

结节硬化症一家系新发 TSC1 基因变异分析

李建磊^{1,2}, 张萍萍¹, 李娟¹, 王文艺^{1,2}, 周立飞^{1,3}, 崔若月^{1,4}, 李亚丽^{1*}

基金项目: 河北省 2024 年度医学科学研究课题(项目编号: 20240038)

作者单位: 1. 050000 河北 石家庄, 河北省人民医院生殖遗传科; 2. 050000 河北 石家庄, 河北医科大学研究生学院;

3. 063210 河北 唐山, 华北理工大学研究生学院; 4. 075000 河北 张家口, 河北北方学院研究生学院

作者简介: 李建磊, 河北医科大学硕士研究生在读, 主要研究方向为生殖遗传

* 通信作者, E-mail: li_y_li@sina.com

【关键词】 结节硬化症; 杂合变异; TSC1 基因; 遗传

【中图分类号】 R 714.5

【文献标志码】 B

【文章编号】 1674-4020(2025)02-044-03

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2025.02.15

结节硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)是一种罕见的常染色体显性遗传的多系统神经皮肤疾病,其特征存在于多个器官中的错构瘤,最近研究发现 TSC 的活产儿发病率为 1/6 000 至 1/10 000,在一般人群中的患病率约为 1/20 000^[1]。TSC 是由位于染色体 9q34 上的 TSC1(编码错构瘤蛋白)或染色体 16p13.3 上的 TSC2(编码马铃薯球蛋白)的致病变异引起^[2]。其病变表现可存在于皮肤、神经系统、肾脏、心脏和其他器官中,其中约 90% 的患者出现皮肤表现,50% 的患者会出现神经系统疾病,表现为癫痫发作及精神运动症状^[3]。现对河北省人民医院收治的 1 例 TSC1 杂合变异患者的临床表现、TSC1 基因致病相关性进行探讨及其家系研究,以期加深临床医师对本病的认识,为产前诊断提供指导。

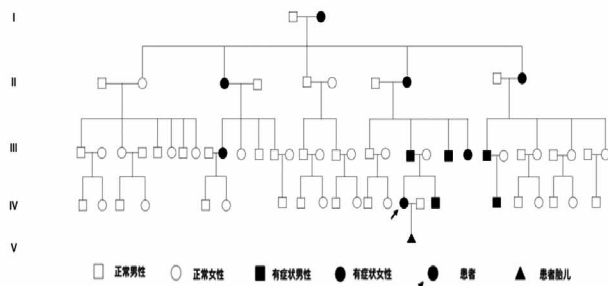
1 病例资料

患者,女,28 岁,2022-06-22 因 TSC 病史于河北省人民医院行产前诊断。患者 5 岁时当地医院诊断为 TSC,表现为癫痫小发作,1 月发作 3~4 次,应用拉莫三嗪、左乙拉西坦等药物治疗 9 年,之后每半年发作 1 次, G₁P₀, 孕后发作频率增加,患有面部皮脂腺瘤、背部鲨鱼皮样痣、头部皮脂腺瘤, MRI 提示头部钙化。家族史: 患者曾外祖母、奶奶、父亲亦为患者症状,但无癫痫症状; 患者弟弟、叔叔和姑姑不仅有患者症状,且伴随癫痫症状。现要求对本次妊娠胎儿行产前诊断。超声提示宫内单活胎,胎儿左心室强光点、心率不齐。

对其家系图谱(见图 1)进行分析发现,该家系共 4 代 66 人,包括患者在内共 12 人发病,其中男性 5 人、女性 7 人。男性患者中仅有皮肤样症状改变 3 人,有皮肤样症状改变且伴有癫痫症状发作 2 人;女性患者中仅有

皮肤样改变 5 人,有皮肤样改变且伴有癫痫症状发作 2 人。

在征得患者及家属同意后,2022-06-22 孕 17⁺₂ 周于我院行羊膜腔穿刺术,抽取羊水行全外显子基因测序。结果提示,患者胎儿 TSC1 基因存在 c. 2453_2456dupACAA 杂合变异。2022-08-03 采集患者(孕 23⁺₂ 周)、患者弟弟、患者父亲、患者母亲的外周血各 5 mL,通过 Roche KAPA HyperExome 芯片对目标基因外显子及临近剪切区 DNA 进行捕获和富集,后使用 MGISEQ-2000 测序平台进行变异检测,并对候选变异进行 Sanger 测序家系验证,报告证实患者、患者弟弟、患者父亲及患者胎儿均携带相同变异,患者母亲未见明显异常(见下页图 2)。建议引产。通过 OMIM 数据库(ncbi.nlm.nih.gov/omim/)选择 Gene 进行检索,输入关键词 TSC1,未检索到 NM-000368.4; c. 2453_2456dupACAA 基因既往相同变异报道。患者弟弟接受随访,称其姐姐出院后仍有癫痫发作,且症状明显,2022-09-13 于当地医院住院行引产术。



注: I2 仅皮肤症状; II2 II4 II5 仅皮肤症状; III7 III14 仅皮肤症状; III15 III16 III17 皮肤症状伴癫痫; IV14 皮肤症状伴癫痫; IV15 IV16 仅皮肤症状

图1 患者家系谱图

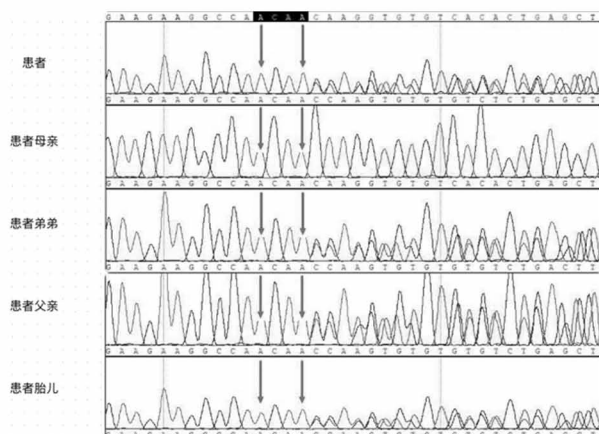


图2 sanger 测序结果

2 讨论

根据 TSC 的最新诊断标准^[4], 本例 Sanger 测序显示 TSC1 基因 c. 2453_2456dupACAA (p. Asn819Lysfs * 8) 杂合变异, 并且存在面部皮脂腺瘤, 背部鲨鱼皮样斑, 头部皮脂腺瘤样改变, 可明确诊断为 TSC。TSC (OMIM 191100) 是一种罕见的、累及多器官的常染色体显性遗传病^[5]。TSC 患者常伴有脑、心、肾、皮肤或肺的错构瘤样改变。TSC1 和 TSC2 相互结合形成 TSC 蛋白复合物^[2], TSC1/2 表达异常可引起丝氨酸-苏氨酸激酶-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路调节异常。TSC1 位于 9q34 位点, 编码 8.6 Kb 的转录本, 含 23 个外显子、55 Kb 的 DNA; TSC2 位于 16p13.3 位点, 编码 5.5 Kb 的转录本, 含 41 个外显子、40 Kb 的 DNA^[8]。mTOR 在生物体上以两种复合物的形式存在, 即 mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) 和 mTORC2 (mammalian target of rapamycin complex 2, mTORC2)。TSC1 或 TSC2 突变的功能缺失导致 mTORC1 过度活跃和下游信号元件的组成性激活, 引起细胞异常生长和肿瘤样改变, 可导致包括癫痫在内的神经系统疾病和严重的胰岛素或 IGF1 反应^[9]。

本例 TSC1 基因发生 c. 2453_2456dupACAA (p. Asn819Lysfs * 8) 杂合变异, 提示第 819 号氨基酸由天冬酰胺突变为赖氨酸并产生新的阅读框, 编码终止于第 819 号密码子下游第 8 号密码子处。研究表明, 天冬酰胺在蛋白质和核苷酸合成的协调中起作用。天冬酰胺的交换因子通过氨基酸诱导的 mTORC1 激活和翻译起始因子下游的激活而影响蛋白质的合成。mTORC1 通过感知氨基酸以控制细胞生长、代谢以及自噬。由于本例 TSC1 基因发生突变导致 mTOR 通路过度激活, 促进细胞生长和增殖, 导致 TSC 中多种肿瘤细胞生长, 包括肾血管平滑肌脂肪瘤、肺淋巴管平滑肌瘤病、室管膜下巨细胞星形细胞瘤和面部血管纤维瘤等^[11]。

在产前超声中识别特征性病变 (如心脏横纹肌瘤)、或在婴儿期识别特征性皮肤病变会提高对 TSC 的检出率^[12]。90% 以上的患者在不同年龄阶段会有不同的皮

肤表现, TSC 的皮肤表现是 TSC 中最常见的改变, 其中有的改变在出生时就很明显 (如低黑质斑块), 有的改变只有在儿童时期 (如面部血管纤维瘤, 纤维斑块) 甚至在青少年晚期或成年后 (如甲纤维瘤) 才会出现^[13]。TSC 是一种多系统疾病, 超过一半患者会以癫痫发作作为首发临床表现^[14], 但部分患者无癫痫发作, 仅出现特征性皮肤改变, 可能造成诊断延迟。有研究发现, 高达 15% 的 TSC 患者无癫痫发作史而导致诊断延迟^[15]。分析本例家族系谱图得出, 患者不仅伴有癫痫症状, 还表现出特征性皮肤样改变, 如面部皮脂腺瘤、背部鲨鱼皮样斑、头部皮脂腺瘤, 但患者奶奶及奶奶母亲、父亲、弟弟均只有特征性皮肤改变, 并未出现癫痫症状, 且其父亲皮肤症状改变较轻。TSC 的诊断往往延迟到青少年晚期或成年, 因此提高临床医师对 TSC 患者特征性皮肤改变的认识是有必要的^[16]。

TSC 的神经系统表现是大多数人发病和死亡的主要原因^[17]。其中 TSC 相关性癫痫是 TSC 神经系统表现中最普遍和最具挑战性的临床表现。大约 70% ~ 80% 的 TSC 患者有癫痫发作史, 即使使用多种抗癫痫药物, 癫痫发作通常也难以治疗。TSC 脑损伤的典型病理是皮质结节, 以局部皮质破坏和各种异常细胞为特征, 包括变形的神经元、星形胶质细胞增殖和巨细胞^[18]。值得注意的是, 手术切除皮质结节可在很大程度上改善一些 TSC 患者的癫痫发作, 因此皮质结节引起的脑损伤通常认为是导致 TSC 癫痫发作的原因^[19]。另有研究证据支持 mTOR 功能失调可能影响 γ -氨基丁酸能系统的成熟, 进而导致癫痫^[20]。

综上所述, 本文报道 1 例 TSC1 基因新发突变, 该患者第 9 号染色体 2453_2456 位点存在 ACAA 的重复变异, 第 819 号氨基酸由天冬酰胺突变为赖氨酸并产生新的阅读框, 终止于第 819 号密码子的下游第 8 号密码子处。该变异有致病可能, 行 Sanger 家系验证提示患者、患者弟弟、患者父亲、患者胎儿均检测到相同变异, 患者母亲未检测到此变异。通过此例报道该患者存在 c. 2453_2456dupACAA (p. Asn819Lysfs * 8) 杂合变异, 进一步扩展了 TSC1 基因的突变谱, 将有助于该疾病产前分子诊断和植入前遗传学诊断。

利益冲突 作者均声明无利益冲突。

【参考文献】

- [1] Northrup H, Krueger DA, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference [J]. *Pediatr Neurol*, 2013, 49(4):243-254.
- [2] Hwang JL, Perloff OS, Gaus SE, et al. Tuberous sclerosis complex is associated with a novel human tauopathy [J]. *Acta Neuropathol*, 2022, 145(1):1-12.

(下转第 56 页)