

# 1 例表现为认知功能减退的 COL4A1 基因突变相关脑小血管病病例报道

熊程<sup>1</sup>, 张小东<sup>2</sup>

(川北医学院, 1. 临床医学院; 2. 附属医院神经内科, 四川 南充 637000)

【关键词】脑小血管病; COL4A1 基因突变; 认知障碍; 临床全外显子测序

【中图分类号】R743 【文献标志码】B

## 1 病例资料

患者, 女, 57 岁, 两年前出现肢体无力, 平路行走时出现跌倒, 之后跌倒越来越频繁; 入院半年前开始出现反应变慢, 性格由开朗逐渐发展为少言少语伴傻笑。入院 1 个月前, 除了跌倒、傻笑增多外, 还出现了坐立不稳, 偶有饮水呛咳, 病程中无头痛头晕、肢体抽搐及视力障碍。既往否认高血压史、糖尿病史; 否认脑血管疾病史、遗传史、精神疾病史; 否认手术史、外伤史。查体: 生命体征平稳。内科查体正常。神志清楚, 言语清楚, 对答基本切题, 有理解力减退、记忆力减退、计算力减退、定向能力减退, 颅神经功能查体基本正常。脑膜刺激征阴性。左上肢肌力 5 级、肌张力正常; 左下肢肌力 4 级、肌张力稍增高; 右上肢肌力 5 级、肌张力正常; 右下肢肌力 4 级、肌张力稍增高; 双上肢腱反射活跃(+++), 双侧霍夫曼征(+); 双下肢腱反射亢进(++++), 双侧踝反射对称引出, 双侧踝阵挛(-); 无痛温觉减退, 无振动觉、关节位置觉减退; 双侧病理征(-), 大小便正常。完善相关辅助检查, 超敏促甲状腺激素稍高; 脂蛋白(a)、总胆固醇稍高; 结缔组织相关抗体定性: 抗核抗体 1:100 + [1:100 阴性(-)]; 脑脊液常规、脑脊液新生隐球菌荚膜抗原 + 隐球菌镜检、脑脊液一般细菌抗酸 + 念珠菌未见明显异常。肾功、血脂、电解质、HBAIC、血常规、心肌损伤指标、凝血因子、艾滋梅毒肝炎抗体检验、铁蛋白 + 内因子 + 维生素 B12、中性粒抗体等未见明显异常。外送第三方检验机构外周血检验: 抗 AQP4 抗体 IgG、抗 MBP 抗体 IgG、抗 MOG 抗体 IgG、抗 GFAP 抗体 IgG 结果均阴性。第三方检验机构外周血临床全外显子

测序提示: 本次检测发现受检者携带 COL4A1 基因 c.1417G > A 位点杂合变异, 该突变导致编码蛋白的第 473 位氨基酸由天冬氨酸突变成天冬酰胺。见图 1。

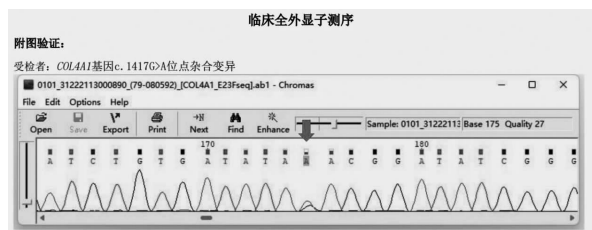


图 1 患者临床全外显子测序

COL4A1 基因 c.1417G>A 位点杂合变异, 该编码蛋白的第 473 位氨基酸由天冬氨酸突变成天冬酰胺。

临床全外显子检测方法(外送第三方检验公司): 提取送检样本的基因组 DNA, 经片段化、连接接头、扩增纯化后, 使用杂交捕获方法制备 DNA 文库, 然后采用高通量测序平台检测人类全外显子组中 20 099 个相关基因的外显子区域及旁侧内含子区域(20 bp)。将测序数据与人类基因组 hg19 (GRCh37) 参考序列进行比对, 并对目标区域的覆盖度和测序质量进行评估。参照 2015 年版美国医学遗传学与基因组学学会指南对变异的致病性评估<sup>[1]</sup>。本检测分析了所列基因的大片段(连续 2 个及以上外显子)拷贝数变异(CNV), 报告的 CNV 变异均经正交试验验证(qPCR 或 MLPA)。当检出的致病或可能致病变异存在于常染色体隐性基因中时, 实验室通过 NGS 和/或 Sanger 测序确保该基因编码序列的覆盖率达到 100%。

其头颅 MRI 平扫 + 增强, 胸椎、颈椎 MRI 提示: (1) 脑白质广泛脱髓鞘改变; 脑萎缩。(2) 双侧额

基金项目: 川北医学院 2023 年度校级科研发展计划项目(CBY23-ZDA02 重点培育项目, 自然科学类); 南充市 2023 年市级科技研发计划专项资金(23YYJCYJ0138)

作者简介: 熊程(1998 -), 硕士研究生。E-mail: xiongcheng\_nsmc@163.com

通讯作者: 张小东, 博士。E-mail: zhangxiaod163@163.com

叶、半卵圆中心、侧脑室旁及双侧基底节区散在腔隙性脑梗塞灶及缺血灶;双侧海马多个小软化灶。见图 2 及图 3。(3) C4/5、C5/6、C6/7 椎间盘突出,未见明显脊髓压迫。(4) 颈、胸椎退行性改变。经胸常规心脏彩超、女性全腹彩超、胸部平扫(HRCT)均未见明显异常。简易精神状态评价量表(MMSE)结果为轻度痴呆(22/30),蒙特利尔认知评估量表(MoCA)结果为轻度痴呆(22/30)。

COL4A1 基因突变可能与遗传相关,患者父母均已离世,我们继续追踪亲属病史,患者育有 2 女,目前认知功能及运动能力未见明显异常,均抽取外周血送第三方检验公司完善 COL4A1 基因检测,结果提示 1 女儿携带 COL4A1 基因 NM\_001845.5:c.1417G>A p.ASp473ASn 杂合变异;另 1 女儿未携带 COL4A1 基因 NM\_001845.5:c.1417G>A p.ASp473ASn 变异,相关结果如图 4 及图 5。

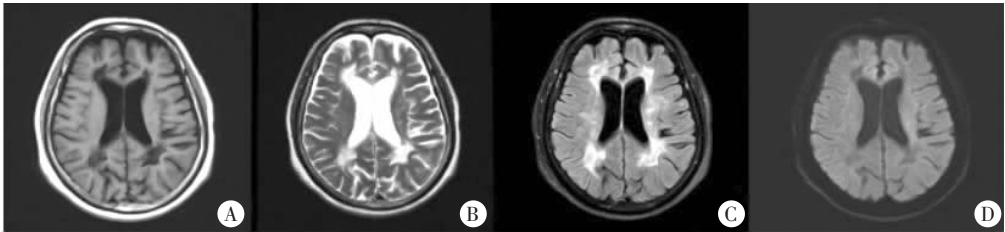


图 2 患者发病后头颅 MRI 平扫(双侧脑室旁及双侧基底节区)

A. T1WI 呈等、低信号;B. T2WI FLAIR 呈稍高信号;C. T2 FLAIR 呈高信号;D. DWI 未见水分子弥散受限。

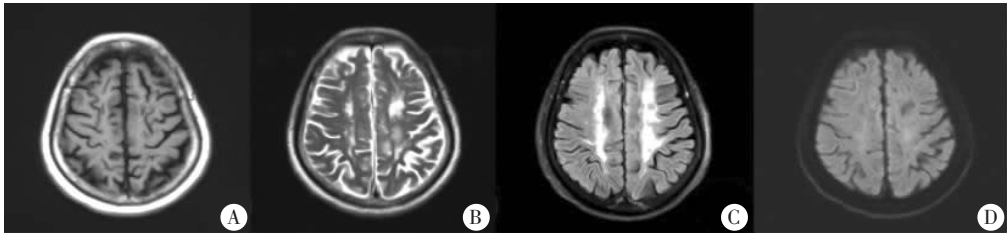


图 3 患者发病后头颅 MRI 平扫(双侧半卵圆中心)

A. T1WI 呈等、低信号;B. T2WI FLAIR 呈稍高信号;C. T2 FLAIR 呈高信号;D. DWI 未见水分子弥散受限。

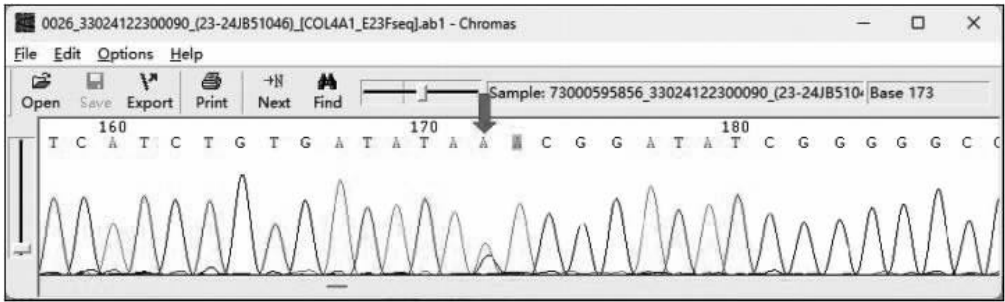


图 4 患者 1 女儿携带 COL4A1 基因 NM\_001845.5:c.1417G>A p.ASp473ASn 杂合变异

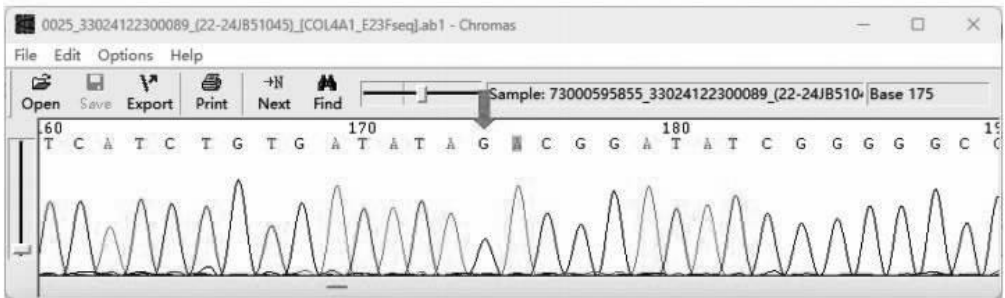


图 5 患者另 1 女儿未携带 COL4A1 基因 NM\_001845.5:c.1417G>A p.ASp473ASn 变异

## 2 讨论

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是一组因脑小动脉、微动脉、小静脉、毛细血管病变引起脑内病理及影像学改变的临床综合征<sup>[2]</sup>。

CSVD 的常见原因包括动脉硬化、脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)、遗传性小血管病、炎症和免疫介导的小血管病、静脉胶原病和其他原因<sup>[3]</sup>。其中,基因突变引起的 CSVD 罕见<sup>[4]</sup>。

已有研究<sup>[5]</sup>表明,COL4A1 基因的常染色体显

性变异主要引起以下病变:脑小血管疾病伴或不伴眼部异常、遗传性血管病伴肾病、动脉瘤、肌痉挛、视网膜动脉迂曲、常染色体显性脑桥微血管病、白质脑病、脑内出血。其中,常染色体显性脑桥微血管病和白质脑病是一种 CSVD 的形式<sup>[6]</sup>,导致复发性缺血性中风发作<sup>[7]</sup>,一般在 30 或 40 岁发病。临床表现为进行性但可变的认知和运动障碍,与进行性多发性梗塞性痴呆相一致<sup>[8]</sup>。脑部成像显示,腔隙性梗塞(通常伴有桥脑梗塞)以及影响各个大脑区域的弥漫性白质脑病<sup>[9]</sup>。

该病人的诊断依据:(1)患者因“频繁跌倒 2 年,加重伴智力减退 6 个月”入院,符合该病常见临床表现中的“进行性但可变的认知和运动障碍”<sup>[10]</sup>;(2)本次检测发现受检者携带 COL4A1 基因 c. 1417G > A 位点杂合变异,该突变导致编码蛋白的第 473 位氨基酸由天冬氨酸突变成天冬酰胺。(3)患者头颅 MRI 提示:脑白质广泛脱髓鞘改变;脑萎缩;双侧额叶、半卵圆中心、侧脑室旁及双侧基底节区散在腔隙性脑梗塞灶及缺血灶;双侧海马多个小软化灶。符合该病常见影像学表现中的“脑部成像显示腔隙性梗塞(通常伴有桥脑梗塞)及影响各个大脑区域的弥漫性白质脑病”<sup>[11]</sup>。因此诊断该患者为 COL4A1 基因突变的脑小血管病。

在本病例中,检测发现受检者携带 COL4A1 基因 c. 1417G > A 位点杂合变异,此位点为首例报道的、与 COL4A1 基因突变相关的、表现为 CSVD 的突变位点。患者的 COL4A1 基因变异不同于最初报道的 PADMAL 患者的 c. \* 31G > T、c. \* 32G > T 和 c. \* 35C > A 突变<sup>[12]</sup>,不同于瑞典型多梗死性痴呆患者的 c. \* 32G > A 突变<sup>[8]</sup>,也不同于一个中国人 eSVD 家系中 COL4A1 基因非翻译区 c. \* 34G > T 突变<sup>[13]</sup>,此位点的突变极有可能与认知功能减退相关。目前 COL4A1 基因其他突变位点的报道,临床表现均不包含认知功能减退,表现为认知功能减退的与 COL4A1 基因突变相关的脑小血管病实属罕见。该例患者突变位点与既往报道<sup>[5]</sup>不一致,临床表现为发病年龄偏大,影像上则以侧脑室旁和半卵圆中心脑白质损害为主要表现,是不是 c. 1417G > A 位点的突变都引起类似症状,还需要进一步观察。课题组也将继续追踪患者及其亲属相关情况。

综上,在探讨中老年患者的认知功能减退时,不仅要考虑阿尔茨海默病和常见的血管性痴呆,还应考虑到 COL4A1 基因突变可能引起的罕见血管性痴呆。这一病例拓宽了临床医生的诊断视野,为诊断

提供了宝贵的参考。

## 参考文献

- [1] 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]. *Genetics in Medicine*, 2015, 17(5): 405 - 424.
- [2] Joutel A, Faraci FM. Cerebral small vessel disease: insights and opportunities from mouse models of collagen IV-related small vessel disease and cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy [J]. *Stroke*, 2014, 45(4): 1215 - 1221.
- [3] Litak J, Mazurek M, Kulesza B, *et al.* Cerebral small vessel disease [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(24): 9729
- [4] Bersano A, Kraemer M, Burlina A, *et al.* Heritable and non-heritable uncommon causes of stroke [J]. *Journal of Neurology*, 2021, 268(8): 2780 - 2807.
- [5] Meuwissen ME, Halley DJ, Smit LS, *et al.* The expanding phenotype of COL4A1 and COL4A2 mutations; clinical data on 13 newly identified families and a review of the literature [J]. *Genetics in Medicine*, 2015, 17(11): 843 - 853.
- [6] Chojdak-Lukasiewicz J, Dziadkowiak E, Budrewicz S. Monogenic causes of strokes [J]. *Genes*, 2021, 12(12): 1855.
- [7] Ter Telgte A, van Leijssen EMC, Wiegertjes K, *et al.* Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective [J]. *Nature Reviews Neurology*, 2018, 14(7): 387 - 398.
- [8] Siitonen M, Börjesson-Hanson A, Pöyhönen M, *et al.* Multi-infarct dementia of Swedish type is caused by a 3'UTR mutation of COL4A1 [J]. *Brain*, 2017, 140(5): e29.
- [9] Tan RYY, Traylor M, Megy K, *et al.* How common are single gene mutations as a cause for lacunar stroke? A targeted gene panel study [J]. *Neurology*, 2019, 93(22): e2007 - e2020.
- [10] Mönkäre S, Kuuluvainen L, Kun-Rodrigues C, *et al.* Whole-exome sequencing of Finnish patients with vascular cognitive impairment [J]. *European Journal of Human Genetics*, 2021, 29(4): 663 - 671.
- [11] Cho BPH, Harshfield EL, Al-Thani M, *et al.* Association of vascular risk factors and genetic factors with penetrance of variants causing monogenic stroke [J]. *JAMA Neurology*, 2022, 79(12): 1303 - 1311.
- [12] Verdura E, Hervé D, Bergametti F, *et al.* Disruption of a miR-29 binding site leading to COL4A1 upregulation causes pontine autosomal dominant microangiopathy with leukoencephalopathy [J]. *Annals of Neurology*, 2016, 80(5): 741 - 753.
- [13] Li Q, Wang C, Li W, *et al.* A novel mutation in COL4A1 gene in a Chinese family with pontine autosomal dominant microangiopathy and leukoencephalopathy [J]. *Translational Stroke Research*, 2022, 13(2): 238 - 244.

(收稿日期: 2024 - 06 - 10

修回日期: 2024 - 07 - 18)