

## · 病例报告 ·

## 常染色体显性遗传中间型 Charcot-Marie-Tooth 病 E 型 1 例

徐 敏,何 燕,金 波

南京医科大学附属儿童医院神经内科,江苏 南京 210008

[关键词] 中间型 Charcot-Marie-Tooth 病 E 型;INF2 基因;临床表型

[中图分类号] R711.74

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2021)12-1862-03

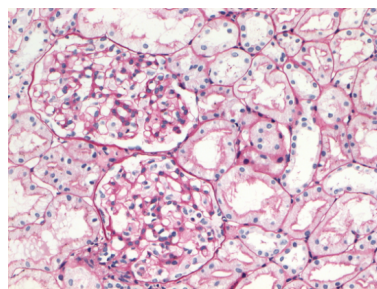
doi:10.7655/NYDXBNS20211226

Charcot-Marie-Tooth (CMT) 是一组遗传和临床异质性的遗传性周围神经病,临床特征为进行性远端肢体肌肉无力和萎缩,导致步态异常及感觉丧失,常伴足部畸形。根据电生理和神经病理,CMT 可分为脱髓鞘、轴突及中间形式 3 大类<sup>[1]</sup>。各亚型除了 CMT 的共性特征外,还可出现各自独立的临床症状。其中常染色体显性遗传中间型 Charcot-Marie-Tooth 病 E 型(Charcot-Marie-Tooth, dominant intermediate E, CMTDIE)为 INF2 基因变异所致,临床以 CMT 和局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)为主要表现。本研究报道 1 例 CMTDIE 患儿的临床和基因型资料,并复习相关文献,以提高临床医师对该病的认识,扩展了 INF2 基因突变谱。

## 1 病例资料

患儿,女,11岁,因“双下肢无力1年半”就诊。患儿1年半前开始出现双下肢无力,步态缓慢,走路容易摔跤,不敢跑跳,爬楼梯费力,不能完全下蹲,下蹲后起立困难,病情逐渐加重。近3个月发现泡沫尿。患儿系 G1P1,足月顺产,病前智力运动发育正常,病后智力无倒退。体格检查:神志清楚,精神反应可,呼吸平,面色正常,双侧眼睑及双下肢无浮肿,颈软,心肺腹查体未见异常,双上肢肌力 V 级,双下肢近端肌力 V 级,双下肢远端肌力 IV 级,双侧足背曲肌力 II 级、跖曲肌力 III 级,肌容积无明显减少,双侧高足弓、跟腱挛缩,双足呈内翻畸形,双侧膝反射、跟腱反射未引出,病理征阴性,双上肢温痛觉正常,双下肢温痛觉减退。辅助检查:尿沉渣:尿蛋白 4+,红细胞计数 82.1 个/ $\mu\text{L}$ (正常值 0~25 个/ $\mu\text{L}$ ),红

细胞形态多形型。尿微量白蛋白 >8 640 mg/L(正常值 0~10 mg/L),尿 IgG 测定 743 mg/L(正常值 0~8 mg/L),尿  $\alpha$  微球蛋白定量 46.5 mg/L(正常值 0~12.5 mg/L),尿蛋白/肌酐 2.2。血生化:肌酶、白蛋白、尿素、肌酐均无异常。视、听觉诱发电位未见异常。头颅及全脊髓 MRI 未见异常。肌电图:受检运动神经复合肌肉动作电位(CMAP)波幅均降低或未引出伴远端潜伏期延长、运动神经传导速度(MCV)明显减慢,右侧正中、尺运动神经 F 波最短潜伏期延长或未引出,双侧胫神经 H 反射未引出,所检感觉神经感觉动作电位(SNAP)波幅均未引出,提示多发性周围神经源性损害肌电改变(主要累及感觉、运动神经脱髓鞘,伴轴索损害,双下肢显著)。双肾 B 超未见异常。肾活检病理提示肾小球轻度系膜增生性改变(图 1)。



患儿 INF2 基因 c.314T&gt;A 错义突变,父母为野生型。

图1 肾小球系膜细胞及基质弥漫性轻度增生(PAS 染色,×200)

为明确诊断,经患儿监护人知情同意,采集患儿及其父母外周血标本各 2 mL,送至北京迈基诺医学检验所进行全外显子检测,并采用 Sanger 测序法进行位点验证及家系验证。基因测序结果提示:INF2 基因存在 c.314T>A 杂合变异(图 2),患儿为新

生变异,父母均无异常,符合常染色体显性遗传规律。该位点既往未见报道,根据美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)指南,评级为致病性变异。本研究已通过南京医科大学附属儿童医院伦理委员会批准。结合患儿临床症状及其他辅助检查,最终诊断为 CMTDIE。

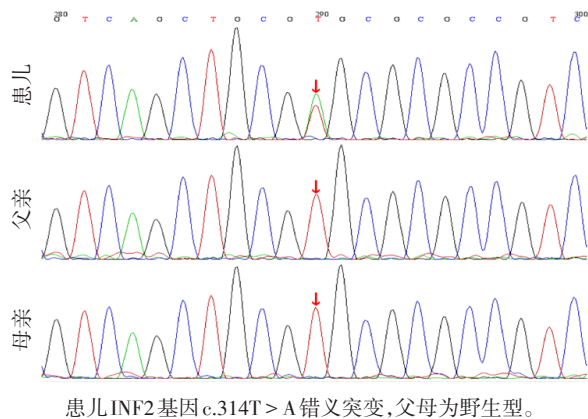


图2 基因测序结果

## 2 讨 论

CMT 现有的分类比较复杂,涉及临床、电生理、基因及遗传方式等多种因素,Yum 等<sup>[2]</sup>研究认为目前对 CMT 的分类的术语有部分重叠和混淆,Vallat 等<sup>[3]</sup>也提出新的分类方式的建议。简单概括来说,根据神经电生理特征,以正中神经的神经传导速度(motor nerve conduction velocity in the median nerve, mMNCV)为参考,mMNCV<38 m/s 是脱髓鞘形式的特征(CMT1 表型),mMNCV>38 m/s 是轴突形式的特征(CMT2 表型),而 mMNCV 介于 25~45 m/s 之间者兼有脱髓鞘和轴突特征的中间形式,即为中间型 CMT。中间型 CMT 可通过常染色体显性(AD)和常染色体隐性(AR)方式遗传,AD 遗传的中间型 CMT 再依据不同的致病基因分为 CMTDI(A~F),CMTDIE 即为 INF2 基因变异所致。本研究中患儿运动神经和感觉神经动作电位波幅及传导速度均下降,其中 mMNCV 为 25.1 m/s,符合 CMT 中间型的神经电生理特征。

INF2 基因编码的 INF2 蛋白是成蛋白(Formin)家族成员之一,它是一种重要的肌动蛋白成核因子,INF2 可独特地同时促进肌动蛋白的聚合和解聚,在维持细胞骨架正常结构与功能方面发挥重要作用<sup>[4]</sup>。INF2 基因在周围神经的雪旺细胞和肾脏的足细胞高度表达,INF2 基因变异后,雪旺细胞和足细胞的肌动蛋白形成和功能异常,从而导致神经的

脱髓鞘病变和肾小球滤过功能障碍<sup>[5]</sup>。目前已报道的突变多位于第 2、3、4 外显子,参与编码 INF2 蛋白的 Diaphanous 抑制结构域(diaphanous inhibitory domain, DID),该结构域是其重要的功能调控区。因此,目前关于致病机制的研究也主要集中于 DID 结构域<sup>[5-7]</sup>。

INF2 基因变异可引起孤立的 FSGS 或 CMTDIE 合并 FSGS(CMTDIE-FSGS)。据报道,孤立的 FSGS 患者中 INF2 基因变异占 9%~17%<sup>[8]</sup>,而在 CMTDIE-FSGS 患者中可高达 75%<sup>[9]</sup>。临床表现方面,除了肌无力和萎缩、感觉减退、步态异常、高足弓等 CMT 的共性特征外,CMTDIE 还可出现听力下降、智力障碍、中枢神经系统受累,如白质脱髓鞘、脑室系统扩张甚至脑积水等表现<sup>[10-13]</sup>。CMT 的症状通常在 FSGS 症状之前出现,因此建议对 CMT 患者进行蛋白尿筛查,以利于肾脏病变的早期发现及干预<sup>[14]</sup>。与孤立的 FSGS 相比,在合并 CMT 的患者中,肾脏疾病的表型更为严重,从发现蛋白尿进展为终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)的速度更快(平均 5 年)<sup>[12]</sup>。既往文献报道 CMTDIE 合并肾病的病理均为 FSGS,而本研究中患儿肾活检病理提示肾小球轻度系膜增生性改变,并非典型的 FSGS 改变,推测可能与取材部位或肾活检的时机较早有关,随着病程的进展很可能出现典型的 FSGS 病理改变。

目前已报道的与 CMTDIE-FSGS 相关的 INF2 基因变异有 20 余种,其中以错义突变最为多见,未发现明显热点突变。虽然研究逐渐增多,但基因型与表型的相关性尚不明确,之前认为 INF2 中的外显子 4 主要与孤立的 FSGS 相关,但外显子 2 和 3 变异与 CMT-FSGS 密切相关。2015 年 Jin 等<sup>[11]</sup>报道同为 INF2 基因 c.451T>C 变异,先证者表现为 CMTDIE-FSGS,其母亲及 2 个姐姐则为孤立性 FSGS。2019 年的一项研究报道一家系 4 例患者同为 c.271T>C 变异,报道时平均年龄 51 岁(26~87 岁),4 例患者均表现为缓慢进展的 CMTDIE,而肾小球功能障碍轻微,其中 3 例蛋白尿轻度升高,另外 1 例完全正常,同时证明了 INF2 基因也可能引起孤立的 CMTDIE,不一定合并肾脏受累<sup>[15]</sup>。这一现象提醒我们 INF2 基因变异检测不应该仅限于神经病变和肾脏疾病同时出现的病例,对孤立的 CMT 也要提高警惕以免漏诊。以上研究发现即使同一家系的相同变异,临床表型也不尽相同,表型-基因型相关性需要进一步研究。本研究中患儿 INF2 基因 c.314T>A 错义突变,为新生变异,符合常染色体显性遗传规律。查询人

类基因突变数据库(HGMD),同一位置 c.314T>G 已有报道,但 c.314T>A 目前无收录,查询 Pubmed 数据库也未见报道。该变异位点经 ACMG 评级为致病性变异,本研究进一步扩大了 INF2 基因的突变谱。

目前 CMT 各亚型均无有效的治疗方法, CMTDIE 也以对症治疗为主,对于运动功能倒退予及时康复训练;足部畸形必要时外科矫正手术;对于肾脏病变,定期的血液或腹膜透析;ESRD 患者可行肾移植治疗。虽然缺乏特效的治疗手段,早期明确诊断也有助于家庭再生育的遗传咨询和产前诊断。

#### [参考文献]

- [1] LIU L, ZHANG R. Intermediate Charcot-Marie-Tooth disease[J]. *Neurosci Bull*, 2014, 30(6):999-1009
- [2] YUM S W, ZHANG J, MO K, et al. A novel recessive Nefl mutation causes a severe, early-onset axonal neuropathy [J]. *Ann Neurol*, 2009, 66(6):759-770
- [3] VALLAT J M, MATHIS S, FUNALOT B. The various Charcot-Marie-Tooth diseases [J]. *Curr Opin Neurol*, 2013, 26(5):473-480
- [4] LABAT-DE-HOZ L, ALONSO M A. The formin INF2 in disease: progress from 10 years of research [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(22):4581-4600
- [5] MATHIS S, FUNALOT B, BOYER O, et al. Neuropathologic characterization of INF2-related Charcot-Marie-Tooth disease: evidence for a Schwann cell actinopathy [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2014, 73(3):223-233
- [6] PARK H J, KIM H J, HONG Y B, et al. A novel INF2 mutation in a Korean family with autosomal dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth disease and focal segmental glomerulosclerosis [J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2014, 19(2):175-179
- [7] TOYOTA K, OGINO D, HAYASHI M, et al. INF2 mutations in Charcot-Marie-Tooth disease complicated with focal segmental glomerulosclerosis [J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2013, 18(1):97-98
- [8] BOYER O, BENOIT G, GRIBOUVAL O, et al. Mutations in INF2 are a major cause of autosomal dominant focal segmental glomerulosclerosis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(2):239-245
- [9] BOYER O, NEVO F, PLAISIER E, et al. INF2 mutations in Charcot-Marie-Tooth disease with glomerulopathy [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(25):2377-2388
- [10] ROOS A, WEIS J, KORINTHENBERG R, et al. Inverted formin 2-related Charcot-Marie-Tooth disease: extension of the mutational spectrum and pathological findings in Schwann cells and axons [J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2015, 20(1):52-59
- [11] JIN S, WANG W, WANG R, et al. INF2 mutations associated with dominant inherited intermediate Charcot-Marie-Tooth neuropathy with focal segmental glomerulosclerosis in two Chinese patients [J]. *Clin Neuropathol*, 2015, 34(5):275-281
- [12] MADEMAN I, DECONINCK T, DINOPOULOS A, et al. De novo INF2 mutations expand the genetic spectrum of hereditary neuropathy with glomerulopathy [J]. *Neurology*, 2013, 81(22):1953-1958
- [13] RODRIGUEZ P Q, LOHKAMP B, CELSI G, et al. Novel INF2 mutation p.L77P in a family with glomerulopathy and Charcot-Marie-Tooth neuropathy [J]. *Pediatr Nephrol*, 2013, 28(2):339-343
- [14] DE RECHTER S, DE WAELE L, LEVTCHENKO E, et al. Charcot-Marie-Tooth: are you testing for proteinuria? [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2015, 19(1):1-5
- [15] ECHANIZ-LAGUNA A, LATOUR P. A cryptic splicing mutation in the INF2 gene causing Charcot-Marie-Tooth disease with minimal glomerular dysfunction [J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2019, 24(1):120-124

[收稿日期] 2021-07-30