

· 短篇及病例报道 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.07.045

SEPN1 基因突变所致扩张性心肌病 1 例并文献复习*

巴宏军,李轩狄,林约瑟,李淑娟,朱玲,李运泉,覃有振,王慧深[△]

(中山大学附属第一医院心血管医学部心血管儿科,广州 510080)

[中图分类号] R542.2

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2018)07-1007-02

遗传因素是原发性心肌病主要的发病因素,随着分子遗传学技术的进步,越来越多的病因被发现。目前关于 SEPN1 基因突变所致扩张性心肌病少见报道。现就 1 例以扩张性心肌病为主要表现的婴儿 SEPN1 基因突变相关性扩张性心肌病进行研究,总结其临床表现与遗传学特点的关系。

1 临床资料

患儿,女,3 月龄,因“反复气促、发绀 2 个月”转入本院。患儿自 1 月龄时起曾反复 2 次因“气促、发绀”入住当地儿童医院 ICU 治疗,查胸片提示“心影增大”,心脏彩超示“左室扩张、左室收缩功能减低,射血分数(EF)最低 17%”,每次均予呼吸机辅助通气及抗心衰治疗后好转,但出院 2~4 d 后均再次出现气促及发绀,需再次呼吸机辅助通气及抗心衰治疗。本次发病为出院 2 d 后再次因“气促、反应差、发绀”入 ICU,予吸氧、多巴胺强心、呋塞米利尿治疗后病情好转,但 2 周后病情再次反复,出现纳差、精神反应差,尿少,予机械通气、腹膜透析及多种血管活性药物维持循环,病情曾有好转,但不能脱离呼吸机 and 血管活性药物。入院 1 个月前查前-脑利钠肽(Pro-BNP) >35 000 pg/mL,丙氨酸氨基转移酶(ALT)132 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)353 U/L,肌酸激酶(CK)585 U/L,肌酸激酶同工酶 127 U/L,肌钙蛋白 T(TnT) 1.770 ng/mL,胸片提示心影明显增大(心胸比 0.65),心脏超声提示左室明显扩张、收缩功能减低。查体:体温 36.0℃,脉搏 130 次/分,呼吸 29 次/分,血压 60/42 mm Hg,体质量 4.5 kg,四肢血氧饱和度(SpO₂)98%。床边呼吸机辅助通气,精神反应差,面色苍灰。全身明显水肿,双肺呼吸音粗,闻及湿性啰音、喘鸣音。心前区隆起,心尖搏动弥散。心率:130 次/分,律齐,心音低钝,心尖区闻及 2/6 级收缩期杂音,未闻及心包摩擦音。腹胀,肝脏平脐,质中,脾脏肋下未触及,移动性浊音阳性。双下肢水肿,肢端凉。四肢肌力 IV 级,肌张力减低,膝腱反射减弱,病理征阴性。出生史:为试管婴儿,母亲孕 1 次,产 1 次,足月(孕 40 周)剖宫产,出生时体质量 3.6 kg,出生时无窒息抢救史, Apgar 评分正常。串联质谱检查:尿 GC-MS 分析,尿中可见大量乳酸。基因分析:染色体微阵列分析 CMA 检测:46,XX,染色体 14q.32.33 区段检出 545 kb 微重复,根据 DGV 数据库提示为多态性,无致病意义。线粒体 DNA 全长测序:未见异常。脂质沉积性肌病相关基因测序:SEPN1(NM_020451.2) Exon12 c.1501-1G>A,杂合,致病突变。MYH7(NM_000257.3) Exon5 c.427C>T p.(Arg143Trp) 杂合,未知意义;MYH7(NM_000257.3) Exon23 c.2679+1G>T p.? 杂合,致病突

变。母亲基因测序:携带 MYH7 基因 Exon5,c.427C>T,p.(Arg143Trp)杂合变异;SEPN1 基因 Exon12,c.1501-1G>A,杂合致病突变。父亲基因测序:携带 MYH7 基因 Exon23,c.2679+1G>T,杂合致病突变。入院急查:ProBNP 357 913.0 pg/mL;TnT 1.770 ng/mL;血清降钙素原 PCT(荧光法)9.13 ng/mL,急性感染/术后感染组合:C 反应蛋白(CRP,快速法),15 mg/L,白细胞(WBC)15.23×10⁹/L,血红蛋白(Hb)80 g/L,血小板(PLT)64×10⁹/L;尿素(UREA)9.0 mmol/L,肌酐(CREA)168 μmol/L,葡萄糖 2.0 mmol/L,清蛋白 21 g/L,ALT 180 U/L,AST 205 U/L;出、凝血常规:D 二聚体(FEU 表达)4.61 mg/L;心脏彩超提示扩张型心肌病(左室舒张期内径 38 mm,正常为 16~27 mm)、二尖瓣关闭不全(重度)、卵圆孔未闭、左室收缩功能普遍显著减低(EF 33%)。胸片提示心影大,双肺渗出,左肺不张。心电图提示:ST-T 改变(Ⅱ、Ⅲ、aVF、V4-6 水平压低 0.15 mv,Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、aVF、V4-6 T 波倒置)。入院后立即予保暖,呼吸机辅助通气,予镇静,肾上腺素、多巴胺、米力农、硝酸甘油及硝普钠调整心功能,腹膜透析,纠酸,抗感染,营养心肌等治疗。经上述积极治疗,患儿仍反复出现心源性休克、严重代谢性酸中毒(乳酸持续大于 15 mmol/L)、并出现弥散性血管内凝血(DIC)。经积极治疗 4 d 后病情无好转,家长放弃治疗。

2 讨论

心肌病是儿童严重心脏病之一,预后较差。随着分子遗传学的迅速发展,尤其精准医学的到来,对心肌病的认识更加深入,原有心肌病的病因诊断更加准确^[1],对心肌病的定义及分类做出更加准确的补充^[2]。近年来发现了许多基因突变所致的遗传性心肌病。本文介绍了 1 例起病早、病情进展迅速的扩张性心肌病病例。通过基因分析发现患儿携带 SEPN1 基因新的突变位点。且其母亲具有同样的突变位点。

SEPN1 相关性肌病发病机制为基因突变导致其编码的硒蛋白 N 异常,而硒蛋白 N 是维持肌肉钙释放通道兰尼碱受体活性的必需物质,当 SEPN1 出现突变时,肌肉的收缩功能下降^[3]。目前报道的 SEPN1 相关性肌病主要临床表现为早期出现中轴肌的乏力、无力,肌萎缩,脊柱侧凸、脊柱僵硬,进行性加重的呼吸肌乏力,平均起病 14 年后出现呼吸功能不全,最终需呼吸机辅助呼吸治疗^[4]。实验室检查以 CK、AST 等肌酶增高为特点。肌肉病理具有肌纤维粗细不等的特点。目前为止,以严重扩张性心肌病为主要表现的病例尚少见报道。本例患儿生后 1 个月起病,主要表现为呼吸困难、严重心衰,且进行性加

* 基金项目:教育部博士点-博导基金(20130171110048)。 作者简介:巴宏军(1982-),住院医师,博士,主要从事儿童心血管疾病的研究。 △ 通信作者,E-mail:huishenwang@hotmail.com。

重, BNP 及肌钙蛋白显著升高, 多次经呼吸机辅助通气后心功能改善, 然而脱机后病情很快反复。基因诊断提示患儿 SEPNI 基因突变, 且突变位点尚少见文献报道。且其母亲也具有同样突变, 推测可能来源于其母亲, 但其母亲并未发病, 可能是其母亲该突变位点外显不全所致。

该患儿患扩张性心肌病同时伴有肌肉受累的表现, 根据儿童心肌病遗传代谢性病因的诊断建议^[5], 对该病同时进行了相关遗传代谢性疾病的筛查。该病的表现与线粒体肌病、脂肪酸氧化障碍性疾病较为相似, 该患儿行线粒体全长基因测序未见异常, 脂肪酸氧化相关酰基肉碱基因检测亦未见异常。如为线粒体肌病或脂肪酸氧化障碍性疾病, 临床上给予肉碱、辅酶 Q10、B 族维生素、磷酸肌酸钠等治疗后效果明显^[6]。但本例患儿治疗后无明显效果, 且反复恶化。对于 SEPNI 相关性肌病, 目前尚无特效治疗。另外该患儿同时具备 MYH7 基因杂合突变, 目前为止, 文献报道 MYH7 突变主要见于家族性肥厚性心肌病患者和肌球蛋白贮积性肌病, 家族性肥厚性心肌病研究报道较多, 主要为青壮年起病, 多表现为猝死^[7]; 其父母虽均携带 MYH7 基因突变, 但均无临床表现, 且心电图及心脏彩超均正常, 而肌球蛋白贮积性肌病, 主要表现为肩胛肌等附带肌无力及扩张性心肌病, 缓慢进展, 突变点位于 MYH7 基因的第 37~40 号外显子^[8], 与本例患儿不符。

综上所述, 本例患儿为 1 例较为复杂的病例, 临床罕见。其发病特点为生后不久起病, 以严重心衰、呼吸困难为主要表现, 病情进行性加重, 心脏彩超提示左室明显扩张改变, 生化以肌酸激酶及心肌酶显著升高, 需与遗传代谢性心肌病相鉴别, 通过基因分析可最终确诊。

参考文献

[1] 黄美蓉, 陈树宝. 儿童心肌病研究若干热点[J]. 临床儿科

杂志, 2012, 30(7): 601-606.

- [2] 刘晓燕, 张蕾. 儿童心肌病病因及诊治[J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29(9): 644-650.
- [3] JURYNEC M J, XIA R, MACKRILL J J, et al. Selenoprotein N is required for ryanodine receptor calcium release channel activity in human and zebrafish muscle[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(34): 12485-12490.
- [4] ARDISSONE A, BRAGATO C, BLASEVICH F, et al. SEPNI-related myopathy in three patients: novel mutations and diagnostic clues[J]. Eur J Pediatr, 2016, 175(8): 1113-1118.
- [5] 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. 儿童心肌病遗传代谢性病因的诊断建议[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(5): 385-388.
- [6] 毛成刚, 聂娜娜, 郭兴青, 等. 以心肌病和呼吸肌受累为主要表现的线粒体病[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(8): 613-615.
- [7] 刘文玲, 谢文丽, 胡大一, 等. 十个汉族家族性肥厚性心肌病 MYH7、MYBPC3 和 TNNT2 基因筛查结果及相应的临床特征[J]. 中华心血管病杂志, 2006, 34(3): 202-207.
- [8] SHINGDE M V, SPRING P J, MAXWELL A, et al. Myosin storage (hyaline body) myopathy: a case report[J]. Neuromuscul Disord, 2006, 16(12): 882-886.

(收稿日期: 2017-09-03 修回日期: 2017-11-18)

(上接第 992 页)

综上所述, 通过增设巡诊护士, 细化巡诊区域; 提供门诊“一站式”服务; 加强对患者的风险管理和健康宣教; 延长门诊人工流产术后患者留院观察的时间; 收集门诊医务人员及辅助科室在使用信息系统的过程中存在的实际问题, 整理归纳, 与本院信息科沟通协调; 加强自助取号机培训, 要求巡诊与导诊护士熟练掌握自助取号机的功能及使用等一系列举措, 本院门诊患者晕厥的发生率显著减低, 同时也提高了医院门诊管理水平。在以后的工作中, 应把 RCA 更好地运用于医学研究, 为全面提高医院服务质量和综合水平提供可靠依据。

参考文献

- [1] 钱援芳, 徐东娥. 根本分析法在住院患者非计划性拔管管理中的应用[J]. 中华护理杂志, 2012, 47(11): 979-980.
- [2] KRUEGER P D, BRAZIL K, LOHFELD L H. Risk factors for falls and injuries in a long-term care facility in Ontario[J]. Can J Public Health, 2001, 92(2): 117-120.
- [3] 刘文玲, 胡大一, 郭继鸿, 等. 晕厥诊断与治疗中国专家共识(2014 年更新版)[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(11): 916-925.
- [4] WIELING W, GANZEBOOM K S, SAUL J P. Reflex

syncope in children and adolescents[J]. Heart, 2004, 90(9): 1094-1100.

- [5] 高雁. 护理例会对提高门诊护理质量的意义[J]. 中国疗养医学, 2011, 20(9): 807.
- [6] 钟红玲, 刘春生. 大型综合医院建立“一站式”门诊服务模式探索与实践[J]. 重庆医学, 2010, 39(10): 1305-1306.
- [7] 林芳, 武彦, 陈贝茹. “一站式”服务在产科门诊中的应用研究[J]. 现代医院, 2009, 9(2): 104-105.
- [8] 林淑燕. 风险管理在产房护理中的应用[J]. 中国实用护理杂志, 2011, 27(36): 46-47.
- [9] 刘文玲. 心血管急症救治(8)晕厥诊断与鉴别诊断新概念(续 7)[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(6): 406-409.
- [10] 梁海春. 根本原因分析技术的应用[J]. 一重技术, 2010(4): 65-67.
- [11] 马俊英, 毛艳. 杜邦安全管理理论对护理安全管理的启示[J]. 护士进修杂志, 2011, 26(24): 2232-2234.
- [12] 张华, 王爱玲. 不良事件根本原因分析法及应用[J]. 护理实践与研究, 2011, 8(23): 30-31.

(收稿日期: 2017-08-22 修回日期: 2017-11-08)