

· 病例报告 ·

1例极罕见AICAR转化酶/IMP环水解酶缺乏症

李荣¹, 陈桂玲², 王莉¹, 赵明¹, 陈银花^{1*}¹南京医科大学附属儿童医院儿童保健科, ²影像科, 江苏 南京 210008

[关键词] ATIC基因; AICAR转化酶/IMP环水解酶缺乏症; 基因检测

[中图分类号] R722.11

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2021)11-1470-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20211126

5-氨基咪唑-4-甲酰胺核苷酸转甲酰酶/IMP环水解酶双功能酶[5-amino-4-imidazolecarboxamide (AICA) - ribosidetransformylase/IMP cyclohydrolase, ATIC]缺乏症(ATIC deficiency, ATICD)是一种极罕见的常染色体隐性遗传病, 目前对该疾病所有的临床认识, 仅来自3个不相关家庭4例患者的报道(ORPHA: 250977; MIM: 608688)。ATICD患者对嘌呤的中间产物5-氨基-4-咪唑甲酰胺核苷(AICA-ribose, AICAR)的转化和磷酸化(由IMP-GMP 5-prime-核苷酸酶催化)均发生障碍, 导致嘌呤的生物合成异常, 并且体内AICAR堆积^[1-5]。本研究对南京市儿童医院儿童保健科收治的1例ATICD患儿的临床资料以及基因检测结果进行总结, 分析了新鉴定ATIC基因错义突变的致病性。该研究获得医院伦理委员会审批(伦理号202110083-1)。

1 病例资料

患儿, 女, 3个月13d因“竖头差”于儿童保健科就诊。患儿为第2胎第2产, 足月剖腹产, 出生体重3.1 kg, 新生儿期因“高胆红素血症”行“换血治疗”。父母及哥哥均正常, 否认近亲结婚, 孕产史无特殊。患儿出生后母乳喂养, 体重增长正常, 身高增长明显缓慢。查体见特殊面容: 前额隆起、眉毛浓密、眼距宽、鼻梁低(图1A)。臀、腰骶部多毛, 双侧通贯手, 四肢肌张力低下, 肌力正常。竖头、抬头差, 表情呆滞, 追声追物差, 不能逗笑。

体格评估: 3个月时体重5.53 kg(-0.81SD), 身

长55.9 cm(-2.01SD), 头围39.6 cm(中), 体重指数(body mass index, BMI)17.1 kg/m²(0.48SD)。6个月时体重6.5 kg(-0.98SD), 身高60.1 cm(-2.27SD), 头围41.8 cm(中), BMI 19.91 kg/m²(0.47SD)。GESELL量表发育评估(适应行为-大运动行为-精细动作行为-语言行为-个人/社交行为): 3月龄: 88-62-60-67-55, 6月龄: 54-58-41-46-42。心脏B超示主动脉狭窄, 升主动脉发育不良。眼底异常, 眼球震颤, 视神经萎缩。脊柱、四肢X线片未见异常。头颅磁共振成像示双侧侧脑室、双额颞部颅板下间隙和双外侧裂池增宽, 垂体见Rathke囊肿(图1B)。血生化、血常规、甲状腺功能、血遗传代谢检查未见异常。

外显子组测序(北京智因东方转化医学研究中心)发现患儿ATIC基因(NM_004044.6)复合杂合变异: c.550C>T / p.Gln184Ter(dbSNP: rs767367112)和c.1277A>G / p.Lys426Arg(dbSNP: rs121434478)。前者为无义突变, 依据美国医学遗传学与基因组学学会(The American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)指南为可能致病变异(PM2+PM3+PP3+PP4); 后者为错义突变, 与第1例报道的ATICD患者中鉴定的致病性变异一致^[1], 并利用在线Swiss-Model同源建模软件进行蛋白三维结构的同源建模分析(图2)。2个变异均经Sanger测序确认分别遗传自父母(图3)。

2 讨论

ATICD是极罕见遗传病, 全球仅有4例报道, 目前对其临床特征的了解十分有限, 鉴定ATIC基因纯合或复合杂合突变是最为可靠和可行的确诊方法。本报告充实了ATICD的实例证据, 对ATICD核心表型的确定提供了关键资料。有研究总结了4例

[基金项目] 江苏省卫生计生委医学科科研项目(N201606)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 15850780062@163.com

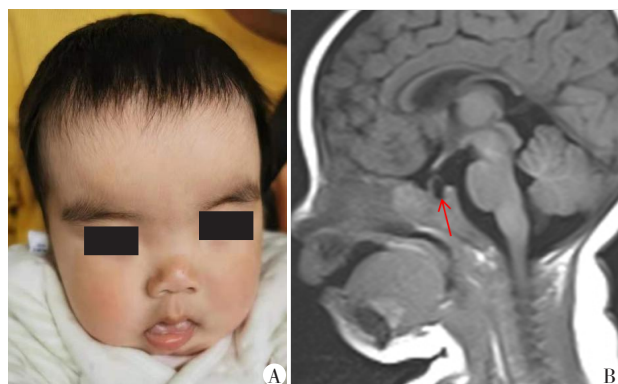


图1 患儿面容及头颅磁共振成像结果
A: 患儿外观:前额隆起、眉毛浓密、眼距宽、鼻梁低;B: 双额颞部颅板下间隙和双外侧裂池增宽,垂体箭头示Rathke囊肿。

图1 患儿面容及头颅磁共振成像结果

已报道的 ATICD 患者的共同特征^[1,4-7]: 重度全面发育迟缓 (global developmental delay, GDD)/智力障碍、肌张力降低、脉络膜视网膜萎缩导致的严重视力障碍、胎儿期宫内生长障碍以及严重的脊柱侧弯,特殊面容主要包括面部粗糙、鼻梁凹陷、前额突出和眼距增宽。此外,3例患者有癫痫发作,部分患者还有主动脉瓣缺陷、主动脉缩窄、慢性肝细胞溶解、轻微的生殖器畸形和肾钙质沉着症等表现^[1,5,7],这与本研究中所见高度一致。值得注意的是,本例患儿婴儿期确诊,临床所见与已报道案例(4~19岁^[1,4,7])存在某些差异,这代表了 ATICD 的早期临床特征。如 ATICD 核心表型重度全面发育迟缓、特殊面容、视

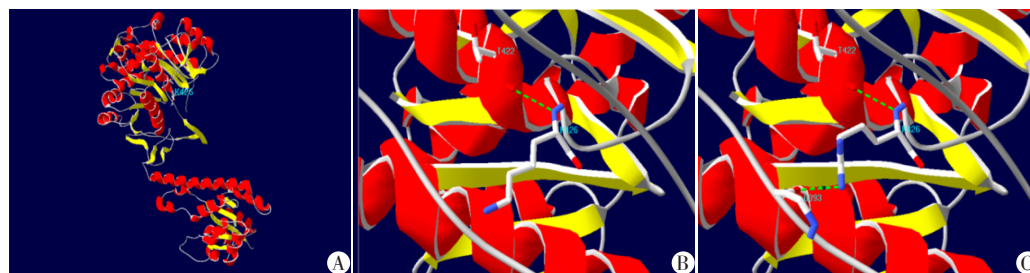


图2 在线Swiss-Model同源建模软件进行蛋白三维结构的同源建模分析
A:Swiss-Model同源建模软件进行蛋白三维结构的同源建模,标注c.1277A>G,p.K426R(p.Lys426Arg)位点;B:野生型蛋白,第426位氨基酸为K,与第422位T形成氢键相互作用,共同维持蛋白质该区域的三维结构;C:突变型蛋白,第426位氨基酸突变为R,与第442位T、第393位G形成氢键相互作用,该位置发生突变,可能对蛋白结构产生影响,从而影响蛋白功能。

图2 在线Swiss-Model同源建模软件进行蛋白三维结构的同源建模分析

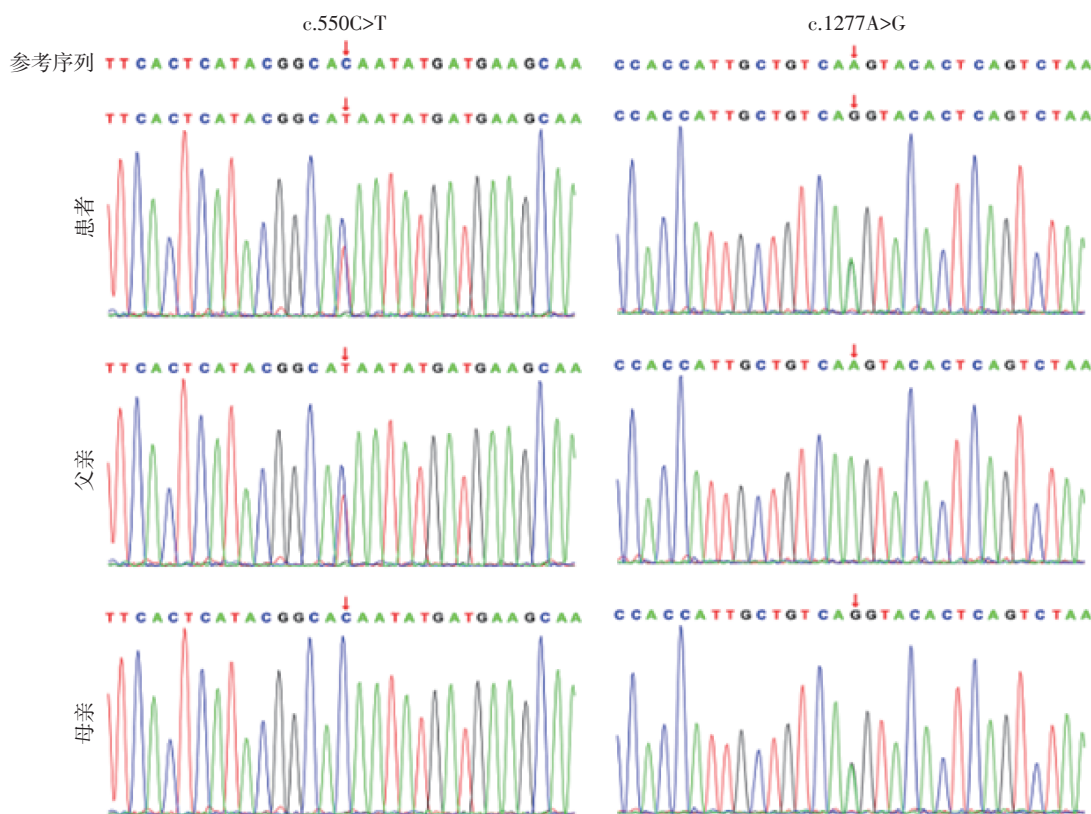


图3 Sanger测序验证患者及其父母的ATIC基因(NM_004044.6)复合杂合变异

网膜萎缩和肌张力降低在婴儿期就能被检出。本例患儿3月龄就已经出现了全面性发育迟缓,6月龄时出现了更为严重的智力发育障碍。除智力发育障碍外,身材矮小是以往未报道的,仍需要长期随访观察,明确生长障碍与ATICD的关联。本例患儿未见主动脉瓣缺陷,但主动脉缩窄表明该表型是ATICD的特征之一。所有ATICD患者都有皮肤异常,但本例患儿主要表现为面、臀和腰骶部体表多毛(包括眉毛异常浓密),未见已报道的以伸侧皮肤多发凹陷病变的特征,需要继续观察。本例患儿脑磁共振成像呈现非特异性的脑室间隙增宽、垂体(Rathke)囊肿,与以往1例中脑干背侧异常信号、以及2例正常磁共振成像表现完全不同^[2],提示ATICD患者脑器质性改变有较高的异质性。此外,是否出现癫痫等中枢神经异常、脊柱侧弯的表现还有待随访。遗憾的是,以往几例患者有宫内发育迟缓和低羊水量的围产期病史,但并未重视^[1,5,7],本例患儿母亲孕期无特殊,患儿新生儿期有严重“高胆红素血症”并接受体外循环血液净化治疗,这可能与胎儿发育异常有关,但同样已难以追溯。

ATIC基因编码一种双功能酶,对嘌呤从头合成(*de novo* purine synthesis, DNPS)途径的中间产物AICAR分别进行转化和磷酸化(由IMP-GMP 5-prime-核苷酸酶催化)^[2-4,8]。ATIC突变蛋白会破坏DNPS中间体嘌呤体的组装,导致DNPS障碍,并且所导致的表型特征与ATIC基因突变位点有关^[8]。本研究中鉴定的错义突变Lys426Arg也见于首例报道的ATICD患者^[1]。蛋白质衍射实验表明,Lys426Arg通过破坏AICAR-TF(一个钾离子结合功能区)、降低钾离子结合,导致ATIC三级结构的稳定性降低^[5];而体外功能实验表明,次突变造成AICAR转化酶活性完全丧失,但IMP环水解酶的活性还部分保留^[1,4,6]。本研究鉴定的无义突变Gln184Ter则位于蛋白质N端的IMP环水解酶功能结构区(2-198AA, UniProtKB:P31939),理论上会导致IMP环水解酶和AICAR转化酶的活性丧失,但这还有待实验验证。

鉴于本例患儿是国内的首例ATICD,我们猜想Lys426Arg可能是个跨种族的热点突变。然而比较Lys426Arg的等位基因分布频率(minor allele frequency, MAF)发现(gnomAD数据库),欧洲人中的

MAF(0.002 2%, 135 376例样本)远高于亚洲人(0.000 0%, 49 008例样本)^[9]。意外的是,对比欧洲人(0.000 0%, 135 132例样本)以及全球(0.000 4%, 251 202例样本),Gln184Ter的MAF在亚洲人群中更高(0.002 0%, 49 010例样本)。患儿母亲(携带Lys426Arg)的遗传背景不可溯,但这一分子遗传学特征似乎表明了该罕见病例的特殊性。

[参考文献]

- [1] MARIE S, HERON B, BITOUN P, et al. AICA-ribosiduria: a novel, neurologically devastating inborn error of purine biosynthesis caused by mutation of ATIC[J]. *Am J Hum Genet*, 2004, 74(6): 1276-1281
- [2] YOUNG H L, BAE S C. Association of the ATIC 347 C/G polymorphism with responsiveness to and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis: a meta-analysis[J]. *Rheumatol Int*, 2016, 36(11): 1591-1599
- [3] KIMOLOI S. Modulation of the *de novo* purine nucleotide pathway as a therapeutic strategy in mitochondrial myopathy[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 138: 37-42
- [4] WITKOWSKA D, COX H L, HALL T C, et al. Analysis of substrate binding in individual active sites of bifunctional human ATIC[J]. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*, 2018, 1866(2): 254-263
- [5] RAMOND F, RIO M, HÉRON B, et al. AICA-ribosiduria due to ATIC deficiency: delineation of the phenotype with three novel cases, and long-term update on the first case[J]. *J Inher Metab Dis*, 2020, 43(6): 1254-1264
- [6] MOFFATT B A, ASHIHARA H. Purine and pyrimidine nucleotide synthesis and metabolism[J]. *Arabidopsis Book*, 2002, 1: e0018
- [7] BARESOVA V, SKOPOVA V, SIKORA J, et al. Mutations of ATIC and ADSL affect purinosome assembly in cultured skin fibroblasts from patients with AICA-ribosiduria and ADSL deficiency[J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(7): 1534-1543
- [8] GREASLEY S E, HORTON P, RAMCHARAN J, et al. Crystal structure of a bifunctional transformylase and cyclohydrolase enzyme in purine biosynthesis[J]. *Nat Struct Biol*, 2001, 8(5): 402-406
- [9] LEK M, KARCZEWSKI K J, MINIKEL E V, et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60 706 humans[J]. *Nature*, 2016, 536(7616): 285-291

[收稿日期] 2021-11-04