

常染色体隐性遗传羊毛状发 1 例

黄燕 李云玲

[关键词] 羊毛状发;常染色体隐性遗传;*LIPH* 基因

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.04.028

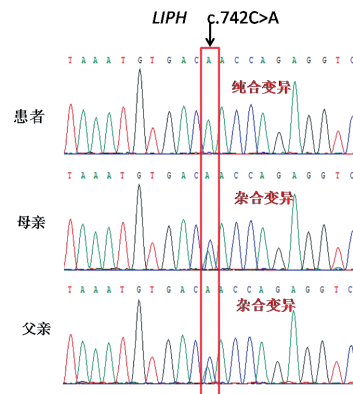
1 病例资料

患儿,女,4岁,因头发卷曲、生长缓慢4年就诊。患儿出生时胎发为稀疏的黄色卷发,长度约1cm左右,质地粗糙;1月龄大时,剃发后发现头发生长缓慢,明显稀疏、卷曲,颜色发黄,粗糙无光泽,易打结,生长至5~7cm停止生长。就诊于当地医院,诊断为“维生素缺乏?”,查微量元素均提示正常,未治疗。患者为求进一步诊治,就诊于浙江大学医学院附属儿童医院皮肤科门诊,初步诊断为羊毛状发。患儿出生后体格及智力发育正常。患儿系足月顺产,母亲孕期产检正常,其父母非近亲结婚,家族成员无类似疾病史。体格检查:发育正常,各系统无异常,无全身出汗异常。皮肤科查体:整个头皮头发稀疏、卷曲蓬松,类似烫发,呈淡黄色,表面无光泽,触之有绵羊毛感,头发长度约5~7cm,拉发试验(-)。眉毛、睫毛、体毛正常(见图1)。指甲及牙齿正常,未见掌跖角化过度。实验室检查:血微量元素正常。基因检测:获得受试者知情并签署同意后,抽取患儿及其父母外周血,行外显子组测序进行突变筛查发现患儿存在*LIPH*基因第6外显子c.742C>A(p. H248N)纯合突变,且患儿父母均为该突变位点的杂合变异(见图2)。诊断:常染色体隐性遗传羊毛状发。治疗:无特殊治疗,建议随访观察。



注:患儿头发稀疏,卷曲,颜色发黄,表面无光泽,眉毛、睫毛正常。

图1 毛发外观



注:患儿*LIPH*基因发生了c.742C>A(p. H248N)纯合变异,其父母为杂合变异。

图2 外显子测序结果

2 讨论

羊毛状发是临床罕见的毛发疾病,特点是头发纤细卷曲、低色素黄颜色,类似绵羊毛,生长缓慢,儿童期最严重,成年后可缓解减轻。此病一般分为常染色体显性遗传羊毛状发、常染色体隐性遗传羊毛状发、羊毛状发痣^[1]。它可单独发生,也可以合并毛发角化病、掌跖角化病以及心脏或感官异常,是一些综合征的毛发表现形式,如Naxos综合征和Carvajal综合征。

常染色体隐性遗传羊毛状发(autosomal recessive woolly hair, ARWH)是羊毛状发中一种罕见的遗传类型,表现为头发粗糙、干燥,卷曲似羊毛,特点是出生时头发稀疏,随后头发生长极其缓慢,最终头发稀少、短,眉毛、睫毛、胡须、腋毛、阴毛及体毛正常、稀疏或缺如,不伴其他系统疾病。本例患儿出生时即出现头发稀疏,生长缓慢,基因测序存在*LIPH*基因第6外显子c.742C>A(p. H248N)纯合突变,其父母是携带者,符合ARWH的诊断。

ARWH目前主要以高加索和亚洲人群高发,目前已证实的ARWH相关致病基因包括*C3ORF52*基因、*LIPH*基因、*LPAR6*基因(亦称*P2RY5*基因)以及*KRT25*基因,其中*LIPH*基因和*LPAR6*基因突变是主要致病基因^[2]。本例患者的*LIPH*基因发

生了 c. 742C > A (p. H248N) 纯合突变, 即位于 cDNA 的第 742 位核苷酸发生 C→A 纯合突变, 此碱基变化使得 *LIPH* 蛋白第 248 号氨基酸由组氨酸变为天冬酰胺。

LIPH 基因位于 3q27.2 染色体上, 包含 10 个外显子, 编码 451 个氨基酸, 它编码脂肪酶 H, 也被称为膜相关性磷脂酶 - 选择性磷脂酶 A1 α (membrane - associated phosphatidic acid - preferring phospholipase A1 α , PA - PLA1 α), 是一种调节脂质生物活性的酶, 该酶可以催化水解磷脂酸产生 2 - 酰基 - 溶血磷脂酸 (2 - acyl lysophosphatidic acid, LPA) 和游离脂肪酸。LPA 会激活 G 蛋白偶联受体 LPAR6, 通过调节表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 信号通路调控毛囊内毛根鞘细胞的增殖和分化, 影响毛囊发育及毛发的生长^[3-5]。*LIPH* 蛋白在氨基末端催化区有 3 个催化作用的残基即 Ser154、Asp178、His248, 其 N 末端结构域具有一个 β 9 回路和一个盖结构域, 两者在底物识别中都起着至关重要的作用。本例患者的 *LIPH* 基因发生了 c. 742C > A (p. H248N) 纯合突变, His248 在不同物种和人类其他脂肪酶中均高度保守, 此位点碱基改变将严重影响 *LIPH* 蛋白的生物功能, 明显地破坏 *LIPH* 蛋白活性, 导致其编码的 PA - PLA1 α 催化水解能力下降, LPA 生成减少, 激活受体 LPAR6 相应减少, 影响 EGFR 信号通路, 使毛囊发育异常, 从而产生羊毛状发的临床表现。*LIPH* 基因 c. 742C > A (p. H248N) 突变在日本人群 ARWH 患者中被频繁发现, 占有 *LIPH* 基因突变的 32%。目前统计报道的中国人 ARWH 病例发现, 其主要致病基因也是 *LIPH* 基因, 且突变位点及报道频率如下: c. 742C > A (p. H248N) (50%)、c. 736T > A (p. C246S) (7%)、c. 973C > T (p. P325S) (7%)、c. 614A > G (p. H205R) (14%)、c. 454G > A (p. G152R) (21%)^[6-11]。所以, *LIPH* 基因 c. 742C > A (p. H248N) 也是目前发现的中国人 ARWH 最常见的致病性突变位点。

综上所述, 本研究报道了 1 例因 *LIPH* 基因 c. 742C > A (p. H248N) 纯合突变导致的 ARWH, 提示 PA - PLA1 α /LPA/LPAR6 (P2RY5) 信号通路与羊毛状发的发病机制有关联。对于先天头发稀疏卷曲的患儿, 可尽早行基因检测, 以明确诊断。

参考文献

[1] TAKEICHI T, TANAHASHI K, TAKI T, et al. Mutational analysis of 29 patients with autosomal - recessive woolly hair and hypotrichosis: *LIPH* mutations are extremely predominant in autosomal - recessive woolly hair and hypotrichosis in

Japan [J]. Br J Dermatol, 2017, 177(1): 290 - 292.

- [2] AKIYAMA M. Isolated autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis: genetics, pathogenesis and therapies [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2021, 35(9): 1788 - 1796.
- [3] PASTERNAK S M, VON KÜGELGEN I, MÜLLER M, et al. In vitro analysis of *LIPH* mutations causing hypotrichosis simplex: evidence confirming the role of lipase H and lysophosphatidic acid in hair growth [J]. J Invest Dermatol, 2009, 129(12): 2772 - 2776.
- [4] SHINKUMA S, AKIYAMA M, INOUE A, et al. Prevalent *LIPH* founder mutations lead to loss of P2Y5 activation ability of PA - PLA1 α in autosomal recessive hypotrichosis [J]. Hum Mutat, 2010, 31(5): 602 - 610.
- [5] PASTERNAK S M, VON KÜGELGEN I, AL ABOUD K, et al. G protein - coupled receptor P2Y5 and its ligand LPA are involved in maintenance of human hair growth [J]. Nat Genet, 2008, 40(3): 329 - 334.
- [6] 马俊红, 王昕, 肖生祥. 1 例羊毛状发家系脂肪酶 H 基因检测 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2013, 12(1): 20 - 22.
- [7] 陈曦, 李翔倩, 姚雪妍, 等. *LIPH* 基因突变致常染色体隐性遗传羊毛状发 1 例 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2020, 34(3): 299 - 301.
- [8] 于聪, 姚雪妍, 温广东, 等. 常染色体隐性遗传性羊毛状发 1 例及基因突变研究 [J]. 临床皮肤科杂志, 2019, 48(5): 269 - 273.
- [9] 潘玉雪, 林志森, 杨淑霞. 常染色体隐性遗传性羊毛状发家系调查及 *LIPH* 基因突变分析 [J]. 临床皮肤科杂志, 2019, 48(7): 402 - 406.
- [10] CHANG X D, GU Y J, DAI S, et al. Novel mutations in the lipase H gene lead to secretion defects of *LIPH* in Chinese patients with autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis (ARWH/HT) [J]. Mutagenesis, 2017, 32(6): 599 - 606.
- [11] LIU L H, WANG J W, CHEN G, et al. Homozygous missense mutation in the *LIPH* gene causing autosomal recessive hypotrichosis simplex in a Chinese patient [J]. J Dermatol, 2014, 41(1): 105 - 107.

(2021 - 08 - 23 收稿)

(本文编校: 刘菲, 胡欣)