

脂肪酸羟化酶相关性神经变性病四例临床表型及基因突变分析

黄啸君 刘晓黎 王田 沈隽逸 陈生弟 唐维国 曹立

【摘要】 目的 报道4例脂肪酸羟化酶相关性神经变性病患者,并复习相关文献,总结该病临床表型和基因突变特点。**方法** 收集4例脂肪酸羟化酶相关性神经变性病患者临床资料和家系资料,标准酚氯仿法提取患者及其父母基因组DNA并行Sanger测序。**结果** 4例患者中3例(例2、例3和例4)具有典型脂肪酸羟化酶相关性神经变性病表现,1例(例1)表现为非典型。*FA2H*基因检测显示,4例患者均存在*FA2H*基因突变,其中例1为复合杂合突变 c.461G>A(p.Arg154His)和 c.794T>G(p.Phe265Cys);例2仅发现1种已报道的杂合突变 c.703C>T(p.Arg235Cys),进一步对例2及其母进行单核苷酸多态性检测,亦未发现缺失突变;例3为杂合突变 c.688G>A(p.Glu230Lys)和插入突变 c.172_173insGGCCAGGAC(p.Ile58ArgfsX47);例4为复合杂合突变 c.688G>A(p.Glu230Lys)、c.968C>A(p.Pro323Gln)和 c.976G>A(p.Gly326Asp),其父为 c.688G>A(p.Glu230Lys)突变携带者,其母为 c.968C>A(p.Pro323Gln)和 c.976G>A(p.Gly326Asp)突变携带者。根据美国医学遗传学和基因组学会标准,例1的*FA2H*基因杂合突变 c.461G>A(p.Arg154His)为“可能致病”、c.794T>G(p.Phe265Cys)为“可能致病”;例2的*FA2H*基因杂合突变 c.703C>T(p.Arg235Cys)为“可能致病”;例3的*FA2H*基因杂合突变 c.688G>A(p.Glu230Lys)为“致病”、插入突变 c.172_173insGGCCAGGAC(p.Ile58ArgfsX47)为“致病”;例4的*FA2H*基因杂合突变 c.688G>A(p.Glu230Lys)为“致病”、c.968C>A(p.Pro323Gln)为“致病”、c.976G>A(p.Gly326Asp)为“可能致病”。**结论** 脂肪酸羟化酶相关性神经变性病具有高度临床和遗传异质性,痉挛性截瘫是最主要的临床表现,对于复杂型常染色体隐性遗传性遗传性痉挛性截瘫,尤其合并构音障碍、智力减退、脑白质病变和小脑萎缩等临床特征的患者,应考虑*FA2H*基因突变导致的脂肪酸羟化酶相关性神经变性病。

【关键词】 神经变性疾病; 脂肪酸类; 混合功能氧化酶类; 表型; 基因; 突变

Clinical phenotype and genetic mutation of fatty acid hydroxylase - associated neurodegeneration: analysis of four cases

HUANG Xiao-jun¹, LIU Xiao-li², WANG Tian², SHEN Jun-yi², CHEN Sheng-di², TANG Wei-guo³, CAO Li²

¹Department of Neurology, North Department of Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201801, China

²Department of Neurology and Institute of Neurology, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China

³Department of Neurology, Zhoushan Hospital, Zhoushan 316021, Zhejiang, China

Corresponding author: CAO Li (Email: caoli2000@yeah.net)

【Abstract】 Objective To report 4 cases of fatty acid hydroxylase-associated neurodegeneration (FAHN) and to summarize the clinical and genetic characteristics of FAHN by literatures review.

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2017.07.010

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81571086);国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81600978);上海交通大学医学院高峰高原计划(项目编号:20161401);上海交通大学“医工交叉研究基金”资助项目(项目编号:YG2016MS64);浙江省科学技术厅2014年度公益性技术应用研究计划项目(项目编号:2014C33132)

作者单位:201801 上海交通大学医学院附属瑞金医院北院神经内科(黄啸君);200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科 上海交通大学医学院神经病学研究所(刘晓黎,王田,沈隽逸,陈生弟,曹立);316021 浙江省舟山医院神经内科(唐维国)

通讯作者:曹立(Email:caoli2000@yeah.net)

Methods Four cases of FAHN patients' clinical and family data were collected in detail. The gDNA of patients and their parents were extracted from peripheral blood. *FA2H* gene was conducted and followed by Sanger sequencing. **Results** Among the 4 cases, 3 cases (Case 2, Case 3, Case 4) presented typical manifestations of FAHN while the other (Case 1) was atypical. Genetic sequencing showed *FA2H* gene mutation in all affected patients. Compound heterozygous mutation c.461G > A (p.Arg154His) and c.794T > G (p.Phe265Cys) were seen in Case 1. In Case 2, only one documented heterozygous mutation c.703C > T (p.Arg235Cys) was found, and deficit mutation was not found in single nucleotide polymorphism (SNP) chip test of the patient and her mother. Compound heterozygous mutation c.688G > A (p.Glu230Lys) and insertion mutation c.172_173insGGCCAGGAC (p.Ile58ArgfsX47) were presented in Case 3. In Case 4, compound heterozygous mutation c.688G > A (p.Glu230Lys), c.968C > A (p.Pro323Gln) and c.976G > A (p.Gly326Asp) were seen, while his father was the carrier of c.688G > A (p.Glu230Lys) mutation and his mother was the carrier of c.968C > A (p.Pro323Gln) and c.976G > A (p.Gly326Asp) mutation. According to the standard of American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), c.461G > A (p.Arg154His) and c.794T > G (p.Phe265Cys) in Case 1, and c.703C > T (p.Arg235Cys) in Case 2 were considered as "likely pathogenic", while *FA2H* gene compound heterozygous mutation c.688G > A (p.Glu230Lys), insertion mutation c.172_173insGGCCAGGAC (p.Ile58ArgfsX47) in Case 3 was as "pathogenic", and in Case 4, the *FA2H* gene mutation c.688G > A (p.Glu230Lys) and c.968C > A (p.Pro323Gln) were "pathogenic" and c.976G > A (p.Gly326Asp) was "likely pathogenic". **Conclusions** FAHN has highly clinical and genetic heterogeneity in which spastic paraplegia is the main clinical presentation. In typing diagnosis for patients with autosomal recessive hereditary spastic paraplegia (HSP), especially combined with dyslalia, dysnoesia, and clinical features of white matter lesion and cerebellar atrophy, *FA2H* gene mutation-induced FAHN should be considered.

【Key words】 Neurodegenerative diseases; Fatty acids; Mixed function oxygenases; Phenotype; Genes; Mutation

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81571086), the National Natural Science Foundation of China for Young Scientists (No. 81600978), Shanghai Jiaotong University School of Medicine Peak and Plateau Program (No. 20161401), Crossing Program between Medicine and Industry supported by Shanghai Jiaotong University (No. YG2016MS64), and Non-Profit Technical Application Plan Project of Science Technology Department of Zhejiang Province, China in the Year 2014 (No. 2014C33132).

FA2H 基因突变与脑白质营养不良、遗传性痉挛性截瘫 35 型 (SPG35 型) 和脑组织铁沉积性神经变性病 (NBIA) 均相关^[1-3]。该基因突变导致的脑组织铁沉积性神经变性病亚型占有脑组织铁沉积性神经变性病的比例较低 (<1%), 临床表现具有一定特异性, 典型表现为痉挛性截瘫、小脑共济失调、认知功能障碍、癫痫发作等。*FA2H* 基因突变导致的临床表型存在相互重叠, 故将上述 3 种临床表型统称为脂肪酸羟化酶相关性神经变性病 [FAHN, 在线人类孟德尔遗传数据库 (OMIM) 编号: 611026]^[1]。本研究报道 4 例脂肪酸羟化酶相关性神经变性病患者, 并复习相关文献, 总结该病临床表型和基因突变特点。

对象与方法

一、研究对象

研究对象均来自 2012 年 1 月-2017 年 1 月上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科拟诊脂肪酸羟化酶相关性神经变性病患者, 诊断依据临床表

型, 其中表现为痉挛性截瘫表型的患者, 参照 Harding 诊断标准^[4]; 共 4 例, 男性 3 例, 女性 1 例; 年龄 5~50 岁, 平均 28 岁。以及 4 例患者父母共 7 例 (例 2 父亲已死亡), 男性 3 例, 女性 4 例; 年龄 30~78 岁, 平均 56.14 岁; 均无相似临床症状, 否认近亲婚配。本研究经上海交通大学医学院附属瑞金医院道德伦理委员会审核批准, 所有患者及其家属均知情同意并签署知情同意书。

二、研究方法

1. 一般资料收集 采集 4 例患者的家系资料、临床病史, 以及神经系统查体、影像学检查等。

2. 标本收集与基因组 DNA 提取 采集 4 例患者及其父母外周静脉血各 5 ml, 予乙二胺四乙酸 (EDTA) 抗凝管 (美国 BD 公司) 抗凝。采用标准酚氯仿法提取患者及其父母基因组 DNA, 紫外分光光度计 (美国 Bio-Rad 公司) 于 260 和 280 nm 波长处定量测定基因组 DNA。

3. Sanger 测序 (1) 聚合酶链反应 (PCR): 根据 *FA2H* 基因外显子进行 PCR 扩增, 参照 *FA2H* 基因第

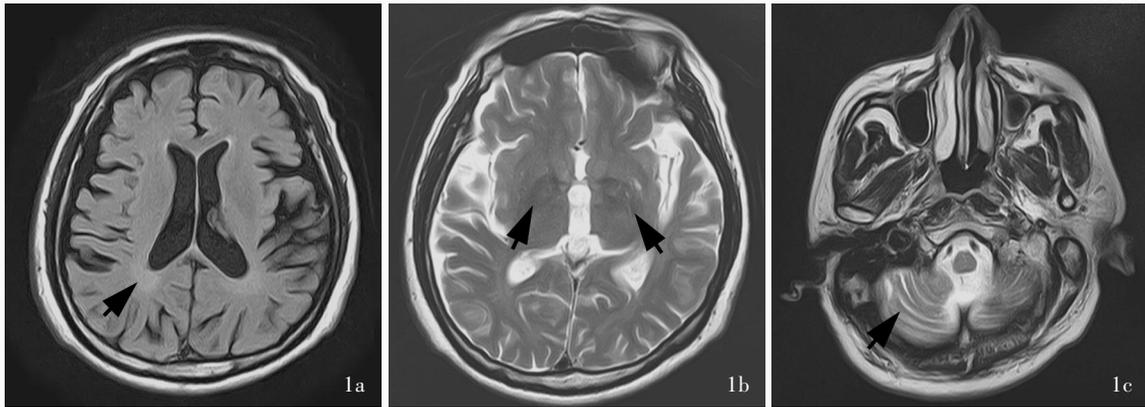


图1 例1头部MRI检查所见 1a 横断面FLAIR成像显示,双侧侧脑室旁稍高信号影(箭头所示),提示脑白质病变 1b 横断面T₂WI显示,双侧基底节区铁离子沉积(箭头所示) 1c 横断面 T₂WI显示,小脑脑沟轻度增宽(箭头所示)

Figure 1 Head MRI findings in Case 1 Axial FLAIR showed bilateral paracels high-intensity signal, suggesting lesion in white matter of the brain (arrow indicates, Panel 1a). Axial T₂WI revealed ferrum deposit in bilateral basal ganglia regions (arrows indicate, Panel 1b). Axia T₂WI indicated cerebellar sulcus slightly broaden (arrow indicates, Panel 1c).

1~7外显子及其侧翼序列设计引物,由英潍捷基(上海)贸易有限公司合成,正向引物序列为FA2H-1F:5'-GGTATGCAAATGAGCAGGTG-3'、FA2H-2F:5'-CTTGACCTCCCAAAGTGCTG-3'、FA2H-3F:5'-CCTGCCGATTTAGCACCTC-3'、FA2H-4F:5'-GGCTGAGGCAGAAGAGTCAC-3'、FA2H-5F:5'-AAGGACCCAGCAGTATGG-3'、FA2H-6F:5'-ACCAAAGGTGCCAAGCCTAC-3'、FA2H-7F:5'-GCTGGGGACAATAAAAGACAC-3',反向引物序列为FA2H-1R:5'-GAGAGAGGAAGGAGGGGTTG-3'、FA2H-2R:5'-TGGACACCTGCTTCTCCTTC-3'、FA2H-3R:5'-ATGTTCCCTCCCTCCCTGAC-3'、FA2H-4R:5'-TTTCTGCTGATGTGTTGTTGG-3'、FA2H-5R:5'-AAAGGTGATGCGTAAACAAGG-3'、FA2H-6R:5'-GTCTGCACCAGGGAAAGAG-3'、FA2H-7R:5'-TGGATGTGACCCTCCTACC-3'。PCR反应体系共25 μl,依次加入dNTPs 2.50 mmol、2×GC缓冲液 I 12.50 μl、各引物序列5 pmol、模板DNA 100 ng以及r-Taq 1 U,再加水补充至25 μl;反应条件为95℃预变性5 min,95℃90 s、62℃1 min、72℃2 min,共循环35次,72℃延伸10 min。(2)Sanger测序:PCR扩增产物采用DNAStar软件包中SeqMan软件(美国DNAStar公司)进行比对。例2及其母(其父已死亡,未能采集标本)基因组DNA采用Illumina Human Ommi Zhonghua-8 Bead Chips全基因组分型芯片(美国Illumina公司)进行单核苷酸多态性(SNP)检测。对检出的FA2H基因突变,根据美国医学遗传学和基因组学会(ACMG)标准^[5]进行致病性判定。

结 果

4例患者临床表现符合脂肪酸羟化酶相关性神经变性病,经基因检测确定存在FA2H基因突变。

一、临床特征

例1 男性,50岁,因进行性行走困难16年,于2014年6月5日至我院神经科门诊就诊。患者16年前(34岁时)无明显诱因开始出现行走不稳,逐渐进展为双下肢乏力,伴僵硬感,进行性加重,同时伴言语欠流利,但无明显饮水呛咳,上肢活动自如,精细动作尚可准确完成,无肢体抽搐、记忆力减退;3年前开始出现排尿控制障碍。患者生长发育里程碑与同龄正常人无明显差异,智力发育可。父母无相似临床症状或其他神经系统疾病,否认近亲婚配。门诊神经系统检查:神志清楚,语言欠流利;双侧瞳孔等大、等圆,直径约3 mm,对光反射灵敏;双侧鼻唇沟对称,伸舌居中;双下肢髂腰肌肌力4级、股四头肌5级、胫前肌5级、腓肠肌5级,双侧外展肌肌力4级、内收肌5级,双下肢肌张力略增高;剪刀步态;双侧快复轮替动作笨拙,指鼻试验和跟-膝-胫试验尚可,Romberg征阳性;双上肢腱反射正常、双下肢膝反射和踝反射增强、双侧踝阵挛减弱,双侧病理征阳性。影像学检查:头部MRI显示轻度小脑萎缩,胼胝体无明显萎缩,双侧侧脑室角白质变性,双侧基底节区铁离子沉积(图1)。

例2 女性,22岁,因进行性行走困难19年,发作性意识丧失伴肢体抽搐3年,于2012年9月5日至我院神经科门诊就诊。患者19年前(3岁时)开

始出现行走困难,伴下肢僵硬感,进行性加重,随后出现智力减退;小学 3 年级(10 岁)时辍学,随后逐渐出现双手动作笨拙、言语模糊,但无吞咽困难和饮水呛咳;19 岁时出现癫痫发作,一直服用丙戊酸钠至今;目前已丧失独立行走能力,大小便控制障碍。患者出生至学龄前生长发育无明显异常。父母无相似临床症状或其他神经系统疾病,否认近亲婚配。门诊神经系统检查:神志清楚,语言欠流利;双侧瞳孔等大、等圆,直径约 3 mm,对光反射灵敏;双侧鼻唇沟对称,伸舌居中;双上肢肌力 5 级、双下肢 3 级,四肢肌张力增高;双侧快复轮替动作笨拙,步态检查不能完成;双上肢腱反射增强、双下肢膝反射强阳性和踝反射增强、踝阵挛减弱,双侧病理征阳性。头部 MRI 显示脑白质病变。

例 3 男性,5 岁,主因进行性行走困难 2 年,于 2016 年 4 月 13 日至我院神经科门诊就诊。患儿 2 年前(3 岁时)开始出现行走困难,行走时双腿内收,进行性加重,伴语速减慢,双上肢无明显活动异常。患儿生长发育与同龄正常儿童无明显差异,智力发育可。父母无相似症状或其他神经系统疾病,否认近亲婚配。门诊神经系统检查:神志清楚,语速缓慢;双侧瞳孔等大、等圆,直径约 3 mm,对光反射灵敏;双侧鼻唇沟对称,伸舌居中;双上肢肌力 5 级、双下肢 4 级,双下肢内收肌力 5 级、外展肌力 3 级,四肢肌张力增高;呈剪刀步态;双侧指鼻试验尚可, Romberg 征阴性;双上肢腱反射正常,双下肢膝反射和踝反射增强、双侧踝阵挛减弱,双侧病理征阳性。头部 MRI 显示双侧侧脑室后角旁脑白质病变,小脑延髓池轻度增宽。

例 4 男性,35 岁,主因进行性行走困难 31 年,发声困难、饮水呛咳 19 年,发作性意识丧失伴肢体抽搐 10 年,于 2012 年 6 月 15 日至我院神经科门诊就诊。患者 31 年前(4 岁时)出现双侧足背屈困难,行走时足尖着地,长时间行走后双侧膝关节疼痛,进行性加重;5 岁时出现行走困难,伴左足不自主内翻,进行性加重;6 岁时出现握笔姿势异常,表现为内旋,书写尚工整;8 岁(小学 1 年级)时学习成绩尚可,但发声低、书写慢;9 岁(小学 2 年级下半学期,留级 1 年)学习成绩落后,行走姿势异常进一步加重,双侧膝关节不能弯曲;12 岁(小学 5 年级时)右足不自主内翻,不能独立行走,行矫形术;小学毕业后辍学;16 岁时不能行走并出现发声困难、饮水呛咳;20 岁时双手呈握拳姿势,语速明显减慢,需使用

轮椅;25 岁时曾出现一次午睡后一侧肢体和口角不自主抽搐,眼球向同侧凝视伴意识丧失,持续 5 min 后好转,此后反复出现类似发作,持续 30 min 以上,服用丙戊酸钠后症状控制欠佳,进行性加重,逐渐出现言语困难,只能讲单字,保持坐位困难,大小便失禁;28 岁时完全不能言语,仅能点头示意,此后逐渐出现头颈部无力,头向后仰或偏向左侧,仅能眨眼示意;30 岁时反应迟钝,呼之反应差;32 岁后抽搐发作逐渐减少,自行停用丙戊酸钠,家人诉其肢体僵硬感较前略有好转。患者父母无相似症状或其他神经系统疾病,否认近亲婚配;其妹 5 岁时开始出现相似临床症状。门诊体格检查:神志清楚,言语不能,反应迟钝,计算力和定向力差;双侧瞳孔等大、等圆,直径约为 4 mm,直接和间接对光反应灵敏,余脑神经检查不配合;四肢肌肉极度萎缩,肌力 0 级,双上肢关节屈曲挛缩,双下肢肌张力降低;行走不能;四肢腱反射未引出,双侧病理征阴性。头部 MRI 显示,大脑皮质、胼胝体和小脑萎缩,伴脑白质营养不良和基底节区 T₂WI 低信号。

二、基因检测

FA2H 基因检测显示,4 例患者均存在 *FA2H* 基因突变,例 1 为复合杂合突变 c.461G > A (p.Arg154His) 和 c.794T > G (p.Phe265Cys, 图 2), 此 2 种突变在家系中出现共分离现象;例 2 仅发现 1 种已报道的杂合突变 c.703C > T (p.Arg235Cys, 图 3), 其母未携带该突变,进一步对例 2 及其母进行单核苷酸多态性检测,亦未发现 *FA2H* 基因缺失突变;例 3 为杂合突变 c.688G > A (p.Glu230Lys) 和插入突变 c.172_173insGGGCCAGGAC (p.Ile58ArgfsX47, 图 4), 此 2 种突变在家系中出现共分离现象;例 4 为复合杂合突变 c.688G > A (p.Glu230Lys)、c.968C > A (p.Pro323Gln) 和 c.976G > A (p.Gly326Asp, 图 5), 其父为 c.688G > A (p.Glu230Lys) 突变携带者,其母为 c.968C > A (p.Pro323Gln) 和 c.976G > A (p.Gly326Asp) 突变携带者。根据美国医学遗传学和基因组学会标准^[5]进行致病性突变判定,例 1 的 *FA2H* 基因杂合突变 c.461G > A (p.Arg154His) 为“可能致病”、c.794T > G (p.Phe265Cys) 为“可能致病”;例 2 的 *FA2H* 基因杂合突变 c.703C > T (p.Arg235Cys) 为“可能致病”;例 3 的 *FA2H* 基因杂合突变 c.688G > A (p.Glu230Lys) 为“致病”、插入突变 c.172_173insGGGCCAGGAC (p.Ile58ArgfsX47) 为“致病”;例 4 的 *FA2H* 基因杂合突变 c.688G > A (p.

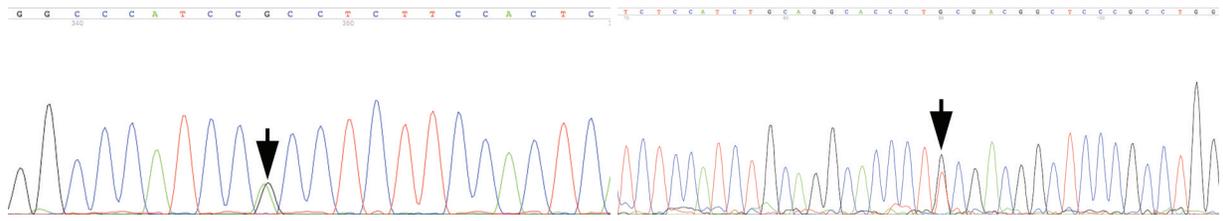


图 2 例 1 Sanger 测序显示, *FA2H* 基因存在复合杂合突变 c.461G > A (p.Arg154His, 箭头所示, 左图) 和 c.794T > G (p.Phe265Cys, 箭头所示, 右图)

Figure 2 Sanger sequencing in Case 1 showed *FA2H* gene compound heterozygous mutation c.461G > A (p.Arg154His, arrow indicates, left panel) and c.794T > G (p.Phe265Cys, arrow indicates, right panel).

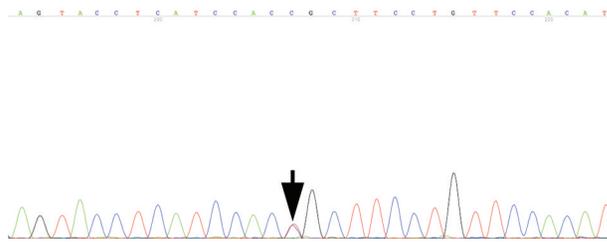


图 3 例 2 Sanger 测序显示, *FA2H* 基因存在杂合突变 c.703C > T (p.Arg235Cys, 箭头所示)

Figure 3 Sanger sequencing in Case 2 showed *FA2H* gene heterozygous mutation c.703C > T (p.Arg235Cys, arrow indicates).

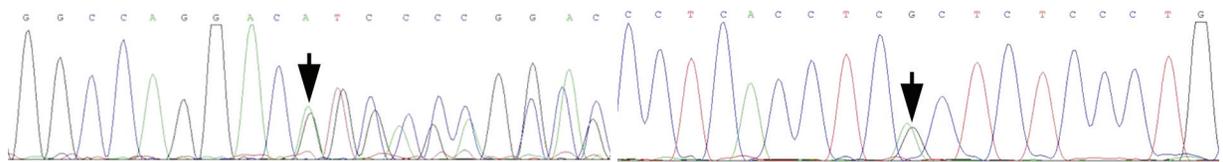


图 4 例 3 Sanger 测序显示, *FA2H* 基因存在杂合突变 c.688G > A (p.Glu230Lys, 箭头所示, 左图) 和插入突变 c.172_173insGGGCCAGGAC (p.Ile58ArgfsX47, 箭头所示, 右图)

Figure 4 Sanger sequencing in Case 3 showed *FA2H* gene compound heterozygous mutation c.688G > A (p.Glu230Lys, arrow indicates, left panel) and insertion mutation c.172_173insGGGCCAGGAC (p.Ile58ArgfsX47, arrow indicates, right panel).

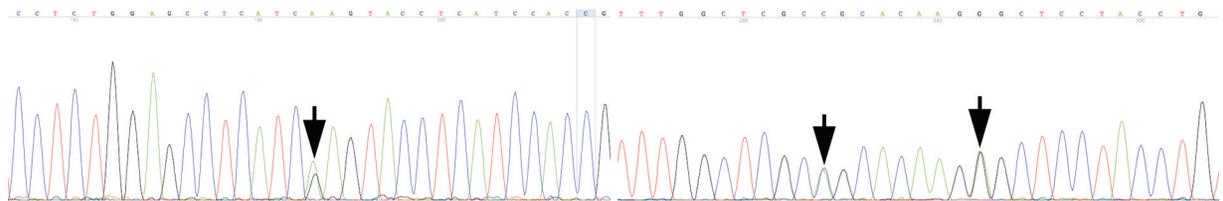


图 5 例 4 Sanger 测序显示, *FA2H* 基因存在复合杂合突变 c.688G > A (p.Glu230Lys, 箭头所示, 左图)、c.968C > A (p.Pro323Gln, 箭头所示, 右图) 和 c.976G > A (p.Gly326Asp, 箭头所示, 右图)

Figure 5 Sanger sequencing in Case 4 showed *FA2H* gene compound heterozygous mutation c.688G > A (p.Glu230Lys, arrow indicates, left panel), c.968C > A (p.Pro323Gln, arrow indicates, right panel) and c.976G > A (p.Gly326Asp, arrow indicates, right panel).

Glu230Lys) 为“致病”、c.968C > A (p.Pro323Gln) 为“致病”、c.976G > A (p.Gly326Asp) 为“可能致病”。

讨 论

本研究报道 4 例 *FA2H* 基因突变导致的脂肪酸羟化酶相关性神经变性病患者。*FA2H* 基因编码 FA2H 蛋白, 包含 372 个氨基酸, 主要作用是催化脂肪酸 N-酰基链羟化。FA2H 蛋白是神经酰胺前体, 是髓鞘形成关键成分^[6]。由于磷脂半乳糖脂肪酸在髓鞘脂肪成分中占 1/3^[7], 因此, FA2H 蛋白对维持髓鞘稳定性具有重要作用。FA2H 基因突变导致

FA2H 蛋白失活引起羟化作用缺失而影响正常髓鞘形成。异常的髓鞘形成可能促使神经元功能障碍和凋亡。FA2H 基因突变曾被认为与脑白质病^[2]、SPG35 型^[3]以及脑组织铁沉积神经变性病相关^[1]。由于此 3 种亚型临床表现存在重叠, 故统称为脂肪酸羟化酶相关性神经变性病^[8], 表现为痉挛性截瘫、肌张力障碍、癫痫发作、视神经萎缩、智力减退、小脑萎缩、脑白质病变和脑组织铁离子沉积等。目前全球仅有 56 例报道^[2-3, 8-19]。

本研究 4 例患者均于幼年时期出现痉挛性截瘫, 而总结已报道的脂肪酸羟化酶相关性神经变性

病病例,所有患者均存在痉挛性步态,且为首发症状,因此痉挛性截瘫是脂肪酸羟化酶相关性神经变性病最常见和最突出的亚型,既往将 *FA2H* 基因突变导致的痉挛性截瘫定义为 SPG35 型,系复杂型遗传性痉挛性截瘫,常合并肌张力障碍、共济失调、构音障碍、智力减退和癫痫发作等临床症状。本研究有 3 例患者(例 2、例 3 和例 4)符合复杂型遗传性痉挛性截瘫临床表现,而例 1 临床表现为缓慢进展的晚发型单纯型遗传性痉挛性截瘫,无智力减退和癫痫发作,头部 MRI 显示轻度脑白质病变、小脑萎缩和脑组织铁离子沉积,无明显胼胝体萎缩,从而拓展 SPG35 型和脂肪酸羟化酶相关性神经变性病表型谱。值得注意的是,随着分子检测技术的普及,已有数项研究报道非典型 SPG35 型或脂肪酸羟化酶相关性神经变性病^[11,16],其共同点是发病年龄较晚,症状较轻,进展缓慢,影像学无脑白质病变或脑组织铁离子沉积,提示在常染色体隐性遗传性遗传性痉挛性截瘫中,*FA2H* 基因突变导致的 SPG35 型或脂肪酸羟化酶相关性神经变性病并不少见。近期在汉族复杂型常染色体隐性遗传性遗传性痉挛性截瘫研究中发现,SPG35 型发病率为 2.32%,仅次于 SPG11 型(11.62%)^[12]。另一项针对合并胼胝体萎缩、智力减退或脑白质病变的复杂型常染色体隐性遗传性遗传性痉挛性截瘫研究显示,SPG35 型发病率(4.91%)亦低于 SPG11 型(26.22%),但高于 SPG48 型(3.27%)^[11]。提示对于复杂型常染色体隐性遗传性遗传性痉挛性截瘫患者,应考虑 SPG35 型或脂肪酸羟化酶相关性神经变性病的可能,而不仅局限于合并癫痫发作、认知功能障碍、脑白质病变、脑组织铁离子沉积的遗传性痉挛性截瘫。

此外,总结文献报道的 56 例脂肪酸羟化酶相关性神经变性病患者发现,脂肪酸羟化酶相关性神经变性病中癫痫发作发生率仅为 29.09%,提示癫痫发作可能是脂肪酸羟化酶相关性神经变性病的特征性表现但不具有普遍性,而构音障碍、智力减退发生率较高。此外,脂肪酸羟化酶相关性神经变性病影像学表现为脑白质病变及小脑和脑干萎缩,与临床表现上的构音障碍和智力减退相符,而脑组织铁离子沉积和胼胝体萎缩相对少见。因此,对于存在构音障碍、智力减退同时伴脑白质病变、小脑萎缩的遗传性痉挛性截瘫患者,应考虑脂肪酸羟化酶相关性神经变性病的可能。

本研究有 2 例患者(例 3 和例 4)临床表现为典

型脂肪酸羟化酶相关性神经变性病表现,例 3 目前年龄尚小,是否会出现癫痫发作、认知功能障碍尚待进一步随访观察。该 2 例患者 *FA2H* 基因突变根据美国医学遗传学和基因组学会标准^[5]均判定为“致病”,且例 3 为插入突变,该突变可以导致终止密码子提前出现,从而导致蛋白截短或蛋白功能缺失,由此推测例 3 临床表现可能与典型脂肪酸羟化酶相关性神经变性病相符。例 4 存在 3 种 *FA2H* 基因杂合突变,共分离研究显示,c.688G > A(p.Glu230Lys)位于一条染色体,c.968C > A(p.Pro323Gln)和 c.976G > A(p.Gly326Asp)则位于另一条染色体,根据脂肪酸羟化酶相关性神经变性病呈常染色体隐性遗传的特性,一般认为 c.968C > A(p.Pro323Gln)和 c.976G > A(p.Gly326Asp)中的一个为致病性突变位点,根据美国医学遗传学和基因组学会标准^[5]判定 c.968C > A(p.Pro323Gln)为“致病”,而 c.976G > A(p.Gly326Asp)为“可能致病”,因此倾向 c.968C > A(p.Pro323Gln)为致病性突变,仍不能排除 2 种突变均造成酶功能改变而致病的可能,尚待进一步功能学试验证实。例 1 临床表现为非典型脂肪酸羟化酶相关性神经变性病,存在 *FA2H* 基因复合杂合突变 c.461G > A(p.Arg154His)和 c.794T > G(p.Phe265Cys),均为未报道的错义突变,对蛋白功能影响尚不明确,但 2 个突变位点高度保守,而与 c.461G > A(p.Arg154His)位点相邻、导致相同氨基酸位点改变的纯合突变 c.460C > T(p.Arg154Cys)曾被报道导致相同疾病的发生^[1],故根据美国医学遗传学和基因组学会标准^[5]判断为“可能致病”,上述 2 种突变对酶活性的影响尚待进一步研究。由于例 1 患者表现为非典型脂肪酸羟化酶相关性神经变性病,我们推测复合杂合错义突变导致酶活性部分下降可能是潜在原因;而部分非典型脂肪酸羟化酶相关性神经变性病患者脑白质病变程度较轻或不存在脑白质病变^[16],可能与酶活性部分保留可维持部分髓鞘磷脂形成有关^[20],尚待进一步功能学试验验证。例 2 患者表型符合脂肪酸羟化酶相关性神经变性病的特征性表现,主要表现为幼年期发病的痉挛性截瘫、智力减退、癫痫发作等,但 *FA2H* 基因检测仅发现 1 种已报道的杂合突变 c.703C > T(p.Arg235Cys),对其母进行 *FA2H* 基因检测未发现该突变,推测该突变源自其父,进一步的单核苷酸多态性检测未能发现患者及其母存在缺失突变,因此是否存在其他遗传情况以及单一突变如何导致疾

病尚不明确,由于脂肪酸羟化酶相关性神经变性病为常染色体隐性遗传,故单一突变可能会引起酶化功能降低而导致临床症状的出现,尚待进一步对该位点进行功能学试验证实。

综上所述,本研究报道4例脂肪酸羟化酶相关性神经变性病患者。脂肪酸羟化酶相关性神经变性病表型多样,但痉挛性截瘫是其最主要的临床表现,对于复杂型常染色体隐性遗传性遗传性痉挛性截瘫,尤其合并构音障碍、智力减退、脑白质病变和小脑萎缩等临床特征的患者,应考虑FA2H基因导致的脂肪酸羟化酶相关性神经变性病。

参 考 文 献

[1] Kruer MC, Paisán-Ruiz C, Boddaert N, Yoon MY, Hama H, Gregory A, Malandrini A, Woltjer RL, Munnich A, Gobin S, Polster BJ, Palmeri S, Edvardson S, Hardy J, Houlden H, Hayflick SJ. Defective FA2H leads to a novel form of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA). *Ann Neurol*, 2010, 68:611-618.

[2] Edvardson S, Hama H, Shaag A, Gomori JM, Berger I, Soffer D, Korman SH, Taustein I, Saada A, Elpeleg O. Mutations in the fatty acid 2-hydroxylase gene are associated with leukodystrophy with spastic paraparesis and dystonia. *Am J Hum Genet*, 2008, 83:643-648.

[3] Dick KJ, Eckhardt M, Paisán-Ruiz C, Alshehhi AA, Proukakis C, Sibtain NA, Maier H, Sharifi R, Patton MA, Bashir W, Koul R, Raeburn S, Gieselmann V, Houlden H, Crosby AH. Mutation of FA2H underlies a complicated form of hereditary spastic paraplegia (SPG35). *Hum Mutat*, 2010, 31:E1251-1260.

[4] Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet*, 1983, 1:1151-1155.

[5] Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehms HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. 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. *Genet Med*, 2015, 17:405-424.

[6] Eckhardt M, Yaghoofam A, Fewou SN, Zöller I, Gieselmann V. A mammalian fatty acid hydroxylase responsible for the formation of alpha-hydroxylated galactosylceramide in myelin. *Biochem J*, 2005, 388:245-254.

[7] Morell P, Greenfield S, Norton WT, Wisniewski H. Isolation and characterization of myelin protein from adult quaking mice and its similarity to myelin protein of young normal mice. *Adv Exp Med Biol*, 1972, 32:251-261.

[8] Pierson TM, Simeonov DR, Sincan M, Adams DA, Markello T, Golas G, Fuentes-Fajardo K, Hansen NF, Cherukuri PF, Cruz P, Mullikin JC, Blackstone C, Tiffit C, Boerkoel CF, Gahl WA; NISC Comparative Sequencing Program. Exome sequencing and SNP analysis detect novel compound heterozygosity in fatty acid hydroxylase-associated neurodegeneration. *Eur J Hum Genet*, 2012, 20:476-479.

[9] Cao L, Huang XJ, Chen CJ, Chen SD. A rare family with hereditary spastic paraplegia type 35 due to novel FA2H mutations: a case report with literature review. *J Neurol Sci*, 2013, 329:1-5.

[10] Garone C, Pippucci T, Cordelli DM, Zuntini R, Castegnaro G, Marconi C, Graziano C, Marchiani V, Verrotti A, Seri M, Franzoni E. FA2H-related disorders: a novel c.270 + 3A > T splice-site mutation leads to a complex neurodegenerative phenotype. *Dev Med Child Neurol*, 2011, 53:958-961.

[11] Pensato V, Castellotti B, Gellera C, Pareyson D, Ciano C, Nanetti L, Salsano E, Piscoquito G, Sarto E, Eoli M, Moroni I, Soliveri P, Lamperti E, Chiapparini L, Di Bella D, Taroni F, Mariotti C. Overlapping phenotypes in complex spastic paraplegias SPG11, SPG15, SPG35 and SPG48. *Brain*, 2014, 137:1907-1920.

[12] Liao X, Luo Y, Zhan Z, Du J, Hu Z, Wang J, Guo J, Hu Z, Yan X, Pan Q, Xia K, Tang B, Shen L. SPG35 contributes to the second common subtype of AR-HSP in China: frequency analysis and functional characterization of FA2H gene mutations. *Clin Genet*, 2015, 87:85-89.

[13] Rupps R, Hukin J, Balicki M, Mercimek-Mahmutoglu S, Rolfs A, Dias C. Novel mutations in FA2H-associated neurodegeneration: an underrecognized condition? *J Child Neurol*, 2013, 28:1500-1504.

[14] Donkervoort S, Dastgir J, Hu Y, Zein WM, Marks H, Blackstone C, Bönnemann CG. Phenotypic variability of a likely FA2H founder mutation in a family with complicated hereditary spastic paraplegia. *Clin Genet*, 2014, 85:393-395.

[15] Zaki MS, Selim L, Mansour L, Mahmoud IG, Fenstermaker AG, Gabriel SB, Gleeson JG. Mutations in FA2H in three Arab families with a clinical spectrum of neurodegeneration and hereditary spastic paraparesis. *Clin Genet*, 2015, 88:95-97.

[16] Tonelli A, D'Angelo MG, Arrigoni F, Brighina E, Arnoldi A, Citterio A, Bresolin N, Bassi MT. Atypical adult onset complicated spastic paraparesis with thin corpus callosum in two patients carrying a novel FA2H mutation. *Eur J Neurol*, 2012, 19:E127-129.

[17] Aguirre-Rodríguez FJ, Lucenilla MI, Alvarez-Cubero MJ, Mata C, Entrala-Bernal C, Fernandez-Rosado F. Novel FA2H mutation in a girl with familial spastic paraplegia. *J Neurol Sci*, 2015, 357:332-334.

[18] Magariello A, Russo C, Citrigno L, Züchner S, Patitucci A, Mazzei R, Conforti FL, Ferlazzo E, Aguglia U, Muglia M. Exome sequencing reveals two FA2H mutations in a family with a complicated form of hereditary spastic paraplegia and psychiatric impairments. *J Neurol Sci*, 2017, 372:347-349.

[19] Soehn AS, Rattay TW, Beck-Wödl S, Schäferhoff K, Monk D, Döbler-Neumann M, Hörtnagel K, Schlüter A, Ruiz M, Pujol A, Züchner S, Riess O, Schüle R, Bauer P, Schöls L. Uniparental disomy of chromosome 16 unmasks recessive mutations of FA2H/SPG35 in 4 families. *Neurology*, 2016, 87:186-191.

[20] Alderson NL, Rembiesa BM, Walla MD, Bielawska A, Bielawski J, Hama H. The human FA2H gene encodes a fatty acid 2-hydroxylase. *J Biol Chem*, 2004, 279:48562-48568.

(收稿日期:2017-06-24)

本期广告目次

凯那(北京泰德制药股份有限公司)	封二
必存(先声药业)	封三
申捷(齐鲁制药有限公司)	封四