

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 03. 020

罕见病例

## Schimke 免疫一骨发育不良 1 例并文献复习

童桂霞, 王兴翠, 潘艳艳, 王雪, 张海美, 张洪霞

基金项目: 济南市卫生健康委员会院内大数据科技计划项目(2022-YBD-14)

作者单位: 250022 济南, 山东大学附属儿童医院/济南市儿童医院肾脏风湿免疫科

通信作者: 张洪霞, E-mail: 245890437@qq.com



【摘要】 报道 1 例 Schimke 免疫一骨发育不良患者临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 Schimke 免疫一骨发育不良; 蛋白尿; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R692 【文献标识码】 B

**A case of Schimke's immuno-osteogenesis imperfecta with literature review** Tong Guixia, Wang Xingcui, Pan Yanyan, Wang Xue, Zhang Haimei, Zhang Hongxia. Department of Nephrology, Rheumatology and Immunology, Children's Hospital Affiliated to Shandong University/ Children's Hospital of Jinan, Shandong Province, Jinan 250022, China  
Funding program: Jinan Health Commission Hospital Big Data Science and Technology(2022-YBD-14)  
Corresponding author: Zhang Hongxia, E-mail: 245890437@qq.com

【Abstract】 We report the clinical data of a patient with Schimke's immune-osteodysplasia and conduct a review of the literature.

【Key words】 Schimke immune-osteodysplasia; Proteinuria; Diagnosis; Treatment

患儿,男,8岁,因“发现尿蛋白4d”于2023年2月6日入院。患儿进食欠佳,偶有恶心、呕吐;尿色淡黄,可见泡沫尿,无肉眼血尿;无其他不适症状。患儿自幼食欲佳,生长发育迟缓,身高、体质量均明显低于同龄儿,智力、语言、运动发育正常;平素体质弱,易患感冒;否认家族遗传史。为进一步诊治入院。体格检查:身高120cm,体质量22kg,神志清楚;躯干部皮肤散在直径2~7mm咖啡牛奶斑,皮肤弹性好,全身无浮肿;心肺查体未见明显异常,腹软,肝脾肋下未触及异常。实验室检查:血肌酐79.2 $\mu\text{mol/L}$ ,血白蛋白25.2g/L,TC6.67mmol/L,LDL-C3.87mmol/L;尿常规:蛋白(+++),24h尿蛋白定量4435.63mg/24h(>150mg/24h),余正常;T淋巴细胞亚群检测CD325.1%、CD412.9%、CD89.36%,均偏低,CD4/CD8比值1.38;免疫球蛋白IgG2.71g/L,IgA、IgM均正常;血常规、水电解质、肝功能、心肌酶、血脂四项、甲状腺功能五项、尿筛查、血串联质谱检查均无明显异常。影像学检查:脊柱侧位X线片、骨盆正位片、四肢长骨X线片、头颅MR、磁共振血管造影、磁共振静脉成像、胸部CT、心脏彩色超声均无明显异常;泌尿系超声检查结果示双肾形态大小尚可,右肾大小约8.8cm $\times$ 4.4cm,左肾大小8.1cm $\times$ 4.0cm;双肾弥漫性病变,肾皮质回声增强,皮髓质分界不清,双侧集合系统未见明显分离及光团;双侧输尿管无扩张。肾脏穿刺病理检查结果示肾小球形态呈局灶节段性硬化改变,灶性急性肾小管损伤并慢性肾小管间质炎性反应(图1)。基因学检查:送检样本SMARCAL1基因有1个纯合突变:c.2459G>A(exon16,NM\_014140),导致氨基酸改变p.R820H,为错义突变,该突变来自患儿父母双方(图2)。

根据患儿相关症状及检查结果,确诊为Schimke免疫一骨发育不良。

该患儿入院后因主要表现为大量蛋白尿、低白蛋白血症、高胆固醇血症,给予足量激素(2mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup>)及其他对症支持治疗,口服足量激素治疗6周后逐渐停用激素,动态监测尿蛋白及肾功能变化,目前随访中。

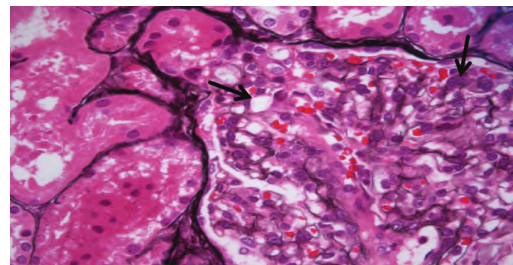


图1 患儿肾脏穿刺病理结果(HE染色,  $\times$ 400)

讨论 Schimke 免疫一骨发育不良(Schimke immuno-osteodysplasia, SIOD)是一种罕见的常染色体隐性遗传疾病,患病率低于百万分之一<sup>[1]</sup>。SIOD临床表现为激素耐药型肾病综合征、进行性肾功能不全、反复感染、身材矮小、发作性脑缺血、甲状腺功能减退、脊椎骨骺发育不良、自身免疫性疾病、面部畸形以及皮肤色素沉着等<sup>[2]</sup>。

SIOD的病因与发病机制尚不完全清楚,但经分子遗传学研究证实SIOD与SMARCAL1基因突变相关<sup>[3]</sup>。该基因位于染色体2q34-q36,含有18个外显子,编码954个氨基酸,该基因编

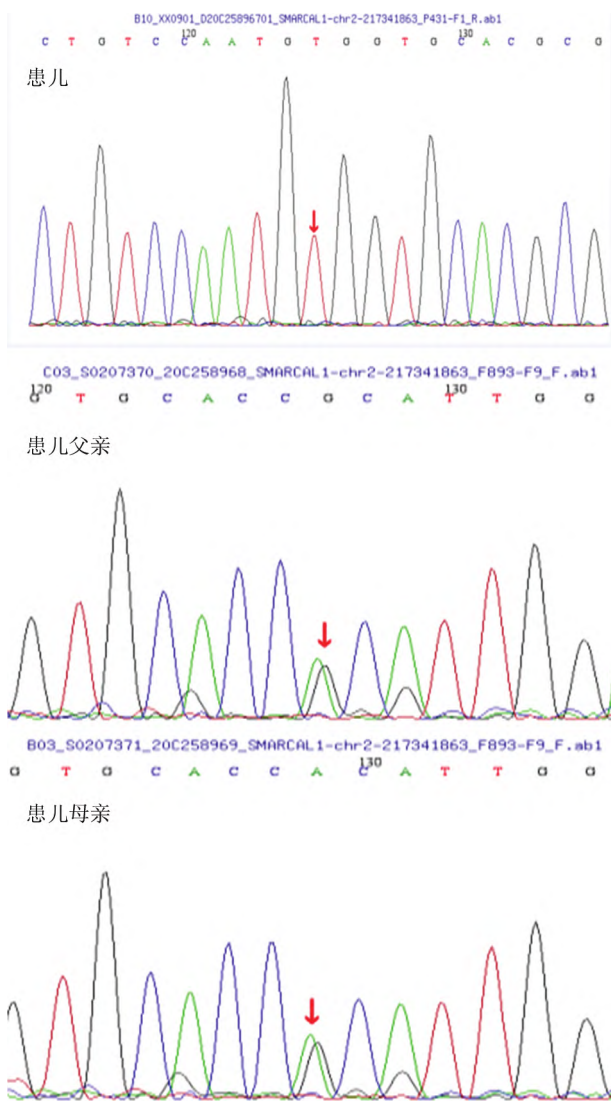


图 2 患儿及其父母基因序列

码蛋白为 SNF2 亚家族的成员,该家族在基因调控,DNA 复制、重组、甲基化和基因修复过程中介导 DNA 核小体结构重组。SMARCAL1 是一种编码未知功能的染色质重塑蛋白基因<sup>[4]</sup>。其主要有调节软骨细胞、淋巴细胞和维持心脏细胞的作用。本例患儿检测到 SMARCAL1 基因有 1 个纯合突变:在 2459 号核苷酸由鸟嘌呤 G 变为腺嘌呤 A (c. 2459G > A) 的纯合突变,导致第 82 号氨基酸由精氨酸变为组氨酸 (p. R820H),该突变来自患儿父母双方。

SIOD 主要临床表现有:(1)特殊面貌及身材矮小。宽而低的鼻梁,鼻尖呈球状,细或者粗的头发;皮肤色素沉着多见于躯干;眼部异常;不成比例的矮小身材(颈部和躯干短小),腰椎前凸,腹部突出。还可伴有动脉粥样硬化、动脉内弹力层的局灶性增厚及劈裂等,严重时可能导致心肌梗死。其中部分 SIOD 患儿伴有进行性双侧狭窄阻塞性动脉病变,临床表现为儿童复发性脑卒中<sup>[5]</sup>。该患儿生后即有生长发育迟缓与该病相符合。(2)骨骼发育异常。脊椎通常为卵圆形,股骨头骨骺小而畸形,髌臼窝变浅。(3)进行性加重的肾衰竭。该病主要临床表现为

蛋白尿、低白蛋白血症等肾病综合征表现,肾脏病理显示为局灶性节段性肾小球硬化(FSGS)。SIOD 患者中的 FSGS 通常在 1~14 岁被发现,并在短期内导致终末期肾病<sup>[6]</sup>。有报道显示 SIOD 患儿出现肾脏疾病的中位年龄为 4.5 岁,而进展到 FSGS 或肾脏由轻微病变发展到终末期肾病的中位年龄为 8.7 岁<sup>[2]</sup>。该患儿以蛋白尿起病,病理结果为 FSGS。(4)T 淋巴细胞缺乏,通常为 CD4 和 CD8 降低。80% 的 SIOD 患者存在 T 淋巴细胞缺乏,其与胸腺 T 细胞生成减少一致<sup>[7]</sup>。该患儿多次查 T 淋巴细胞亚群,CD4 及 CD8 均偏低,与相关研究一致。

SIOD 患者目前仍无有效的治疗方法,最重要的死因包括感染、脑卒中、充血性心力衰竭、肺动脉高压、肾功能衰竭、器官移植并发症、淋巴增生性疾病、胃肠并发症、呼吸衰竭、骨髓衰竭、非霍奇金淋巴瘤、胰腺炎等<sup>[8]</sup>。随着肾移植和透析技术的发展,该疾病患儿的生存时间也得到了有一定时间的延长。有证据表明,肾功能衰竭发生的时间也可以预测疾病的预后<sup>[9]</sup>。

综上所述,对于一些临床表现不典型或激素耐药型肾病综合征,同时伴有生长发育落后、骨骼异常、皮肤咖啡斑等多系统疾病患儿应考虑 SIOD,但由于该病发病率低,且对该病的认识不足,故临床诊断存在困难,尽早行基因检测,防止误诊。

参考文献

- [1] Vujic A, Obradovic S, Igrutinovic Z, et al. Moyamoya syndrome in Schimke immuno-osseous dysplasia [J]. Vojnosanitetski Pregled, 2023, 80(3): 270-274. DOI: 10.2298/VSP210829022V.
- [2] Woo HA, Kim SH, Ahn YH, et al. Clinical course of post-kidney transplant Schimke immuno-osseous dysplasia [J]. Pediatric transplantation, 2023, 27(8): e14605. DOI: 10.1111/ptr.14605.
- [3] Boerkoel CF, Takashima H, John J, et al. Mutant chromatin remodeling protein SMARCAL1 causes Schimke immuno-osseous dysplasia [J]. Nature Genetics, 2002, 30(2): 215-220. DOI: 10.1038/ng821.
- [4] Zhang H, Zheng L, Feng L. Epidemiology, diagnosis and treatment of Moyamoya disease [J]. Exp Ther Med, 2019, 17(3): 1977-1984. DOI: 10.3892/etm.2019.7198.
- [5] Lee S, Rivkin MJ, Kirton A, et al. Moyamoya disease in children: Results from the international pediatric stroke study [J]. J Child Neurol, 2017, 32(11): 924-929. DOI: 10.1177/0883073817718730.
- [6] Belefard DT, Diab M, Qubty WF, et al. Schimke immunoosseous dysplasia and management considerations for vascular risks [J]. Am J Med Genet A, 2019, 179(7): 1246-1252. DOI: 10.1002/ajmg.a.61148.
- [7] Pinard A, Guey S, Guo D, et al. The pleiotropy associated with de novo variants in CHD4, CNOT3, and SETD5 extends to Moyamoya angiopathy [J]. Genet Med, 2020, 22(2): 427-431. DOI: 10.1038/s41436-019-0639-2.
- [8] Morshed RA, Abla AA, Murph D, et al. Clinical outcomes after revascularization for pediatric Moyamoya disease and syndrome: A single-center series [J]. J Clin Neurosci, 2020, 79: 137-143. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.07.016.
- [9] Bertulli C, Marzollo A, Doria M, et al. Expanding phenotype of schimke immuno-osseous dysplasia: Congenital anomalies of the kidneys and of the urinary tract and alteration of NK cells [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(22): 8604. DOI: 10.3390/ijms21228604.

(收稿日期: 2023 - 09 - 17)