

· 短篇及病例报道 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.14.040

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200330.1206.010.html\(2020-03-30\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200330.1206.010.html(2020-03-30))

TMLHE 基因突变的孤独症谱系障碍 1 例报道

王月,魏华,代英[△]

(重庆医科大学附属儿童医院儿科研究所/儿童营养与健康重庆市重点实验室/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地/儿科学重庆市重点实验室 400014)

[关键词] 孤独性障碍;基因突变;TMLHE 基因;儿童发育

[中图分类号] R749.94 [文献标识码] B [文章编号] 1671-8348(2020)14-2422-03

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是一种神经发育障碍性疾病,表现为社交障碍、交流障碍、兴趣狭隘、刻板行为及感觉异常。ASD 发病机制非常复杂,具体的病因尚不清楚,ASD 复杂的遗传背景是研究的重点。本文总结 1 例基因诊断明确的 TMLHE 基因突变患者的临床表型、分子遗传学特征,并复习既往报道的文献资料,以提高对该病的认识。

1 病例资料

患儿男,3 岁 5 个月,因“性急、言语差,不爱与人玩”就诊于本院。患儿系 G2P2,足月剖宫产娩出,出生体重为 3.45 kg,出生史无异常。1 岁 4 个月会走路,运动协调差;只会无意识描话,自言自语,叫名字不理人,不太与人玩,对指令配合差,无食指指物、点头、摇头示意行为,无想象性游戏,喜欢反复开关门、按按钮,喜欢看广告,反复转广告灯箱,喜欢抠墙灰吃,容易发脾气,咬人、抓人,乱摔东西。无惊厥发作,否认运动、语言、社交倒退行为。母亲孕期 40 岁,父亲 38 岁,否认母亲孕期阴道流血史,否认产时、产后窒息史,否认家族中有类似病史。查体:目光注视差,共同注意差,互动差,一刻不停地动。耳朵大,双手通贯掌(似父)。心音有力,律齐,未闻及杂音。腹软,未扪及包块。实验室检查:血常规、肝肾功能、血氨、乳酸、血/尿串联质谱筛查均无明显异常。头颅磁共振成像(MRI):未见异常。脑电图:前额、额、前颞区尖、棘(慢)、慢波多次发放。

改良婴幼儿孤独症筛查量表(modified checklist for autism in toddlers, M-CHAT):高危项目 6 项,任意项目 11 项,阳性。孤独症行为量表(autism behavior checklist, ABC):82 分,阳性。格塞尔发育诊断量表(Gesell development scales, Gesell)发育评估:适应

性发育龄 9.80 月龄,发育商 24 分;大运动能发育龄 21 月龄,发育商 51 分;细运动能发育龄 12 月龄,发育商 29 分;言语能发育龄 6.69 月龄,发育商 16 分;个人社交发育龄 10.57 月龄,发育商 26 分。后期随访中国韦氏幼儿智力量表(Chinese Wechsler young children scale of intelligence, C-WYCSI):智商(IQ)值 35 分,重度异常。社会适应能力测试结果:标准分 7 分,中度异常。诊断为孤独症谱系障碍,全面发育迟缓,癫痫。

使用乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管抽取患儿及患儿双亲抗凝血 2 mL,并使用 BloodGen Midi 试剂盒(康为世纪生物科技有限公司)提取患儿全基因组 DNA,委托北京全谱医学检验实验室对患儿及其父母样品进行家系全外显子测序和基因拷贝数变异检测,对全外显子数据分析出的基因外显子重复区段设计引物,正常对照样品与先证者及父母样品进行同组荧光定量 PCR。结果显示, TMLHE (trimethyllysine hydroxylase epsilon) 基因的 Exon 2-8 重复(chr X: 154721195-15477493)。进一步荧光定量 PCR 显示,患儿、其母及其父亲 TMLHE 基因 2-8 外显子拷贝数与正常对照的比值分别约为 2.0、1.5 和 1.0,提示患儿 TMLHE 的 2-8 外显子存在重复,其母为单倍重复,但其父则没有重复,为正常的拷贝数。患儿为半合子,符合 X 染色体隐性遗传(XR)疾病发病机制,家系共分离结果也支持 X 染色体隐性遗传结果。TMLHE 基因突变可导致 ϵ 因三甲基赖氨酸羟化酶缺乏症(OMIM:300872),主要表现为自闭症/孤独症,智力障碍,癫痫发作等。根据美国医学遗传学与基因组学学会(ACMG)指南^[1],变异为支持致病,本案例 TMLHE 基因变异的危害性与患者表型存在相关性。

本组病历资料信息得到患儿监护人知情同意,并

签署知情同意书。本研究通过重庆医科大学附属儿童医院科研伦理审查审批(2018-64)。

2 讨 论

ASD 是一种神经发育障碍性疾病,表现为社交障碍、交流障碍、兴趣狭隘、刻板行为及感觉异常,世界卫生组织(WHO)调查显示该病全球患病率高达 1%~1.5%^[2-3]。ASD 病因复杂不明,多数专家认为是多种因素综合致病,遗传学病因尤其重要,占 74%~93%^[2,4-7]。迄今已经发现上百种与 ASD 发病有关的遗传学病因,包括 NLGN3, NLGN4, NRXN1, CNTNAP2, SHANK3, MECP2, FMR1, TSC1/2, CHD8, SCN2A, SYNGAP1, ARID1B, GRIN2B, DSCAM, TBR1 和 CNV (15q11-q13 deletion, 15q13.3 microdeletion, 15q11-13 duplication, 16p11.2 deletion and duplication, 22q11.2 deletion) 等,目前已建立 20 余种遗传突变相关的 ASD 动物模型^[2,4-8],充分证明了遗传学异常在 ASD 发病中有重要作用。

TMLHE 基因位于 Xq28,长约 49.5×10^3 ,是编码肉碱生物合成中的第一个酶,即 6-N-三甲基赖氨酸双加氧酶(TMLD)。在肉碱的生物合成代谢中,部分蛋白质经人体内溶酶体降解可产生三甲基赖氨酸(TML),TML 再经 TMLD 羟基化后生成 3-羟基-6-N-三甲基赖氨酸(HTML),并由 HTML 醛缩酶催化分裂为 4-N-三甲基氨基丁醛(TMABA)和甘氨酸, TMABA 再氧化生成 γ -丁基甜菜碱(gBB),而肉碱为 gBB 羟基化后的产物。因此,TMLHE 基因突变后可以导致 TMLD 合成受阻,TML 则无法进一步羟基化而累积在血浆或尿液中,gBB 等后续的代谢产物含量则随之下降,最终导致肉碱代谢的异常。

目前,TMLHE 基因与 ASD 发病的相关研究少,之间的相关性仍是有争议的,其机制与肉碱代谢、代谢产物毒性作用蓄积等有关^[4]。2011 年 CELESTINO-SOPER 等^[9]首次在 1 例男性孤独症患者发现 TMLHE 基因 2 号外显子缺失半合子,其健康母亲系杂合子;而 NAVA 等^[10]在一对 ASD 兄弟中发现无意突变(c. 229C4T/p. Arg77X),还在一组 501 例男性 ASD 患者的研究中发现有另外 2 种错义突变(c. 730G4C/p. Asp244His 和 c. 1107G4T/p. Glu369Asp),再次证明 TMLHE 基因突变与 ASD 发病极其相关。进一步机制研究提示,该基因突变可能通过影响 TML、gBB 等肉碱代谢,最终在 ASD 的病因学中发挥作用^[11-13]。ZIATS 等^[14]发现 1 例 ASD 患儿有 TMLHE 基因 exon 6 位置 2 个碱基缺失的半合子,补充肉碱显著改善了病情进展。综上研究充分显示 TML-

HE 基因突变与 ASD 发病关系密切。

本文报道的这例典型的 ASD 患儿,有 TMLHE 基因 Exon 2-8 重复半合子,来自于临床表型正常的杂合子母亲,生物信息学及家系共分离分析高度考虑系致病性突变。结合病史及其他辅助检查,可确诊为 TMLHE 基因相关的 ASD。遗憾的是 2 次血/尿串联质谱检测未能发现外周血肉碱代谢异常证据,考虑以下两种可能:(1)本例 TMLHE 基因缺陷是 2-8 外显子存在重复,而其他研究阐明的 TMLHE 基因致病机制均为基因点突变或外显子缺失引起。基因点突变或外显子缺失致病机制或许与外显子重复的机制不同,最终导致毒性累积作用不足以造成肉碱代谢异常;(2)血浆中肉碱水平并不能敏感地提示患儿真实的肉碱代谢情况。BEAUDET^[13]发现,在脑脊液中游离肉碱的水平约为血浆中的 25 倍,这说明游离肉碱并不能很好地通过血脑屏障,而肉毒碱在大脑中才能发挥明显的作用,故虽然肉毒碱在大脑缺乏与 ASD 的发病有所联系,但是测量血浆中的肉碱代谢水平似乎并不是一个最好的选择。

TMLHE 基因缺陷与 ASD 发病相关证据日益增多,本文系国内首次报道 TMLHE 基因突变是 ASD 重要的易感基因,为 ASD 发病提供了更多的单基因突变证据,同时为更好地探明 ASD 病因,研究更为有效的防控政策提供了理论基础。

参考文献

- [1] 王秋菊,沈亦平,邬玲仟,等. 遗传变异分类标准与指南[J]. 中国科学(生命科学),2017,47(6): 668-688.
- [2] LORD C, ELSABBAGH M, BAIRD G, et al. Autism spectrum disorder [J]. Lancet, 2018, 392 (10146): 508-520.
- [3] SHARMA S R, GONDA X, TARAZI F I. Autism spectrum disorder: classification, diagnosis and therapy [J]. Pharmacol Ther, 2018, 190: 91-104.
- [4] WIŚNIEWIECKA-KOWALNIK B, NOWAKO WSKA B A. Genetics and epigenetics of autism spectrum disorder-current evidence in the field [J]. J Appl Genet, 2019, 60: 37-47.
- [5] BOURGERON T. From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder [J]. Nat Rev Neurosci, 2015, 16 (9):

551-563.

- [6] SCHAEFER G B, MENDELSON N J. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions[J]. *Genet Med*, 2013, 15: 399-407.
- [7] GYAWALI S, PATRA B N. Autism spectrum disorder: trends in research exploring etiopathogenesis[J/OL]. *Psychiatry Clin Neurosci*. (2019-05-11) [2019-08-26]. <https://doi.org/10.1111/pcn.12860>.
- [8] VARGHESE M, KESHAV N, JACOT-DESCOMBES S, et al. Autism spectrum disorder: neuropathology and animal models[J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 134(4): 537-566.
- [9] CELESTINO-SOPER P B, SHAW C A, SANDERS S J, et al. Use of array CGH to detect exonic copy number variants throughout the genome in autism families detects a novel deletion in TMLHE[J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(22): 4360-4370.
- [10] NAVA C, LAMARI F, HÉRON D, et al. Analysis of the chromosome X exome in patients with autism spectrum disorders identified novel candidate genes, including TMLHE[J]. *Transl Psychiatry*, 2012, 2: e179.
- [11] CELESTINO-SOPER P B, VIOLANTE S, CRAWFORD E L, et al. A common X-linked inborn error of carnitine biosynthesis may be a risk factor for nondysmorphic autism[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(21): 7974-7981.
- [12] XIE Z, JONES A, DEENEY J T, et al. Inborn errors of long-chain fatty acid β -oxidation link neural stem cell self-renewal to autism[J]. *Cell Rep*, 2016, 14(5): 991-999.
- [13] BEAUDET A L. Brain carnitine deficiency causes nonsyndromic autism with an extreme male bias: A hypothesis[J/OL]. *Bioessays*, 2017, 39(8). (2017-07-13) [2019-08-26]. <https://doi.org/10.1002/bies.201700012>.
- [14] ZIATS M N, COMEAUX M S, YANG Y, et al. Improvement of regressive autism symptoms in a child with TMLHE deficiency following carnitine supplementation[J]. *Am J Med Genet A*, 2015, 167A(9): 2162-2167.

(收稿日期: 2020-01-11 修回日期: 2020-03-16)

(上接第 2421 页)

- [27] WATSON S R, DORMER J D, FEI B. Imaging technologies for cardiac fiber and heart failure: a review[J]. *Heart Fail Rev*, 2018, 23(2): 273-289.
- [28] DANDEL M, HETZER R. Evaluation of the right ventricle by echocardiography: particularities and major challenges[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2018, 16(4): 259-275.
- [29] SMOLAREK D, GRUCHAŁA M, SOBICZEWSKI W. Echocardiographic evaluation of right ventricular systolic function: The traditional and innovative approach[J]. *Cardiol J*, 2017, 24(5): 563-572.
- [30] VENKATACHALAM S, WU G, AHMAD M. Echocardiographic assessment of the right ventricle in the current era: application in clinical practice[J]. *Echocardiography*, 2017, 34(12): 1930-1947.
- [31] VELASCO O, BECKETT M Q, JAMES A W, et al. Real-time three-dimensional echocardiography: characterization of cardiac anatomy and function-current clinical applications and literature review update[J]. *Biores Open Access*, 2017, 6(1): 15-18.
- [32] THIBODEAU J T, DRAZNER M H. The role of the clinical examination in patients with heart failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(7): 543-551.

(收稿日期: 2019-12-25 修回日期: 2020-02-21)