

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 12. 017

罕见病病例

家族性 ATM 基因纯合突变共济失调毛细血管扩张症家系及文献复习

袁洁, 王艳艳

作者单位: 050031 石家庄, 河北省儿童医院呼吸科

通信作者: 王艳艳, E-mail: 94098750@qq.com



【摘要】 报道 ATM 基因突变共济失调毛细血管扩张症 1 个家系的临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 共济失调毛细血管扩张症; ATM 基因; 儿童; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R543.7 【文献标识码】 B

Ataxia telangiectasia with homozygous mutations in the familial ATM gene and literature review Yuan Jie, Wang Yanyan. Respiratory Department of Hebei Children's Hospital, Hebei Province, Shijiazhang, 050031 China.

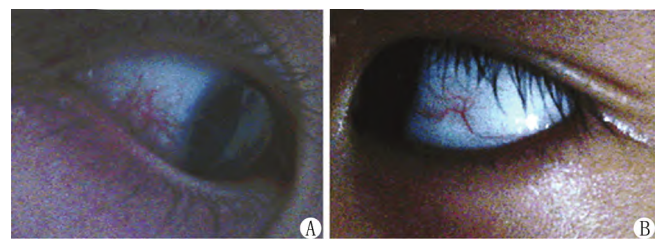
Corresponding author: Wang Yanyan, E-mail: 94098750@qq.com

【Abstract】 A family follow-up and literature review of ataxia telangiectasia with ATM gene mutation were reported.

【Key words】 Ataxia telangiectasia; ATM gene; Children; Diagnosis; Treatment

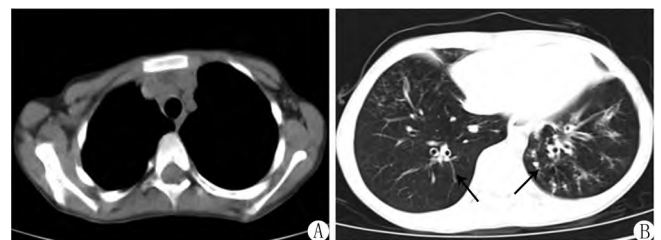
患儿,男,7岁。主因“走路不稳4年余,咳嗽10余天,咯血2天”于2013年6月10日入院。4年前患儿无明显诱因出现走路不稳,进行性加重,未给予特殊治疗。入院前1年曾患肺炎,对症治疗痊愈。入院10余天前患儿出现阵发性咳嗽,无痉挛性咳嗽,无昼夜规律,痰不多,无喘息和呼吸困难。就诊当地医院,给予对症治疗(具体不详),患儿咳嗽无明显减轻;入院前2天突然出现咯血,呈暗红色,量约20ml,病程中体温最高37.8℃,无盗汗、乏力及明显消瘦,当地医院查血常规示WBC $20.34 \times 10^9/L$, NE 83.8%, Hb 114 g/L, PLT $557 \times 10^9/L$ 。胸部X线片示肺炎,腹部B型超声显示脾稍大,凝血功能基本正常,家长为进一步治疗就诊入院。自发病以来,患儿精神反应可,饮食睡眠正常,尿便无异常。既往无反复呼吸道感染史。患儿系G4P4,足月顺产,出生史无异常。婴幼儿期生长发育史正常,3岁后逐渐出现共济失调,其父母均健康,非近亲结婚。第一胎为男孩,11岁时因“肺炎”夭折,第二、三、五胎均为女孩,均存在走路不稳的情况。入院查体:T 37℃, P 96次/min, R 28次/min, BP 120/70 mmHg,末梢血氧饱和度(SaO₂,未吸氧)99%。神志清楚,反应可,全身皮肤无皮疹及出血点,可见卡介苗瘢痕,浅表淋巴结未触及肿大,双眼球结膜可见毛细血管扩张(图1),口唇无发绀。呼吸平稳,两肺呼吸音粗,未闻及明显干湿性啰音。心音有力,律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹软,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未触及。四肢末梢暖,肌力正常,肌张力增高,腱反射存在,步态不稳,指鼻、指指及跟膝胫试验(+)。血常规:WBC $7.4 \times 10^9/L$, NE 58.5%, Hb 103 g/L, PLT $458 \times 10^9/L$ 。CRP 24.1 mg/L,肝肾功能及心肌酶正常。肺炎支原体抗体阴性。甲胎蛋白阳性。便常规正常,便潜血阳性。脑脊液:常规及生化无明显异常。免疫球蛋白测定:IgG 0.03 g/L(正常参考值5.72~14.74 g/L), IgA 0.05 g/L

(正常参考值0.34~3.05 g/L), IgM 1.25 g/L(正常参考值0.31~2.08 g/L)。T淋巴细胞免疫功能:CD4⁺ 24.7%(正常参考值35%~58%),总B细胞1.9%(正常参考值5%~18%), CD3⁺、CD8⁺、CD4/CD8正常,自然杀伤淋巴细胞23.4%(正常参考值6%~20%)。胸部CT:双侧支气管肺炎伴双下肺支气管扩张,胸腺未见异常(图2)。头颅MR:考虑双侧小脑半球萎缩,双侧乳突、双侧上颌窦、蝶窦、左侧筛窦炎性改变(图3)。入院后给予抗感染、止血及免疫球蛋白等对症支持治疗,患儿咯血减轻,病情好转出院。出院后继续随访,患儿多次因呼吸道感染于当地住院治疗,2019年10月因呼吸道感染死亡。



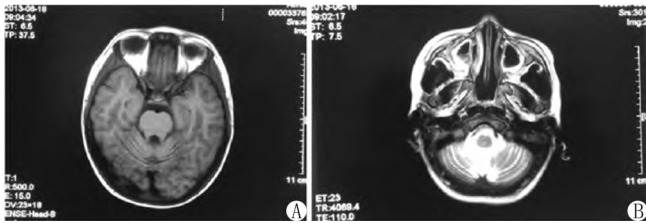
注: A. 右眼; B. 左眼

图1 患儿眼球结膜毛细血管扩张



注: A. 双侧支气管肺炎伴支气管扩张; B. 胸腺未见异常

图2 患儿胸部CT表现



注: A. 小脑萎缩; B. 鼻窦炎
图 3 患儿头颅 MR 表现

基因检测结果(图 4): 患儿 ATM c. 6100C > T, p. (Arg2034*) 纯合突变, 患儿父亲及母亲均为 ATM c. 6100C > T, p. (Arg2034*) 杂合突变, 患儿姐妹均为 ATM c. 6100C > T, p. (Arg2034*) 纯合突变。由于经济原因, 患儿祖父母及外祖父母未查相关基因检测。遂诊断该患儿为共济失调毛细血管扩张症。

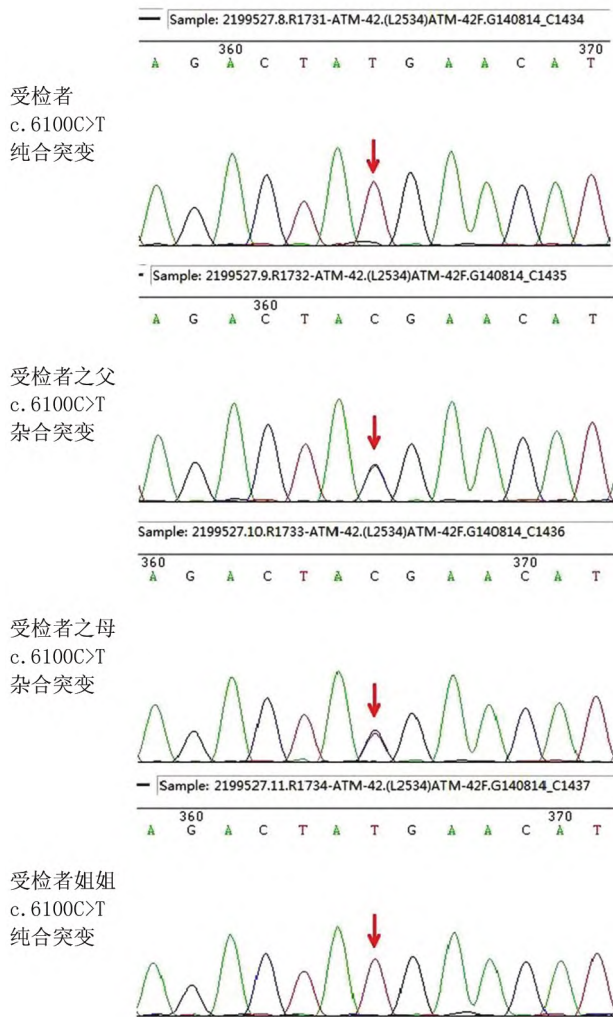


图 4 患儿家系基因检测图

家系随访(图 5): 家系中共有 5 个子女, 2 男 3 女, 先证者为第 4 胎。所有儿童出生史均无异常, 婴幼儿期均正常学步走

路。3~4 岁时逐渐出现共济失调, 至学龄前期开始出现反复肺部感染, 均有咯血表现, 由痰中带血到大块鲜血。长子 11 岁时夭折, 女孩寿命均在 11~13 岁。先证者 13 岁死亡, 全部子女均死于反复肺部感染, 未发现肿瘤。患儿父母目前均身体健康, 未发现毛细血管扩张、共济失调表现及肿瘤等, 祖父母及外祖父母因高龄步态不稳, 但无毛细血管扩张表现及肿瘤发现。

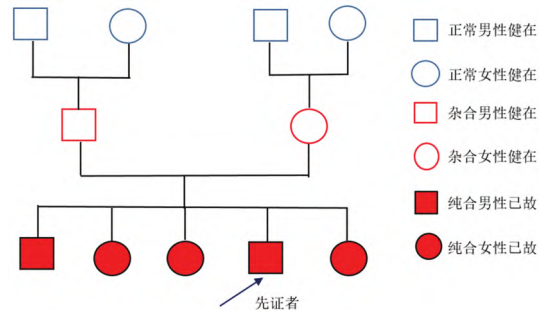


图 5 患儿家系图

讨论 共济失调毛细血管扩张症(ataxia telangiectasia, A-T)是通过常染色体隐性方式遗传的一种少见多系统疾病, 以进行性小脑共济失调为特征, 常累及神经系统、血管、皮肤、网状内皮系统及内分泌系统等^[1-2]。目前发病率为 1/100 000~1/40 000^[1,3]。其发病机制与 ATM 基因突变有关。ATM 定位于人类染色体上 11q22-23, 由 66 个外显子(4 个非编码区和 62 个编码区)组成, 长度 150 kb, 编码一个转录区, 其编码产物为 ATM 蛋白, 存在于细胞核和细胞质中, 可协调细胞信号通路, 维持细胞氧化还原平衡^[4]。

A-T 患者的临床表现复杂多样, 临床表型与基因表型密切相关。临床特征包括: 婴幼儿期发病的小脑共济失调、眼球结膜毛细血管扩张、反复发作的鼻窦炎和肺部感染, 易发生恶性肿瘤和混合性免疫缺陷病^[4]。

现用“经典”和“变异”来区分 A-T 的 2 种不同但被广泛认可的共济失调表现。在经典表型中, 共济失调首先出现在幼儿阶段, 通常在学步期正常行走, 随后出现行走倒退并进行性加重, 早期易被误诊为共济失调性脑瘫。在小学阶段, 逐渐进展至行走困难, 常需要轮椅辅助行走。大多数神经系统问题在 12~15 岁不再进展。大部分在 20 岁前需要轮椅辅助者, 很难活过 30 岁。在变异表型中, 小脑共济失调通常是轻症或不存在的, 相反, 锥体外系运动障碍, 如肌张力障碍和震颤是主要表现^[1]。

球结膜内毛细血管扩张通常发生在 5~8 岁, 有时更晚或根本不出现。毛细血管扩张也可出现在暴露的皮肤区域, 尤其是面部和耳朵。球结膜毛细血管扩张不会影响视力^[5], 但由于眼球运动的协调性受损, 会影响需要快速、准确眼球运动的功能(如阅读)及精细运动功能(如书写、绘画和进餐), 并可能出现构音障碍^[1]。本例先证者及其兄长、姐妹均在学步期生长发育正常, 3 岁后逐渐出现共济失调且进行性加重, 有球结膜毛细血管扩张, 存在 ATM 基因异常, 是经典表型。由于家系中 5 个

子女均学龄期死亡,长期住院治疗,无法评价其学习能力。

大约 2/3 的 A-T 患者有免疫异常,最常见的是 1 种或多种低免疫球蛋白 (IgG、IgA、IgM 或 IgG 亚类) 和淋巴细胞减少症,特别是影响 T 淋巴细胞^[1,6]。可导致反复肺炎、支气管扩张和间质性肺病 (ILD)。本例先证者出现 IgA 和 IgG 极低及 T 淋巴细胞减少,并有反复呼吸道感染表现,符合经典表型。

A-T 患者的癌症发病率明显增加,淋巴瘤和白血病最常发生在 20 岁以下经典型 A-T 患者,而成年人多为淋巴瘤和实体瘤 (包括乳腺癌、肝癌、胃癌和食管癌)^[1]。目前尚无可靠的方法预测淋巴瘤和白血病的发生。儿童患者虽然血液系统肿瘤多发,但尚未检索到引起血小板数量异常的相关报道。仅 1981 年报道 1 例 A-T 患者表现为严重的反复出血,其特征是出血时间延长,血小板聚集缺失,但血小板计数和血块回缩试验正常^[7]。先证者就诊时血小板升高 ($458 \times 10^9/L$),出院前复查下降 ($309 \times 10^9/L$),考虑与患儿当时的呼吸道感染有关。研究证实,急慢性炎性疾病过程中可发生血小板数量改变及活化,血小板-中性粒细胞复合物数量增加可预示疾病的严重程度^[8]。本家系中 5 个患儿寿命均未超过 14 岁,无肿瘤发生。随着年龄的增长,进食和吞咽困难逐渐导致营养不良,是 A-T 的常见特征。营养不良、感染、生长因子及激素水平缺乏被认为是导致生长发育迟缓的原因,女性比男性更突出^[1,9]。少数 A-T 患者在疾病晚期出现胰岛素抵抗型糖尿病^[10]。A-T 患者也可出现早衰特征,如少年白头,也可有广泛且难以治疗的白癜风等^[1]。

A-T 的神经病理学标志是小脑半球的弥漫性变性或萎缩,涉及浦肯野细胞 (PC) 颗粒神经元,磁共振成像 (MR) 是观察中枢神经系统 (CNS) 的首选方式^[1,11]。本例患儿头颅 MR 出现脑萎缩及鼻窦炎改变与 A-T 的影像特点相符。据报道,ATM 杂合突变者对辐射敏感性较正常人敏感;但与纯合突变者比较,后者更敏感。因此宜减少放疗及射线暴露次数^[9,12]。

超过 25% 的 A-T 患者存在慢性肺部疾病^[1,13],一旦发生感染,可能增加呼吸道症状的严重程度,导致支气管扩张、肺部纤维化和 ILD 等严重的肺部疾病。临床上应早期关注 A-T 患者的呼吸道症状,一旦出现反复咳嗽、胸闷和/或喘息,应高度重视,积极治疗。A-T 患者由于肌肉协调受损导致呼吸肌无力,出现肺功能下降,表现为限制性通气功能障碍,其特征是用力肺活量 (FVC) 减低,增加手术麻醉意外风险,如需手术应做好术前评估,术中密切监测。纤维支气管镜技术作为临床药物治疗的辅助手段,早期为 A-T 患者行支气管镜肺泡灌洗术,可以减轻肺部炎症反应,查找病原,提供精准治疗。

A-T 是一种复杂的疾病,患者虽然有相同的症状但在疾病进展和并发症发生率方面各有不同。临床诊断主要依据神经系统改变即小脑共济失调,结合以下 1 种或多种症状:毛细血管扩张、免疫缺陷致反复呼吸道感染及辅助检查结果异常,包括 IgA 缺乏、T 淋巴细胞显著减少、血清 AFP 升高及头颅 MR 显示小脑萎缩。基因诊断是确诊的金标准。有报道 17 个月大即出现发育迟缓表现,3 岁开始出现共济失调^[14],而本例先证者 3 岁前生长发育均正常,3 岁后出现共济失调、有球结膜毛细血管扩张、免疫缺陷及甲胎蛋白异常,存在 ATM 基因改变,诊断明

确。追踪本家系 5 个患儿均在婴幼儿期正常生长发育,3~4 岁开始出现行走倒退并进展迅速,神经系统症状出现后反复下呼吸道感染相继发生,全部于 11~14 岁间因感染去世,无肿瘤病例发生。患儿父母虽非近亲结婚,但同为杂合突变,后代 5 个子女均为纯合突变的经典 A-T 患者,概率很低但真实发生,经过随访,家系中的所有儿童均已过世,说明纯合突变病情更重,预后更差。

A-T 的管理和治疗以对症和支持治疗为主,目前尚无根治方法。在经典型 A-T 表现中,共济失调首先出现,最早可发生在幼儿阶段,进行性加重,存活时间与神经系统损害严重程度并不显著相关^[1],目前尚无特效减缓或停止神经退行性变的治疗方法^[11]。一项没有安慰剂对照的试验表明,金刚烷胺、多巴胺激动剂和 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 拮抗剂,可能会缓解共济失调,有文献证实类固醇激素可以暂时改善共济失调^[15-16],但考虑到不良反应应谨慎应用。经颅多普勒超声小脑刺激可能是一种很有前途的治疗方法^[17]。

预防感染和提高免疫力是治疗关键。有报道大剂量免疫球蛋白静脉滴注、胸腺肽肌肉注射可提高患儿的免疫功能^[18],但有待于进一步统一认识。在变异型 A-T 中,肌张力障碍和震颤是主要表现,可以通过康复技术维持或改善活动质量。考虑到该疾病的复杂性和严重性,一旦怀疑应尽早确诊,重点关注呼吸系统症状,早期干预治疗,避免错过最佳治疗时机。

(致谢:感谢河北省儿童医院安淑华教授对本文撰写提供的无私帮助及指导,感谢河北省儿童医院李金英主任医师、邯郸市第二医院张亚黎主任医师对本文资料收集提供的大力支持)

参考文献

- [1] Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, et al. Ataxia telangiectasia: A review [J]. Orphanet J Rare Dis, 2016, 11 (1): 159-180. DOI: 10.1186/s13023-016-0543-7.
- [2] 王浩,罗强,张继要,等. 共济失调毛细血管扩张症 2 家系 ATM 基因分析 [J]. 临床儿科杂志, 2019, 37 (8): 587-590. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2019.08.007.
- [3] 江泓,唐北沙,胡正茂,等. 中国人共济失调毛细血管扩张症 ATM 基因突变研究 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2005, 22 (2): 121-124. DOI: 10.3760/j.issn.1003-9406.2005.02.001.
- [4] Shiloh Y. The cerebellar degeneration in ataxia-telangiectasia: A case for genome instability [J]. DNA repair (AMST), 2020, 11 (95): 102950. DOI: 10.1016/j.dnarep.2020.102950.
- [5] Farr AK, Shalev B, Crawford TO, et al. Ocular manifestations of ataxia-telangiectasia [J]. Am J Ophthalmol, 2002, 134 (6): 891-896. DOI: 10.1016/s0002-9394 (02) 01796-8.
- [6] Pereira CTM, Bichuetti-Silva DC, da Mota NVF, et al. B-cell subsets imbalance and reduced expression of CD40 in ataxia-telangiectasia patients [J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2018, 46 (5): 438-446. DOI: 10.1016/j.aller.2017.09.031.
- [7] Arkel YS, Kinchelov TE, Oleske J, et al. Ataxia telangiectasia with thrombasthenia, platelet dysfunction, and a chromosomal translocation. A monoclonal defect [J]. Am J Pediatr Hematol Oncol, 1981, 3 (1): 27-33.
- [8] Mandel J, Casari M, Stepanyan M, et al. Beyond hemostasis: Platelet

innate immune interactions and thromboinflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (7) : 3868. DOI: 10.3390/ijms23073868.

[9] Voss S, Pietzner J, Hoche F, et al. Growth retardation and growth hormone deficiency in patients with Ataxia telangiectasia [J]. *Growth Factors*, 2014, 32 (3-4) : 123-129. DOI: 10.3109/08977194.2014.939805.

[10] Connelly PJ, Smith N, Chadwick R, et al. Recessive mutations in the cancer gene Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM), at a locus previously associated with metformin response, cause dysglycaemia and insulin resistance [J]. *Diabet Med*, 2016, 33 (3) : 371-375. DOI: 10.1111/dme.13037.

[11] Sahama I, Sinclair K, Pannek K, et al. Radiological imaging in ataxia telangiectasia: A review [J]. *Cerebellum*, 2014, 13 (4) : 521-530. DOI: 10.1007/s12311-014-0557-4.

[12] Ayars M, Eshleman J, Goggins M. Susceptibility of ATM-deficient pancreatic cancer cells to radiation [J]. *Cell Cycle*, 2017, 16 (10) : 991-998. DOI: 10.1080/15384101.2017.1312236.

[13] Vilozni D, Lavie M, Sarouk I, et al. Cough ability measurements and recurrent respiratory symptoms in individuals with Ataxia Telangiectasia [J]. *J Asthma*, 2016, 53 (1) : 37-42. DOI: 10.3109/02770903.2015.1032304.

[14] Fortuna J, Rodrigues AL, Pires P. Ataxia-telangiectasia syndrome [J]. *Pediatrics and Neonatology*, 2022, 63 (5) : 551-552. DOI: 10.1016/j.pedneo.2022.01.004.

[15] Van Os NJH, Haaxma CA, Van der Flier M, et al. Ataxia-telangiectasia: Recommendations for multidisciplinary treatment [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2017, 59 (7) : 680-689. DOI: 10.1111/dmcn.13424.

[16] Leuzzi V, Micheli R, D' Agnano D, et al. Positive effect of erythrocyte-delivered dexamethasone in ataxia-telangiectasia [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015, 2 (3) : e98. DOI: 10.1212/NXI.000000000000098.

[17] Benussi A, Koch G, Cotelli M, et al. Cerebellar transcranial direct current stimulation in patients with ataxia: A double-blind, randomized, sham-controlled study [J]. *Randomized Controlled Trial*, 2015, 30 (12) : 1701-1705. DOI: 10.1002/mds.26356.

[18] 王丽, 田刚. 共济失调毛细血管扩张症 1 例报告并文献复习 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2021, 38 (10) : 1122-1123. DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjbjzz.2021.0248.

(收稿日期: 2023 - 08 - 22)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 12. 018

罕见病例

输卵管浆液性囊腺瘤合并副卵巢及输卵管发育异常 1 例并文献复习

孔维娜, 张潍, 葛俊丽, 张琦, 杨红



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82172993)
 作者单位: 710032 西安, 空军军医大学第一附属医院妇产科
 通信作者: 杨红, E-mail: yanghong@fmmu.edu.cn

【摘要】 报道 1 例输卵管浆液性囊腺瘤合并副卵巢及输卵管发育异常患者的临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 浆液性囊腺瘤; 副卵巢; 输卵管发育异常; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R737.32 【文献标识码】 B

Serous cystadenoma of fallopian tube with supernumerary ovary and fallopian malformations: a case report and literature review Kong Weina, Zhang Wei, Ge Junli, Zhang Qi, Yang Hong. Department of gynecology and obstetrics, First Affiliated Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: Yang Hong, Email: yanghong@fmmu.edu.cn
 Founding program: Chinese National Natural Science Foundation(No: 82172993)

【Abstract】 The clinical data of a patient with serous cystadenoma of fallopian tube combined with supernumerary ovary and fallopian malformations were reported and literature review was conducted.

【Key words】 Serous cystadenoma; Supernumerary ovary; Fallopian malformations; Diagnosis; Treatment

患者, 19 岁, 因“右下腹痛 4 d”于 2022 年 11 月 16 日入院。患者 4 d 前无明显诱因出现右下腹阵发性疼痛, 每次持续半小时左右缓解, 疼痛尚能忍受, 无恶心、呕吐、发热、腹泻等不适, 自行服用奥硝唑、头孢西丁、阿奇霉素、肿节风治疗(具体用量不详), 无明显好转而就诊外院。外院妇科超声检查示: 右侧附

件区大小 7.0 cm × 7.2 cm 无回声区, 内可见分隔, 边界清, 盆腔见游离无回声区 1.6 cm, 建议手术治疗, 遂于我院就诊。既往无手术、外伤史。患者未婚未育, 月经规律, 量中等, 无痛经。查体: T 36.2 °C, P 78 次/min, R 18 次/min, BP 98/86 mmHg。下腹痛, 无反跳痛及肌紧张, 因患者未婚未育遂未做内诊检查。