

# 两例 Blau 综合征患者的临床表现及致病基因突变分析

杨友均 李诗雨 周 洋 刘 凡 丁 艳

[关键词] Blau 综合征;临床特点;NOD2 基因;分子检测

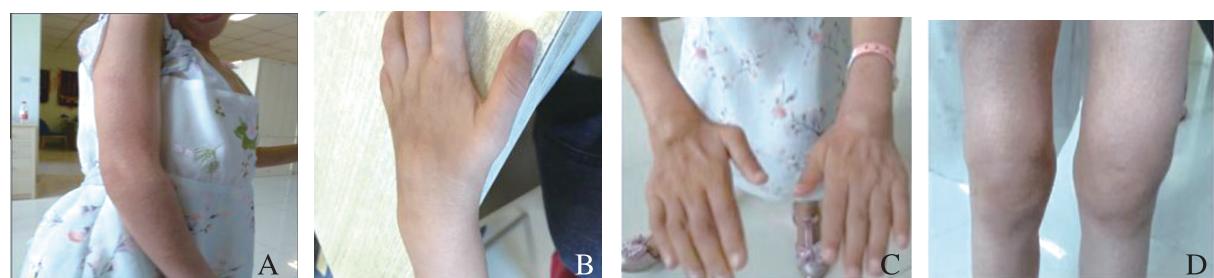
doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.12.027

## 1 病例资料

患者1,女性,4岁3个月,因“反复关节肿痛1年余”入院。患儿10月龄起出现全身红色皮疹,无瘙痒,外用药物治疗后可部分缓解,易反复,2岁半起逐渐出现双腕、双膝、双踝关节肿痛、活动受限;伴不规则发热,热峰为38.5℃,予布洛芬退热处理可降至正常。查体:体温36.7℃,心率103次/分,呼吸24次/分,血压92/58 mmHg(1 mmHg≈0.133 kPa),全身皮肤散在红色粟粒样皮疹,高出皮面,压之褪色,双腕、双膝及双踝关节明显肿胀,触之囊性感。见图1。辅助检查:白细胞计数9.85×10<sup>9</sup>/L,血红蛋白95 g/L,超敏C反应蛋白9.94 mg/L,红细胞沉降速率25 mm/h;类风湿因子阴性,抗核抗体阴性。磁共振:双膝关节、双踝关节以及左掌指关节绒毛结节性滑膜炎。见图2。眼部检查未见异常。父母非近亲,既往史、家族史无特殊。完善家系全外显基因检测:患儿NOD2基因(NM\_022162)存在c.1538T>C杂合突变导致该基因编码的蛋白513位由甲硫氨酸突变为苏氨酸(p.M513T),其父母未见异常。见图3。入院诊断:Blau综合征。给予强的松、甲氨蝶呤口服、肿瘤坏死因子-α拮抗剂皮下注射治疗,后强的松逐渐减停,继续甲氨蝶呤、肿瘤坏死因子-α拮抗剂维持治疗,病情控制良好。

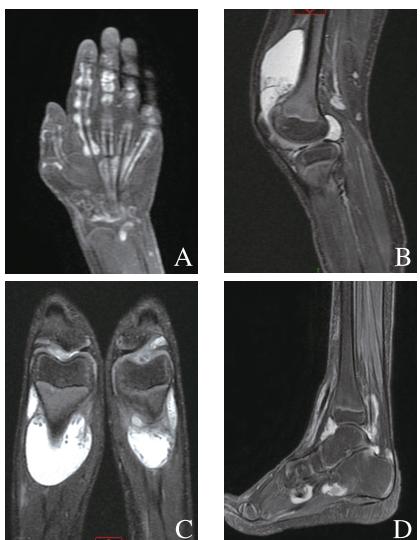
患者2,女性,7岁2个月,因“反复皮疹5年,多关节肿痛4

年”入院。5年前无明显诱因全身出现红色粟粒样皮疹,伴皮肤干燥,天凉皮疹减轻。4年前出现多关节肿胀,以双腕、双膝及双踝关节为主,无发热。查体:体温36.4℃,心率98次/分,呼吸21次/分,血压95/61 mmHg,全身可见红色皮疹;心肺腹查体无异常;双腕、双膝、双踝及双手指间关节有囊性肿胀,伴双膝关节压痛、双腕关节活动受限。见图1。辅检:白细胞计数9.17×10<sup>9</sup>/L,血红蛋白101 g/L。类风湿因子阴性。肿瘤坏死因子-α 87.3 pg/mL(较正常值升高)。眼部检查:双眼角膜下浑浊。磁共振:手关节绒毛结节性滑膜炎,双膝关节积液且周围肌肉软组织肿胀。见图4。其父亲幼时有类似症状,表型较轻。父母非近亲,既往史无特殊。完善家系全外显子基因检测:患儿NOD2基因存在c.1000C>T杂合突变,该变异使编码的334位氨基酸由精氨酸突变为色氨酸(p.R334W),患者突变遗传自有轻微表型的父亲。见图3。入院诊断为:Blau综合征。给予甲氨蝶呤口服、肿瘤坏死因子-α拮抗剂皮下注射治疗,病情控制良好。为验证患者2相应突变基因NOD2对基因功能的影响进行检测:取患者及健康对照儿童外周血RNA,体外反转录为cDNA,NOD2基因为目的基因,ACTIN为内参基因进行荧光定量PCR检测,分析患者NOD2及NF-κB通路相关基因表达水平。结果显示NF-κB通路相关基因NFKB1、BCL10、MALT1表达水平显著升高,NFKB2无差异。见图5。



注: A 为患者1手臂粟粒样皮疹,B 为患者1肿胀的(左)腕关节,C、D 为患者2肿胀的手关节及膝关节。

图1 患者1专科体检



注:A 为患者 1 手关节影像,B、C 为患者 1 膝关节影像,D 为患者 1 踝关节影像。

图 2 患者 1 手关节、膝关节及踝关节影像

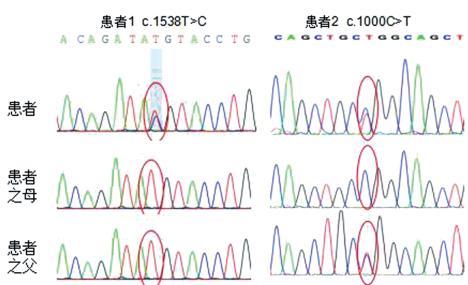
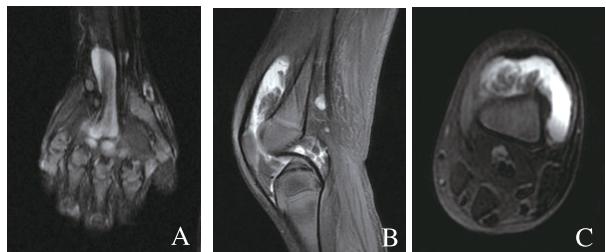


图 3 两例患者及其父母 NOD2 基因突变检测结果



注:A 为患者 2 手关节影像,B、C 为患者 2 膝关节影像。

图 4 患者 2 手关节及膝关节影像

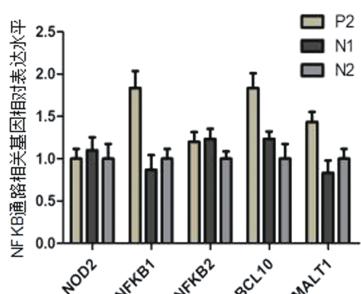


图 5 患者 2 外周血 NOD2 以及 NF-κB 信号通路相关基因表达分析

## 2 讨论

Blau 综合征 (Blau syndrome, BS) 是一种少见的常染色体显性遗传病, 多于婴儿期或儿童期起病, 典型的症状为慢性对称性关节炎、鳞屑样皮疹、葡萄膜炎三联征<sup>[1-2]</sup>, 此外还可出现间断发热、中枢神经系统损害、肝肾和肺部病变等系统损害, 其中皮肤受累多为首发症状, 多表现为斑丘疹, 后融合成片对称出现, 由于皮疹形态缺乏特异性, 且患儿多有关节肿胀表现, 因此就诊早期极易被误诊为幼年特发性关节炎 (juvenile idiopathic arthritis, JIA)<sup>[3]</sup>。本文中的病例 1 最初误诊为 JIA。BS 关节炎的特征包括肥厚性滑膜炎和腱鞘炎, 急性期表现为特征性“囊样”增生, 该囊肿疼痛不明显, 局部皮温不高、质软、可活动, 可对称性累及大小关节, 但一般不累及中轴关节及颞下颌关节<sup>[4]</sup>, 而 JIA 的关节病变表现为关节肿痛及活动受限, 影像学上以关节积液、滑膜增厚及骨质破坏、关节腔狭窄为特征, 缺乏特征性“囊样”增生, 此有助于早期疑诊 BS, 但确诊需要基因检测。目前认为 BS 眼部受累与预后相关, 其特征是眼痛、视力模糊和畏光等为主要表现的葡萄膜炎, 多为双侧, 易反复发作, 严重者可导致青光眼、白内障、周围虹膜粘连、眼压增高等<sup>[5]</sup>。本文报道的 2 例患者起病年龄小, 以皮肤病变为首发症状, 后出现典型的关节炎囊状表现, 病例 1 早期诊断为 JIA, 后因反复皮疹、关节囊样肿胀更为明显而疑诊 BS 通过进一步完善基因检测明确诊断。病例 2 早期因明显皮疹在当地医院诊断为“湿疹”予外用药物治疗, 后逐渐出现对称性关节囊样肿胀, 来本院就诊时由于对病例 1 诊治的经验积累, 医生对 BS 的认识加深, 临床考虑 BS 可能性大, 及时基因检测即确诊。

NOD2 基因定位于染色体 16q21 区域<sup>[6]</sup>, 且多位于 NACHT 区, 一般认为该区域突变是一种功能获得性突变, 会导致 NOD2 蛋白持续活化, 从而激活下游信号通路, 释放炎性因子<sup>[7]</sup>。本研究检测了患者外周血中 NFKB1, BCL10 及 MALT1 转录水平, 发现与正常对照组比较, 患者上述基因的表达水平均升高, 提示存在 NF-κB 信号通路激活, 病例 2 血清中 TNF-α 水平显著升高也证实了这一点。文献<sup>[8]</sup> 报道, BS 患者中约 90% 以上 NOD2 基因为错义突变, 也有剪切、缺失及插入突变等报道。本文报道的 2 例患者 NOD2 基因均为错义突变, 病例 2 基因突变来源于父亲, 但父亲表型轻微, 可能与环境、其他修饰基因对致病基因影响、蛋白表达翻译等环节异常有关。

BS 尚无特异的治疗药物, 目前主要采用非甾体抗炎药联合糖皮质激素缓解关节、眼部症状, 对于病情迁延、反复以及器官损害严重的患儿, 需加免疫抑制剂治疗。此外生物制剂能快速缓解病情, 尤其合并葡萄膜炎时, 临床常用肿瘤坏死因子 - α 拮抗剂治疗。通过早期规范治疗可缓解大部分患儿的临床症状, 提高生活质量, 明显降低致残率。

综上所述, 对早期出现皮疹、多关节囊样肿胀、葡萄膜炎的患儿注意警惕是否为 BLAU 综合征, 及时基因检测早期确诊, 尽早治疗, 改善预后。

# Erdheim – Chester 病影像诊断 ——2022 年读片窗(12)

陈其春 王龙胜 赵 红 吴旱秋

[关键词] Erdheim – Chester 病; 影像诊断; 组织细胞增生症

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.12.028

## 1 病史摘要

患者,女性,58岁,左下肢疼痛伴活动受限2月余。一年前无明显诱因下发现左下肢肿物,当时无疼痛及活动受限等不适。近两月,自觉左下肢活动后疼痛明显,伴轻微活动受限,休息时疼痛可缓解。病程中,患者无发热、胸闷心慌等不适。体格检查:体温36.5℃、脉搏75次/分、呼吸20次/分、右上肢血压174/82 mmHg(1 mmHg≈0.133 kPa),左上肢血压108/80 mmHg。神清,精神一般,左小腿可触及一质韧包块,左大腿及小腿多处压痛阳性,活动稍受限,双下肢末梢血运良好。实验室检查:凝血酶原活动度128.6%↑,纤维蛋白原6.81 g/L↑,血浆D-二聚体0.85 μg/mL↑。碱性磷酸酶220 U/L↑,前白蛋白172 mg/L↓,总蛋白62.7 g/L↓,白蛋白/球蛋白比值0.9↓,尿素氮2.08 mmol/L↓,乳酸脱氢酶266 U/L↑,C-反应蛋白40.5 mg/L↑。乙肝病毒e抗体阳性(+)↑,乙肝病毒核心抗体阳性(+)↑。中性粒细胞百分数77.2%↑,淋巴细胞百分数14.0%↓,网织

红细胞百分数1.88%↑,中性粒细胞绝对值 $7.27 \times 10^9/L$ ↑,单核细胞绝对值 $0.73 \times 10^9/L$ ↑,红细胞沉降率57 mm/h↑。免疫球蛋白(IgM, IgG)(1-4)检测IgG 23.980 g/L↑,ANA谱15项均(-)。

## 2 影像检查所见

左下肢X线平片示:左股骨中远段及胫骨弥漫性不均匀骨质破坏,髓腔可见多发点片状低密度影,骨皮质密度减低,左胫骨近段骨皮质中断伴骨痴形成,未见软组织肿块影(见图1)。骨盆及左下肢全长CT平扫+三维示:双侧髂骨、左股骨中远段及胫骨弥漫多灶性点片状低密度骨破坏区,破坏区边缘可见不规则硬化边,边界清,骨皮质变薄,局部皮质可见小虫噬样破坏,无软组织肿块及骨膜反应,左胫骨中上段骨质中断伴骨痴形成(病理性骨折)。见图2。另髌骨左侧可见增生硬化。双下肢MRI平扫示:双侧股骨中远段及胫骨见对称性多灶性分布的大片状长T<sub>1</sub>、稍长T<sub>2</sub>信号(见图3、4),T<sub>2</sub>WI信号不均匀,破

作者单位: 230601 安徽合肥 安徽医科大学第二附属医院放射科

## 参考文献

- [1] LI C, ZHANG J, LI S, et al. Gene mutations and clinical phenotypes in Chinese children with Blau syndrome[J]. Sci China Life Sci, 2017, 60(7):758–762.
- [2] PARACKOVA Z, BLOOMFIELD M, VRABCOVA P, et al. Mutual alteration of NOD2 – associated Blau syndrome and IFNγR1 deficiency[J]. J Clin Immunol, 2020, 40(1):165–178.
- [3] DHONDT V, HOFMAN S, DAHAN K, et al. Leg ulcers: a new symptom of Blau syndrome? [J]. Eur J Dermatol, 2008, 18(6):635–637.
- [4] ROSECD, PANS S, CASTEELS, et al. Blau syndrome: cross – sectional date from a multicentre study of clinical, radiological and functional outcomes[J]. Rheumatology (Oxford), 2015, 54(6):1008–1016.
- [5] CARRENO E, GULY C M, CHILOV M, et al. Optic nerve and retinal features in uveitis associated with juvenile systemic granulomatous disease(Blau syndrome)[J]. Acta Ophthalmol, 2015, 93(3):253–257.
- [6] YAO Q, LI E, SHEN B. Autoinflammatory disease with focus on NOD2 – associated disease in the era of genomic medicine[J]. Autoimmunity, 2019, 52(2):48–56.
- [7] BOYLE J P, PARKHOUSE R, MONIE T P. Insights into the molecular basis of the NOD2 signalling pathway[J]. Open Biol, 2014, 4(12):1401.
- [8] KULLBERG B J, FERWERDA G, DE JONG DJ, et al. Crohn's disease patients homozygous for the 3020insC NOD2 mutation have a defective NOD2/TLR4 cross – tolerance to intestinal stimuli[J]. Immunology, 2008, 123(4):600–605.

(2022-03-15 收稿)

(本文编校:崔月婷,张迪)