

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.08.020

罕见病例

Adams-Oliver 综合征 5 型合并 IgA 肾病 1 例并文献复习

史慧远, 宋纯东, 张博

基金项目: 国家自然科学基金(82074493); 河南省中医药科学研究重大专项(2023ZYD02); 河南省卫生健康委员会国家中医临床研究基地科研专项(2022JDZX003); 河南省中医药学科领军人才项目(豫卫中医函(2021)8号)

作者单位: 450000 郑州, 河南中医药大学第一附属医院儿科医院(史慧远、宋纯东、张博); 河南中医药大学儿科医学院(史慧远)

通信作者: 宋纯东, E-mail: scd670918@126.com



【摘要】 报道 1 例 Adams-Oliver 综合征 5 型合并 IgA 肾病患儿的临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 Adams-Oliver 综合征 5 型; NOTCH1 基因; IgA 肾病; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R725.9 【文献标识码】 B

Adams-Oliver syndrome type 5 complicated with IgA nephropathy: A case report and literature review Shi Huiyuan*, Song Chundong, Zhang Bo. * Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Henan Province, Zhengzhou 450000, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82074493); Key Research Project of Traditional Chinese Medicine in Henan Province (2023ZYD02); National Clinical Research Base of Traditional Chinese Medicine, Henan Provincial Health Commission (2022JDZX003); Henan Province Chinese Medicine discipline leading Talents project (Yuwei Chinese Medicine Letter (2021) No. 8)

Corresponding author: Song Chundong, E-mail: scd670918@126.com

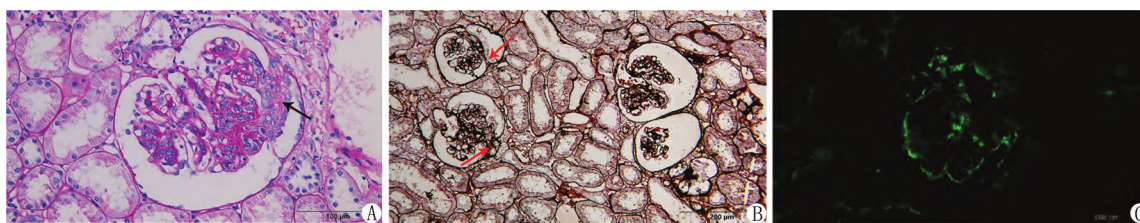
【Abstract】 The clinical data of a child with Adams-Oliver syndrome type 5 complicated with IgA nephropathy were reported and the literature was reviewed.

【Key words】 Adams-Oliver syndrome type 5; NOTCH1 gene; IgA nephropathy; Diagnosis; Treatment

患儿,男,9岁,主因“皮疹、水肿2周,尿检异常4d,肉眼血尿1d”于2022年3月22日入院。患儿2周前出现双眼睑及双下肢水肿,偶伴有阵发性咳嗽,痰少,饮食及睡眠尚可,近1d发现酒红色尿,24h尿量800~1000ml,无尿频、尿急、尿痛等不适症状,大便正常。患儿足月因胎儿过大行剖宫产,出生体质量4.75kg,生后确诊为“先天性心脏病”,2岁时因反复咳喘诊断为“支气管哮喘”。父母体健,否认近亲结婚,母亲妊娠期无患病或特殊用药,否认家庭遗传病史,1弟1妹,均体健。

入院查体:神志清楚,精神尚可。面部及胸部可见毛细血管扩张性大理石样皮肤,眼睑及双下肢水肿,双下肢散在米粒样大小皮疹,色淡红,压之不褪色;胸廓呈鸡胸;心脏听诊于胸骨左缘第三肋间可闻及收缩期杂音;肺部听诊呼吸音粗,可闻及哮鸣音;腹部查体无异常;四肢无畸形,有杵状指;四肢肌张力及神经系统查体未见异常。血常规无明显异常;尿常规示尿隐血(+),镜检红细胞(+++),尿蛋白(++),尿蛋白浓度1762.73mg/L,尿微量白蛋白850.90mg/L,24h尿蛋白定量1.091g/24h,N-乙酰葡萄糖苷酶(NAG)49.44U/L;肝功能检查示TP40.6g/L,Alb13.8g/L;乳酸激酶同工酶33.4ng/L,乳酸脱氢酶266.0U/L。心脏彩色超声示房间隔缺损(中央型),卵圆孔未闭,全心增大,三尖瓣少量反流,肺动脉增宽,肺

动脉高压(轻度),诊断为先天性心脏病;肺部CT示多发支气管扩张,考虑支气管炎;肝胆胰脾彩色超声示肝内门静脉发育畸形,肝实质弥漫性回声改变,胆囊壁增厚,脾大;门静脉血管成像示血管发育异常;双肾及肾血管彩色超声示双肾体积增大、右肾结石。行肾脏活检穿刺术,病理检查结果示肾小球中可见纤维细胞性新月体、节段球囊粘连(图1A、B);免疫荧光可见IgA、C3沉积,小球系膜和节段毛细血管壁颗粒、小团块状沉积(图1C),根据牛津分级M1E1S1TOC1诊断为IV级IgA肾病。全外显子组基因测序:先证者NOTCH1基因存在c.6459-6460delinsTT(p.Gln2154Ter,402)杂合变异,编码区第6459-6460位碱基缺失后插入TT,导致第2154号氨基酸由谷氨酰胺变异为终止密码子,为截断突变,ClinVar数据库未见报道。家系位点验证结果显示患儿父亲和母亲临床表型正常,患儿为新发突变(图2)。根据患者临床症状及相关检查,确诊为Adams-Oliver综合征5型合并IgA肾病。患儿全身多脏器(心脏、肺、肝脏、脾脏、肾脏)病变及异常,合并感染、低蛋白血症、低氧血症等,进行抗感染、抑制异常免疫等对症支持治疗,症状好转后于4月13日出院,4月27日于外院行心脏修复术,术后恢复良好。此后因多次发热、感染分别于2023年5月17日、2024年1月4日至医院抗感染治疗。



注:A、B. 肾小球可见纤维细胞性新月体(图 A 黑色箭头示)、节段球囊粘连(图 B 红色箭头示)(A. PAS 染色, ×252; B. PASM-Masson 染色, ×63); C. 免疫荧光检查示较强团块状沉积(×252)

图1 患儿肾脏活检病理结果

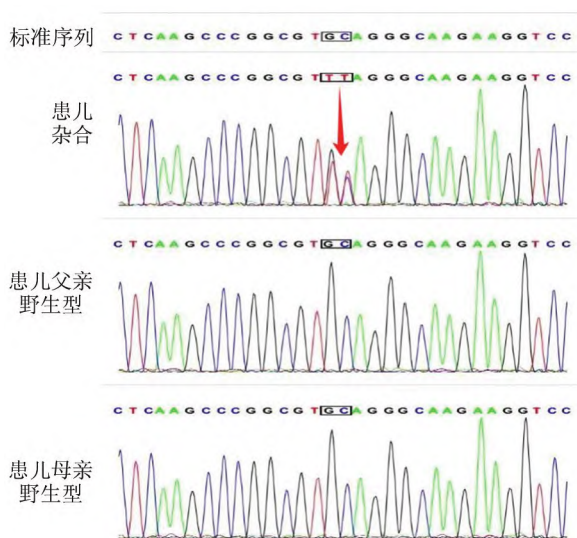


图2 患儿及其父母基因位点变异 Sanger 测序图

讨论 Adams-Oliver 综合征 (Adams-Oliver syndrome, AOS, MIM100300) 是一种以先天性表皮发育不全 (scalp aplasia cutis congenita, ACC) 和末端横肢缺损 (transverse terminal limb defects, TTLD) 为特征的罕见病, 或伴有心血管畸形、先天性毛细血管扩张、面部异常、眼科异常、肾脏异常等的先天性多系统发育异常疾病^[1], 在活产儿中的发生率约为 0.44/100 000 ~ 1/10 000^[2]。

该病病因尚未完全明确, 研究发现与基因突变相关, 目前已发现该病的致病基因有 6 种^[3], 其中 4 种为染色体显性遗传, 2 种为常染色体隐性遗传, NOTCH1 基因突变为显性遗传, 其突变导致的 AOS 在已知的 6 种基因中占比最高, 约占 23%, 主要临床表现为心脏缺陷及心血管异常^[4]; 引起该病的突变方式有错义变体、致病性移码、剪接位点突变、缺失变异、无义突变等, 主要突变方式是杂合突变^[5]。在既往 AOS 病例报道中^[6], ACC 约占 80%, TTLD 约占 85%, 先天性心脏病约占 23%, 先天性毛细血管扩张症约占 20%, 中枢神经系统异常约占 30%, 眼部异常约占 7% 及其他血管异常 (如肝门静脉硬化伴门脉高压和食管静脉曲张等) 占 14%。以“NOTCH1”“AOS 5 型”为关键词检索中国知网、万方数据库、PubMed、中华医药期刊全文数据库, 检索时间从建库至 2023 年 12 月 1 日, 共检索到 7 篇^[1, 4, 7-11] 34 例, 加上本例, 共 35 例。35 例患者中, 心脏缺陷

19 例, 先天性毛细血管扩张 10 例; 门静脉异常 6 例; 神经系统发育异常 5 例; 颅内血管病变 2 例; T 淋巴细胞减少 1 例。

NOTCH1 是位于人染色体 9q34 上的 34 个外显子基因, 编码神经源性位点缺口同源蛋白 1 (Notch1)^[12]。Notch1 蛋白是 Notch 信号通路的关键影响因子, 此信号通路是一种单向传导、普遍存在且进化保守的细胞内途径, 参与多种细胞功能的调节^[13]。Notch 信号传导对于许多胚胎结构和器官的正常发育至关重要, 尤其是血管系统和心脏^[14]。Notch 信号通路以多种方式调节心脏发育, 包括心脏循环以及房室管、瓣膜、心肌小梁、流出道、冠状血管和房室结的发育等^[15]; Notch 信号通路与其他细胞通路协同调控表皮细胞的增殖、分化、迁移和凋亡, 由于异常调节或过度活化或低活化的直接突变, 导致 Notch 上调或下调的经典和非经典 Notch 信号传导的任何破坏都可以诱导皮肤病^[16]。此外, NOTCH1 信号通路在 IgA 肾病中也发挥着重要作用。既往研究报道发现, 在 IgA 肾病患者中, 肾小管上皮细胞胞浆中 Notch1、Jagged1 蛋白表达均明显增强, 且随着 Notch 信号通路的活化, 肾纤维化程度的加重, 进一步加重 IgA 肾病的肾损伤^[17]。

目前对于 AOS 无特异性治疗, 只能对受累系统进行针对性治疗, 如出现先天性心脏畸形和某些血管畸形可以通过一系列标准的外科手术加以改善, 建议对所有疑似 AOS 病例进行多学科评估, 包括完整的临床检查 (皮肤病学和神经学评价)、脑 MR 或 CT 扫描、X 线、肝脏生化、超声心动图和眼科检查。其预后与多系统受累严重程度有关, 对于明确诊断的患儿, 要注意其预后及可能尚未出现的其他系统受累, 长期随访, 定期复查。

综上, NOTCH1 基因不同位点出现的变异导致的 AOS 5 型患者的临床表现不尽相同, 本例患儿是以心血管系统受累为主, 无四肢肢端缺损的表现等。本案例扩大了 NOTCH1 的基因变异谱, 但目前对该病缺乏特异性的治疗方法, 应注意早期明确诊断, 未来的研究需要对儿童期诊断的个体进行随访, 定期进行心血管系统的监测, 以及对高危亲属进行评估, 并向个人和家庭提供有关遗传疾病的性质、模式和影响的信息。

参考文献

[1] Stittrich AB, Lehman A, Bodian DL, et al. Mutations in NOTCH1 cause Adams-Oliver syndrome[J]. Am J Hum Genet, 2014, 95(3): 275-284. DOI:10.1016/j.ajhg.2014.07.011.

[2] Snape KM, Ruddy D, Zenker M, et al. The spectra of clinical phenotypes in aplasia cutis congenita and terminal transverse limb defects [J]. Am J Med Genet A, 2009, 149A(8): 1860-1881. DOI: 10.

- 1002/ajmg. a. 32708.
- [3] Shaheen R, Faqieh E, Sunker A, et al. Recessive mutations in DOCK6, encoding the guanidine nucleotide exchange factor DOCK6, lead to abnormal actin cytoskeleton organization and Adams-Oliver syndrome[J]. *Am J Hum Genet*, 2011, 89(2):328-333. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.07.009.
- [4] Hassed S, Li S, Mulvihill J, et al. Adams-Oliver syndrome review of the literature: Refining the diagnostic phenotype [J]. *Am J Med Genet A*, 2017, 173(3):790-800. DOI:10.1002/ajmg.a.37889.
- [5] Meester JAN, Verstraeten A, Alaerts M, et al. Overlapping but distinct roles for NOTCH receptors in human cardiovascular disease[J]. *Clin Genet*, 2019, 95(1):85-94. DOI:10.1111/cge.13382.
- [6] Dehdashtian A, Dehdashtian M. Adams-Oliver syndrome: A case with full expression [J]. *Pediatr Rep*, 2016, 8(2):6517. DOI: 10.4081/pr.2016.6517.
- [7] Southgate L, Sukalo M, Karountzos ASV, et al. Haploinsufficiency of the NOTCH1 receptor as a cause of Adams-Oliver syndrome with variable cardiac anomalies[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2015, 8(4):572-581. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.115.001086.
- [8] Huang S, Yang L, Zhao L, et al. Novel in-frame deletion mutation in NOTCH1 in a Chinese sporadic case of Adams-Oliver syndrome [J]. *DNA Cell Biol*, 2020, 39(5):783-789. DOI:10.1089/dna.2019.5200.
- [9] Chapman G, Moreau JLM, I P E, et al. Functional genomics and gene-environment interaction highlight the complexity of congenital heart disease caused by Notch pathway variants[J]. *Hum Mol Genet*, 2020, 29(4):566-579. DOI:10.1093/hmg/ddz270.
- [10] DuDOIgnon B, Huber C, Michot C, et al. Expanding the phenotype in Adams-Oliver syndrome correlating with the genotype [J]. *Am J Med Genet A*, 2020, 182(1):29-37. DOI:10.1002/ajmg.a.61364.
- [11] Meester JAN, Sukalo M, Schroder KC, et al. Elucidating the genetic architecture of Adams-Oliver syndrome in a large European cohort [J]. *Hum Mutat*, 2018, 39(9):1246-1261. DOI: 10.1002/humu.23567.
- [12] Talora C, Campese AF, Bellavia D, et al. Notch signaling and diseases: An evolutionary journey from a simple beginning to complex outcomes [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1782(9):489-497. DOI:10.1016/j.bbadis.2008.06.008.
- [13] Algaze C, Esplin ED, Lowenthal A, et al. Expanding the phenotype of cardiovascular malformations in Adams-Oliver syndrome [J]. *Am J Med Genet A*, 2013, 161A(6):1386-1389. DOI: 10.1002/ajmg.a.35864.
- [14] Siebel C, Lendahl U. Notch signaling in development, tissue homeostasis, and disease [J]. *Physiol Rev*, 2017, 97(4):1235-1294. DOI:10.1152/physrev.00005.2017.
- [15] Zhou XL, Liu JC. Role of Notch signaling in the mammalian heart [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2014, 47(1):1-10. DOI:10.1590/1414-431X20133177.
- [16] Gratton R, Tricarico PM, Moltrasio C, et al. Pleiotropic role of Notch signaling in human skin diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12):4214. DOI:10.3390/ijms21124214.
- [17] 王军, 李良志, 谭琴兰, 等. Notch 信号通路在 IgA 肾病肾间质纤维化中的表达和意义 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2019, 20(2):5. DOI:10.3969/j.issn.1009-587X.2019.02.007.

(收稿日期:2024-02-23)

(上接 998 页)

- [13] Gao J, Xiang S, Wei X, et al. Icaritin promotes the osteogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells through regulating sclerostin and activating the Wnt/ β -Catenin signaling pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 6666836-6666847. DOI: 10.1155/2021/6666836.
- [14] Huang JM, Wang Z, Qi GB, et al. Icaritin ameliorates RANKL-mediated osteoclastogenesis and ovariectomy-induced osteoporosis [J]. *Ageing (Albany NY)*, 2023, 15(19):10213-10236. DOI:10.18632/aging.205068.
- [15] Lv W, Yu M, Yang Q, et al. Total flavonoids of *Rhizoma drynariae* ameliorate steroid induced avascular necrosis of the femoral head via the PI3K/AKT pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(5):345-356. DOI:10.3892/mmr.2021.11984.
- [16] 义明东, 唐新桥, 张强. 橙皮苷通过抗炎和抗氧化对骨质疏松大鼠模型的影响 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2024, 29(3):190-201. DOI:10.16680/j.1671-3826.2024.03.15.
- [17] 甘坤宁, 张波, 贺辉, 等. 绝经后骨折患者血清骨碱性磷酸酶、I 型前胶原和骨形态发生蛋白 2 水平与骨质疏松程度的相关性 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(8):845-849, 855. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.08.013.
- [18] 王金玲, 黄夏荣, 屈萌艮, 等. 运动训练老年骨质疏松大鼠骨量及骨微结构的变化 [J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27(5):676-682. DOI:10.12307/2022.1020.
- [19] 杨鑫, 李源力, 蒋萍, 等. 漆黄素对去卵巢大鼠骨质疏松症的影响 [J]. *临床误诊误治*, 2023, 36(7):38-43. DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2023.07.010.
- [20] 赵海燕, 张慧莉, 汪晓妹, 等. 阿托伐他汀对老年 2 型糖尿病合并骨质疏松患者血清 Hb、NLR、PLR 及骨代谢指标的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(12):1242-1247. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.004.
- [21] Zhang W, Sun L, Gao H, et al. Mechanism of the HIF-1 α /VEGF/VEGFR-2 pathway in the proliferation and apoptosis of human haemangioma endothelial cells [J]. *Int J Exp Pathol*, 2023, 104(5):258-268. DOI:10.1111/iep.12485.
- [22] Ren LJ, Zhu XH, Tan JT, et al. MiR-210 improves postmenopausal osteoporosis in ovariectomized rats through activating VEGF/Notch signaling pathway [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2023, 24(1):393-405. DOI:10.1186/s12891-023-06473-z.
- [23] Zheng S, Zhou C, Yang H, et al. Melatonin accelerates osteoporotic bone defect repair by promoting osteogenesis-angiogenesis coupling [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13(2):826660-826672. DOI:10.3389/fendo.2022.826660.

(收稿日期:2024-04-10)