



电子、语音版

·论著·

SCARB2基因突变致动作性肌阵挛—肾衰综合征

李庆华¹, 费露², 丁正同²

1. 湖南省人民医院神经内科, 湖南长沙 410016
2. 复旦大学附属华山医院神经内科, 上海 200040

摘要:背景 动作性肌阵挛—肾衰综合征(AMRF)是进行性肌阵挛性癫痫(PME)的一种类型,是一种常染色体隐性遗传性疾病,与SCARB2基因的突变相关。目的 报道SCARB2基因突变相关性AMRF家系的1个病例,并总结目前所有文献报道的AMRF患者的临床表型和遗传学特征,以提高对该病的认识。方法 回顾AMRF患者的临床资料,采用全外显子组基因靶向二代测序对AMRF家系的1个病例进行基因检测。结合文献报道,对28例(包含本例)AMRF病例资料进行总结分析。结果 AMRF患者主要临床特征为动作性肌阵挛、全身性强直阵挛性癫痫、共济失调、无认知功能障碍、伴或不伴肾功能障碍。先证者携带SCARB2基因纯合移码突变(c.350_351delAT, p.Y117Cfs*3, NM_005506.3)。先证者未患病的母亲及姐姐携带该位点的单杂合突变。国际上目前报道的28例(包括本例)SCARB2基因突变相关性AMRF中共发现22种不同的突变位点,均以常染色体隐性遗传方式发病。结论 该研究在与SCARB2基因突变相关的AMRF患者中发现了1个未见报道过的新的移码突变位点。结合文献复习,可推测当突变位点位于更靠近5端和更重要的功能域时,对蛋白产物功能的影响会更大。 [国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(3): 51–58.]

关键词:进行性肌阵挛性癫痫;动作性肌阵挛—肾衰综合征;SCARB2基因;基因突变

中图分类号:R742.1

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.03.010

Action myoclonus–renal failure syndrome caused by SCARB2 gene mutation: A case report and literature review

LI Qing-Hua¹, FEI Lu², DING Zheng-Tong²

1. Department of Neurology, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha, Hunan 410016, China

2. Department of Neurology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

Corresponding author: DING Zheng-Tong, Email: zhtding@hotmail.com

Abstract: **Background** Action myoclonus–renal failure syndrome (AMRF), a type of progressive myoclonus epilepsy (PME), is an autosomal recessive disorder associated with SCARB2 gene mutation. **Objective** To report a family with AMRF caused by SCARB2 gene mutation, to summarize the clinical phenotype and genetic characteristics of AMRF patients reported in literature, and to improve the awareness of this disease. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of a patient with AMRF, and whole-exome targeted gene next-generation sequencing (NGS) was used to perform genetic testing of one patient in the family with AMRF. The data of 28 AMRF cases (including this case) were summarized and analyzed with reference to literature reports. **Results** The main clinical features of AMRF patients included action myoclonus, generalized tonic-clonic seizures, ataxia, and absence of cognitive impairment, with or without renal dysfunction. The proband carried a homozygous frameshift mutation (c.350_351delAT, p.Y117Cfs*3, NM_005506.3) in the SCARB2 gene, while the unaffected mother and sister carried a single heterozygous mutation at this site. A total of 22 mutation sites of the SCARB2 gene were reported for 28 patients (including this case) in the world, and with the presence of autosomal recessive inheritance in all patients. **Conclusions** This study reports a novel frameshift homozygous mutation in the

收稿日期:2022-01-07;修回日期:2022-04-16

作者简介:李庆华(1981—),女,副主任医师,硕士,主要从事癫痫及神经免疫性疾病的研究。Email:qinghua_159@sohu.com。

通信作者:丁正同(1965—),男,副主任医师,博士,主要从事神经系统变性病的临床与基础研究。Email:zhtding@hotmail.com。

SCARB2 gene identified in patients with AMRF associated with SCARB2 gene mutation. With reference to literature review, it is speculated that when a mutation site is located near the 5'-terminal and in a more important functional domain, it may have a greater impact on the function of protein product.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(3): 51–58.]

Keywords: progressive myoclonus epilepsy; action myoclonus–renal failure syndrome; SCARB2 gene; gene mutations

动作性肌阵挛—肾衰竭综合征(action myoclonus–renal failure syndrome, AMRF) [OMIM: 254900]是进行性肌阵挛癫痫(progressive myoclonus epilepsy, PME)中的一种类型,属于常染色体隐性遗传病,在青春期或成年早期起病,平均发病年龄为20岁,临床特征主要表现为进行性加重的运动性肌阵挛、全身性癫痫、伴或不伴有局灶性肾小球硬化症所致的肾功能衰竭,部分患者可出现共济失调、构音障碍等,不伴有明显智力障碍,较少见的临床表现还包括多发性脱髓鞘性周围神经病和扩张型心肌病^[1-2]等。SCARB2 (scavenger receptor class B member 2) [OMIM: 602257]被证实为致病基因^[1]。目前的文献已经报道了由SCARB2基因突变引起AMRF的21个家系的27例患者。本研究中,报道了1个在SCARB2基因中出现新的纯合突变位点(c.350_351delAT, p.Y117Cfs*3)的中国AMRF患者。同时结合文献资料,对目前所报道的28例(包含本例)SCARB2基因突变相关性AMRF病例的表型及遗传学特征进行总结分析。

1 对象与方法

1.1 研究对象

先证者:男性,23岁,父母为近亲婚配,家系图如图1所示。收集患者详细的临床资料,包括临床表现、体格检查、实验室检查、神经影像学检查、脑电图检查和肌电图检查。所有参与者均知情同意,并签署书面知情同意书。

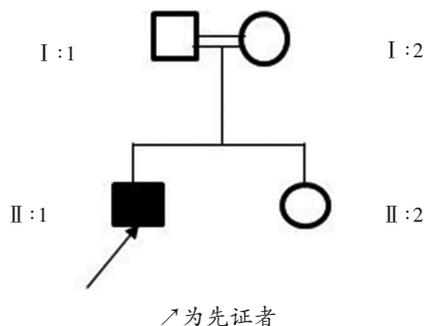


图1 SCARB2基因突变致AMRF患者家系图

1.2 基因检测

1.2.1 靶向捕获二代测序 从先证者及其母亲和姐姐的外周血白细胞中提取基因组DNA样本。将DNA打断并制备文库,采用目标区域捕获技术(基因芯片包括4000个已知的神经遗传性疾病的致病基因^[3]),对目标基因编

码区及临近剪切区的DNA进行捕获和富集,然后利用二代测序技术(next generation sequencing, NGS)技术在Illumina HiSeq2500高通量测序平台上进行全外显子组基因测序(平均有效测序深度超过100 X),得到原始数据。

1.2.2 生物信息学分析及致病基因筛选 原始数据经Illumina系统(版本1.3.4)处理后,通过BWA (Burrows–Wheeler Aligner)软件与人类基因组DNA参考序列(UCSC hg19, Genome.ucsc.edu)进行比对。使用Picard工具(1.85版本,http://picard.sourceforge.net)去除PCR扩增产生的冗余读长,使用GATK工具(3.1版本,https://software.broadinstitute.org/gatk/)识别差异碱基如单核苷酸多态性(SNP微小的插入或缺失),通过ANNOVAR软件对单个碱基改变进行注释,获得变异位点的位置、变异类型、保守性、危害性等信息。将上述检测得到的DNA变异序列与千人基因组数据库(1000 Genomes Project, www.internationalgenome.org/home)、Inhouse数据库、外显子测序数据库(ESP6500, evs.gs.washington.edu/EVS/)和全外数据库(ExAC, EXac.broadinstitute.org/)进行比对,对所有与参考序列不同的变异均以等位基因频率<1%进行进一步筛选。通过SIFT (sift.bii.a-star.edu.sg)、polyphen2 (genetics.bwh.harvard.edu/pph2/)和MutationTaster (www.mutationtaster.org/)软件基因突变位点进行危害性分析,预测基因突变对蛋白质功能的影响,筛选出与疾病相关的突变位点。

1.2.3 突变位点验证及家系分析 将筛选基因的表型与先证者的临床表现进行比较,并考虑遗传模式,进一步排除无关基因。通过Sanger测序,进一步验证候选变异,在家系内进行遗传共分离分析。同时,在家系外200名与患者无血缘关系的正常对照组中进行筛查,继续排除该位点序列变异为常见多态。针对候选变异位点设计特异引物进行PCR扩增,引物序列为5'-TAACCTGGATGCTGAAA-3'(正向)和5'-TTAATGGCTCCTAAATG-3'(反向)。

1.2.4 基因变异分类 根据美国医学遗传学和基因组学学会(ACMG)标准和指南^[4],对筛选的基因变异进一步分类。

1.3 文献检索

以“SCARB2”为关键词,分别在中国知网、万方数据库、PubMed数据库中进行检索,得到所有关于SCARB2相关性的AMRF的病例报道。采用描述性统计对符合条件的所有病例的临床特点和基因型特点进行总结分析。

2 结果

2.1 先证者临床资料

先证者为23岁青年男性,父母为近亲结婚,16岁时开始出现反复肌阵挛发作,表现为头部、双上肢和双下肢阵发性抖动,同时有全身性强直阵挛性癫痫发作。17岁时开始出现构音障碍、进行性步态不稳、反复跌倒、不能独立行走。用药1年后,患者及家属自觉药物控制癫痫无效,自行停药,癫痫发作的症状进展,发作频率由过去的每年发作6~7次增加为后来的每周2~3次发作。先证者的姐姐为正常,无上述表现。

神经系统检查显示肌力为4级,肌张力正常,深反射活跃,病理征阳性,跟一膝一胫试验和指一鼻试验阳性。血常规、肾功能、尿常规等均无明显变化。脑电图(图2)显示双侧见较多散在和阵发性的高幅θ波、δ波、尖波、尖慢波。脑MRI未见异常。经丙戊酸钠、氯硝西洋治疗后癫痫得到控制,但脑电图复查仍为异常(与治疗前相比较,无明显变化)。

2.2 基因检测结果

2.2.1 靶向NGS分析鉴定突变 目标区域的平均测序深度为125.570 X,覆盖率为100%,平均测序深度>20 X的比例为99.1%。通过靶向NGS技术以及进一步的生物



脑电图提示双侧较多散在和阵发性的高幅θ波、δ波、尖波、尖慢波

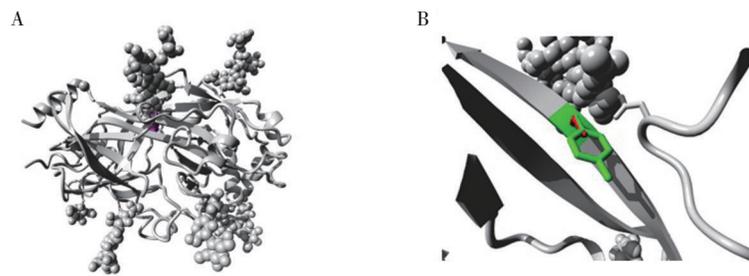
图2 先证者的脑电图

信息学分析,发现先证者在SCARB2基因3号外显子区域发现一处纯合突变:c.350_351delAT(缺失突变),导致氨基酸改变p.Y117Cfs*3(移码突变)。用于分析SCARB2 mRNA的转录本编号为NM_005506.3。

2.2.2 蛋白质结构功能分析 通过蛋白质结构分析工具预测:该突变序列位于CD36样结构域的核心,会扰乱该结构域的核心结构,导致蛋白质产物核心氢键的丢失,进而干扰其正确折叠。见图3-4。

Species	AA	Alignment	p.Y117Cfs*3
Human	117	G T T I S A V S N K A Y V F E R	
Mutated	117	n/a	
Ptroglydtes	117	G T T I S A V S N K A Y V F E R	
Mmulatta	117	G T T I S A V S N K A Y V F E R	
Mmusculus	117	G T T I S A V S N K A Y V F E R	
Ggallus	117	G T K V S A L N P K T Y V F E P	
Drerio	117	G T R V A A I N P K T Y V F E P	
Dmelanogaster	117	G S K I S Y V Q N V H F D F D A	
Celegans	117		Q K L Y H F N K

图3 SCARB2突变的蛋白结构预测

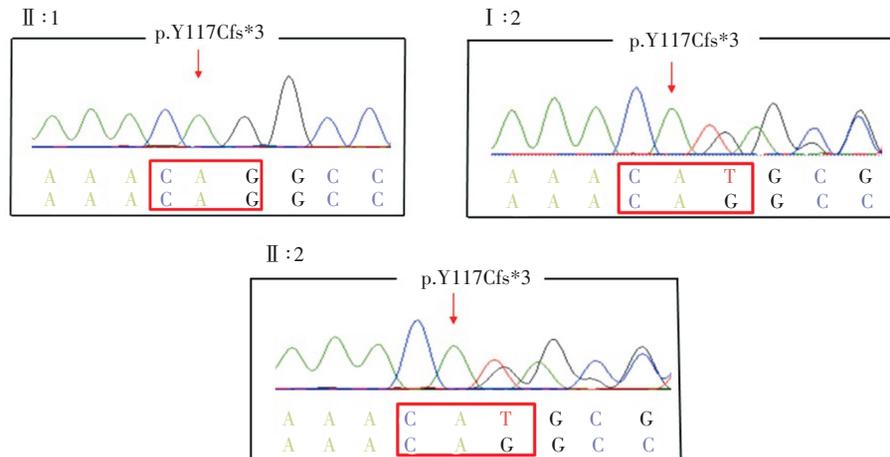


A为突变蛋白的整体现;B为局部放大图

图4 软件预测的突变后的SCARB2/LIMP2蛋白结构

2.2.3 Sanger测序验证及家系共分离分析 Sanger测序(测序图见图5)进一步证实了NGS识别的SCARB2基因突变c.350_351delAT在先证者中为纯合突变,在无临床

症状的先证者母亲(I:2)和姐姐(II:1)中为单杂合突变。该变异在200名正常对照组中均未发现。



先证者(II:1)的SCARB2基因中发现纯合突变c.350_351delAT(p.Y117Cfs*3, NM_005506.3);先证者的母亲(I:2)和姐姐(II:2)携带杂合突变)。突变的位置用箭头表示

图5 AMRF家系成员的Sanger测序图

2.2.4 突变基因的致病性分析 根据ACMG指南,该变异被定为致病性变异:1个极强的致病证据PVS1(移码突变)和2个中等致病证据PMs(PM2:在人群数据库中缺失;PM4:由于框内缺失导致的蛋白质长度变化)。

2.3 文献检索结果

检索到英文文献15篇^[1, 2, 5-17],报道21个家系,27例患者,对文献报道的27例及本研究的1例(共28例)患者的临床特点和基因结果进行总结分析,其临床特点和基因检测结果见表1。

2.3.1 临床特点 22个家庭中的28名患者中,男性14例,女性14例;发病年龄14~52岁,平均(22.0±1.91)岁;死亡年龄16~68岁,平均(32.6±2.37)岁。3个主要临床特征的发病年龄分别为:肌阵挛为14~68岁,平均(25.7±2.37)岁;共济失调为15~52岁,平均(25.8±2.11)岁;癫痫为17~63岁,平均(25.9±3.00)岁。

28例患者病程中有肌阵挛发作的27例(1例未描述);有癫痫发作的20例(7例未描述);有震颤的12例(15例未描述);有共济失调的25例(3例未描述);有肌张力障碍的6例(21例未描述);有肾功能障碍的7例(9例未描述),肾功能障碍的严重程度从轻度蛋白尿到肾透析,甚至肾移植;有听力损失1例;有脱髓鞘性周围神经病变的6例;有扩张型心肌病的1例。

2.3.2 脑电图检查结果 22例患者进行了脑电图检查,2例提示背景波减慢;13例患者可见癫痫样放电,发作间期有全面性棘波、棘慢波、多棘慢波发放。

2.3.3 头颅影像学检查结果 14例患者进行了头颅MRI检查,其中9例有异常,包括全脑萎缩5例、小脑萎缩3例、脑白质病变1例。1例患者进行头颅SPECT检查,提示小脑低灌注。

2.3.4 肌电图及诱发电位检查结果 11例患者行肌电

图检查,8例肌电图有异常,包括传导速度减慢、F波延长、周围神经脱髓鞘病变。1例患者行脑干诱发电位检查示潜伏期延长,模式逆转视觉诱发电位检查示潜伏期延长。

2.3.5 基因检测结果 22个家庭中的28名患者均进行了基因检测,发现了22个SCARB2基因突变位点,均呈染色体隐性遗传(均为纯合突变或复合杂合突变)。

2.4 SCARB2基因结构及与AMRF相关的突变

在22个家庭的28例患者(包括本研究)中发现了22个SCARB2基因突变位点,21例突变(c.995-1G>A、c.1187+5G>T、c.1385_1390delinsATGCATGCACC、c.1015insT、c.1270C>T、c.361C>T、c.704+1G>A、c.533G>A、c.862C>T、c.1187+3insT、c.435_436insAG、c.1239+1G>T、c.296delA、c.704+5G>A、c.111delC、c.1116-2A>C、c.704+1G>C、c.666delCCTTA、c.1258delG、c.424-2A>C、c.1087C>A)为既往报道,我们新发现的突变c.350_351delAT未见相关文献报道。

在这22个基因突变中,4个无义突变;8个移码突变;9个剪接位点突变;只有1个(c.1087C>A, p.H363N)为错义突变。见图6。

3 讨论

本研究中的先证者16岁起病,以频繁的肌阵挛、全面性强直阵挛性癫痫发作为最主要表现,并在病程中出现构音障碍、进行性步态不稳,查体提示明显的共济失调,肾功能检查为正常,脑电图提示较多散在和阵发性的高幅θ波、δ波、尖波、尖慢波。先证者父母为近亲婚配,追溯先证者所在家系上一辈成员没有任何类似患者,临床上考虑为隐性遗传方式的遗传性疾病,进行性肌阵挛癫痫(PME)可能性大。PME是1组以肌阵挛发作、全面性强直阵挛发作及进行性神经系统功能减退(共济失调、认知

表1 SCARB2 基因相关 AMRF 病例的临床和遗传特征

文献	性别	发病年龄/岁						神经影像学	脑电图	肌电图	SCARB2 突变
		肌阵挛	癫痫发作	震颤	共济失调	肌张力障碍	肾功能障碍				
Jin He ^[11]	男:2	21 20	23 20	NR NR	23 23	NR NR	N N	头部 MRI: 轻度小脑萎缩	多灶性棘慢复合波	NR	c. 995-1G>A(hom)
Wo-Tu Tian ^[21]	男:1	19	21	19	20	26	N	头部 MRI: 脑萎缩, 脑室扩大, 白质病变	散发性的全面性棘波放电	CV 减慢; BAEP: 潜伏期延长, Pr-VEP: 潜伏期延长,	c. 1187+5G>T (hom)
Higashiyama, Y ^[13]	女:1 男:1	43 68	58 63	NR 57	43 52	51 62	N N	头部 MRI: 正常	无癫痫放电的 α 背景活动	NR	c. 1385_1390delinsATGCAT-GCACC (hom)
Guerrero-Lopez, R ^[10]	女:1	27	30	22	30	27	N	头部 MRI: 轻度小脑萎缩	轻度减慢的背景波, 无癫痫样放电	NR	c. 1015insT, p. F339FfsX9 (hom)
Zeigler, M ^[24]	男:1 女:1	17 17	17 17	NR NR	16 17	17 NR	N N	头部 MRI: 轻度脑萎缩	发作间期见全面性多棘波和棘慢复合波.	N	c. 1270C>T, p. R424X (hom)
He, M ^[12]	女:2	25 27	25 N	21 27	22 34	NR NR	N N	头部 MRI: 正常	未见异常改变	NR	c. 1270C>T, p. R424X (hom)
Fu, Y. J. ^[8]	男:1 女:1	56 25	NR 20	48 25	51 25	NR NR	NR 肾脏体缩小	SPECT: 小脑低灌注 头部 MRI: 轻度脑萎缩	未见异常改变; 多灶性棘慢复合波	N	c. 1385_1390delinsATGCAT-GCACC, p. G462DfsX34 (hom) c. 361C>T, p. R121X (hom)
Perandones, C ^[16]	女:1	25	25	23	21	25	25	头部 MRI: 明显皮质及皮质下萎缩	全面性棘波	NR	c. 704+1 G>A (hom)
Balreira, A ^[2]	女:2	15 17	NR NR	NR NR	15 17	NR NR	21 21	NR	NR	NR	c. 533G>A, p. W178X (hom)
Dibbens, L. M. ^[6]	男:1	16	20	NR	20	NR	NR	NR	NR	CMAP 及 SNAP 减慢, F 波潜伏期延长, CV 减慢	c. 862 C>T, p. Q288X (com, het) c. 1187+3insT (com, het)
Berkovic, S. F ^[3]	女:2 男:1	29 32 24	26 NR NR	21 25 22	NR 25 26	NR NR NR	9 27 N	头部 MRI: 轻度脑萎缩	弥漫性全面性慢波和继发于肌阵挛的肌肉伪影	NR	c. 435_436insAG p. W146SfsX161 (hom) c. 1239+1G>T (hom) c. 296 delA, p. N991fsX34 (com het) c. 704+5G>A. (com het)
Hopfner, F ^[14]	男:2 女:1	26 25 NR	32 NR 14	NR NR NR	20 31 NR	NR NR NR	26 NR NR	NR NR	NR NR	NR 脱髓鞘病变	c. 111delC, p. I37MfsX7 (hom)
Dibbens, L. M. ^[4, 5, 22]	男:3 女:2	14 15 25 23 26	17 16 NR 23 26	NR NR NR NR NR	17 16 31 24 NR	NR NR NR NR NR	NR NR NR NR NR	NR	发作期的全面性棘波爆发, REM 期的快棘波	CV 减慢, F 波延长, 伴混合性脱髓鞘病变	c. 1116-2A>C (hom) c. 704+1G>C (hom) c. 666delCCTTA, p. Y222X (hom) c. 1258delG, p. E420RfsX5 (hom) c. 424-2A>C (com het) c. 1087C>A, p. H363N (com het)
This study	男:1	16	16	N	17	17	N	头部 MRI: 正常	一些散在的、阵发性的高幅 θ 波、尖波、尖慢波	轻收缩时 MUP 轻度增宽	c. 350_351delAT, p. Y117Cfs*3 (hom)

注: N: 正常; NR: 未报道; MRI: 磁共振成像; SPECT: 单光子发射计算机断层成像术; BAEP: 脑干听觉诱发电位; Pr-VEP: 模式逆转视觉诱发电位; CV: 传导速度; CMAP: 复合运动动作电位; SNAP: 感觉神经动作电位; MUP: 运动单位电位; hom: 纯合子; com het: 复合杂合子。

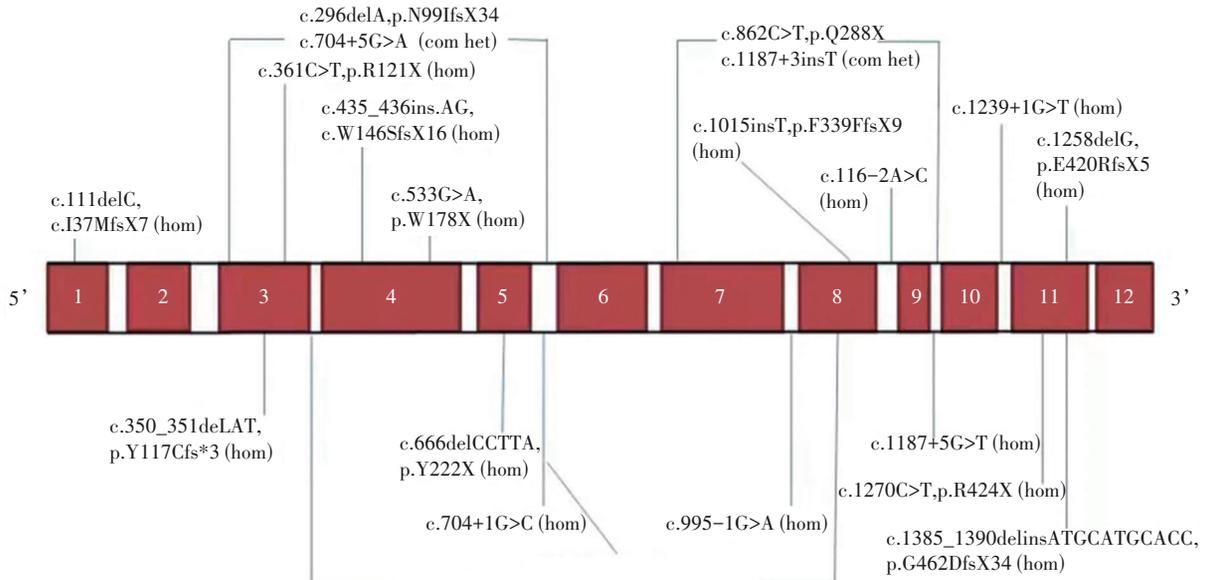


图6 SCARB2基因结构及所有报道的与AMRF相关的突变

功能障碍、不同的局灶性神经功能缺损的体征)为特征的罕见遗传病^[18],是最致残的癫痫形式之一。该组疾病具有很大的遗传异质性及临床变异性,致病基因、发病机制各不相同,起病年龄、首发症状、疾病的发展与预后等也具有很大不同,而且易与其他癫痫综合征或神经退行性疾病相混淆,因此临床诊断及分型并不容易,单纯依靠表型来检测特定基因突变往往具有挑战性。在临床中,建立一种策略来筛查PME病例中的致病基因及对疾病做出准确的分子诊断非常必要。测序是人类生命科学研究领域中的核心技术之一,目前靶向NGS技术作为筛选感兴趣基因组区域的高通量和低成本的1种方法,在遗传学领域得到了广泛的应用。在本研究中,我们也建立了1个包括4 000个神经遗传疾病致病基因小组的芯片,利用靶向NGS技术筛查了该家系中的致病基因,在该家系中发现了1个新的SCARB2纯合突变(c.350_351delAT, p.Y117Cfs*3, NM_005506.3),且在该家系中符合表型及基因型共分离。结合该隐性遗传的PME患者的临床表现,该患者进一步精确诊断为不伴肾衰竭的AMRF。

SCARB2基因定位于4号染色体,共12个外显子,开放读码框编码478个氨基酸^[6]。SCARB2是1个在进化上高度保守的基因,其编码的SCARB2蛋白,即溶酶体完整膜蛋白-222型(lysosomal integral membrane protein type-2, LIMP2)在体内广泛表达^[9]。SCARB2/LIMP2蛋白是一种跨膜蛋白,属于CD36蛋白家族,主要位于溶酶体和核内体中,作为 β -葡萄糖脑苷脂酶(β -glucocerebrosidase, GBA)的分拣受体,负责将GBA从内质网转运至溶酶体中^[2]。SCARB2/LIMP2蛋白包含两个跨膜结构域(TM)和两个跨膜结构域之间的溶酶体腔内结构域(CD36样结构

域)^[6],其中CD36样结构域中包含的1个高度保守的卷曲螺旋结构(氨基酸残基位点:145-288),能与GBA结合^[11]。SCARB2/LIMP2蛋白在小鼠和培养的人源细胞系GBA的溶酶体分选中发挥重要作用,SCARB2基因敲除的小鼠中,该蛋白的缺失可导致鼠大脑中出现异常物质存储,其表型表现为运动障碍、后肢瘫痪、体重减轻和过早死亡^[19];SCARB2基因敲除小鼠表型上还可表现出肾盂输尿管连接处梗阻引起的单侧或双侧肾积水、听力的严重受损及周围神经脱髓鞘病变^[20]。另外有报道,SCARB2基因敲除小鼠中GBA活性的降低可导致了脑中 α -突触蛋白的蓄积,表明SCARB2/LIMP2与PD之间可能存在一定的相关性^[21]。有尸检报告SCARB2基因所致AMRF患者的病理学表现为不同大小的棕色色素在大脑中广泛分布(包括小脑皮质、大脑皮质、基底神经节、黑质、脉络丛),同时免疫组化显示脑和肾组织中SCARB2/LIMP2蛋白水平下降或无表达^[10]。基于目前研究,SCARB2基因突变导致SCARB2/LIMP2蛋白缺陷或功能障碍,被认为是AMRF综合征的主要发病机制^[10]。对于本研究中的患者,我们认为SCARB2基因3号外显子区纯合突变c.350_351delAT(缺失突变),导致氨基酸改变p.Y117Cfs*3(移码突变-3位后终止),SCARB2蛋白翻译提前终止并导致蛋白截断;位于CD36样结构域的突变氨基酸残基可能会扰乱该结构域的核心结构,导致蛋白质产物核心氢键的丢失,无法折叠成正确的空间构象,引起SCARB2/LIMP2蛋白的功能障碍,影响SCARB2/LIMP2和GBA的结合,导致GBA转运障碍,进而致病。

迄今为止,完整描述并归纳SCARB2相关AMRF的文献不多。通过查阅文献,我们总结了与SCARB2基因相关

的AMRF的临床和遗传特征。在28名患者中平均发病年龄(22.0 ± 1.91)岁、平均死亡年龄(32.6 ± 2.37)岁,符合青少年及成年早期发病、早期死亡的疾病特点^[22]。AMRF的主要临床特征是动作性肌阵挛、癫痫发作、共济失调、无认知功能减退、伴或不伴肾衰竭,其中3个主要特征的发病年龄分别为:肌阵挛(25.7 ± 2.37)岁、癫痫(25.9 ± 3.00)岁、共济失调(25.8 ± 2.11)岁;肾功能障碍的严重程度从轻度蛋白尿到肾透析,甚至肾移植。其他罕见的临床表现包括听力损失、脱髓鞘性神经病变及扩张型心肌病^[2, 9, 14]。

在各辅助检查中,28名患者中,14例患者行脑MRI检查,仅5例显示轻度脑萎缩;脑电图示全面性或多灶性棘波、棘慢波、多棘慢波,支持肌阵挛和癫痫发作。肌电图可以提示脱髓鞘的周围神经病变。以上各辅助检查较难为AMRF的诊断提供明确的线索。

对于SCARB2相关AMRF的治疗,即使使用常规剂量的多种药物,抗癫痫治疗也往往不能达到令人满意的效果。

对迄今发现的SCARB2基因突变的资料显示,以上突变的类别与患者的表型之间没有明显的相关性。SCARB2基因突变的主要类型往往是引起基因序列的大量改变,导致基因产物功能不足或丧失。第4外显子中及之前的序列突变的发病年龄为(17.4 ± 1.6)岁,第4号外显子之后的序列突变的发病年龄为(24.1 ± 2.7)岁,第11号外显子序列中突变的平均发病年龄超过45岁(47.5 ± 4.5 岁)。22例突变位点中有8例位于GBA结合区,其中一半合并有肾衰竭,仅有1例(c.1385_1390delinsATGCATG-CACC, G462DfsX34)的突变位点位于TM结构域,且表型为晚发性。因此,可以假设,当突变位于更前沿(靠近5'-末端)和更重要的功能域时,对蛋白产物的功能会产生更大的影响。

通过本研究,我们进一步证实了在对具有明显遗传及临床异质性的隐性遗传疾病进行基因诊断时,利用靶向二代测序可以快速、准确地找到疾病的致病突变,从而做出精确的疾病诊断。SCARB2基因突变导致SCARB2/LIMP2蛋白缺陷或功能丧失,是AMRF的主要发病机制。我们推测,当突变位点位于更靠近5'-末端和更重要的功能域时,对蛋白产物功能的影响会更大。

参 考 文 献

- [1] GUERRERO-LÓPEZ R, GARCÍA-RUIZ PJ, GIRÁLDEZ BG, et al. A new SCARB2 mutation in a patient with progressive myoclonus ataxia without renal failure[J]. *Mov Disord*, 2012, 27(14): 1826-1827.
- [2] HOPFNER F, SCHORMAIR B, KNAUF F, et al. Novel SCARB2 mutation in action myoclonus-renal failure syndrome and evaluation of SCARB2 mutations in isolated AMRF features [J]. *BMC Neurol*, 2011, 11: 134.
- [3] ZHOU XY, WU JJ, SUN YM. An atypical case of early-onset dystonia with a novel missense variant in KMT2B[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 63: 224-226.
- [4] RICHARDS S, AZIZ N, BALE S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. *Genet Med*, 2015, 17(5): 405-424.
- [5] BALREIRA A, GASPAR P, CAIOLA D, et al. A nonsense mutation in the LIMP-2 gene associated with progressive myoclonic epilepsy and nephrotic syndrome[J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(14): 2238-2243.
- [6] BERKOVIC SF, DIBBENS LM, OSHLACK A, et al. Array-based gene discovery with three unrelated subjects shows SCARB2/LIMP-2 deficiency causes myoclonus epilepsy and glomerulosclerosis[J]. *Am J Hum Genet*, 2008, 82(3): 673-684.
- [7] DARDIS A, FILOCAMO M, GROSSI S, et al. Biochemical and molecular findings in a patient with myoclonic epilepsy due to a mistarget of the beta-glucosidase enzyme[J]. *Mol Genet Metab*, 2009, 97(4): 309-311.
- [8] DIBBENS L, SCHWAKE M, SAFTIG P, et al. SCARB2/LIMP2 deficiency in action myoclonus-renal failure syndrome[J]. *Epileptic Disord*, 2016, 18(S2): 63-72.
- [9] DIBBENS LM, KARAKIS I, BAYLY MA, et al. Mutation of SCARB2 in a patient with progressive myoclonus epilepsy and demyelinating peripheral neuropathy[J]. *Arch Neurol*, 2011, 68(6): 812-813.
- [10] FU YJ, AIDA I, TADA M, et al. Progressive myoclonus epilepsy: extraneuronal brown pigment deposition and system neurodegeneration in the brains of Japanese patients with novel SCARB2 mutations[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2014, 40(5): 551-563.
- [11] HE J, LIN H, LI JJ, et al. Identification of a novel homozygous splice-site mutation in SCARB2 that causes progressive myoclonus epilepsy with or without renal failure[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(13): 1575-1583.
- [12] HE M, TANG BS, LI N, et al. Using a combination of whole-exome sequencing and homozygosity mapping to identify a novel mutation of SCARB2[J]. *Clin Genet*, 2014, 86(6): 598-600.
- [13] HIGASHIYAMA Y, DOI H, WAKABAYASHI M, et al. A novel SCARB2 mutation causing late-onset progressive myoclonus epilepsy[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(4): 552-553.
- [14] PERANDONES C, MICHELI FE, PELLENE LA, et al. A case of severe hearing loss in action myoclonus renal failure syndrome resulting from mutation in SCARB2[J]. *Mov Disord*, 2012, 27(9): 1200-1201.
- [15] TIAN WT, LIU XL, XU YQ, et al. Progressive myoclonus epilepsy without renal failure in a Chinese family with a novel mutation in SCARB2 gene and literature review[J]. *Seizure*, 2018, 57: 80-86.
- [16] VADLAMUDI L, VEARS DF, HUGHES A, et al. Action myoclo-

- nus-renal failure syndrome: a cause for worsening tremor in young adults[J]. *Neurology*, 2006, 67(7): 1310-1311.
- [17] ZEIGLER M, MEINER V, NEWMAN JP, et al. A novel SCARB2 mutation in progressive myoclonus epilepsy indicated by reduced β -glucocerebrosidase activity[J]. *J Neurol Sci*, 2014, 339(1-2): 210-213.
- [18] Marseille Consensus Group. Classification of progressive myoclonus epilepsies and related disorders[J]. *Ann Neurol*, 1990, 28(1): 113-116.
- [19] RECZEK D, SCHWAKE M, SCHRÖDER J, et al. LIMP-2 is a receptor for lysosomal mannose-6-phosphate-independent targeting of beta-glucocerebrosidase[J]. *Cell*, 2007, 131(4): 770-783.
- [20] GAMP AC, TANAKA Y, LÜLLMANN-RAUCH R, et al. LIMP-2/LGP85 deficiency causes ureteric pelvic junction obstruction, deafness and peripheral neuropathy in mice[J]. *Hum Mol Genet*, 2003, 12(6): 631-646.
- [21] ROTH AUG M, ZUNKE F, MAZZULLI JR, et al. LIMP-2 expression is critical for β -glucocerebrosidase activity and α -synuclein clearance[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(43): 15573-15578.
- [22] RUBBOLI G, FRANCESCHETTI S, BERKOVIC SF, et al. Clinical and neurophysiologic features of progressive myoclonus epilepsy without renal failure caused by SCARB2 mutations[J]. *Epilepsia*, 2011, 52(12): 2356-2363.

责任编辑:龚学民