

TTN 基因杂合框移突变致扩张型心肌病合并心肌致密化不全 1 例

刘婉君 李宗哲 曾和松*

华中科技大学同济医学院附属同济医院心血管内科,湖北武汉 430030

关键词 扩张型心肌病; 心肌致密化不全; 基因诊断; TTN 基因

中图分类号 R542.2

文献标识码 D

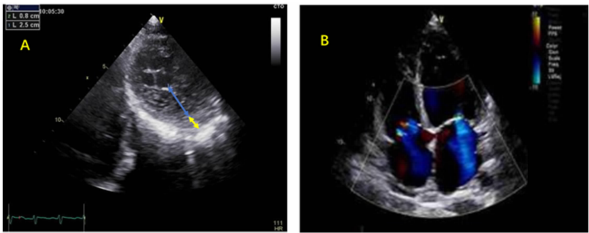
DOI 10.11768/nkjwzzzz20220520

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM),在普通人群中发病率约为 1/250~500,是慢性心力衰竭的最常见原因之一,其特点是遗传异质性、外显率和表达率不同。DCM 有多种致病遗传模式,通常有家族聚集性,主要为常染色体显性致病遗传模式^[1]。DCM 表现为收缩功能减退、心室扩大和心脏病理重塑,但其潜在的分子病因仍很大程度上未知。目前已发现与 DCM 有关的致病基因多达 80 余个^[2],TTN 基因的截断突变是 DCM 的最常见的类型,25%的特发性 DCM 家族病例和 18%的散发性病例发生肌联蛋白(Titin, TTN)截断突变^[3,4]。本文报道 1 例 TTN 基因杂合突变致 DCM 合并心肌致密化不全,旨在丰富其致病突变谱及对未来基因诊断提供帮助。

患者男,46 岁,因“间断胸闷 1 月余,加重 5 天”入院。患者 1 个月前开始活动后出现胸闷,无胸痛、心悸,无发热、咳嗽、咳痰,无咯血等不适。休息十几分钟后可自行缓解。以后相似症状反复出现,多于体力活动时发作,5 天前受凉后胸闷症状较前加重,伴气促及双下肢轻度水肿。患者自患病来体力下降。既往史:有 2 型糖尿病史 1 个月,服用格列齐特片 60 mg,2 次/d,血糖控制一般。有陈旧性肺结核病史,否认外伤、手术、输血史,否认特殊食物药物过敏史。否认家族史(父母健在,均否认心脏病家族史)。体格检查:T 36.3℃,R 20 次/min, P 105 次/min, BP 112/88 mmHg。右下肺叩诊为浊音。右下肺呼吸音低,双下肺可闻及少许湿啰音。心界扩大,心率 105 次/min,心律齐,心音低顿,二尖瓣、三尖瓣听诊区可闻及 3/6 级收缩期吹风样杂音,腹平软,无压痛及反跳痛,肝、脾肋下未及,肝颈静脉回流征阳性。肠鸣音可。双肾区无叩痛,双下肢轻度水肿。辅助检查:

N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)7200 pg/mL,糖化血红蛋白(HbA1C)7.7%,血常规、肝肾功能、肌红蛋白、肌酸激酶同工酶 CK-MB、随机血糖、电解质(钾、钠、氯、钙)、血脂、血沉、凝血功能(凝血酶原时间、凝血酶原活动度、纤维蛋白原)、甲状腺功能全套(促甲状腺素、游离 T3、游离 T4)、风湿全套(抗核抗体、抗双链 DNA 抗体、抗核染色质抗体、抗 RNP A 抗体、抗 RNP 68 抗体、抗 SM 抗体、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、抗 Ro-52 抗体、抗 Scl-70 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗着丝点 B 蛋白抗体、抗核糖体 P 蛋白抗体)、免疫全套(IgG、IgA、IgM、C3、C4)、抗心磷脂抗体(IgA、IgG、IgM)、血管炎相关自身抗体(抗中性粒细胞浆抗体胞浆型和核周型、抗蛋白酶 3 抗体、抗髓过氧化物酶抗体、抗肾小球基底膜抗体)未见明显异常。球蛋白(24.7 g/L)正常。心电图提示:①窦性心动过速;②前侧壁、下壁 T 波改变。心脏彩超提示全心增大,左心室(舒张末期 6.5 cm,收缩末期 5.8 cm),左房(4.9 cm×4.9 cm×5.4 cm),室间隔不厚(0.7 cm),左室后壁不厚(0.7 cm),右房(4.9 cm×5.1 cm),右室 4.8 cm;左心功能射血分数(ejection fraction, EF)值 17%,左室缩短率(fractional shortening, FS)值 8%;心尖部可见众多粗大的肌小梁,其间见大小不等的深陷隐窝,舒张末期非致密心肌与致密心肌厚度比大于 2,二尖瓣、三尖瓣前后叶逆向运动,瓣膜回声正常;收缩期见中-重度返流信号及湍流频谱,见图 1。动态心电图提示:窦性心动过速。平均心率 110 次/min,偶发房早及室早。腹部彩超提示肝内胆管多发结石、肝静脉扩张、胆囊多发息肉、胆囊壁水肿、腹腔积液。肺部 CT 提示右侧胸腔积液、叶间裂伴右肺中下叶膨胀不全,右肺上叶少许淡薄斑片影,炎性改变可能,心脏增大。

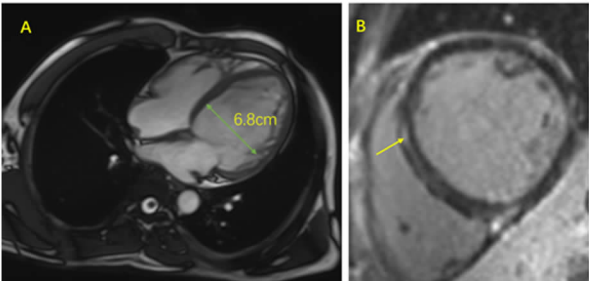
* 通信作者:曾和松, E-mail: zenghs@tjh.tjmu.edu.cn, 武汉市硚口区解放大道 1095 号



注:A)舒张末期非致密心肌与致密心肌厚度比大于2,提示心肌致密化不全;B)二尖瓣及三尖瓣大量返流信号

图1 心脏彩超图像

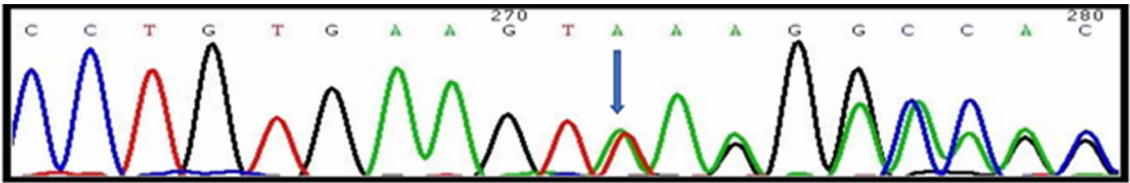
诊疗经过:根据患者病史、体格检查及辅助检查资料,诊断慢性心功能不全急性加重,心功能Ⅲ级(NYHA),右肺上叶肺部感染,给予抗感染、利尿、强心等对症治疗,逐步完善检查。心脏MRI平扫及灌注检查提示:左心室增大,并心功能不全,考虑DCM,伴心肌纤维化形成,左心室过度小梁化,二、三尖瓣关闭不全,见图2。冠脉造影未见明显异常。



注:A)左心室显著扩大,舒张末期左室内径6.8cm;B)黄色箭头所示延迟扫描可见左室中间段室间隔心肌中层条状强化,提示心肌纤维化

图2 心脏磁共振平扫及延迟增强图像

征得患者同意后,取其外周血提取基因组DNA,运用半导体高通量二代测序方法(PGM测序仪),行“心肌病-离子通道病”致病基因套餐(142个基因全部编码区及调控区域)筛查^[5]。根据遗传变异分类标准与指南^[6],在TTN基因筛选出1个杂合移码插入致病突变(c.40121dup, p. Arg13375Lysfs * 26),见图3。该突变发生在进化上高度保守的编码区,为单碱基插入突变,导致TTN基因在突变位点后出现移码框移,可造成编码蛋白的严重功能改变。



患者TTN基因存在c.40121dup杂合突变(蓝色箭头所示),导致其编码氨基酸发生p.(Arg13375Lysfs * 26)移码突变

图3 TTN基因致病突变Sanger测序验证结果

该突变为未报道过的新突变,在Exome Aggregation Consortium (ExAC)、Genome Aggregation Database (gnomAD)等正常人数据库均未收录,在ClinVar、Human Gene Mutation Database(HGMD)等致病突变数据库中亦未收录。

结合病史及入院检查结果,诊断考虑DCM,心功能Ⅲ级(NYHA)。与糖尿病心肌病鉴别:患者已出现室壁变薄(室间隔及左室后壁均为0.7cm),心腔扩大(左心室舒张末期6.5cm),患者糖尿病病程较短,糖尿病心肌病早期多为限制性心肌病表现。与累及心脏、肌肉、骨骼的全身性遗传性疾病(如系统性淀粉样变、TTN突变相关肌营养不良、遗传性肌病)鉴别:患者球蛋白不高(24.7g/L),肌红蛋白及CK-MB均为阴性。无肌痛或腓肠肌异常肥大表现。

住院期间给予抗感染、利尿、强心、改善心室重构等治疗。患者症状明显缓解后出院。出院后规律服用强心药物地高辛片0.125mg,1次/d,利尿药物呋塞米片20mg,2次/d,螺内酯片20mg,2次/d,改善预后沙库巴曲缬沙坦钠0.05g,2次/d,富马酸比索洛尔片1.25mg,1次/d,盐酸伊伐布雷定片5mg,2次/d。患者出院后,对其进行定期随访(1月、3月、6月),随访中发现患者出院后胸闷、气促及双下肢水肿症状明显缓解,活动耐量明显改善。平素静息血压在90~100/50~60mmHg,平均心率可维持在55~60次/min。半年后复查NT-proBNP546pg/mL。心脏彩超提示左心室增大(5.4cm),左心功能EF53%,均较前明显改善。

讨论

本文报道1例典型的遗传性DCM合并心肌致密化不全病例,发现了一种以前未报道过的TTN致病突变c.40121dup,导致了严重的DCM合并早期的心力衰竭。该患者父母均无心脏病家族史,结合患者临床表现以及基因检查,根据遗传变异分类标准与指南可诊断DCM,因此考虑该先证者可能为新发突变导致的疾病。

30%~50% DCM 患者存在家族史提示发病可能与遗传因素相关^[7]。然而只有 20%~30% 的患者能发现致病性突变^[8]。到目前为止,已经发现超过 80 个核编码或线粒体相关的致病基因,其大多数参与编码肌节、细胞骨架或核层的组成^[9]。TTN、DSP、MYH7、LMNA、BAG3、TNNT2、TNNC1、PLN、ACTC1、NEXN、TPM1 和 VCL 的变异在特定的患者亚群中显著富集,后 2 个基因可能主要导致 DCM 的早发表型。这 12 个基因的罕见致病突变可能解释了 17% 的门诊 DCM 病例以及 26% 包含家族性和早发型 DCM 的疑似病例,具有一定的代表性^[10]。

TTN 是一种编码肌联蛋白的基因,TTN 突变与包括心脏和骨骼肌在内的先天性肌病、伴有早期呼吸衰竭的遗传性肌病以及胫骨肌营养不良有关。肌联蛋白是人类最大的蛋白质(由大约 33,000 个氨基酸组成),参与被动力传递,在肌节组织、弹性纤维和细胞信号传导中起重要作用。分别有 31%、45% 和 56% 的 TTN 突变患者存在房颤、频发室上性心动过速和非持续性室性心动过速^[4]。DCM 是一种异质性心脏病,不同的致病基因突变所致的临床表型差异巨大,在一项纳入 8 097 例 DCM 的研究基因型-表型关联的荟萃研究发现,LMNA、PLN 和 RBM20 基因突变导致进行性 DCM,预后差。这些突变的 DCM 患者往往表现出与传导系统功能紊乱和恶性心律失常类似的表型特征,与肌节基因突变相比,LMNA 和 PLN 突变携带者心脏猝死、心脏移植或室性心律失常的发生率更高^[11]。研究发现大部分基因均有男性占优势的趋势,TTN 基因男性突变携带者发生不良事件的时间早于女性突变携带者^[3],提示 DCM 易感因素的存在与性别或激素水平有关。此外,DCM 还强调了衰老和遗传/表观遗传修饰的强大影响,TTN 突变携带者 DCM 的发病率呈现年龄依赖性,95% 的患者在 40 岁前起病,到 70 岁时 100% 发病^[11]。即使是同样的基因突变,临床表型差异也很大,TTN 突变致病性的一个关键预测因子是受影响的外显子是否在心脏组织中表达,特定的 TTN 变异也可能在蛋白质的近端或远端具有位置依赖性,致病性与距离 n 端的距离相关^[12]。心脏磁共振成像的心室晚期钆增强提示心肌的纤维化,该病例的纤维化主要表现为左室基底段至中间段室间隔及下壁心肌中层条状强化,非透壁性纤维化,该纤维化特征解释了为何未在该病例中观察到明显的心律失常表现,也提示患者预后可能相对较好。

早期识别无症状突变携带者对预后和治疗具有

重要意义。降低 DCM 死亡率需要早期诊断和干预。指南推荐临床疑诊或确诊为 DCM 的患者及家族性 DCM 的家系人群行基因筛查,通过基因诊断可检出编码基因致病性突变。治疗方面,在 DCM 中期阶段(NYHA II~III 级),除了改善症状的利尿及强心治疗,推荐使用针对慢性心力衰竭的病理生理机制三大系统(交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统、利钠肽系统)的三类神经激素拮抗剂,大量研究证实 β 受体阻滞剂、ACEI/ARB/醛固酮受体拮抗剂(MRA)、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)^[13] 能够降低心力衰竭患者的患病率和病死率。本病例在经过了规范化的心力衰竭治疗方案后,半年后复查可发现左心室扩大及心功能明显改善。

我们发现了一个未被报道的 TTN 基因致病突变,丰富了该病的致病突变谱。规范化的针对慢性心力衰竭的 β 受体阻滞剂、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂、醛固酮受体拮抗剂联合治疗,明显缓解 DCM 患者的临床症状、改善心室重构及功能。

参考文献

- 1 中华医学会心血管病学分会精准心血管病学学组.单基因遗传性心血管疾病基因诊断指南[J].中华心血管病杂志,2019,47(3):175-196.
- 2 Lek M,Karczewski KJ,Minikel EV,et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans[J]. Nature,2016,536:285-291.
- 3 Herman DS,Lam L,Taylor MR,et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy[J]. N Engl J Med,2012,366:619-628.
- 4 Akhtar MM,Lorenzini M,Cicerchia M,et al. Clinical phenotypes and prognosis of dilated cardiomyopathy caused by truncating variants in the TTN gene[J]. Circ Heart Fail,2020,13:e006832.
- 5 Li Z,Chen P,Li C,et al. Genetic arrhythmias complicating patients with dilated cardiomyopathy[J]. Heart Rhythm,2020,17:305-312.
- 6 王秋菊,沈亦平,陈少科,等. 遗传变异分类标准与指南[J]. 中国科学(生命科学),2017,47(6):668-688.
- 7 Mestroni L,Rocco C,Gregori D,et al. Familial dilated cardiomyopathy:evidence for genetic and phenotypic heterogeneity. Heart Muscle Disease Study Group[J]. J Am Coll Cardiol,1999,34:181-190.
- 8 Zimmerman RS,Cox S,Lakdawala NK,et al. A novel custom resequencing array for dilated cardiomyopathy[J]. Genet Med,2010,12:268-278.
- 9 Dellefave L,McNally EM. The genetics of dilated cardiomyopathy[J]. Curr Opin Cardiol,2010,25:198-204.
- 10 Mazzarotto F,Tayal U,Buchan RJ,et al. Reevaluating the genetic contribution of monogenic dilated cardiomyopathy[J]. Circulation,2020,141:387-398.
- 11 Kayvanpour E,Sedaghat-Hamedani F,Amr A,et al. Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy:meta-analysis on more than 8000 individuals[J]. Clin Res Cardiol,2017,106:127-139.
- 12 Roberts AM,Ware JS,Herman DS,et al. Integrated allelic transcriptional and phenomic dissection of the cardiac effects of titin truncations in health and disease[J]. Sci Transl Med,2015,7:270ra6.
- 13 方存明.沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的研究与应用[J]. 内科急危重症杂志,2021,27(1):61-64.