

家族性高胆固醇血症并双侧颞骨黄色瘤 的病例分析及其基因检测

张芳君¹, 韩 宇², 高 伟², 梁鹏飞², 王淑娟², 陈 阳²

(1. 陕西省第四人民医院 耳鼻咽喉科, 陕西 西安 710043; 2. 第四军医大学西京医院 耳鼻咽喉头颈外科, 陕西 西安 710032)

摘 要: **目的** 分析高胆固醇血症并双侧颞骨黄色瘤患者及其家属的低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)基因突变。**方法** 1 例临床罕见的高胆固醇血症并双侧颞骨黄色瘤患者,接受手术治疗同时采用 PCR 扩增结合核苷酸序列对其全家进行 LDLR 基因突变检测。**结果** 患者分 2 次接受左右两侧颞骨次全切除术。基因测序发现患者及其胞弟 LDLR 基因存在复合杂合突变 c. 400T > C (p. Cys134Arg)和 c. 1246C > T (p. Arg416Trp),其母为 c. 400T > C 杂合突变,其父为 c. 1246C > T 杂合突变。**结论** 该例双侧颞骨黄色瘤患者的致病原因为复合杂合型家族性高胆固醇血症,对有症状的占位性病变可以选择手术治疗。

关 键 词: 颞骨; 黄色瘤; 低密度脂蛋白受体; 基因突变

中图分类号: Q987; R764. 92 文献标识码: A 文章编号: 1007 - 1520(2015)03 - 0184 - 04

Genetic and clinical analysis of a patient of bilateral temporal bone xanthoma with familial hypercholesterolemia

ZHANG Fang-jun, HAN Yu, GAO Wei, LIANG Peng-fei, WANG Shu-juan, CHEN Yang
(Department of Otolaryngology, the Fourth People's Hospital of Shanxi Province, Xi'an 710043, China)

Abstract: **Objective** To study low density lipoprotein receptor LDLR gene mutation in a patient suffering from bilateral temporal bone xanthoma with familial hypercholesterolemia. **Methods** A rare case of bilateral temporal bone xanthoma associated with hypercholesterolemia was reported. In this patient, osteolytic destruction occurred in mastoid air cells, auditory ossicles and bony labyrinth. The patient received surgical treatment. LDLR gene mutation of the patient and her family members was detected. **Results** The patient undergone twice subtotal temporal bone resection for the bilateral lesions. Gene sequencing showed two missense mutations of LDLR gene in the patient and her brother, including c. 400T > C (p. Cys134Arg) and c. 1246C > T (p. Arg416Trp). c. 400T > C and c. 1246C > T mutations occurred in her mother and father respectively. **Conclusion** Pathogenesis of this bilateral temporal bone xanthoma is compound heterozygote familial hypercholesterolemia. Surgery is of choice for symptomatic space-occupying lesions.

Key words: Temporal bone; Xanthoma; Low density lipoprotein receptor; Gene mutation

黄色瘤属于良性病变,是由于胆固醇和脂肪的异常沉积形成,并伴有炎性细胞浸润^[1-2]。黄色瘤常见发病部位在伸肌和肌腱的皮下组织,容易发生轻微创伤或磨损的区域^[3],如臀部、肘部、眼睑和手的皱褶等。头颅部发生黄色瘤少见^[2],双侧颞骨同时发生黄色瘤相当罕见,迄今仅有 3 例报道,容易误诊^[3-4]。蒙

翠原等^[5]曾经报道国内第 1 例双侧颞骨黄色瘤同时伴有家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH),但未施行手术切除和致病基因检测。本文病例分 2 次分别行左右两侧颞骨次全切除术,同时采用 PCR 扩增结合核苷酸序列分析其 LDLR 基因突变。

1 资料与方法

1.1 临床资料

患者,女,22 岁。12 岁时臀部、肘部、眼睑和手

基金项目:国家自然科学基金(81371099)。
作者简介:张芳君,女,副主任医师;韩 宇,女,博士,主治医师。
张芳君,韩宇为并列第一作者。
通信作者:陈 阳,Email:chendoc@fmmu.edu.cn

的皱褶等处出现皮下黄色斑块沉积,15岁开始出现双侧外耳道新生物并双耳渐进性听力下降。半月前因右耳后肿胀、疼痛于当地医院诊断“耳后脓肿”行切开引流术,术后切口不愈并疼痛加剧。我科收治入院,查体一般情况良好,生长发育正常,双侧眼睑、手背指蹼、双膝、双臀可见黄色皮下沉积物及瘢痕(图1A~D),右耳后肿胀、皮肤溃破,左耳后隆起、质硬(图1E、F),双侧外耳道后壁膨隆、狭窄呈缝隙状。纯音听检检查示双耳中度传导性耳聋。实验室检查示血清总胆固醇(TC)12.98 mmol/L,甘油三酯(TG)1.93 mmol/L,高密度脂蛋白(HDL)0.95 mmol/L,低密度脂蛋白(LDL)9.26 mmol/L,载脂蛋白A1 0.74 mmol/L,载脂蛋白B 2.24 mmol/L。

影像检查CT示双侧颞骨广泛溶骨性骨质破坏,侵及乳突、鼓室、外耳道和部分岩部,听小骨破坏,耳蜗和前庭未见异常(图2A、B),MRI示左侧颞骨4.9 cm×3.8 cm×5.6 cm,右侧颞骨5.0 cm×5.3 cm×6.2 cm占位性病变,双侧小脑和颞叶受压;包块信号不均,T2加权为低信号、T1加权高信号(图2C、D)。既往无其他特殊病史,无糖尿病、冠心病史。其母和胞弟在肘部和眼睑可见黄色瘤样结节,其父健康。

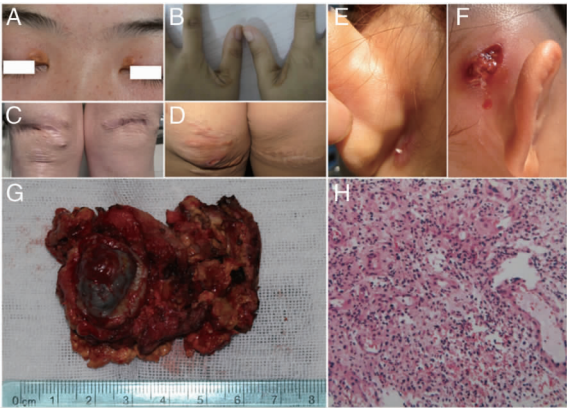


图1 先证者的多发黄色瘤:A:眼睑;B:手背皱纹;C:膝部;D:臀部有瘢痕;E:左耳后包块;F:右耳后破溃;G:切除的大体标本;H:病理切片示黄色瘤(HE×40)

1.2 基因检测方法

1.2.1 DNA提取方法 患者及其胞弟、父母在随访时抽取被检测者外周静脉血5 ml,枸橼酸钠抗凝,采用百泰克中量全血基因组提取试剂盒提取基因组DNA,使用分光光度计检测纯度,满足OD_{260/280}=1.7~2.0,取适量样本稀释至浓度100~200 ng/μl,剩余置-80℃保存。

1.2.2 LDLR基因片段制备 利用人工合成各种引物对,分别进行PCR扩增LDLR基因5'UTR、启动子区、18个外显子和3'UTR区等DNA片段。PCR扩增条件为:预变性92℃ 1 min;变性92℃ 10 s;退火62℃ 30 s,延伸72℃ 1 min;循环35次;后延伸72℃ 5 min。PCR产物经琼脂糖凝胶电泳鉴定,并用Millipore方法纯化获得各种LDLR基因片段。送中国科学院华大基因测序。用测序仪自带序列读取软件读取序列,应用DNASTAR应用软件包中SeqMan软件进行分析,与Genebank和FH数据库(www.ucl.ac.uk./fh)对照查找致病基因突变。

2 结果

2.1 治疗

患者间隔1个月分别行左右两侧颞骨次全切除术,外耳道封闭,术腔取腹部脂肪填塞,病理诊断符合黄色瘤(图1G、H)。术后无面瘫、感染和脑脊液耳漏等并发症,给予辛伐他汀每日口服5 mg,并要求低脂饮食和监测血脂。随访15个月MRI显示耳部病变无复发(图2E、F)。

2.2 基因检测

患者LDLR基因中的第4外显子第400位单核苷酸C被T取代,与GeneBank对照,编码第134位密码子改变产生(p. Cys134Arg),即半胱氨酸被精氨酸取代,同时在第9外显子第1246位单核苷酸C被T取代,与GeneBank对照,编码第416位密码子产生(p. Arg416Trp),即精氨酸被色氨酸取代。患者胞弟与患者的突变位点相同。而患者母亲仅有c. 400T>C(p. Cys134Arg)突变,患者父亲仅有c. 1246C>T(p. Arg416Trp)突变。符合家族性高胆固醇血症杂合子。先证者与家庭成员的一般情况及基因突变位点见表1。

表1 先证者与家庭成员的一般情况及基因突变位点

项目	先证者	胞弟	母亲	父亲
年龄(岁)	24	21	46	48
体重(kg)	43	60	54	86
身高(cm)	154	166	166	165
体重指数(kg/m ²)	18.1	21.8	19.6	31.6
总胆固醇(mmol/L)	10.97	16.33	7.49	5.0
甘油三酯(mmol/L)	2.68	2.36	1.46	2.47
高密度脂蛋白(mmol/L)	2.04	3.57	3.01	1.74
低密度脂蛋白(mmol/L)	19.89	31.45	11.49	7.15
黄色瘤(皮下/跟腱)	(+)	(+)	(+)	(-)
黄色瘤(颞骨)	(+)	(-)	(-)	(-)
c. 400T>C(p. 134Cys>Arg)	(+)	(+)	(+)	(-)
c. 1246C>T(p. 416Arg>Trp)	(+)	(+)	(-)	(+)

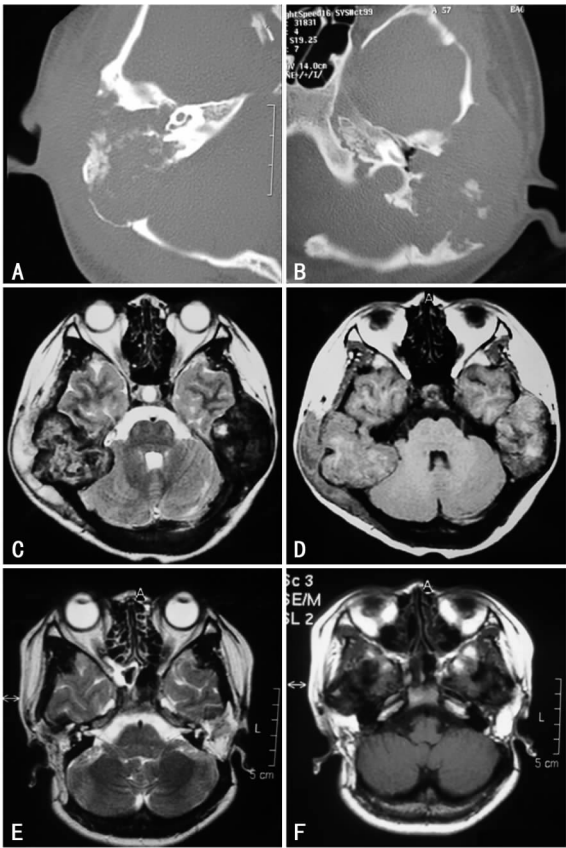


图 2 颞骨 CT 显示的右侧(A)和左侧(B)广泛溶骨性破坏; MRI 示左右两侧颞骨占位性病变, 双侧小脑和颞叶受压; 包块信号不均, 在 T2 加权为低信号(C)、T1 加权高信号(D); 随访 15 个月 MRI 显示耳部病变无复发, T2 加权信号(E)、T1 加权信号(F)

3 讨论

双侧颞骨黄色瘤比较罕见, 之前仅有 3 例报道, 多数黄色瘤进展缓慢, 较少引起功能障碍^[6]。耳部的鉴别诊断包括胆脂瘤、胆固醇肉芽肿、表皮囊肿等等颞骨常见病变^[3,6]。蒙翠原等^[5]报道的双侧颞骨黄色瘤就曾在当地医院行双侧乳突根治术, 病理报告是“双侧颞骨朗格罕细胞增生症”。本文患者也曾经在当地行脓肿切开引流。结合全身检查和血脂检查, 以及家族史, 入院后诊断了双侧颞骨黄色瘤和家族性高胆固醇血症(FH)。

原发性 FH 是常染色体显性遗传病, 其发病机制是由于 LDLR 基因突变引起细胞膜表面的 LDLR 缺如或结构功能异常, 导致体内低密度脂蛋白(LDL)代谢紊乱, 并引起的一组临床综合征。有报道 FH 在基因突变上有高度异质性, 突变筛查(mutation screening)发现在等位基因的不同位点缺失对

治疗反应有差别, 因此推荐 FH 患者应在基因分析基础上进行处理^[4,7]。

LDLR 基因编码由 860 个氨基酸组成的受体前体蛋白、18 个外显子和 17 个内含子组成。对不同种族 FH 患者 LDLR 基因进行研究的结果发现, 突变可波及整个基因, 变化范围很大, 可为大片段缺失或插入, 也可仅仅因一个碱基改变, 导致形成错误或终止密码, 从而严重影响其功能^[8]。这其中按照突变类型分析 87% 为 1~24 bp 片段的重排, 59% 为错义突变。FH 分为杂合子型和纯合子型, 前者发病率为 1/500, 后者约为 1/1 000 000。目前最大的 FH 数据库(www. ucl. ac. uk. /fh)显示世界各地发现 LDLR 基因突变的种类已有 1 100 余种。我们在患者及其胞弟发现 c. 400T > C 和 c. 1 246C > T 均为 FH 网上已经发现的致病突变。因此, 患者及其胞弟有可能为 FH 复合杂合子, 两个突变基因可能分别来自于父亲和母亲的遗传(父母均为杂合子), 该突变可能是该家系发病的分子基础, 并且 LDL-R 基因剂量效应导致先证者和胞弟与其父母临床表现和细胞功能存在差异。我国 FH 临床诊断标准^[9]为: 成人血清 TC > 7.8 mmol/L; 16 岁以下 TC > 6.7 mmol/L 或成人 LDL-C > 4.9 mmol/L, 以及患者或亲属有黄色瘤。其中, 胆固醇 > 16 mmol/L 并有黄色瘤者诊断为纯合子 FH, 未达纯合子标准者诊断为杂合子 FH。本文患者胞弟的 TC 为 16.33 mmol/L 并且有多发黄色瘤, 达到临床纯合子标准; 反之, 其父虽然为 c. 1 246C > T 杂合子, 其 TC 为 5.0 mmol/L 而且没有出现黄色瘤, 没有达到临床杂合子的诊断标准。本文的研究有助于发现我国 LDLR 基因突变的新类型, 为理解 FH 的临床和分子诊断标准提供新的思路。

参考文献:

[1] Basavaraj A, Jadhav S, Dhadwad J. Familial hypercholesterolemia presenting as intracranial xanthoma[J]. The Journal of the Association of Physicians of India, 2006, 54: 330-332.
[2] 谭颂华, 方勤. 侵蚀上呼吸道的播散性黄色瘤 1 例及文献复习[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2008, 14(5): 347-349.
[3] Turk C, Bilginer B, Benli K, et al. Bilateral Temporal Bone Xanthomas in Type II Hypercholesterolemia[J]. Turkish neurosurgery, 2010, 20(4): 533-535.
[4] Muthusamy KA, Azmi K, Narayanan P, et al. Bilateral temporal bone xanthoma[J]. Journal of neurosurgery, 2008, 108(2): 361-364.

(下转第 190 页)