

- [4] YEE W H, SORAISHAM A S, SHAH V S, et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants [J]. Pediatrics, 2012, 129(2): e298-e304.
- [5] 杨雪峰, 安建峰. 新生儿坏死性小肠结肠炎发生的危险因素研究[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(10): 1249-1251.
- [6] 官学. 新生儿坏死性小肠结肠炎危险因素与临床分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2015, 25(2): 26-27.
- [7] 江敏, 陈长春, 姜善雨. 影响新生儿坏死性小肠结肠炎预后的危险因素[J]. 结直肠肛门外科, 2018, 24(S2): 16-17.
- [8] LUO L J, LI X, YANG K D, et al. Broad-spectrum antibiotic plus metronidazole may not prevent the deterioration of necrotizing enterocolitis from stage II to III in full-term and near-term infants: a propensity score-matched cohort study [J]. Medicine, 2015, 94(42): e1862.
- [9] 杜越, 钟琴, 冯慧, 等. 影响新生儿坏死性小肠结肠炎严重程度的危险因素[J]. 儿科药理学杂志, 2019, 25(2): 18-21.
- [10] WANG L, LI Y, LIU J. Diagnostic value and disease evaluation significance of abdominal ultrasound inspection for neonatal necrotizing enterocolitis [J]. Pak J Med Sci, 2016, 32(5): 1251-1256.
- [11] 刘萍萍, 田晓先, 黎新艳, 等. 腹部超声检查对新生儿坏死性小肠结肠炎的临床应用价值研究[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(21): 4104-4107.
- [12] EATON S. Necrotizing enterocolitis symposium: epidemiology and early diagnosis [J]. J Pediatr Surg, 2017, 52(2): 223-225.
- [13] 贺雨, 余加林. 辅助检查在新生儿坏死性小肠结肠炎手术预测中的作用研究进展[J]. 儿科药理学杂志, 2015, 21(2): 54-57.
- [14] VERVERIDIS M, KIELY E, SPITZ L, et al. The clinical significance of thrombocytopenia in neonates with necrotizing enterocolitis [J]. J Pediatr Surg, 2001, 36(5): 799-803.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2019-01-20 修回日期:2019-03-26)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.03.005

• 论著 •

RNF213 基因突变致烟雾病 1 例并文献复习

索桂海, 郑玉芹, 吴尤佳, 申飞飞, 李斌 (南通大学附属医院, 江苏南通 226001)

[摘要]目的:探讨 RNF213 基因突变致烟雾病(MMD)的发病机制、临床特点、诊断及治疗方法。方法:回顾分析 1 例 MMD 患儿的临床资料,并对 RNF213 基因突变致 MMD 进行文献复习。结果:患儿 11 月龄首次就诊,临床表现为反复无热惊厥,为全面性强直发作;头颅核磁共振弥散加权成像(DWI)序列双侧额叶、顶叶、右侧放射冠、半卵圆中心、分水岭可见多发异常高信号;脑血管造影大脑中动脉狭窄,周围多发侧支血管瘤形成;基因检测显示患儿为 RNF213 基因 c. C12040T>C 的杂合子突变,其父亲和母亲在该位点均无变异,为新发突变。人群数据库 1KGP、ESP6500、ExAC 等均没有发现该位点相关变异。多个生物信息学软件均预测为致病变异。结论:RNF213 基因突变可导致 MMD,本次发现的基因突变为首次报道,扩充了 MMD 的基因突变谱。

[关键词]烟雾病;RNF213 基因;基因突变

[中图分类号]R725.9

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2021)03-0017-03

A Case of Moyamoya Disease Induced by RNF213 Gene and Literature Review

Suo Guihai, Zheng Yuqin, Wu Youjia, Shen Feifei, Li Bin (Affiliated Hospital of Nantong University, Jiangsu Nantong 226001, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment methods of moyamoya disease (MDD) induced by RNF213 gene mutation. **Methods:** Clinical data of a child with MMD was retrospectively analyzed, and literature of MMD induced by RNF213 gene mutation were reviewed. **Results:** A 11-month-old child was brought to visit the clinic of our hospital for the first time, the clinical manifestations were recurrent nonfebrile convulsion and generalized tetanic seizure. Head MRI diffusion weighted imaging (DWI) sequence showed multiple abnormal high signals in bilateral frontal lobes, parietal lobes, right corona radiata, semicircular center and watershed. Digital subtraction angiography showed cerebral artery stenosis, and multiple peripheral collateral hemangiomas were formed. Whole exome sequencing showed that the child was a heterozygous mutation of RNF213 gene c. C12040T>C, and neither his father nor his mother had any variation at this site, which was a new mutation. No site-related variation was found in the 1,000 Genome Project (1KGP), Exome Sequencing Project (ESP6500) and Exome Aggregation Consortium (ExAC) databases. Several bioinformatics softwares predicted that the mutation of this site was pathogenic. **Conclusion:** Mutation of RNF213 gene can lead to MMD. The gene mutations identified in this study are reported for the first time, which expand the gene mutation spectrum of MMD.

[Keywords] moyamoya disease; RNF213 gene; gene mutation

基金项目:江苏省妇幼健康科研项目,编号 F201853;南通市科技项目,编号 MS22019002;南通市社会民生科技重点项目,编号 MS22020002。

作者简介:索桂海(1983.12-),男,硕士,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail: jsuiguihai@163.com。

通讯作者:李斌(1981.04-),男,硕士,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail: haowan2@163.com。

烟雾病(moyamoya disease, MMD)是一种原因不明的在 Willis 环水平累及前循环的慢性进展性闭塞性血管病,伴明显的动脉侧支循环形成,是一种罕见病,儿童及成人均有发病,多见于东亚人群。MMD 1969 年首次报道,因血管造影时侧支血管网形成烟雾状表现,故称烟雾病。MMD 缺乏特异性的临床表现,儿童常见的表现为反复发作的短暂性脑缺血及脑梗死等缺血性脑血管病。虽然 MMD 发病率不高,但该病是儿童脑血管意外的重要原因,及时诊断和治疗对于改善不可逆的神经功能缺陷和智力障碍至关重要^[1]。本文报道 1 例经脑血管造影(DSA)及基因检测明确诊断的 MMD 病,并复习相关文献。

1 临床资料

患儿,女,首次就诊时 11 月龄,因“半天内反复无热惊厥 5 次”入院,为全面性强直发作。患儿系试管婴儿, G₂P₁,胎龄 39⁺₅周,剖宫产出,出生时无窒息病史,母孕期未见异常,第一胎流产原因不详,患儿父母体健无异常临床表现,家族中无类似疾病史。入院体格检查:精神反应差,双瞳孔直径 3 mm,对光反射灵敏,颈软,无抵抗;心肺听诊无异常;腹平软,左侧肢体肌力 IV 级,右侧肢体肌力 V 级,生理反射存在,病理征阴性。辅助检查:血常规、血浆氨、血乳酸、电解质、血糖、动脉血气均无明显异常;脑脊液:WBC 1×10⁶/L,糖 4.6 mmol/L,氯化物 116 mmol/L,蛋白质 0 g/L;血、尿遗传代谢病筛查未见异常;头颅 CT 见右侧枕叶片状低密度影;头颅核磁共振(MRI):弥散加权成像(DWI)序列双侧额叶、顶叶、放射冠、半卵圆中心、分水岭可见多发异常高信号,提示脑梗死;DSA 检查发现大脑中动脉狭窄,周围多发性侧支血管瘤形成(见图 1);脑电图左侧前额区、额区少量棘慢波发放。初步诊断为 MMD,给予左乙拉西坦抗癫痫治疗后病情好转,为进一步明确病因,经患儿家属知情同意及南通大学附属医院医学伦理委员会批准审核后,委托上海市儿童医院外周血全外显子基因测序。结果显示,患儿为 *RNF213* 基因 c. C12040T>C 的杂合突变,为新发突变,患儿父亲和母亲在该位点均无变异。人群数据库 1KGP、ESP6500、ExAC 等均没有发现该位点相关变异,根据美国医学遗传学与基因组学学会指南,该变异判定为致病性变异,结合 DSA 结果确诊为 MMD。患儿 2 岁 7 个月时因频繁癫痫发作、癫痫持续状态再次入院,给予咪达唑仑维持、呼吸机辅助通气后癫痫发作好转,但患儿始终无自主呼吸,对外界刺激无反应,患儿家属最终放弃治疗。

2 讨论

MMD 的病因及发病机制尚不明确,环境因素、自身免疫性因素、遗传因素、颅脑外伤和感染等均为可能性病因。大量证据表明遗传因素在 MMD 发病过程中发挥了重要作用,10%~15% 的 MMD 患者具有家族史,同卵



图 1 DSA 见大脑中动脉狭窄,周围多发性侧支血管瘤形成

双胞胎的 MMD 患病率高达 80%,家族性 MMD 为常染色体显性遗传,不完全外显^[2]。MMD 基因位于 3p24、8q23、6q25、12p12 及 17q25 染色体^[3],定位于 17q25 的 *RNF213* 基因是东亚人群特异性易感基因^[4,6]。Miyatake S 等^[7]研究发现,95% 的家族性 MMD 患者和 79% 的散发性 MMD 患者存在 *RNF213* 基因突变(c. 14576G>A)。*RNF213* 基因片段中的 P. R4810K 具有单核苷酸多态性,导致东亚以外人群并不是易感人群。虽然已经发现了烟雾病的易感基因,但从基因到烟雾病血管病变的机制目前尚不清楚。*RNF213* 基因编码含 5 256 个氨基酸序列的胞浆蛋白,该蛋白包含 Ring 蛋白区域和 Walker 基序两个功能区,前者具有无名指结构域,含泛素化连接酶活性区域,后者具有 ATP 依赖解聚酶功能^[2]。泛素化连接酶参与细胞周期、信号转导、DNA 修复和转录调节等细胞生理活动,解聚酶可以催化蛋白解聚。细胞和动物实验表明,*RNF213* 在体内外血管生成中具有潜在的作用^[8]。在细胞实验中,敲除 *RNF213* 基因培养的内皮细胞表现出较少的增殖和血管生成,而携带 *RNF213* (p. R4810K) 突变基因的 MMD 患者的多能干细胞培养显示血管生成明显受损,但内皮细胞增殖没有受损^[8]。生理条件下敲除 *RNF213* 基因的小鼠并未患 MMD,而在缺氧条件下,携带 *RNF213* (R4810K) 突变基因的小鼠血管内皮细胞新生血管明显减少^[9],说明在慢性缺血状态下形成的异常血管网与 *RNF213* 基因变异有关。为进一步探讨 *RNF213* 基因多态性的作用,研究者在敲除斑马鱼 *RNF213* 基因后发现斑马鱼血管发育异常、大动脉壁不规则及血管芽生异常^[9],说明 *RNF213* 基因在颅内血管生成中可能涉及新的信号转导通路^[10];Liu W 等^[11]研究结果也提示 *RNF213* 基因突变可能存在功能损伤,并可能涉及新的信号转导通路;Hitomi T 等^[12]的研究提示 *RNF213* 可能是下游 IFN- β 在内皮细胞信号通路的中间媒介,并通过细胞内的机械过程促进血管的发育。

MMD 临床表现多种多样,根据其首发症状可分为梗塞型、短暂性脑缺血发作型、出血型、癫痫型、频发 TIA 型(每月发作 2 次或以上)、头痛型和无症状型,各种临床症状的发生率随患者年龄的不同而不同^[13]。大多数儿童 MMD 患者的特点是进行性脑缺血症状,表现为反复发作的局灶性神经系统症状,包括偏身运动障碍、感

觉障碍、感觉运动障碍、视力改变和言语障碍等。头痛是烟雾病常见的症状,可作为首发症状,尤其是在儿童^[14];癫痫发作或智力低下也可能是儿童的首要症状^[13]。这与患儿“半天内反复无热惊厥 5 次”的首发症状相符,因此临床上以卒中形式起病、反复抽搐发作、脑室出血的儿童,均应考虑到 MMD 可能。MMD 患儿头颅 CT 及 MRI 检查可见脑梗死、脑出血,本例患儿头颅 MRI, DWI 序列双侧额叶、顶叶、放射冠、半卵圆中心、分水岭可见多发异常高信号,提示脑梗死,但这些影像学改变并不具备特异性。脑电图并非是诊断 MMD 的常规检查,但如果有再次募集等相对特异的脑电图改变,同时有典型的临床特征,也可高度怀疑,而痫性放电可能并非是 MMD 的特征性表现^[15],因此即使本例患儿脑电图可见痫性放电,也不能据此考虑 MMD。在日本最新发布的 MMD 诊断及治疗指南中,DSA 仍为诊断的 MMD 金标准,磁共振血管成像则作为诊断 MMD 的重要辅助检查。对于儿童 MMD 而言,其诊断标准较成人有所不同,如果一侧颈内动脉末端及其主要分支狭窄、闭塞,脑底可见异常血管网形成,而对侧颈内动脉末端狭窄即可确诊 MMD。本例患儿 DSA 可见大脑中动脉狭窄,周围多发侧支血管瘤形成,故可确诊 MMD。基因检测是诊断 MMD 及寻找病因的重要手段,同时有助于指导产前诊断。本例基因检测显示:患儿为 *RNF213* 基因 c. C12040T>C 的杂合子突变,其父亲和母亲在该位点均无变异,为新发突变。本次发现扩充了 MMD 的基因突变位点。

目前,尚无证据表明药物治疗能够延迟甚至逆转 MMD 的进展。当前针对 MMD 的药物治疗仅仅是通过发挥作用来针对其临床症状,包括缺血和出血抗凝血或止血作用。2012 年的日本指南建议使用抗血小板聚集药治疗缺血性 MMD,但仍存在出血风险。外科手术仍是治疗 MMD 的主要手段。临床证实外科血管重建术可有效预防缺血性 MMD 患者缺血性卒中的发生^[13],对于 MMD 出血患者,手术组和非手术组之间的差异有统计学意义^[16],对 MMD 患者的回顾分析认为外科血管重建术后 MMD 患者脑缺血或脑出血复发的可能性显著低于接受保守治疗患者^[17],因此患有缺血性或出血性 MMD 的患者应接受手术治疗^[16]。

MMD 是罕见病,全球范围内 MMD 的发病率较低,其中亚洲国家较高。MMD 是小儿和成人患者脑卒中的重要原因。为了避免出现严重神经系统症状,必须尽早对 MMD 进行确诊,以便快速进行治疗,并实现相对较好的中长期预后。手术仍然是 MMD 的重要治疗方法,但应根据每个患者的病情选择个性化的临床治疗策略。随着遗传学研究的不断增加,将来可能会开发新的 MMD 基因治疗方法。

参考文献:

[1] BAYRAM A K, YILMAZ E, PER H, et al. Familial Moyamoya

- disease in two Turkish siblings with same polymorphism in *RNF213* gene but different clinical features [J]. Childs Nerv Syst, 2016, 32(3): 569-573.
- [2] MORITO D, NISHIKAWA K, HOSEKI J, et al. Moyamoya disease-associated protein myosin/RNF213 is a novel AAA + ATPase, which dynamically changes its oligomeric state [J]. Scientific reports, 2014, 4: 4442. doi: 10.1038/srep04442.
- [3] IKEDA K, IWASAKI Y, KASHIHARA H, et al. Adult Moyamoya disease in the asymptomatic Japanese population [J]. J Clin Neurosci, 2006, 13(3): 334-338.
- [4] YOU C, MA J, LIU Y, et al. RNF213 polymorphism and Moyamoya disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Neurology India, 2013, 61(1): 35-39.
- [5] MA Y G, ZHANG Q, YU L EBAO, et al. Role of ring finger protein 213 in Moyamoya disease [J]. Chin Med J (Engl), 2016, 129(20): 2497-2501.
- [6] KAMIMURA T, OKAZAKI S, MORIMOTO T, et al. Prevalence of *RNF213* p. R4810K variant in early-onset stroke with intracranial arterial stenosis [J]. Stroke, 2019, 50(6): 1561-1563.
- [7] MIYATAKE S, MIYATAKE N, TOUHO H, et al. Homozygous c. 14576G>A variant of *RNF213* predicts early-onset and severe form of Moyamoya disease [J]. Neurology, 2012, 78(11): 803-810.
- [8] GE P, YE X, LIU X, et al. Association between p. R4810K variant and postoperative collateral formation in patients with Moyamoya disease [J]. Cerebrovasc Dis, 2019, 48(1-2): 77-84.
- [9] MORIMOTO T, ENMI J I, HATTORI Y, et al. Dysregulation of *RNF213* promotes cerebral hypoperfusion [J]. Sci Rep, 2018, 26, 8(1): 3607.
- [10] 周丽, 王乔树. 烟雾病遗传学研究[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2017, 17(12): 929-932.
- [11] LIU W, MORITO D, TAKASHIMA S, et al. Identification of *RNF213* as a susceptibility gene for Moyamoya disease and its possible role in vascular development [J]. PLoS One, 2011, 6(7): e22542.
- [12] HITOMI T, HABU T, KOBAYASHI H, et al. Downregulation of securin by the variant *RNF213* R4810K (rs112735431, G>A) reduces angiogenic activity of induced pluripotent stem cell-derived vascular endothelial cells from moyamoya patients [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 438(1): 13-19.
- [13] ZHANG H, ZHENG L, FENG L. Epidemiology, diagnosis and treatment of Moyamoya disease [J]. Exp Ther Med, 2019, 17(3): 1977-1984.
- [14] TOZZI E, ANTENUCCI A, DI LORETO S, et al. Moyamoya disease and headache: case report [J]. J Head Pain, 2015, 16(Suppl 1): A73.
- [15] 卢霞, 强峻, 夏晴, 等. 脑电图在烟雾病临床诊疗中的研究进展[J/OL]. 中华临床医师杂志(电子版), 2019, 13(8): 616-619.
- [16] UN L S, WAN O C, O-KI K, et al. Surgical treatment of adult Moyamoya disease [J]. Current treatment options in neurology, 2018, 20(7): 22.
- [17] DUAN L, BAO X Y, YANG W Z, et al. Moyamoya disease in China [J]. Stroke, 2012, 43(1): 56-60.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2019-12-18 修回日期:2020-03-27)