

儿童心肌病基因检测建议

中华医学会儿科学分会心血管学组
《中华儿科杂志》编辑委员会

近年来,随着对遗传性心肌病大量的基础研究进展,遗传因素在心肌病发病中的作用得到了广泛认识和重视,目前基因检测在国外已逐渐应用于心肌病的临床辅助诊断。国内儿科医师目前大都根据解剖学和病理生理学对儿童心肌病进行分类诊断,对心肌病遗传背景及相关基因检测意义的认识尚不普及。因此,参照 2011 年美国心律学会/欧洲心脏节律学会及中华医学会儿科学分会发表的心肌病基因检测专家共识^[1-2],结合国内外儿童心肌病研究进展,经过专家讨论提出本建议,希望积极开展我国儿童心肌病分子诊断研究,积累经验,进一步提高国内儿童心肌病诊治水平。

一、基因检测概述

对临床诊断的原发性心肌病,病因学上均应考虑遗传因素,对此 2009 年的美国心衰协会提出了相关指南建议^[3]。该指南提出对可能是特发性/遗传性心肌病患者的遗传检测建议,主要包括:(1)根据家族史建立家谱;(2)对无症状亲属进行心肌病筛查;(3)专业人员遗传学评估与处理;(4)对明确受累的家庭成员进行分子遗传检测筛查;(5)提供遗传咨询。儿童心肌病的病因复杂,建立统一的基因检测流程比较困难,需要结合病例特点(图 1)进行基因检测诊断。

家族史是遗传病的重要线索。家族性心肌病定义为先证者的三代亲属中有二个或以上的相同临床表型,或与先证者有相同基因同一位点突变而无心脏表现的家庭成员。应详细询问至少三代家族史,家族成员中有无相关心肌病患者,或曾发生心力衰竭、心律失常、猝死等心脏事件者。根据家族史可以确定是否为家族性心肌病,并了解遗传方式。研究发现,通过家族史而发现的家族性扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)仅占 5%,通过体格检查,及心电图、超声心动图检查发现的比例可提高至 20%。由于一些心肌病患者起病较晚,或无明显临床症状(如肥厚型心肌病, hypertrophic cardiomyopathy, HCM),因此对临床新发现的心肌病患者的一级亲属均应进行心电图和心脏超声检查。某些家族性 HCM 的外显率变异较大,心肌肥厚大多在青春后期进展较快,因此对家族中即使心电图、心脏超声筛查“正常”的成员也应定期复查。

考虑到绝大多数心肌病是单基因病,开展心肌病患者及

其家族成员的基因检测,对心肌病的诊断、预后判断及治疗有重要影响。首先应对明确诊断的先证者进行候选基因突变筛查,明确致病突变后再对家族内其他成员进行筛查。先证者致病突变的发现将为其家族成员是否存在致病突变的诊断提供依据:突变阴性的家族成员可以排除该病,免于长期的临床评估和随访观察;突变阳性可以发现早期无症状的家族成员,有利于预后判断和早期干预。有研究显示家族性和散发性心肌病病例候选基因突变检出率差异无统计学意义。

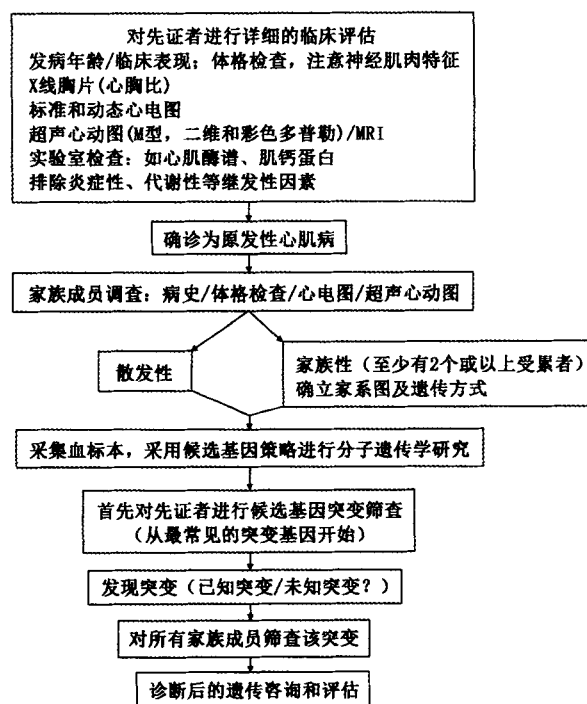


图 1 心肌病基因诊断路线图

虽然分子遗传学检测对心肌病病因诊断、临床处理有重要帮助,但其局限性不容忽视。特定基因检测阴性不能排除其他致病基因突变可能。目前分子遗传检测技术尚不能在所有家族性或散发性心肌病患者中发现致病基因。有些检测阳性结果为无遗传信息的 DNA 变异,不能明确与心肌病的关系,基因突变是否致病需要慎重确定。对心肌病的处理不应仅依据基因检测结果,而应依据全面综合的临床评估。

心肌病涉及多种基因缺陷,其数量还在不断增加,另外受到心肌病基因突变检出率较低、检测费用较高等影响,开展分子遗传检测存在一定困难,目前尚不普遍。最好充分利

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.08.008

通信作者:陈树宝,200127 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心心内科 (Email:chensb@sh163.net);杜军保,100034 北京大学第一医院儿科 (Email:junbaodu1@126.com)

用资源,尤其是利用高通量的新一代测序技术,在成熟的实验室相对集中地开展心肌病相关基因缺陷检测,这样既能保证检测质量,也能降低检测成本。在检测过程中,心脏科医师与临床遗传学及分子遗传学专业人员合作非常重要,共同商讨确定检测策略,分析结果,提供遗传咨询,在研究过程中还应充分考虑到医学伦理问题。

二、常见儿童心肌病基因检测

(一) HCM

1. 研究概况: HCM 是青少年和运动员心源性猝死的最常见原因之一,在儿科心肌病中占 26% ~ 42%^[4,6],特征表现为原发性心肌肥厚、心肌细胞排列紊乱和纤维化。大部分成人 HCM 病例有家族史,呈常染色体显性遗传^[7];在儿科特发性 HCM 病例中有家族史的约占 50% ~ 60%^[8,9],也有不足 20%^[10]。HCM 临床表型变异较大,可以存在不完全外显(携带突变个体未出现临床表型),但外显率随年龄增长而增加。自 1990 年首先发现 HCM 致病基因——编码 β 肌球蛋白重链基因(*MYH7*)以来,相继发现了 20 个致病基因,约 1000 多个突变位点。其中绝大部分突变位于编码肌小节蛋白(粗肌丝和细肌丝组分)的基因,因此 HCM 也被称作“肌小节病”^[11-13]。

散发性和家族性 HCM 具有相同的遗传因素。成人 HCM 中肌节蛋白基因突变检出率约为 40% ~ 60%。*MYH7*、*MYBPC3*、*TNNT2*、*TNNI* 基因为常见致病基因,尤以 *MYH7*、*MYBPC3* 最为常见,占 40% ~ 45% (占可检出基因突变病例的 80% ~ 90%)。HCM 其他的致病基因中,每个基因占 1% ~ 5% 甚至更少^[2]。少数(2% ~ 5%)病例在肌节蛋白基因有 2 个突变,病情严重,并早发^[14]。最近我国发现一个新的 HCM 致病基因 *NEXN*^[15]。儿科原发性 HCM 病例肌节蛋白基因突变检出率为 50% 左右,如 Morita 等^[9]对 84 例儿童原发性 HCM 患儿研究发现致病突变大多发生在 *MYBPC3*、*MHY7* 和 *TNNT2* 基因,这与成人 HCM 患儿基因检测结果是一致的。*MYH7* 突变引起的 HCM 通常表现为发病早、心肌肥厚程度重、外显率高以及猝死率高恶性表型;*MYBPC3* 基因突变的 HCM 临床特点为发病年龄晚、心肌肥厚程度轻、心源性猝死少、心律失常发生率低,临床预后较好。*MYBPC3* 错义突变在儿童发生率显著多于成人。*TNNT2* 突变所致 HCM 心肌肥厚程度较轻,疾病外显率差别大,但猝死率高。15% 的西方高加索人群 HCM 是由 *TNNT2* 基因突变所致,仅有 2% 的中国人 HCM 与 *TNNT2* 突变有关。

2. 基因检测建议:(1)对已经临床确诊为 HCM 的患儿推荐 *MYBPC3*、*MYH7*、*TNNI3*、*TNNT2*、*TPMI* 基因检测。(2)在发现先证者特异性基因突变的基础上,对其家族成员及其他相关亲属进行特异性突变筛查。

(二) 扩张型心肌病

1. 研究概况: DCM 约占儿科诊断心肌病的 50%。与 HCM 相比,DCM 的病因更复杂,必须首先排除炎症性心脏病、心动过速性心脏病及各种继发性(系统性疾病)因素。儿童 DCM 以散发为主,既往研究认为多数儿科 DCM 继发于

持续性病毒感染和自身免疫反应。对特发性 DCM 患儿进行家系研究发现 5% ~ 10% 呈家族性,近年随着增加心电图及超声心动图检查发现有家族史的占 20% ~ 50%^[14],提示遗传因素是其重要病因。目前,通过对家族性 DCM 连锁分析已定位了 26 个连锁染色体区段,发现了 30 多个致病基因,主要包括心肌肌节蛋白基因、Z 盘蛋白基因、细胞骨(支)架蛋白基因、钙调控蛋白基因及其他基因^[16]。常见致病基因按突变为 *LMNA*、*MYH7*、*TNNT2*、*SCN5A*、*DES*、*MYBPC3*、*TNNI3*、*TPMI*、*ACTC*、*PLN*、*LDB3* 和 *TAZ* 等。其中,伴有传导障碍的绝大多数与核纤蛋白基因(*LMNA*)突变有关^[16-17],通常 *LMNA* 基因突变者高发心源性猝死(SCD)。伴随骨骼肌的病变更通常表现为 X 染色体连锁遗传,大多与肌营养不良蛋白(*DMD*)基因和 *TAZ* 基因变异有关。与 HCM 不同,DCM 病例中基因突变检出率较低。Hersberger 等^[18]对大样本成人特发性或家族性 DCM 分别进行 14 个 DCM 相关基因检测,总的基因突变检出率近 27%,每种基因突变检出率在 0.3% ~ 5.9%,其中 *LMNA* 最高(5.9%),大部分均 < 1%,在同一或不同基因有多处突变的占 3%。在儿科 DCM 病例尚无基因突变发生率的资料,可能与成人 DCM 病例相似。

2. 基因检测建议:(1)伴有典型或进行性心脏传导阻滞(包括不同程度房室传导阻滞或窦房结功能障碍)和(或)具有早期 SCD 家族史的 DCM 患儿,推荐全面或选择性(*LMNA* 和 *SCN5A*)DCM 基因检测。(2)基因检测可能有益于家族性 DCM 患儿的明确诊断,识别心律失常和综合征表型高风险成员开展家族成员筛查,帮助制定家族性管理方案。(3)在先证者发现特异性基因突变后,对其家族成员及其他相关亲属,推荐特定突变检测。(4)散发性 DCM,遗传因素是否为主要发病机制,以及基因检测的作用价值目前尚不清楚。

(三) 限制型心肌病

1. 研究概况:原发性限制型心肌病(RCM)仅占儿童心肌病的 3% ~ 5%,临床主要表现为心室充盈受限、心房扩大为主的舒张功能障碍。RCM 预后最差,确诊后平均生存周期仅为 2 年。目前 RCM 发病机制仍不清楚,30% 的 RCM 呈家族性,提示遗传因素是其重要病因。近年来,在散发性 RCM 患儿中发现心肌肌节蛋白基因(*MYH7*、*TNNT2*、*TNNI3*)和 *DES* 基因突变^[1-2,11,14,19]。*DES* 基因突变导致的 RCM,多伴有高度房室传导阻滞或骨骼肌疾病。因此,在排除了炎症浸润、糖原代谢病、弹力纤维增生症、淀粉样变性等继发性因素后,可以对 RCM 开展上述肌节蛋白基因突变筛查。

2. 基因检测建议:(1)已经临床确诊为 RCM 患儿,可以进行 *MYH7*、*TNNI3*、*TNNT2*、*DES* 等基因检测。(2)在发现先证者特异性基因突变的基础上,对其家族成员及其他相关亲属可进行特异性突变筛查。

(四) 致心律失常性右室心肌病

1. 研究概况:致心律失常性右室心肌病(ARVC)特征为右室心肌被进行性纤维脂肪组织所替代,临床常表现为右室扩大、心律失常和猝死。ARVC 发病与遗传关系密切,多呈常染色体显性遗传,目前已明确 AVRC 致病基因有桥粒

蛋白 (*JUP*、*DSP*、*PKP2*、*DSC2* 及 *DSC2*)，也有非桥粒蛋白 (*TMEM43* 和 *TGFβ3*) 基因突变^[1-2]。30%~70% 的 ARVC 患儿存在桥粒蛋白基因突变，大多数基因具有显著等位基因异质性。我国 ARVC 研究中，已报道 6 个 *PKP2* 突变 (*R158K*、*Q211X*、*L419S*、*A793D*、*N852fsX930* 和 *c.145_148delGACA*)；其中 Qiu 等^[20]报道 18 例 ARVC 中 7 例 (30%) 检出 *PKP2* 突变，并提出 *N852fsX930* 为中国人突变的热点，但基因型与表型无明显相关性。目前，ARVC 最新诊断标准已将致病基因有意义突变的检出列为诊断的主要条件之一^[21]。

2. 基因检测建议：(1) 在符合 ARVD2010 国际专家共识诊断标准的患儿中可以进行选择性或综合性 ARVC 基因 (*DSC2*、*DSG2*、*DSP*、*JUP*、*PKP2*、*TMEM43* 及 *TGF-β3*) 检测。(2) 在先证者发现 ARVC 致病基因突变后，建议在家族成员及其他相关亲属中进行特定突变检测。

(五) 心肌致密化不全

1. 研究概况：心室致密化不全 (VNC) 是胚胎发育过程中心肌致密化停滞所致，其特征是受累的心腔内有很多突起的粗大肌小梁及小梁间深陷的隐窝。VNC 病情轻重悬殊，重者预后不良，死亡原因多为严重的心力衰竭或心律失常导致的猝死。近 50% 的 VNC 有家族史，其遗传方式多样，包括常染色体显性或隐性遗传、X 连锁、线粒体基因遗传等^[22]。目前发现约有 15 个基因参与 VNC 发生，包括 *TAZ*、*ZASP*、*LBD3*、*LMNA*、*DTNA*，还与 *MYH7*、*ACTC*、*TPM1*、*MYBPC*、*TNNI2* 及 *FKBP-12*、*SCN5A* 基因突变有关^[1-3]。

2. 基因检测建议：(1) 目前缺乏 VNC 相关的基因-表型研究资料，基因检测对治疗和预后判断无明确意义。在有条件的机构对临床诊断 VNC 患儿可开展相关基因突变检测，以积累数据资料。(2) 在先证者发现 VNC 致病基因突变后，建议在家族成员及其他相关亲属中进行特定突变检测。

积极开展心肌病的分子遗传学诊断，进行多中心联合研究，努力建立国内儿童心肌病基因缺陷数据库，对将来建立适合中国人群心肌病基因突变快速检测芯片，全面提高我国儿童心肌病的诊治水平，预测疾病发展、开发预防措施，改善心肌病患儿的预后具有重要意义。

(杨世伟 陈树宝 杜军保 李万镇
马沛然 汪翼 王大为 整理)

参与本建议审定的专家 (按姓氏拼音字母为序)：安金斗 陈其 陈树宝 陈笋 陈新民 董湘玉 杜军保 杜忠东 冯琳 付晓霞 龚方威 桂永浩 韩玲 华益民 黄国英 黄美容 黄敏 黄星原 江钟炎 金红芳 金梅 李波 李奋 李兢 李涛 李万镇 李渝芬 刘翰民 刘亚黎 卢慧玲 马沛然 马越明 宁寿葆 钱永如 秦玉明 邱文娟 石琳 孙景辉 孙焜 田杰 王成 王大为 王文棣 汪翼 吴铁吉 于宪一 袁越 张宏艳 张乾忠 张双船 张智伟 周爱卿 周启东

参 考 文 献

[1] Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. *Heart Rhythm*, 2011, 8: 1308-1339.

- [2] 中华医学会心血管病学分会，《中华心血管病杂志》编辑委员会. 遗传性心脏离子通道病与心肌病基因检测中国专家共识. *中华心血管病杂志*, 2011, 39: 1073-1082.
- [3] Hershberger RE, Lindenfeld J, Mestroni L, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy--a Heart Failure Society of America practice guideline. *J Card Fail*, 2009, 15: 83-97.
- [4] Arola LC, Jokinen E, Ruuskanen O, et al. Epidemiology of idiopathic cardiomyopathies in children and adolescents: a nationwide study in Finland. *Am J Epidemiol*, 1997, 146: 385-393.
- [5] Nugent AW, Daubeney PEF, Chondros P, et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med*, 2003, 348: 1639-1647.
- [6] Lipshultz SE, Sleeper L, Towbin JA, et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two region of the united states. *N Engl J Med*, 2003, 348: 1647-1655.
- [7] 惠汝太. 肥厚型心肌病研究、诊断和治疗的机遇与挑战. *中华心血管病杂志*, 2011, 39: 101-104.
- [8] Kaski JP, Syrris P, Estebe M, et al. Prevalence of sarcomere protein gene mutation in preadolescent children with HCM. *Circ Cardiovasc Genet*, 2009, 2: 436-441.
- [9] Morita H, Rehm H, Menesses A, et al. Shared genetic causes of cardiac hypertrophy in children and adults. *N Engl J Med*, 2008, 358: 1899-1908.
- [10] Colan SD, Lipshultz SE, Lowe AM, et al. Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children. *Circulation*, 2007, 115: 773-781.
- [11] Wheeler M, Pavlovic A, DeGoma E, et al. A new era in clinical genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res*, 2009, 2: 381-391.
- [12] Ghosh N, Haddad H. Recent progress in the genetics of cardiomyopathy and its role in the clinical evaluation of patients with cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*, 2011, 26: 155-164.
- [13] Marian AJ. Hypertrophic cardiomyopathy: from genetics to treatment. *Eur J Clin Invest*, 2010, 40: 360-369.
- [14] Hershberger RE, Cowan J, Morales A, et al. Progress with genetic cardiomyopathies. *Circ Heart fail*, 2009, 2: 253-261.
- [15] Wang H, Li Z, Wang J, et al. Mutations in NEXN, a Z-disc gene, are associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Hum Genet*, 2010, 87: 687-693.
- [16] Hershberger RE, Siegfried JD. Update 2011: clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57: 1641-1649.
- [17] van Spaendonck-Zwarts K, van Hessem L, Jongbloed JD, et al. Desmin-related myopathy: a review and meta-analysis. *Clin Genet*, 2011, 80: 354-366.
- [18] Hershberger RE, Norton N, Morales A, et al. Coding sequence rare variants identified in *MYAPC3*, *MYH6*, *TPM1*, *TNNI1*, and *TNNI3* from 312 patients with familial or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*, 2010, 3: 115-161.
- [19] 陈树宝, 邱文娟, 杨世伟. 重视儿童心肌病的病因诊断. *中华儿科杂志*, 2010, 48: 889-891.
- [20] Qiu X, Liu W, Hu D, et al. Mutations of plakophilin-2 in Chinese with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2009, 103: 1439-1444.
- [21] Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Proposed modification of the task force criteria. *Circulation*, 2010, 121: 1533-1541.
- [22] 杜军保, 张清友. 心肌病的分类演变与分子遗传学发展趋势. *中华儿科杂志*, 2010, 48: 881-884.

(收稿日期: 2013-05-07)

(本文编辑: 付晓霞)

