

一例先天性常染色体隐性遗传性鱼鳞病家系 *CYP4F22* 基因突变分析

张樱子¹, 徐哲², 石海涛¹, 刘腾¹, 赵洋¹

¹北京市顺义区妇幼保健院 北京儿童医院顺义妇儿医院皮肤科, 北京 101300

²国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院皮肤科, 北京 100045

通信作者: 徐哲, E-mail: zhexu_cmu@163.com

【摘要】先天性常染色体隐性遗传性鱼鳞病 (ARCI) 是一种罕见的遗传性角化性皮肤病, 表现为全身皮肤干燥脱屑。本文通过二代测序技术, 对一例临床诊断为 ARCI 的患儿进行基因检测, 应用 Sanger 测序对先证者和父母的 DNA 进行双向验证。结果表明先证者 *CYP4F22* 基因存在 c. 235G>T 和 c. 641delG 复合杂合突变, 通过变异位点解读指南评估分类为致病性变异, 父母分别为两个变异的携带者。*CYP4F22* 基因复合杂合突变是该先证者的致病突变, 并且 c. 235G>T 和 c. 641delG 均为文献及数据库未报道的新变异, 变异的检出为该家系的遗传咨询奠定了基础。

【关键词】先天性常染色体隐性遗传性鱼鳞病; *CYP4F22* 基因; 二代测序; 致病性变异; 基因型与表型

【中图分类号】 R596.1; R758.5 **【文献标志码】** B **【文章编号】** 2097-0501(2022)03-0329-05

DOI: 10.12376/j.issn.2097-0501.2022.03.016

Mutation Analysis of the *CYP4F22* Gene in a Family with Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis

ZHANG Yingzi¹, XU Zhe², SHI Haitao¹, LIU Teng¹, ZHAO Yang¹

¹Department of Dermatology, Shunyi Maternal and Children's Hospital of Beijing Children's Hospital, Beijing 101300, China

²Department of Dermatology, National Center for Children's Health, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

Corresponding author: XU Zhe, E-mail: zhexu_cmu@163.com

【Abstract】 Autosomal recessive congenital ichthyosis (ARCI) is a rare hereditary cornification disorder presented with abnormal skin scaling. In this paper, we used next-generation sequencing to determine the variants in a Chinese ARCI patient. We used sanger sequencing to verify bidirectionally the DNA from the proband and her parents. Results shows that two compound heterozygous variants (c. 235G>T and c. 641delG) in *CYP4F22* gene, and both of the mutations are novel. The parents were heterozygous carriers. The two variants are classified as pathogenic variants based on interpretation guidelines. The compound heterozygous mutations in *CYP4F22* gene were the causative mutations responsible for ARCI in proband.

【Key words】 autosomal recessive congenital ichthyosis; *CYP4F22* gene; next-generation sequencing; pathogenic variant; genotype-phenotype

基金项目: 北京市顺义区妇幼保健院妇幼健康基金 (Y-FYJK-202209)

引用本文: 张樱子, 徐哲, 石海涛, 等. 一例先天性常染色体隐性遗传性鱼鳞病家系 *CYP4F22* 基因突变分析 [J]. 罕见病研究, 2022, 1 (3): 329-333. doi: 10.12376/j.issn.2097-0501.2022.03.016.

Funding: Maternal and Child Health Fund of Shunyi Maternal and Children's Hospital of Beijing Children's Hospital (Y-FYJK-202209)

J Rare Dis, 2022,1(3):329-333

先天性常染色体隐性遗传性鱼鳞病 (autosomal recessive congenital ichthyosis, ARCI, OMIM242300) 是一种罕见的非综合征性鱼鳞病, 具有遗传和表型异质性, 表现为全身皮肤干燥及脱屑。主要包括三种亚型: 板层状鱼鳞病 (lamellar ichthyosis, LI)、先天性鱼鳞病样红皮病 (congenital ichthyosiform erythroderma, CIE)、丑角样鱼鳞病 (harlequin ichthyosis, HI), 此外还包括以下几种少见亚型: 自我改善型火棉胶鱼鳞病 (self-improving collodion ichthyosis, SICI)、泳衣鱼鳞病 (bathing suit ichthyosis, BSI) 等。

目前已证实的 ARCI 致病基因有 14 种: *TGM1*、*ALOX12B*、*ALOXE3*、*ABCA12*、*CYP4F22*、*NIPAL4*、*SDR9C7*、*LIPN*、*CERS3*、*PNPLA1*、*ST14*、*CASP14*、*SULT2B1* 和 *ABCI7*, 其中 *CYP4F22* 较少, 约占 10%^[1]。这些基因编码的蛋白质通过脂质代谢的各种途径参与影响皮肤屏障的正常功能^[2]。*CYP4F22* 基因变异在意大利、伊朗、西班牙及其他一些地中海国家均有报道^[1,3-4]。中国相关报道较少, 仅有 2 例^[5]。本研究中对 1 例 ARCI 患儿进行二代测序, 鉴定出 *CYP4F22* 基因的 2 种未见文献报道的新变异, 并进一步探讨 *CYP4F22* 基因突变与临床表型之间的联系, 为该病的诊断和遗传咨询提供依据。

1 临床资料

患儿女性, 2 岁, 出生时全身皮肤发红, 出现火棉胶样改变, 随后渐脱屑。查体: 颈部、腋下、外阴、双侧腹股沟散在红色斑片, 上覆白色鳞屑, 全身皮肤干燥脱屑, 双手掌、足跖片状角化过度性红斑, 其上皮肤纹理加深。患儿毛发、牙齿、指甲正常; 生长发育正常; 无睑外翻、唇外翻等 (图 1)。先证者父母表型正常, 非近亲婚配, 否认家族中类似疾病史。临床诊断: ARCI。

采集患儿及其父母外周血各 2 mL, 使用 DNA 提取试剂盒 (北京天根生化科技有限公司) 提取基因组 DNA。本研究征得监护人同意并签署知情同意书。采用 GenCap 遗传性皮肤病基因捕获探针针对基因组目的基因进行捕获并构建文库, 该探针覆盖基因组中 726 个皮肤病相关的致病基因序列 (长度约 2.466 Mb), 构



图 1 先天性常染色体隐性遗传性鱼鳞病患儿临床特征
Fig. 1 Clinical features of patient with autosomal recessive congenital ichthyosis

A、B. 颈部、外阴、双侧腹股沟散在红色斑片, 上覆细小白色鳞屑; C、D、E. 双手足掌跖角化过度性红斑, 皮纹粗糙

建好的文库在美国 Illumina 公司的 Novoseq 测序仪上进行高通量测序。通过美国医学遗传学会/分子病理学协会 (American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology, ACMG/AMP) 的指南对变异进行致病性分类^[6]。通过 Primer Premier 5 软件在 *CYP4F22* 基因检测到的致病突变位点上下游设计引物, 用 Sanger 测序进行验证。发现先证者 *CYP4F22* 基因存在 c.235G>T (p. Glu79*) 和 c.641delG (p. Cys214Leufs*13) 两个变异。经家系验证分析, c.235G>T (p. Glu79*) 来自其母亲, 该变异位于 4 号外显子, 导致 79 位氨基酸谷氨酸突变, 提前出现终止密码子; c.641delG (p. Cys214Leufs*13) 来自其父亲, 该变异位于 7 号外显子, 导致 214 位半胱氨酸突变为亮氨酸, 并在其后 13 位提前出现终止密码子 (图 2)。这两个变异预计会通过“无义介导的 mRNA 衰减”机制降解或产生截短蛋白, 因而突变等位基因活性大部分丧失。两种变异在 dbSNP 数据库、千人基因组数据库以及 gnomAD 数据库中均未见收录, 提示等位基因变异人群频率极低, 为未见文献及数据库报道的新变异。综

上所述, 根据 ACMG 指南, 将 *CYP4F22* 基因 c. 235G>T (p. Glu79*) 和 c. 641delG (p. Cys214Leufs*13) 变异分级为致病性变异。

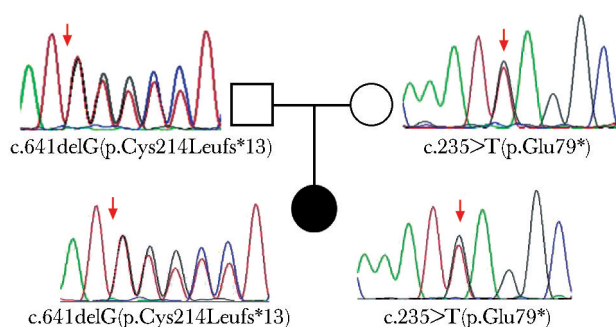


图 2 先证者家系图及 Sanger 测序

Fig. 2 Pedigree chart of proband and sanger sequencing results

突变位点用红色箭头表示

2 讨论

CYP4F22 基因既往称作 *FLJ39501* 基因, 定位于染色体 19p13.12, 包含 14 个外显子。*CYP4F22* 基因编码在表皮中高度表达的 ω -羟化酶, 它对酰基神经酰胺的合成至关重要, 该基因致病性变异会导致表皮酰基神经酰胺的生成减少, 影响皮肤屏障的形成及其正常功能^[7-8]。2006 年 Lefevre 等^[4] 学者对 12 个近亲婚配家庭中的 ARCI 患者进行连锁分析, 首次确定了 *CYP4F22* 基因发生变异, 会导致 LI 和掌跖部位纹理粗糙的表现。2020 年, 一项对 92 例西班牙 ARCI 患者的研究发现, 其中 8 个家系携带 *CYP4F22* 基因突变, 这些患者最常见的症状为出生时存在火棉胶膜、掌跖区域纹理加深, 并且鉴定出的 c. 1303C>T (p. His435Tyr) 突变被证实为西班牙人群中的创始人突变^[9]。目前已报道的可引起 ARCI 的 *CYP4F22* 基因变异仅 55 个, 其中错义变异 38 个、移码变异 11 个、剪切位点变异 6 个。本研究中, c. 235G>T 和 c. 641delG 均未见文献及数据库报道。*CYP4F22* 基因突变频率在不同人群中存在差异。在伊朗和意大利人群中占 2%~6%^[3, 10], 而在可能存在创始人突变效应的人群中, 频率可达到 10%~12%^[11-12]。

ARCI 的致病基因较多, 与各临床亚型的关系尚未完全清楚。除比较严重的 HI 亚型主要由 *ABCA12* 基因功能丧失性突变引起外, 包括

CYP4F22 基因在内的大多数已知的 ARCI 致病基因的变异可能导致患者表现为较轻的 LI、CIE 或 SICI 亚型^[9, 11, 13]。一般来说, 具有 *CYP4F22* 突变的患者在出生时往往更易表现出红皮病的状态, 之后大多表现为 LI 或 CIE 表型。由于 ARCI 不同亚型患者表型之间的重叠性, 以及随病程发展表型的不同变化, 仅根据临床特征进行分型诊断十分困难。因此, ARCI 患者进行分子遗传学分析有助于患者确诊、治疗及预后评估, 也是家庭中的基因诊断与产前诊断最可靠的方法。

在 ARCI 患者中已有关于皮肤肿瘤的报道, 多与皮肤屏障受损导致的皮肤慢性炎症有关^[14-15]。Hotz 等^[11] 学者在一项包括 54 个携带 *CYP4F22* 突变家系的队列研究中发现, 2 例患者自 40 岁以后出现高分化鳞状细胞癌或者结节样基底细胞癌, 这 2 例患者的共同点是: 都诊断为成人 CIE, 且四肢多发红斑丘疹。由此 Hotz 等学者认为伴有多发性红斑丘疹的 *CYP4F22* 基因突变患者出现皮肤恶性肿瘤的风险可能更高, 但 *CYP4F22* 基因突变和皮肤恶性肿瘤的直接相关性还有待进一步研究。本研究中患者为 2 岁儿童, 未出现四肢红斑丘疹或皮肤肿物, 但仍需对其进行长期随访, 警惕皮肤恶性肿瘤发生的可能, 必要时可进行相关检查。

迄今为止, 在携带 *CYP4F22* 基因致病变异的 ARCI 患者中, 基因型与表型关系尚不十分明确。*CYP4F22* 蛋白由两个底物结合区 (substrate-binding regions, SBRs) 组成。有研究表明, 携带一个或两个影响 SBR 区域的 *CYP4F22* 截短突变的患者在出生时往往会有火棉胶样改变。2016 年, Feng 等^[5] 报道了 2 例携带 *CYP4F22* 纯合错义突变的患者, 其中携带位于 SBR 区域纯合突变的患者出生时为火棉胶婴儿, 而在 SBR 区域之外的纯合突变的患者在出生时表型相对温和, 无火棉胶膜, 因此, 推测影响 SBR 区域的错义突变也可能与出生时火棉胶膜的发育有关。本患者为 *CYP4F22* 基因截短突变的复合杂合子, 这两个截短突变皆会影响 SBR 区域, 患者在出生时也出现火棉胶样改变, 符合之前学者的结论。但 *CYP4F22* 基因突变位置或类型与表型严重程度之间仍缺乏关联性, 需要进一步研究以明确。Fioretti 曾报道过一例携带 *CYP4F22* 基因两个截短突变的复合杂合患者 (c. 76_85del 和 Ex. 3del), 该患者出生时伴火棉胶膜, 此外还有少汗、肘膝部严重角化过度的表现^[16]。与之相比, 本研究中先

证者虽携带两个截短变异,但明显表现出较轻的表型。

ARCI 应与具有鱼鳞病样表现的其他疾病相鉴别,如 Netherton 综合征、角膜炎-鱼鳞病-耳聋综合征 (keratitis ichthyosis deafness syndrome, KID syndrome)、Sjogren-Larsson 综合征 (Sjogren-Larsson syndrome, SLS) 等。Netherton 综合征是一种罕见的常染色体隐性遗传病,由 *SPINK5* 基因变异引起,临床表现除旋涡状(迂回线状)鱼鳞病外,还有发干异常(竹节状脆发)、特异性体质包括 IgE 升高、荨麻疹等。婴儿期危及生命的并发症包括体温和电解质失衡、反复感染和败血症。KID 综合征是一种多由 *GJB2* 基因变异引起常染色体显性遗传性疾病,以血管性角膜炎、先天性鱼鳞病、掌跖角化过度和中度至重度感音神经性耳聋为特征。SLS 是一种常染色体隐性遗传性疾病,多于儿童早期发病,由 *ALDH3A2* 基因突变引起,其特征为鱼鳞病、智力低下、痉挛性下肢轻瘫、黄斑营养不良等。此类疾病的诊断及鉴别诊断应基于皮肤表现、个人和家族史以及皮肤外表现等方面的综合评估,基因检测则有助于确诊和遗传咨询。

对于患 ARCI 的新生儿来说,需确保环境潮湿、预防感染,对新生儿的正确监护有利于改善严重先天性鱼鳞病的结局。随着患儿年龄的增长,可以通过增加沐浴时间改善症状,使用保湿剂保持皮肤滋润,外用角质剥脱剂如水杨酸、尿素等促进鳞屑剥脱。对于皮肤受累严重的患者,也可以系统性口服维 A 酸类药物治疗,在治疗期间应注意药物剂量、使用时间,并定期进行相关实验室检查,避免使用该类药物出现的毒副作用,如肝毒性或骨损害等^[17]。

综上所述,本研究报道了 1 例罕见的由 *CYP4F22* 基因突变导致的 ARCI 患者,鉴定出两个新变异,扩展了 *CYP4F22* 基因突变频谱,对进一步明确 *CYP4F22* 基因突变与 ARCI 临床表型之间的关系提供了有意义的线索,并且为患者及其家庭的遗传咨询奠定了基础。

作者贡献: 论文选题与设计:徐哲;论文整合与修订:徐哲,张樱子;撰稿:张樱子;数据整理与分析:张樱子,石海涛,刘腾,赵洋。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Pigg MH, Bygum A, Ganemo A, et al. Spectrum of autosomal recessive congenital ichthyosis in scandinavia: clinical characteristics and novel and recurrent mutations in 132 patients [J]. *Acta Derm Venereol* 2016, 96: 932-937.
- [2] Vahlquist A, Fischer J, Torma H. Inherited nonsyndromic ichthyoses: an update on pathophysiology, diagnosis and treatment [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2018, 19: 51-66.
- [3] Youssefian L, Vahidnezhad H, Saeidian AH, et al. Autosomal recessive congenital ichthyosis: Genomic landscape and phenotypic spectrum in a cohort of 125 consanguineous families [J]. *Hum Mutat*, 2019, 40: 288-298.
- [4] Lefevre C, Bouadjar B, Ferrand V, et al. Mutations in a new cytochrome P450 gene in lamellar ichthyosis type 3 [J]. *Hum Mol Genet*, 2006, 15: 767-776.
- [5] Feng C, Wang H, Lee M, et al. Two missense mutations in *CYP4F22* in autosomal recessive congenital ichthyosis [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2017, 42: 98-100.
- [6] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants; a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology [J]. *Genet Med*, 2015, 17: 405-424.
- [7] Behne M, Uchida Y, Seki T, et al. Omega-hydroxyceramides are required for corneocyte lipid envelope (CLE) formation and normal epidermal permeability barrier function [J]. *J Invest Dermatol*, 2000, 114: 185-192.
- [8] Ohno Y, Nakamichi S, Ohkuni A, et al. Essential role of the cytochrome P450 *CYP4F22* in the production of acylceramide, the key lipid for skin permeability barrier formation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: 7707-7712.
- [9] Esperon-Moldes U, Ginarte-Val M, Rodriguez-Pazos L, et al. Novel *CYP4F22* mutations associated with autosomal recessive congenital ichthyosis (ARCI). Study of the *CYP4F22* c. 1303C>T founder mutation [J]. *PLoS One*, 2020, 15: e0229025.
- [10] Diociaiuti A, El Hachem M, Pisaneschi E, et al. Role of molecular testing in the multidisciplinary diagnostic approach of ichthyosis [J]. *Orphanet J Care Dis*, 2016, 11: 4.
- [11] Hotz A, Bourrat E, Kusel J, et al. Mutation update for

- CYP4F22 variants associated with autosomal recessive congenital ichthyosis [J]. *Hum Mutat*, 2018, 39: 1305-1313.
- [12] Buckova H, Noskova H, Borska R, et al. Autosomal recessive congenital ichthyoses in the Czech Republic [J]. *Br J Dermatol*, 2016, 174: 405-407.
- [13] Takeichi T, Akiyama M. Inherited ichthyosis: Non-syndromic forms [J]. *J Dermatol*, 2016, 43: 242-251.
- [14] Natsuga K, Akiyama M, Shimizu H. Malignant skin tumours in patients with inherited ichthyosis [J]. *Br J Dermatol*, 2011, 165: 263-268.
- [15] McKenzie S, Arzeno J, Lonowski S, et al. Increased melanocytic nevi and lentigines in two patients with harlequin ichthyosis [J]. *Pediatr Dermatol*, 2020, 37: 192-195.
- [16] Fioretti T, Auricchio L, Piccirillo A, et al. Multi-gene next-generation sequencing for molecular diagnosis of autosomal recessive congenital ichthyosis: A genotype-phenotype study of four Italian patients [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10: 995.
- [17] Digiovanna JJ, Mauro T, Milstone LM, et al. Systemic retinoids in the management of ichthyoses and related skin types [J]. *Dermatol Ther*, 2013, 26: 26-38.
- (收稿: 2022-04-17 录用: 2022-06-14)
(本文编辑: 石静琳)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《罕见病研究》参考文献的著录要求

本刊参考文献采用顺序编码制著录, 请按照引文先后顺序, 用阿拉伯数字连续编号, 在正文引出处加方括号标注于句尾右上角, 或标注于引文作者的右上角。参考文献引用仅限于作者亲自阅读过的文献, 内部资料、报纸及未公开发表的文章不得作为参考文献引用。文摘等二、三次文献尽量不引用。作者需仔细核对所引文献, 确保内容和格式准确无误。

参考文献著录格式如下:

[期刊] 作者 (3名及3名以内全部著录; 多于3名者仅著录前3名, 后加“等”或“et al”)。题名 [文献类型标志]。刊名, 年, 卷: 起页-止页。

[电子期刊] 作者 (3名及3名以内全部著录; 多于3名者仅著录前3名, 后加“等”或“et al”)。题名 [文献类型标志/文献载体标志]。刊名, 年, 卷: 起页-止页。获取和访问路径。

[专著] 作者。书名 [文献类型标志]。其他责任者 (如翻译者)。版本 (第1版不著录)。出版地: 出版者, 出版年: 引文起页-止页。

[专著中析出文献] 析出文献作者。题名 [文献类型标志] // 专著主要作 (编) 者。专著名。版本 (第1版不著录)。出版地: 出版者, 出版年: 析出文献起页-止页。