

·病例报道·

家族聚集性X-连锁显性腓骨肌萎缩症1A型1例患者的典型临床症状及测序报道

翟大明 陈玮 吴斌 吴小兵 藏家华 安宏娜 郑凯英

1886年法国的Charcot和Marie以及英国的Tooth首次报道了腓骨肌萎缩症这一疾病。多数腓骨肌萎缩症患者发病时年龄较小,以四肢远端无力为主要表现,疾病缓慢进展,病情逐渐加重,可出现“鹤腿”症状,可能涉及上肢远端,形成爪状手,伴有弓形足或脊柱畸形。部分患者存在外周感觉障碍,双下肢肌腱反射减弱或消失。既往关于家族聚集性X-连锁显性腓骨肌萎缩症1A型患者的典型临床症状和测序结果的报道很少^[1]。为了进一步阐明这类患者的临床症状和基因测序的诊断价值,本研究收集1例家族聚集X-连锁显性腓骨肌萎缩症1A型的病例,报告了其典型的临床症状,并使用高通量测序平台检测致病突变并提供遗传咨询。

1 临床资料

患者男性,60岁,因“胃胀,返酸13 d,头晕,左耳耳鸣,听力下降6 d”就诊于我院。6 d前,患者突然出现头晕、头脑闷胀感、左耳耳聋、听力下降,到衢州市人民医院进行检查。外院检查外耳道未见异常,诊断为突发性耳聋,口服药物未见好转,遂来我院门诊,以“头晕,突发性耳聋”收住院。既往多年前有跨步态行走,远端肢体麻木,肌肉萎缩,没有明确的诊断和治疗。有10年高血压病史。适龄结婚,否认近亲婚姻,配偶健康。生育有1子1女。父亲已故,母亲健在,兄弟姐妹4人,无类似症状;表兄弟患有四肢肌肉萎缩。专科查体:脑高级功能检查正常,神志清楚,言语流利,无眼震,双侧鼻唇沟对称,伸舌居中,无舌肌震颤,左耳听力减退,Rinne试验:气导>骨导(均缩短),Weber试验:偏右侧,脑膜

刺激征阴性,双手及前臂肌肉萎缩呈爪状手,前臂可见肌肉束颤,双下肢大腿下1/3肌肉萎缩呈倒立香槟酒瓶状或鹤腿,四肢腱反射消失,四肢肌力5级,肌张力正常,四肢感觉呈手套-袜套样,足下垂呈现弓形足;行走呈跨越步态;肩胛骨为一个两侧对称的翼肩,脊椎略侧弯;双侧巴氏征阴性。辅助检查:胃肠镜检查:胃炎伴糜烂、十二指肠炎;胃幽门螺杆菌阳性。头部MRI:双侧额顶叶及侧脑室旁脱髓鞘病变。心电图:正常。初步诊断:1.眩晕综合征;2.神经性耳鸣;3.慢性胃炎;4.幽门螺杆菌感染;5.高血压病;6.腓骨肌萎缩症。为明确诊断,在获得患者和母亲的同意后从血液、唾液或其他组织等来源收集DNA样本进行基因测序。提取组织DNA并对其进行处理,并创建一个文库。随后,利用液相芯片技术捕获并富集目标基因的外显子和相邻剪接区域的DNA。最后,通过高通量测序来检测该突变。结果发现:①GJB1基因发生突变:c.272T>C, p.Val91Ala错义突变,其母体有杂合子突变,其弟弟有半合子突变(见封三图8)。②MYH14基因有一处突变:c.4153DNA 4155 delcog. Glu1385 del编码突变,在他的母亲和弟弟中没有发现突变(见封三图9)。ACMG的证据为PM4_Supporting, PM2_Supporting, PP3_Strong。根据ACMG指南,该位点的突变被初步确定为疑似X-连锁显性腓骨肌萎缩症1A型。

2 讨论

腓骨肌萎缩症是一种罕见病,存在遗传异质性,发病率约为1/2 500,进展缓慢,但缺乏有效的根治方法。既往研究结果显示,腓骨肌萎缩症受遗传和环境的双重影响,对于同一家庭中的不同患者,疾病的严重程度存在差异,甚至同卵双胞胎患者病情也不会完全相同^[2]。依据遗传、临床和病理特征,可分为常染色体显性遗传脱髓鞘型、中间型常染色

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2025.005.025

基金项目:浙江省市县科技计划项目(QJ2023006)

作者单位:324022 浙江衢州,衢州市第二人民医院
神经内科

体显性遗传、常染色体显性遗传轴突型、常染色体隐性遗传型和X连锁遗传型。常染色体显性遗传在腓骨肌萎缩症中最为常见,X-连锁腓骨肌萎缩症因致病基因位于X染色体,只能通过女性遗传,但女性症状通常较男性更轻,常染色体隐性遗传发生率较低^[3]。多种腓骨肌萎缩症确诊患者父亲或母亲受累,患者子女遗传概率为1/2。因此,腓骨肌萎缩症患者确诊后对一级亲属进行电生理检查确定遗传模式极为重要。

腓骨肌萎缩症1X由GJB1基因突变引起,超过400个GJB1的突变位点已被发现,该基因负责编码Cx32的所有结构域。研究表明,Cx32通道功能丧失使GJB1突变,导致腓骨肌萎缩症1X^[4]。在细胞实验中发现,突变的Cx32蛋白在细胞内持续累计,GJB1的正常结构和功能受到损伤^[5]。通过体外实验发现,腓骨肌萎缩症1X进展的潜在基础与Cx32半通道开放过度存在相关性^[6]。GJB1蛋白结构与构象的变化能够减小Cx32通道孔径^[7]。Cx32通道的开合、通道空隙尺寸的变化,均能影响离子和小分子通过,不利于细胞间相互作用,髓鞘、轴突受到损伤,表现出病理特征。本次研究结果显示家族性聚集X-连锁显性腓骨肌萎缩症1A型患者的基因测序显示GJB1基因存在c.272T>C,p.Val91Ala(错义突变编码区核苷酸272从胸腺嘧啶突变为胞嘧啶,导致氨基酸91从缬氨酸突变为丙氨酸)。他的母亲有杂合子突变,他的弟弟有半合子突变。ACMG的证据为PM4_Supporting,PM2_Supporting,PP3_Strong。根据ACMG指南,该位点的突变最初被确定为X-连锁显性腓骨肌萎缩症1A。

MYH14基因属于肌球蛋白超家族,是编码非肌球蛋白重链的重要组成,广泛存在于人和小鼠组织中,在小鼠内耳、耳蜗中表达^[8]。在2004年,MYH14被认定是神经性耳聋的致病基因。腓骨肌萎缩症1X的发病机制可能导致MYH14基因突变引起的进行性周围神经病变和远端肌病,在疾病的后期可能发生声音嘶哑和听力损失。患者通常在平均年龄10.6岁出现远端肌无力。随后,受影响的肌肉逐渐出现萎缩,下肢更严重。具体来说,肌肉无力最初表现在腿部和后部肌肉,与本次研究报道的表现相似。本次研究的病例分析发现MYH14基因发生了一个突变:c.4153DNA4155 delcog,p.Glu1385 del(编码区4153-4155核苷酸缺失导致1385氨基酸缺

失),是一个完整的编码突变。在患者母亲和兄弟身上都没有发生突变。ACMG的证据如下:PM4_Supporting,PM2_Supporting。符合家族性聚集性X-连锁显性腓骨肌萎缩症1A型的典型临床症状,表现为周围神经病变、肌病、声音嘶哑和听力损失。

综上所述,当临床症状与本例中报道的家族性聚集性X-连锁显性腓骨肌萎缩症1A型患者相似时,应尽快进行基因测序,并优先分析GJB1基因和MYH14基因。早期诊断可以帮助患者及亲属提早干预治疗。

参考文献

- 1 Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(7): 654-667.
- 2 Prada V, Zuccarino R, Schenone C, et al. Charcot-Marie-Tooth neuropathy score and ambulation index are both predictors of orthotic need for patients with CMT[J]. *Neurol Sci*, 2022, 43(4): 2759-2764.
- 3 Hauw F, Fargeot G, Adams D, et al. Charcot-Marie-Tooth disease misdiagnosed as chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: An international multicentric retrospective study[J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(9): 2846-2854.
- 4 Ozes B, Myers M, Moss K, et al. AAV1.NT-3 gene therapy for X-linked Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1 [J]. *Gene Ther*, 2022, 29(3-4): 127-137.
- 5 Senderek J. PLEKHG5: Merging phenotypes and disease mechanisms in Charcot-Marie-Tooth neuropathy and lower motor neuron disease[J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(4): 1106-1107.
- 6 Méreaux JL, Lefaucheur R, Hebant B, et al. Trigeminal neuralgia and Charcot-Marie-Tooth disease: An intriguing association. lessons from a large family case report and review of literature[J]. *Headache*, 2019, 59(7): 1074-1079.
- 7 Kontogeorgiou Z, Voudommatis C, Kartanou C, et al. HINT1-related neuropathy in Greek patients with Charcot-Marie-Tooth disease[J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2021, 26(4): 444-448.
- 8 Digala LP, Prasanna S, Rao P, et al. Five cases of charcot-marie-tooth disease with positive COVID-19 infection reported using cerner real-world data™ [J]. *J Clin Neuromuscul Dis*, 2022, 23(3): 169-170.

(收稿日期 2024-08-21)

(本文编辑 高金莲)