

# 重视神经肌肉病的临床遗传咨询

张成

**【摘要】** 近年研发的一些针对某些神经肌肉病的特异性基因治疗和酶替代治疗方法,使越来越多的咨询者将咨询重点由再生育风险转变为治疗,这就要求临床遗传咨询师对所咨询的疾病有相当的知识储备,方能与咨询者进行交流,并推动临床遗传咨询的发展。因此,有必要强调临床遗传咨询师熟练掌握确诊和遗传咨询的详细步骤,并提出对临床遗传咨询师的基本要求。

**【关键词】** 神经肌肉疾病; 遗传咨询; 综述

## Pay attention to clinical genetic counseling of neuromuscular diseases

ZHANG Cheng

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat - sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China (Email: zhangch6@mail.sysu.edu.cn)

**【Abstract】** Due to recent invention of specific gene therapies and enzyme replacement therapy (ERT) for some neuromuscular diseases, genetic counsel not only focus on the risk of a second reproduction, but also their treatment, such as the principle, method, efficacy and adverse reactions of ERT for Pompe disease, as well as nutritional support, rehabilitation training, application of noninvasive ventilator and daily life considerations. In order to perform effective genetic counseling, clinical consultants are required to master considerable knowledge for relevant diseases. Here, this paper emphasized that clinical genetic counselors are obliged to confirm diagnosis and be familiar with clinical genetic counseling procedures, and put forward the basic requirements for counselors.

**【Key words】** Neuromuscular diseases; Genetic counseling; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81471280, 81771359), the National Natural Science Foundation for Young Scientists of China (No. 81601087), and 2015 Production, Study and Research Special Project of Guangzhou, Guangdong Province, China (No. 1561000153).

**Conflicts of interest:** none declared

神经肌肉病包含所有周围神经系统、神经肌肉接头(NMJ)和肌肉系统病变,按照病因分为获得性和遗传性两种类型。其中,获得性神经肌肉病可进一步分为感染性、外伤性、中毒性、免疫性神经肌肉病,包括病毒感染导致的脊髓灰质炎、多发性肌炎(PM),产伤性婴儿臂丛神经损害,铅中毒性周围神经损害,自身免疫性重症肌无力(MG)等;而遗传性神经肌肉病则系基因突变引起,如脊髓性肌萎缩症

(SMA)、腓骨肌萎缩症(CMT)、先天性肌无力综合征、Duchenne型肌营养不良症(DMD)、Becker型肌营养不良症(BMD)等。获得性和遗传性两种类型中仅遗传性神经肌肉病需要进行临床遗传咨询。

遗传咨询的目的是帮助咨询者理解和适应遗传因素对疾病的作用机制,及其对医学、心理和家庭的影响程度<sup>[1]</sup>。而临床遗传咨询的范围则更为广泛,除遗传方式、突变基因携带者的筛查和产前诊断外,还包括治疗、康复、营养、管理、特异性药物对治疗的敏感性、生活指导等,所有这些均由富有经验的临床医师进行。近年来随着神经肌肉病研究的深入和研究技术的进步,已研发出针对某些神经肌肉病的特异性基因治疗和酶替代治疗方法,而且已经临床试验证实具有较好的疗效。因此,越来越多的咨询者将咨询重点由再生育风险转变为治疗

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.06.002

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81471280);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81771359);国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81601087);广东省广州市2015年产学研专项项目(项目编号:1561000153)

作者单位:510080 广州,中山大学附属第一医院神经内科, Email: zhangch6@mail.sysu.edu.cn

方法和疗效咨询,如糖原贮积病 II 型(GSD II, 亦称 Pompe 病)的酶替代治疗原理、具体治疗方法和疗效、不良反应,以及营养支持、康复训练、无创呼吸机的应用、日常生活注意事项等。若要满足咨询者对上述知识的了解,临床遗传咨询师应对所咨询的疾病有相当的知识储备,方能与咨询者进行良好地交流,也有利于提高临床遗传咨询水平。笔者认为临床遗传咨询师应具备以下知识:

1. 遗传性神经肌肉病分类 遗传性神经肌肉病包括周围神经病变的脊髓性肌萎缩症和腓骨肌萎缩症、神经肌肉接头病变的先天性肌无力综合征、肌肉病变的面-肩-肱型肌营养不良症(FSHD)等,上述遗传性神经肌肉病可通过血清肌酸激酶(CK)测定、肌电图和肌肉组织活检术进行鉴别,明确诊断依靠基因检测以确定突变基因。

2. 确定临床诊断的重要性 一般情况下,患者就医或其家人来院咨询时,大多是由于患者本人或家庭成员已出现临床症状或体征,如肌萎缩、小腿肌肉肥大或上楼困难等。其中,有些咨询者甚至已经历诊断并取得检测结果,如实验室、影像学、电生理学、病理学或基因检测结果,尽管如此,咨询师仍需依据自己的专业知识建立并甄别原有诊断。以 Duchenne 型肌营养不良症为例,首先应了解病史,包括患儿母亲妊娠期和产程异常,以及患儿出生体重、智力和运动发育、家族史等情况;其次进行体格检查,如小腿肌肉肥大、Gowers 征阳性、鸭步等<sup>[2]</sup>;最后通过实验室检测获得一些重要指标,如血清肌酸激酶水平、肌肉抗肌萎缩蛋白(dystrophin)抗体的免疫组织化学染色、基因检测、遗传方式等。然后,判断上述所有检查结果与患儿临床表现是否相符,若病史、症状与体征、实验室指标、肌肉病理学和基因检测等重要临床资料均符合诊断标准,咨询师方可做出诊断。若患儿母亲被确定为突变基因携带者且遗传方式为 X 连锁隐性遗传,则进一步支持诊断,只有确诊为 Duchenne 型肌营养不良症者,方能进行临床遗传咨询。因此,咨询师亲自对前来咨询的患儿进行检查并明确诊断,是十分重要的。

3. 临床遗传咨询步骤 以 Duchenne 型肌营养不良症为例,临床遗传咨询的步骤包括:(1)明确咨询者家系的临床诊断,建立遗传咨询档案。Duchenne 型肌营养不良症的临床诊断以患儿的生长发育史为依据,如独立行走年龄,是否可以跑跳,是否存在行走易跌倒、上楼或蹲起困难,是否存在

双侧小腿腓肠肌肥大,血清肌酸激酶是否显著升高,肌电图是否呈肌源性损害;若已行肌肉组织活检,骨骼肌细胞膜 dystrophin 蛋白呈阴性(诊断为 Duchenne 型肌营养不良症)还是弱阳性(诊断为 Becker 型肌营养不良症)。(2)绘制咨询者家系图,是否符合 X 连锁隐性遗传。若系谱中只有男性病例,先证者兄弟、舅父、舅和姨表兄弟均可能罹患 Duchenne 型肌营养不良症。(3)对先证者进行 DMD 基因检测或对其结果进行分析,明确其致病变异位点,可能是外显子缺失、重复、微小变异或点变异;再进一步验证其母是否存在相同变异。(4)若先证者母亲的 DMD 基因突变与先证者相同,即可证实其为 DMD 基因致病性变异位点携带者,但通常不发病。(5)对先证者家系中母系所有计划妊娠的女性进行 DMD 基因检测,以筛查出携带者。(6)一旦确认先证者家系中的女性为携带者,其所生育的男孩罹患 Duchenne 型肌营养不良症的概率为 50%,生育的女孩成为携带者的概率为 50%。(7)有 2/3 的 Duchenne 型/Becker 型肌营养不良症患者的母亲为携带者,另有 1/3 患儿的母亲未检出与先证者相同的 DMD 基因致病性变异,可能是由于患儿为新发变异,也可能是由于其母为生殖细胞嵌合体型变异。(8)对于已明确的先证者 DMD 基因致病性变异,尽管其母未检出相同变异,但是再生育前须进行产前诊断,以排除生殖细胞嵌合体型变异。(9)男性 Duchenne 型肌营养不良症患儿通常于成年之前死亡,一般不能生育;男性 Becker 型肌营养不良症患者通常可以生育,其子均正常、其女均为携带者。(10)目前,针对 Duchenne 型肌营养不良症患儿的基因治疗方法包括 PTC124 口服给药治疗 DMD 基因无义突变,外显子跳跃法经静脉注射途径给药适用于 DMD 基因移码突变,而腺相关病毒(AAV)介导的微小抗肌萎缩蛋白(micro-dystrophin)基因替代疗法经单次静脉注射治疗 DMD 基因所有突变类型。

4. 产前诊断步骤 仍以 Duchenne 型肌营养不良症为例,产前诊断步骤包括:(1)明确先证者临床表型和 DMD 基因致病性变异位点。(2)确定先证者母亲为携带者,并携带与先证者相同的 DMD 基因致病性变异。(3)携带者于妊娠 10~13 周时行绒毛膜穿刺或妊娠 16~22 周时行羊膜腔穿刺进行胎儿细胞 DMD 基因检测,如果确认携带与先证者相同致病性变异位点的男胎,提示为患病胎儿,应在知情的情况下,由其父母决定是否继续妊娠;如果携带与

先证者相同变异的女胎,由于绝大多数女性携带者不发病,则罹患 Duchenne 型肌营养不良症的概率很低,也应在知情的情况下,由其父母决定是否继续妊娠。(4)先证者有典型临床表型和明确的 *DMD* 基因致病性变异时,即便其母未检出相同变异也应于妊娠 10~13 周时行绒毛膜穿刺或妊娠 16~22 周时行羊膜腔穿刺进行胎儿细胞 *DMD* 基因检测,以明确是否存在与先证者相同的致病性变异位点,这是由于其母可能为生殖细胞嵌合体变异。(5)对于诊断明确的携带者,可以选择种植前诊断,以避免治疗性流产。(6)对于产前诊断后出生的新生儿,应检测其血清肌酸激酶水平并定期随访记录。

5. 对临床遗传咨询师的基本要求 临床遗传咨询师应熟练掌握所咨询遗传性疾病的发病经过,临床特征,特异性生化、电生理学、影像学和病理学,遗传方式,基因检测和特异性治疗方法;应注意保护咨询者隐私;应具有丰富的伦理学知识,予以咨询者充分的信息后由咨询者自行决定是否终止妊娠;应对咨询者进行心理辅导;应有风险意识和减

少风险的措施,这是由于产前诊断具有不确定因素。此外,政府相关部门应给临床遗传咨询师和产前诊断工作人员购买保险。

随着临床遗传学知识的普及,将会有越来越多的临床医师以遗传学知识解决临床问题,采用特异性方法治疗遗传性疾病、管理和指导遗传性疾病家系。社会大众、临床医师、患者及其家属均应重视临床遗传咨询,这对中断疾病遗传链、提高人口素质具有重要意义。

利益冲突 无

### 参 考 文 献

- [1] Lu GH, Xu XM. Clinical genetic counseling [M]. Beijing: Peking University Medical Press, 2007: 3-13. [陆国辉, 徐湘民. 临床遗传咨询[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2007: 3-13.]
- [2] Liu ZL, Liang XL, Zhang C. Neurogenetic diseases [M]. 3rd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011: 194-228. [刘焯霖, 梁秀龄, 张成. 神经遗传病学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 194-228.]

(收稿日期:2019-04-28)

## 《中国现代神经疾病杂志》2019年广告征订启事

《中国现代神经疾病杂志》(ISSN 1672-6731, CN 12-1363/R)是国家卫生健康委员会主管,中国医师协会、天津市科学技术协会、天津市神经科学学会、天津市环湖医院主办的神经病学专业学术期刊。月刊,国内外公开发行。目前本刊已入编北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017年版(即第8版)之神经病学与精神病学类的核心期刊、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)和 RCCSE 中国核心学术期刊,并已被 EMBASE/SCOPUS、Chemical Abstracts(CA)、DOAJ、EBSCO-CINAHL 等国际知名检索机构收录。

本刊订阅用户遍及全国各级医疗单位、高等医学院校、各级医学院校图书馆、科研单位和个人。为加强本刊与神经内外科医学科研、医药、医疗器械行业的合作,共同宣传推广新药、新器械和新技术,促进互惠双赢,现诚邀广告合作方。现将刊登广告注意事项告知:

1. 严格遵守《中华人民共和国广告法》,刊登广告单位必须经国家级或所在省级食品药品监督管理局审核批准,并在广告发布地的省级医疗药品和医疗器械行政监督管理部门备案。

2. 刊登广告单位必须附有国家食品药品监督管理局核发的《药品广告审查表》和《医疗器械广告审查表》。广告内容应与医疗药品和医疗器械广告批准文号同时发布。广告审查批准文号有效期1年。

3. 广告文字简练,图片清晰、规范、必须以大16开本为基准进行设计,广告图稿原图或资料请于广告发布前1个月发送至编辑部邮箱(xdsjjbzz@263.net.cn)。

4. 凡刊登广告者,须与编辑部提前签订广告发布合同,根据合同具体内容执行。

联系地址:天津市津南区吉兆路6号天津市环湖医院A座2楼西区。邮政编码:300350。联系人:陈雪。联系电话:(022)59065612。Email:xdsjjbzz@263.net.cn。