

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.06.021

罕见见病例

COPA 综合征 1 例并文献复习

刘福娟, 韩亚男, 杨艳君, 尹美娜, 韩佩桐, 张东风

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目(20180647)

作者单位: 050031 石家庄, 河北省儿童医院肾脏免疫科

通信作者: 张东风, E-mail: zdf7812@126.com



【摘要】 报道 1 例 COPA 综合征患儿的临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 COPA 综合征; 肺间质病变; 关节炎; 类风湿因子阳性; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R596.2

【文献标识码】 B

COPA syndrome: A case report and literature review Liu Fujuan, Han Yanan, Yang Yanjun, Yin Meina, Han Peitong, Zhang Dongfeng. Department of Pediatric Nephrology and Rheumatology, Children's Hospital of Hebei province, Hebei, Shijiazhuang 050031, China

Funding program: Medical Science Research Project of Hebei(20180647)

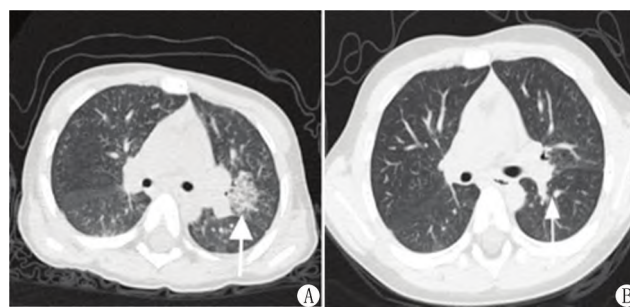
Corresponding author: Zhang Dongfeng, E-mail: zdf7812@126.com

【Abstract】 Report the clinical data of a case with COPA syndrome and conduct literature review.

【Key words】 COPA syndrome; Interstitial lung; Arthritis; Rheumatoid factor positive; Diagnosis; Treatment

患儿,男,3岁,主因“间断发热伴左膝关节疼痛2个月余”于2022年10月29日入院。2个月前患儿出现发热,体温最高38.5℃,每日热峰2次,同时伴左膝关节疼痛。当地医院静脉滴注“头孢类”药物3d,患儿发热、关节疼痛可缓解。15d前患儿再次出现发热伴关节疼痛,给予抗感染药物治疗效果差。既往体健,父母非近亲结婚,有一个姐姐,体健。入院体格检查:T 36.5℃(口服布洛芬后),P 92次/min,R 28次/min,BP 104/66 mmHg。两肺呼吸音粗,未闻及干湿性啰音。左膝关节活动时疼痛,局部无肿胀,皮温正常。血常规:WBC $11.0 \times 10^9/L$,N $0.59 \times 10^9/L$,Hb 123 g/L,PLT $358 \times 10^9/L$;CRP 66.82 mg/L;ESR 120 mm/h;IL-6 74.38 ng/L;ANA 1:100(核颗粒型);类风湿因子(RF)>650 IU/ml;抗环瓜氨酸肽抗体(CCP)、抗角蛋白抗体阳性;尿常规、肝肾功能正常。抗中性粒细胞胞浆抗体、抗磷脂抗体、自身抗体均阴性。超声检查:双腕关节、双肘关节、双肩关节、双髋关节、双膝关节、双踝关节均见关节腔积液及滑膜增厚。髋关节MR:双髋关节滑膜增厚伴线样强化,双髋关节积液。肺部高分辨CT示:双肺可见斑片状高密度影,边界不清,右肺上叶肺大疱(图1A)。对患儿及其家属行基因检测,结果显示患儿携带COPA基因杂合突变:c.698G>A,(NM_001098398):exon8 c.G698A:p.R233H。患儿母亲该位点为杂合变异,父亲、姐姐该位点无变异(图2)。根据患儿表现及基因检测结果诊断为COPA综合征。给予甲泼尼龙琥珀酸钠、甲氨蝶呤、叶酸、茶普生治疗,患儿发热、关节疼痛缓解。随访过程中,随激素逐渐减量,患儿炎症指标下降复升,且再次发热,关节肿痛明显,肺部间质病变无好转,停用甲氨蝶呤,先后加用托珠单

抗、托法替布治疗。随访至今,患儿口服泼尼松5 mg/d,托珠单抗240 mg(约12 mg/kg)、每4周1次,托法替布3 mg,每天2次。无发热,关节疼痛缓解,复查胸部CT示左肺上叶团状高密度明显吸收(图1B),监测肾功能、尿常规正常。但ESR、CRP仍高,RF滴度无下降,CCP持续阳性,目前仍继续随访中。



注:A.治疗前肺部CT示左肺上叶团片状高密度伴间质性条索,右肺下叶胸膜下条索形间质改变;B.治疗后肺部CT左肺上叶团状高密度明显吸收。

图1 患者治疗前后肺部CT影像学表现

讨论 COPA综合征在2015年由Watkin等^[1]首次报道,是一种罕见的常染色体显性遗传病,由COPA基因的致病性变异所致的免疫失调性疾病。COPA综合征多在儿童早期发病,文献报道最小起病年龄为2个月,表现为呼吸急促,肺部CT提示双肺弥漫性毛玻璃样改变;最晚起病年龄为56岁,症状较轻,在年轻的先证者中发现突变后通过家族测序确定^[2-3]。

COPA基因位于1q23.2,编码外壳蛋白复合物I的α亚基。

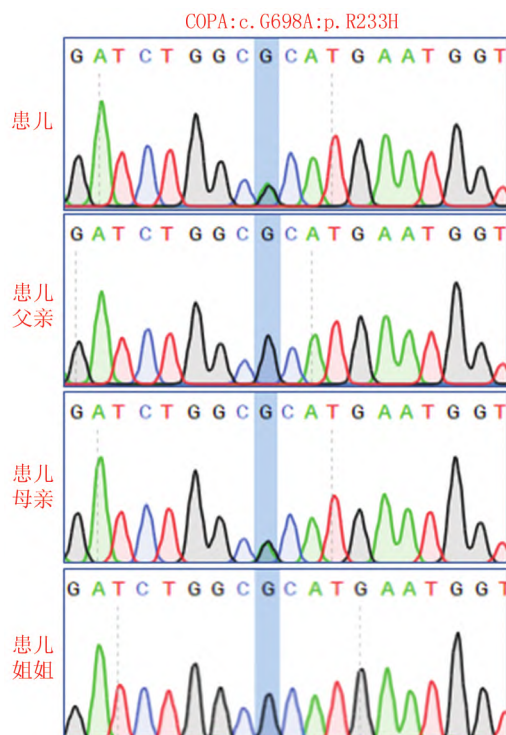


图2 患儿及其家属基因测序图

外壳蛋白复合物 I 的 α 亚基负责囊泡从高尔基体到内质网的蛋白逆行运输,蛋白质返回受损导致细胞内应激,使内质网处于应激状态,炎性细胞因子增多,从而导致疾病的发生^[1]。迄今为止共报道了 20 个与 COPA 综合征相关的突变,包括 COPA 基因的 N 末端 WD40 结构域的外显子的 17 个错义突变,以及 C 末端结构域 (CTD) 中的 3 个杂合突变。本例患儿 COPA 基因变异位点位于 8 号外显子 WD40 结构域,编码蛋白质第 233 位氨基酸由缬氨酸 (R) 变为组氨酸 (H) (p.R233H)。患儿母亲存在相同的基因位点变异,但无相关的临床表现,与文献中存在外显不全的报道相一致。

COPA 综合征临床主要表现为弥漫性肺泡出血或间质性肺病、炎性关节炎和肾脏损伤。严重的肺部疾病是 COPA 综合征的一个显著特征,是导致患者死亡的主要原因。肺部受累常表现为咳嗽、呼吸困难、运动不耐受,部分患儿可以咯血起病,甚至是危及生命的肺部出血,但纵向评估显示肺部疾病进展比较缓慢。肺部 CT 可表现为毛玻璃影、实变、囊肿、结节、胸膜增厚、纤维化、肺门/纵隔淋巴结肿大。关节常累及膝关节和指间关节,可同时伴随高滴度自身抗体、RF、CCP 阳性。本患儿表现为多关节疼痛及高滴度 RF,同时合并 CCP 阳性。肾脏损伤多在青少年后期发生,其特征性改变为蛋白尿及肾功能下降,部分患儿出现肾功能衰竭^[4-5]。COPA 综合征肾脏病变的主要组织学特征是新月体性肾小球肾炎和局灶性系膜细胞增生,伴免疫复合物沉积,免疫荧光可见 IgA、IgG、IgM、C3、C1q 的沉积^[1,6]。本例患儿以发热、关节疼痛起病,无明显呼吸道症状,肺部高分辨 CT 发现双肺可见斑片状高密度影,边界不清,右肺上叶肺大疱。考虑可能患儿肺部影像学异常出现较早,病变处于早期,尚未出现咯血、呼吸困难等表现;患儿入院后查尿常规及肾功能正常,未提示存在肾脏病变,但不能排除后期有累及

肾脏可能,需继续监测。COPA 综合征的诊断方面,Vecce 等^[7]指出,对于临床上年龄较小起病,同时合并肺部、关节、肾脏等多系统受累,尤其是自身抗体阳性的患儿,在有家族史和多器官受累的复发性关节炎病例中,应怀疑有遗传疾病,需早期进行基因检测。

COPA 综合征无特异性治疗,对类固醇或其他免疫抑制治疗多反应不佳。有文献报道,内质网应激可能最终导致 mTOR 活性的增加^[7],西罗莫司是一种 mTOR 的抑制剂,可能对 COPA 综合征的治疗有价值。Guan 等^[8]报道 2 例 COPA 综合征病例,表明西罗莫司对 COPA 综合征患者的 ILD 和肺外疾病 (如关节炎) 有效。Volpi 等^[9]提出使用 Janus 激酶抑制剂或抗干扰素单克隆抗体治疗 COPA 综合征可能会有效果。关于肺部受累,目前无法确定对治疗的反应,严重肺出血多用糖皮质激素联合环磷酰胺或利妥昔单抗治疗,维持治疗可使用免疫抑制剂。尽管积极的免疫抑制治疗后,仍有一些患者进展到需要肺或肾移植,但肺移植对这些患者的生存益处尚不清楚^[10]。随访期间应重视尿液检查,尽早发现肾脏损伤。不同基因位点突变的 COPA 综合征预后可能会有很大差异,远期预后尚不明确。

参考文献

- [1] Watkin LB, Jessen B, Wisniewski W, et al. COPA mutations impair ER-Golgi transport and cause hereditary autoimmune-mediated lung disease and arthritis [J]. *Nat Genet*, 2015, 47 (6): 654-660. DOI: 10.1038/ng.3279.
- [2] Kato T, Yamamoto M, Honda Y, et al. Augmentation of stimulator of interferon genes-induced type I interferon production in COPA syndrome [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73 (11): 2105-2115. DOI: 10.1002/art.41790.
- [3] Taveira-DaSilva AM, Markello TC, Kleiner DE, et al. Expanding the phenotype of COPA syndrome: A kindred with typical and atypical features [J]. *J Med Genet*, 2019, 56 (11): 778-782. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105560.
- [4] Zheng Y, Du Y, Wu Y, et al. COPA syndrome caused by a novel p. Arg227Cys COPA gene variant [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2023, 12 (1): e2309. DOI: 10.1002/mgg3.2309.
- [5] Noorelahi R, Perez G, Otero HJ. Imaging findings of COPA syndrome in a 12-year-old boy [J]. *Pediatr Radiol*, 2018, 48 (2): 279-282. DOI: 10.1007/s00247-017-3961-3.
- [6] Tsui JL, Estrada OA, Deng Z, et al. Analysis of pulmonary features and treatment approaches in the COPA syndrome [J]. *ERJ Open Res*, 2018, 4 (2): 00017-2018. DOI: 10.1183/23120541.00017-2018.
- [7] Vecce TJ, Watkin LB, Nicholas S, et al. COPA syndrome: A novel autosomal dominant immune dysregulatory disease [J]. *J Clin Immunol*, 2016, 36 (4): 377-387. DOI: 10.1007/s10875-016-0271-8.
- [8] Guan Y, Liu H, Tang X, et al. Effective sirolimus treatment of 2 COPA syndrome patients [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9 (2): 999-1001.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.10.019.
- [9] Volpi S, Tsui J, Mariani M, et al. Type I interferon pathway activation in COPA syndrome [J]. *Clin Immunol*, 2018, 187: 33-36. DOI: 10.1016/j.clim.2017.10.001.
- [10] Mallea JM, Kornfeld A, Khor A, et al. Lung transplantation in a patient with COPA syndrome [J]. *Case Rep Transplant*, 2020, 2020: 3624795. DOI: 10.1155/2020/3624795.

(收稿日期: 2024-08-20)