

· 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，腭裂等其他特征。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: mhyhdy@163.com

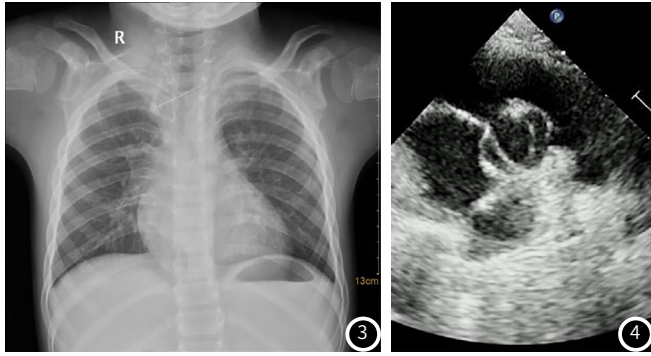


图3 X线检查结果图。图4 超声心动图。

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。

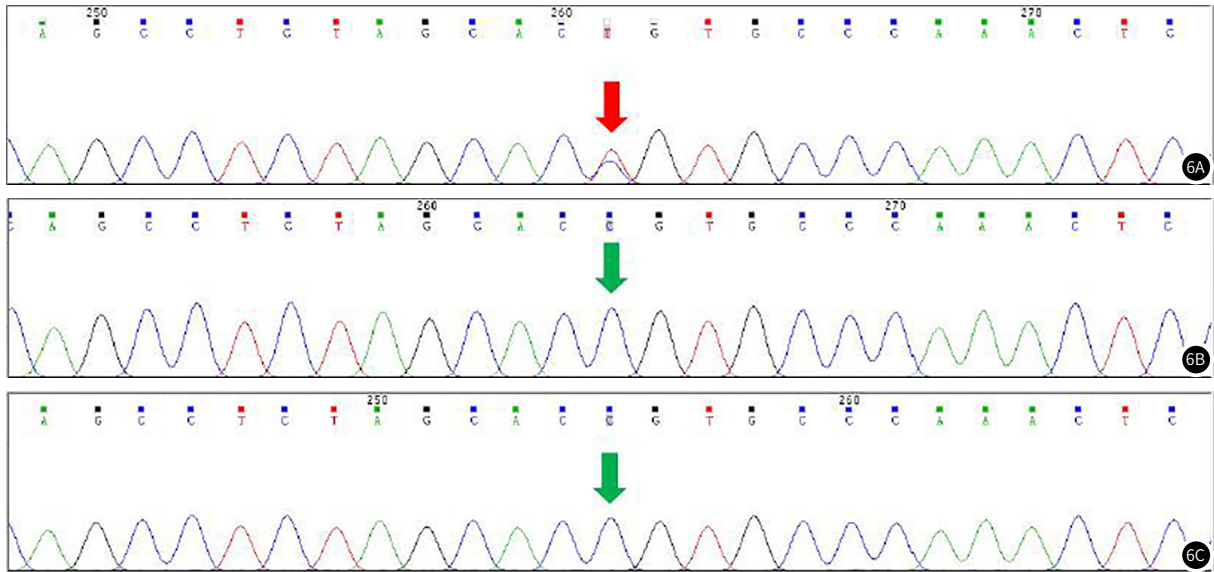
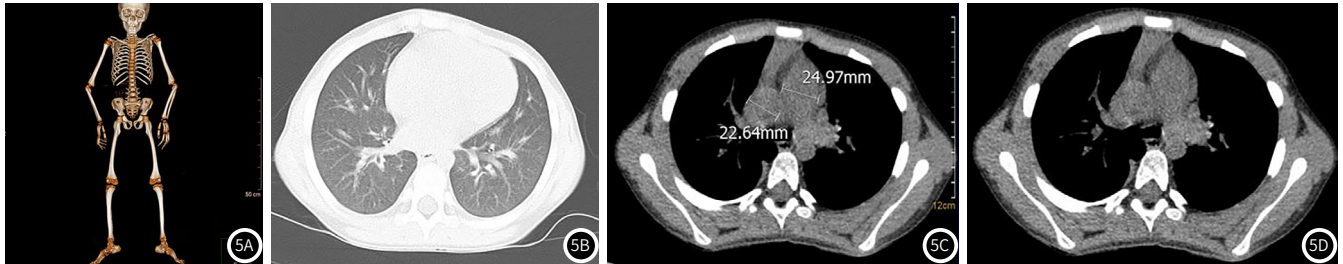


图5 CT检查和容积显像图。图6 Sanger测序结果。

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、下颌畸形、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。

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,双指骨干骺增厚,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)