

· 短篇论著 ·

儿童2型神经纤维瘤并肝豆状核变性一例报告并文献复习

许锦平 陈先睿 姚拥华* 白海涛

厦门大学附属第一医院儿科, 厦门大学附属第一医院儿科重点实验室, 厦门大学医学院儿童医学研究所(福建 厦门 361003)

【摘要】目的 探讨1例2型儿童神经纤维瘤并肝豆状核变性的临床特点及基因突变情况。**方法** 收集分析2型神经纤维瘤并肝豆状核变性患儿的临床资料及基因结果。**结果** 患儿, 男, 5岁11个月龄, 因不自主左眼睑下垂4天就诊, 既往有眼球震颤、左侧内斜和视力下降。DNA测序显示ATP7B基因存在复合杂合突变, 该变异为已知致病突变, 其中16号外显子上的c.3443T>C错义突变, 遗传自表型正常母亲; 12号外显子上的c.2804C>T错义突变, 遗传自表型正常父亲。NF2基因存在c.1009C>T(p.Gln337*)无义突变, 该变异未见文献报道。**结论** 确诊了1例2型神经纤维瘤并肝豆状核变性儿童, 丰富了人类基因突变数据库, 同时临床医生需提高对基因报告解读的重视和认识。

【关键词】 2型神经纤维瘤; NF2; 基因肝豆状核变性; ATP7B基因

【中图分类号】 R742.4

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.2.002

Neurofibromatosis Type 2 with Hepatolenticular Degeneration Combined in A Child: A Case Report with Literature Review

XU Jin-ping, CHEN Xian-rui, YAO Yong-hua*, BAI Hai-tao.

Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Xiamen University, Pediatric Key Laboratory of Xiamen, Institute of Pediatrics, School of Medicine, Xiamen University, Xiamen 361003, Fujian Province, China

Abstract: Objective To explore the clinical and gene mutation characteristics of Neurofibromatosis type 2 combined with Hepatolenticular degeneration in a child. **Methods** Clinical general data and genetic results were collected and analyzed. **Results** A 5-years and 11 months old boy presented with 4 day of involuntary left eyelid ptosis. He had a history of nystagmus, left entrytropism, and impaired vision. DNA sequencing revealed complex heterozygous mutation in ATP7B gene, which is a known pathogenic mutation. The c.3443T>C missense mutation in Exon16, inherited from the phenotypically normal mother. And the c.2804C>T missense mutation in Exon12, inherited from the phenotypically normal father. NF2 gene has c.1009C>T (P.gln 337*) nonsense mutation, which has not been reported in literature. **Conclusion** The diagnosis of a child with type 2 neurofibroma complicated with hepatomegaly has enriched the human gene mutation database. While clinicians need to increase their attention and awareness of the interpretation of gene reports.

Keywords: Hepatolenticular; Degeneration; ATP7B Gene; Neurofibromatosis Type 2; NF2 Gene

神经纤维瘤病2型(Neurofibromatosis type 2, NF2; OMIM 607379)是因NF2抑癌基因突变所致的一种常染色体显性遗传性疾病, 其出生发生率为 1/25000。临床表现主要以双侧前庭神经鞘瘤(Vestibular Schwannomas, VSs)为特征, 常伴多发神经系统肿瘤、皮肤及眼等相关病变。病变常累及神经系统有脑(脊)膜瘤、脊髓室管膜瘤、双侧前庭神经鞘瘤(也称听神经瘤)、脊柱肿瘤、其他颅神经鞘瘤和周围神经病变; 病变累及到皮肤系统有皮肤或皮下肿瘤和皮肤斑块。常见的眼部病变包括: 视网膜错构瘤、白内障及视网膜前膜^[1-2]。

肝豆状核变性(Hepatolenticular degeneration, HLD; OMIM 277900)也称Wilson病(Wilson's disease, WD), 是由致病基因ATP7B编码的一种铜转运P型ATP酶功能缺陷或丧失, 从而导致胆道排铜障碍, 造成大量的铜蓄积于肝、肾、脑、角膜、骨关节等组织脏器的常染色体隐性遗传疾病。因此, 临床表现为肝脏损害、肾脏损害、神经精神表现、角膜色素环(Kayser-Fleischer ring, K-F环)及骨关节病等^[3-4]。现收治分析1例2型神经纤维瘤并肝豆状核变性的临床特点, 并结合文献复习进行分析, 以提高对两种疾病的认识及诊疗。

1 临床资料

患儿, 女, 5岁11个月, 因不自主左眼睑下垂4天就诊。4天前无明显诱因出现平视时上眼睑下垂, 可遮挡角膜1/3, 以3-9点为主, 晨轻暮重, 无四肢乏力, 无口角歪斜, 无明显吞咽呛咳, 无呼吸困难, 无发音异常等不适, 2天前眼睑下垂渐加重, 渐遮挡角膜2/3, 就诊当地医院完善新斯的明试验阴性, 考虑“重症肌

无力待排”转诊我科神经专科门诊后收入院。本次入院查体: 无特殊外貌, 精神一般, 左侧眼睑下垂, 挡角膜3-9点, 右眼睑无下垂, 活动可, 双侧瞳孔等大等圆, 对光反应灵敏, 心肺腹无异常, 病理征阴性。既往史: 生后未发现眼睑下垂表现, 3年前无明显诱因发现眼球震颤, 左侧内斜先后于外省眼科医院行眼震颤手术, 1年前当地眼科医院行左眼内斜手术, 术后无不适。2个月前眼科医院检查视力右侧0.2, 左侧0.75, 1月前左侧视力下降为0.05。个人史: G1P1, 足月顺产, 出生体重3.05kg, 无窒息抢救史。出生后予混合喂养。家族史: 无类似情况, 有一弟弟, 3岁, 体健。父有1级高血压, 母体健, 否认近亲结婚。辅助检查: 2021.11.08外院眼科: 新斯的明试验0.015mg/kg, 阴性; 胸部CT: 胸腺体积增大。头颅CT平扫: 未见明显异常。

入院后我院眼科会诊后考虑“诊断: 左眼黄斑发育异常, 左眼上睑下垂, 右眼弱视; 建议: 戴镜治疗, 眼科随访, 贵科进一步排除重症肌无力。”。复测新斯的明实验(0.02mg/kg)阴性, 生化指标提示“丙氨酸氨基转移酶 200.0 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶 89.0 U/L, 肌酸激酶 113 U/L, 乳酸 2.45 mmol/L; 血尿串联质谱正常; 风湿免疫指标均为阴性; 淋巴细胞表型分析正常; 腹部B超肝脾未见明显异常声像; 脑干视听诱发电位正常; 乙酰胆碱受体(AChR, acetylcholine Receptors)抗体、肌肉特异性受体酪氨酸激酶(MUSK, muscle specific kinase)抗体、低密度脂蛋白受体相关蛋白4(LRP4, lipoprotein-related protein 4)和兰尼碱受体(RyR, ryanodine receptor2)均阴性”, 予保肝治疗。入院第3天, 建议完善遗传基因检测, 患儿母亲忆起3年前外院行类似检查, 经反复寻找既往资料后基因报告显示“ATP7B基因:

【第一作者】 许锦平, 女, 副主任医师, 主要研究方向: 小儿神经。E-mail: seaxjp@163.com

【通讯作者】 姚拥华, 女, 主任医师, 主要研究方向: 小儿神经。E-mail: 1684907959@qq.com

位置Exon16(c.3443T>C, p.Ile1148Thr)该变异为错义突变(翻译产物蛋白质第1148位氨基酸残基由Ile变为Thr)、该变异被反复报道为病理性变异; Exon12(c.2804C>T, p.Thr935Met)该突变为错义突变(翻译的产物蛋白质的第935位氨基酸残基上的Thr变为Met), 多个研究报道发现Wilson病患者中检测到该突变, 可能是中国人群中的热点变异。NF2基因, 位置Exon11(c.1009C>T, p.Gln337*), 该突变为无义突变(可能使所编码得蛋白质的第337位氨基酸上的Gln变为终止密码子, 而提前终止蛋白质翻译)。该突变预计可能造成所编码的蛋白质出现截短从而丧失正常功能。HGMD数据库目前未见相关研究报道; ESP6500siv2_ALL、千人基因组(1000g2015aug_ALL)和dbSNP147数据库也都未见收录。”(见图1), 患儿母亲诉未再针对该基因结果进一步诊治

随访。遂完善“铜蓝蛋白: 79mg/L”以及颅脑MR平扫+增强“1、右眶内视神经外下方、右侧眶尖-海绵窦及左侧小脑半球中线旁异常信号灶, 左侧Meckel氏腔扩大伴多发强化结节, 颅神经多发强化灶(右侧外展神经及双侧三叉神经、听神经、滑车神经、舌咽神经见多个斑点状、线样强化影): 考虑神经纤维瘤可能, 请结合临床及基因筛查。2、腺样体生理性肥大, 左侧下鼻甲肥大。3、颈部多发肿大淋巴结。4、扫描野内未见C4-5水平椎管内偏右侧异常强化结节, 建议颈椎MR增强。”。诊断明确后, 予低铜饮食、口服葡萄糖酸锌片(2.5片, 1天3次; 元素锌 75mg 每天)治疗, 同时神经外科会诊后建议进一步完善全脊髓磁共振, 家属自动出院转外院进一步诊治。

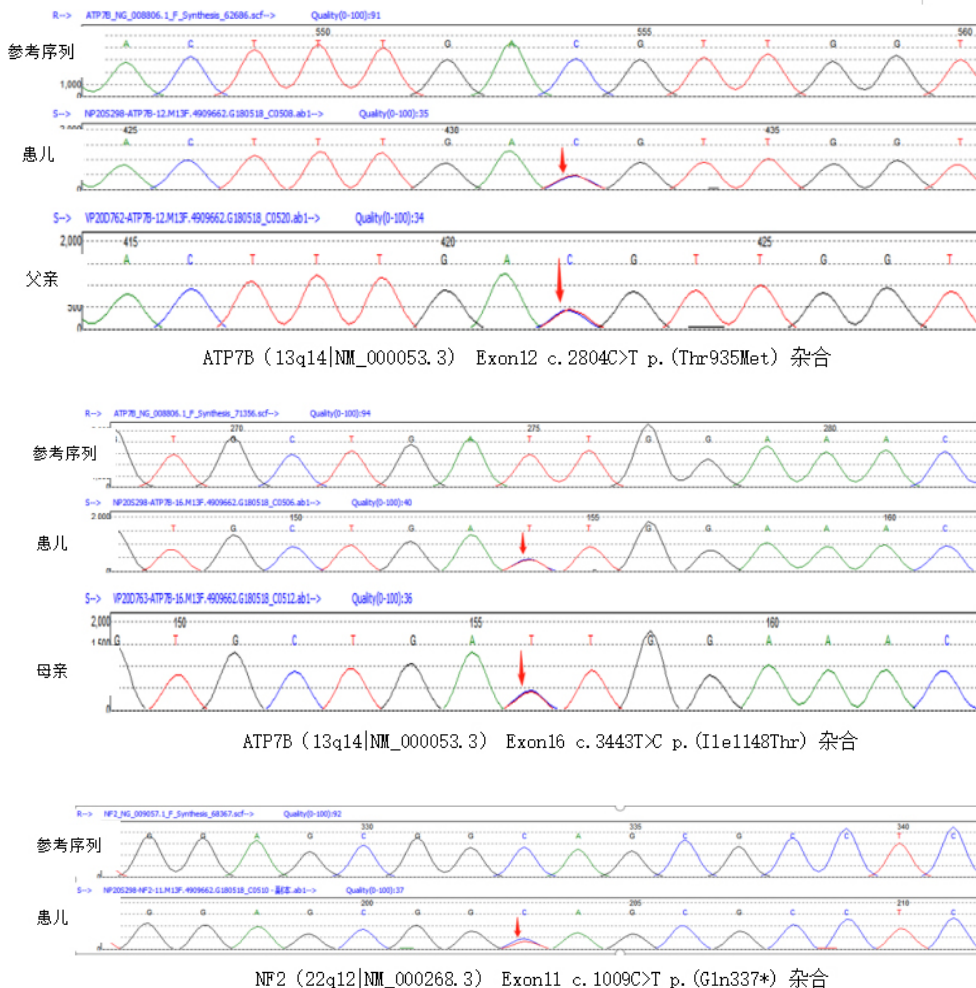


图1 先证者及家系的基因测序图

2 讨论

神经纤维瘤病 II 型 (NF2) 患病率远低于 1 型神经纤维瘤病, 约为 1/60 000。NF2因22q12.2 染色体上的抑癌基因功能丧失引起, 该基因长约110000bp, 其中编码区cDNA是1785bp, 包含的17个外显子中仅前15个外显子具有致病性突变^[5]。NF2基因的蛋白产物Merlin(Moesin-Ezrin-Radixin-Likeprotein, 又称为 Schwannomin)是一种NF2基因编码蛋白, 作为肿瘤抑制因子, 具有控制细胞生长、增殖和形态有关的细胞信号通路^[6-7]。可观察到Merlin在Schwann细胞、脑膜细胞、神经细胞以及晶状体纤维细胞中的高水平表达, 其主要通过介导细胞内膜蛋白、肌动蛋白丝以及信号传导效应子之间的相互作用。但Merlin功能缺失以及不同细胞谱系中的细胞内信号传导存在独特而复杂的相互作用, 因此, 目前尚不完全清楚NF2多样化临床表现的确切机制^[8]。

1822年, Wishart^[9]最早提出神经纤维瘤病2型, 美国国家卫

生研究院(NIH)工作组1987年发布共识声明确立了首个神经纤维瘤病2型诊断标准^[10]。2021年, 国内共识推荐将“美国神经纤维瘤病2019年会议的修订版”作为NF2的诊断标准, 其诊断依据仍以临床表现、影像结果及基因检测为主。该病涉及多个系统, 如神经系统中双侧听神经瘤发生率90~95%、脑膜瘤45~58%、髓外肿瘤(脊膜瘤、神经鞘瘤)55~90%、周围神经病变高达66%, 眼科疾病中白内障60~81%、视网膜前膜12~40%, 皮肤病变中皮肤肿瘤59~68%、皮下肿瘤43~48%, 不同NF2患者临床表现可能有较大差异, 一般分为重型(Wishart型)和轻型(Gardner型), 前者常发病于20岁之前, 除前庭神经鞘瘤外常多发颅内及椎管内肿瘤, 病情进展较快; 后者的发病年龄通常较大(22~27岁), 除听神经瘤外, 可合并其它肿瘤, 病情进展较慢^[2]。此外, 不完全型(Segmental)Wilson病仅表现部分的周围神经系统多发性Schwann细胞肿瘤, 或同侧前庭神经 Schwann细胞瘤合并脑膜瘤^[11]。

肝豆状核变性的世界范围内患病率为1/2 600~1/30 000, 携带者频率约为1/90^[1-2]。儿童患者多于5~12岁起病, 男女发病率相似。临床症状早期多样, 婴幼儿及儿童多见于肝脏损害, 可有3岁起病的肝硬化; 神经精神症状多起病于10~30岁, 其中肌张力障碍早期多局灶、阶段性, 逐渐累及全身; 而粗大不规则震颤多为姿势性或动作性; 其他系统损害可有肾损害、骨关节病、溶血性贫血等^[12]。眼部特征除了角膜K-F环, 但7岁内患儿一般无法检出外, 其它少见的巩膜黄染、眼睑浮肿、眼球水平震颤、瞳孔对光反射迟钝或消失、复视、眼球运动受限、眼睑下垂等都有相关报道^[13-14]。

本例女性患儿, 以眼部症状为主要临床表现, 2岁时以无明显诱因的眼球震颤, 左侧内斜先后于外院行右眼震颤手术及左眼内斜手术, 术后动态监测发现视力下降, 左侧眼球震颤仍有反复, 继而出现上睑下垂, 反复多次就诊外院中提示ALT和AST轻度升高, 未受到重视。此次入院对上睑下垂进行病因分析考虑获得性病因, 其中机械性、肌源性、神经肌肉性、神经源性和脑源性上睑下垂^[15-16]。患儿早期就有肝酶学轻度升高但无症状, ATP7B基因筛查确定了患儿2条染色体都携带致病突变, 符合症状前个体的肝豆状核变性, 但未进一步治疗随访; 需注意患儿既往眼部症状(眼球水平震颤、眼睑下垂、眼球活动受限)可能与之相关。此次入院乳酸升高, 肝酶学异常, 注意和线粒体病(如慢性进行性眼外肌瘫痪)进行鉴别。另外, 患儿有2次手术病史(上睑提肌腱膜术和结膜-Müller肌切除术), 术后眼球震颤无改善, 且出现上睑下垂, 需注意排查机械性/外伤性引起。患儿外院和我院新斯的明实验及相关抗体检测均阴性, 但上睑下垂有晨起显著表现, 暂不能完全排除, 必要时实验性治疗进一步明确。外院颅脑CT未见表现, NF2基因为无义突变且软件预测有害, 最终颅脑磁共振显示框内占位病变及多发脑神经瘤样改变(右侧外展神经、双侧三叉神经、听神经、滑车神经、舌咽神经)明确了NF2诊断。回顾国内外文献发现, 该患儿为首例2型神经纤维瘤病合并肝豆状核变性, 曾有肝豆状核变性合并1型神经纤维瘤病相关报道^[17-19]。

我国肝豆状核变性并不少见, 但其可累及多系统致临床表现多样化, 学龄前儿童多有肝功能损害和神经精神症状, 少见的有肌病、肾损害、白内障以及眼球运动受限、复视、眼睑下垂等眼部非特异性表现^[20]。但有研究^[21]提示肝豆状的眼球异常运动在垂直方向更多见于水平方向。因此, 肝豆状核变性的早期诊断及鉴别仍存在一定困难。由于本病是儿童遗传代谢病中可进行药物有效治疗, 且临床预后与治疗时机规范密切相关, 2021年国内新指南重点强调了关于症状前个体的早期筛查与干预, 并进行终身治疗和终身监测^[3]。2型神经纤维瘤病相关肿瘤患者的治疗具有挑战性, 由于患者的生存期往往较长, 而无法避免疾病所致的临床症状^[22]。NF2的相关治疗方式有手术切除、手术减压、药物靶向治疗、立体定向放射治疗和听力康复治疗等。目前更强调的是提高患者生活质量, 保存重要神经功能, 因此并不一味追求彻底切除肿瘤。本患儿出现上睑下垂, 并无肢体瘫痪、平衡障碍等神经功能缺失表现, 外院综合评估后暂建议进行密切随访观察。神经纤维瘤病2型疾病严重程度的主要危险因素有: 基因突变位置、突变种类和携带该致病突变的细胞数量。NF2基因型与表型关联的复杂性导致了临床多样化, 这决定了每个患者的诊疗方案需要综合评估考虑肿瘤本身的特点, 如肿瘤部位、肿瘤大小、肿瘤生长速度、听力损害水平、听力保存情况、肿瘤相关并发症的严重程度以及患者预期生存质量, 建议由神经外科、神经内科、人类遗传学、眼科、耳科、听力学、病理科、放疗科、精神科等多学科协作, 制定最佳的个体化方案^[23-24]。2021年中国专家共识指出NF2非常复杂, 无法临床治愈且可能持续进展, 通过多学科协作, 在充分评估患者的整体情况、肿瘤负荷、治疗受益以及治疗风险基础上, 合理采用手术、放疗、药物和神经功能重建等方法制定个体化治疗方案, 以期延长患者的生存时间, 同时尽可能保护及维持重要的神经功能, 达到提高患者的生存质量的目标^[2]。

综上所述, 本研究中确诊了1例2型神经纤维瘤并肝豆状核变性儿童, 发现了一未报道过的NF2基因突变, 丰富了人类基因

突变数据库。同时, 临床医生应对符合症状前个体的肝豆状核变性的患者进行早期识别与治疗随访。此外, 关于患儿NF2基因致病性变异的解读以及与临床表型的相关性分析, 建议可由临床医师、人类遗传学和基因检测研究机构等相关专家组成疑难病例诊断联盟, 进行多学科会诊诊断未明的疑难病例以及后续的遗传分析, 以期明确诊断和发病机理, 来指导临床治疗^[25]。

作者利益冲突: 所有均声明无利益冲突

参考文献

- [1] Bachir S, Shah S, Shapiro S, et al. Neurofibromatosis Type 2 (NF2) and the Implications for Vestibular Schwannoma and Meningioma Pathogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021 Jan 12, 22(2): 690.
- [2] 中国抗癌协会神经肿瘤专业委员会. 2型神经纤维瘤病神经系统肿瘤多学科协作诊疗策略中国专家共识[J]. *中华神经外科杂志*, 2021, 37(7): 663-668.
- [3] 中华医学会儿科学分会神经遗传学组. 中国肝豆状核变性诊治指南2021[J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(4): 310-319.
- [4] Mulligan C, Bronstein JM. Wilson Disease: An Overview and Approach to Management[J]. *Neurol Clin*, 2020 May, 38(2): 417-432.
- [5] Tamura R. Current Understanding of Neurofibromatosis Type 1, 2, and Schwannomatosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021 May 29, 22(11): 5850.
- [6] Schulz A, Baader SL, Niwa-Kawakita M, et al. Merlin isoform 2 in neurofibromatosis type 2-associated polyneuropathy[J]. *Nat Neurosci*, 2013 Apr, 16(4): 426-433.
- [7] Alcántara KMM, Garcia RL. MicroRNA-92a promotes cell proliferation, migration and survival by directly targeting the tumor suppressor gene NF2 in colorectal and lung cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2019 Apr, 41(4): 2103-2116.
- [8] Coy S, Rashid R, Stemmer-Rachamimov A, et al. An update on the CNS manifestations of neurofibromatosis type 2[J]. *Acta Neuropathol*, 2020 Apr, 139(4): 643-665.
- [9] Wishart JH. Case of Tumours in the skull, dura mater, and brain [J]. *Edinb Med Surg J*, 1822, 18(72): 393-397.
- [10] National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis. Bethesda, Md, USA, July 13-15, 1987[J]. *Neurofibromatosis*, 1988, 1(3): 172-178.
- [11] Stepanova DS, Semenova G, Kuo YM, et al. An essential role for the tumor-suppressor merlin in regulating fatty acid synthesis[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(18): 5026-5038.
- [12] Członkowska A, Litwin T, Dusek P, et al. Wilson disease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018 Sep 6, 4(1): 21.
- [13] Ingster-Moati I, Bui Quoc E, Pless M, et al. Ocular motility and Wilson's disease: a study on 34 patients[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007 Nov, 78(11): 1199-1201.
- [14] Lee CC, Feng IJ, Lai HT, et al. The Epidemiology and Clinical Features of Blepharoptosis in Taiwanese Population[J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2019 Aug, 43(4): 964-972.
- [15] Yadegari S. Approach to a patient with blepharoptosis[J]. *Neurosci*, 2016, 37(10): 1589-1596.
- [16] Lee CC, Feng IJ, Lai HT, et al. The Epidemiology and Clinical Features of Blepharoptosis in Taiwanese Population[J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2019 Aug, 43(4): 964-972.
- [17] Sahraian MA, Motamedi M, Paknejad SM, et al. Coexistence of Wilson's disease and neurofibromatosis type 1 in a 14-year-old boy[J]. *Neurol India*, 2007 Jan-Mar, 55(1): 89-90.
- [18] Rai T, Kumar V, Subba N. A Rare Case of Neurofibromatosis Type I with Coexistent Wilson Disease[J]. *Indian Dermatol Online J*, 2018 Sep-Oct, 9(5): 348-350.
- [19] Sawamura R, Ottoboni-Brunaldi M, Ramalho LN, et al. Association of Wilson disease with neurofibromatosis[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2011 Oct, 103(10): 551-553.
- [20] Aggarwal A, Bhatt M. Wilson disease[J]. *Curr Opin Neurol*, 2020 Aug, 33(4): 534-542.
- [21] Ingster-Moati I, Bui Quoc E, Pless M, et al. Ocular motility and Wilson's disease: a study on 34 patients[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007 Nov, 78(11): 1199-1201.
- [22] 杨冰倩, 华清泉, 陈惠东, 等. 神经纤维瘤病2型的治疗进展[J]. *中国医师杂志*, 2020, 22(8): 1121-1125.
- [23] Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA, et al. Neurofibromatosis type 2[J]. *Lancet*, 2009 Jun 6, 373(9679): 1974-1986.
- [24] Halliday D, Parry A, Evans DG. Neurofibromatosis type 2 and related disorders[J]. *Curr Opin Oncol*, 2019 Nov, 31(6): 562-567.
- [25] 黄辉, 沈亦平, 顾卫红, 等. 临床基因检测报告规范与基因检测行业共识探讨[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2018, 35(1): 1-8.

(收稿日期: 2023-02-25)

(校对编辑: 姚丽娜)