

BSCL2 基因 c.455A > G 突变致远端型遗传性运动神经病 V 型一家系

李跃文 褚先舟 李娟 秦艳 吴桐 陈先文

【关键词】 遗传变性障碍, 神经系统; 基因; 突变; 病例报告

【Key words】 Heredodegenerative disorders, nervous system; Genes; Mutation; Case reports

Distal hereditary motor neuropathy type V caused by mutation of c.455A > G in BSCL2 gene: a family report

LI Yue-wen, CHU Xian-zhou, LI Juan, QIN Yan, WU Tong, CHEN Xian-wen

Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui, China

Corresponding author: CHEN Xian-wen (Email: chxwmail@aliyun.com)

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81971072).

Conflicts of interest: none declared

先证者 女性, 61 岁。主因进行性四肢麻木无力 30 年, 加重伴双上肢远端肌萎缩 10 年, 于 2021 年 9 月 21 日至我院门诊就诊。患者 31 年前无明显诱因出现双上肢麻木无力, 症状进行性加重, 自述提重物、使用农具等活动受限; 22 年前出现双下肢麻木无力, 轻度蹲起受限; 10 年前肢体无力症状进一步加重, 出现双上肢肌萎缩并进行性加重, 写字、系纽扣、拿杯子等手部精细活动笨拙, 上楼、骑车等下肢活动受限。患者自发病以来, 精神、睡眠、饮食可, 大小便正常, 体重无明显改变。既往身体健康, 父母非近亲婚配。家族中有 10 名成员有类似表现: 先证者之父 (I 1) 36 岁发病, 表现为进行性四肢远端肌萎缩、麻木无力, 70 岁死亡 (死因不详); 先证者之兄 (II 2) 79 岁, 10 岁发病, 表现为四肢麻木无力并渐进性加重, 目前无法生活自理, 未予诊治; 先证者之姐 (II 3) 64 岁, 15 岁出现四肢麻木无力并渐进性加重, 目前无法生活自理, 外院诊断多发性周围神经病, 自述维生素 B 族 (具体剂量不详) 治疗效果欠佳; 先证者之妹 (II 7) 58 岁, 16 岁出现四肢麻木并渐进性加重, 未予诊治; 先证者之长子 (III 9) 33 岁, 双

上肢麻木无力 1 年, 双上肢肌力正常、双下肢 5 级, 四肢未见肌萎缩, 感觉系统正常, 肌电图提示多处被检肌肉运动神经元轴索损伤伴脱髓鞘改变, 双侧胫骨前肌、腓肠肌、踇展肌运动单位电位 (MUP) 时限增宽、主动募集反应减弱; 双侧胫神经运动波幅衰减伴波形离散; 右侧胫神经 F 波潜伏期延长, 损伤程度较先证者轻 (图 1)。

诊断与治疗经过 体格检查: 神志清楚, 语言流利, 高级智力正常, 脑神经检查未见异常; 双侧瞳孔等大、等圆, 直径约 3 mm, 各向眼动正常, 无眼震; 双上肢远端第一骨间肌、拇短展肌萎缩, 左下肢腓肠肌、胫骨前肌萎缩, 无肌束颤, 四肢肌力 4 级、肌张力正常; 双侧肱二头肌反射减弱, 双侧肱三头肌反射、桡骨膜反射、膝反射亢进, 双侧踝反射消失; 共济运动和感觉系统正常; 足跟、足尖行走稍费力; 双侧病理征未引出, 脑膜刺激征阴性。实验室检查各项指标均于正常值范围。影像学检查: 头部及颈椎 MRI 均未见异常。神经电生理学检查: 肌电图显示双侧胫骨前肌、腓肠肌、拇短展肌、小指展肌运动单位电位时限增宽, 主动募集反应减弱; 右侧正中神经远端、左侧正中神经、双侧尺神经、双侧胫神经、双侧腓总神经运动波幅衰减伴传导速度减慢; 双侧正中神经、胫神经 F 波潜伏期延长 (图 2)。综合临床表现及各项检查结果, 考虑为远端型遗传性运动性神经病。征得先证者及其子女、外甥女知情同意

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2023.07.014

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (项目编号: 81971072)

作者单位: 230022 合肥, 安徽医科大学第一附属医院神经内科

通讯作者: 陈先文, Email: chxwmail@aliyun.com

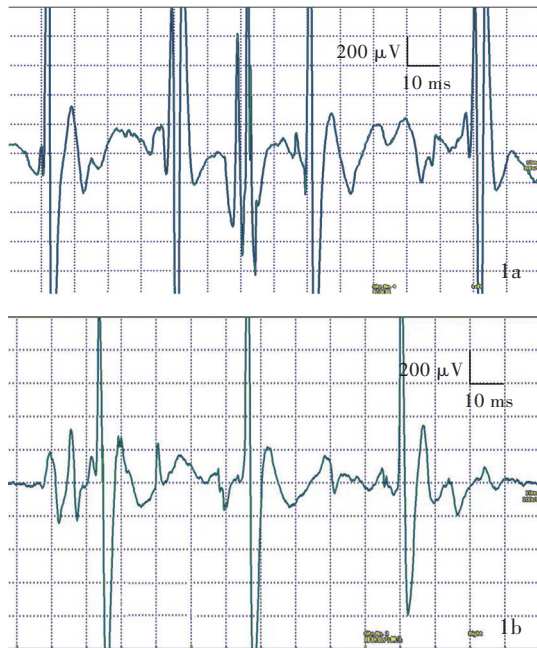


图 1 先证者之长子肌电图检查所见 1a 左侧胫前肌轻度收缩时,运动单位电位时限增宽,波幅升高 1b 右侧腓肠肌轻度收缩时,运动单位电位时限增宽,波幅升高

Figure 1 EMG of the son of proband The left tibial anterior muscle MUP duration was widened and the amplitude was increased in mild muscle contraction (Panel 1a). The right gastrocnemius muscle MUP duration was widened and the amplitude was increased in mild muscle contraction (Panel 1b).

后,采集外周静脉血各 3 ml,送检广州欧蒙未一医学检验实验室行全外显子组测序(WES),结果显示,先证者存在 *BSCL2* 基因(NM_001122955.3)c.455A>G(p.Asn152Ser)杂合错义突变,根据美国医学遗传学和基因组学会(ACMG)遗传变异分类标准与指南判定为致病性变异^[1];Sanger测序显示,先证者长子(Ⅲ9)与次女(Ⅲ8)均携带 *BSCL2* 基因 c.455A>G(p.N152S)杂合错义突变,先证者外甥女(Ⅲ4)未携带该突变(图3)。符合远端型遗传性运动神经病V型(dHMN-5)特点,该家系明确诊断为dHMN-5家系(图4)。遂予以甲钴胺 0.50 mg/次(3次/d)、吡喃硫胺 25 mg/次(3次/d)、维生素B₆ 10 mg/次(3次/d)、辅酶Q10 10 mg/次(3次/d)口服营养神经治疗,治疗后6个月门诊随访,患者症状基本无变化。目前仍在随访中。

讨 论

BSCL2 基因定位于第 11 号染色体长臂,编码内

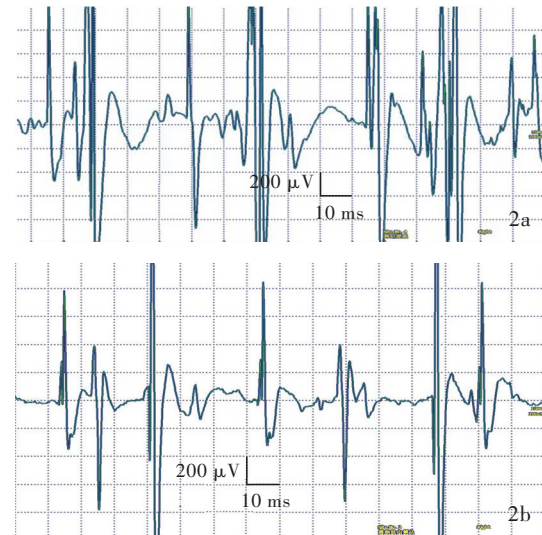


图 2 先证者肌电图检查所见 2a 右侧拇短展肌轻度收缩时,可见运动单位电位时限增宽,波幅升高 2b 右侧腓肠肌轻度收缩时,可见运动单位电位时限增宽,波幅升高

Figure 2 EMG of the proband The right abductor pollicis brevis MUP duration was widened and the amplitude was increased in mild muscle contraction (Panel 2a). The right gastrocnemius muscle MUP duration was widened and the amplitude was increased in mild muscle contraction (Panel 2b).

质网跨膜蛋白 Seipin,该蛋白在磷脂代谢和脂滴形成中发挥重要作用^[2-4]。*BSCL2* 基因无义突变或大片段缺失可导致 Seipin 蛋白功能缺失,引起罕见的严重脂肪营养不良^[5];杂合错义点突变则可导致以运动神经元或运动神经损害为特征的一组疾病,统称为 Seipin 病(seipinopathy)^[6]。多项研究相继报道 Seipin 病新型神经系统相关临床表型,主要包括腓骨肌萎缩症 2 型(CMT2)、dHMN-5 和 Silver 综合征等^[7-9]。大部分 *BSCL2* 基因杂合突变相关疾病谱呈常染色体显性遗传,不同家系间或同一家系内发病年龄、症状严重程度异质性较大,各年龄段均可发病,病程进展缓慢,临床主要表现为严重程度不等的上运动神经元损害症状(锥体束征及步态障碍)和(或)下运动神经元损害症状(手部小肌肉及小腿肌肉萎缩无力),还可伴弓形足及其他足部畸形。目前,国内外对于 *BSCL2* 基因变异导致 dHMN-5 的报道较少,且主要局限于 p.Asn88Ser 及 p.Ser90Leu 杂合错义点突变^[10-11]。

dHMN-5 是一种常染色体显性遗传性神经系统变性疾病,患病率约 2.3/10 万^[9]。早期主要表现为肢体无力、上肢远端肌萎缩,以手部肌肉为著,多累

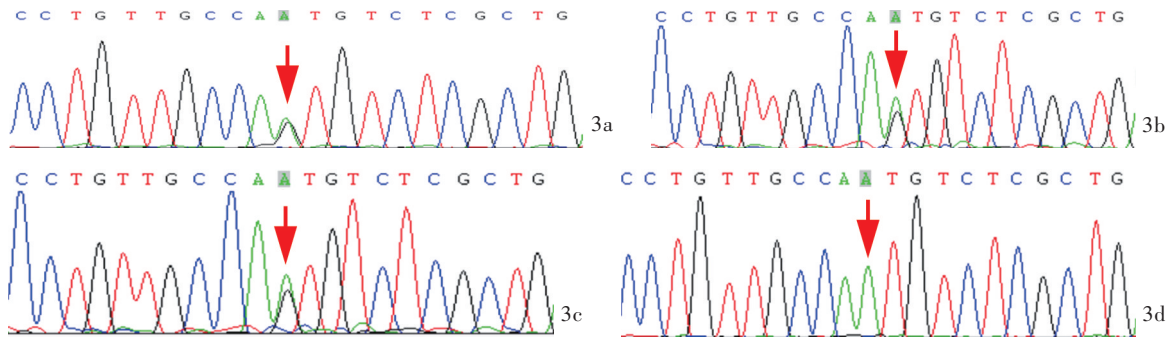
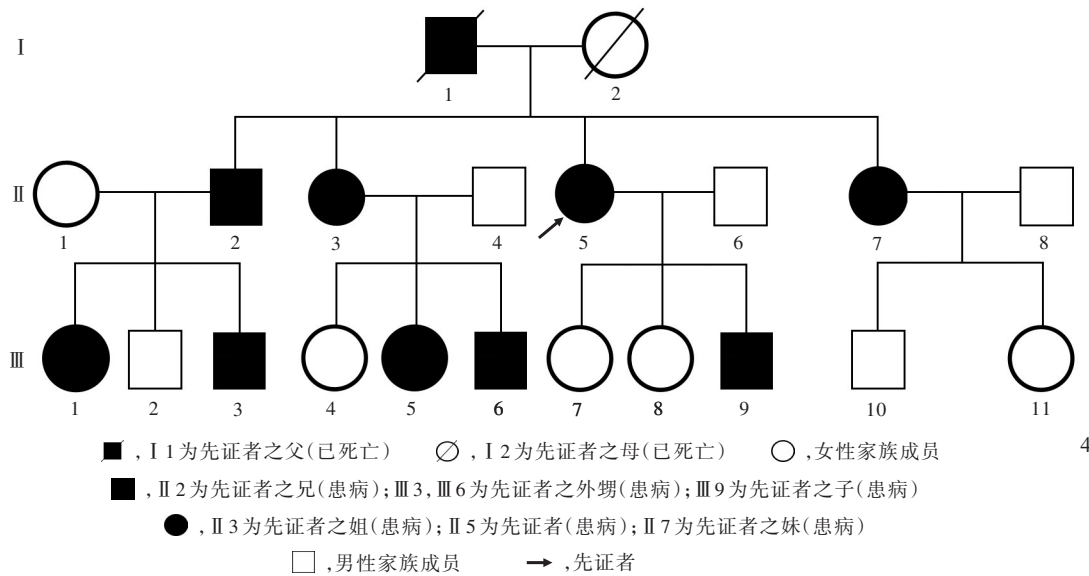


图3 Sanger测序显示 3a 先证者存在 *BSCL2* 基因 c.455A>G (p.As152Ser) 杂合突变(箭头所示) 3b 先证者之长子存在 *BSCL2* 基因 c.455A>G (p.As152Ser) 杂合突变(箭头所示) 3c 先证者之次女存在 *BSCL2* 基因 c.455A>G (p.As152Ser) 杂合突变(箭头所示) 3d 先证者之外甥女未携带 *BSCL2* 基因 c.455A>G (p.As152Ser) 突变(箭头所示)

Figure 3 Sanger sequencing findings A heterozygous mutation c.455A>G (p.As152Ser) of the *BSCL2* gene was founded in the proband (arrow indicates, Panel 3a), the son of the proband (arrow indicates, Panel 3b) and the second daughter of the proband (arrow indicates, Panel 3c). A heterozygous mutation c.455A>G (p.As152Ser) of the *BSCL2* gene was not founded in the niece of the proband (arrow indicates, Panel 3d).



■, I 1 为先证者之父(已死亡) ○, I 2 为先证者之母(已死亡) ○, 女性家族成员
 ■, II 2 为先证者之兄(患病); III 3, III 6 为先证者之外甥(患病); III 9 为先证者之子(患病)
 ●, II 3 为先证者之姐(患病); II 5 为先证者(患病); II 7 为先证者之妹(患病)
 □, 男性家族成员 →, 先证者

图4 远端型遗传性运动神经病V型家系图
 Figure 4 Pedigree of family in dHMN-5.

及大鱼际肌及手背骨间肌,部分可伴下肢远端肌萎缩,通常无感觉障碍。Silver综合征是遗传性痉挛性截瘫的特殊亚型,也可造成肌萎缩或肢体活动受限,但除典型肌无力症状外,锥体束症状更明显,多表现为下肢痉挛,也可伴上肢肌萎缩,通常Babinski征阳性。Silver综合征与dHMN-5的临床表型和遗传突变位点存在重叠^[10-11]。已有报道发现这两种疾病均与*BSCL2*基因c.263A>G(p.As152Ser)和c.269C>T(p.Ser90Leu)突变相关^[12-13]。

本文先证者以双上肢无力和肌萎缩为主要表现,同时伴双下肢无力和左下肢轻度肌萎缩,肌电

图提示周围神经病样改变,家系遗传模式符合常染色体显性遗传特征,诊断考虑为dHMN-5。本文先证者同时具有四肢腱反射亢进的上运动神经元损害症状,类似轻度肌萎缩侧索硬化(ALS)及Silver综合征的部分特点,但肌萎缩侧索硬化病程短且进展快,多为散发病例,临床表现除肌萎缩、肌无力外可见肌束颤,部分表现为延髓麻痹症状,肌电图可见自发电位;Silver综合征通常病理征阳性,肌萎缩多发生于双手,较少累及双下肢,且锥体束征更严重,因此排除上述两种疾病。日本学者曾报告1例*BSCL2*基因p.As152Ser突变致Seipin病病例,临床症

状与本文先证者类似,表现为双侧肱二头肌、肱三头肌、肱桡肌反射亢进,双侧膝反射亢进,四肢远端肌无力、肌萎缩,提示上下运动神经元均损害^[10]。陈彬等^[14]报道一家系 4 代共 9 例 *BCSL2* 基因第 3 号外显子 263A > G 杂合突变致 dHMN-5 家系,均表现为手部及双下肢远端肌无力和肌萎缩,先证者姑母还出现右下肢肌张力增高和 Babinski 征阳性的上运动神经元损害症状。李涛等^[15]和师蕊婷等^[16]分别在两 dHMN-5 家系中发现 *BSCL2* 基因 c.269C > T(p.Ser90Leu) 突变,提示 dHMN-5 致病基因位点相同,临床表现相似。国外文献曾报告一家系 5 代 3 例 *BSCL2* 基因 p.Asn88Ser 突变病例,先证者有明显的下肢肌萎缩、肌无力;其表弟手部肌萎缩、肌无力更明显且出现类似 Sliver 综合征的反射亢进;其子仅轻度下肢肌僵直,活动受限,无肌萎缩及肌无力症状,提示存在 *BSCL2* 基因变异相关疾病临床症状不完全外显可能^[17]。

本文家系中 10 名成员均存在四肢远端肌无力、肌萎缩和肢体麻木的 dHMN-5 典型症状,但仅先证者次女存在双上肢腱反射亢进,各成员发病年龄和临床表现严重程度存在差异,总体呈发病年龄越早、症状越严重之特点;基因检测显示先证者存在 *BSCL2* 基因 c.455A > G 杂合突变,致使天冬酰胺突变为丝氨酸,Sanger 测序显示先证者长子(Ⅲ 9)、次女(Ⅲ 8)存在相同点突变,外甥女(Ⅲ 4)未发现突变。值得注意的是,先证者长子临床症状较轻,可能为疾病早期阶段,次女虽检测到基因变异,但尚无 dHMN-5 典型运动和感觉症状,仅存在双上肢腱反射亢进,应注意密切随访。既往研究显示,*BSCL2* 基因 c.263A > G(p.Asn88Ser) 突变在家系内存在异质性,在无临床症状和亚临床症状的成员中也发现携带 *BSCL2* 基因变异^[18],本文先证者次女存在类似现象。研究显示,Seipin 病因基因变异而获得性致病,*BSCL2* 基因 c.263A > G(p.Asn88Ser) 和 c.269C > T(p.Ser90Leu) 错义突变破坏氨基末端(N-端)糖基化位点,通过泛素-蛋白酶体系统(UPS)增强 Seipin 蛋白的泛素化和降解^[19],并激活 Seipin 蛋白的未折叠蛋白反应(UPR),上调内质网分子伴侣免疫球蛋白重链结合蛋白(Bip)与 CCAAT/增强子结合同源蛋白(CHOP)^[8,20]。CHOP 是内质网应激介导细胞凋亡过程的主要介导因子^[19],可抑制 Bcl-2,诱导细胞凋亡;还可结合死亡受体 5(DR5)基因,增加 DR5 蛋白表达,进而激活 Caspases 信号转导通路,诱导细胞程

序性死亡^[21]。动物实验显示,携带 *BSCL2* 基因 c.263A > G(p.Asn88Ser) 和 c.269C > T(p.Ser90Leu) 突变的转基因小鼠脊髓自噬标志物微管相关蛋白 1(MAP1)轻链 3 水平显著升高,因此认为,脊髓自噬小体水平升高可能造成 α -运动神经元损伤^[22-24]。本文家系 *BSCL2* 基因 c.455A > G 碱基替代类型和氨基酸改变与导致 dHMN-5 和 Sliver 综合征的 c.263A > G(p.Asn88Ser) 突变类似,可能通过相似机制导致神经元损伤,先证者发病早期曾于外院行头部 CT 检查未见中枢神经系统器质性病变,但因家系庞大、居住地分散及经济原因等未行影像学检查,而是结合临床表现、神经电生理学检查、基因检测诊断明确,不考虑其他中枢神经系统器质性病变,但遗憾的是,未能对该家系所有成员进行基因检测,无法了解基因变异来源及其在各成员中的携带情况。

综上所述,dHMN-5 发病机制尚不完全明确,致病基因复杂,鉴别诊断困难,目前无有效治疗方法。本文首次报道一 *BSCL2* 基因 c.455A > G(p.Asn152Ser) 突变致 dHMN-5 家系,并总结该家系先证者诊断与治疗经过及其他患病成员的临床表现,以提高临床医师对疾病的认识,未来期待积累更多病例早日明确 dHMN-5 致病机制。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm 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[J]. Genet Med, 2015, 17:405-424.
- [2] Chen W, Chang B, Saha P, Hartig SM, Li L, Reddy VT, Yang Y, Yechoor V, Mancini MA, Chan L. Berardinelli - seip congenital lipodystrophy 2/seipin is a cell-autonomous regulator of lipolysis essential for adipocyte differentiation[J]. Mol Cell Biol, 2012, 32:1099-1111.
- [3] Lundin C, Nordström R, Wagner K, Windpassinger C, Andersson H, von Heijne G, Nilsson I. Membrane topology of the human seipin protein[J]. FEBS Lett, 2006, 580:2281-2284.
- [4] Liu R, Tan HJ, Liu JJ, Song YZ. A case report of congenital generalized lipodystrophy [J]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2018, 20:857-860.
- [5] Özalkak Ş, Demiral M, Ünal E, Taş FF, Onay H, Demirbilek H, Özbek MN. Metreleptin treatment in a boy with congenital generalized lipodystrophy due to homozygous c. 465_468delGACT (p.T156Rfs*8) mutation in the *BSCL2* gene: the first - year results [J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2022. [Epub ahead of print]
- [6] Ito D, Suzuki N. Seipinopathy: a novel endoplasmic reticulum

- stress-associated disease[J]. *Brain*, 2009, 132(Pt 1):8-15.
- [7] Irobi J, Van den Bergh P, Merlini L, Verellen C, Van Maldergem L, Dierick I, Verpoorten N, Jordanova A, Windpassinger C, De Vriendt E, Van Gerwen V, Auer-Grumbach M, Wagner K, Timmerman V, De Jonghe P. The phenotype of motor neuropathies associated with BSCL2 mutations is broader than Silver syndrome and distal HMN type V[J]. *Brain*, 2004, 127(Pt 9):2124-2130.
- [8] Windpassinger C, Auer-Grumbach M, Irobi J, Patel H, Petek E, Hörl G, Malli R, Reed JA, Dierick I, Verpoorten N, Warner TT, Proukakis C, Van den Bergh P, Verellen C, Van Maldergem L, Merlini L, De Jonghe P, Timmerman V, Crosby AH, Wagner K. Heterozygous missense mutations in BSCL2 are associated with distal hereditary motor neuropathy and Silver syndrome[J]. *Nat Genet*, 2004, 36:271-276.
- [9] Frasquet M, Rojas-García R, Argente-Escrig H, Vázquez-Costa JF, Muelas N, Vélchez JJ, Sivera R, Millet E, Barreiro M, Díaz-Manera J, Turon-Sans J, Cortés-Vicente E, Querol L, Ramírez-Jiménez L, Martínez-Rubio D, Sánchez-Monteagudo A, Espinós C, Sevilla T, Lupo V. Distal hereditary motor neuropathies: mutation spectrum and genotype-phenotype correlation[J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28:1334-1343.
- [10] Minami K, Takahashi S, Nihei Y, Oki K, Suzuki S, Ito D, Takashima H, Suzuki N. The first report of a Japanese case of seipinopathy with a BSCL2 N88S mutation [J]. *Intern Med*, 2018, 57:613-615.
- [11] Cen Z, Lu X, Wang Z, Ouyang Z, Xie F, Luo W. BSCL2 S90L mutation in a Chinese family with Silver syndrome with a review of the literature[J]. *J Clin Neurosci*, 2015, 22:429-430.
- [12] Thomas Q, Vitobello A, Tran Mau - Them F, Duffourd Y, Fromont A, Giroud M, Daubail B, Jacquin-Piques A, Hervieu-Begue M, Moreau T, Osseby GV, Garret P, Nambot S, Delanne J, Bruel AL, Sorlin A, Callier P, Denomme-Pichon AS, Faivre L, Béjot Y, Philippe C, Thauvin-Robinet C, Moutton S. High efficiency and clinical relevance of exome sequencing in the daily practice of neurogenetics[J]. *J Med Genet*, 2022, 59:445-452.
- [13] Ramos-Lopes J, Ribeiro J, Lago M, Alves C, Matos A, Costa C. A de novo BSCL2 gene S90L mutation in a progressive tetraparesis with urinary dysfunction and corpus callosum involvement[J]. *J Pediatr Genet*, 2021, 10:253-258.
- [14] Chen B, Zheng RL, Luan XH, Zhang W, Wang ZX, Yuan Y. A pedigree of distal hereditary motor neuropathy type V [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2008, 41:670-673.[陈彬, 郑日亮, 栾兴华, 张巍, 王朝霞, 袁云. 远端型遗传性运动神经病 V 型一家系[J]. *中华神经科杂志*, 2008, 41:670-673.]
- [15] Li T, Lü X, Xiao H, Li LY, Guo QN, Wang HD, Zhang B, Zhang CY, Wang X, Liao SX. Genetic analysis of a pedigree distal hereditary motor neuropathy type V [J]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2019, 36:207-211.[李涛, 吕雪, 肖海, 李六一, 郭谦楠, 王红丹, 张波, 张朝阳, 王鑫, 廖世秀. 远端遗传性运动神经元病 V 型一家系的基因分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2019, 36:207-211.]
- [16] Shi RT, Zhou JW, Deng SW, Jiang SS, He SJ, Song XM, Chen Z. Study of exome sequencing in a distal hereditary motor neuron family [J]. *Zhong Shan Da Xue Xue Bao (Yi Xue Ke Xue Ban)*, 2015, 36:209-214.[师蕊婷, 周建文, 邓素雯, 蒋嵩山, 何姝婧, 宋新明, 陈争. 远端型遗传性运动神经元病家系全基因组外显子测序研究[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2015, 36:209-214.]
- [17] Rakocević - Stojanović V, Milić - Rasić V, Perić S, Baets J, Timmerman V, Dierick I, Pavlović S, De Jonghe P. N88S mutation in the BSCL2 gene in a Serbian family with distal hereditary motor neuropathy type V or Silver syndrome [J]. *J Neurol Sci*, 2010, 296:107-109.
- [18] Musacchio T, Zaum AK, Üçeyler N, Sommer C, Pfeifroth N, Reiners K, Kunstmann E, Volkmann J, Rost S, Klebe S. ALS and MMN mimics in patients with BSCL2 mutations: the expanding clinical spectrum of SPG17 hereditary spastic paraplegia[J]. *J Neurol*, 2017, 264:11-20.
- [19] Hsiao CT, Tsai PC, Lin CC, Liu YT, Huang YH, Liao YC, Huang HW, Lin KP, Soong BW, Lee YC. Clinical and molecular characterization of BSCL2 mutations in a Taiwanese cohort with hereditary neuropathy [J]. *PLoS One*, 2016, 11: e0147677.
- [20] Ning B, Zhang Q, Wang N, Deng M, Fang Y. Correction to: B- asarone regulates ER stress and autophagy via inhibition of the PERK/CHOP/Bcl - 2/Beclin - 1 pathway in 6 - OHDA - induced Parkinsonian rats[J]. *Neurochem Res*, 2022, 47:2123-2125.
- [21] Hu Y, Tian L, Ma K, Li W, Hu L, Fei G, Zhang T, Yu D, Xu L, Wang F, Xiao B, Chen L. ER stress-related protein, CHOP, may serve as a biomarker of mechanical asphyxia: a primary study[J]. *Int J Legal Med*, 2022, 136:1091-1104.
- [22] Ito D, Suzuki N. Molecular pathogenesis of seipin/BSCL2 - related motor neuron diseases [J]. *Ann Neurol*, 2007, 61:237-250.
- [23] Guo J, Qiu W, Soh SL, Wei S, Radda GK, Ong WY, Pang ZP, Han W. Motor neuron degeneration in a mouse model of seipinopathy[J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4:e535.
- [24] Li Y, Yang X, Peng L, Xia Q, Zhang Y, Huang W, Liu T, Jia D. Role of seipin in human diseases and experimental animal models[J]. *Biomolecules*, 2022, 12:840.

(收稿日期:2023-06-18)

(本文编辑:柏钰)