

EPG5 基因变异致 Vici 综合征一家系分析

辛世杰, 李伟

作者单位: 476000 河南 商丘, 商丘市第一人民医院儿科

作者简介: 辛世杰(1987—), 男, 医学硕士, 主治医师。研究方向: 小儿内科疾病的诊治

通讯作者: 李伟, E-mail: waterbeyonda@163.com

【摘要】 目的 探讨 EPG5 基因变异致 Vici 综合征临床特征和基因变异特点, 为遗传咨询及诊断提供依据。**方法** 收集临床资料, 提取父母、患儿外周血样本 DNA, 患儿行全外显子测序检测可疑基因变异, 对可疑变异再进行 Sanger 测序验证, 进行生物信息学预测和解析。**结果** 5 个月患儿以“生长发育迟缓伴喂养困难 4 月余”入院, 临床表现为皮肤、毛发颜色浅淡, 小头畸形, 哭声不连续, 无注视, 双眼球可见水平震颤, 四肢肌张力正常, 肌力 3 级。头颅 MRI 示胼胝体缺如。全外显子测序示 18 号染色体 EPG5, C. 1924 (exon9)C>T, p. R642X, 1938 (p. Arg642stop, 1938); C. 5704 (exon33)_C. 5705 (exon33) insT, P. Y1 902 L. fs * 2 (p. Tyr1902Leu. fs * 2) 复合杂合突变, 父亲 EPG5, C. 1924 (exon9) C>T, p. R642X, 1938 (p. Arg642stop, 1938); 母亲 C. 5704 (exon33)_C. 5705 (exon33) insT, P. Y1 902 L. fs * 2 (p. Tyr1902Leu. fs * 2)。**结论** 患儿 C. 1924 (exon9)C>T, p. R642X, 1938 (p. Arg642stop, 1938) 为未报道变异, 来自父亲, C. 5704 (exon33)_C. 5705 (exon33) insT, P. Y1 902 L. fs * 2 (p. Tyr1902Leu. fs * 2) 来自母亲, 丰富了 EPG5 基因变异谱, 为产前诊断及再生育提供指导。

【关键词】 Vici 综合征; 胼胝体缺如; EPG5 基因

doi:10.3969/j.issn.1674-3865.2023.01.019

【中图分类号】 R596 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3865(2023)01-0088-04

Analysis of a family with Vici syndrome caused by EPG5 gene mutation XIN Shijie, LI Wei. Department of Pediatrics, First People's Hospital of Shangqiu, Shangqiu 476000, China

【Abstract】 Objective To explore the clinical features and gene mutation characteristics of Vici syndrome caused by EPG5 gene mutation, and provide the basis for genetic counseling and diagnosis. **Methods** Clinical data were collected, and DNA from peripheral blood samples of parents and the child was extracted. The child underwent whole-exome sequencing to detect suspicious gene mutations, and then Sanger sequencing was performed to verify the suspicious mutations, and bioinformatics prediction and analysis were performed. **Results** The 5-month-old child was admitted to the hospital with complaint of "growth retardation and feeding difficulties for more than 4 months", the clinical manifestations were light color of skin and hair, microcephaly, discontinuous crying, no gaze, visible horizontal tremor in both eyes, and normal muscle tension in the limbs. Muscle strength was grade 3. Brain MRI showed an absence of the corpus callosum. Whole exon sequencing revealed EPG5 mutation on chromosome 18, C. 1924 (exon9)C>T, p. R642X, 1938 (p. Arg642stop, 1938) and C. 5704 (exon33)_C. 5705 (exon33) ins T, P. Y1 902 L. fs * 2 (p. Tyr1902Leu. fs * 2), which was a compound heterozygous mutation: father with C. 1924 (exon9)C>T, p. R642X, 1938 (p. Arg642stop, 1938); mother with C. 5704 (exon33)_C. 5705 (exon33) ins T, P. Y1 902 L. fs * 2 (p. Tyr1902Leu. fs * 2). **Conclusion** The C. 1924 (exon9)C>T, P. R642X, 1938 (p. Arg642stop, 1938) in the child is an unreported mutation which is from father, the C. 5704 (exon33)_C. 5705 (exon33) ins T, P. Y1 902 L. fs * 2 (p. Tyr1902Leu. fs * 2) from mother enriches the variation spectrum of EPG5 gene and provides guidance for prenatal diagnosis and reproduction.

【Keywords】 Vici syndrome; Absence of corpus callosum; EPG5 gene

Vici 综合征, 在线人类孟德尔遗传 (online mendelian inheritance in man, OMIM) 编码为

242840, 其是一种罕见的神经发育紊乱的常染色体隐性遗传疾病, 临床表现主要包括胼胝体发育不良、白

内障、心肌症、免疫缺陷、发育迟缓、皮肤色素减退等，由 Vici 于 1988 年首次报道^[1]。Cullup 等^[2]发现 Vici 综合征与 EPG5 基因变异有关，其变异导致了吞噬途径异常，是一种多个系统受损的隐性遗传病，预后差，反复感染和心肌症是其死亡的主要原因^[3-4]。

1 病历资料

患儿，女，5 个月 5 d，以“生长发育迟缓伴喂养困难 4 月余”为主诉入院，G2P1（第一个胎儿，2 月孕检“胎儿心跳停止”而流产），足月剖宫产，出生时体质量 2.8 kg，身长 49 cm，头围 33 cm，有生后缺氧史，在当地医院重症监护室住院 1 周，期间查头颅 MRI 示胼胝体缺如。出院后母乳喂养。在当地诊断为脑性瘫痪，进行康复理疗。临床表现：神智清，精神反应差，皮肤、毛发颜色浅淡，前额窄小凸起，头围 38 cm，小头畸形，眼距宽，耳位低，舌大，小下颌（图 1），无明确注视及追视，双眼球可见水平震颤，发音少，哭声不连续；竖头不稳，俯卧位不能抬头，扶站双下肢不承重，四肢肌张力正常，肌力 3 级，脑膜刺激征均为阴性。入院查日常生活能力评定总分 0.5 分，Gesell 发育量表：适应性 19 分，大运动 18 分，精细运动 19 分，语言 18 分，个人社交 19 分，各项发育均明显落后于正常同龄儿；血尿粪常规、乳酸、肾功能、电解质、甲状腺功能、甲状旁腺功能、血糖、25 羟维生素 D2 无明显异常；心肌酶谱：乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase, LDH）618 U/L，肌酸激酶（creatine kinase, CK）329 U/L，肌酸激酶心肌同工酶（creatine kinase-myocardial isoenzyme, CK-MB）

95 U/L；肝功能：谷丙转氨酶（alanine transaminase, ALT）129 U/L，谷草转氨酶（aspartate aminotransferase, AST）222 U/L；血氨、尿有机酸检查无明显异常；四肢肌电图：神经源性病损；脑干听觉诱发电位：双耳脑干听觉诱发电位（brainstem auditory evoked potentials, BAEP）异常；视诱发电位：双眼 P100 波峰潜伏期正常；常规脑电图：正常婴儿清醒脑电图；磁共振示胼胝体缺如（图 2）；染色体核型：46, XX；全序列外显子基因测序提示 18 号染色体，EPG5, C. 1924 (exon9) C>T, p. R642X, 1938 (p. Arg642stop. 1938)；C. 5704(exon33)_C. 5705(exon33) insT, P. Y1 902 L. fs*2(p. Tyr1902Leu. fs*2)复合杂合变异（图 3），结合临床症状，诊断为 Vici 综合征。给予营养心肌、护肝及康复治疗。

出院后每月均有反复发热、吐奶、喂养困难，10 个月再次以“发热 2 d”入院查肝功能：ALT 138 U/L，AST 346 U/L，心肌酶谱：CK 256 U/L，CK-MB 165.7 U/L，免疫球蛋白：IgA 0.59 g/L，IgG 6.82 g/L，肝炎病毒均为阴性。TORCH 均为阴性。24 h 心电图示：弥漫性异常，无癫痫波。心脏彩超示：二尖瓣少量反流，左室稍大，左室假腱索。仍竖头不稳，肌力低下，不能追视，眼睛对强光有反应，对声音刺激反应差。头围 39 cm，哭声不连续。抗感染、保肝治疗后，体温正常、肝功能正常出院。此项研究经商丘市第一人民医院医学伦理委员会批准（批准号：KYLL2022086）并取得所有涉及此项研究患者的知情同意。

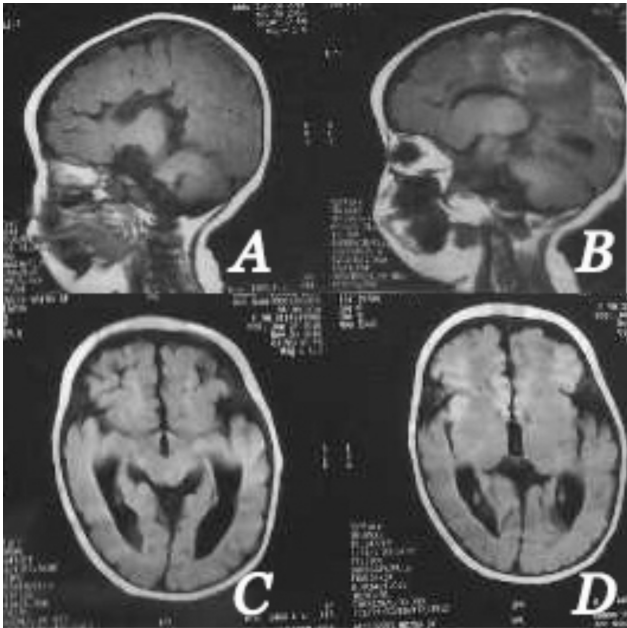


图 1 患儿皮肤、毛发浅淡，小头畸形、小下颌，耳位低

2 讨论

Vici 综合征是一种严重的先天性隐性遗传疾病，发病率不详，该疾病致病基因为 EPG5 基因，位于 18q12.3，包含 44 个外显子，编码一种包含 2 579

个氨基酸的蛋白质，主要表达于中枢神经系统、骨骼肌、心肌、胸腺、免疫细胞、肺部、肾脏^[5]。本例患儿临床表现胼胝体发育缺如、皮肤色素减退、反复感染，听力丧失，无注视，对强光有反应，无白内障，无



A-B 矢状面未见胼胝体；C-D 冠状面脑白质、灰质发育尚可
图 2 患儿头颅磁共振

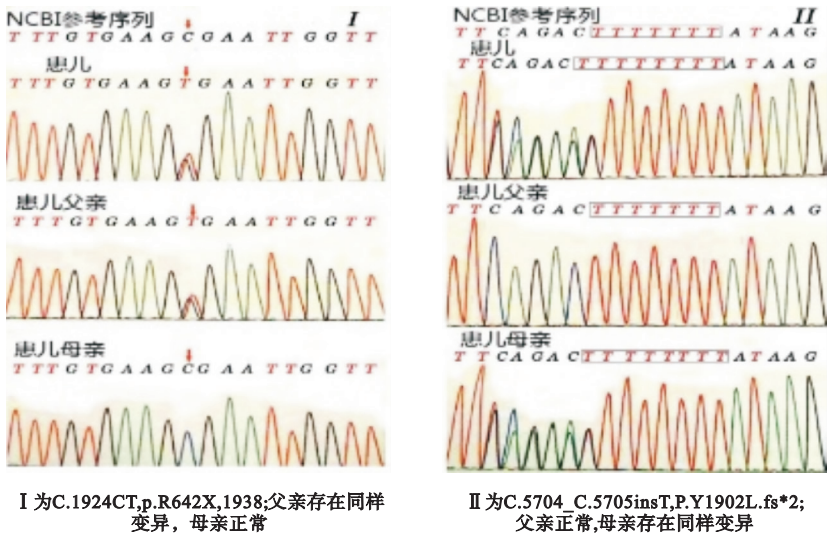


图 3 外显子基因测序结果

免疫缺陷，临床表现与 Vici 等^[1]报道基本一致，并出现眼球震颤，哭声不连续等临床症状。患儿 5 个月来反复发热，免疫球蛋白正常，无免疫缺陷，但存在肌力低下、喂养困难，偶有吐奶，考虑反复感染与肌力低下、吞咽不协调有关^[6-8]。患儿对强光有反应，无白内障，考虑白内障在 Vici 综合征中是一个进展过程，或与地域及饮食有关^[9]。患儿哭声不连续，偶有喘鸣音，可能与喉软骨发育不良有关^[10]，遗憾的是未能进行喉镜确诊。

EPG5 mRNA 低量表达导致了 Vici 综合征临床表现不完全，所以临床医师对胼胝体发育不良、发

育迟缓患者应该考虑 Vici 综合征，进行全外显子测序^[11]。目前已报道 90 余例患者，EPG5 基因有 60 余个变异位点，患儿外显子基因测序提示 18 号染色体 EPG5 基因 C. 1924 (exon9) C>T, p. R642X, 1938 (p. Arg642stop. 1938) 和 C. 5704 (exon33) _ C. 5705 (exon33) insT, P. Y1 902 L. fs * 2 (p. Tyr1902Leu. fs * 2)，为复合杂合变异，前者为未报道变异，结构蛋白预测有害 (mutation taster, GERP, phyloP20way)，剪接预测有害 (GTAG 预测)，为致病性变异，非多态性，且该位点氨基酸序列具有高度保守性，后者为已报道变异^[2]，通过 Sanger 测序：前者遗传自父亲，后

者遗传自母亲,父母均为杂合变异,无临床表型,可能父母单个杂合变异,导致 EPG5 基因 mRNA 表达无明显变化有关^[8,11]。对于父母的 mRNA 表达量需更进一步研究。

Vici 综合征患儿无特效治疗方法,以对症治疗为主,提高患儿生活质量、延长寿命。确诊为 Vici 综合征患者的中位生存期为 24 个月(95%的可信区间为 0~49 个月)。大多数患儿由于心脏疾病与反复感染导致死亡^[4]。纯合子变异患者寿命较复合杂合变异要短,仅 10% 患者能够活到 5 岁。纯合子 Vici 综合征患者寿命相对更短,也并非绝对,El-Kersh 等^[12]报道 1 例纯合子突变的 Vici 综合征 5 岁女孩。现报道 Vici 综合征患儿存活最大年龄为 15 岁的日本女患儿(2017 年报道时仍存活),可能与患儿的积极救治有关^[13]。

有 Vici 综合征患儿生育史的家庭再次怀孕时需完善腹部超声、磁共振及时发现胎儿胼胝体情况,依据影像学协助诊断,优生优育^[14-16]。患儿 G2P1,孕期无异常,孕检正常,B 超正常,第一胎 2 个月时死于胎停,提示无故原因流产、死胎孕妇,再次怀孕时,孕期需多次行彩超检查,尤其是 Vici 综合征家庭,必要时孕期行 MRI 检测。

参考文献

[1] Dionisi Vici C, Sabetta G, Gambarara M, et al. Agenesis of the corpus callosum, combined immunodeficiency, bilateral cataract, and hypopigmentation in two brothers[J]. Am J Med Genet, 1988, 29(1): 1-8.

[2] Cullup T, Kho AL, Dionisi-Vici C, et al. Recessive mutations in EPG5 cause Vici syndrome, a multisystem disorder with defective autophagy[J]. Nat Genet, 2013, 45(1): 83-87.

[3] Byrne S, Jansen L, U-King-Im JM, et al. EPG5-related Vici syndrome: a paradigm of neurodevelopmental disorders with defective autophagy[J]. Brain, 2016, 139(Pt 3): 765-781.

[4] Byrne S, Dionisi-Vici C, Smith L, et al. Vici syndrome: a review[J]. Orphanet J Rare Dis, 2016, 11: 21.

[5] Halama N, Grauling-Halama SA, Beder A, et al. Comparative integromics on the breast cancer-associated gene KIAA1632: clues to a cancer antigen domain[J]. Int J Oncol, 2007, 31(1):

205-210.

[6] Finocchi A, Angelino G, Cantarutti N, et al. Immunodeficiency in Vici syndrome: a heterogeneous phenotype[J]. Am J Med Genet A, 2012, 158(2): 434-439.

[7] Ehmke N, Parvaneh N, Krawitz P, et al. First description of a patient with Vici syndrome due to a mutation affecting the penultimate exon of EPG5 and review of the literature[J]. Am J Med Genet A, 2014, 164(12): 3170-3175.

[8] Shimada S, Hirasawa K, Takeshita A, et al. Novel compound heterozygous EPG5 mutations consisted with a missense mutation and a microduplication in the exon 1 region identified in a Japanese patient with Vici syndrome[J]. Am J Med Genet A, 2018, 176(12): 2803-2807.

[9] Miki M, Miyamoto M, Mitsutsuji T, et al. A Case of a Newborn with Agenesis of the Corpus Callosum Complicated with Ocular Albinism[J]. Case Rep Ophthalmol, 2016, 7(1): 268-273.

[10] Ozkale M, Erol I, Gümüş A, et al. Vici syndrome associated with sensorineural hearing loss and laryngomalacia[J]. Pediatr Neurol, 2012, 47(5): 375-378.

[11] Waldrop MA, Gumieny F, Boue D, et al. Low-level expression of EPG5 leads to an attenuated Vici syndrome phenotype[J]. Am J Med Genet A, 2018, 176(5): 1207-1211.

[12] El-Kersh K, Jungbluth H, Gringras P, et al. Severe Central Sleep Apnea in Vici Syndrome[J]. Pediatrics, 2015, 136(5): e1390-1394.

[13] Hori I, Otomo T, Nakashima M, et al. Defects in autophagosome-lysosome fusion underlie Vici syndrome, a neurodevelopmental disorder with multisystem involvement[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 3552.

[14] Maillard C, Cavallin M, Piquand K, et al. Prenatal and postnatal presentations of corpus callosum agenesis with polymicrogyria caused by EGP5 mutation[J]. Am J Med Genet A, 2017, 173(3): 706-711.

[15] Aggarwal S, Tandon A, Bhowmik AD, et al. Autopsy findings in EPG5-related Vici syndrome with antenatal onset: Additional report of Focal cortical microdysgenesis in a second trimester fetus[J]. Am J Med Genet A, 2018, 176(2): 499-501.

[16] 闫露露, 蔡艳, 刘颖文, 等. 一个 Vici 综合征家系的 EPG5 基因变异分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2022, 39(2): 189-193.

(收稿日期: 2022-09-06)
(本文编辑: 刘颖; 外审专家: 杨敏)

欢迎订阅

欢迎投稿