数值 $3.66 \times 10^9/L$ 。血清肌酸激酶正常($88 IU/L$, 参考范围 $25 \sim 195 IU/L$), 肌酸激酶同工酶稍高($7.7 ng/mL$, 参考范围 $<5 ng/mL$), 肌钙蛋白增高($0.34 ng/mL$, 参考范围 $0 \sim 0.03 ng/mL$)。N端脑钠肽前体明显升高($2182 pg/mL$, 参考范围 $<450 pg/mL$)。

2.2 放射检查 胸部正位片: 心影增大, 心胸比0.58。

【第一作者】 许 蓓, 女, 副主任医师, 主要研究方向: 小儿神经及遗传代谢性疾病。E-mail: xubei0817@163.com**【通讯作者】** 杨艳玲, 女, 主任医师, 主要研究方向: 小儿神经、内分泌及遗传代谢性疾病。E-mail: organic.acid@126.com

2.3 超声检查 超声心动图:左心室心肌均匀肥厚,左室心尖肌小梁显著增多,左室收缩功能正常范围,见图1。

2.4 血、尿代谢筛查 血液氨基酸及酯酰肉碱谱未见异常。尿有机酸分析显示3-甲基戊烯二酸升高(7.02mg/g肌酐,参考范围0~4.2mg/g肌酐),提示3-甲基戊烯二酸尿症。

2.5 基因分析 经家属知情同意,抽取病例2及父母静脉血各3毫升,取病例1去世之前留存的血样,提取基因组DNA,应用高通量全外显子测序技术进行基因检测。发现病例1、病例2两兄弟

染色体Xq28区域TAZ变异c.221A>C,引起TAZ蛋白质第74位氨基酸错义突变p.D74A(NM_000116)。运用Sanger技术进行家系验证,TAZ变异c.221A>C来源于患儿母亲(图2),符合X连锁遗传病。TAZ c.221A>C在正常人数据库(DYDF, dbSNP, 千人基因组, 千人南方, 千人北方, EXAC)中未收录,为尚未报道的新变异,导致蛋白编码的异常翻译,蛋白结构预测为可能致病性变异。结合两兄弟临床表现、3-甲基戊烯二酸尿症及心肌病表现,确诊为Barth综合征。

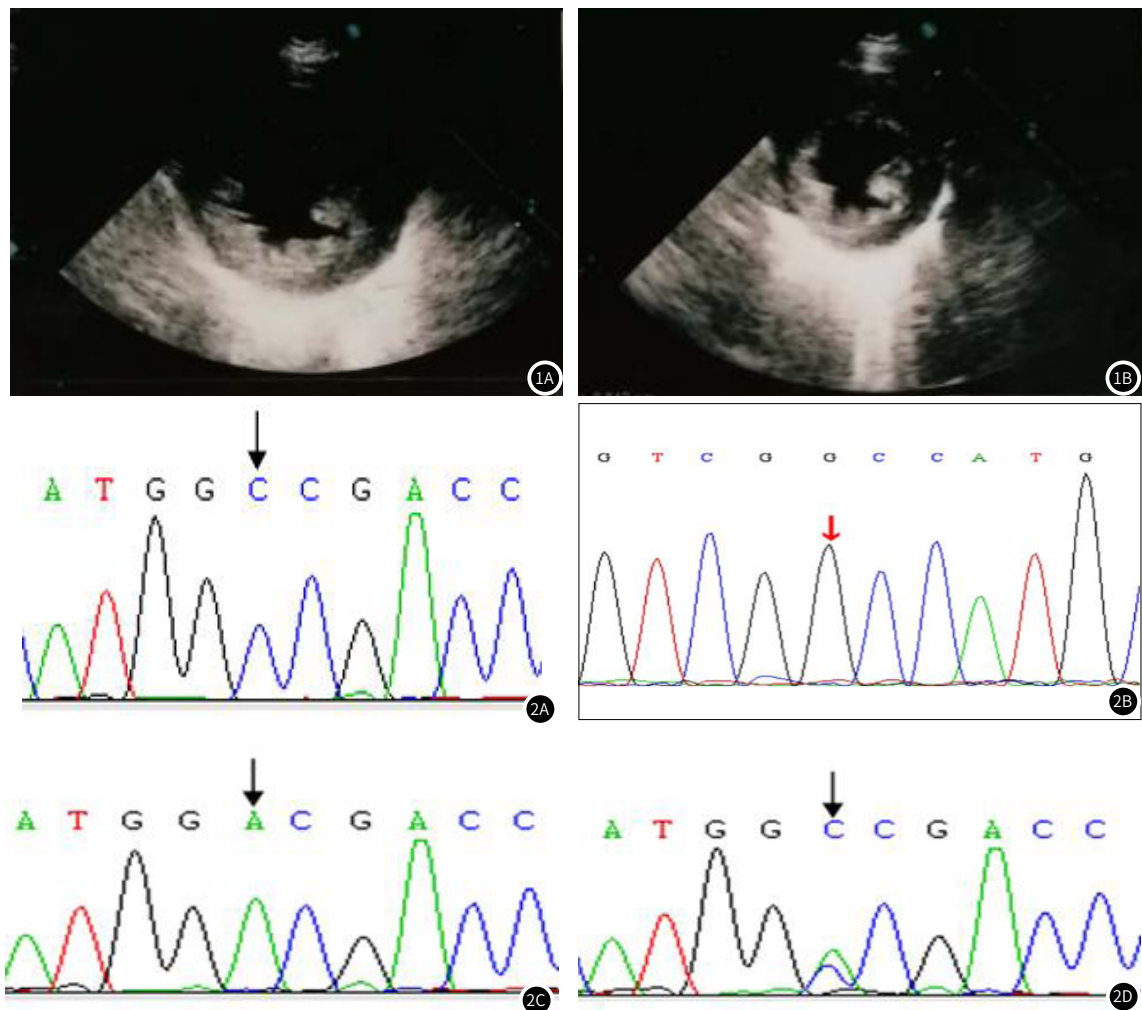


图1 图1A~图1B: 病例2, 超声心动图, 各房室内径大致正常, 左室心尖段各壁可见肌小梁层, 最厚处于下壁, 非致密层(NC)/致密层(C)5.8/4.9mm。左室心肌均匀肥厚, 回声均匀减弱, 左室壁运动幅度正常。左室心尖肌小梁显著增多, 左室收缩功能正常范围。**图2** Barth综合征两兄弟及其父母TAZ基因部分测序图, 图2A: 弟弟TAZ基因c.221A>C; 图2B: 哥哥 TAZ基因c.221A>C; 图2C: 患者父亲 TAZ基因无c.221A>C; 图2D: 患者母亲 TAZ基因c.221A>C。

2.6 治疗与随访 病例2确诊后开始治疗:(1)营养支持, 低乳糖饮食, 补充益生菌、中链脂肪酸及维生素A、D等维生素。(2)营养心肌, 改善心功能, 口服辅酶Q10、酒石酸美托洛尔、地高辛和利尿剂等。(3)口服左卡尼汀, 促进有机酸排泄。(4)避免疲劳, 如有感染积极控制, 心功能正常、心肌恢复正常后补种计划内疫苗。

随访4年1个月: 患儿运动能力改善, 1岁可扶站、扶走, 超声心动图检查左室收缩功能基本正常。1岁7个月独走, 易疲劳。2岁3个月会说话, 会跑。现在患儿4岁6个月, 精神、食欲良好, 体力稍差, 智力正常, 在幼儿园中班就读, 适应能力良好。

2.7 遗传咨询及父母再生育指导 母亲健康, 超声心动图正常。第三胎妊娠中期接受产前诊断, 羊水细胞TAZ基因未检出c.221A>C变异, 胎儿为女婴, 足月顺产出生, 现在2岁, 发育良好。

3 讨论

Barth综合征是一种多系统疾病, 以心肌病、骨骼肌病变、发育迟缓、生长迟缓、中性粒细胞减少及3-甲基戊烯二酸尿症为主要特征。随着临床识别能力的提高, 发现Barth综合征更多复杂的表型。有的患儿稳定期无明显的粒细胞减少及3-甲基戊烯二酸尿症, 极少数甚至不伴有心肌病^[6], 但是, 在感染、疲劳、预防接种等应激状态下出现代谢象及心肌病, 为疾病的防治带来了很大挑战。2010年Steward CG首次报道了Barth综合征导致的婴儿猝死和胎儿死亡^[5], 迄今我国报道Barth患者不足10例^[7-8]。

编码Tafazzin的TAZ基因突变是导致Barth综合征主要遗传缺陷, TAZ基因位于Xq28, 无义突变或缺失突变均可造成心磷脂重塑缺陷, 导致心肌病。心磷脂位于线粒体内膜, 对稳定线粒体呼吸链功能起重要作用^[9]。TAZ基因序列在进化中高度保守, 共包含

11个外显子,目前共发现180多种不同的突变,大部分为错义突变和小的插入或缺失突变^[3]。本文两兄弟均为TAZ c.221A>C,为新的错义突变,来源于其母亲,符合X连锁遗传病规律。然而,本病基因型和表现型的关系不明,同一家庭内男性的表现型也有差别。Ronvelia D^[10]等曾报道一个家系,先证者(51岁男性)和其妹妹的儿子TAZ外显子7存在相同的突变 c.583G>T,先证者幼时仅表现为肌无力,45岁时才发现左心室致密化不全,而其妹妹的儿子喂养困难,肌张力降低,伴酸中毒和低血糖,3个月后体重不增,嗜睡,呼吸困难和心力衰竭,11个月时进行了心脏移植,随访到3岁,超声心动图显示患儿心脏大小和心功能正常,生长发育逐渐进步。

心肌病是Barth综合征最主要的临床表型,多于婴幼儿期发病。常见扩张型心肌病伴左室肌小梁增粗、左心室致密化不全,少数病例表现为心肌肥厚,也有一个家系中同时存在肥厚型和扩张型心肌病^[6, 11]。左心室壁可随年龄发生“重塑”,在相对扩张和肥厚之间变迁,一个左心室致密化不全的患者也可演变成“非扩张型”表型^[12]。本研究中两同胞兄弟心脏改变有所不同,胞兄心脏扩大,而其弟心肌肥厚。Barth综合征患者可随时出现室性心律失常和猝死,与心肌病的程度无关^[13]。伴有心衰的患者,应用血管紧张素转换酶抑制剂、酒石酸美托洛尔、地高辛和利尿剂药物治疗有效^[6],也有一些患者接受了心脏移植,预后较好^[3]。

Barth综合征患者由于营养不良、腹泻、心肌病、口腔溃疡和反复感染,常有显著的生长迟缓。本研究中2例患儿喂养困难,发育落后,体重不增,迁延性腹泻,弟弟体力更差,符合Barth综合征特征。由于中性粒细胞降低,免疫力下降,Barth综合征患者易患感染性疾病,约半数患者死于感染,并不是死于心脏合并症^[14]。本研究中哥哥病情进展迅速,10个月时夭折,病因不明,经冻存血样基因分析确诊为Barth综合征。其胞弟早期检查,存在严重中性粒细胞缺乏,伴心肌肥厚及发育落后,符合Barth综合征。大多数Barth综合征患者尿3-甲基戊烯二酸升高,也被称为3-甲基戊烯二酸尿症II型。然而,也有一些TAZ突变的Barth综合征患者尿液3-甲基戊烯二酸正常或者呈波动性增高^[15],极易漏诊。

Barth综合征容易被漏诊、延误诊断,当患儿合并感染伴心肌病时,容易被诊断为病毒性心肌炎,患中性粒细胞减少时往往被认为病毒感染导致的骨髓造血抑制。病情相对稳定后,又被认为是病毒性心肌炎恢复期^[14,16]。所以,对于心肌病患者应注意Barth综合征,尤其是男性婴幼儿心肌病患者。尿有机酸分析、TAZ基因分析是确诊Barth综合征的关键,多数患者血液游离肉碱降低,羟异戊酰肉碱增高,有助于疾病筛查及诊断,全外显子捕获和高通量测序技术准确性高,速度更快,有助于提高Barth综合征的基因诊断率。

预防接种是儿童保健的重要组成部分,可有效预防多种严重感染性疾病。但是,对于接种疫苗前尚未发病的某些先天缺陷患儿,可能诱发病,甚至猝死^[17-18]。Barth综合征患者常有中性粒细胞减少,免疫功能缺陷,在发热、饮食不当、疲劳、药物、饥饿等应激状态下可急性起病^[19-20]。对于这类患儿应慎用活疫苗,待病情稳定后接种灭活疫苗,接种疫苗后应检测血清抗体水平^[21-22]。本文两兄弟均为疫苗接种后起病,其兄病情迅速恶化死亡。其弟接种疫苗后也出现了发热、乏力、肢体软等症状。

Barth综合征是一种潜在的致死性心肌病,大部分患儿死于心力衰竭或者严重感染。据报道,70%的Barth综合征患者在未确诊前死亡,如果能早期诊断并治疗,将使病死率降到10%^[15]。

通过积极治疗,部分患者可长期存活,报道最年长的患者已经50多岁^[23]。Barth综合征为X连锁遗传病,女孩多为表型正常的携带者,TAZ突变男性为患者。对于Barth综合征家族,应给予遗传学指导,母亲再孕时争取产前诊断,通过胎盘绒毛或羊水细胞TAZ基因分析进行胎儿诊断^[2,4-5]。

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]. *J Neurol Sci*, 1983, 62 (1-3): 327-355.
- [2] Jefferies J L. Barth syndrome [J]. *Am J med genet C semin med genet*, 2013, 163C (3): 198-205.
- [3] Barth Syndrome Foundation, Website: <https://www.barthsyndrome.org>.
- [4] Wang J, Guo Y, Huang M, et al. Identification of TAZ mutations in pediatric patients with cardiomyopathy by targeted next-generation sequencing in a Chinese cohort [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2017, 12 (1): 26.
- [5] Steward C G, Newbury-Ecob R A, Hastings R, et al. Barth syndrome: An X-linked cause of fetal cardiomyopathy and stillbirth [J]. *Prenat Diagn*, 2010, 30 (10): 970-976.
- [6] 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 (11): 2726-2732.
- [7] 刘小辉, 王炜, 李月梅. 新生儿Barth综合征致左室心肌致密化不全1例 [J]. *疑难病志*, 2020, 19 (05): 516-517.
- [8] 宋金青, 马艳艳, 丁圆, 等. Barth综合征导致幼儿内心膜弹力纤维增生症的临床特点及其TAZ基因突变 [J/CD]. *中华妇幼临床医学杂志: 电子版*, 2016, 12 (5): 535-539.
- [9] Saric A, Andreau K, Armand A S, et al. Barth syndrome: From mitochondrial dysfunctions associated with aberrant production of reactive oxygen species to pluripotent stem cell studies [J]. *Front Genet*, 2015, 6: 359.
- [10] Ronvelia D, Greenwood J, Platt J, et al. Intrafamilial variability for novel TAZ gene mutation: Barth syndrome with dilated cardiomyopathy and heart failure in an infant and left ventricular noncompaction in his great-uncle [J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 107 (3): 428-432.
- [11] Hanke S P, Gardner A B, Lombardi J P, et al. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy in Barth syndrome: An example of an undulating cardiac phenotype necessitating mechanical circulatory support as a bridge to transplantation [J]. *Pediatr Cardiol*, 2012 (33): 1430-1434.
- [12] Acehan D, Vaz F, Houtkooper R H, et al. Cardiac and skeletal muscle defects in a mouse model of human Barth syndrome [J]. *J Biol Chem*, 2011 (286): 899-908.
- [13] Yen T Y, Hwu W L, Chien Y H, et al. Acute metabolic decompensation and sudden death in Barth syndrome: Report of a family and a literature review [J]. *Eur J Pediatr*, 2008 (167): 941-944.
- [14] Clarke S L, Bowron A, Gonzalez I L, et al. Barth syndrome [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8 (1): 23.
- [15] Huhta J C, Pomerance H H, Barness E G. Clinicopathologic conference: Barths syndrome [J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2005 (24): 239-254.
- [16] 吴清岩, 孙建军, 马丽娜. 心肌炎儿童MRI表现及其与心功能生化指标的关系分析 [J]. *中国CT和MRI杂志*, 2019, 17 (6): 62-64.
- [17] 刘玉鹏, 吴桐菲, 王海军, 等. 因预防接种诱发急性脑病的甲基丙二酸尿症cb1A型一例. *中华儿科杂志*, 2015, 53 (1): 62-65.
- [18] Yang Y, Sujan S, Sun F, et al. Acute metabolic crisis induced by vaccination in seven Chinese patients [J]. *Pediatr Neurol*, 2006, 35 (2): 114-118.
- [19] Cerutti M, Lonlay P D, Menni F, et al. Vaccination coverage of patients with inborn errors of metabolism and the attitudes of their parents towards vaccines [J]. *Vaccine*, 2015, 33 (48): 6520-6524.
- [20] 杨艳玲, 孙芳, 宋金青, 等. 预防接种诱发先天缺陷患儿急性代谢危象病例研究 [J]. *中国预防医学杂志*, 2005, 6 (1): 13-16.
- [21] 陈临琪, 韩连书, 杨艳玲. 特殊健康状态儿童预防接种专家共识之二十一——遗传代谢病与预防接种 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34 (5): 338-339.
- [22] 吴薇, 罗小平. 预防接种与遗传代谢性疾病 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2010 (3): 173-175.
- [23] Acehan D, Malhotra A, Xu Y, et al. Cardiolipin affects the supramolecular organization of ATP synthase in mitochondria [J]. *Biophys J*, 2011 (100): 2184-2192.

(收稿日期: 2022-03-25)

(校对编辑: 阮 靖)