

1 例 SLC45A2 基因复合杂合突变致眼皮肤白化病分析

朱令娟 李亚宏 冯洁 沙坤丹 郑雯娜*

云南省曲靖市妇幼保健院 医学遗传与产前诊断科, 云南 曲靖 655000

【摘要】 本研究报道 1 例因 SLC45A2 基因复合杂合突变导致的眼皮肤白化病 4 型(oculocutaneous albinism, OCA4)患儿病例。患者为足月出生女性, 出生后即表现为毛发、皮肤和瞳孔颜色均明显变淡。家族中无白化病史。通过全外显子组测序(WES)和 Sanger 测序验证, 发现患者携带 SLC45A2 基因的两处复合杂合突变在 GRCh37/hg19 版本具体位置为: chr5:g. 33947323T>A [NM_016180.5; exon6: c. 1313T>A (p. Leu438Gln)]; chr5: 33951728T>A [NM_016180.5; exon5: c. 1087T>A (p. Tyr363Asn)], 分别遗传自母亲和父亲。尽管两处突变在 ACMG 指南中均为临床意义未明(VUS), 但保守性分析与生物信息学功能预测均支持其潜在致病性。结合患者临床表现及遗传结果, 确诊为 OCA4。本研究首次报道上述两个位点突变, 并拓展了 SLC45A2 基因突变谱, 提示 WES 联合 Sanger 验证在遗传性皮肤病诊断中的重要价值。

【关键词】 SLC45A2 基因; 眼皮肤白化病 4 型; 可能致病; 复合杂合突变

【中图分类号】 R715.5 **【文献标识码】** B

1 病例资料

患者, 女性, 1 月 27 天, 足月顺产, 出生时胎龄 40 周⁺¹天, 出生体质量 2950g, 患者系 G₂P₂, 出生时无抢救史。因患者毛发、皮肤呈白色, 瞳孔颜色较淡至云南省曲靖市妇幼保健院就诊, 专科检查虹膜色素减少、无眼球震颤, 眼底检查未见明确异常。患者的父母及其他亲属的表型均正常, 家族中无眼皮肤白化病史。为明确诊断并判断病因, 在充分获取知情同意后, 我们从患者、患者父母和姐姐身上采集外周血样本。对患者样本进行全外显子组测序(whole exome sequencing, WES), 对检测出的突变位点用患者父母及姐姐的样本进行 Sanger 测序验证。结果显示, 患者的 SLC45A2 基因中存在两处杂合突变: 第 6 号外显子 c. 1313 T>A 和第 5 号外显子 c. 1087T>A 的杂合子突变。患者未检测到其他基因变异。Sanger 测序验证结果显示, 前者突变

遗传自母亲, 后者突变遗传自父亲。患者的姐姐在 SLC45A2 基因第 6 号外显子 c. 1313T>A 也出现了杂合变异(图 1)。本研究经医院伦理委员会审核, 伦理审核批号 2025-001(遗)-01。

2 讨论

眼皮肤白化病是一种异质性常染色体隐性遗传疾病, 主要表现为皮肤、头发和眼睛的色素缺乏, 并常伴有畏光、斜视、中度至重度视力损害、眼球震颤等症状^[1,2]。在全球范围内, 眼皮肤白化病的发生率约为 1/17000^[3]。尽管非综合征型眼皮肤白化病通常不会直接对患者带来病痛折磨, 但若不及时处理或防护, 可能会对患者视力造成不可逆损伤。同时, 患者的皮肤对紫外线极为敏感, 易晒伤, 甚至可能诱发皮肤癌^[4,5]。眼皮肤白化病通常被分为综合征型与非综合征型, 非综合征型中通常有 7 个不同基因异常导致的眼皮肤白化病类型: Tyr(1A 型和 1B 型)、OCA2(2 型)、TYRP1(3 型)、SLC45A2(4 型)、SLC24A5(6 型)、LRMDA(7 型)和 DCT(8

型)^[6]。其中眼皮肤白化病 2 型与 4 型的临床表现十分相似。

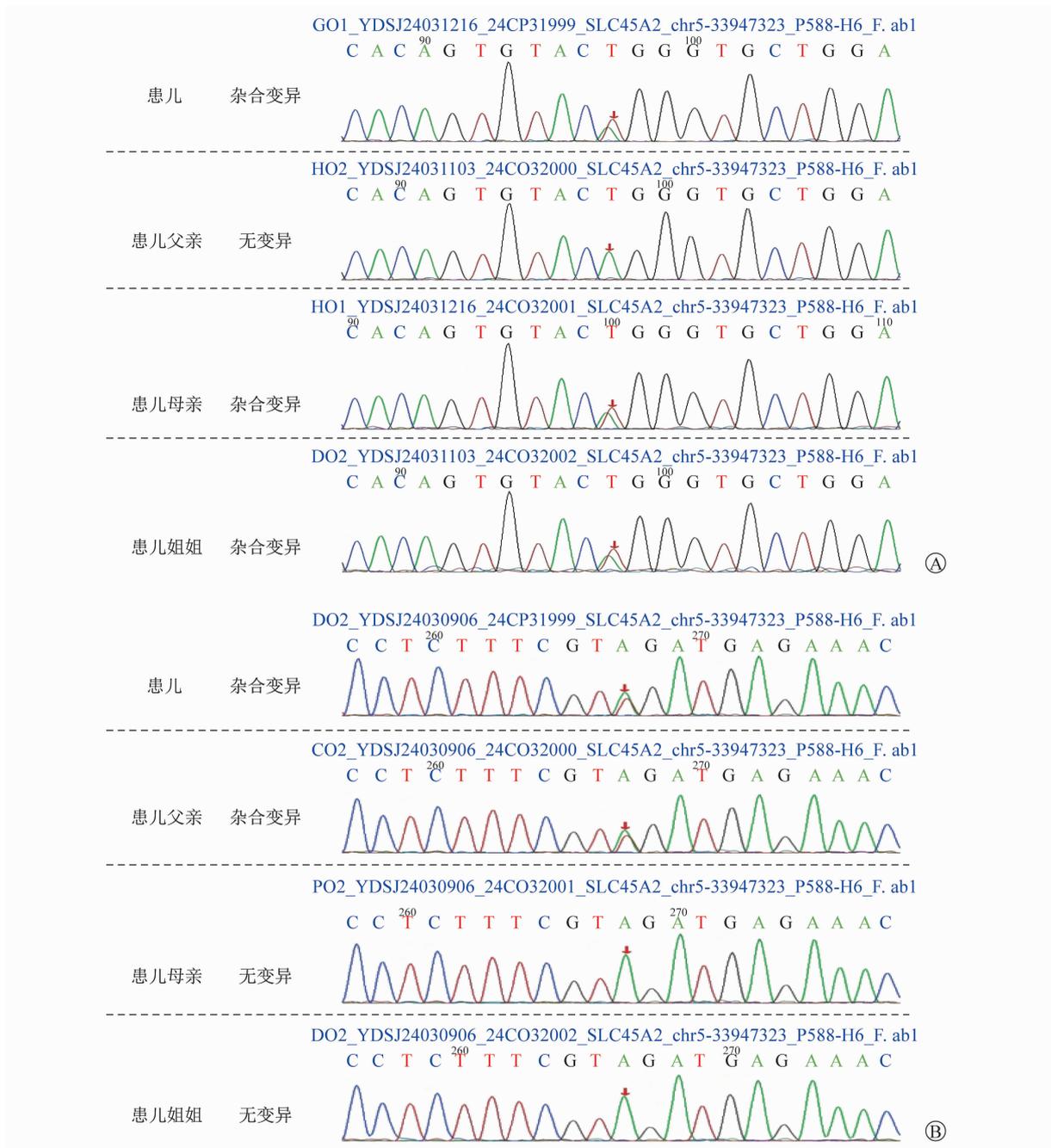


图 1 基因测序图

A: 患者 SLC45A2 c.1313T>A 家系验证结果; B: 患者 SLC45A2 c.1087T>A 家系验证结果

眼皮肤白化病 2 型在非洲和非裔美国人中非常普遍,是最常见的白化病类型,约占眼皮肤白化病的 50%。这种类型主要是由 OCA2 基因的突变引起的。典型的眼皮肤白化病 2 型表型包括黄色头发、白色皮肤、蓝色/米色/浅棕色虹膜、眼球震颤、斜视以及由异常视神经传导通路引起的视觉敏感性下

降。由于缺乏对黑色素的保护,皮肤色素沉着经常积聚成雀斑或痣,而不是均匀分布,使患者更容易患紫外线诱发的皮肤癌^[7]。眼皮肤白化病 4 型是一种常染色体隐性遗传病,通常由 SLC26A4 基因致病性纯合子位点突变或致病性复合杂合位点突变引起^[1]。若家族中无眼皮肤白化病家族史,在常规产

前筛查中往往难以发现或预测该病的发生风险。眼皮肤白化病 4 型在人群中的发生率约为 1/100000, 患者毛发偏白或偏黄, 皮肤色素沉着减少, 表现出高度的异质性。此外, 患者常伴有眼部病变, 有些个体随着年龄的增长失去更多色素, 而另一些患者则终身缺乏色素^[8]。

通过基因检测发现患者存在 2 个 *SLC26A4* 基因突变位点, 其中 c. 1313T>A(p. Leu438Gln)是由胸腺嘧啶替换为腺嘌呤, 导致亮氨酸变为谷氨酰胺。c. 1087T>A(p. Tyr363Asn)是由胸腺嘧啶替换为腺嘌呤, 导致酪氨酸变为天冬酰胺。根据 ACMG 指南, c. 1313T>A(p. Leu438Gln)变异初步判定为临床意义未明。目前文献与数据库中尚未记录该位点与眼皮肤白化病的相关性报道, 在正常人群数据库中未发现该变异。蛋白功能综合性预测软件 REVEL 预测其为有害变异, 其中 c. 1313T>A(p. Leu438Gln)蛋白功能预测 AlphaMissense 得分为

0. 8017 (Pathogenic Supporting), DANN 得分为 0. 9956, 提示该变异在多个模型中被预测为可能有害; BLOSUM 替换评分为 5, 提示该氨基酸替换在进化中极为不常见, 可能影响蛋白功能; c. 1087T>A(p. Tyr363Asn)蛋白功能预测 AlphaMissense 得分为 0. 9274 (Pathogenic Supporting), DANN 得分为 0. 9914, 提示该变异在多个模型中被预测为可能有害; BLOSUM 替换评分为 -5, 提示该氨基酸替换在进化中极为不常见, 可能对蛋白结构或功能造成潜在影响。同样, 根据 ACMG 指南初步判定 c. 1087T>A(p. Tyr363Asn)变异为临床意义未明, 文献和数据库中也无相关报道, 但是 REVEL 预测结果为有害, 这两个突变在 RDDC 致病性预测中表现为可能致病, PHRED 分值分别为 24、25。将本次发现的突变区域与其他哺乳类动物、鸟类和爬行类等其他物种的同源蛋白进行比较发现该区域高度保守(图 2)。

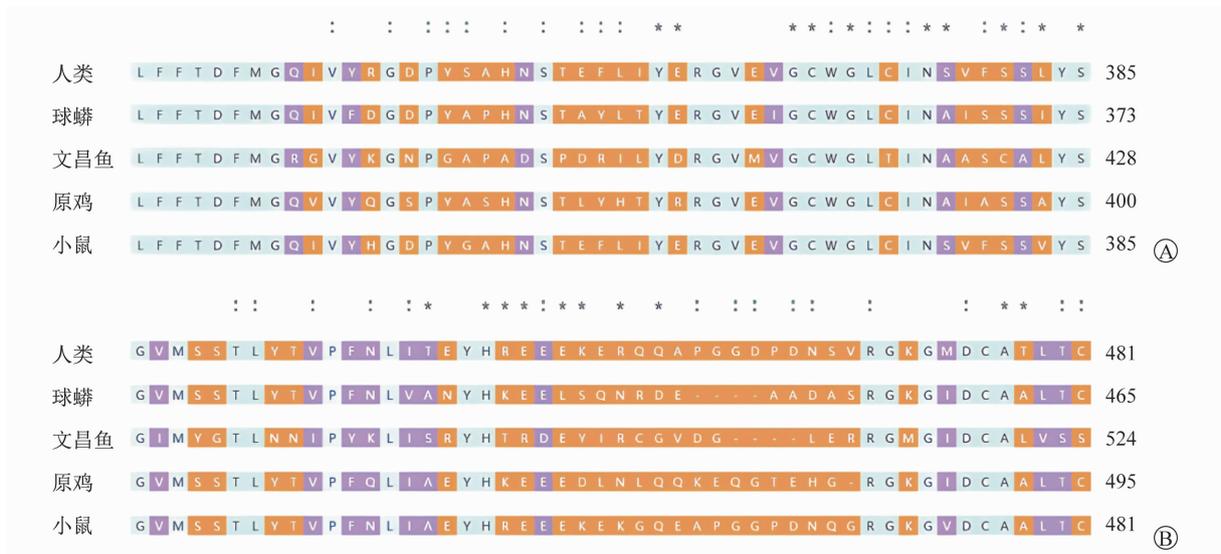


图 2 突变区域与其他物种的同源蛋白进行比较

本病例中, 发现患者存在 *SLC45A2* 基因复合杂合突变, 通过全外显子组测序 (WES) 分析, 除 *SLC45A2* 基因的 c. 1313T>A 与 c. 1087T>A 变异外, 未检测到与已知白化病或类似临床表型相关的其他基因变异。虽然根据 ACMG 指南, 发现两个位点均为临床意义未明突变。但是, 在蛋白功能预测和致病性预测过程中发现预测结果均为有害和具有致病性, 同时 *SLC45A2* 中的 Leu438 和 Tyr363

在整个进化过程中都是高度保守。结合患儿目前的临床表现: 毛发色淡、皮肤白色、瞳孔色淡, 诊断为眼皮肤白化病 4 型明确, 突变 c. 1313T>A (p. Leu438Gln) 和 c. 1087T>A (p. Tyr363Asn) 为其致病原因。

综上, 该病例首次报道了本研究中发现的复合杂合突变 c. 1313T>A (p. Leu438Gln) 和 c. 1087T>A (p. Tyr363Asn)。我们的研究结果进一步丰富

了眼皮肤白化病4型中 *SLC45A2* 突变的数据库。同时发现 WES 和 Sanger 测序在临床上对致病基因的检测非常有效。

参 考 文 献

- [1] SUZUKI T, TOMITA Y. Recent advances in genetic analyses of oculocutaneous albinism types 2 and 4 [J]. J Dermatol Sci, 2008, 51(1):1-9.
- [2] INAGAKI K, SUZUKI T, ITO S, et al. Oculocutaneous albinism type 4: six novel mutations in the membrane-associated transporter protein gene and their phenotypes [J]. Pigment Cell Res, 2006, 19(5):451-453.
- [3] GRØNSKOV K, EK J, BRONDUM-NIELSEN K. Oculocutaneous albinism [J]. Orphanet J Rare Dis, 2007, 2:43.
- [4] DANYUE H, XIAONAN L, TIANYU Y, et al. Oculocutaneous albinism type 4: Novel compound heterozygous mutations in the *SLC45A2* gene in a Chinese case [J]. Molecular Genetics & Genomic Medicine, 2024, 12(2):e2385.
- [5] KRUIJT CC, SCHALIJ-DELFOS NE, DE WIT GC, et al. Evident hypopigmentation without other ocular deficits in Dutch patients with oculocutaneous albinism type 4 [J]. Sci Rep, 2021, 11(1):11572.
- [6] OKAMURA K, ARAKI Y, ABE Y, et al. Genetic analyses of oculocutaneous albinism types 2 and 4 with eight novel mutations [J]. J Dermatol Sci, 2016, 81(2):140-142.
- [7] MA EZ, ZHOU AE, HOEGLER KM, et al. Oculocutaneous albinism: epidemiology, genetics, skin manifestation, and psychosocial issues [J]. Arch Dermatol Res, 2023, 315(2):107-116.
- [8] HAI RONG W, YANG W, YUN Y, et al. Novel compound heterozygous mutations in *OCA2* gene associated with non-syndromic oculocutaneous albinism in a Chinese Han patient: a case report [J]. BMC Med Genet, 2019, 20(1):130.

(收稿日期:2025-05-25)

编辑:姚红霞