

[23] Shao M, Li Y, Teng J, et al. Association between serum lipid levels and patients with primary angle-closure glaucoma in China: a cross sectional, case-control study [J/OL]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 618970 [2023-02-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33604350>. DOI: 10.3389/fmed.2021.618970.

[24] Howell GR, Soto I, Zhu X, et al. Radiation treatment inhibits monocyte entry into the optic nerve head and prevents neuronal damage in a

mouse model of glaucoma [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(4): 1246-1261. DOI: 10.1172/JCI161135.

(收稿日期: 2023-03-17 修回日期: 2023-08-10)

(本文编辑: 张宇 骆世平)

## · 病例报告 ·

# HGSNAT 基因致病变异导致综合征性视网膜色素变性 1 例

姚凤霞<sup>1</sup> 孙子系<sup>2</sup> 张为民<sup>1</sup> 睢瑞芳<sup>2</sup>

<sup>1</sup>北京协和医院医学科学研究中心 北京协和医学院 中国医学科学院, 北京 100730;

<sup>2</sup>北京协和医院眼科 北京协和医学院 中国医学科学院, 北京 100730

通信作者: 睢瑞芳, Email: hrfsui@163.com

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (CIFMS#2021-I2M-1-003)

**Syndromic retinitis pigmentosa caused by bi-allelic pathogenic variants in HGSNAT gene**

Yao Fengxia<sup>1</sup>, Sun Zixi<sup>2</sup>, Zhang Weimin<sup>1</sup>, Sui Ruifang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical Research Center, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Sui Ruifang, Email: hrfsui@163.com

**Fund program:** Medical and Health Science and Technology Innovation Engineering Project of

Chinese Academy of Medical Sciences (CIFMS#2021-I2M-1-003)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20220823-00386

患者, 男, 14 岁, 因自幼夜间视力差于 2019 年 7 月至北京协和医院就诊。患者为足月剖宫产, 自幼听力欠佳, 8 岁时因言语欠清行舌系带手术, 家族中无类似疾病患者。患者右眼裸眼视力 0.4, 矫正视力 0.6<sup>+</sup>(-0.50DS/-1.75DC×20); 左眼裸眼视力 0.5, 矫正视力 0.6<sup>+</sup>(-0.75DS/-1.00DC×160); 右眼眼压 15.6 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 左眼 11.7 mmHg; 双眼前节未见明显异常。眼底彩色照相显示视网膜广泛斑驳样色素改变, 黄斑区可见金箔样反光 (图 1A、B); 色盲本检查显示色觉无异常; 光学相干断层扫描显示双眼除中心凹外椭圆体带信号消失 (图 1C、D), 自发荧光显示双眼黄斑区高自发荧光 (图 1E、F); 视野示双眼中心透亮区 (图 1G、H); 视网膜电图检查显示双眼各波记录不到 (图 1I)。耳鼻喉科会诊行纯音测听检查, 提示患儿高频听力下降, 诊断为感音神经性耳聋。患者眉毛浓密, 四肢体毛多。临床拟诊断为综合征性视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP)。

采集患者及其父母外周血, 提取 DNA 进行全外显子测序, 结果显示患者 HGSNAT 基因 (NM\_152419.2) 发生 c.493+5G>A 和 c.1819delG (p. Glu607Serfs \* 3) 变异 (图 2A、B), 分别来自于母亲和父亲, 这 2 个变异在公共人群数据库中均无基因变异频率数据。提取患者及其父母外周血 RNA, 逆转录 PCR 扩增, 对扩增产物进行琼脂糖凝胶电泳和 Sanger 测序证实 c.493+5G>A 变异导致了异常剪切, 造成该基因整个外显子 4 跳跃, 外显子 3 和 5 连接并转录, 患者和其母亲同时检测到野生型和变异型 RNA (图 2C、D)。依据 ACMG 变异分级, 判定该病例 HGSNAT

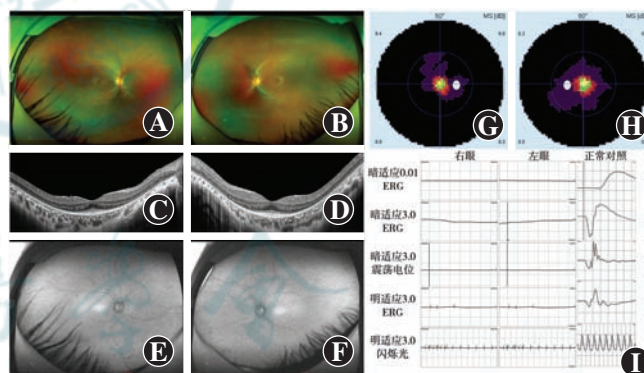


图 1 患者眼部表现 A、B: 右眼和左眼底彩色照相示双眼视网膜斑驳样色素改变, 黄斑区金箔样反光 C、D: 右眼和左眼 OCT 示除中心凹外椭圆体带信号消失 E、F: 右眼和左眼黄斑区高自发荧光 G、H: 右眼和左眼视野表现为中心透亮区 I: 患者和正常对照眼视网膜电图 患者双眼各波记录不到

基因变异均为致病性。患者晨尿甲苯胺蓝试验显示弱阳性, 提示尿液中有过量的酸性黏多糖。结合临床表现, 最终诊断为常染色体隐性遗传综合征性 RP。

**讨论** HGSNAT 基因在视网膜等中广泛高表达, 其变异可引起常染色体隐性遗传 RP 和黏多糖贮积症 III C (mucopolysaccharidosis, MPS III C)<sup>[1-2]</sup>。HGSNAT 基因编码的  $\alpha$ -氨基葡萄糖 N-乙酰转移酶是一种溶酶体膜蛋白, 其 C 末端位于细胞质中并包含一个位于溶酶体内的 N 末端信号肽, 其功能是将溶酶体内硫酸类肝素的  $\alpha$ -氨基葡萄糖乙酰化并转化为  $\alpha$ -N-乙酰氨基葡萄糖苷酶的底物。酶作用的辅因子乙酰辅酶 A 位于细胞

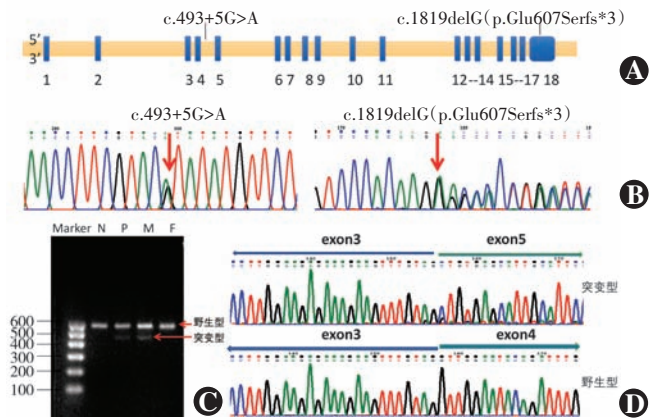


图 2 患者 *HGSNAT* 基因变异结果 A: 2 个变异在 *HGSNAT* 基因中的位置示意图 B: 患者的 c. 493+5G>A 剪切变异和 c. 1819delG (p. Glu607Serfs \* 3) 移码变异 Sanger 测序结果 C: *HGSNAT* 基因 PCR 扩增产物琼脂糖电泳图 N: 正常对照; P: 患者; M: 母亲; F: 父亲 D: C 图中患者的小片段产物 (突变型) 和大片段产物 (野生型) Sanger 测序结果

质,其与底物之间被溶酶体膜隔开,它们完成反应的具体机制尚不清楚,推测有 2 种假设:乒乓机制和随机程序性三复合体机制(N-乙酰基转移酶、氨基葡萄糖和抑制剂 desulpho-CoA 之间互作)<sup>[3]</sup>。

在已报道的 MPS III C<sup>[4]</sup> 和 RP 家系中,*HGSNAT* 基因有 20 多个变异只引起非综合征 RP,并无神经系统异常或任何符合 MPS III C 的临床表现。c. 1843G>A (p. Ala615Thr) 是目前引起 RP 较常见的变异,其在人群中碱基 A 的频率是 0.004 056 (来源于 dbSNP 数据库中的 gnomAD\_exome)。研究者发现具有 c. 1843G>A (p. Ala615Thr) 变异的患者外周血中白细胞 *HGSNAT* 活性较健康对照降低 50%~70%,但通常高于 MPS III C 患者。与 MPS III C 相关的其他组织(如大脑)相比,视网膜需要更高的 *HGSNAT* 活性来维持正常功能,故一些 *HGSNAT* 基因变异可能只表现为 RP 而无其他系统的异常表型。在眼遗传病中普遍认为严重影响翻译蛋白功能的变异通常表现出综合征性遗传性视网膜病变,而轻度影响翻译蛋白功能的变异或变异组合通常表现为非综合征性遗传性视网膜病变<sup>[5-7]</sup>。本病例 2 个变异均影响到翻译蛋白的功能,临床诊断为综合征性 RP。

目前已报到的 *HGSNAT* 基因变异引起的 RP 病例中眼部症状出现的年龄从 15~70 岁不等(平均约 50 岁)且多为非综合征性 RP。本例患者发病年龄小,除了眼部表现外,同时听力受累,故诊断为综合征性 RP。全外显子测序并一代测序验证发现患者 *HGSNAT* 基因内含子 4 内母源 c. 493+5G>A 改变,导致含 122 个碱基的完整外显子 4 剪切跳跃,产生了功能不全的截断蛋白 p. Arg124Serfs \* 27。2021 年 1 篇文献中报道了 1 例非综合征性 RP 患者,其基因型为 c. 1843G>A 和 c. 493+5G>A 的复合杂合子,翻译的产物只留有溶酶体内的 N 端和不完整的第一个跨膜区,故认为该变异会导致严重的功能丧失<sup>[8]</sup>。本例患者外显子 18 内检测到父源 c. 1819delG (p. Glu607Serfs \* 3) 改变为首次报道,在人群数据库中也无变异频率数据。该变异位于基因的 3' 末端,推测产生的新截断蛋白可能保留有该酶的部分功能,该变异导致的临床症状较轻。

本病例中患者虽眉毛浓密、四肢体毛多,但无黏多糖典型的“粗大”面容,也无 MPS III C 的严重的中枢神经系统症状。*USH2A* 等基因也可导致 RP 和听力损失或非综合征 RP<sup>[2,9-10]</sup>。尿甲苯胺蓝筛查的弱阳性结果提供了诊断思路。以上思路和核心家系全外显子测序结果,*HGSNAT* 基因的复合杂合变异可解释该患者的临床表现。*HGSNAT* 基因引起的 RP 在临床上罕见,该病例发病年龄早,自幼夜间视物不清、听力欠佳、言语不清。对于此类患者,言语不清可能是由于年幼时听力不好,影响语言的发育。另外,*HGSNAT* 基因的 c. 493+5G>A 剪切改变和 c. 1819delG (p. Glu607Serfs \* 3) 移码改变并没有引起临床上表型严重的 MPS III C,而是综合征性 RP,需要将来从功能上继续探讨其致病机制。对于该病例目前主要的治疗手段是对症治疗和定期随访,可行屈光矫正提高中心视力,必要时配助听器改善高频耳聋症状。未来可以通过酶替代治疗甚至基因治疗来帮助患者。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 姚凤霞:采集基因数据和分析、撰写文章;孙子系:采集临床数据;张为民:采集实验数据;睢瑞芳:研究设计和指导、审阅文章及定稿

#### 参考文献

- [1] Haer-Wigman L, Newman H, Leibu R, et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa due to mutations in the mucopolysaccharidosis type III C gene, heparan-alpha-glucosaminidase N-acetyltransferase (*HGSNAT*) [J]. Hum Mol Genet, 2015, 24 (13): 3742-3751. DOI: 10. 1093/hmg/ddv118.
- [2] Schiff ER, Daich Varela M, Robson AG, et al. A genetic and clinical study of individuals with nonsyndromic retinopathy consequent upon sequence variants in *HGSNAT*, the gene associated with Sanfilippo C mucopolysaccharidosis [J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2020, 184 (3): 631-643. DOI: 10. 1002/ajmg. c. 31822.
- [3] Fan X, Zhang H, Zhang S, et al. Identification of the gene encoding the enzyme deficient in mucopolysaccharidosis III C (Sanfilippo disease type C) [J]. Am J Hum Genet, 2006, 79 (4): 738-744. DOI: 10. 1086/508068.
- [4] Martins C, de Medeiros P, Leistner-Segal S, et al. Molecular characterization of a large group of Mucopolysaccharidosis type III C patients reveals the evolutionary history of the disease [J]. Hum Mutat, 2019, 40 (8): 1084-1100. DOI: 10. 1002/humu. 23752.
- [5] Rivolta C, Sweklo EA, Berson EL, et al. Missense mutation in the *USH2A* gene: association with recessive retinitis pigmentosa without hearing loss [J]. Am J Hum Genet, 2000, 66 (6): 1975-1978. DOI: 10. 1086/302926.
- [6] den Hollander AI, Koeneke RK, Yzer S, et al. Mutations in the *CEP290* (*NPHP6*) gene are a frequent cause of Leber congenital amaurosis [J]. Am J Hum Genet, 2006, 79 (3): 556-561. DOI: 10. 1086/507318.
- [7] Estrada-Cuzcano A, Koeneke RK, Senechal A, et al. BBS1 mutations in a wide spectrum of phenotypes ranging from nonsyndromic retinitis pigmentosa to Bardet-Biedl syndrome [J]. Arch Ophthalmol, 2012, 130 (11): 1425-1432. DOI: 10. 1001/archophthalmol. 2012. 2434.
- [8] Fadaie Z, Whelan L, Ben-Yosef T, et al. Whole genome sequencing and *in vitro* splice assays reveal genetic causes for inherited retinal diseases [J/OL]. NPJ Genom Med, 2021, 6 (1): 97 [2022-08-16]. Whole genome sequencing and *in vitro* splice assays reveal genetic causes for inherited retinal diseases. DOI: 10. 1038/s41525-021-00261-1.
- [9] Riazuddin SA, Iqbal M, Wang Y, et al. A splice-site mutation in a retina-specific exon of *BBS8* causes nonsyndromic retinitis pigmentosa [J]. Am J Hum Genet, 2010, 86 (5): 805-812. DOI: 10. 1016/j. ajhg. 2010. 04. 001.
- [10] Shevach E, Ali M, Mizrahi-Meissonnier L, et al. Association between missense mutations in the *BBS2* gene and nonsyndromic retinitis pigmentosa [J]. JAMA Ophthalmol, 2015, 133 (3): 312-318. DOI: 10. 1001/jamaophthalmol. 2014. 5251.

(收稿日期:2022-11-23 修回日期:2023-08-12)

(本文编辑:张宇 骆世平)