

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.04.017

罕见病例

Aicardi-Goutières 综合征 2 例及文献复习

蒋琼, 曾兰, 朱会, 王齐艳, 罗泽民, 孙春华, 朱书瑶

基金项目: 成都市科技局科技项目(2021-YF05-01658-SN); 四川省妇幼保健院科技创新基金项目(CXPJ017-2020)

作者单位: 610031 成都, 四川省妇幼保健院儿科(蒋琼、朱会、罗泽民、孙春华、朱书瑶), 医学遗传与产前诊断科(曾兰), 放射科(王齐艳)

通信作者: 朱书瑶, E-mail: 330986673@qq.com

【摘要】 报道 2 例 Aicardi-Goutières 综合征的临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 Aicardi-Goutières 综合征; TREX1 基因; RNASEH2C 基因; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R742.8 【文献标识码】 B

Aicardi-Goutières syndrome: two cases and literature review Jiang Qiong*, Zeng Lan, Zhu Hui, Wang Qiyang, Luo Zemin, Sun Chunhua, Zhu Shuyao. * Department of Pediatrics, Sichuan Maternal and Child Health Hospital, Chengdu 610031, China
Corresponding author: Zhu Shuyao, E-mail: 330986673@qq.com

Funding program: Science and Technology Project of Chengdu Science and Technology Bureau (2021-YF056-01658-SN), Science and Technology Innovation Fund Project of Sichuan Maternal and Child Health Hospital (CXPJ017-2020)

【Abstract】 The clinical data of 2 cases of Aicardi-Goutières syndrome were reported and the literature was reviewed.

【Key words】 Aicardi-Goutières syndrome; TREX1 gene; RNASEH2C gene; Diagnosis; Treatment

例 1, 男, 1 岁 3 个月, 因“发现全面发育落后 1 年余”入院。患儿系 G2P2, 40 周顺产娩出, 无窒息病史。孕晚期发现胎儿后颅窝增宽, 未行产前诊断咨询。出生头围 31 cm, 体质量 3.2 kg, 身高 46 cm, 自幼全面发育落后, 新生儿期喂养困难, 1 月龄体质量 3 kg, 身高、体质量均低于同龄儿 -3SD。既往史: 因“皮疹、红斑”曾就诊皮肤科 2 次, 因“肺炎”住院 2 次。父母体健, 非近亲结婚, 第一胎为正常男性, 13 岁, 家族中无同类病史记载。查体: 体质量 8 kg, 身高 69 cm, 头围 41 cm, 四肢短小, 右侧眼球内斜视伴双眼球水平方向震颤, 高腭弓、耳位低、双上肢肌张力增高, 不能独坐、站立, 不能发音, 仅能追光追物。入院后检查肝功能: ALT 28 ~ 364 U/L, AST 39 ~ 332 U/L, PLT 83 ~ 293 × 10⁹/L, 血气分析、血氨、铜蓝蛋白、甲状腺功能、眼底检查及脑电图均正常。Gesell 发育量表表示育商 25 分(重度智力残疾)。腹部彩色超声: 肝脏欠均匀回声, 脾脏增大。遗传代谢病血串联质谱及尿液有机酸气相色谱-质谱检测正常。头颅 MR: 脑白质髓鞘化明显延迟, 双侧额叶及基底节区可见小片状 T1WI 高信号影, 双侧脑室增宽。全外显子组基因测序(WES)显示, 患儿 TREX1 基因(NM_033629.6): c. 868_885del 及 c. 293dupA 复合杂合突变。Sanger 测序验证示该复合杂合突变分别来自表型正常的携带者父亲和母亲, 结合患儿的临床表现和基因分析结果确诊为 Aicardi-Goutières 综合征(AGS)1 型。给予保肝对症治疗, 复查肝功能正常。出院后随访 4 个月, 患儿反复呼吸道感染 2 次, 无惊厥发作, 仍不能独坐及发音。

例 2, 男, 5 岁, 因“诊断全面发育落后 4 年余, 反复癫痫发作 2 年”入院。患儿 4 年前诊断为全面发育落后, 近 2 年反复出

现癫痫发作, 呈局灶性强直阵挛, 3 ~ 5 次/月, 持续时间 5 ~ 10 min, 口服丙戊酸钠抗癫痫治疗, 症状无好转。G1P1, 39⁺⁶ 周剖宫产娩出, 无窒息病史。孕 34 周头颅 MR: 双侧脑室轻度扩张, 双侧脑室管膜下多发大小不一囊性灶。出生体质量 2.55 kg, 身高 48 cm, 头围 31 cm。生后 1 周曾因“少吃, 发热”脑脊液检查有核细胞增高, 诊断“颅内感染”住院抗感染治疗。3 月龄复查头颅 MR: 双侧脑室管膜下囊肿, 双侧脑室旁白质和半卵圆中心多个小斑点和小结片样异常信号, 考虑钙化灶, 髓鞘化延迟。2 岁时因“冻疮样皮疹”, 曾就诊皮肤科。父母体健, 非近亲结婚, 家族中无同类病史记载。查体: 体质量 13.5 kg, 身高 95 cm, 头围 43 cm (< -3.0SD), 高腭弓, 招风耳, 双上肢肌张力增高, 双下肢肌力降低, 不能独坐、站立, 无自主语言, 无眼神交流。入院后查血常规及肝功能正常, WES 检测示患儿 RNASEH2C 基因(NM_032193)分别遗传于父亲 c. 434(exon 3) G>T 及母亲 c. 392(exon 3) T>A 杂合变异, 2 个变异均为错义突变(图 1)。结合患儿的临床表现和基因分析结果确诊为 AGS3 型。给予丙戊酸钠抗癫痫治疗, 症状无减轻。出院后随访 1 年, 患儿反复癫痫发作, 偶有冻疮样皮疹对症处理好转, 但易反复, 无反复感染表现, 发育无进步。

讨论 Aicardi-Goutières 综合征(AGS)是一种罕见的, 与遗传性有关的神经-皮肤-免疫综合征, 与宫内经胎盘感染后的后遗症状相似, 有基底节钙化和脑白质异常、脑脊液(CSF)中持续淋巴细胞增多, 于 1984 年以家族性发病的早发性脑病首次被报道^[1]。尚无发病率报道, 大部分患儿在生后第 1 年发病, 除神经系统小头畸形、严重发育落后、轻到重度的智力障碍以

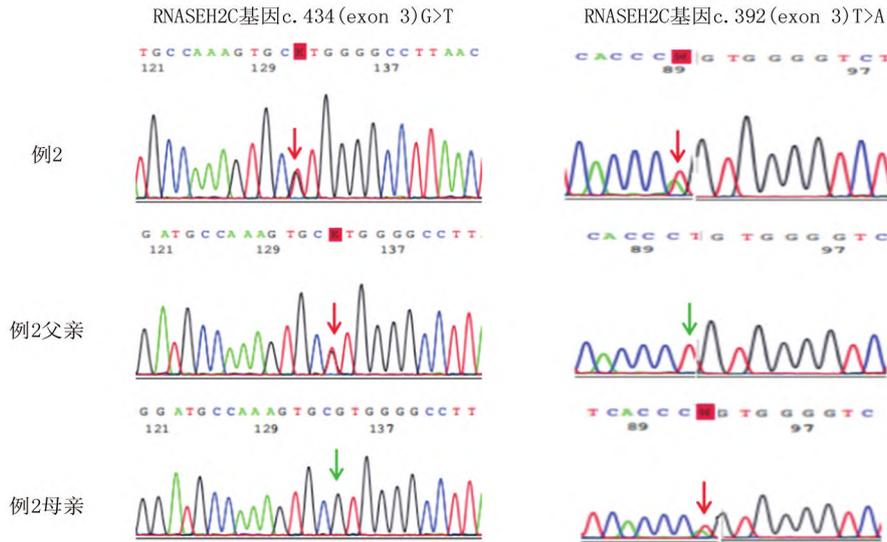


图1 例2 患儿及其父母全外显子组基因测序示突变位点

外,还包含冻疮样皮疹、肝功能异常等多系统异常^[2]。

AGS 致病基因至少涉及 *TEX1*、*RNASEH2A*、*RNASEH2B*、*RNASEH2C*、*SAMHD1*、*ADAR*、*IFIH1* 等 7 个基因功能性突变,并将 AGS 分为 7 型,其中 *TEX1* 基因突变为 AGS1 型,*RNASEH2C* 基因突变为 AGS3 型。AGS1 ~ 6 型以常染色体隐性方式遗传,AGS7 型以常染色体显性方式遗传。检索文献我国仅 1 例 *RNASEH2B* 引起的 AGS2 型报道^[3],尚无 *SAMHD1* 基因引起的 AGS5 型报道。人体细胞不能正确区分外源性与内源性核酸,使抗病毒应答的细胞因子 I 型干扰素 (IFN) 中 GMP-AMP 合成酶—干扰素基因刺激物 (cGAS-STING),Janus 激酶 1-信号转导及转录激活因子 2 (JAK1-STAT2),这 2 个信号通路异常活化,导致体内 I 型 IFN 水平显著增加,可能是 AGS 的发病机制^[4]。

本研究发现,AGS 患者中不同基因型及表现型存在差异,且同一家族中也存在异质性,在少数家庭兄弟姐妹之间也可见神经系统预后严重程度的显著差异,这与国外大样本研究一致^[5-6],最具共同特征的表现有颅内钙化和皮肤炎性反应,部分可出现肝脾肿大、甲状腺功能异常、肾病等症状。该病多依靠典型临床症状及基因检查诊断,辅助检查可有血红蛋白降低、血小板减少,转氨酶升高,头颅影像学钙化灶及脑脊液淋巴细胞升高,部分患者可在血及脑脊液中发现 IFN- α 升高。

约 22.8% 的 AGS 患者在胎儿期发病,59.6% 患儿在 1 岁内以亚急性脑病伴神经功能倒退起病,病死率约 19%,致残率 74%,虽有报道 JAK1/2 抑制剂 Ruxolitinib 可明显改善与 *TREX1* 基因相关的皮肤病和 *IFIH1* 基因相关的全身炎症反应^[7],但 IFN 信号通路内的互补基因多态性^[8-9],仍缺乏基因型—表达型差异小鼠实验,目前尚无特效治疗方法。Li 等^[7]曾给予 AGS 患者 Janus 激酶抑制剂 (JAKinib) 治疗,皮肤情况得到显著改善,但对已发生的神经系统损伤无帮助。

能否在胎儿期及出生早期识别该病,对遗传学、儿科、放射科、皮肤科医生均是巨大的挑战,对曾经生育过 AGS 患儿的多子女家庭及对有再生育需求的 AGS 家庭应提供有效的遗传咨

询和产前诊断。

参考文献

- [1] Aicardi J, Goutieres F. A progressive familial encephalopathy in infancy with calcifications of the basal ganglia and chronic cerebrospinal fluid lymphocytosis [J]. *Ann Neurol*, 1984, 15 (1): 49-54. DOI: 10.1002/ana.410150109.
- [2] Abdel-Salam GM, Zaki MS, Lebon P, et al. Aicardi-Goutieres syndrome; Clinical and neuroradiological findings of 10 new cases [J]. *Acta Paediatr*, 2004, 93 (7): 929-936. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2004.tb02691.x.
- [3] He T, Xia Y, Yang J. Systemic inflammation and chronic kidney disease in a patient due to the *RNASEH2B* defect [J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2021, 19 (1): 9. DOI: 10.1186/s12969-021-00497-2.
- [4] Uggenti C, Lepelley A, Crow YJ. Self-Awareness; Nucleic acid-Driven inflammation and the type I interferonopathies [J]. *Annu Rev Immunol*, 2019, 37: 247-267. DOI: 10.1146/annurev-immunol-042718-041257.
- [5] 季涛云,王静敏,李慧娟,等. Aicardi-Goutières 综合征一家系并文献复习 [J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52 (11): 822-827. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.11.006.
- [6] 李博红,王辉,刘洋,等. 两个 Aicardi-Goutières 综合征 3 型家系的产前诊断 [J]. *中华围产医学杂志*, 2021, 24 (6): 450-453. DOI: 10.3760/cma.j.cn113903-20200930-01002.
- [7] Li W, Wang W, Wang W, et al. Janus kinase inhibitors in the treatment of type I interferonopathies: A case series from a single center in china [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 825367. DOI: 10.3389/fimmu.2022.825367.
- [8] Crow YJ, Stetson DB. The type I interferonopathies; 10 years on [J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22 (8): 471-483. DOI: 10.1038/s41577-021-00633-9.
- [9] Crow YJ, Manel N. Aicardi-Goutières syndrome and the type I interferonopathies [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15 (7): 429-440. DOI: 10.1038/nri3850.

(收稿日期: 2022-09-02)