

· 病例报告 ·

误诊为“幼年特发性关节炎”的IDUA基因突变致I型黏多糖病1例

金京,樊志丹,俞海国*

南京医科大学附属儿童医院风湿免疫科,江苏 南京 210008

[关键词] I型黏多糖病;IDUA;酶替代疗法;造血干细胞移植

[中图分类号] R725.9

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2022)03-448-04

doi:10.7655/NYDXBNS20220323

I型黏多糖病(mucopolysaccharidosis type I, MPS I)是一种罕见的常染色体隐性遗传性疾病,致病基因位于4号染色体上,由 α -L-艾杜糖醛酸苷酶(α -L-iduronidase, IDUA)缺乏引起,导致糖胺聚糖(glycosaminoglycan, GAG)降解受阻,硫酸角质素和硫酸类肝素等前体物在器官、组织中积聚,引起多系统病变,其中关节炎表现常见。若不及时治疗,可引起不可逆性认知障碍,严重者于10岁内死亡。因此早期诊断、早期治疗对改善预后至关重要。本文报道1例误诊为“幼年特发性关节炎”(juvenile idiopathic arthritis, JIA)的未曾报道过的IDUA纯合突变所致的MPS I,以提高风湿科医生对该疾病的认识并拓宽对关节炎的鉴别诊断思路。

1 病例资料

患儿,男,4岁5个月。因“手指关节活动受限1年”于2020年8月20日入院。发病初期由家长发现手指关节活动受限,以远端指间关节为主,初时表现为右手拇指指间关节不能伸直,偶有疼痛,就诊于当地,无明确诊断,此后症状进行性加重,先后就诊于多家医院,考虑JIA并进行相应治疗,但家长发现患儿病情进展并出现双手、双腕、双肘活动受限,来南京医科大学附属儿童医院就诊。自发病以来,一般情况尚可,无反复发热,无皮疹,无关节肿痛,无咳嗽胸闷,无口腔溃疡、脱发等表现,食纳睡眠可,大小便无异常,体重无明显下降。患儿系G2 P1,

足月顺产,出生体重3.55 kg,出生情况无特殊。大运动发育基本正常,语言发育稍落后,生长发育基本同同龄儿童。患儿1岁左右发现有“鸡胸”,未予特殊处理,1岁时行右侧腹股沟疝气高位结扎术,有鼻炎病史3年,睡眠时有鼾声。按计划完善预防接种,父母为近亲婚配(4代内近亲),母亲体健,父亲患有“强直性脊柱炎”,目前未治疗。入院查体:体温36.5℃,心率105次/min,呼吸频率24次/min,体重18 kg,头围52.5 cm,身高107 cm。神志清,精神反应可,全身皮肤未见皮疹、鸡胸,可见双侧肋膈沟,浅表淋巴结未及明显肿大,咽不红,扁桃体无肿大,颈软,两肺呼吸音粗,未闻及干湿啰音,心音有力,律齐,未闻及病理性杂音,腹软,肝肋下4.5 cm,质软,脾未及明显肿大,可见脐疝,四肢肌力、肌张力正常,四肢多个关节不同程度活动受限(双手近端指间关节、远端指间关节、腕关节、肘关节、肩关节、膝关节等),其中右手拇指指间关节完全受限,无关节肿胀,无压痛,局部皮温无增高,脊柱未见明显畸形,双下肢“4”字征无法完成,病理反射未引出(图1A、B)。

实验室检查:人类白细胞抗原B27(HLA-B27)检测(2020年8月14日):150.00(>147);三大常规、血生化、病原学检查、肿瘤相关指标、炎症相关指标、自身抗体、血尿遗传代谢、骨髓细胞形态学等检查均无明显异常。

影像学检查:胸片显示双侧肋骨头较膨大;影像科会诊示存在“飘带征”(不典型);双手正位显像见右手小指远节指骨有小片状透亮影,右桡骨近端骨质膨隆,髓腔内见小片状低密度影(图1C~E)。双

[基金项目] 国家自然科学基金(81771762)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: yuhajguo73@126.com

手、双膝、双髋、双骶髂关节MRI均未见明显异常。腹部B超显示肝右叶斜径97 mm,肋下47 mm,肝肿大。心脏B超显示二尖瓣、三尖瓣轻度关闭不全(少量反流),心功能未见明显异常。

智力评估:韦氏智力量表42分;智商IQ 103分(中等)。

结合病史及其他检查项目考虑溶酶体病诊断,完善基因检测。征得父母知情同意后,抽取患儿及其父母外周静脉EDTA抗凝血2 mL,送第三方进行代谢性相关疾病全基因检测。结果显示,患儿IDUA基因有1个纯合突变,1 037号核苷酸由胸腺嘧啶T变为鸟嘌呤G(c.1037T>G)的纯合突变,导致第346号氨

基酸由亮氨酸变为精氨酸(p.L346R)。目前已有该位点隐性遗传的病例报道,但尚未见报道此位点的纯合突变病例^[1]。多个生物信息学蛋白功能综合性预测软件(REVEL、SIFT、PolyPhen-2、Mutation Taster)预测结果均为有害。其父亲该位点存在杂合突变,其母亲该位点亦存在杂合突变(图2)。患儿二代家族系谱分析显示,先证者突变分别来源于父母双方,符合常染色体隐性遗传病表现。

2 讨论

MPS I是一种罕见的常染色体隐性遗传性疾病,其发病率约为1/10万,男女均可发病,男女比例



图1 患儿查体及影像学检查结果
A、B:患儿临床表现;C:胸片示双侧肋骨头较膨大,呈不典型的“飘带征”;D、E:双手正位片示右手小指远节指骨见小片状透亮影,右桡骨近端骨质膨隆,髓腔内见小片状低密度影。

图1 患儿查体及影像学检查结果

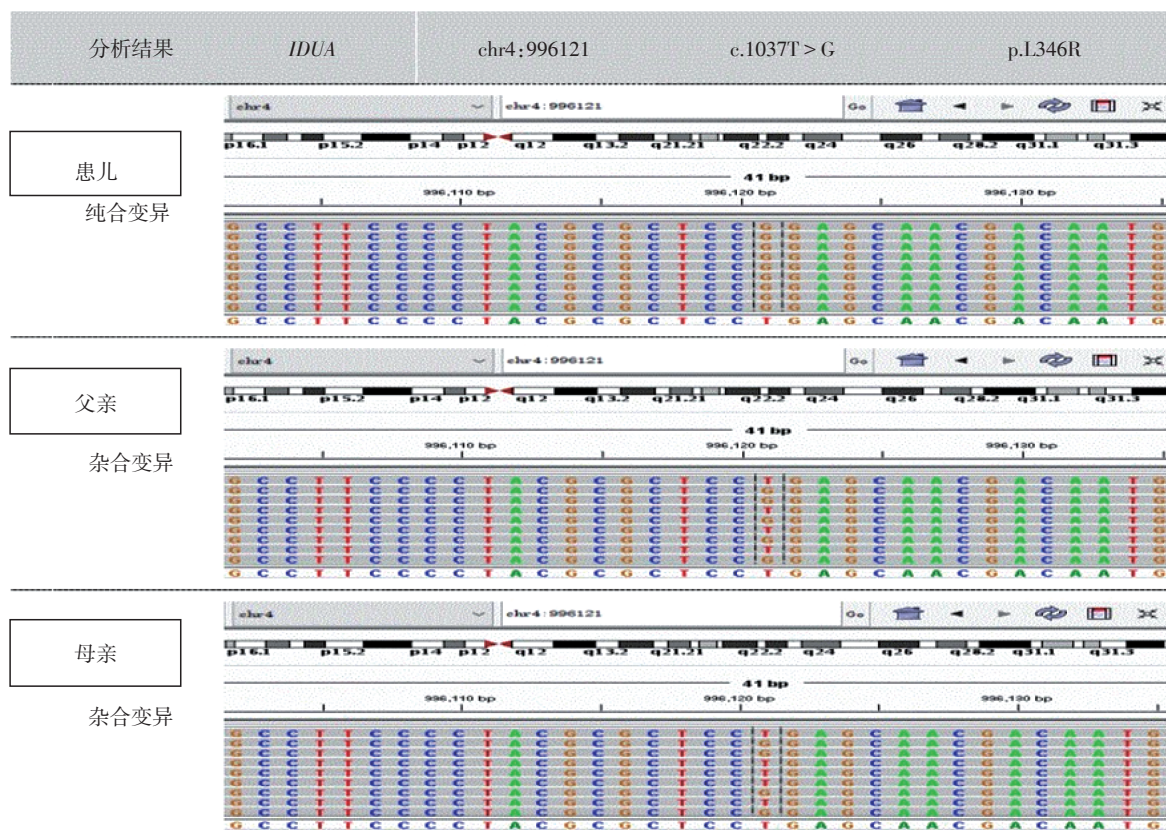


图2 基因序列图提示先证者为IDUA纯合突变而父母均为杂合突变

3:1~4:1^[2-3]。黏多糖成分在各种组织和脏器中沉积引起不同的临床表现,包括骨骼变形、心脏瓣膜受累、智力障碍、角膜混浊、身材矮小、面容丑陋及肝脾肿大。典型临床表现有面容粗糙、颈短、身材矮小、大头畸形,不同程度的肝脾肿大,脐疝和腹股沟疝,可累及多个器官及系统。肌肉骨骼系统表现(脊柱侧弯或后突畸形、背痛、多发性骨质疏松症、关节僵硬、关节内外翻畸形等),呼吸系统表现(阻塞性睡眠呼吸暂停、哮喘、打鼾、反复支气管炎等),眼科表现(青光眼、视神经萎缩、视网膜变性、角膜混浊、失明等),心脏表现(瓣膜疾病、冠状动脉病变、充血性心力衰竭、心肌病、心肌梗死等),耳鼻喉科表现(慢性复发性鼻炎、慢性复发性中耳炎、慢性鼻窦炎、听力下降等)和神经系统表现(脊髓病、脑积水、腕管综合征等)^[4]等。骨骼系统可表现出“飘带征”、脊柱侧弯或后突、骨质疏松等,因此,黏多糖贮积症有比较特殊的X线表现,最直接快速且对诊断有重大意义的就是骨骼X线检查。

根据疾病的严重程度,MPS I分为3种类型,分别为重型(Hurlers综合征,IH型)、中间型(Hurler-Scheie综合征,IH/S型)和轻型(Scheie综合征,IS型)。和另外两种类型相比,IH型患儿发病更早,临床表现更典型,认知障碍的发生率更高,病死率亦更高^[5]。

本研究中患儿因“关节活动受限”入住南京医科大学附属儿童医院风湿免疫科,患儿多关节明显活动受限,HLA-B27阳性,其父亲有“强制性脊柱炎”病史,外院及门诊均考虑JIA,入院后完善病史资料提示患儿有腹股沟斜疝(手术修复)和脐疝,头围偏大,肝脾肿大,二尖瓣关闭不全,上呼吸道阻塞综合征,胸片提示肋骨有“飘带征”,四肢平片提示有骨质异常,结合患儿父母系近亲结婚,高度怀疑为黏多糖病,行基因检测,最终确诊为MPS I,根据患儿临床表现,考虑为中间型。

MPS I发病与IDUA基因突变有关。IDUA基因包含14个外显子,编码653个氨基酸前体蛋白^[6]。IH型为染色体4p16.3上基因突变所致;IS型可能为另一等位基因突变所致;IS/H型可能为双重杂合子。目前人类基因突变数据库已有超过300种不同基因突变的报道,其中无义突变最常见^[7]。MPS I的发病机制为GAG及其降解过程中的中间产物在人体组织如血管、心脏瓣膜、软骨、肌肉肌腱、骨骼和皮下组织内广泛沉积。在骨组织中沉积可导致骨发育障碍及畸形,沉积于关节可造成关节硬化;若沉积于

中枢神经系统,可引起脑组织改变,包括脑室扩张、脑外间隙增宽、脑白质病变等,从而造成一系列神经系统表现,如认知障碍等;亦可沉积于眼部,引起眼部病变,严重者甚至失明。其中,MPS I骨骼受累常见,其关节表现与JIA非常相似,且患儿年龄较小或病变较轻时,面容等部分表现可能不典型,极易被误诊,因此,在临床诊断时需要注意黏多糖病和JIA两者之间的鉴别。

MPS I的诊断基于患者IDUA的定量检测、GAG分析和基因测序结果^[8]。IDUA下降,GAG组织水平升高,结合基因检测结果,不难得到黏多糖病诊断。值得注意的是,传统的测序方法如Sanger测序可能遗漏大片的缺失、插入及复杂重排,因此对于高度怀疑病例,传统测序未发现异常者,可采用多重连接依赖性探针扩增技术(multiplex ligation-dependent probe amplification,MLPA)协助诊断。

对于重型IH型患者,建议其尽早(2.5岁前)进行造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation,HSCT)治疗^[3]。其有效性取决于移植后获得的酶活性水平,这与供体细胞类型和嵌合关系直接相关^[9]。迄今为止,已有1 000多例黏多糖病患者接受了HSCT治疗,移植存活率达到90%^[10]。静脉内酶替代治疗已获FDA批准,推荐作为IH/S型、未合并认知障碍的IS型和晚期诊断的严重IH型患者的标准治疗方案^[3]。其他治疗方法均尚在研究中。本研究中患儿MPS I诊断明确,拟行造血干细胞移植,已配型成功,目前正在进行移植前预处理。新生儿筛查可早期识别MPS I患者,尽早对其进行治疗,可极大改善患儿预后。目前多个国家和地区已实现MPS I的新生儿筛查^[11],我国新生儿常规筛查并不包括此项,对于高度怀疑此病或有相关家族史的儿童,及早进行筛查意义重大。

尽管目前临床HSCT、静脉内酶替代治疗等方法已改变MPS I的自然病程,但仍有大量问题尚未解决^[12],早期识别患者仍是巨大挑战,其中部分患儿以关节病变为突出表现,容易误诊为JIA,不仅延误治疗时机,还导致诊断前患儿接受不必要的抗炎和免疫抑制剂治疗。因此,对待以关节病变为首发症状的患儿,病史采集应该做到耐心细致,进行规范、全面的病史采集和体格检查,合理安排实验室检查项目明确疾病性质,提高对黏多糖病的认识及其与JIA的鉴别能力有助于疾病的早期诊断、早期干预。相信早期诊断和有效治疗的结合将在不久的将来显著改善MPS I患者的预后。

[参考文献]

- [1] TENG Y N, WANG T R, HWU W L, et al. Identification and characterization of -3c-g acceptor splice site mutation in human alpha-L-iduronidase associated with mucopolysaccharidosis type IH/S [J]. *Clin Genet*, 2000, 57(2): 131-136
- [2] MOGHADAM S H, GHAVECHI M, MOZAFARI F, et al. Mucopolysaccharidosis type I in children, a forgotten diagnosis responsible for undiagnosed musculoskeletal complaints: report of two cases [J]. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 2019, 62(4): 161-165
- [3] KUBASKI F, DE OLIVEIRA P F, MICHELIN-TIRELLI K, et al. Mucopolysaccharidosis type I [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(3): 161
- [4] HAMPE C S, EISENGART J B, LUND T C, et al. Mucopolysaccharidosis type I: a review of the natural history and molecular pathology [J]. *Cells*, 2020, 9(8): 1838
- [5] MARTINS A M, LINDSTROM K, KYOSEN S O, et al. Short stature as a presenting symptom of attenuated mucopolysaccharidosis type I: case report and clinical insights [J]. *BMC Endocr Disord*, 2018, 18(1): 83
- [6] GHOSH A, MERCER J, MACKINNON S, et al. IDUA mutational profile and genotype-phenotype relationships in UK patients with mucopolysaccharidosis type I [J]. *Hum Mutat*, 2017, 38(11): 1555-1568
- [7] STENSON P D, MORT M, BALL E V, et al. The human gene mutation database: towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies [J]. *Hum Genet*, 2017, 136(6): 665-677
- [8] MOGHADAM S H, GHAVECHI M, MOZAFARI F, et al. Mucopolysaccharidosis type I in children, a forgotten diagnosis responsible for undiagnosed musculoskeletal complaints: report of two cases [J]. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 2019, 62(4): 161-165
- [9] TAYLOR M, KHAN S, STAPLETON M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidoses: past, present, and future [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(7): e226-e246
- [10] BOELEN J J, VAN HASSELT P M. Neurodevelopmental outcome after hematopoietic cell transplantation in inborn errors of metabolism: current considerations and future perspectives [J]. *Neuropediatrics*, 2016, 47(5): 285-292
- [11] BURLINA A B, POLO G, SALVIATI L, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry in North East Italy [J]. *J Inher Metab Dis*. 2018, 41(2): 209-219
- [12] VAN DEN BROEK B, VAN EGMOND-EBBELING M B, ACHTERBERG J A, et al. Longitudinal analysis of ocular disease in children with mucopolysaccharidosis I after hematopoietic cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26(5): 928-935

[收稿日期] 2020-12-07
(本文编辑:陈汐敏)