

## 病例探讨

## SGCG 突变致肢带型肌营养不良 2C 型 1 例

李红 刘含兴<sup>(通讯作者)</sup>

(湖北宣恩县人民医院儿科)

**【摘要】**9岁男性患儿，因“乏力半年”就诊，半年来无明显诱因出现乏力、爬梯时明显，近1月来乏力加重，严重时跪地，几秒钟内缓解。谷丙转氨酶、谷草转氨酶、乳酸脱氢酶和肌酸激酶均明显升高。通过全外显子检测技术发现SGCG基因存在致病性纯合突变c.320C>T (p.S107L)，最终确诊为肢带型肌营养不良2C型。国际上尚罕见该突变位点病例报道，对了解该病遗传特征的种族特异性、流行病学、临床特征等提供了参考依据。

**【关键词】**肢带型肌营养不良；乏力；高肌酸激酶；SGCG基因；罕见病

One case of limb girdle muscular dystrophy type 2C caused by SGCG mutation

Li Hong, Liu Jianxing, corresponding author

Pediatrics Department of Hubei Xuan'en County People's Hospital

[Abstract] A 9-year-old male child visited a doctor due to "fatigue for half a year". There was no obvious inducement and obvious fatigue when climbing the ladder in half a year. In the past one month, the fatigue worsened, and he knelt in severe cases, which was relieved within a few seconds. The ALT, the glutamate transaminase, lactate dehydrogenase, and creatine kinase were all significantly increased. The pathogenic homozygous mutation c.320C>T (p.S107L) in SGCG gene was found by whole-exon detection technology, and the final diagnosis of limb-band muscular dystrophy type 2C was confirmed. There are rare cases of this mutation site in the world, which provides a reference for understanding the ethnic specificity, epidemiology and clinical characteristics of the genetic characteristics of the disease.

[Key words] limb girdle muscular dystrophy; fatigue; hypercreatinine kinase; SGCG gene; rare disease

## 一、疾病背景

肢带型肌营养不良 (limb-girdle muscular dystrophy, LGMD) 是以骨盆带和肩胛带肌进行性无力为主要临床特征的一组高度异质性的神经肌肉疾病<sup>[1]</sup>。LGMD 临床表现多样，疾病过程也各不相同，各个年龄段均可发病<sup>[2]</sup>。儿童期发病临床表现往往重于成人期发病病例<sup>[2]</sup>。LGMD 主要累及近端肌肉如上肢肌、肩胛带肌、骨盆带肌和大腿肌等，临床表现随时间推移呈进行性加重趋势<sup>[3]</sup>。LGMD 发病早期往往具有特殊步态，运动乏力等特点<sup>[4]</sup>。随着时间推移和疾病进展，这些患者最终需要轮椅辅助<sup>[5]</sup>。这些病例中血肌酸激酶明显升高，肌活检提示肌纤维变性或退行性改变<sup>[6]</sup>。

从遗传规律来看，LGMD 可分为常染色体显性遗传和常染色体隐性遗传。多种基因突变可导致 LGMD，这些基因调控的蛋白主要参与肌肉的正常功能、维持和修复等<sup>[7]</sup>。致病

基因突变后可在肌纤维不同区域表达异常蛋白，包括细胞核、肌小节、肌膜、肌质和细胞外基质等<sup>[8]</sup>。随着下一代测序技术 (Next Generation Sequencing, NGS) 的发展和普及，30 多个常染色体位点被报道与 LGMD 发病有关<sup>[9]</sup>。最常见的亚型包括 LGMD1A、LGMD1B、LGMD1C、LGMD1E 和 LGMD2R，其他亚型还包括 LGMD2A、LGMD2B、LGMD2C、LGMD2D、LGMD2E 等<sup>[10]</sup>。其中八种亚型 (10%) 为常染色体显性遗传，26 种 (90%) 为常染色体隐性遗传<sup>[11]</sup>。

LGMD2C 型致病基因为 SGCG (Sarcoglycan Gamma)，SGCG 定位于 13 号染色体长臂，含有 8 个外显子，编码  $\gamma$  肌聚糖 ( $\gamma$ -sarcoglycan,  $\gamma$ -SG)，为肌聚糖复合物的亚单位之一，是构成抗肌萎缩蛋白-糖蛋白复合物的成分，该基因突变将导致肌聚糖肌病 (sarcoglycanopathies)，呈常染色体隐性遗传<sup>[12]</sup>。除 LGMD2C 型外，肌聚糖肌病还包括 LGMD2D、LGMD2E 和 LGMD2F 三种亚型<sup>[13]</sup>。该病最早在

欧洲和北非国家发现<sup>[14, 15]</sup>。68%的儿童常染色体隐性遗传 LGMD 病例为肌聚糖肌病<sup>[16]</sup>。肌聚糖肌病多数系常染色体隐性遗传,下肢带肌先受累,而后累及上肢带肌。心脏受累情况不一,主要表现为心肌病<sup>[17]</sup>。肌聚糖肌病发病率约为 1: 178, 000, 主要分布于巴西、北非、土耳其等国家和地区<sup>[18]</sup>。在罗马和突尼斯群体中 LGMD2C 比其他三种亚型更为常见<sup>[11]</sup>。意大利诊断近端肌营养不良的病例中, 10% 为肌聚糖肌病, 其中 52% 病例病程进展迅速<sup>[19]</sup>。LGMD2C 亚型在我国非常罕见, 本病例报道突变为国内第二例, 国外尚未见报道, 提示该突变可能具有一定种族特异性, 此外本病例为研究 LGMD2C 亚型的临床特点以及流行病学特征提供了重要参考<sup>[20]</sup>。

## 二、病例介绍

**病史:** 患儿, 男, 9 岁, 因“乏力半年”就诊。患儿半年来无明显诱因出现乏力、爬梯时明显, 近 1 月来乏力加重, 严重时跪地, 几秒内缓解。无发热、头痛、肌肉疼痛、皮疹等。病后精神、食欲可。

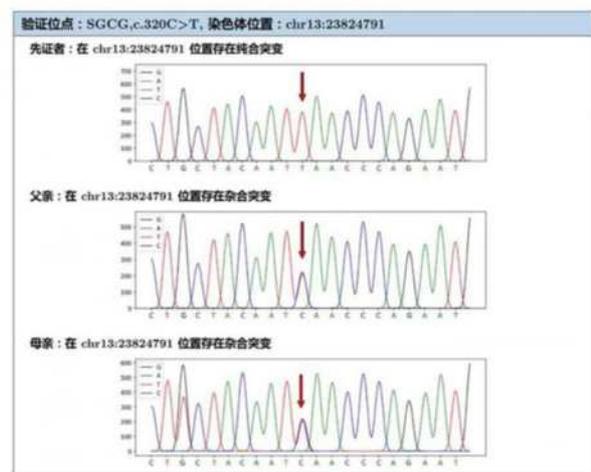
**既往史、出生史及家族史:** 患儿为第 1 胎第 1 产, 足月剖宫产出生, 出生时无窒息, 生长发育里程碑正常。幼年开始运动功能较同龄孩子稍差, 智力正常。3 岁时因扁桃体炎、支气管炎在我科住院 3 天, 查血发现肝酶及激酶明显增高 (CK-MB 486U/L, CK 5860U/L, LDH-L 2230U/L, ALT 586U/L, AST 805U/L, ALP 166U/L), 拒绝做进一步检查出院。患儿无同胞姊妹及兄弟。父亲 39 岁, 母亲 35 岁, 父母非近亲结婚, 均健康。

**入院体检:** 体温 36.5℃, 心率 84 次/分, 呼吸 24 次/分, 血压 95/69mmHg, 体重 29kg, 神清, 发育正常, 营养中等, 浅表淋巴结未及肿大, 皮肤粘膜无皮疹、出血点, 呼吸平稳, 双肺未闻及干湿罗音, 心率 84 次/分, 心音有力, 心律齐, 未闻及病理性杂音, 腹软, 无压痛, 肝脾肋下未及肿大, 无眼球震颤, 无翼状肩胛, 双小腿紧实, 腓肠肌稍肥大, 四肢肌力、肌张力正常, 行走正常, 可迅速蹲起, Gower 征阴性, 腱反射正常, 病理征阴性, 无感觉异常。

**实验室检查:** 血常规白细胞  $7.67 \times 10^9/L$ , 中心粒细胞

比例 43.6%, 淋巴细胞比例 47.8%, 血红蛋白 158g/L, 血小板  $340 \times 10^9/L$ ; 乳酸脱氢酶 1143.0U/L, 肌酸激酶 15720U/L, 肌酸激酶同工酶 292U/L, 尿素 4.05mmol/L, 肌酐 15.0umol/L, 尿酸 301.0umol/L, C 反应蛋白 0.20mg/L, 葡萄糖 5.10mmol/L; ENA12 项均阴性; 甲功 5 项正常; 血沉正常, 乙肝三系、丙肝、梅毒抗体均阴性; ASO 857IU/mL, 肝功能: ALT 400.9U/L, AST 168.6U/L, 血电解质钠 131.2mmol/L, 磷 1.89mmol/L, 余正常, 类风湿因子阴性。住院 5 天后复查谷丙转氨酶: 315.8U/L, 谷草转氨酶: 140.8U/L,  $\gamma$ -谷氨酰转氨酶: 14.0U/L, 碱性磷酸酶: 146.0U/L; 乳酸脱氢酶: 783.0U/L, 肌酸激酶: 9967.0U/L, 肌酸激酶同工酶: 201.7U/L, 电解质正常。心脏、腹部彩超、胸片及心电图均正常。

**基因检测:** 在患儿及其父母知情同意的前提下, 采集患儿及父母外周血行基因检测。首先进行了假性肥大型肌营养不良的 MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) 检测: 有 1 条 X 染色体, 未检测到 DMD 基因外显子大片缺失/重复。进一步行遗传性神经肌肉相关基因高通量测序结果显示: 先证者(患儿)在 SGCG, c.320C>T, 染色体位置: chr13: 23824791 发现一处纯合突变, 父亲为杂合突变, 母亲为杂合突变。此纯合突变符合疾病隐性遗传模式, 关联疾病“肢带肌萎缩症, 2C 型”与患者临床表现吻合, 参考 ACMG 基因突变解读指南, 该位点符合 4 条证据 (PM1, PM2, PP3, PP4), 分级评定为可能致病, 提示该纯合突变与患儿临床表型关联度较高, 该纯合突变可能导致疾病的发生。



患者一代测序家系验证图

### 三、思考讨论

患儿近半年来乏力明显,运动后加重,结合血肌酸激酶明显升高,先排查了有无相对常见的神经肌肉疾病假性肥大型肌营养不良。通过 MLPA 技术未检测到患儿 DMD 基因外显子大片缺失/重复,排除了相对常见的假性肥大型肌营养不良 (Duchenne and Becker Muscular Dystrophy, DMD/BMD)。此时可考虑进一步行 Panel 或全外显子测序寻找病因。进一步的遗传性神经肌肉疾病基因 Panel 检测发现患儿的 SGCG 基因外显子区域存在 c.320C>T (p.S107L) 纯合突变,其父母在同位点均存在杂合突变。结合患儿临床表现及生化结果,确诊为肢带肌营养不良,2C 型。

本例患儿在 3 岁时因呼吸道疾病检查发现肌酸激酶明显增高,早期仅表现为没有同龄孩子好动,无明显肌无力症状。9 岁左右出现肌无力,上楼梯时明显,日常活动不受影响,近 1 月出现短暂发作肌无力加重,有双膝跪地,几秒钟可缓解,体检发现双小腿坚实,轻度肥大。肌酸激酶在 9000-15000U/L 左右,伴随其他肌酶及肝酶增高,尚无心脏受累。

#### 参考文献:

- [1]Guglieri, M, Magri, F, D' angelo, MG, et al. (2008). Clinical, molecular, and protein correlations in a large sample of genetically diagnosed Italian limb girdle muscular dystrophy patients. *Human Mutation*[J], 29 (2), 258 - 266.
- [2]Guglieri, M, Straub, V, Bushby, K, et al. (2008). Limb - girdle muscular dystrophies. *Current Opinion in Neurology*[J], 21 (5), 576 - 584.
- [3]Gilchrist, JM, Pericak - Vance, M, Silverman, L, et al. (1988). Clinical and genetic investigation in autosomal dominant limb - girdle muscular dystrophy[J]. *Neurology*, 38 (1), 5 - 5.
- [4]Inashkina, I, Jankevics, E, Stavusis, J, et al. (2016). Robust genotyping tool for autosomal recessive type of limb - girdle muscular dystrophies[J]. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 17 (1), 200.
- [5]Wallace, LM, Giesige, CR, Griffin, DA, et al. (2016). RNAi therapy for dominant limb girdle muscular dystrophy type 1A[J]. *Molecular Therapy*, 24, S248.
- [6]Pambianco, S, Giovarelli, M, Perrotta, C, et al. (2016). Reversal of defective mitochondrial biogenesis in limb - girdle muscular dystrophy 2D by independent modulation of histone and PGC - 1 $\alpha$  acetylation[J]. *Cell Reports*, 17 (11), 3010 - 3023.
- [7]Nigro, V, & Savarese, M. (2014). Genetic basis of limb - girdle muscular dystrophies: The 2014 update[J]. *Acta Myologica*, 33 (1), 1 - 12.

肢带型肌营养不良在国内少见,2C 型更为罕见,本病例报道的伴 SGCG c.320C>T (p.S107L) 纯合突变病例为国内第二例,国外尚未见报道此突变。该突变是否具有种族特异性有待进一步研究。本病例为 LGMD2C 亚型的临床特点以及流行病学特征提供了重要参考。此外,随着下一代测序技术的发展和普及,基层医院有能力通过选择合适的高通量测序方法明确病因,减少漏诊误诊,缩短病患确诊时间。

LGMD2C 为单基因遗传病,目前缺乏有效的治疗方法。令人振奋的是,今年 3 月 Sarepta Therapeutics 公司公布了该公司 AAV 基因治疗候选药物 SRP-9003 的最新研究进展。SRP-9003 通过 AAV 载体将编码全长  $\beta$ -SG 蛋白的基因递送至骨骼和心肌,用于治疗 LGMD2E 型。结果显示,SRP-9003 单次给药后两年,肌肉组织有持续的蛋白表达,功能性测试明显改善。所以,未来我们将有望通过类似的基因疗法治疗 LGMD2C。国家自 2018 年公布罕见病目录以来,全面大力推行罕见病的诊疗工作,很多罕见病例首诊于基层医院,通过与高水平上级医院合作,帮助和提高基层医院医生对罕见病的认识和处理,有助于疾病的早发现早诊断,对推进全国罕见病的研究工作有重要意义。