

## 基因突变致散发型腓骨肌萎缩症并 2 型糖尿病 1 例

柯来顺 江华 屈秀秀 卢武生

【中图分类号】 R746.4 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2017)03-0257-02  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.03.025

腓骨肌萎缩症(Charcot-Marie-Tooth,CMT)是神经系统遗传性周围神经病最常见的类型,患病率约为 1/2500;其遗传方式主要是常染色体显性遗传、常染色体隐性、X 连锁遗传及散发性;主要临床表现为进行性对称性远端肌无力和肌萎缩、腱反射减弱或消失、远端感觉减退。迄今为止,CMT 的分子遗传学分型大致分为 5 型:CMT1、CMT2、CMT4、CMTX 及 Df-CMT,且每类又分诸多亚型。多篇文献报道,PMP22 及 Mfn2 基因突变与家系中 CMT 并 2 型糖尿病发病密切相关,而散发型病例却少有报道。因此,本研究报道近期收治的 1 例 PMP22 及 Mfn2 基因突变致 CMT1A 并 2 型糖尿病患者,并复习相关文献。

## 1 病例

患者,男,27 岁,10 岁开始出现双下肢乏力,上楼梯困难,双下肢逐渐变细;此后四肢乏力加重,行走易跌倒。近 4 月出现四肢远端肌肉萎缩及无力明显加重,站立行走困难。查体:智能正常,跨阈步态,双手大小鱼际轻度萎缩,双大腿中下 1/3 交界处以下肌肉萎缩明显变细,呈“鹤腿状”,并伴“弓形足”(图 1),四肢肌张力降低,双上肢肌力近端 5 级,远端 4 级,双下肢肌力近端 3 级,远端 0 级,双足背曲、跖屈不能,四肢手套袜样痛觉减退,双足位置觉、振动觉减退或消失。实验室检查:空腹血糖 8.7 mmol/L,餐后 2 h 血糖 15.0 mmol/L,C-肽 10.45 ng/mL,胰岛素 23.5 uU/mL,糖化血红蛋白 57 mmol/L。肌电图检查:周围神经重度损害,累及运动纤维为主,传导速度明显减慢。腓肠神经活检:脱髓鞘型周围神经损害(图 2)。基因检测:取外周静脉血 4 mL,采用聚合酶链式反应、基因测序、多重连接探针扩增技术共检测到 PMP22 基因外显子 1~5 杂合重复和 MFN2 基因的 3 个单核苷酸多态性位点(图 3)。

## 2 讨论

患者儿童起病,表现为慢性进行性、对称性肢体远端肌肉无力和萎缩,弓形足,“鹤腿”,PMP22 基因杂合重复,腓肠神经活检以脱髓鞘病变为主,诊断 CMT1A 型。另空腹血糖 8.7 mmol/L,餐后 2 h 血糖 15 mmol/L,C-肽  $10.45 \times 10^{-3}$  mg/mL,胰岛素 23.5 uU/mL,糖化血红蛋白 57 mmol/L,既往无糖尿病及酮症酸中毒病史,符合 2 型糖尿病亚型青春期

糖尿病。此类型糖尿病为常染色体显性遗传,且母亲患有 2 型糖尿病,考虑其糖尿病与遗传有关。但其父亲及 2 个哥哥均未发现 CMT 或糖尿病。因此,该患者为散发型 CMT1A 型并青春期糖尿病。



图 1 大腿中下 1/3 交界处以下肌肉萎缩明显变细,呈“鹤腿状”,并伴“弓形足”

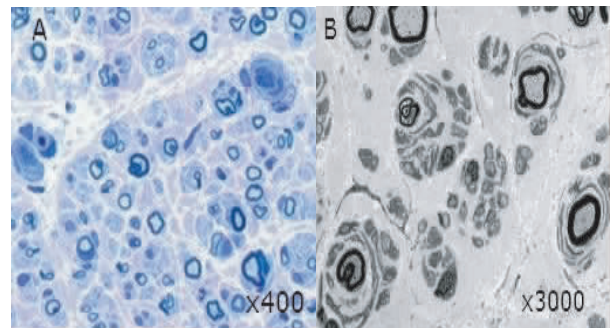


图 2 腓肠神经病理检查提示有髓神经纤维减少,髓鞘异常,形成“洋葱头”样结构

CMT 是一种最常见的周围性基因遗传病,其主要发病机制为基因突变影响髓鞘的细胞骨架形成、细胞膜信息传递功能、轴索转运和线粒体的代谢等功能。90% 以上的 CMT 由 PMP22、GJB1、MPZ、Mfn2 这 4 种基因突变引起,CMT1 型约占 CMT 总数 50%,其中以 PMP22 基因大片串联重复突变所致 CMT1A 型最常见,约占 CMT1 型的 70%。MFN2 基因突变导致 CMT2 类型。检索数据库发现 PMP22 基因的杂合重复为 CMT1A 型的致病性突变位点,而 Mfn2 基因

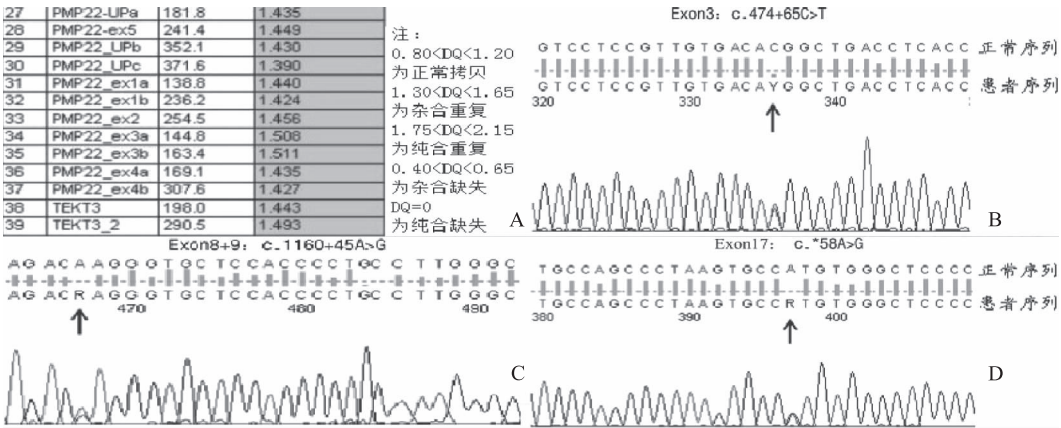


图3 A为PMP22基因外显子1~5杂合重复,B、C、D为Mfn2基因的3个单核苷酸多态性位点

的多态性位点不具致病性。文献报道 PMP22 及 Mfn2 基因突变在 CMT 伴糖尿病的发病中具有重要意义。

PMP22 由周围神经的 Schwann 细胞表达的跨膜蛋白,除作为髓鞘结构蛋白外,尚参与调节 Schwann 细胞增殖、分化和凋亡。过度表达的 PMP22 不能进行正常的细胞内转移而聚集在 Golgi 复合体中,由此阻碍 Schwann 细胞中 Golgi 功能,影响 Schwann 细胞的正常增生和分化,从而使得髓鞘不稳定和缺失;也可能由于 PMP22 与髓鞘蛋白组成一个复合体以保持髓鞘的稳定,在 CMT1 患者中 PMP22/MPZ 的比例升高,破坏了髓鞘的稳定性。本例 CMT1A 型并 2 型糖尿病患者基因检测发现 PMP22 基因外显子 1~5 杂合重复,与 2006 年土耳其家系报道的 PMP22 突变致 CMT 伴糖尿病相符。

近期 Yanhong Ding 等研究发现,在糖尿病、肥胖症和神

经变性疾病中均出现 Mfn2 基因突变。Mfn2 是线粒体外膜蛋白之一,调节线粒体的融合,并使其保持融合/裂解动态平衡。Mfn2 基因突变可阻碍线粒体融合,干扰了线粒体钙稳态,并可通过阻碍细胞自噬和线粒体代谢来抑制细胞增殖,从而影响细胞生物过程的多种功能。国内文献报道,在 2 型糖尿病患者中 Mfn2 表达与体质量指数(BMI)呈负相关,与胰岛素敏感性呈正相关。本例患者存在 PMP22 基因及 Mfn2 基因突变,与上述研究相符。

多数文献报道 PMP22、Mfn2 基因突变与家系 CMT 合并 2 型糖尿病发病具有相关性。本病例为散发病例,也发现 PMP22 及 Mfn2 基因突变,故推测 PMP22 基因及 Mfn2 基因突变在散发型 CMT1A 型并 2 型糖尿病的发病中具有重要意义,其具体发病机制有待于进一步研究。

(2016-09-08 收稿)