

论著·临床研究

## 18例Barth综合征患儿的临床和遗传学特征分析

詹涪柳, 严子航, 吴近近, 陈浩, 陈丽君, 陈轶维, 傅立军

上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心心内科, 上海 200127

**[摘要]** **目的**·分析18例Barth综合征 (Barth syndrome, BTHS) 患儿的临床特征和遗传学特点, 为BTHS的防治提供依据。**方法**·纳入2010年1月—2023年11月上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心确诊为BTHS的18例患儿。收集患儿的临床资料, 包括年龄、出生体质量、家族史、心电图、超声心动图, 尿串联质谱检测报告, 血常规、血生化检查以及基因检测结果, 分析患儿的临床特征、基因检测结果以及预后。**结果**·18例BTHS患儿均为男性 (包括2例同卵双胞胎), 1例为彝族, 17例为汉族。18例患儿的中位诊断年龄为3.0 (1.0, 5.6) 个月; 15例患儿发病时出现心功能下降, 左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 低于50%; 15例患儿发病时出现扩张型心肌病 (dilated cardiomyopathy, DCM), 12例患儿出现左室致密化不全 (left ventricular non-compaction, LVNC), 9例患儿出现室壁肥厚。在就诊和随访期间, 9例患儿出现QTc间期延长, 2例患儿出现室性心律失常, 9例患儿出现中性粒细胞缺乏症, 10例患儿出现单核细胞增多症。13例患儿的尿串联质谱检测结果中, 有8例出现3-甲基戊二酸尿症 (3-methylglutaconic aciduria, 3-MGCA)。18例患儿中共检测到15种TAZ基因突变, 包含5种新发现的突变; 16例患儿父母的基因检测结果发现, 15例患儿的基因突变来源于母亲。中位随访时间为8.5 (2.6, 29.3) 个月, 其中12例患儿死亡, 死亡的中位年龄为7.5 (6.0, 12.8) 个月。7例死于心力衰竭 (其中4例合并感染), 3例猝死, 1例死于心室颤动, 1例患儿因意外死亡。**结论**·BTHS是一种罕见的累及全身多系统的遗传病, 主要临床特征包括心肌病、中性粒细胞缺乏症等, 该病发病早, 病情重, 预后差。临床上应做到早发现、早诊断、早治疗。

**[关键词]** Barth综合征 (BTHS); TAZ基因突变; 心肌病; 中性粒细胞缺乏症

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2024.11.007 **[中图分类号]** R725.4 **[文献标志码]** A

## Analysis of clinical and genetic characteristics of 18 pediatric patients with Barth syndrome

ZHAN Tianliu, YAN Zihang, WU Jinjin, CHEN Hao, CHEN Lijun, CHEN Yiwei, FU Lijun

Department of Cardiology, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

**[Abstract]** **Objective**·To analyze the clinical and genetic characteristics of Chinese pediatric patients with Barth syndrome (BTHS) and provide data to support the prevention and treatment of BTHS. **Methods**·Eighteen pediatric patients diagnosed with BTHS at Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, from January 2010 to November 2023, were included. Clinical data (age, birth weight, family history, electrocardiogram, echocardiogram, urine tandem mass spectrometry, complete blood count, blood biochemistry, and genetic test results) were collected to analyze the clinical characteristics, genetic findings, and prognoses of the patients. **Results**·The study included 18 male patients with BTHS (including 2 monozygotic twins), consisting of one Yi ethnic and 17 Han Chinese patients. The median age at diagnosis was 3.0 (1.0, 5.6) months. Fifteen patients experienced decreased cardiac function at disease onset, with a left ventricular ejection fraction (LVEF) below 50%. Dilated cardiomyopathy (DCM) was observed in 15 patients, left ventricular non-compaction (LVNC) in 12 patients, and myocardial hypertrophy in 9 patients. During the diagnosis and follow-up, QTc interval prolongation occurred in 9 patients, ventricular arrhythmias in 2 patients, neutropenia in 9 patients, and monocytosis in 10 patients. Urine tandem mass spectrometry revealed 3-methylglutaconic aciduria (3-MGCA) in 8 of 13 tested patients. Fifteen types of TAZ gene mutation were identified in the 18 patients, including 5 novel mutations. Genetic testing of the parents of 16 patients indicated maternal inheritance in 15 cases. The median follow-up period was 8.5 (2.6, 29.3) months, during which 12 patients died. The median age at death was 7.5 (6.0, 12.8) months. Causes of death included heart failure (7 cases, with 4 concurrent infections), sudden death (3 cases), ventricular fibrillation (1 case), and accidental death (1 case).

**[基金项目]** 国家重点研发计划 (2023YFC2706201); 国家自然科学基金 (81770380, 81974029); 上海市科学技术委员会项目 (20MC1920400, 21Y31900301)。

**[作者简介]** 詹涪柳 (1994—), 女, 硕士生; 电子信箱: 1961534943@qq.com。

**[通信作者]** 傅立军, 电子信箱: fulijun@scmc.com.cn。

**[Funding Information]** National Key Research and Development Program of China (2023YFC2706201); National Natural Science Foundation of China (81770380, 81974029); Project of Shanghai Municipal Science and Technology Commission (20MC1920400, 21Y31900301).

**[Corresponding Author]** FU Lijun, E-mail: fulijun@scmc.com.cn.

**Conclusion**·BTHS is a rare genetic disorder with multisystem involvement. Its primary clinical manifestations include cardiomyopathy and neutropenia. The condition typically presents early in life, with severe progression and poor prognosis. Prompt recognition, accurate diagnosis, and early intervention are essential for managing this disease.

**[Key words]** Barth syndrome (BTHS); *TAZ* gene mutation; cardiomyopathy; neutropenia

Barth综合征(Barth syndrome, BTHS)是一种由*TAZ*(G4.5)基因突变导致的X染色体隐性遗传的罕见病,由Peter G. Barth在1983年首次发现并报道<sup>[1]</sup>,发病率为0.1/10万男性婴儿<sup>[2]</sup>。该病的患儿常在婴儿期发病,其临床特征以心肌病、骨骼肌病、中性粒细胞缺乏症和3-甲基戊烯二酸尿症(3-methylglutaconic aciduria, 3-MGCA)多见。目前对BTHS的临床研究多基于国外高加索人种的数据<sup>[3]</sup>,我国仅见散在的病例报道。本文回顾性分析18例BTHS患儿的临床特征和遗传学资料,以期对BTHS患儿的防治提供依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

收集2010年1月—2023年11月在上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心接受门诊或遗传咨询的18例BTHS患儿的临床资料、基因检测报告以及随访资料。纳入标准:①年龄小于18岁。②具备1种或多种BTHS的临床表现,包括扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)、左室致密化不全(left ventricular non-compaction, LVNC)、中性粒细胞缺乏症、3-MGCA等。③检测到*TAZ*基因的致病性突变或可能致病性突变。排除标准:①无BTHS相关的心脏表现。②合并其他遗传代谢性心脏病相关的基因突变。

### 1.2 方法

**1.2.1 资料收集** 通过医院信息系统收集患儿的临床资料。包括病史、体格检查、心电图、24小时Holter检测、血液生化、尿串联质谱检测及超声心动图等资料。家族史中重点关注母亲孕期流产史、男性亲属不明原因猝死,以及DCM、LVNC病史或其他心血管疾病史。儿童DCM和肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)的诊断参照2019年美国心脏协会(American Heart Association, AHA)发布的儿童心肌病的分类和诊断标准<sup>[4]</sup>。

DCM的诊断标准为经体表面积标准化后[DuBois公式:体表面积( $\text{m}^2$ )= $0.007\ 184 \times \text{身高}(\text{cm})^{0.725} \times \text{体质量}(\text{kg})^{0.425}$ ]的左心室舒张末内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDd) Z值(Z score)  $\geq 2$ ;同时存在左心室收缩功能降低,左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)小于50%。HCM的诊断标准为经体表面积标准化后的左室后壁舒张末期厚度(left ventricular end-diastolic posterior wall thickness, LVPWd)或室间隔舒张末期厚度(interventricular septal thickness at diastole, IVSd) Z值  $\geq 2$ ,并排除引起心脏负荷增加的其他疾病。LVNC的诊断依据参考JENNI等<sup>[5]</sup>的心肌致密化不全诊断标准,具体内容如下:即胸骨旁短轴切面上的心室壁收缩末期非致密化心肌厚度(noncompacted endocardial layer, NC)与致密化心肌厚度(compacted epicardial layer, C)的比值 $>2$ ;心室壁存在双层结构,包括薄而致密的外层和含有较多肌小梁和深陷小梁间的隐窝的非致密层;非致密化的心肌主要位于心尖、侧壁和下壁;心脏彩超提示隐窝或小梁间隙内的血液来自心腔而非冠状动脉。QTc间期 $\geq 460\text{ ms}$ 判断为QT间期延长。粒细胞缺乏症和单核细胞增多症的诊断参照STEWART等<sup>[6]</sup>报道的BTHS粒细胞缺乏症的标准以及单核细胞增多症标准:中性粒细胞绝对计数 $\leq 1.5 \times 10^9$ 个/L,诊断为中性粒细胞缺乏症;单核细胞绝对计数 $\geq 1.0 \times 10^9$ 个/L,诊断为单核细胞增多症。

**1.2.2 基因测序** 采集患儿的外周血,提取白细胞基因组DNA,进行医学外显子或全外显子高通量测序,利用Agilent SureSelect法进行外显子捕获,采用Illumina测序系统进行高通量测序,测序数据经NextGENE®软件分析后,用Ingenuity在线软件系统进行变异过筛及解释,候选变异经Sanger测序对家系成员进行验证,NM\_000116.4作为*TAZ*基因编码区的参考序列。根据美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)评级指南,对变异基因位点进行致病性分析。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 27.0 软件进行统计学分析。非正态分布的定量资料以中位数  $M(Q_1, Q_3)$  表示。定性资料以  $n(\%)$  表示。根据患者的身高和体质量计算体表面积, 将超声心动图测量值转换为 Z 值进行标准化处理。

2 结果

2.1 临床特征

18 例患儿的资料见表 1。2 例 (BTHS 1 和 BTHS 2) 为同卵双胞胎, 除 1 例 (BTHS 8) 为彝族之外, 其余 17 例患儿均为汉族。患儿的中位出生体质量为 2 725 (2 400, 3 220) g, 中位诊断年龄为 3.0 (1.0, 5.6) 个月。心肌病、心力衰竭以及感染是 BTHS 患儿最常见的临床表现。

18 例患儿中有 17 例在出生 1 年内诊断为心肌病, 其中 2 例在宫内诊断为胎儿心脏增大。初诊时, 15 例

出现 LVEF 降低, 15 例出现心腔扩张 (LVEDd Z 值  $\geq 2$ ), 9 例出现室壁增厚 (LVPWd Z 值  $\geq 2$ ), 12 例出现 LVNC。初诊时, 18 例患儿的中位 LVEF 为 41.1% (35.9%, 47.7%)、中位左室缩短分数 (left ventricular fractional shortening, LVFS) 为 19.2% (16.3%, 23.2%), 中位 LVEDd Z 值为 4.56 (2.54, 5.46), 中位 LVPWd Z 值为 2.17 (0.91, 3.33) (表 2)。18 例患儿中, 9 例出现 QTc 间期延长。2 例 (BTHS 4 和 BTHS 15) 出现反复发作的室性心律失常, 15 例出现 N 端 B 型钠尿肽前体水平升高。

18 例患儿中, 9 例出现中性粒细胞缺乏症, 10 例出现单核细胞增多症, 10 例在发病过程中出现肺炎, 2 例出现腹泻, 8 例出现 3-MGCA。有身高和体质量记录的患儿中, 10 例患儿体质量低于同龄患儿的第 3 个百分位数, 11 例患儿身高低于同龄患儿的第 3 个百分位数。7 例患儿出现明显的运动发育迟缓, 包括抬头、翻身延迟以及肌力下降等。

表 1 18 例 BTHS 患儿的临床特征  
Tab 1 Clinical characteristics of 18 BTHS patients

Sample	Age of onset /month	Age at diagnosis /month	Birth weight /g	Age at death /month	Cause of death	First presentation	Genotype	LVEF/ LVFS /%	LVEDd Z score	LVPWd Z score	NC/C	Prolonged QTc	Neutropenia
BTHS 1	2.5	3	2 000	7	Heart failure with fever	Pneumonia	c.527A>G	45.6/22.1	5.7	0.45	1.58	-	-
BTHS 2	2.5	3	2 400	7.5	Heart failure with fever	Heart failure	c.527A>G	36.2/16.7	3.8	-0.12	2.2	-	-
BTHS 3	6	20	2 850	77	Accidental asphyxiation in a vegetative state	Muscle weakness	c.367C>T	40.1/19.1	3.3	1.96	2.11	-	+
BTHS 4	6.5	6.5	2 300	7.5	Ventricular fibrillation	Pneumonia	c.710_711delTG	36.8/17.3	5.3	2.18	2.75	-	+
BTHS 5	1	1	2 650	12	Heart failure and respiratory infection	Heart failure	c.134_136delins CC	40.1/18.9	5.7	0.9	4	+	+
BTHS 6	0	6	3 620	Alive	-	Cardiomyopathy	c.324_325insCA CTCC	62/31	0.24	1.54	2.19	+	+
BTHS 7	4	6	2 500	6	Sudden death	Growth delay	del T4Z	48.1/23.2	2.24	4.24	2.09	-	+
BTHS 8	0	1	3 100	Alive	-	Cardiomyopathy	c.718G>A	46.2/21.5	1.51	1.84	2.68	+	+
BTHS 9	1	1	3 250	13	Heart failure and respiratory infection	Diarrhea	c.589G>A	41.1/19.2	3.56	NA	1.95	+	-
BTHS 10	In utero	2	2 550	Alive	-	Cardiomyopathy	c.193A>G	35/15	4.46	-0.65	2.85	+	+
BTHS 11	4	4	2 400	5	Heart failure	Heart failure	c.226C>T	47.5/23.2	5.38	3.57	2.47	-	-

Continued Tab

Sample	Age of onset /month	Age at diagnosis /month	Birth weight /g	Age at death /month	Cause of death	First presentation	Genotype	LVEF/LVFS /%	LVEDd Z score	LVPWd Z score	NC/C	Prolonged QTc	Neutropenia
BTHS 12	5.5	5.5	2 500	Alive	—	Pneumonia	c.207C>A	44/21	4.65	2.27	2.4	+	—
BTHS 13	2	2	3 550	alive	—	Heart failure	c.85G>A	32.6/15	5.93	3.09	1.9	+	—
BTHS 14	1	1	3 050	7.5	Sudden death	Cardiomyopathy	Del exon 3–5	50.8/24.9	2.64	2.17	2	—	—
BTHS 15	5	5	3 210	17	Sudden death	Diarrhea	c.777+1G>A	20/8.6	5.22	2.84	1.63	+	—
BTHS 16	In utero	0	2 315	0.1	Heart failure	Cardiomyopathy	c.699+1G>A	26.4/11.7	6.28	0.92	2	—	—
BTHS 17	3	3	2 800	Alive	—	Cardiomyopathy	c.589G>A	61.4/31.3	−0.02	4.41	1.94	NA	+
BTHS 18	4	4	4 150	6	Heart failure	Feeding difficulties	c.367C>T	41/19	4.93	4.22	1.5	+	+

**Note:** LVEF—left ventricular ejection fraction; LVFS—left ventricular fractional shortening; LVEDd—left ventricular end-diastole diameter; LVPWd—left ventricular end-diastolic posterior wall thickness; NC/C—ratio of the end-systolic non-compacted endocardial layer to compacted endocardial layer.

表2 18例患儿初诊时的超声心动图

Tab 2 Echocardiographic measurements of 18 patients at initial diagnosis

Item	<i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> )
LVEF/%	41.1 (35.9, 47.7)
LVFS/%	19.2 (16.3, 23.2)
LVEDd Z score	4.56 (2.54, 5.46)
LVPWd Z score	2.17 (0.91, 3.33)
NC/C	2.10 (1.93, 2.52)

**Note:** LVEF—left ventricular ejection fraction; LVFS—left ventricular fractional shortening; LVEDd—left ventricular end-diastole diameter; LVPWd—left ventricular end-diastolic posterior wall thickness; NC/C—ratio of end-systolic non-compacted endocardial layer to compacted endocardial layer.

2.2 基因突变特征

在18例患儿中总共发现了15种TAZ基因突变，其中5种为新发现的突变，分别为c.85G>A、c.207C>A、c.193A>G、c.226C>T和c.324\_325insCACTCC，详见表3及图1。

15种TAZ基因突变包括2个大片段缺失（1个多个外显子缺失、1个基因完全缺失）、7个错义突变、2个移码突变、2个剪切缺陷、1个框内插入突变以及1个无义突变（表3）。所有突变散在分布于TAZ蛋白不同的功能和结构区域上（图1）。对16例患儿的父母样本进行基因检测，发现15例患儿的突变来自母亲，但患儿母亲未出现BTHS相关的临床症状。

本研究中，除BTHS 1和BTHS 2为同卵双胞胎携带相同突变（c.527A>G，p.H176R）外，BTHS 3和BTHS 18、BTHS 9和BTHS 17也携带相同突变。

其中BTHS 3和BTHS 18为无义突变（c.367C>T，p.R123X）。BTHS9和BTHS17为错义突变（c.589G>A，p.G197R）。

2.3 治疗及预后

根据18例患儿的临床表现进行对症治疗，有15例患儿使用了地高辛抗心衰治疗，17例患儿使用了利尿剂，11例患儿使用了抗生素治疗，13例患儿使用了血管紧张素转换酶抑制剂治疗，其他辅助治疗包括甲钴胺、辅酶Q10、左卡尼汀等。

除2例患儿（BTHS 11和BTHS 16）在第一次住院治疗时死亡，其余16例患儿的中位随访时间为8.5（2.6，29.3）个月。6例BTHS患儿发病时出现心功能下降，但1岁后随访时，发现其心功能恢复正常。其中，2例（BTHS 3和BTHS 15）在心功能恢复后出现心脏骤停：BTHS 3在33月龄时出现心脏骤停，经过抢救后进入植物人状态，77月龄时因意外死亡；BTHS 15在17月龄时出现心脏骤停而猝死。18例患儿中仅6例患儿存活，12例患儿的死亡中位年龄为7.5（6.0，12.8）个月，死亡原因包括心力衰竭、猝死、恶性心律失常以及意外死亡。存活的6例患儿中位随访时间为28.5（12.3，58.0）个月，其中2例患儿（BTHS 6和BTHS 17）初诊时心功能正常但合并心肌肥厚，随访时发现其心肌肥厚改善、心功能维持正常水平；另外4例患儿（BTHS 8、BTHS 10、BTHS 12、BTHS 13）初诊时出现心功能下降，后续随访发现其心功能恢复正常。

表3 18例BTHS患儿的基因突变信息  
Tab 3 Mutations in 18 BTHS patients

Location	Nucleotide change	Amino acid change	Type of mutation	Number of pedigree	Mother with proven TAZ mutation
Exon 1	c.85G>A	p.G29S	Missense mutation	1	Yes
Exon 2	c.134_136delinsCC	p.H45PfsX38	Frameshift mutation	1	Yes
Exon 2	c.193A>G	p.T65A	Missense mutation	1	Yes
Exon 2	c.207C>A	p.H69Q	Missense mutation	1	Yes
Exon 2	c.226C>T	p.P76S	Missense mutation	1	Yes
Exon 3-5	Del exon 3-5		Exon deletions	1	Yes
Exon 4	c.324_325insCACTCC	p.I111_112insSH	Inframe mutation	1	Not mutated
Exon 4	c.367C>T	p.R123X	Nonsense mutation	2	Yes
Exon 6	c.527A>G	p.H176R	Missense mutation	2	Yes
Exon 8	c.589G>A	p.G197R	Missense mutation	2	Yes
Exon 10	c.710_711delTG	p.V237AfsX73	Frameshift mutation	1	Yes
Exon 10	c.718G>A	p.G240R	Missense mutation	1	Yes
Intron 9	c.699+1G>A	p.?	Splicing defect	1	Not available
Intron 10	c.777+1G>A	p.?	Splicing defect	1	Yes
TAZ gene	Del TAZ gene		Gene deletion	1	Not available

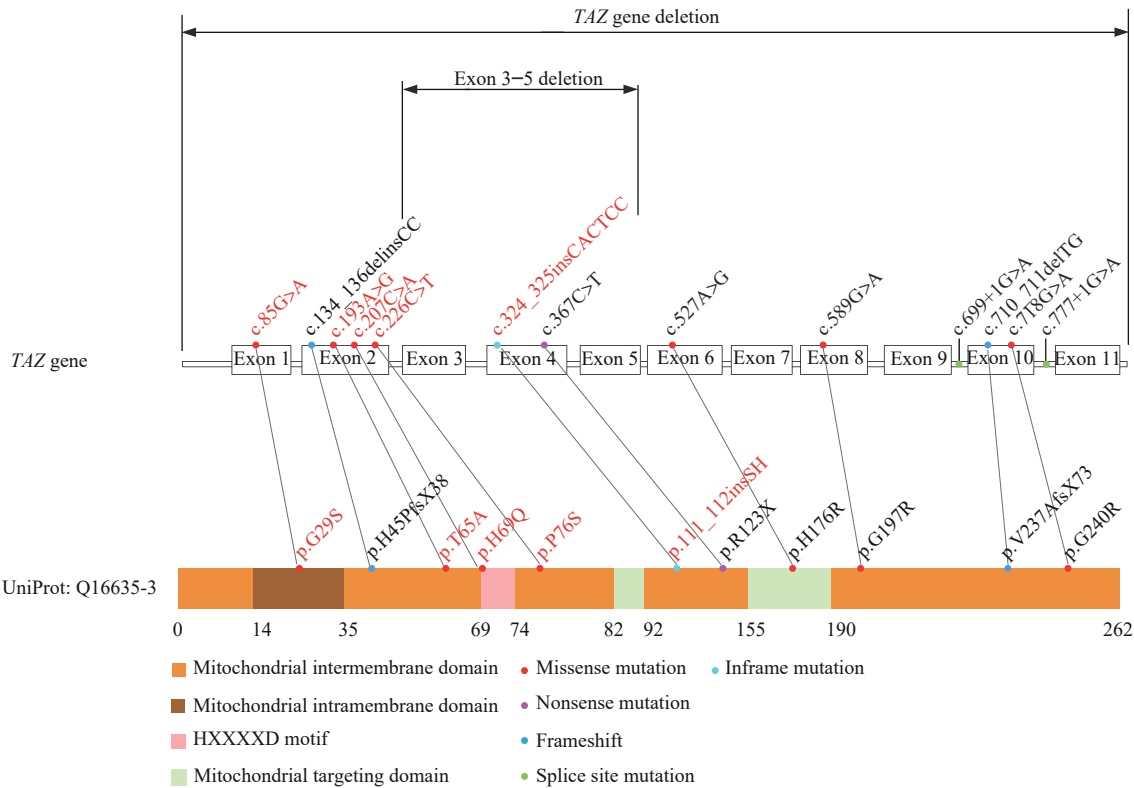


图1 18例BTHS患儿的突变类型和分布  
Fig 1 Types and distributions of TAZ mutations in 18 BTHS patients

### 3 讨论

目前研究表明，BTHS的发病原因是X染色体(Xq28.1)上的TAZ基因突变影响磷脂酰基转移酶

Tafazzin (TAZ) 蛋白，导致线粒体内膜上的心磷脂类生成障碍，进而出现线粒体的形态、结构以及功能受损<sup>[7]</sup>。心肌病是患儿婴儿期最常见的发病特征和就



诊原因。该病的心肌特征以DCM、LVNC、室性心律失常以及不同程度的心力衰竭为主要表现<sup>[7]</sup>。中性粒细胞缺乏症是BTHS患儿另一个典型的临床特征<sup>[6]</sup>。心肌病导致的心力衰竭和中性粒细胞减少引起的感染是导致患儿死亡的主要原因。除此之外,骨骼肌病变、生长发育迟缓以及运动耐力下降会影响患儿的生存质量。

本研究发现,BTHS患者的发病年龄大多在出生后1年内,且大部分在6个月内,与国外的BTHS发病年龄类似<sup>[7-8]</sup>。心功能下降以及各种类型的心肌病是患儿发病后的主要特征性改变。患儿往往因心脏超声检查发现原因不明的心脏结构或功能异常,在后续的基因检查中发现存在TAZ基因突变,确诊为BTHS。此外,BTHS患儿还会出现QTc间期延长以及室性心律失常等心电图改变。SPENCER等<sup>[9]</sup>对34例BTHS患者进行回顾性分析时发现,有7例患者出现QTc间期延长,7例11岁以上的患者出现室性心律失常。本研究的18例患儿中,9例出现QTc间期延长,2例出现反复发作的室性心律失常,2例1岁后心功能恢复后出现心搏骤停。由此可见,BTHS患者在心功能恢复后仍然可能出现心律失常导致心搏骤停。同时,鉴于BTHS患者的心律失常类型与年龄可能相关,大龄患儿可能更容易出现恶性心律失常,因此要加强防范。

中性粒细胞缺乏症是BTHS患儿另一个典型的临床特征<sup>[6]</sup>,因此感染也是BTHS患儿常见的就诊原因。一项纳入88例BTHS患儿的研究<sup>[6]</sup>结果提示:74%的患儿出现粒细胞降低,并且这种粒细胞降低可以呈间断性或者长期性;75%的患者出现单核细胞增多。本研究观察到50%的患儿出现中性粒细胞缺乏症,55.6%的患儿出现单核细胞增多。

此外,18例患儿中有10例发病过程中出现肺炎,2例出现腹泻,这可能和中性粒细胞减少相关。7例患儿出现明显的运动发育迟缓,包括抬头、翻身时间延迟以及肌力下降等。因此,对无明显诱因出现中性粒细胞减少或单核细胞增多,尤其是出现感染性疾病经治疗效果不佳者,也应注意是否为BTHS。对出现明显的运动发育迟缓的患儿,应进行鉴别诊断,必要时进行基因检测。

通过与BTHS基金会(Barth Syndrome Foundation,BSF)收集汇总的273种致病性基因突变对比<sup>[10-11]</sup>,本研究首次发现的5种新的突变丰富了BTHS的基

因突变库。这5种新发现的突变分别分布于外显子1、外显子2以及外显子4,对TAZ蛋白不同功能的结构可能造成影响(图1)。根据UniProt数据库关于TAZ蛋白结构区域的研究推测<sup>[12]</sup>,c.85G>A突变可能会影响TAZ蛋白位于线粒体膜内的结构;c.207C>A突变可能会影响对TAZ蛋白活性至关重要的HXXXXD蛋白序列;另外3个突变(c.193A>G、c.226C>T和c.324\_325 insCACTCC)可能会影响到TAZ位于线粒体内外膜间的区域。这5个新突变位点,可能与BTHS的临床表现有关,但这5个突变位点的具体功能和临床相关性尚未完全清晰,有待进一步研究。

18例患儿中的BTHS 3和BTHS 18均携带相同的无义突变(c.367C>T, p.R123X)。根据UniProt数据库<sup>[12]</sup>的TAZ蛋白结构区域分析发现,我们推测该突变可能会导致一部分的线粒体锚定区域和线粒体跨膜区的蛋白结构改变。2018年,日本的一项研究<sup>[13]</sup>报道了1例携带相同突变的患儿,该突变也来自母亲,患儿6月龄时发病,8月龄时因出现无明显诱因的呻吟而就诊,发现其血氧饱和度低于90%,转诊过程中发生早期休克,入院后检查发现心脏增大,检查过程中突发心室颤动,3d后因心搏骤停死亡。本研究观察到,携带同种突变的2例患儿病程中也分别出现了心搏骤停、心力衰竭后死亡。通过对比这3例携带同种无义突变患儿的临床特征,我们发现,携带该无义突变的患儿起病快、病情严重、心功能恶化快,同时也容易发生心搏骤停导致预后不佳。

本研究中还有2例患儿(BTHS 9和BTHS 17)携带相同的错义突变(c.589G>A, p.G197R)。根据UniProt数据库<sup>[12]</sup>的蛋白结构功能区域分析发现,该突变可能会导致TAZ蛋白跨膜区蛋白的改变。根据1997年D'ADAMO等<sup>[14]</sup>、1999年CANTLAY等<sup>[15]</sup>、2013年RIGAUD等<sup>[16]</sup>、2018年HIRONO等<sup>[17]</sup>对5例携带同一突变的患儿的报道,这些患儿与本研究患儿携带突变一致。这些患儿均有心脏扩张的表现,2例心功能下降,4例合并中性粒细胞降低;4例患儿死亡,1例在4月龄时进行心脏移植(1岁时末次随访,仍存活)。本研究携带相同突变的2例患儿,只有BTHS 9出现DCM,BTHS 17以HCM起病且心功能正常。因此,本研究发现携带同样突变的2例患儿,与国外报道的患儿发病特征相比,有一定的差异。

对于BTHS的治疗,目前尚缺乏特异性的手段,大多采用对症治疗。Elamipretide是一种线粒体靶向治疗药物,可以定位在线粒体内膜上与心磷脂类结合,起到稳定心磷脂位置的作用,从而改善线粒体的功能<sup>[18]</sup>,达到治疗BTHS的作用。目前进行的Ⅲ期临床试验已初步证明Elamipretide对BTHS患者的病情具有一定的缓解作用<sup>[19-20]</sup>。苯扎贝特(bezafibrate)是一种PPAR激动剂,在BTHS的动物实验中被证明有效<sup>[21-22]</sup>,目前已进入临床试验阶段<sup>[23]</sup>。其他的治疗措施如基因治疗、酶替代治疗等还在研发阶段<sup>[24-25]</sup>。对于终末期的心力衰竭患儿,心脏移植是唯一有效的治疗手段<sup>[26]</sup>。本研究中所有患儿均采用对症治疗,但总体效果不佳。因此,我们建议对BTHS患儿的治疗应尽可能做到早发现、早诊断、早治疗,尽量延长患儿的生存期,有条件者可进行心脏移植。对于有BTHS患儿史的家庭,如仍有生育要求,可行第三代试管婴儿技术,进行植入前诊断和产前诊断。

#### 利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突

All authors disclose no relevant conflict of interests.

#### 伦理批准和知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

本研究涉及的所有实验均已通过上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心伦理委员会的审核批准(审批号:SCMCIRB-K2024061-1)。All experimental protocols in this study were reviewed and approved by the Medical Ethics Committee of Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (Approval No. SCMCIRB-K2024061-1).

#### 作者贡献/Authors' Contributions

詹湑柳、傅立军参与研究设计;詹湑柳、严子航、傅立军参与论文写作和修改;詹湑柳、严子航参与数据分析工作;陈轶维、吴近近、陈浩和陈丽君参与数据收集、病例随访、研究实施。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

The study was designed by ZHAN Tianliu, and FU Lijun. The manuscript was drafted and revised by ZHAN Tianliu, YAN Zihang and FU Lijun. The data were analyzed by ZHAN Tianliu and YAN Zihang. Data collection, case follow-up and study implementation were completed by CHEN Yiwei, WU Jinjin, CHEN Hao and CHEN Lijun. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

- Received: 2024-06-02
- Accepted: 2024-07-05
- Published online: 2024-11-28

#### 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(1/2/3): 327-355.
- [2] MILLER P C, REN M D, SCHLAME M, et al. A Bayesian analysis to determine the prevalence of Barth syndrome in the pediatric population[J]. *J Pediatr*, 2020, 217: 139-144.
- [3] 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.
- [4] LIPSHULTZ S E, LAW Y M, ASANTE-KORANG A, et al. Cardiomyopathy in children: classification and diagnosis: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2019, 140(1): e9-e68.
- [5] JENNI R, OECHSLIN E, SCHNEIDER J, et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy[J]. *Heart*, 2001, 86(6): 666-671.
- [6] STEWARD C G, GROVES S J, TAYLOR C T, et al. Neutropenia in Barth syndrome: characteristics, risks, and management[J]. *Curr Opin Hematol*, 2019, 26(1): 6-15.
- [7] CLARKE S L, BOWRON A, GONZALEZ I L, et al. Barth syndrome[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8(1): 23.
- [8] 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(1): 167-176.
- [9] SPENCER C T, BRYANT R M, DAY J, et al. Cardiac and clinical phenotype in Barth syndrome[J]. *Pediatrics*, 2006, 118(2): e337-e346.
- [10] PANG J, BAO Y, MITCHELL-SILBAUGH K, et al. Barth syndrome cardiomyopathy: an update [J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(4): 231-241.
- [11] GARLID A O, SCHAFFER C T, KIM J, et al. *TAF* encodes tafazzin, a transacylase essential for cardiolipin formation and central to the etiology of Barth syndrome[J]. *Gene*, 2020, 726: 144148.
- [12] CONSORTIUM U. UniProt: the universal protein knowledgebase in 2023[J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(D1): D523-D531.
- [13] IMAI-OKAZAKI A, KISHITA Y, KOHDA M, et al. Barth syndrome: different approaches to diagnosis[J]. *J Pediatr*, 2018, 193: 256-260.
- [14] D'ADAMO P, FASSONE L, GEDEON A, et al. The X-linked gene *G4.5* is responsible for different infantile dilated cardiomyopathies[J]. *Am J Hum Genet*, 1997, 61(4): 862-867.
- [15] CANTLAY A M, SHOKROLLAHI K, ALLEN J T, et al. Genetic analysis of the *G4.5* gene in families with suspected Barth syndrome[J]. *J Pediatr*, 1999, 135(3): 311-315.
- [16] 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.
- [17] HIRONO K, HATA Y, NAKAZAWA M, et al. Clinical and echocardiographic impact of tafazzin variants on dilated cardiomyopathy phenotype in left ventricular non-compaction patients in early infancy[J]. *Circ J*, 2018, 82(10): 2609-2618.
- [18] SABBAAH H N. Barth syndrome cardiomyopathy: targeting the mitochondria with elamipretide[J]. *Heart Fail Rev*, 2021, 26(2): 237-253.

- [19] THOMPSON W R, MANUEL R, ABBRUSCATO A, et al. Long-term efficacy and safety of elamipretide in patients with Barth syndrome: 168-week open-label extension results of TAZPOWER[J]. *Genet Med*, 2024, 26(7): 101138.
- [20] HORNBY B, THOMPSON W R, ALMUQBIL M, et al. Natural history comparison study to assess the efficacy of elamipretide in patients with Barth syndrome[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2022, 17(1): 336.
- [21] SCHAFER C, MOORE V, DASGUPTA N, et al. The effects of PPAR stimulation on cardiac metabolic pathways in Barth syndrome mice[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 318.
- [22] HUANG Y, POWERS C, MOORE V, et al. The PPAR pan-agonist bezafibrate ameliorates cardiomyopathy in a mouse model of Barth syndrome[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2017, 12(1): 49.
- [23] DABNER L, PIELES G E, STEWARD C G, et al. Treatment of Barth syndrome by cardiolipin manipulation (CARDIOMAN) with bezafibrate: protocol for a randomized placebo-controlled pilot trial conducted in the nationally commissioned Barth syndrome service[J]. *JMIR Res Protoc*, 2021, 10(5): e22533.
- [24] ZEGALLAI H M, HATCH G M. Barth syndrome: cardiolipin, cellular pathophysiology, management, and novel therapeutic targets[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(3): 1605-1629.
- [25] THOMPSON R, JEFFERIES J, WANG S Y, et al. Current and future treatment approaches for Barth syndrome[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2022, 45(1): 17-28.
- [26] LI Y, GODOWN J, TAYLOR C L, et al. Favorable outcomes after heart transplantation in Barth syndrome[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2021, 40(10): 1191-1198.

[本文编辑] 徐 敏

## 学术快讯

### 上海交通大学医学院临床研究中心马诗洋提出 LAVA-Knock局部遗传相关性分析方法

2024年11月14日,上海交通大学医学院临床研究中心副研究员马诗洋在国际人类遗传学顶级期刊 *The American Journal of Human Genetics* 在线发表了题目为“*Local genetic correlation via knockoffs reduces confounding due to cross-trait assortative mating*”的研究论文,基于现有的LAVA方法创新性提出LAVA-Knock这一局部遗传相关性分析方法。

局部遗传相关性分析是识别跨性状共享生物学机制的重要工具。然而,遗传相关性分析的结果受到交叉性状选型交配(cross-trait assortative mating, xAM)的干扰,从而导致许多假阳性发现,即使在没有共享生物学机制的情况下,xAM也可能引起显著的遗传相关性估计。LAVA-Knock方法可显著消除交叉性状选型交配所带来的遗传相关性偏差,为精确定位复杂疾病的遗传多效性位点提供了新的工具,有助于探索疾病的共享生物学机制。