



DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2021.190322

<http://xbyxb.csu.edu.cn/xbwk/fileup/PDF/202101108.pdf>

SNX10基因突变致婴儿恶性石骨症1例并文献复习

周婷, 曾彩霞, 席琼, 杨作成

(中南大学湘雅三医院儿科, 长沙 410013)

[摘要] 中南大学湘雅三医院儿科收治1例SNX10基因突变致婴儿恶性石骨症(infantile malignant osteopetrosis, IMO)患儿。该患儿临床表现为贫血、肝脾肿大、生长发育迟缓, X线检查提示全身骨密度广泛增高, 临床诊断为IMO。基因测序为SNX10基因c.61C>T纯合突变。通过对国内外相关文献进行复习, 发现贫血、视听力障碍、肝脾肿大是IMO的主要临床症状, SNX10基因突变是导致IMO的罕见原因, 造血干细胞移植是其有效的治疗手段。

[关键词] 婴儿恶性石骨症; SNX10; 造血干细胞移植

SNX10 gene mutation in infantile malignant osteopetrosis: A case report and literature review

ZHOU Ting, ZENG Caixia, XI Qiong, YANG Zuocheng

(Department of Pediatrics, Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China)

ABSTRACT

A case of SNX10 gene mutation in a patient with infantile malignant osteopetrosis (IMO) was admitted to Department of Pediatrics, Third Xiangya Hospital, Central South University. The patient had the symptom of anemia, hepatosplenomegaly and growth retardation. The X-ray examination suggested extensive increase of bone density throughout the body, which was clinically diagnosed as IMO. The homozygous mutation of SNX10 gene c.61C>T was found via gene sequencing. We reviewed the relevant literatures and found that anemia, visual and hearing impairment, hepatosplenomegaly are the main clinical symptoms of IMO, SNX10 gene mutation is a rare cause of IMO, and hematopoietic stem cell transplantation is an effective treatment.

KEY WORDS

infantile malignant osteopetrosis; SNX10; hematopoietic stem cell transplantation

收稿日期(Date of reception): 2019-04-22

第一作者(First author): 周婷, Email: 603313577@qq.com, ORCID: 0000-0001-7847-0692

通信作者(Corresponding author): 杨作成, Email: yang_zcr@126.com, ORCID: 0000-0003-0088-7564

基金项目(Foundation item): 中南大学湘雅三医院“新湘雅人才工程”项目(20150312)。This work was supported by “New Xiangya Talent Project” of the Third Xiangya Hospital of Central South University, China (20150312).

石骨症(osteopetrosis)是一种罕见的由破骨细胞产生障碍或功能缺陷导致的遗传代谢性骨病, 该病由Albers-Schonberg于1904年首次报道, 故又称Albers-Schonberg氏病^[1]。根据遗传方式可分为常染色体隐性遗传石骨症 (autosomal recessive osteopetrosis, ARO)、常染色体显性遗传石骨症及X连锁遗传骨硬化症。婴儿恶性石骨症(infantile malignant osteopetrosis, IMO)是ARO中最严重的一种类型, 由SNX10 (sorting nexin 10)、TCIRG1、CLCN7、OSTMI等多种基因突变所致。IMO的临床特征为婴幼儿时期发病, 进展快、存活率低, 表现为广泛的骨质硬化及一系列严重症状。笔者报告1例SNX10基因突变所致IMO的临床资料并复习相关文献, 以期提高临床工作者对该病的认识和诊断及治疗。

1 病例资料

患儿, 女, 6月龄, 因“发热4 d, 咳嗽2 d”于2017年3月27日收入中南大学湘雅三医院(以下简称我院)。患儿于2017年3月23日开始出现发热, 具体体温未测, 未予特殊处理。3月25日出现阵发性咳嗽, 体温达39℃, 在当地诊所予口服“氨酚黄那敏”及中药(具体不详)治疗, 症状未缓解, 于3月27日就诊于我院。患儿系第2胎第2产, 孕35周, 出生体重2.1 kg, 出生时无窒息, 生后有“肺炎、血小板减少、巨细胞病毒感染”病史。患儿父母体健, 为近亲结婚, 兄体健, 其祖父与母亲的外祖父是亲兄弟, 家系谱见图1。

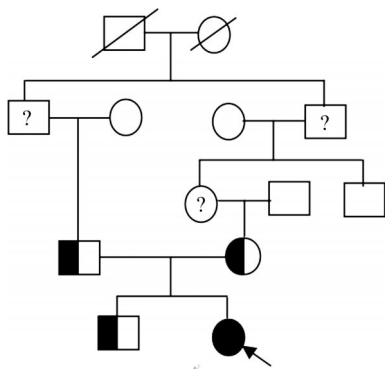


图1 SNX10基因c.61C>T突变家系图

Figure 1 SNX10 gene c.61C>T mutation family diagram

The patient is indicated by black arrow.

体格检查: 体温37.3℃, 脉搏134 min⁻¹, 呼吸频率40 min⁻¹, 体重6.0 kg, 头围41.5 cm, 身长61.0 cm。发育落后, 方颅, 前囟3.0 cm×3.0 cm, 张力不高。

双肺呼吸音粗, 未闻及干湿啰音。心率134 min⁻¹, 心律齐整, 心音强, 无杂音。腹软, 肝右肋下4.0 cm, 脾左肋下1.5 cm, 质地中等, 边缘锐。脊柱、四肢无畸形。竖头稳, 尚不能翻身, 不会伸手取物, 不能独坐。

实验室检查: 血常规示血红蛋白81 g/L, 平均红细胞体积80 fL, 平均红细胞血红蛋白含量25.9 pg, 平均血红蛋白质量-体积浓度324 g/L, 白细胞10.9×10⁹/L, 中性粒细胞比例0.657, 淋巴细胞比例0.267, 血小板401×10⁹/L。C反应蛋白104.39 mg/L。肝功能检查示谷丙转氨酶190 U/L, 谷草转氨酶133 U/L, 余无异常。肾功能、血电解质、血降钙素原、心肌酶谱、25(OH)D₃、骨碱性磷酸酶等均在正常范围。血培养、血巨细胞病毒(CMV)-DNA等均阴性。

影像学检查: 胸部X线片示双下肺散见斑点状阴影; 双侧肋骨普遍稍增宽、骨密度增高, 椎体及肩关节骨密度亦见广泛增高。头颅、胸腰部X线片示颅骨、脊柱、胸骨及双侧肋骨、肱骨、尺桡骨、股骨、骨盆骨密度均广泛增高, 以髓腔密度增高为著, 胸、腰椎椎体呈“三明治”样改变(图2)。

52项神经运动检查: 大运动发育落后, 约3月龄水平。眼底检查: 右侧视乳头C/D增大, 双眼视网膜继发性改变。脑干听觉诱发电位: 双耳80 dB诱出I、III、V波, 右耳III、V波潜伏期延长, 双耳I~V波峰, 间期无明显延长, 左耳阈值为20 dB, 右耳阈值为30 dB。

石骨症相关基因检测及验证: 1)提取患儿的DNA。2)采用Agilent Sure Select XT Human All Exon V6 library目标序列富集试剂盒(美国Agilent公司)构建测序文库, 包括gDNA超声破碎、末端修复、接头连接、PCR扩增和文库质检。3)捕获目标区域, 包括文库杂交、洗涤、PCR和质检。4)利用Illumina HiSeq 2000测序平台对目标基因进行全外显子测序。5)对目标基因序列进行单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)分析, 与人类SNP数据库专业版(HGMD Pro)、PubMed及千人基因组(1 000 Genomes)数据库、dbSNP(database of SNP)比对。6)根据美国医学遗传学与基因组学学会(ACMG)、联合分子病理学会(AMP)和美国病理学家协会(CAP)于2015年发表的基因变异解读标准和指南^[2]对其进行变异分级评分, 共分为致病(pathogenic)、可能致病(likely pathogenic)、意义不确定(uncertain significance)、可能良性(likely benign)、良性(benign)5个级别。应用SIFT、PolyPhen2、Mutation Taster软件进行功能预测, 以确定所发现的突变为致病突变, 排除基因多态性。7)若为已知突变

或已排除基因多态性的新突变, 则对其父母及其他家系成员进行目标位点的 Sanger 测序, 测序结果与基因库的相应基因参考序列进行比对, 进一步确认核苷酸变异信息。通过上述方法测得患儿系 SNX10 基因 c.61C>T 位点纯合突变(图3)。该突变导致编码第 21 号氨基酸 Gln 的密码子变为终止密码子 (p.Gln21Ter), 使肽链合成提前终止, 进而导致蛋白质功能改变。在人类基因突变数据库专业版(HGMD Pro)、PubMed、1 000 Genomes 数据库、dbSNP 中, 尚无此突变位点及相应 SNP 报道, 为国内外未报道的新发突变。该变异在人群中发生的频率极低, 不属于基因多态性。使用序列比对程序在不同物种中

进行多序列比对, 无法预测其蛋白质功能的损伤程度。与此同时, 应用 SIFT、PolyPhen2、Mutation Taster 软件对其进行功能预测, 均显示具有潜在的致病性。最后验证其父亲、母亲、哥哥均为 c.61C>T 位点杂合突变。结合本例患儿临床表现、实验室检查以及既往有血小板减少病史, 基因检测发现 SNX10 基因纯合突变, 可明确诊断为 IMO。予抗感染、雾化吸入及纠正贫血等对症支持治疗后, 患儿病情稳定后出院。该患儿住院期间未行造血干细胞移植, 出院后 1 年失访, 无法知晓其是否存活及后续治疗情况。



图2 患儿骨骼X线片

Figure 2 X-ray film of child's skeleton

A: An extensive increase in bone density in the sternum and bilateral ribs. B: The density of spinal medullary cavity increases significantly, and the thoracic and lumbar vertebrae shows sandwich changes. C: Cranial density increases.

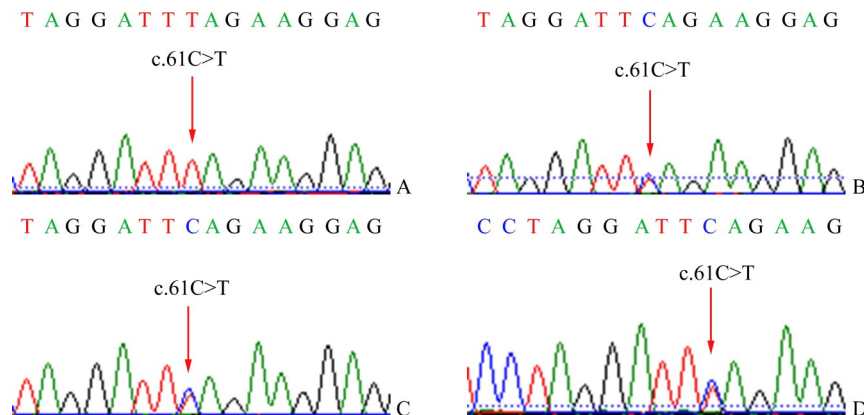


图3 SNX10基因测序图

Figure 3 SNX10 gene sequencing diagram

A: Child with c.61C>T homozygous mutation; B: Child's father with c.61C>T heterozygous mutation; C: Child's mother with c.61C>T heterozygous mutation; D: Child's brother with c.61C>T heterozygous mutation.

2 讨论

IMO在婴幼儿时期发病,有明显的血液系统、神经系统及骨骼系统症状,包括不同程度的贫血、肝脾肿大、身材矮小、巨头畸形、脑积水、视觉听力减退或丧失等^[3]。若未能及时治疗,大部分患儿在10岁以前死于骨衰竭、肺炎、严重贫血或败血症^[4]。其中巨头畸形和前额隆起一般在出生后1年内出现,具有特征性面容。通过临床表现、实验室检查及影像学特点诊断本病并不难,但发现此病时,患儿往往有多个系统损害,因而早诊断、早治疗能改善其预后及生命质量。

本例患儿由于SNX10基因中c.61C>T位点发生纯合突变,导致蛋白质功能改变,从而干扰细胞中褶皱边缘的形成和使破骨细胞功能失调^[5-7]、骨密度增加,引发一系列后续症状。本例患儿的父母及兄均为杂合突变,与常染色体隐性遗传方式相符合。ARO相关基因的检测始于2000年,现已报道12种与此病相关的基因(TCIRG1、CLCN7、OSTMI、RANK、RANKL、SNX10、ITGB3、CAII、PLEKHM1、CTSK、IKBKG、LRP5)突变,其中TCIRG1、CLCN7、OSTMI、RANK、RANKL、SNX10突变主要与IMO相关,以TCIRG1突变最为常见^[8-9],但仍有将近30%的突变类型尚未明确^[10]。除了TNFSF11和TNFRSF11A依赖型ARO等会导致破骨细胞数量减少的类型属于破骨细胞缺乏型,其余均是非破骨细胞缺乏型。Aker等^[6]于2012年首次报道SNX10基因参与人ARO的发病,之后国外也有多例报道,但SNX10基因突变致ARO罕见,仅4%的ARO患者由SNX10基因突变引起^[10]。

经检索,至2020年12月国内尚未见相关SNX10基因突变的报道,国外有6篇^[6, 11-15]相关报道,共报道34例。其起病年龄大小不一,多数发生于婴幼儿早期,最小的1例出生时因肝脾肿大、视力减退、巨头畸形而被发现。34例患者的典型表现为:贫血(32例)、视力受损或失明(31例)、肝脾肿大(20例)、巨头畸形/前额隆起(17个)、呼吸道症状(13例)、骨折(12例)、听力下降/耳聋(9例)、耳道/颌骨坏死(8例)。其余表现有脑积水、生长发育迟缓、血小板下降、面神经损害。在34例患者中,行异基因造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)16例,存活12例;移植相关并发症死亡2例,器官衰竭、肺出血死亡2例。共存活21例(存活最长的至47岁)、死亡12例、失访1例。在未移植的9例存活患者中,2例行脑室-腹腔分流术,1例行脾切除。未移植的存活患儿视力低下,逐渐进展为失明,需反

复输血,易发生骨折,生活质量低下。34例SNX10突变患儿基因检测的结果显示纯合突变33例、杂合突变1例。目前已知的纯合突变有c.212+1G>T、c.95A>C(p. Tyr32Ser)、c.152G>A(p. Arg51Pro)、c.46C>T(p. Arg16X)、c.311+1G>T、c.87C>A(p.Tyr29X)、c.111+5G>C、c.43delG 8种,其中前3种较常见;杂合突变有c.47G>T(p.Arg16Leu)和c.184C>T(p.Gln62X) 2种。10种突变中错义突变3种,为p. Tyr32Ser、p. Arg16Leu和p.Arg51Pro;无义突变3种,为p.Arg16X、p.Gln62X和p.Tyr29X;剪切缺陷4种,为c.212+1G>T、c.111+5G>C、c.311+1G>T、c.43delG。基因检测发现本例患儿为SNX10基因c.61C>T(p.Gln21Ter)纯合突变,且为无义突变,父母均为杂合突变。通过查阅人类基因突变数据库及回顾文献获知c.61C>T为新发现的致病性突变,且患儿起病早(6月龄),经对症治疗后病情好转,符合SNX10基因突变表型特点。

对于IMO国内外目前尚无特异性治疗手段,以抗感染、输血等对症支持治疗为主,但可通过HSCT获得较好预后。秦茂权等^[16]最早报道移植成功病例,证实了HSCT治疗IMO可获得血液学缓解。HSCT是目前国外应用最广泛的治疗方法,也是预防和逆转骨密度增高的唯一治疗方法。然而,由于HSCT不能改善已经存在的神经后遗症,故移植应尽早进行。然而,国内很少有能够实施HSCT的医院。对移植后的追踪随访发现:移植后3个月骨密度减低,1年后骨重塑完成;IMO患儿移植后可出现高钙血症,且移植时年龄越大,高钙血症发生率越高亦越严重;移植后5年7%的患儿视力有恢复,且越早干预对视力影响越小^[17-20]。对于反复生育IMO患儿的家庭,可以进行胚胎植入前遗传学诊断,在一定程度上克服孕早期或孕中期产前诊断的局限性,能对IMO患儿进行早发现、早诊断,避免患儿出生^[21-22]。

综上所述,通过对1例IMO患儿及家庭成员的基因进行突变分析及复习相关文献,我们发现患儿SNX10基因存在c.61C>T(p.Gln21Ter)纯合突变,为新发现的致病性突变;贫血、视觉听力障碍、肝脾肿大是本病的主要临床症状;骨髓移植是目前根治IMO的唯一方法,可减少病死率及眼部并发症;胚胎植入前遗传学诊断可有效避免患儿的出生。

利益冲突声明:作者声称无任何利益冲突。

参考文献

- [1] Albers-Schonberg H. Rontgenbilder einer seltenen knochenerkrankung [J]. Munchener Med Wochenschr, 1904, 2(51): 365.
- [2] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for

- the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. *Genet Med*, 2015, 17(5): 405-424.
- [3] 杨婵, 杨媪妃, 谢春光. 石骨症研究进展[J]. *新医学*, 2016, 47(5): 286-289.
YANG Chan, YANG Qiangfei, XIE Chunguang. Research progress on osteopetrosis[J]. *Journal of New Medicine*, 2016, 47(5): 286-289.
- [4] 王洁琪, 张大明, 郑美华, 等. 恶性婴儿型石骨症伴下颌骨髓炎1例报告及文献复习[J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2014, 12(6): 573-576.
WANG Jieqi, ZHANG Daming, ZHENG Meihua, et al. Osteomyelitis of the mandible associated with malignant infantile osteopetrosis: a case report and literature review[J]. *China Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2014, 12(6): 573-576.
- [5] Xu MJ, Stattin EL, Murphy M, et al. Generation of induced pluripotent stem cells (ARO-iPSC1-11) from a patient with autosomal recessive osteopetrosis harboring the c.212+1G>T mutation in SNX10 gene[J]. *Stem Cell Res*, 2017, 24: 51-54.
- [6] Aker M, Rouvinski A, Hashavia S, et al. An SNX10 mutation causes malignant osteopetrosis of infancy[J]. *J Med Genet*, 2012, 49(4): 221-226.
- [7] Ye L, Morse LR, Battagliano RA. Snx10: a newly identified locus associated with human osteopetrosis[J]. *IBMS Bonekey*, 2013, 2013(10): 421.
- [8] 刘尊杰, 刘巍巍, 马建荣, 等. TCIRG1 基因突变致兄妹婴儿恶性石骨症暨文献复习[J]. *中国新生儿科杂志*, 2016, 31(3): 173-177.
LIU Zunjie, LIU Weiwei, MA Jianrong, et al. A case study of TCIRG1 gene mutation in twin brother and sister with infantile malignant osteopetrosis and literature review[J]. *Chinese Journal of Neonatology*, 2016, 31(3): 173-177.
- [9] Del Fattore A, Cappariello A, Teti A. Genetics, pathogenesis and complications of osteopetrosis[J]. *Bone*, 2008, 42(1): 19-29.
- [10] 曾艳, 张建军, 张霖. 石骨症相关基因检测与产前诊断的研究进展[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2016, 24(3): 8-9.
ZENG Yan, ZHANG Jianjun, ZHANG Lin. Genetics and prenatal diagnosis of osteopetrosis[J]. *Chinese Journal of Birth Health & Heredity*, 2016, 24(3): 8-9.
- [11] Palagano E, Menale C, Sobacchi C, et al. Genetics of osteopetrosis[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2018, 16(1): 13-25.
- [12] Stattin EL, Henning P, Klar J, et al. SNX10 gene mutation leading to osteopetrosis with dysfunctional osteoclasts[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3012.
- [13] Mégarbané A, Pangrazio A, Villa A, et al. Homozygous stop mutation in the SNX10 gene in a consanguineous Iraqi boy with osteopetrosis and corpus callosum hypoplasia[J]. *Eur J Med Genet*, 2013, 56(1): 32-35.
- [14] Amirfiroozy A, Hamidieh AA, Golchereh Z, et al. A novel mutation in SNX10 gene causes malignant infantile osteopetrosis[J]. *Avicenna J Med Biotechnol*, 2017, 9(4): 205-208.
- [15] Stepensky P, Grisariu S, Avni B, et al. Stem cell transplantation for osteopetrosis in patients beyond the age of 5 years[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(6): 862-868.
- [16] 秦茂权, 吴敏媛, 王彬, 等. CD34⁺细胞分选的血缘相关供者造血干细胞移植成功治疗儿童石骨症1例[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2007, 12(4): 150-152.
QIN Maoquan, WU Minyuan, WANG Bin, et al. Transplantation of highly purified CD34⁺ hematologic peripheral stem cells from unrelated donor in the treatment of a child with osteopetrosis[J]. *Journal of China Pediatric Blood and Cancer*, 2007, 12(4): 150-152.
- [17] 朱光华, 秦茂权, 王彬, 等. 异基因造血干细胞移植治疗婴儿恶性石骨症[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(11): 807-812.
ZHU Guanghua, QIN Maoquan, WANG Bin, et al. Allogeneic stem cell transplantation for 8 patients with malignant infantile osteopetrosis in China[J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2012, 50(11): 807-812.
- [18] Driessen GJ, Gerritsen EJ, Fischer A, et al. Long-term outcome of haematopoietic stem cell transplantation in autosomal recessive osteopetrosis: an EBMT report[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 32(7): 657-663.
- [19] 曹文红, 于刚, 秦茂权, 等. 恶性婴儿型石骨症造血干细胞移植前后的视功能变化[J]. *中华眼科杂志*, 2013, 49(6): 541-546.
CAO Wenhong, YU Gang, QIN Maoquan, et al. Visual function of seven children with malignant osteopetrosis after hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Chinese Journal of Ophthalmology*, 2013, 49(6): 541-546.
- [20] Cao WH, Wei WB, Yu G, et al. Comparison of optic canal diameter in children with malignant infantile osteopetrosis and normal children and the effects of hematopoietic stem cell transplantation on the optic canal diameter[J]. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2019, 56(1): 35-42.
- [21] 欧明林, 薛雯, 邹同祥, 等. 应用全外显子组测序技术筛查罕见石骨症致病基因[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(1): 10-13.
OU Minglin, XUE Wen, ZOU Tongxiang, et al. Application of whole exome sequencing technique for the pathogenic gene screening of rare osteopetrosis[J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2018, 39(1): 10-13.
- [22] 袁萍, 曾艳红, 郑灵燕, 等. 一个婴儿恶性石骨症家系的植入前遗传学诊断[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2015, 32(3): 307-311.
YUAN Ping, ZENG Yanhong, ZHENG Lingyan, et al. Preimplantation genetic diagnosis of infantile malignant osteopetrosis in a Chinese family[J]. *Chinese Journal of Medical Genetics*, 2015, 32(3): 307-311.

(本文编辑 彭敏宁)

本文引用: 周婷, 曾彩霞, 席琼, 杨作成. SNX10 基因突变致婴儿恶性石骨症 1 例并文献复习[J]. 中南大学学报(医学版), 2021, 46(1): 108-112. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2021.190322

Cite this article as: ZHOU Ting, ZENG Caixia, XI Qiong, YANG Zuoqiang. SNX10 gene mutation in infantile malignant osteopetrosis: A case report and literature review[J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2021, 46(1): 108-112. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2021.190322