



·论著·

腓骨肌萎缩症2个家系的临床、电生理和基因学研究

李朝容, 钟成清, 杨百元

成都市第七人民医院(天府院区), 四川 成都 610213

摘要: 为了研究腓骨肌萎缩症(CMT)的临床、电生理以及基因突变的特点, 该研究收集2个家系先证者以及发病亲属的临床资料、电生理资料、全血和DNA, 进行家系分析及CMT相关基因检测。结果发现家系1为常染色体显性遗传, 患者MLPA检测提示PMP22基因的重复扩增。基因测序未发现患者携带CMT其他相关基因的突变。进一步在患者的3个患病的亲属中发现携带PMP22基因的重复扩增, 并且未发现其未患病的叔叔携带该突变。家系2为常染色体隐性遗传, 先证者携带SH3TC2基因的c.730C>T p.Q244X和c.432C>G p.Y144X两个杂合突变。患者的父母, 则分别携带上述两个突变。因此, 家系1诊断为CMT1A型, 家系2诊断为CMT4C型, 临床实践中应注意基因和表型的联系。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(6): 501-505.]

关键词: 腓骨肌萎缩症; 周围神经病; PMP22基因; SH3TC2基因; 基因突变

中图分类号: R746.4

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.06.001

Clinical, electrophysiological, and genetic studies of two families with Charcot-Marie-Tooth disease

LI Chao-Rong, ZHONG Cheng-Qing, YANG Bai-Yuan

Chengdu Seventh Hospital (Tianfu Hospital), Chengdu, Shichuan 610213, China

Corresponding author: YANG Bai-Yuan, Email: neuroyby@163.com

Abstract: In order to investigate the clinical, electrophysiological, and genetic features of two families with Charcot-Marie-Tooth disease (CMT), this study collected the clinical data, electrophysiological data, whole blood, and DNA of the probands and their relatives in the two families, and the pedigree analysis and CMT-related gene detection were performed. Family 1 was found to have autosomal dominant inheritance, and MLPA test of the proband showed repeated amplification of the PMP22 gene; gene sequencing did not reveal mutations in other CMT-related genes; further detection found repeated amplification of the PMP22 gene in three relatives of the proband, which was not found in the uncles without the disease. Family 2 was found to have autosomal recessive inheritance; the proband carried two heterozygous mutations of the SH3TC2 gene, i.e., c.730C>T p.Q244X and c.432C>G p.Y144X, and each of the proband's parents carried one of the two mutations. Therefore, Family 1 was diagnosed with CMT1A and Family 2 was diagnosed with CMT4C. The association between gene and phenotype should be taken seriously in clinical practice.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(6): 501-505.]

Keywords: Charcot-Marie-Tooth disease; peripheral neuropathy; PMP22 genes; SH3TC2 genes; gene mutation

腓骨肌萎缩症(Charcot-Marie-Tooth disease, CMT)是最常见的遗传性感觉、运动周围神经病。Charcot、Marie

和Tooth三位研究者在1886年首次报道了一个表现为缓慢进展的周围性肌肉萎缩的家系^[1]。CMT在欧洲人群的

基金项目: 四川省科技计划项目(2020YJ0484)

收稿日期: 2021-05-17; 修回日期: 2021-10-11

作者简介: 李朝容(1981—), 女, 主治医师, 学士, 主要从事急诊医学研究。

通信作者: 杨百元(1981—), 男, 副主任医师, 硕士, 主要从事脑血管病以及周围神经病的研究。Email: neuroyby@163.com。

的患病率为40/10万^[2]。CMT的病因是基因突变导致的,到目前为止,已发现至少有90个基因与CMT的发病相关,随着基因测序技术的发展与进步,这一数目还在不断的生长中^[3-4]。根据临床电生理特点可将CMT分为3种类型:CMT1主要表现为多发性的周围神经脱髓鞘,周围神经的传导速度低于38 m/s;CMT2主要表现为周围神经的轴索损伤,神经电生检查提示传导速度相对正常>38 m/s;ICMT则为中间型,周围神经传导速度在25~45 m/s。而Pareyson等^[2]根据临床、电生理、遗传的特点将CMT细化为了9个亚型。因此,对CMT的准确诊断包括了临床、电生理、基因方面的研究^[5-6]。在本文中,作者将对2个CMT家系进行研究,探讨其临床、电生理、基因的特点。

1 对象和方法

本研究的家系为2020年12月至2021年4月12月在我院就诊的。患者及家属同意参与本研究,并签署知情同意书。本研究方案经过成都市第七人民医院医学伦理委员会批准(批准号:QT2021-071-01)。

1.1 先证者资料

1.1.1 家系1 先证者,女,56岁,“双下肢无力、行走不稳44年”来诊。患者于44年前出现下肢乏力,乏力以右下肢明显,伴行走时右下肢足轻度内翻,行走速度变慢,

不稳,症状逐渐加重。伴四肢远端麻木,上肢力量可,伴震颤。近10余年行走时足尖难提起,行走时足内翻明显,容易摔倒。既往史:无特殊。

家族史:患者儿子、女儿及家系中多人有类似的状况。详见家系谱(图1;系谱图绘制采用在线软件<http://panogram.github.io/panogram/>)。

体格检查:心肺腹检查未见异常。神经系统:神志清楚,记忆力、计算力正常,颅神经检查未见异常。

双上肢远端第一骨间肌、骨间肌、蚓状肌轻度萎缩,双下肢大腿下1/3处以下开始肌肉萎缩变细,呈仙鹤腿,肌张力正常。四肢肌力:上肢近中端V级,远端手握力、指伸屈、外展内收III-IV级;双下肢近端V级,中端IV级,远端轻度足下垂,足趾背屈II-III级,跖屈III级。双下肢远端痛觉减退20%,深感觉(位置、运动、震动)减退,双上肢浅感觉及深感觉基本正常。双上肢腱反射正常,双膝反射、双踝反射消失。站立时双足内翻,足跟轻微跷起,行走时摇晃。

辅助检查:肌酶:CK 407 u/l;肌电图检查:四肢所检周围神经传导速度降低(15~19 m/s),波幅降低,提示周围神经损害。

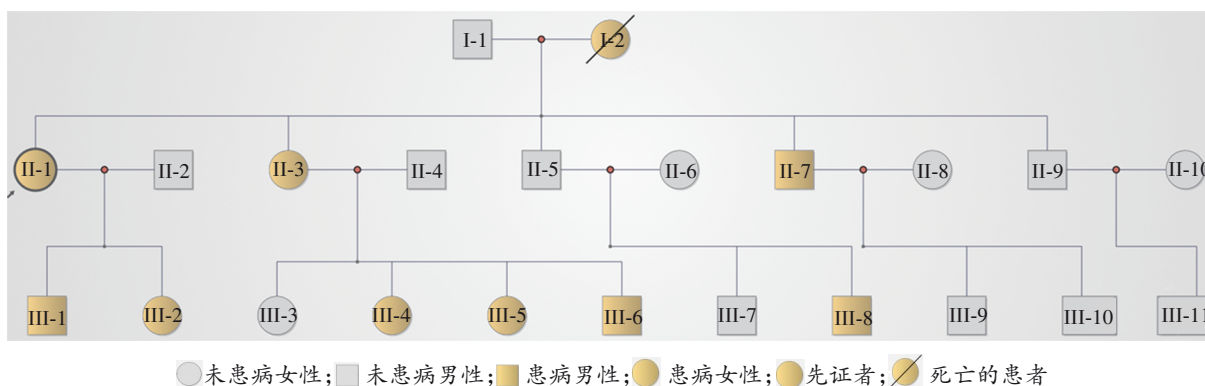


图1 家系1的系谱图

1.1.2 家系2 先证者,男,31岁,因“双下肢无力14年”来诊。患者17岁发病,14年来逐渐出现双下肢无力,行走困难,出现足内翻,近2年出现双手无力伴肌肉萎缩。神经系统查体:颅神经检查未见特殊异常。系谱图见图2。

双手第一骨间肌、蚓状肌、大鱼际肌萎缩。双上肢肌力远端4级,近端5级;双下肢肌力高足弓、杵状指、小腿肌肉萎缩,足趾背屈II-III级,跖屈III级。腕关节、踝关节上15 cm以下针刺痛觉减退。

肌电图:四肢神经传导速度减慢(14.5~29.3 m/s),波幅降低,呈神经源性改变。

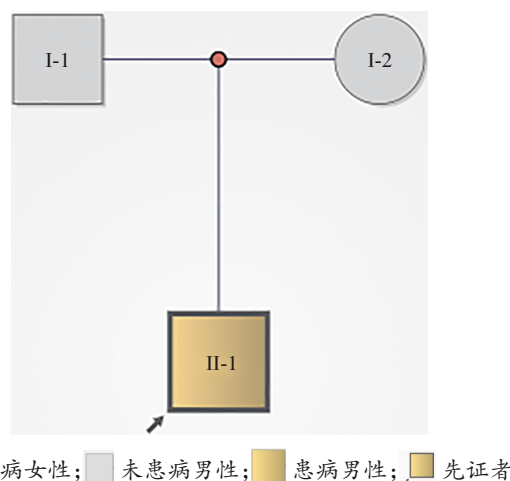


图2 家系2的系谱图

1.2 研究方法

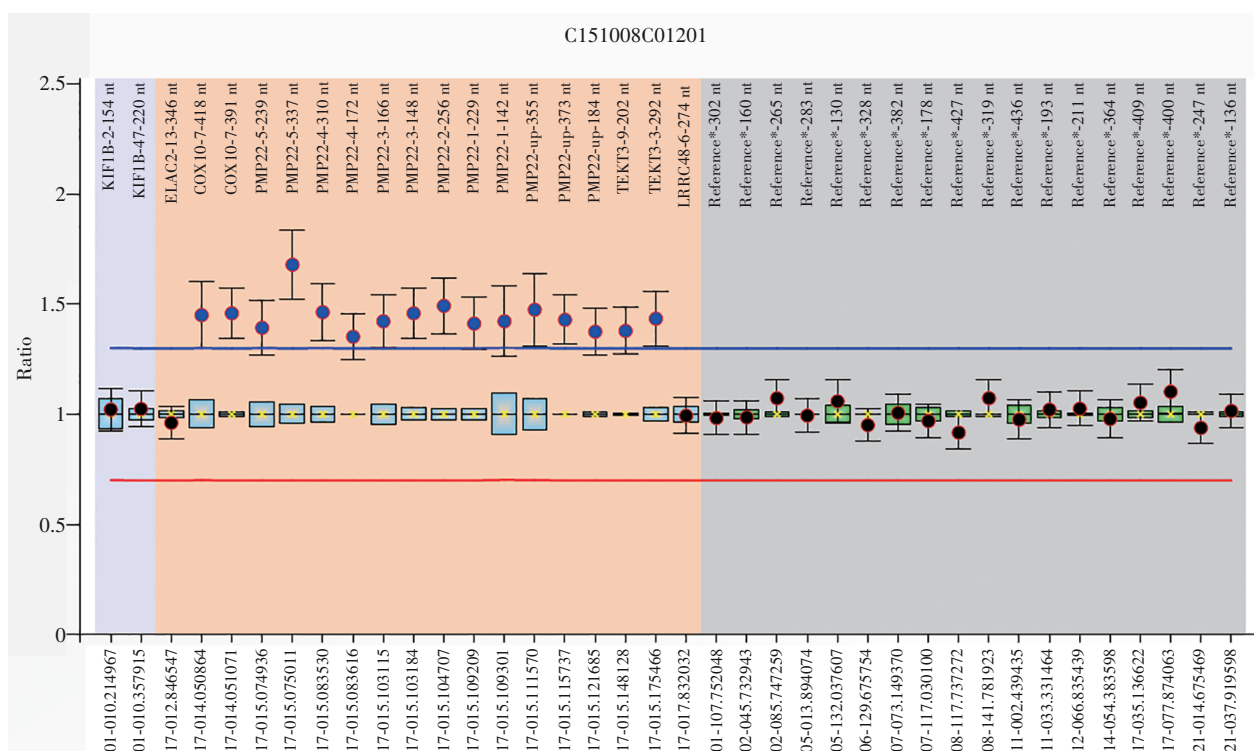
1.2.1 DNA提取 基因组DNA抽提在获得知情同意后,采集了家系1的先证者(Ⅱ1)、妹妹(Ⅱ3)、弟弟(Ⅱ9)以及儿子(Ⅲ1)、女儿(Ⅲ2)、侄儿(Ⅲ8)和家系2患者(Ⅱ1)及其父亲、母亲的外周静脉血5 ml,应用DNA提取试剂盒(德国QIAGEN公司)提取外周血白细胞基因组DNA。

1.2.2 CMT相关基因筛查 使用周围神经病panel(包括MLPA和CMT相关基因;北京迈基诺基因科技有限责任公司;www.mygeno.cn),对先证者进行检测,待检测到相关的致病突变后在家系中进行一代测序验证。测序结果用Chromas DNA序列图谱软件阅读测序彩图,用Word打开序列文件,通过NCBI Blast(<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>)对测序结果进行比对。

2 结果

2.1 基因检测结果及临床分型

2.1.1 家系1 由家系图分析,3代中均有患者,推测为常染色体显性遗传。因为患者肌电图提示脱髓鞘改变,因此,首先对家系1患者的先证者进行了CMT相关基因的检测,包括PMP22基因MLPA检测以及其他的CMT相关基因检测。结果发患者MLPA检测提示PMP22基因的重复扩增。基因测序未发现患者携带CMT其他相关基因的突变。进一步在患者的两个患病的姨妈及表弟中发现PMP22基因的重复扩增,并且未发现其未患病的叔叔携带该突变。该家系为常染色体显性遗传,青少年期起病,临床表现以“鹤腿”、腱反射消失为特点,肌电图以周围神经脱髓鞘损害为主,故考虑CMT1型的可能性较大,结合基因结果考虑诊断为CMT1A型。见图3。



通常认定荧光信号强度介于0.75~1.25之间为正常,患者的荧光强度高于1.25,因此,PMP22基因存在重复扩增

图3 家系1的基因检测结果

2.1.2 家系2 由家系图分析,家系中仅一代有患者,因此考虑为常染色体隐性遗传。对该患者进行了包括PMP22基因MLPA检测以及其他的CMT相关基因检测,MLPA未发现异常。CMT相关基因检测发现患者携带SH3TC2基因的c.730C>Tp.Q244X和c.432C>Gp.Y144X杂合突变。患者的父母,则分别携带上述两个突变。根据美国医学遗传学与基因组学学会(ACMG)指南,Q244X突变初步判定为致病性突变(Likely Pathogenic),PVS1+PM2

(PVS1:该突变为零效变异,可能导致基因功能丧失;PM2:在正常人群数据库中的频率为-,为低频变异);Q244X突变也为致病性变异(Likely Pathogenic),PVS1+PM2。该家系为常染色体隐性遗传,因此考虑患者为CMT2、CMT4可能性大,然而该患者为青少年期起病,肌电图提示髓鞘受累较为严重,故考虑诊断为CMT4型可能性大,结合基因检测结果考虑患者为CMT4C型。见图4。

2.2 携带基因突变患者的临床及电生理特征

2个家系患者的临床及电生理特点总结如表1。

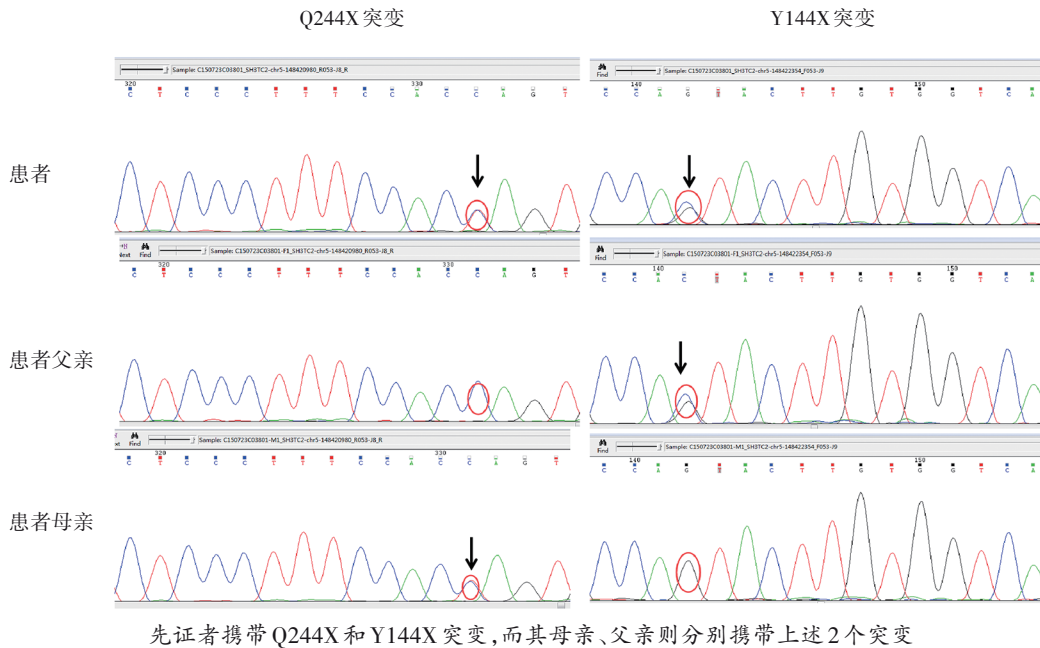


图4 家系2的基因检测结果

表1 2个家系患者的临床及电生理特征总结

患者	家系1(Ⅲ1)	家系1(Ⅲ2)	家系1(Ⅲ8)	家系1(Ⅱ1, 先证者)	家系1(Ⅱ7)	家系2(Ⅱ1)
携带基因	PMP22 重复扩增	PMP22 重复扩增	PMP22 重复扩增	PMP22 重复扩增	PMP22 重复扩增	Q244X、Y144X
年龄(岁)	35	26	19	56	39	31
发病年龄(岁)	16	13	12	12	15	17
性别	男	女	男	女	女	男
发病症状	双下肢无力	双下肢无力	行走不稳	双下肢无力	行走不稳	行走不稳
肢体无力	+	+	+	+	+	+
肌肉萎缩	+	+	+	+	+	+
腱反射	消失	减弱	减弱	消失	消失	消失
感觉减退	四肢远端痛觉减退, 深感觉障碍	四肢远端痛觉减退	正常	四肢远端痛觉减退, 深感觉障碍	四肢远端痛觉减退	上肘关节, 下肢膝关节以下痛觉减退
其它症状	双手震颤	双手震颤	-	双手震颤	-	-
鹤腿	+	+	+	+	+	+
弓形足	+	+	+	+	+	+
脊柱侧弯	-	-	-	-	-	+
EMG	周围神经脱髓鞘	周围神经脱髓鞘	未查	未查	周围神经脱髓鞘	周围神经脱髓鞘, 轴索损害
肌酶	升高	正常	升高	升高	未查	正常

3 讨论

在研究中,家系1为经典的CMT1A型,而家系2为CMT4C型,虽然二者在临床症状的电生理方面有着很多的相似性,但是也有着各自的特点。

CMT1A型为常染色体显性遗传,是最为常见的CMT亚型。CMT1A是由于PMP22基因的重复扩增而致病^[7-8]。而PMP22基因的错义突变、小片段的删失突变则更多的和CMT3、CMT1E相关^[9-10]。相比其它的一些亚型,CMT1A的症状通常较轻,大多数的患者可能终生都不会丧失步行能力。尽管如此,CMT1A患者的症状严重程度也是不一致的。一部分患者有运动发育迟缓、严重的

骨骼畸形(包括脊柱侧弯)、出现较明显的近端无力、需要助行器,而在一些罕见的病例中,患者需要坐轮椅^[11]。大多数患者则拥有正常或者接近正常的生活,也可以几乎是无症状的。这样的症状轻重不等的情况也在同一家系中存在,即使是单卵双生的双胞胎也有报道二者之间症状轻重的不同。对于CMT1A的研究主要在于基因和环境因素对于疾病严重性的影响。CMT1A的基因的发病机制主要是PMP22的重复扩增导致了蛋白的过度表达^[12],而对于影响PMP22表达的影响因素都可能成为疾病治疗的靶点。患者的症状通常在儿童或者青少年期出现,首先发现的症状可能是弓形足、扁平足、下肢反射消失、足

部的肌肉的萎缩和无力,后来可逐步发展至腓骨肌、胫前肌的萎缩。在很多患者中,在早期双手的肌肉就可能轻微的累及,随后这些症状则缓慢的进展。CMT1A患者的症状可能和年龄有关,研究发现在青少年期发展较慢,而随着年龄的增加,病情进展逐渐增快^[8]。在家系1中,先证者在青少年期出现症状,但实际上起病的年龄可能会更早,可能因早期症状的轻微而被忽视,直到出现较明显的无力和下肢肌肉萎缩才发现。肌电图是早期诊断CMT1A较为敏感的检查,即使在婴儿期就能将患儿区别出来,在2个月左右出现运动神经潜伏期的延长,而之后逐步可检测到运动神经传导速度的降低。但是传导速度的降低和疾病的严重程度并不呈正相关^[13]。先证者的侄儿(Ⅲ8)症状则较轻,仅仅表现为双下肢轻度足内翻,并且在笔者进行家系调查的过程中才意识到自己患病,然而在进行肌电图检查时已经有明显的周围神经脱髓鞘改变。因此,肌电图无疑是诊断CMT1A较敏感的检查之一。

CMT4C型属于常染色体隐性遗传,由SH3TC2基因突变而致病,该亚型的患者报道较少^[14]。SH3TC2基因编码的蛋白功能研究尚少,可能和细胞内的囊泡转运相关^[15]。在本研究中,患者携带了两个SH3TC2基因的突变,其中Q244X突变来自于患者的母亲,另外一个突变(Y144X)来源于其父亲。Q244X突变在正常人的频率较低(仅为0.0003),而Y144X可能是一个新报道的突变。有趣的是2个突变均为终止突变,根据ACMG标准2个突变均为致病突变,因此患者的疾病可能因该2个突变所导致。CMT4C型的临床表现除CMT所具有的感觉、运动的受累外,很显著的是出现脊柱侧突,而在该家系中患者一方面有胸椎的侧突,同时也有腰椎间盘突出(L4/5和L5/S1)。然而,CMT4C患者骨骼畸形的机制尚不明确,可能和椎旁肌发育的不成熟以及SH3TC2可能涉及到脊椎的发育有关^[16]。而在我们的研究中,家系2的患者也有轻度的胸椎侧突以及腰椎间盘突出,这也是和之前的研究所吻合,脊柱侧突可能是CMT4C的一个重要标记。

综上,在日常的临床实践中,除了关注典型的CMT的“仙鹤腿”、“弓形足”以外,要特别注意一些其它的临床表现,比如胸椎的侧突,可能对于CMT的分型有帮助。对这些怀疑为CMT的患者尽早行电生理及基因的检查有助于诊断。

参 考 文 献

- [1] SHY ME, LUPSKI JR, CHANCE PF, et al. Chapter 69 - hereditary motor and sensory neuropathies: an overview of clinical, genetic, electrophysiologic, and pathologic features[M]//DYCK PJ, THOMAS PK. Peripheral Neuropathy. 4th ed. Philadelphia: W. SaundersB., 2005: 1623-1658.
- [2] PAREYSON D, DiagnosisMARCHESI C., historynatural, and management of Charcot-Marie-Tooth disease[J]. Lancet Neurol, 2009, 8(7): 654-667.
- [3] CORTESE A, WILCOX JE, POLKE JM, et al. Targeted next-generation sequencing panels in the diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease[J]. Neurology, 2020, 94(1): e51-e61.
- [4] KIM HJ, NAM SH, KWON HM, et al. Genetic and clinical spectrums in Korean Charcot-Marie-Tooth disease patients with myelin protein zero mutations[J]. Mol Genet Genomic Med, 2021, 9(6): e1678.
- [5] 赵鼎,李瑞,赵伯杰,等. 一个常染色体显性遗传腓骨肌萎缩病2A2A型家系的基因变异分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2021, 38(2): 181-183.
- [6] 陈祖芝,梅文丽,尹昌林,等. 一腓骨肌萎缩症家系临床及基因分析[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2020, 47(1): 58-61.
- [7] PADUA L, PAREYSON D, APRILE I, et al. Natural history of CMT1A including QoL: a 2-year prospective study[J]. Neuromuscul Disord, 2008, 18(3): 199-203.
- [8] SHY ME, CHEN L, SWAN ER, et al. Neuropathy progression in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A[J]. Neurology, 2008, 70(5): 378-383.
- [9] NAM SH, CHOI BO. Clinical and genetic aspects of Charcot-Marie-Tooth disease subtypes[J]. Precis Future Med, 2019, 3(2): 43-68.
- [10] HAN L, HUANG YJ, NIE Y, et al. A novel PMP22 insertion mutation causing Charcot-Marie-Tooth disease type 3: a case report [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(11): e25163.
- [11] BERCIANO J, GALLARDO E, GARCÍA A, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1a duplication with severe paresis of the proximal lower limb muscles: a long-term follow-up study[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006, 77(10): 1169-1176.
- [12] LUPSKI JR, CHANCE PF. Chapter 70 - hereditary motor and sensory neuropathies involving altered dosage or mutation of PMP22: the CMT1A duplication and HNPP deletion[M]//DYCK PJ, THOMAS PK. Peripheral Neuropathy. 4th ed. Philadelphia: W.SaundersB., 2005: 1659-1680.
- [13] YIU EM, BURNS J, RYAN MM, et al. Neurophysiologic abnormalities in children with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A [J]. J Peripher Nerv Syst, 2008, 13(3): 236-241.
- [14] 于珍,张嘉莹,许烨,等. 一个腓骨肌萎缩症4C型家系的SH3TC2基因突变分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2016, 33(1): 57-60.
- [15] PAREYSON D, SAVERI P, PISCOSQUITO G. Charcot-Marie-Tooth disease and related hereditary neuropathies: from gene function to associated phenotypes[J]. Curr Mol Med, 2014, 14(8): 1009-1033.
- [16] AZZEDINE H, RAVISÉ N, VERNY C, et al. Spine deformities in Charcot-Marie-Tooth 4C caused by SH3TC2 gene mutations [J]. Neurology, 2006, 67(4): 602-606.

责任编辑:龚学民