

让罕见病“不罕见”

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003001

FLVCR1 基因新突变导致合并视网膜病变的遗传性感觉和自主神经病 1 例报告

彭琰琰¹, 冯斌², 姜娴荷², 李甜馨¹, 陆相朋², 王怡珍², 郑宏², 马丙祥²

(1. 河南中医药大学儿科医学院, 郑州 450000; 2. 河南中医药大学第一附属医院儿科, 郑州 450000)

A case report of hereditary sensory and autonomic neuropathy with retinopathy caused by FLVCR1 gene mutation

Peng Yanyan¹, Feng Bin², Jiang Xianhe², Li Tianxin¹, Lu Xiangpeng², Wang Yizhen², Zheng Hong², Ma Bingxiang²

(1. School of Pediatrics, Henan University of Traditional Chinese Medicine; 2. Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine)

【中图分类号】R725.9

【文献标志码】B

【收稿日期】2021-09-10

遗传性感觉和自主神经病 (hereditary sensory and autonomic neuropathy, HSAN) 是一组周围神经系统的临床及遗传异质性疾病, 可引起感觉神经和自主神经系统功能障碍, 该病主要特征是痛觉和温度觉受损。2016 年 Chiabrandi D 等^[1]首次将 FLVCR1 基因突变与 HSAN 相关联, 目前 FLVCR1 基因突变表现为 HSAN 报道的案例仅 6 例, 国内未见报道。本文首次报道 1 例中国 FLVCR1 基因突变患儿, 并通过文献复习介绍总结 FLVCR1 基因突变所致疾病的临床表型及基因型特点, 同时发现 FLVCR1 基因新的致病变异, 丰富了 FLVCR1 基因变异谱, 为临床诊断和遗传咨询提供重要依据。

1 病史资料

患儿, 女, 2 岁, 因“发育落后伴肢体无力”1 年余入院。患儿 8 个月时因不会翻身、不会坐、不会抓握、四肢松软无力, 当地医院诊断“脑损伤原因待查”, 予间断康复治疗 1 年余, 效果不佳。为进一步明确诊断, 来河南中医药大学第一附属医院就诊。患儿精神运动发育明显落后于同龄儿, 3 个月可

竖头, 逗笑欠佳; 1 岁可翻身; 1 岁 2 个月可短暂弓背坐; 至今不会爬, 不能扶站, 常无故哭闹、拍打头部、抓脸、咬手等。患儿系 G3P3, 足月顺产, 出生体质量 3.25 kg, 黄疸正常消退, 无缺氧、窒息史。家族史: 父母体健, 非近亲婚配, 2 个姐姐体健, 无遗传病家族史。入科查体: 身高 80 cm, 体质量 10.0 kg, 头围 43 cm, 发育落后, 营养差, 左手食指红肿明显, 远节掌背侧见 1 cm × 1 cm 溃烂伤口, 有黄色分泌物 (图 1)。特殊面容 (杏仁眼、鼻梁低平、小嘴、小下颌), 心、肺、腹查体无异常, 脊柱侧弯明显, 四肢关节无畸形。追物、追声反应正常, 伸舌无偏斜, 咽反射可引出。不会独坐, 不会独站、独走, 双手主动抓握物体少。共济运动检查不配合。四肢肌力 3 级, 肌容积基本正常, 肌张力低下, 肩肘腕及踝关节松弛。四肢无触痛感, 对温度不敏感。双侧腹壁反射对称引出, 双侧膝腱反射未引出。病理征: 巴氏征 (-), 脑膜刺激征 (-)。



图 1 患儿食指皮肤及指甲附件慢性炎症

作者介绍: 彭琰琰, Email: yan15238055862@163.com,

研究方向: 遗传代谢与神经系统疾病研究与治疗。

通信作者: 冯斌, Email: 46553701@qq.com。

基金项目: 国家重点研发计划资助项目 (编号: 2019YFC1005100)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20220330.1522.044.html>

(2022-04-01)

辅助检查:血常规、肝肾功能、25-羟基维生素 D、甲状腺功能、血氨基酸及脂酰肉碱谱分析及尿有机酸分析未见明显异常。头颅 MRI 示:脑白质髓鞘化延迟。肌电图/诱发电位示四肢感觉神经传导重度障碍:双侧腓肠神经感觉传导异常;双正中、尺神经运动传导未见异常,感觉传导无波;双胫后神经、腓总神经运动传导未见异常,双腓肠神经感觉传导无波。神经传导提示周围神经病-感觉神经损害;双下肢腓肠神经传导速度未引出波形。表面肌电图报告:双侧肱二头肌、肱三头肌、内收肌、腓绳肌信号偏低。眼底检查示双眼视盘边界清,淡红色,血管发育走行可,视网膜发育不良;眼位:33 cm 角膜映光正位;VEP:小瞳下未引出可分析 P2 波,大瞳下可引出 P2 波,潜时未见明显延迟,振幅降低。ERG:双眼各方向均呈熄灭样改变(角膜电极镇静下)。Gesell 神经发育评估示综合发育商:DQ=21.2,示重度神经发育迟缓。根据患儿临床资料初步诊断:遗传性周围神经病?自毁容貌综合征?

为进一步明确诊断,与患儿父母沟通并获得知情同意后,抽取患儿及其父母外周血各约 2 mL(EDTA 抗凝),提取外周血白细胞全基因组 DNA,构建基因组文库。采用芯片捕获全外显子及相邻内含子区域,并富集目的基因片段,通过 Illumina Nextseq 500 平台进行基因测序,目标序列测序覆盖度不低于 99%,疑似致病突变验证对目标序列进行 PCR 后行 Sanger 测序验证(图 2)。结果显示:患儿在 *FLVCR1* 基因处存在 2 处复合杂合变异,c.1253delT,p.F418Sfs*22 及 c.382T>A,p.Y128N。c.1253delT,p.F418Sfs*22 为移码变异,来自母亲,患者 2 名姐姐均为 c.1253delT 携带者,ACMG 指南对变异进行分析:①PVS1:变异引起基因开放阅读框发生改变,导致蛋

白质功能改变;②PM2:该变异在人群数据库中未见报道。c.382T>A,p.Y128N 为错义变异,来自父亲,编码区 382 号处的 T 碱基变为 A 碱基,导致 *FLVCR1* 蛋白 128 号密码子的酪氨酸变异为天门冬酰胺。ACMG 指南对变异进行分析:①PM1:该变异发生于 major facilitator superfamily domain 功能结构域;②PM2:该变异在人群数据库中未见报道。③PM3:该变异与 c.1253del 变异位点构成复合杂合;④经 GERP 等对其进行保守性预测显示该位点进化高度保守,SIFT 和 Polyphen 对其进行蛋白功能预测结果显示为有害。此外,蛋白质二级结构预测:2 个氨基酸变异位点(p.Y128N、p.F418Sfs*22)均发生在 α 螺旋结构上,2 个变异均对蛋白质二级结构造成影响,进而影响该蛋白质的功能。查阅文献可知 *FLVCR1* 基因已明确可导致遗传性感觉和自主神经病,结合患者临床表现的典型符合和复合杂合遗传的遗传病致病性规律,最终可诊断为 *FLVCR1* 基因突变所致的遗传性感觉和自主神经病。

患儿住院期间给予作业治疗、物理治疗、电子生物反馈及运动训练等康复治疗,出院后继续家庭康复治疗,随访 1 年。患儿神经发育仍明显落后于正常同龄儿,不会独坐,不会独站、独走,痛/温度觉不敏感,双手拍打头部、抓脸、咬手较前更为频繁,手部频繁溃疡且创面难以愈合。

2 讨论

FLVCR1 基因位于 1 号染色体长臂,编码 2 种血红素输出蛋白,分别是 *FLVCR1a* 和 *FLVCR1b*,共同参与细胞血红

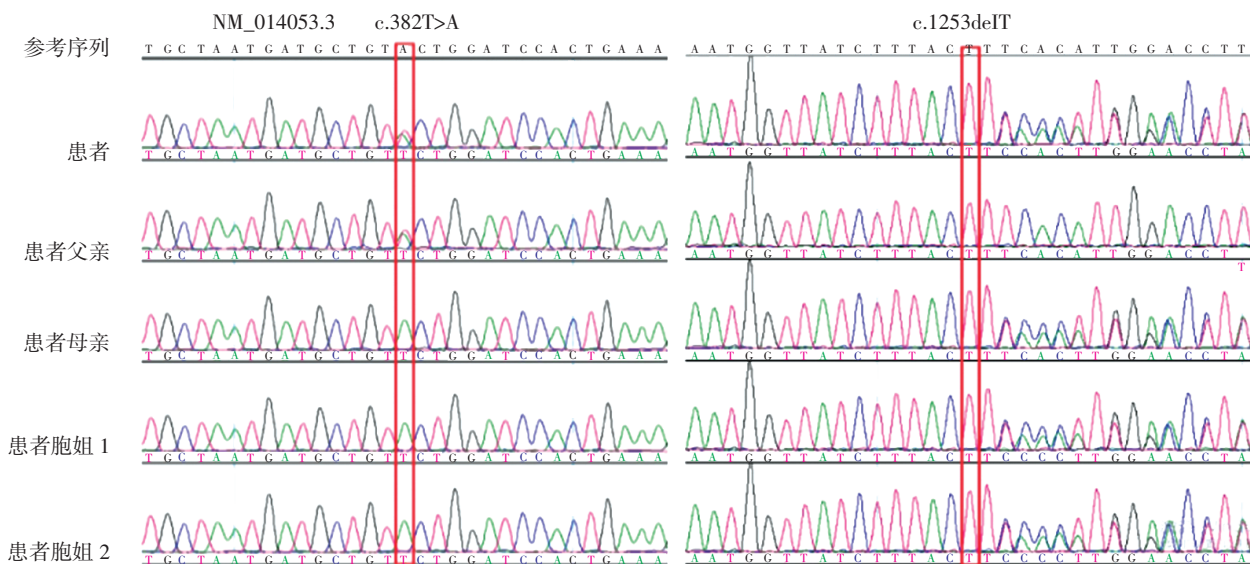


图2 Sanger 测序验证患者及其家属的 *FLVCR1* 基因变异

素稳态的调节^[2]。过量的游离血红素在细胞内可以催化产生大量活性氧,具有促进氧化应激及产生有毒的脂质过氧化物能力而具有高毒性,从而导致细胞死亡,因此游离血红素的浓度在细胞内被严格调控^[3-4]。血红素代谢与感觉神经元维持密切相关,感觉神经元轴突较长,具有特殊的能量需求,需要较高能量代谢来维持轴突过程的运输,这个过程需要依赖血红素的合成进行氧化磷酸化产生 ATP,血红素代谢障碍可导致 ATP 产生不足,进而导致感觉神经元功能受损^[5]。模式动物研究表明,通过定量实时逆转录酶 PCR 检测脊髓后柱和视网膜中野生型小鼠 *FLVCR1* mRNA 的水平,发现 *FLVCR1* mRNA 水平在视网膜中含量最高,其次是脊髓后柱和其他大脑区域,提示 *FLVCR1* 基因表达与视网膜和脊髓后柱中神经元亚群的发育及功能密切相关^[5]。目前 *FLVCR1* 基因突变国外报道 40 余例患者,国内未见报道。根据 *FLVCR1* 基因缺陷患者的诊断年龄和主要器官/组织受累程度的不同,临床所见包括典型的遗传性感觉和自主神经病 (hereditary sensory and autonomic neuropathy, HSAN)、视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP) 及后柱共济失调伴视网膜色素变性 (posterior column ataxia and retinitis pigmentosa, PCARP)^[6]。

HSAN 是一组周围神经系统的临床及遗传异质性疾病,临床表现主要为发育迟缓、痛觉/温度觉的减退、感觉丧失、

不同程度的肌无力和肌肉萎缩以及其他自主神经病的临床表现,常见的并发症有手部/足部溃疡并且创面难以愈合和感染导致的骨髓炎等,严重者可引起坏死和截肢。本例患儿存在典型症状,患儿发育迟缓、手部频繁溃疡且创面难以愈合,四肢无触痛感、对温度不敏感;查体示四肢肌力 3 级,肌张力低下,肩肘腕及踝关节松弛,腱反射缺失;神经传导检查提示周围神经病-感觉神经损害;肌电图/诱发电位示四肢感觉神经传导重度障碍,基因报告提示 c.382T>A, p.Y128N 和 c.1253delT, p.F418Sfs*22 位点突变,2 个位点构成复合杂合突变。结合患者典型临床表型和复合杂合遗传的遗传病致病性规律,诊断为 *FLVCR1* 基因突变导致的 HSAN 疾病。

由于 *FLVCR1* 基因突变通过血红素或铁稳态的失调可导致视网膜和脊髓后柱中神经元亚群的选择性变性,临床上发现此突变易因为未表现出共济失调征及视网膜色素变性临床表现而被误诊漏诊。共济失调征一般在 10 岁之后比较明显,这是由于脊髓后柱进行性退化导致本体感觉丧失所致。该患者目前年龄较小,共济失调检查不配合,但不排除以后出现共济失调相关临床表现。视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP) 是一种罕见的异质性遗传性视网膜疾病,该病主要临床表现为夜盲、进行性视野缺损和中心视力逐渐减退,但由于中央视网膜功能随着时间进展逐渐丧失,且早

表 1 已报道主要表现为 HSAN 案例的 *FLVCR1* 基因变异位点和临床特征

病例序号(疾病)	1(HSAN, RP+/-)	2(HSAN, RP+/-)	3(HSAN, PCARP)	4(HSAN)	5(HSAN)	6(HSAN, RP)	本文(HSAN, RP+/-)
<i>FLVCR1</i> 基因	c.574T>C;	c.661C>T;	c.661C>T,	c.2T>C;	c.2T>C;	c.3G>T;	c.382T>A,
突变位点	p.(Cys192Arg)	p.(Pro221Ser)	p.Pro221Ser	p.(Met1Thr)	p.(Met1Thr)	p.(Met1)	p.Y128N
	c.610del;	c.1324dup;		c.3G>T;	c.3G>T;	c.730G>A;	c.1253delT,
	p.(Met204Cysfs*56)	p.(Tyr442Leufs*7)		p.(Met1Ile)	p.(Met1Ile)	p.(Gly244Ser)	p.F418Sfs*22
发育迟缓	+	+	+	+	+	+	+
感觉神经病	+	+	+	+	+	+	+
痛觉不敏感	+	+	+	+	+	+	+
温度觉不敏感	N	N	+	N	N	+	+
手/足溃疡	+	+	+	+	+	-	+
骨髓炎	-	-	+	+	-	-	-
脊柱侧弯	+	N	N	+	-	+	+
胃肠道疾病	+	N	+	+	+	-	-
呼吸系统疾病	N	N	N	+	+	-	-
少汗症	N	N	-	+	+	-	-
共济失调	N	N	+	-	-	-	-
腱反射缺失	+	N	+	+	+	-	+
肌张力低下	N	N	N	+	+	+	+
头颅核磁	N	-	-	+	-	N	-
视网膜受累	+/-	+/-	+	-	-	+	+/-
脑白质异常	+	+	N	N	N	N	+
神经传导异常	N	N	+	+	N	N	+
肌电图异常	N	N	N	+	N	N	+

期阶段眼底检查可能显示正常,导致 RP 常常在幼儿中诊断不足^[7]。本例患儿眼部临床表现与 RP 有部分重叠,但由于 RP 是与年龄相关的进展性疾病,本例患儿 2 岁,目前临床表现虽提示视网膜色素变性倾向,但尚不足以诊断视网膜色素变性,需定期复查。

迄今为止,*FLVCR1* 基因突变导致 HSAN 共报道 6 例患者,国内未见报道,均在儿童期起病,患者主要临床表现为发育迟缓、痛觉及温度觉不敏感、手/足溃疡且创面难以愈合、脊柱侧弯、肌张力低、腱反射缺失等,或伴有神经传导速度异常、脑白质异常等,部分患儿合并 RP 或 PCARP (表 1)^[1-2,8]。这些报道病例中多数为 *FLVCR1* 基因复合杂合变异致病,6 例患者中有 1 例患者同时具有 PCARP,1 例患者伴 RP 而未提示后柱共济失调,2 例患者在 2 岁左右提示 RP 倾向,另外 2 例患者仅表现为 HSAN;而本患儿主要表现为 HSAN,且在 2 岁确诊时已提示有 RP 倾向。但由于现在报道的患者数量较少,且 *FLVCR1* 基因缺陷临床表现与诊断年龄和主要器官/组织受累程度密切相关,很难定义基因型和表型的关系,无法区分 *FLVCR1* 基因突变相关的 HSAN 及 PCARP、RP 是临床上可区分的表型或是单一的临床表型谱,需要进一步完善基因型-表型关联。

综上所述,*FLVCR1* 基因致病性变异所导致的临床表型存在随病程进展、年龄相关的异质性,由于该类案例很罕见,目前所见基因型-表型关联还不能很好地解释这种表型异质性,本文首次报道 1 例 *FLVCR1* 基因突变中国患儿,扩展了 *FLVCR1* 致病性变异谱,总结了 *FLVCR1* 基因突变导致的临床特征,且提供了小儿患者以 HSAN 为主要特征且合并视网膜病变的临床资料。临床上对于有发育迟缓、痛觉/温度觉的减退、感觉丧失、不同程度的肌无力和肌肉萎缩等表现时要考虑 *FLVCR1* 基因突变致病可能,并及时通过基因检测进行明确。目前该病治疗主要是对症处理,往往需要儿科、眼科、神经科、康复科等多学科合作,注意受损或感觉缺失的肢体护理,预防病变皮肤进一步破损,定期进行眼科评估。此外,分子诊断更有利于临床评估及遗传咨询,可早期预防,并有助于优生优育。

参 考 文 献

- [1] Chiabrando D, Castori M, di Rocco M, et al. Mutations in the heme exporter *FLVCR1* cause sensory neurodegeneration with loss of pain perception[J]. PLoS Genet, 2016, 12(12): e1006461.
- [2] Bertino F, Firestone K, Bellacchio E, et al. Heme and sensory neuropathy: insights from novel mutations in the heme exporter feline leukemia virus subgroup C receptor 1[J]. Pain, 2019, 160(12): 2766–2775.
- [3] Chiabrando D, Vinchi F, Fiorito V, et al. Heme in pathophysiology: a matter of scavenging, metabolism and trafficking across cell membranes [J]. Front Pharmacol, 2014, 5: 61.
- [4] 宋艳群, 祝融峰, 陈 鹏. 血红素的生理分布与调控[J]. 中国科学: 化学, 2015, 45(11): 1194–1205.
Song YQ, Zhu RF, Chen P. Physiological distribution and regulation of heme[J]. Scientia Sinica; Chimica, 2015, 45(11): 1194–1205.
- [5] Rajadhyaksha AM, Elemento O, Puffenberger EG, et al. Mutations in *FLVCR1* cause posterior column ataxia and retinitis pigmentosa[J]. Am J Hum Genet, 2010, 87(5): 643–654.
- [6] Lee J, Scanga HL, Dansingani KK, et al. Clinical and imaging characteristics of posterior column ataxia with retinitis pigmentosa with a specific *FLVCR1* mutation[J]. Ophthalmic Genet, 2018, 39(6): 735–740.
- [7] 闻思敏, 邵 毅, 周 琼. 视网膜色素变性发病机制及治疗进展 [J]. 眼科新进展, 2020, 40(3): 279–283, 289.
- [8] Wen SM, Shao Y, Zhou Q. The pathogenesis and treatment progress of retinal pigment degeneration[J]. Rec Adv Ophthalmol, 2020, 40(3): 279–283, 289.
- [8] Grudzinska Pechhacker MK, Yoon G, Hazrati LN, et al. *FLVCR1*-related disease as a rare cause of retinitis pigmentosa and hereditary sensory autonomic neuropathy[J]. Eur J Med Genet, 2020, 63(11): 104037.

(责任编辑: 唐秋姗)