

儿童 Hunter 综合征 1 例

Hunter syndrome in children: report of one case

谭品, 谢娟娟, 龙湘党, 敖琨, 张萍, 袁勇华

(湖南师范大学附属第一医院(湖南省人民医院), 湖南 长沙 410005)

TAN Pin, XIE Juan-juan, LONG Xiang-dang, AO Kun, ZHANG Ping, YUAN Yong-hua

(The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University(Hunan Provincial People's Hospital), Changsha 410005, China)

[关键词] 黏多糖累积病 II 型; 儿童; 超声心动描记术; 磁共振成像

[中图分类号] R596;R541;R445.1;R445.2

[文献标识码] B

[文章编号] 1008-1062(2024)07-0519-02

DOI:10.12117/jccmi.2024.07.016

病例 男, 6 岁, 因“发现心脏杂音半年余”入院。患儿系 G1P1, 为试管婴儿, 足月顺产, 无产伤窒息史, 出生体质量 3.6 kg, Apgar 评分不详。既往无特殊病史。父母既往体健, 否认近亲婚配, 否认类似病史及家族遗传病史。查体: 体温 36.8℃, 心率 100 次/分, 呼吸 20 次/分, 血压 98/63 mmHg (1 mmHg ≈ 0.133 kPa), 身高 109 cm (P₃₋₁₀), 体质量 18.8 kg (P₃₋₁₀), BMI 15.8 kg/m² (<P₁₀₋₂₅), SPO₂ 96%。发育不良, 腰部可见多处不规则蒙古斑, 前额稍突出、颈短, 眼距稍宽, 眼球稍外突, 耳位低, 鼻梁塌, 上下唇厚。听诊 L₃₋₄ 可闻及 III/6 级 SM 杂音, 向左腋下传导。腹膨隆, 肝脏肋下 5 cm, 脾脏肋下 4 cm。四肢关节活动受限, 爪形手, 无关节红肿。

辅助检查: 心肌酶常规: 心型肌酸激酶 26.00 U/L, 肌钙蛋白 0.047 ng/mL; B 型脑利钠肽前体 256.0 pg/mL; 尿黏多糖阳性。艾杜糖-2-硫酸酯酶 (Iduronate-2-sulfatase, IDS) 活性检

测 1.76 nmoL/(4 h·mg); 余实验室检查均阴性。

超声心动图示: 二尖瓣增厚、前瓣脱垂并中度反流 (图 1a, 1b), 主动脉瓣增厚、回声增强 (图 1c), 主动脉瓣口前向流速增快 (图 1d)。腹部超声示: 肝、脾肿大 (图 2a, 2b)。头部 MRI 平扫示: 双侧半软圆中心及周边可见多发不规则片状 T₁WI 低信号、T₂WI 及液体衰减反转恢复序列 (FLAIR) 呈高信号, 另可见小囊状 T₁WI 低信号、T₂WI 高信号, FLAIR 呈低信号灶, 符合黏多糖病改变 (图 3a~3c)。动态心电图: 窦性心动过速, 阵发性室性早搏。韦氏学龄前及初小儿童智力测验表: 98 分。

遗传性疾病全外显子测序: 患儿 IDS 基因突变, 为致病性变异, 致病基因位于 chrX:148584937, 与黏多糖病 II 型相关, 为自发突变, 患儿父亲及母亲均无该位点变异 (图 4)。结合患者临床症状, 患儿家属了解相关治疗风险及预后之后,

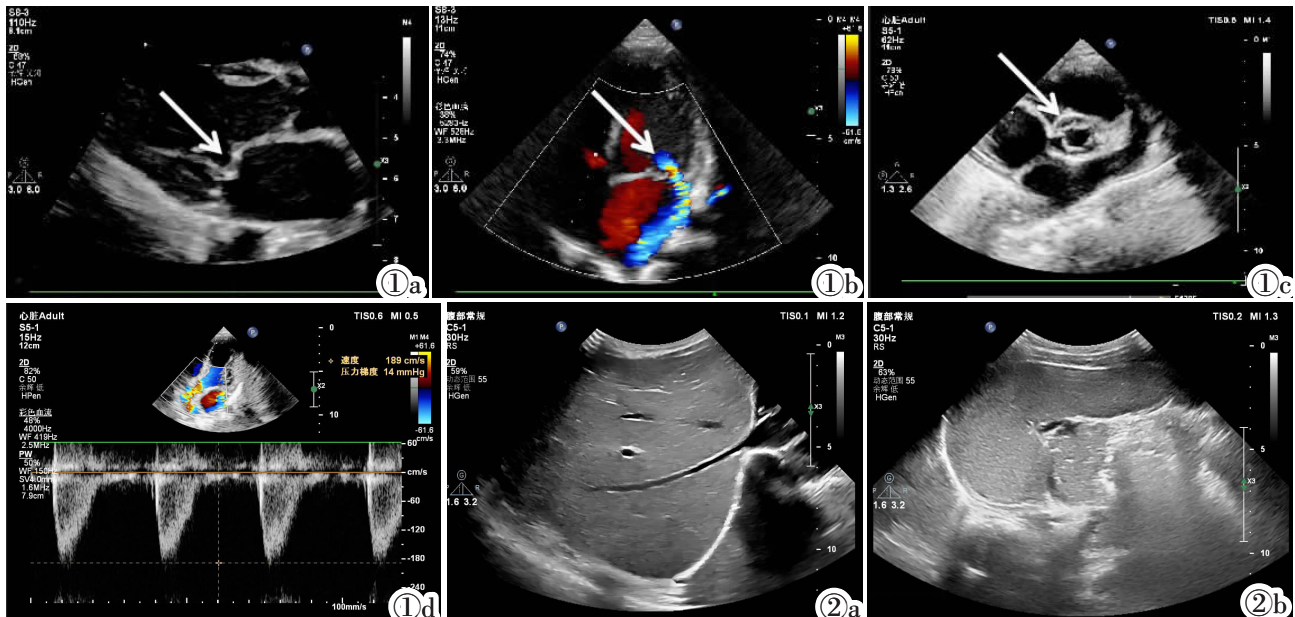


图 1 超声心动图。图 1a: 二尖瓣增厚, 前瓣脱垂 (箭头示)。图 1b: 二尖瓣口→左房侧见蓝色为主中量偏心反流束, 偏向左房后壁 (箭头示)。图 1c: 主动脉瓣增厚、回声增强 (箭头示)。图 1d: 主动脉瓣口前向流速 1.9 m/s, PG 15 mmHg。 **图 2** 腹部超声。图 2a: 肝肿大, 右肝斜径 108 mm。图 2b: 脾肿大, 脾厚 39 mm, 脾长 110 mm。

[收稿日期] 2023-10-24; [修回日期] 2023-12-22

[作者简介] 谭品 (1998-), 女, 湖南娄底人, 在读硕士研究生。E-mail: tpp1965226401@163.com

[通信作者] 谢娟娟, 湖南师范大学附属第一医院 (湖南省人民医院) 超声科, 410005。E-mail: xiejjuanjuan1003@163.com

[基金项目] 湖南省卫生健康委员会科研项目 (202109021022)。

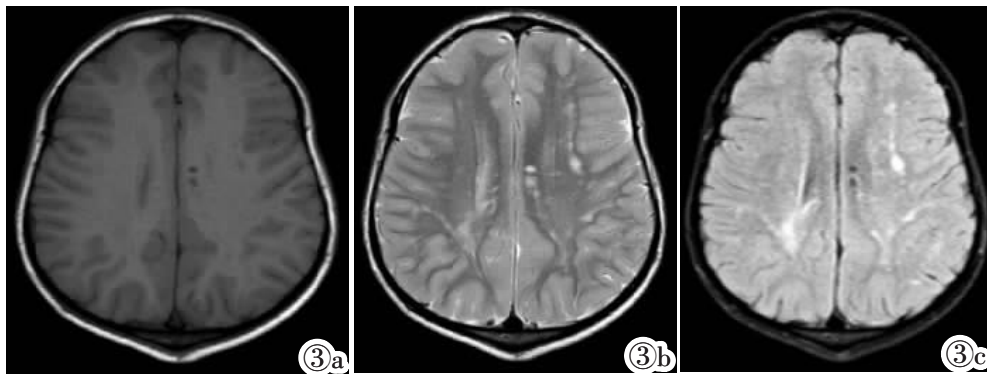


图 3 头部 MRI。图 3a,3b:双侧半软圆中心及周边可见多发不规则片状、小囊状 T₁WI 低信号,T₂WI 高信号。图 3c:FLAIR 可见多发不规则片状高信号灶、小囊状低信号灶。

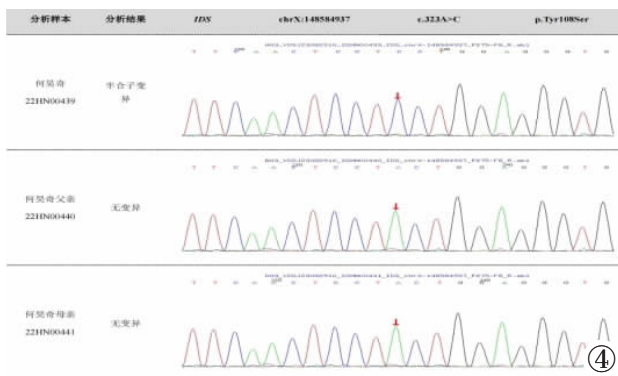


图 4 全外显子测序。该样本分析到 IDS 基因有 1 个半合子突变:在 323 号核苷酸由腺嘌呤 A 变为胞嘧啶 C(c.323A>C)的半合子突变,导致第 108 号氨基酸由酪氨酸变为丝氨酸(p.Tyr108Ser)。

目前仅要求行关节康复治疗。现一般情况可,遂出院。出院后定期复查,密切随诊。

讨论 黏多糖病是一种罕见遗传病,是由单个或多个糖胺聚糖降解所必需的溶酶体酶在其活化时发生突变而引起的酶缺乏所致,可致多系统受累,主要表现为丑陋面容、矮小身材、多骨骼畸形、瓣膜病变、肝脾肿大等^[1]。根据缺陷酶的种类,黏多糖病分为 7 种类型。在亚洲大多黏多糖病患者为黏多糖病 II 型,又称 Hunter 综合征,是一种 X 连锁隐性遗传的单基因遗传病,由 IDS 基因突变所致^[2]。相关酶学检测是确诊黏多糖病并分型的金标准^[3]。

Hunter 综合征以心脏受累为主要表现,心脏瓣膜受累最常见。糖胺聚糖常在瓣膜中聚集并抑制弹性纤维蛋白组装,引发瓣膜病变,早期可见瓣膜轻微增厚,随着疾病进展,明显的瓣膜增厚及纤维化可使反流量增加,疾病晚期可见瓣膜及瓣下结构钙化,致瓣口狭窄。糖胺聚糖也常沉积于肝、脾内致其代偿性肿大^[4];随着糖胺聚糖在大脑神经元及血管周围间隙中不断累积,会导致血管周围间隙扩大、神经元和星形细胞变性或周围脱髓鞘等改变,通常可累及脑室周围白质、血管周围间隙及基底神经节等,Hunter 综合征以血管周围间隙扩大较典型,MRI 呈囊状长 T₁、长 T₂ 信号,FLAIR 呈低信号^[5]。根据本例患儿的影像学表现,结合其临床表现、相关酶学检测及基因测序结果,均支持 Hunter 综合征诊断。

“早诊断,早治疗”是提高本病预后、延缓疾病进展的关键^[6]。现行主要标准治疗方案有造血干细胞移植、酶替代治疗

及非特异性对症治疗。造血干细胞移植及酶替代治疗对于多系统受累以及日常活动能力均有改善,但是造血干细胞移植治疗一般不建议用于神经系统损伤较重的患儿。酶替代治疗不能逆转已形成的心脏瓣膜病变和骨骼畸形,且对改善认知功能和中枢神经系统功能的疗效及预后不佳^[7]。由于本例患儿已有颅脑、骨骼、心脏及肝脾等多器官累及,以及患儿家属已了解相关风险及预后,故暂行为对症治疗。治疗期间需要定期随访,结合本例患儿病情和家庭情况,至少应每年进行一到两次实验室检查及心脏、腹部超声随访。

Hunter 综合征需与以下疾病相鉴别:①Hurler 综合征:两者临床表现相似,但 Hurler 综合征出现时间较晚,病情进展较迅速,患儿常于 10 岁前死亡。确诊有赖于酶学及基因检测;②黏脂病:属于常染色体隐性遗传溶酶体病。由于溶酶体内多种水解酶缺失,使糖脂类及糖胺聚糖在体内累积致病,尿中涎酸单糖排泄量可增加。但尿黏多糖阴性。③脑炎:病变多累及脑皮质及皮质下,多有感染病史及相关实验室检查支持。

[参考文献]

[1]Zhou J, Lin J, Leung WT, et al. A basic understanding of mucopolysaccharidosis: Incidence, clinical features, diagnosis, and management[J]. Intractable Rare Dis Res, 2020, 9(1): 1-9.
 [2]D'Avanzo F, Rigon L, Zanetti A, et al. Mucopolysaccharidosis type II: one hundred years of research, diagnosis, and treatment [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(4): 1258.
 [3]张慧玲. 粘多糖病 11 例病例报告及文献复习[D]. 南宁:广西医科大学,2017.
 [4]许永健,郭立琳,田庄,等. 黏多糖贮积症 II 型患者心脏受累表现的临床观察[J]. 北京医学,2022,44(2):103-107.
 [5]新冠民,袁涛. 粘多糖病颅脑病变影像学表现 1 例[J]. 中国临床医学影像杂志,2007,18(1):72-73.
 [6]Chiong MA, Canson DM, Abacan MA, et al. Clinical, biochemical and molecular characteristics of Filipino patients with mucopolysaccharidosis type II -Hunter syndrome [J]. Orphanet J Rare Dis, 2017, 12(1): 7.
 [7]中华医学会儿科学会内分泌遗传代谢学组,罗小平,梁雁,等. 黏多糖贮积症 II 型临床诊断与治疗专家共识 [J]. 中华儿科杂志, 2021,59(6):446-451.