

· 短篇论著 ·

FMD2综合征1例遗传学与临床特征

孙朝磊^{1,2,*} 马 恒^{1,2}

1.滨州医学院医学影像学院(山东 烟台 264003)

2.烟台毓璜顶医院放射科(山东 烟台 264000)

【摘要】目的 探讨FMD2综合征的临床表现与影像学。**方法** 1例FMD2综合征病患者在2019年11月于烟台毓璜顶医院就诊, 分析其临床症状、影像学表现及基因检测信息分析FMD2的临床特征。**结果** 患者8岁, 头面部畸形, 咳嗽、呼吸困难, 基因检测分析发现MAP3K7基因变异, 确诊为FMD2。**结论** FMD2综合征是一种罕见的常染色体显性遗传病, 通过患者典型的临床特征表现及MAP3K7基因突变确诊。

【关键词】 CT; 体征和症状; 儿童; FMD2综合征; 基因突变

【中图分类号】 R445.3; R722.11

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.04.005

Genetic and Clinical Characteristics of Frontometaphyseal Dysplasia 2: A Case Report

SUN Zhao-lei^{1,2,*}, MA Heng^{1,2}.

1.School of Medical Imaging, Binzhou Medical University, Yantai 264003, Shandong Province, China

2.Department of Radiology, Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai 264000, Shandong Province, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical manifestations and imaging of fmd2 syndrome. **Methods** a child with fmd2 syndrome was found in Yantai Yuhuangding hospital in November 2019. The clinical features were analyzed by clinical manifestations, imaging examination and gene detection.

Results The patient complained of 8 years old, head and face deformity, cough and dyspnea. Through gene detection and analysis, map3k7 gene mutation was found, and fmd2 was diagnosed. **Conclusion** Fmd2 syndrome is a rare autosomal dominant disease. It is finally diagnosed through the typical clinical characteristics of children and map3k7 gene mutation.

Keywords: CT; Signs and Symptoms; Children; FMD2 Syndrome; Gene Mutation

FMD2是一种由MAP3K7常染色体显性遗传病, 是FMD中的一种, 主要临床表现为骨骼系统及结缔组织的发育异常, 如眶上骨质增生、骨骼畸形和关节挛缩, 部分患者会伴随耳聋, 脊柱侧弯, 颈部融合, 胸裂等其他特征。FMD2的发生与MAP3K7基因突变相关。Gorlin和Cohen在1969年首次报道了这种疾病^[1]。FMD2发病率较低, 多见于欧美地区, 目前我国尚无该病的相关报道。本文报道一例8岁FMD2患者, 基因测序证明该患者存在一杂合变异: NM145331.2:C1535 c>T (P.P512L)。它有FMD2的共同特征, 但也有一些从未报道过的特征, 包括奇静脉叶、胸廓畸形和肺动脉高压, 这些特征增加了FMD2的临床表型。据知, 全身CT评估FMD2的作用鲜见报道。就该患者的临床表现及遗传学特征, 并复习相关文献报道, 对FMD2患者特征进行详细分析, 以提高医生对该疾病的认识水平。

1 临床资料

一名8岁男孩因持续咳嗽未见好转前来就诊。他是这个家庭的第一个孩子, 出生于2012年底。患者智力正常, 生长发育状况与同龄儿童大致相仿: 在3个月时就能抬头看, 4个月时能翻身, 6个月时能坐, 8个月时能爬, 1岁时能走路和说话。身高108.4cm, 体重17.6kg。没有已知的重大病史, 无吸烟及饮酒史, 该家族无遗传性疾病。

体格检查: 脉搏87次/分, 血压95mmHg/67mmHg, 呼吸频率16次/分。头面部等骨骼畸形在他出生时就已经出现并逐渐加重: 眶上嵴突出、睑裂向下倾斜、眼距增宽、宽鼻、小颌畸形、双颊饱满、眉弓突出、眼球突出、腭弓高。此外, 还可观察到胸廓畸形(图1、图2)。



图1~2 患者, 男, 8岁。体征图。

病情持续了20多天没有好转并逐渐加重为呼吸困难, 他的家人带他来我院治疗。咳嗽呈非痉挛性, 夜间及活动后加重。服用头孢替辛、阿奇霉素治疗无效。X线检查结果如下: 右肺奇叶、双肺沿着支气管血管束分布的斑片状高密度影(图3)。超声心动图显示肺动脉高压、二尖瓣二叶式畸形、主动脉瓣及二尖瓣轻度反流(图4)。

【第一作者】孙朝磊, 男, 医师, 主要研究方向: 心血管影像。E-mail: 1369687946@qq.com

【通讯作者】马 恒, 男, 主任医师, 主要研究方向: 心血管影像。E-mail: mhyhdyy@163.com

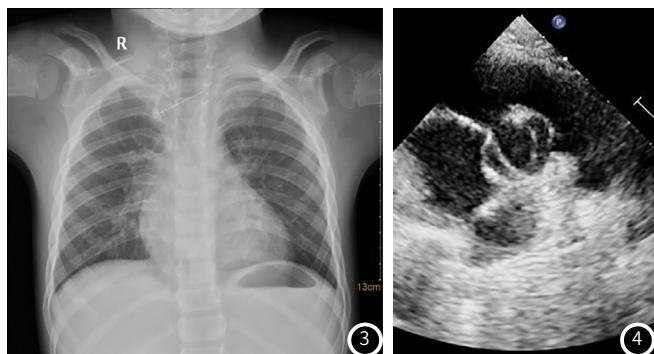


图3 X线检查结果图。图4 超声心动图。

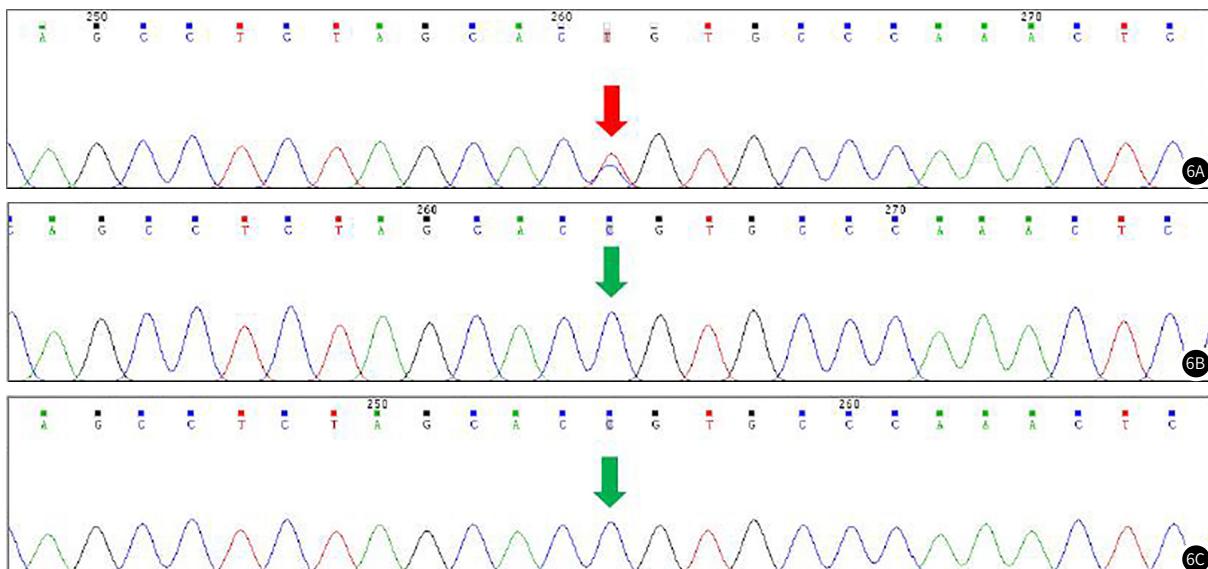
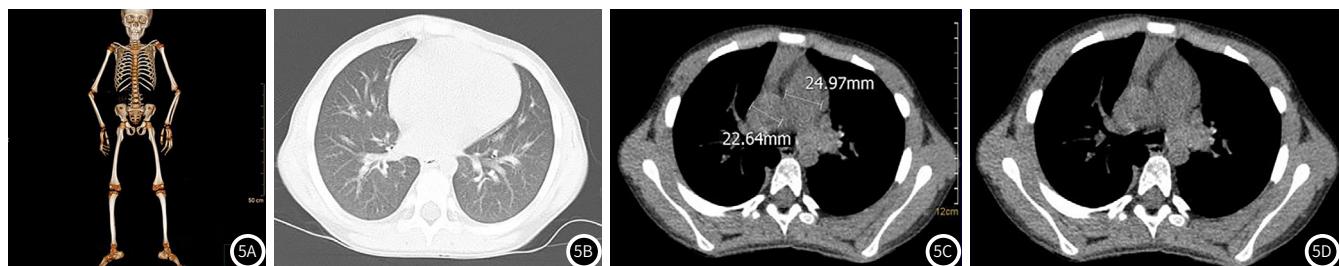


图5 CT检查和容积显像图。图6 Sanger测序结果。

1.2 诊断 该患者出生时即表现出典型的眶上嵴突出、睑裂向下倾斜、眼距增宽、宽鼻、小颌畸形、双颊饱满、眉弓突出、眼球突出等头面部畸形，以及其他骨骼异常表现，手指尺偏、胸廓畸形、肘关节畸形、足外翻畸形、双上肢弯曲、双下肢胫骨弯曲畸形及大脚趾、大拇指粗大倾斜等畸形表现，基因检测分析发现TAB2基因变异，确诊为FMD2。

2 结果

经基因分析证实临床怀疑FMD2，对患者及家属进行保守治疗。住院期间以对症治疗为主，如应用埃普西林、阿奇霉素进行抗感染治疗；孟鲁司特用于降低气道高反应性；维生素K₁用于治疗面部出血点。病人出院时情况稳定，门诊随访时，病人反复发作支气管肺炎，经及时有效治疗，无严重并发症，治疗耐受。

CT检查和容积显像(VR)可见明显颅底骨质增生，鼻梁宽，奇静脉叶，胸部畸形，支气管肺炎，手、足畸形，双侧膝关节、腕关节形态异常，肺动脉高压(图5)。

1.1 基因检测 对该患者及其父母的基因组DNA第一代基因全外显子组的捕获、测序，并对候选变异位点进行Sanger测序验证(图6)。患者父母基因检测结果均未见明显异常，而患者的基因检测结果显示基因变异，变异基因位于10号染色体，NM_145331.2: C位点的1535位的碱基C突变为T(C.1535C>T)，导致512位氨基酸由脯氨酸变为亮氨酸，为杂合突变，该基因变异可导致FMD2。

3 讨论

FMD2是一种罕见的常染色体显性遗传病，由于MAP3K7基因突变导致骨组织和结缔组织的进行性病变^[1]。Gorlin和Cohen在1969年首次报道了这种疾病^[1]。明显的眶上嵴突出是FMD^[1]的典型特征^[2]。FMD有两种类型：FMD1和FMD2^[2]。FMD1是由FLAN基因突变引起，而FMD2是由MAP3K7突变引起^[3-5]。2006年，首次报道FMD是在没有FLAN突变的情况下引起的^[5]。Ithychanda等^[6]证明MAP3K7的错义突变是FMD2的病因。Robertson等^[4]证实了MAP3K7与FLAN突变之间存在共同的病理机制，这将导致FMD的发生。Wade等^[7]在2016年将MAP3K7突变引起的FMD正式命名为FMD2。

在此，本文描述了一个7岁男孩因复发的c.1454C>T MAP3K7突变引起的FMD2，通过全基因组测序确定为从头变

异。该患者是国内关于FMD2的首例报道。本文对相关文献进行了详细的分析，包括目前的案例。

本文患者有许多与之前报道的患者相同的特征^[3,8]，包括突出的眶上脊突出、眼距增宽、睑裂向下倾斜、宽鼻梁、面颊饱满、小颌畸形、胸部畸形、手尺侧偏、手腕挛缩、手指长等。在本研究病例中，发现了上述FMD2的典型表现。然而，也观察到一些新的特征，包括奇静脉叶、和肺动脉高压、二尖瓣二叶式畸形。这些结果增加了FMD2的临床表型，具有重要的临床价值。奇静脉叶是一种普遍的改变，在本研究的病例中可能只是一个巧合。主动脉瓣畸形、主动脉瓣和二尖瓣返流与其他FMD患者的心脏畸形相似^[9]。Masurel-Paulet等^[10]在2011年报道了FMD1合并严重先天性肺疾病的临床表型，包括肺动脉高压。本研究的病例是第一个报告肺动脉高压作为FMD2的临床表型。支气管肺炎在FMD2中鲜有报道。除气管狭窄和肺发育不全外，呼吸系统表现与FMD2无关。Masurel-Paulet等^[11]报告了2011年患有严重先天性肺病的FMD1患者的临床表型，包括肺囊肿、气管支气管软化症。该报告扩大了FMD2的临床范围。本报告扩大了FMD2的临床范围。

目前，FMD2的诊断仍然困难，全身基因检测通常是诊断标准。通过回顾更多的FMD2病例，临床体征及影像学检查有助于提高FMD2的诊断效果。据知，该病例是第一例接受全身CT扫描和VR成像的病例。详细描述FMD2的影像学表现，以提高FMD2的诊断。

本病例的CT表现及病史与文献中描述的非常相似。首先，观察了FMD2的典型特征：眶上脊突出，睑裂下斜，眼距过远，鼻梁宽。这些特性在FMD2中很常见。其次，患者有胸部畸形。再者，观察双掌骨改变：双掌骨形态异常，略弯曲，双指骨干增厚，双拇指部分指骨未融合，双跖骨及部分指骨形态异常。肘关节出现肘外翻畸形，右侧较左侧严重。可以清楚地观察到膝关节的畸形。肺动脉直径增大至2cm，提示肺动脉高压。最后，在CT影像中发现靠近右上肺纵隔的奇静脉叶和索影。通过CT和VR图像，可以观察到患者的整个骨骼。同时能够准确判断这些典型特征的严重程度，指导临床治疗。这些结果对FMD2的临床诊断具有重要意义。然而，对儿童进行完整的CT扫描是有局限性的，这与暴露

于大量不必要的辐射有关。本案例提供了丰富的图像信息，利用CT对FMD2进行诊断和治疗，可以更好地了解患者的症状，基于VR图像，有助于缓解患者的心理压力，提高其生活质量。

总之，本文报道了一例FMD2临床表型增加的新特征。FMD2的诊断主要基于基因诊断，但基因检测在临床工作中比较困难，因此找到简便易行的诊断依据非常重要。本病例为FMD2的CT及容积显像(VR)诊断提供了良好的证据。通过CT检查可以清楚地发现FMD2的特征。这对于FMD2患者的及时诊断和治疗具有重要意义。

参考文献

- [1] Gorlin R J, Cohen M M Jr. Frontometaphyseal dysplasia. A new syndrome[J]. Am J Dis Child, 1969, 118(3): 487-494.
- [2] Gorlin R J, Winter R B. Frontometaphyseal dysplasia: evidence for X-linked inheritance[J]. Am J Med Genet, 1972, 5(1): 81-84.
- [3] Danks D M, Mayne V. Frontometaphyseal dysplasia: A progressive disease of bone and connective tissue[J]. Birth Defects Orig Artic Ser, 1974, 10(12): 57-60.
- [4] Robertson A P, Jenkins Z A, Morgan T, et al. Frontometaphyseal dysplasia: mutations in FLNA and phenotypic diversity[J]. Am J Med Genet, 2006, 140(16): 1726-1736.
- [5] Am J, Hum Genet, et al. Mutations in MAP3K7 that alter the activity of the TAK1 signaling complex cause frontometaphyseal dysplasia[J]. Am J Hum Genet, 2016, 99(2): 392-406.
- [6] Ithychanda S S, Dou K, Robertson S P, et al. Structural and thermodynamic basis of a frontometaphyseal dysplasia mutation in filamin A[J]. J Biol Chem, 2017, 292(20): 8390-8400.
- [7] Wade, E M, Jenkins Z A, et al. Autosomal dominant frontometaphyseal dysplasia: Delineation of the clinical phenotype[J]. Am J Med Genet, 2017, 173(7): 1739-1746.
- [8] Joly A, Para A, Goga D, et al. Frontal cranioplasty in frontometaphyseal dysplasia[J]. J Stomatol Oral Maxillofac Surg, 2017, 118(5): 310-312.
- [9] Jend-Rossmann I, Jend H H, Ringe J D, et al. Frontometaphyseal dysplasia: symptoms and possible mode of inheritance[J]. J Oral Maxillofac Surg, 1984, 42(11): 743-748.
- [10] Medlar R C, Crawford A H. Frontometaphyseal dysplasia presenting as scoliosis[J]. J Bone Joint Surg, 1978, 60(3): 392-394.
- [11] Masurel-Paulet A, Hoan E, Thompson E M, et al. Lung disease associated with periventricular nodular heterotopia and an FLNA mutation[J]. Eur J Med Genet, 2011, 54(1): 25-28.

(收稿日期：2021-10-01)