

• 病例报告 •

Usher1C 新发突变致先天性感音神经性聋 1 例并文献复习*

郭敏¹ 韩炜伟¹ 李书聆¹

[关键词] 听觉丧失, 感音神经性; Usher1C; 常染色体隐性遗传; DFNB18

doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.06.019

[中图分类号] R764.43 [文献标志码] D

A case report of congenital sensorineural deafness caused by novel mutation in Usher1C and related literature analysis

Summary To study the clinical features and causes of congenital Usher hearing loss in one child. Clinical examination, audiological tests, visual acuity examination were conducted in the proband and its family members, and second-generation sequencing technology for deafness gene detection was employed. The proband exhibited profound sensorineural deafness (hearing threshold > 90 dB nHL). There was no visual loss after follow-up. Other family members had no history of hearing loss. The gene test indicated that the proband had a frameshift mutation for the thymine (T) deletion at the 1527 site of the Usher1C gene. The mutation was a homozygous mutation, and was from the father and the mother, respectively, which caused the truncation of the encoded protein. Normal function, Usher syndrome or non-syndromic deafness DFNB18 can occur. This is the first case in China demonstrating congenital deafness due to homozygous mutation of Usher1C gene c. 1527delT. This study enriches the gene spectrum of deafness in China.

Key words hearing loss, sensorineural; Usher1C; autosomal recessive inheritance; DFNB18

当前我国出生缺陷中排名第 2 位的先天性残疾是先天性聋,其发病率呈逐年上升的趋势^[1]。先天性聋 60% 与遗传相关,遗传性聋可分为常染色体显性遗传和隐性遗传、X-连锁遗传及线粒体遗传等。根据临床症状,可分为综合征性聋和非综合征性聋,综合征性聋患者除听力损失外还伴随其他疾病,包括心脏病、面部畸形、视觉障碍、皮肤色素的异常;非综合征性聋患者仅有听力损失,约占 70%。研究耳聋基因是目前较为明确的研究方法。我国常见的非综合征性聋的基因有 *GJB2*、*GJB3S*、*SLC26A4* 及线粒体 *MT-RNR1*,但上述基因只是耳聋基因的一部分,还有一些新的突变基因在不断出现。因此,我们对一些先天性聋患儿的基因进行检测,发现了 1 例综合征性聋患儿一个新的突变位点,并对其耳聋致病变异位点的分布进行分析,并建立耳聋基因变异评估平台,以期为我国耳聋基因的研究提供一些临床资料。

1 临床资料

先证者,男,4岁,独子,因对声音刺激无反应,不能言语 4 年入我院。其家族 3 代内除先证者外均无听力下降病史。母亲孕期无特殊,顺产,无耳

毒性药物使用史,该试验通过了本院伦理委员会批准,所有试验参与者签署了知情同意书,未成年人由其监护人签署知情同意书。对该家系成员进行病史的采集和体格检查。对先证者进行听性脑干诱发电位、声导抗、耳声发射检查,对其家族的其他成员也进行纯音测听和声导抗检查。采用耳聋基因二代测序技术对先证者进行已知的 145 个耳聋相关基因的外显子区靶向测序分析。这 145 个基因包含非综合征性聋基因和大部分综合征性聋基因。所有数据用 BWA 算法比对到参考序列 (UC-SC hg19),采用仪器默认设置,使用文献报道方法对数据进行注释。经过筛选,结合患儿的临床资料和生物信息学软件 (PolyPhen2、LRT、Mutation Taster 等) 的预测结果,对各个基因的功能、变异情况以及遗传模式进行分析,得到可疑候选突变,最后通过 PCR 扩增和 Sanger 测序对可疑候选突变的位点进行验证,并对患儿父母相应位点进行检测。PCR 扩增产物纯化与测序工作由广州金域检验所完成。选取 100 例听力正常体检人群作为对照组。

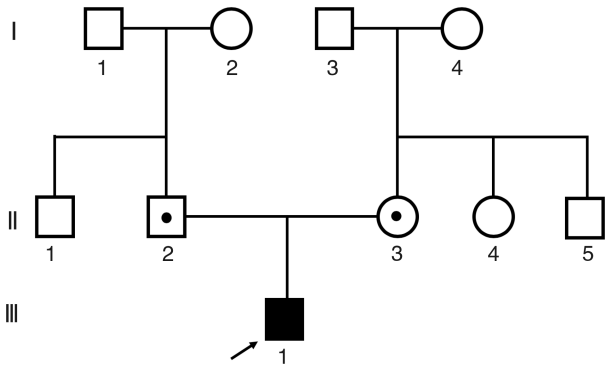
2 结果

该家系表现为常染色体隐性遗传,3 代 10 人中,仅有先证者表现为耳聋,其余家系成员均无耳聋及视力下降病史,无行动异常病史。根据家系成员关系及听力表型绘制家系图 (图 1)。

*基金项目:云南省卫生科技计划项目 (No:2017NS073; 2017NS074)

¹昆明医科大学第一附属医院耳鼻咽喉科 (昆明,650032)

通信作者:李书聆, E-mail: kmlsl2011@163.com



方形:男性;圆形:女性;圆点:突变基因携带者;黑色方框:基因突变者;箭头:先证者。

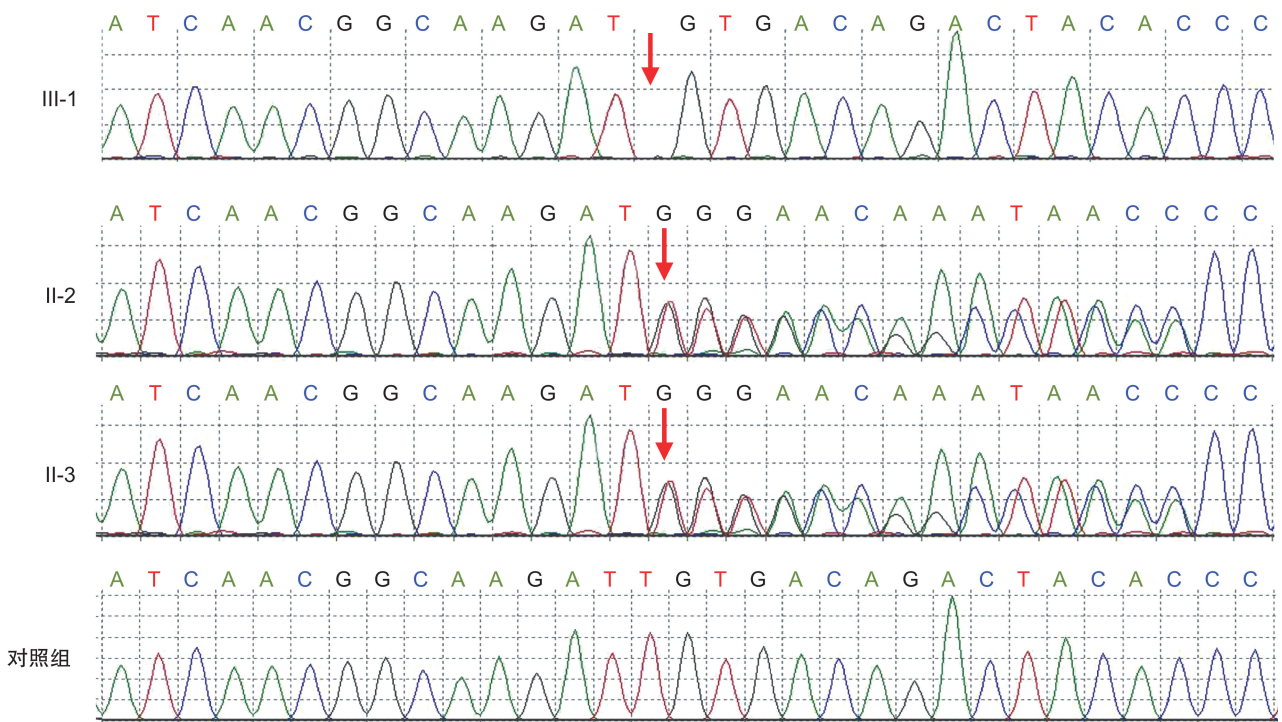
图 1 家系图

先证者及其家庭成员无特殊体检异常,请眼科医生对先证者进行视力检查并随访 1 年余,先证者

未出现视力下降及行动异常。

先证者听性脑干反应左右耳气导均 > 90 dB nHL,声导抗为双耳 A 型图,耳声发射不能引出。其父母及家庭成员纯音听阈和声导抗检查正常。

先证者为 *Usher1C* 基因 Exon19 c. 1527delT (1527 位点胸腺嘧啶缺失),该突变为纯合突变,先证者父亲和母亲分别携带该位点杂合突变(图 2)。使用 PolyPhen2、LRT、Mutation Taster 进行突变对氨基酸功能影响的预测,提示该突变是一未知致病突变,该突变可使所编码蛋白质自第 509 位异亮氨酸(Ile)开始发生编码紊乱,使得所编码的蛋白质发生截短从而丧失其正常功能,HGMD 数据库未见文献报道;ESP6500siv2 _ ALL、千人基因组(1000g2015aug _ ALL)和 dbSNP147 数据库未见收录。



先证者(III-1) *USH1C* 基因 c. 1527delT 纯合突变,先证者父母(II-2 和 II-3) *USH1C* 基因 c. 1527delT 杂合突变。

图 2 先证者及其父母基因测序结果

3 讨论

在耳聋患者中,有相当一部分为综合征性聋。Usher 综合征是一种先天的感音神经性聋,也是一种合并视网膜色素变性综合征性聋疾病^[2]。Usher 综合征的临床表现较为复杂,其表现为双侧感音神经性聋,可能出现色素性视网膜炎,也可能发生前庭功能障碍。Usher 综合征是一种较为罕见的遗传病,发病率约为 1/20 000^[3]。按照表型临床上将其分为 3 型:Usher1 型,Usher2 型和 Usher3 型。其中 Usher2 型最为多见,约占 Usher 综

合征的 50% 以上。已经鉴定的 Usher 综合征相关基因约有 16 个,主要为 *MYO7A*、*Usher2A*、*CHD23* 等^[4]。Usher 综合征的临床表现比较复杂,诊断主要依赖于病史及临床表现。Usher2 型的临床症状最为严重,其特点是先天性重度感音性聋同时伴有前庭神经功能障碍和青春期前的色素性视网膜炎^[5],患者往往出现视力下降甚至全盲,因此该患者不仅要关注听力变化,还要密切关注自身的活动能力及视力情况。Usher2 型综合征患者中,虽然耳聋症状较轻,且前庭功能保持正常,

但色素性视网膜炎通常发生在青春期^[6],患者在关注听力的同时也要关注视力的发展。Usher3 型综合征患者为极重度感音性聋,听力完全丧失,将在 20~40 年发生视网膜色素性炎出现视力下降,并且可能受前庭神经功能障碍的影响^[7],所以此类患者关注听力和视力是一个长期的过程。Usher 综合征发病率较低,大约每 10 万新生儿中有 3.2 到 6.2 例患病^[8]。由于其临床表现不典型,所以需要进行基因检测以进一步明确诊断。Ouyang 等^[9]研究发现,*Usher1C* 中 7 个可变剪切的外显子(A-F, G/G)的转录产物仅在内耳中表达,在眼中不表达。因此,当突变位点位于这些外显子时,可以仅出现耳聋症状而没有视力症状,即 *DFNB18A*。

本例患者表现为先天性双耳极重度感音神经性聋,基因检测提示致病位点为 *Usher1C* 基因 Exon19 c.1527delT。该位点突变可以导致所编码蛋白质自第 509 位异亮氨酸(Ile)开始发生编码紊乱,使得所编码的蛋白质发生截短从而丧失其正常功能。该位点位于 19 号外显子,并未位于 7 个可变剪切的外显子(A-F, G/G)处,眼科检查并随访 1 年余未发现视力下降,提示该患者可能是 *DFNB18*,也可能是未出现视力症状的 Usher 综合征。因此,对于此类患者还需加强眼科随访。同时,建议患者进行人工耳蜗植入手术,并对家属进行遗传咨询。回顾以往曾经出现该症状的患者,鉴于当年耳聋基因测序技术的限制未给出准确的诊断较为遗憾。目前耳聋基因二代测序技术为患者进行个性化治疗提供一些诊断依据,期待今后可以通过耳聋基因测序技术发现基因治疗的方法。目前,耳聋基因二代测序技术是一种快速且具有成本效益的诊断方法,也是鉴别新型致病基因的一种有效手段^[10]。

参考文献

- [1] 袁永一,戴朴. 遗传性聋的精准医疗[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,30(1):1-5.
- [2] Jansen F, Kalbe B, Scholz P, et al. Impact of the Usher syndrome on olfaction[J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(3):524-533.
- [3] Zhao Y, Hosono K, Suto K, et al. The first *USH2A* mutation analysis of Japanese autosomal recessive retinitis pigmentosa patients; a totally different mutation profile with the lack of frequent mutations found in Caucasian patients [J]. *J Hum Genet*, 2014, 59(9):521-528.
- [4] Sorusch N, Bauß K, Plutniok J, et al. Characterization of the ternary Usher syndrome SANS/*ush2a*/whirlin-protein complex[J]. *Hum Mol Genet*, 2017, 26(6):1157-1172.
- [5] Zou J, Chen Q, Almishaal A, et al. The roles of *USH1* proteins and PDZ domain-containing *USH* proteins in *USH2* complex integrity in cochlear hair cells[J]. *Hum Mol Genet*, 2017, 26(3):624-636.
- [6] Magliulo G, Iannella G, Gagliardi S, et al. Usher's Syndrome Type II: Usher's Syndrome Type II: A Comparative Study of Genetic Mutations and Vestibular System Evaluation[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 157(5):853-860.
- [7] Liquori A, Vaché C, Baux D, et al. Whole *USH2A* Gene Sequencing Identifies Several New Deep Intronic Mutations[J]. *Hum Mutat*, 2016, 37(2):184-193.
- [8] Eandi CM, Dallorto L, Spinetta R, et al. Targeted next generation sequencing in Italian patients with Usher syndrome: phenotype-genotype correlations [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):15681-15681.
- [9] Ouyang XM, Xia XJ, Verpy E, et al. Mutations in the alternatively spliced exons of *USH1C* cause non-syndromic recessive deafness[J]. *Hum Genet*, 2002, 111(1):26-30.
- [10] Koparir A, Karatas OF, Atayoglu AT, et al. Whole-exome sequencing revealed two novel mutations in Usher syndrome[J]. *Gene*, 2015, 563(2):215-218.

(收稿日期:2019-05-02)