

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2023. 08. 010

· 论 著 ·

1 例儿童 Wolfram 综合征并新发现的 *WFS1* 基因突变位点分析

贾实磊, 陈仁典, 高晓洁, 陈冉冉, 倪芬芬, 南晓娟, 郭建群 (深圳市儿童医院, 广东深圳 518026)

[摘要]目的:分析儿童 Wolfram 综合征(WS)的基因型和临床特点。方法:回顾性总结分析 1 例 WS 患儿的临床资料及基因检测结果。结果:患儿,男,16 岁,2 岁时在当地医院诊断“1 型糖尿病”;8 岁时因“视力进行性下降”行双眼白内障针吸+人工晶体植入术;11 岁时诊断“尿崩症、神经源性膀胱、双侧输尿管扩张、肾积水”,予去氨加压片口服及间断导尿治疗,肾功能进行性恶化;15 岁时进入终末期肾病,接受血液透析治疗;16 岁时行异体肾移植,腹部输尿管造口排尿。现患儿经胰岛素泵给予门冬胰岛素控制血糖,醋酸去氨加压素片缓解多尿症状,他克莫司抗排斥治疗。基因检测显示,患儿 *WFS1* 基因纯合移码突变(c. 14delC),导致氨基酸移码 138 位后提前终止(p. T5Mfs * 138);父母验证为杂合突变。依据美国医学遗传学与基因组学学会(ACMG)指南,该突变为致病性突变,人类基因突变数据库(HGMD)未见报道,为新发现的突变位点。结论:WS 为多系统受损疾病,进展快,预后差,极易误诊、漏诊。基因检测是确诊 WS 的重要依据。对于<10 岁儿童发现有血糖异常伴视力或听力下降者应考虑此病并积极行基因筛查。本研究新发现 1 个 *WFS1* 基因纯合的移码突变位点,丰富了 *WFS1* 基因的突变谱。

[关键词] 基因突变; *WFS1* 基因; Wolfram 综合征

[中图分类号] R725. 9

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)08-0035-03

Novel Mutation of *WFS1* Gene in One Pediatric Case of Wolfram Syndrome

Jia Shilei, Chen Rendian, Gao Xiaojie, Chen Ranran, Ni Fenfen, Nan Xiaojuan, Guo Jianqun (Shenzhen Children's Hospital, Guangdong Shenzhen 518026, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the genotype and clinical manifestations of Wolfram syndrome (WS) in children. **Methods:** Clinical data and genetic test results of one child with WS were retrospectively analyzed. **Results:** Male, 16 years old, diagnosed with “type 1 diabetes mellitus” at the age of 2 years in the local hospital. At the age of 8 years, the child underwent cataract aspiration + intraocular lens implantation in both eyes due to “progressive vision loss”. At the age of 11 years, the child was diagnosed with “uroolithiasis, neurogenic bladder, bilateral ureteral dilatation, and hydronephrosis”, and was treated with oral desmopressin tablets and intermittent catheterization, with progressive deterioration of renal function. The child developed end-stage renal disease at the age of 15 years and received hemodialysis treatment. At the age of 16 years, the child underwent allogeneic renal transplant, along with ureterostomy for urination. Insulin aspartate was given by insulin pump to control blood glucose, desmopressin acetate tablets to relieve polyuria symptoms, and tacrolimus anti-rejection therapy. Genetic tests showed homozygous frameshift mutation (c. 14delC) in *WFS1* gene, resulting in early termination of amino acid frameshift after 138 position (p. T5Mfs * 138). The parents' tests showed a heterozygous mutation. The mutation was pathogenic according to the American College of Medical Genetics (ACMG) guidelines. The mutation had not yet been reported in the Human Gene Mutation Database (HGMD) and involved a novel mutation site. **Conclusion:** WS is a disease with multi-system injury, rapid progression and poor prognosis, and is highly liable to misdiagnosis and missed diagnosis. Genetic testing is an important basis for confirming a diagnosis of WS. For children under 10 years of age presenting with blood glucose abnormality and vision or hearing loss, possibility of this disease should be considered and genetic screening should be proactively performed. This paper reports the discovery of a novel homozygous frameshift mutation in the *WFS1* gene, and enriches the mutation spectrum of the *WFS1* gene.

[Keywords] gene mutation; *WFS1* gene; Wolfram syndrome

Wolfram 综合征(WS)又名 DIDMOAD 综合征[尿崩症(diabetes insipidus, DI)+糖尿病(diabetes mellitus, DM)+视神经萎缩(optic atrophy, OA)+耳聋(deafness, D)],属常染色体隐性遗传性神经变性疾病,1938 年由 Wolfram 首先报道,发病率约为 1/100 000^[1-2]。*WFS1* 基因突变导致其编码 wolframin 蛋白功能障碍或缺失是导致 WS 的最常见原因,占比约 90%;少部分患者是由铁硫簇结合结构域 2(CDGS iron sulfur domain 2, *CISD2*)突

变导致的 WS2 型^[1-2]。WS 对患儿及其家属来说是灾难性的,因此早期诊断并尽早干预以改善症状、预防并发症及通过遗传咨询降低后代的发病率非常必要。一般情况下,患儿在第 1 个 10 年相继出现糖尿病及视神经萎缩,两者是 WS 诊断的必备条件;在第 2 个 10 年,患者可陆续表现为尿崩症、神经性耳聋、神经性膀胱等其他神经系统症状^[2]。WS 预后不良,大多数患者死于严重的神经系统功能障碍。本文回顾分析 1 例 WS 患儿十几年

基金项目: 深圳市高水平医院建设专项经费资助项目,编号 SZGSP012。

作者简介: 贾实磊 (1982. 05-),男,硕士,副主任医师,主要从事儿童肾脏疾病研究,E-mail: shileijia2010@163.com。

通信作者: 高晓洁 (1966. 05-),女,博士,主任医师,主要从事儿童肾脏疾病研究,E-mail: gxj0824@hotmail.com。

的诊疗经历,并加以文献复习,旨在提高大众对 WS 的认识,减少误诊及漏诊。

1 病例资料

患儿,男,16 岁,因“多饮、多尿 14 年余,肾功能异常 5 年余”住院。2 岁时在当地医院诊断“1 型糖尿病”;8 岁时因“视力进行性下降”行双眼白内障针吸+人工晶体植入术;11 岁时诊断“尿崩症、神经源性膀胱、双侧输尿管扩张、肾积水”,予去氨加压片口服及间断导尿治疗,肾功能进行性恶化;15 岁时进入终末期肾病,接受血液透析治疗;16 岁时行异体肾移植,腹部输尿管造口排尿。遗传家谱调查:父母健康,非近亲结婚;姐姐,20 岁,健康;无糖尿病家族史。

入院查体:体温 36.5℃,脉搏 90 次/分,呼吸 20 次/分,血压 101/63 mm Hg,身高 145 cm,体质量 38 kg,腹围 70 cm,体质量指数(BMI)20.1 kg/m²。一般情况:身材矮小,全身无浮肿,甲状腺无肿大,心肺检查正常;腹部左侧见造漏口,排尿通畅;下腹部可见手术疤痕;阴茎长 3 cm,双侧睾丸容积 1 mL。实验室检查:餐前血糖 6.5 mmol/L,餐后血糖 8.9 mmol/L,糖化血红蛋白 6.2%,胰岛细胞抗体(ICA)阴性;谷氨酸脱氢酶自身抗体(GADA)阴性,性激素全套黄体生成素 0.3 mIU/mL,促卵泡生成素 0.6 mIU/mL,睾酮<20 ng/dL,游离睾酮 0.71 pg/mL,泌乳素 6.45 ng/mL,雄烯二酮 0.34 ng/mL,17-羟孕酮 1.07 nmol/L;尿相对密度 1.008~1.010,24 小时尿量 2 200~3 000 mL。眼底检查:双眼眼底视乳头苍白,双眼白内障术后人工晶体在位;视觉诱发电位(VEP)提示 P2 波振幅显著降低,提示双眼视神经萎缩。耳声发射提示双侧无感音性耳聋;骨龄 16 岁。泌尿系统核磁共振(2021 年 9 月,肾移植前 3 个月):双肾积水(中-重度),双侧输尿管迂曲扩张。膀胱 CT 示双侧肾盏、肾盂及输尿管明显扩张、积水,膀胱壁局部增厚不光滑,可见多个小囊状突起,符合神经源性膀胱表现。头颅核磁共振示脑萎缩。

基因检测:经医院伦理委员会审核、家长知情同意后,分别抽取患儿及父母外周血 2 mL,送北京金准基因科技有限责任公司检测。提取患儿 DNA,并扩增建立含目标基因的全外显子文库,利用液相捕获试剂盒捕获目标基因,然后高通量测序(平均深度≥200X),找出可能致病基因,用 Sanger 测序验证患儿父母相应的突变。结果显示,患儿 *WFS1* 基因纯合移码突变(c.14delC),导致氨基酸移码 138 位后提前终止(p.T5Mfs*138);父母验证为杂合突变。依据美国医学遗传学与基因组学学会(ACMG)指南,该突变为致病性突变,人类基因突变数据库(HGMD)未见报道,为新发现的突变位点。见图 1。

诊断:WS。WS 诊断需满足“2 项主要标准”或“1 项主要标准+2 项次要标准”。主要标准:(1)发生糖尿病时≤16 岁;(2)发生视神经萎缩时≤16 岁。次要标准:尿崩症、糖尿病、视神经萎缩、感音性耳聋、神经症状(共

济失调、癫痫、神经病、认知障碍)、肾功能异常、*WFS1* 基因突变、*CISD2* 基因突变、WS 家族史。本例患儿诊断 WS 明确。

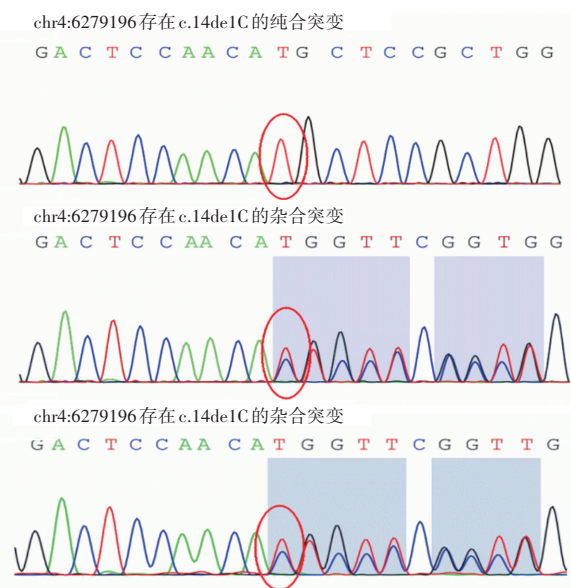


图 1 患儿 *WFS1* 基因突变位点验证

治疗及转归:患儿 15 岁时诊断慢性肾脏病 5 期,予血液透析治疗。透析 3 个月前行异体肾移植(2022 年 1 月,16 岁),腹部输尿管造口排尿。现患儿经胰岛素泵给予门冬胰岛素控制血糖,醋酸去氨加压素片(0.2 g, 3 次/日)缓解多尿症状,他克莫司(1 mg, 2 次/日)抗排斥治疗,正在随访观察中。

2 讨论

WS 是一种罕见的常染色体隐性遗传的神经退行性疾病,伴不完全外显,相关表现为非免疫性糖尿病、视神经萎缩、感音神经性听力损失、尿路异常和其他内分泌异常^[1-3]。目前 WS 预后不良,患者多死于严重的神经功能障碍,如脑干萎缩和器质性脑病所致的呼吸衰竭,中位死亡年龄 30 岁(20~49 岁)^[1]。WS 诊断共识^[1]指出,同时具有青春期起病的糖尿病及视神经萎缩,伴或不伴其他临床表现,即需考虑此病可能。糖尿病通常是 10 岁前出现的第一个症状,视神经萎缩出现的中位年龄为 11 岁。WS 相关的糖尿病与自身免疫性 1 型糖尿病有明显差异。WS 相关的糖尿病是由于胰腺 β 细胞功能和数量的丧失,而没有自身免疫过程的标志物^[4]。进行性视神经萎缩通常见于所有 WS 患者。糖尿病及视神经萎缩大多在 0~10 岁出现,而患者诊断年龄多在 11~20 岁(平均 17.5 岁),临床中 WS 诊断往往延迟。本例患儿以糖尿病为首发症状,早期误诊为 1 型糖尿病,曾反复发生低血糖,但无酮症酸中毒,胰岛素自身抗体阴性。8 岁时因视力进行性下降,行双眼白内障针吸+人工晶体植入术,最终确诊与视神经萎缩有关。WS 患儿约 70% 会发生以高频段为主的神经性耳聋,本例患儿至今各频段听力正常。尿路受累是 WS 患者的另一个严重并

发病,多达 90% 的患者在青春期被诊断为中枢性尿崩症^[5-6]。神经源性膀胱在 WS 患者中较常见,可引起膀胱输尿管反流、肾积水等尿路异常,严重者引起肾功能不全甚至肾衰竭^[7],可见此类患者肾功能衰竭主要是肾后性的,长期的高血糖进一步加剧了肾脏微血管病变导致肾小球进一步硬化。本例患儿 11 岁出现无法用糖尿病解释的多饮、多尿,神经源性膀胱,双侧输尿管扩张,肾积水,中枢性尿崩症,临床给予去氨加压素片口服及间断导尿治疗,后肾功能进行性恶化,15 岁时诊断慢性肾脏病 5 期,予血液透析治疗。16 岁行异体肾移植,腹部输尿管造口排尿。患儿在肾移植前才完善了全外显基因检查,结果显示,*WFS1* 基因纯合的移码突变(c. 14delC),导致氨基酸移码 138 位后提前终止(p. T5Mfs * 138);父母验证为杂合突变,为新的突变位点,丰富了 *WFS1* 基因的突变谱,至此诊断 WS 明确。临床上 WS 注意和 Alstrom 综合征及 Bardet-Biedl 综合征鉴别,Alstrom 综合征(BBS)婴儿期可见胰岛素抵抗、肥胖、原发性心脏病、视力下降、神经性耳聋等,胰岛素抵抗最终形成 2 型糖尿;BBS 是一种少见的常染色体隐性遗传病,多伴有多指或并指畸形,智力发育迟缓,这些在 WS 中没有。

WS 发病机制尚不明确,*WFS1* 基因位于第 4 号染色体的短臂(4p16.1),编码一种内质网跨膜蛋白 Wolfram,该蛋白在心脏、胰腺 β 细胞及脑组织,如海马体、杏仁核、旧皮质、嗅球中高表达,在细胞膜运输、分泌、加工或调节内质网 Ca^{2+} 稳态方面具有生理功能^[8-9]。*WFS1* 基因缺失会导致内质网 Ca^{2+} 稳态失衡,增强胰岛 β 细胞及神经元细胞中内质网应激水平,触发细胞凋亡信号通路,特别是胰岛 β 细胞的进行性破坏引起胰岛素分泌障碍,导致糖尿病^[10],*WFS1* 基因突变会表现出明显的临床异质性^[11]。*WFS1* 基因的纯合或复合杂合突变均可导致 WS,占比约 90%,少部分患者是 *CISD2* 突变导致的 WS2 型。WS2 型通常无尿崩症和精神疾病,其余临床表现相似。人类基因突变数据库迄今记录了 393 个 *WFS1* 突变^[12-13],这些发现对提供遗传咨询和探究基因型-表型相关性具有重要意义。文献^[14-15]报道,4-苯基丁酸酯和丙戊酸酯能降低内质网应激,减轻 WS 的内质网应激反应和细胞凋亡,有望成为治疗新靶点。本病例是 WS 的首次肾移植,目前移植肾工作良好,是否需要胰腺移植需进一步探讨。

WS 是一种罕见的遗传性疾病,为多系统受损疾病,呈进行性进展,预后差,极易误诊、漏诊,进行性不可逆性的各系统器官的并发症是导致患者死亡的主要原因。因此早期诊断并尽早干预以改善症状、预防并发症及通过遗传咨询降低后代的发病率非常必要。基因检测是确诊 WS 的重要依据,对于 <10 岁儿童发现有血糖异常并伴视力或听力下降者应该考虑此病并积极行基因筛查。本研究新发现 *WFS1* 基因纯合的移码突变,丰富了 *WFS1* 基因的突变谱。

参考文献:

- [1] 王丹丹, 吴继红. *WFS1* 相关 Wolfram 综合征 1 型的遗传学与临床最新进展[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2019, 19(3): 207-211.
- [2] TOPPINGS N B, MCMILLAN J M, AU P Y B, et al. Wolfram syndrome: a case report and review of clinical manifestations, genetics pathophysiology, and potential therapies [J]. Case reports in endocrinology, 2018; 1-8. doi: 10.1155/2018/9412676.
- [3] AGNIESZKA Z, MILJAN K, BEATA M, et al. Multiomic analysis on human cell model of wolfram syndrome reveals changes in mitochondrial morphology and function [J]. Cell communication & signaling, 2021, 19(1): 1-14.
- [4] 杜丹阳, 李素丽, 马艳荣, 等. Wolfram 综合征三例并文献复习[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(8): 824-827.
- [5] 陈豪, 陈捷灵, 陈如, 等. 以白内障首诊的 Wolfram 综合征 1 例[J]. 中华眼科杂志, 2019, 55(7): 541-542.
- [6] 李亚婷, 韩学尧, 纪立农. *WFS1* 相关糖尿病遗传和临床特征的 Meta 分析[J], 中国糖尿病杂志, 2022, 30(3): 165-173.
- [7] REN Z Y, YI J X, ZHONG M, et al. Unique three-site compound heterozygous mutation in the *WFS1* gene in Wolfram syndrome [J]. BMC endocrine disorders, 2021, 21(1): 1-10.
- [8] MARYAM S, AMIN T M, SOUDEH G F, et al. Clinical and genetic analysis of two Wolfram syndrome families with high occurrence of wolfram syndrome and diabetes type 2: a case report [J]. BMC medical genetics, 2020, 21(1): 1-8.
- [9] CHIARA L M, ALESSANDRA M, GIULIA A, et al. Calcium mishandling in absence of primary mitochondrial dysfunction drives cellular pathology in Wolfram syndrome [J]. Scientific reports, 2020, 10(1): 1-15.
- [10] LI M, WANG S, XU K, et al. Prevalence of a monogenic cause in Han Chinese diagnosed with type 1 diabetes, partly driven by nonsyndromic recessive *WFS1* mutations [J]. Diabetes, 2020, 69 (1): 121-126.
- [11] MAHA S, HUSEYIN D, ATILLAÇ, et al. Identification of three novel and one known mutation in the *WFS1* gene in four unrelated turkish families; the role of homozygosity mapping in the early diagnosis [J]. Journal of clinical research in pediatric endocrinology, 2021, 13(1): 34-43.
- [12] MASAFUMI K, MAIKO M, SHIN-YA N, et al. *WFS1* mutation screening in a large series of Japanese hearing loss patients: massively parallel DNA sequencing-based analysis [J]. PLoS One, 2018, 13(3): 1-19.
- [13] VIKAS B, JOHANN G, TIERNEY P, et al. Spectrum of mutations in monogenic diabetes genes identified from high-throughput DNA sequencing of 6888 individuals [J]. BMC Med, 2017, 15(1): 213.
- [14] KADRI S, TOOMAS J, KAIA G K, et al. Liraglutide, 7,8-DHF and their co-treatment prevents loss of vision and cognitive decline in a Wolfram syndrome rat model [J]. Scientific reports, 2021, 11(1): 1-14.
- [15] TOOMAS J, KADR S, REIMETS R, et al. Early intervention and lifelong treatment with GLP1 receptor agonist liraglutide in a Wolfram syndrome rat model with an emphasis on visual neurodegeneration, sensorineural hearing loss and diabetic phenotype [J]. Cells, 2021, 10(11): 3193.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2022-09-05 修回日期:2022-09-26)