

论著·临床研究

EIF2AK3 基因相关 Wolcott-Rallison 综合征 1 例并文献复习

张惠洁² 王世彪¹ 郭晓峰¹ 翁斌² 林玲² 郝燕³

(1. 福建医科大学附属福建省妇幼保健院儿童重症医学科, 福建 福州 350001;
2. 福建医科大学附属福建省妇幼保健院儿科, 福建 福州 350001;
3. 华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科, 湖北 武汉 430030)

[摘要] 患儿, 女, 1个月29d。因抽搐6d、发现血糖增高5d入院。血糖波动于正常或增高, 糖化血红蛋白因过高无法检测, 尿糖+~++++, 空腹C肽0.19 ng/mL, 胰岛素11.68 μIU/mL。遗传性内分泌疾病基因Panel(检测基因412个, 包含已知糖尿病相关基因49个)高通量测序发现患儿EIF2AK3基因存在新发c.2731_2732delAG和c.2980G>A复合杂合突变, 均位于基因的激酶结构域。该患儿被确诊为Wolcott-Rallison综合征(WRS)。WRS是一种罕见的常染色体隐性遗传疾病, 以新生儿糖尿病、多发性骨骺发育不良和肝脏疾病为特征, 新生儿糖尿病是WRS诊断的必备条件, EIF2AK3基因是WRS的致病基因。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(2): 176-179]

[关键词] Wolcott-Rallison综合征; 真核翻译起始因子2-α激酶3基因; 新生儿糖尿病; 基因检测

A case report of EIF2AK3-related Wolcott-Rallison syndrome and literature review

ZHANG Hui-Jie, WANG Shi-Biao, GUO Xiao-Feng, WENG Bin, LIN Ling, HAO Yan. Pediatric Intensive Care Unit, Fujian Provincial Maternity and Child Care Center Affiliated to Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China (Wang S-B, Email: 197783836@qq.com)

Abstract: The patient was a female infant aged 1 month and 29 days. She was admitted to the hospital due to convulsions for 6 days and increased blood glucose level for 5 days. She had unstable blood glucose levels. The level of glycosylated hemoglobin was too high to measure. Urine glucose was positive (+ - ++++). The levels of fasting C-peptide and insulin were 0.19 ng/mL and 11.68 μIU/mL respectively. High-throughput sequencing of the genetic endocrine disease gene Panel (412 detected genes, including 49 known diabetes-related genes) showed that the EIF2AK3 gene in the infant had two novel compound heterozygous mutations, c.2731_2732delAG and c.2980G>A, both of which were located in the kinase domain. The infant was diagnosed with Wolcott-Rallison syndrome (WRS). As a rare autosomal recessive disease, WRS is characterized by neonatal diabetes, multiple epiphyseal dysplasia and liver disease. Neonatal diabetes is a prerequisite for the diagnosis of WRS. The EIF2AK3 gene is the pathogenic gene of WRS.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(2): 176-179]

Key words: Wolcott-Rallison syndrome; Eukaryotic translation initiation factor 2-α kinase 3 gene; Neonatal diabetes; Gene detection

Wolcott-Rallison 综合征 (Wolcott-Rallison syndrome, WRS, MIM #226980) 是一种罕见的常染色体隐性遗传疾病, 患者于新生儿期或出生后6个月内发生糖尿病, 随后可表现出多发性骨

骺发育不良、生长发育迟缓、肝功能异常、甲状腺功能减退及其他非典型临床特征^[1-2]。Delépine等^[3]于2000年证实真核翻译起始因子2-α激酶3 (eukaryotic translation initiation factor 2-α kinase

[收稿日期] 2018-09-11; [接受日期] 2018-12-30
[基金项目] 湖北省自然科学基金(2016CFB428)。
[作者简介] 张惠洁, 女, 硕士, 住院医师。
[通信作者] 王世彪, 男, 主任医师。Email: 197783836@qq.com。

3, EIF2AK3) 基因是 WRS 的致病基因。因 WRS 发病率低, 临床症状发生时间各异, 患者常不能在病程早期通过 EIF2AK3 基因检测而确诊。本研究报道福建省妇幼保健院通过基因检测确诊的 1 例 WRS 婴儿患者, 发现 2 个新的 EIF2AK3 基因突变, 并结合文献复习中国人群 WRS 的临床特征和基因突变情况, 旨在提高临床医师对该病的认识。

1 资料与方法

1.1 研究对象

患儿, 女, 1 个月 29 d。因抽搐 6 d、血糖增高 5 d 入院, 起病初有发热。患儿于当地医院住院期间血糖最高达 35.0 mmol/L, 予头孢噻肟抗感染、胰岛素降血糖以及甘露醇脱水、丙戊酸钠控制惊厥等对症治疗, 患儿热退, 仍反复抽搐、血糖高。患儿为第 2 胎第 2 产, 足月顺产, 出生体重 2.3 kg, 混合喂养。父母体健, 非近亲结婚。患儿有一 6 岁哥哥, 体健。入院体查: T 36.4°C, P 135 次/min, R 35 次/min, 体重 3.8 kg, BP 66/34 mm Hg, 神志清楚, 精神倦怠, 营养中等, 发育正常, 面色红润, 无特殊面容, 无呻吟, 呼吸稍促, 余无特殊。实验室检查: 肝功能: 丙氨酸氨基转移酶 71.8 U/L (参考值: 7.0~40.0 U/L)、门冬氨酸氨基转移酶 54.5 U/L (参考值: 13.0~35.0 U/L)、谷氨酰转氨酶 146.7 U/L (参考值: 7.0~45.0 U/L)、总蛋白 52.6 g/L (参考值: 65.0~85.0 g/L)、白蛋白 35.7 g/L (参考值: 40.0~55.0 g/L)、球蛋白 16.9 g/L (参考值: 20.0~40.0 g/L)、总胆红素 3.7 μmol/L (参考值: 5.1~20.0 μmol/L)。碱性磷酸酶 500.6 U/L (参考值: 5.0~100.0 U/L)。甘油三酯 2.16 mmol/L (参考值: 0.56~1.69 mmol/L)。肾功能正常。空腹 C 肽 0.19 ng/mL (参考值: 1.1~4.4 ng/mL), 胰岛素正常, 血糖波动于正常或者增高甚至 >33.3 mmol/L (参考值: 3.6~6.1 mmol/L), 糖化血红蛋白因过高而无法检测, 尿糖 + ~++++。头颅 MRI 示双侧额叶脑白质区对称性异常信号, 双侧颞部脑回稍粗大, 双侧颞、额、顶部脑外间隙稍增宽。

本研究获得患儿家长知情同意, 以及医院医学伦理委员会批准。

1.2 致病基因检测

采用安捷伦 SureSelect Human All Exon V6 试

剂盒进行患儿的遗传内分泌疾病基因 Panel (检测基因 412 个, 包含已知的糖尿病相关基因 49 个) 高通量测序 (武汉康圣达医学检验服务有限公司检测)。人类基因突变数据库 (HGMD) 查找突变位点的收录情况, 并采用 SIFT、PolyPhen-2 及 Mutation Taster 软件预测错义突变的致病性。参考美国医学遗传学与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 基因突变解读指南^[4]对突变位点进行致病性综合评估。

抽取患儿、父母及哥哥外周血各 2 mL, 提取基因组 DNA。根据高通量测序检测到的 EIF2AK3 突变位点, 使用 Primer-BLAST 在线软件 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>) 设计目标区域扩增引物。第 13 外显子突变位点扩增引物序列为 chr2:88870397-F: TTGTTTCAGGGGGTGAGTGC 和 chr2:88870397-R: CTCCATGCACACCCACTGT; 第 14 外显子突变位点扩增引物序列为 chr2:88874268-F: TATTCTTGCAGGCCCC 和 chr2:88874268-R: TTCAAGCCCACCAGTAGCA。以基因组 DNA 为模板, 使用 Taq DNA 聚合酶扩增, PCR 产物经 1% 琼脂糖凝胶电泳检测, 切胶纯化后利用全自动测序仪 ABI377 (Applied Biosystems, 美国) 进行双向测序, 测序结果用 Chromas (version 2.23) 软件进行分析, 并与正常序列 (NM_004836.5) 比对。

2 结果

2.1 基因检测结果及致病性分析

高通量测序发现患儿的 EIF2AK3 基因存在第 13 外显子区的 c.2731_2732delAG 杂合突变和第 14 外显子区的 c.2980G>A 杂合突变, 2 个突变在 HGMD 数据库均无报道。c.2731_2732delAG 缺失突变导致第 911 位密码子发生 AAG>GAG 改变, 编码的氨基酸由赖氨酸变为谷氨酸, 造成突变位点下游序列产生移码, 异常转录本形成 929 个氨基酸残基组成的截短肽链。c.2980G>A 错义突变导致编码的第 944 位氨基酸由谷氨酸变为赖氨酸, SIFT 预测提示有害、PolyPhen-2 预测可能有害、Mutation Taster 预测可能有害。经 ACMG 分级综合评估: c.2731_2732delAG 突变具有致病性, c.2980G>A 突变可能致病。

Sanger 测序 (图 1) 证实患儿及父亲存在 EIF2AK3 第 13 外显子区的 c.2731_2732delAG 杂合突变, 母亲和哥哥该位点为野生型; 患儿及母亲、哥哥存在 EIF2AK3 第 14 外显子区的 c.2980G>A 杂合突变, 父亲该位点为野生型。患儿的 2 个突变分别遗传自其父母, 符合常染色体隐性遗传疾病的遗传规律。结合患儿抽搐、新生儿糖尿病、肝功能异常等临床特点, 确诊为 EIF2AK3 突变导致的 WRS。

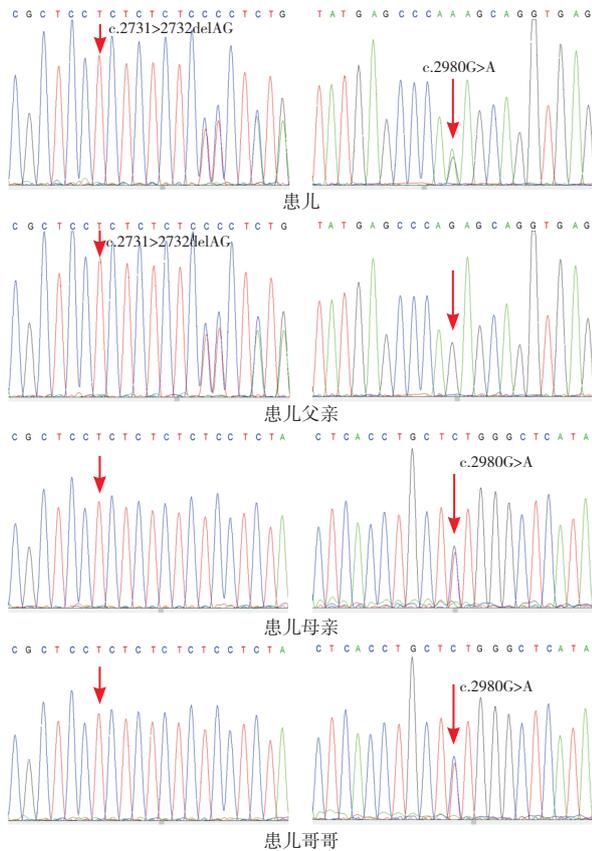


图 1 患儿及其亲属 EIF2AK3 基因突变的 Sanger 测序 患儿存在 c.2731_2732delAG 和 c.2980G>A 复合杂合突变; 患儿父亲存在 c.2731_2732delAG 杂合突变; 患儿母亲和哥哥存在 c.2980G>A 杂合突变。突变位点如箭头所指。

2.2 治疗结局

入院后予以胰岛素静脉或者皮下注射, 并加用格列苯脲口服 (每日 0.1 mg/kg, 逐渐加量至每日 1 mg/kg), 血糖波动于正常或者增高 (最高 >33.30 mmol/L), 出院时肝功能恢复正常, 无抽搐。出院后至今仍以诺和灵 30R 皮下注射 (2IU-2IU-1IU, 早、中、晚三餐前半小时各一次), 血糖控制在 7~16 mmol/L, 无抽搐发生。随访至 1 岁 5 个

月时身高 80 cm, 体重 8.5 kg, 骨骼发育正常, 会说简短句, 能独走。

3 讨论

WRS 是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 新生儿糖尿病、多发性骨骺发育不良和肝脏受累是三大主要临床特征, 还可合并肾功能受损、胰腺功能障碍、中枢性甲状腺功能减退及神经系统异常等, 其中新生儿糖尿病是诊断 WRS 的必备条件, 也有罕见的于 14 个月和 30 个月发病的^[1-2,5]。多发性骨骺发育不良通常影响长骨、骨盆和椎骨发育, 导致患儿在 1 岁后生长速率减慢, 身高小于正常同龄儿童 5 个标准差, 10 岁后可能出现永久性生长停滞^[1]。WRS 肝脏受累表现为反复发作的细胞溶解伴胆汁淤积, 肝酶升高和 / 或胆红素升高, 常并发低血糖, 重症患者可发生昏迷, 超声可见肝脏增大。目前我国仅报道 3 例 WRS, 均为男性, 均在 3 月龄时诊断新生儿糖尿病, 随后表现出生长迟缓, 有的具有多发性骨骺发育不良、肝功能异常、甲状腺功能减退等表现, 其中 2 例于学龄期经基因检测发现 EIF2AK3 基因突变确诊, 见表 1^[6-8]。本研究患儿为女性, 出生后 1 个月发现血糖增高, 抽搐, 一过性肝功能异常, 基因检测发现 EIF2AK3 基因突变。本例患儿年龄尚小, 注意动态监测是否合并骨骺发育不良、生长迟缓、甲状腺功能减退等。

WRS 患儿常以发热伴频繁抽搐入院, 头颅 MRI 可显示脑回肥厚或大脑萎缩等^[9-10]。推测与糖尿病相关脑损伤有关。本例患儿抽搐、血糖增高入院, 病初也有发热, 头部 MRI 显示双侧额叶白质对称性异常信号影、双侧颞部脑回稍粗大, 结合病史, 考虑糖尿病相关脑损伤。

EIF2AK3 基因是 WRS 的致病基因, 位于 2p11.2, 约 70 kb, 包含 17 个外显子, 编码 EIF2AK3, 也被称作胰腺 EIF2 α 激酶 (PEK) 或 PKR 样内质网激酶 (PERK)^[3]。EIF2AK3 基因由 1116 个氨基酸组成, 包括信号肽、调控结构域和激酶结构域 (即催化结构域), 其致病性突变位点多位于激酶结构域, 少数可见于信号肽区域和调控结构域^[1-2]。迄今已报道 EIF2AK3 基因致病变异近 80 种, 包括无义突变、移码突变、错义突

变及剪接突变等^[5,9]。本例患儿 EIF2AK3 基因的 c.2731_2732delAG 与 c.2980G>A 突变未见报道，突变位点均位于激酶结构域，c.2731_2732delAG 缺失突变导致移码，异常转录本提前终止，形成一个由 929 个氨基酸组成的截短肽链，部分蛋白功能缺失；c.2980G>A 错义突变经多个程序预测为可能有害的。丰岱荣等^[6]于 2011 年报道的 WRS 病例中，父母非近亲结婚，但一家 3 个孩子均在 3 月龄左右出现高血糖，曾针对糖尿病相关基因（INS、ABCCB、GCK）进行了基因检测，没有发现突变；直到先证者出现生长发育落后、骨骼异

常等临床表现才考虑到 WRS，发现 EIF2AK3 基因突变确诊。

WRS 患儿多予以正规胰岛素治疗，其生存时间明显改善，但随着年龄增长，可逐步出现多系统受累表现^[6]。本研究患儿采用胰岛素治疗，血糖逐渐控制，目前约 1 岁 5 个月，身高 80 cm，体重 8.5 kg，能说简短句，能独走。

综上所述，对于诊断为新生儿糖尿病者，无论是否有家族史，均应注意 WRS 可能，发现 EIF2AK3 基因突变有助于早期诊断。

表 1 已报道的中国人 Wolcott-Rallison 综合征患者临床特点和基因突变情况

病例	性别	个人史	起病年龄、症状	主要临床表现	EIF2AK3 突变	确诊年龄	家族史
1 ^[6]	男	足月	3 月龄被诊断为 1 型糖尿病。	1 岁 3 个月发现双侧膝外翻并逐渐加重，5 岁后身高、体重、智力均较同龄儿落后；8 岁后发现肝脏肿大、肝肾功能异常、甲状腺功能减退。平素体质差、易患呼吸道感染。	c.1408_1409insT, c.1596T>A	9 岁 4 个月	父母非近亲结婚。1 姐 1 妹均在 3 月龄左右出现高血糖，发病后不久死亡。
2 ^[7]	男	足月	3 月龄曾因发热、抽搐入院，并发现血糖高，诊断为新生儿糖尿病。	7 岁 10 个月诊断为多发性骨骺发育不良，8 岁 3 个月无诱因一过性肝衰竭、伴孤立性中枢性甲低。生长迟缓、智力发育正常。	c.1798A>T	8 岁 4 个月	父母体健、非近亲结婚，第 1 胎于 2 月龄死于感染。
3 ^[8]	男	足月	3 月龄因发热、抽搐入院，并发现血糖高。	智力、运动发育落后，伴矮小、骨骼发育异常。	未行基因诊断	11 岁 11 个月	-

注：“-”为未知。

【参 考 文 献】

[1] Senée V, Vattem KM, Delépine M, et al. Wolcott-Rallison Syndrome: clinical, genetic, and functional study of EIF2AK3 mutations and suggestion of genetic heterogeneity[J]. Diabetes, 2004, 53(7): 1876-1883.

[2] Rubio-Cabezas O, Patch AM, Minton JA, et al. Wolcott-Rallison syndrome is the most common genetic cause of permanent neonatal diabetes in consanguineous families[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(11): 4162-4170.

[3] Delépine M, Nicolino M, Barrett T, et al. EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2-alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome[J]. Nat Genet, 2000, 25(4): 406-409.

[4] 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.

[5] Julier C, Nicolino M. Wolcott-Rallison syndrome[J]. Orphanet J Rare Dis, 2010, 5: 29.

[6] 丰岱荣, 孟岩, 赵时敏, 等. Wolcott-Rallison 综合征一例报告及其 EIF2AK3 基因突变检测 [J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(4): 301-305.

[7] 桑艳梅, 刘敏, 杨文利, 等. 真核翻译起始因子 2-α 激酶 3 基因突变致 Wolcott-Rallison 综合征 1 例 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2012, 27(8): 585-587.

[8] 曹冰燕, 巩纯秀, 吴迪, 等. 新生儿糖尿病 13 例临床特点分析 [J]. 中华糖尿病杂志, 2013, 7(5): 403-407.

[9] Abbasi F, Habibi M, Enayati S, et al. A genotype-first approach for clinical and genetic evaluation of Wolcott-Rallison syndrome in a large cohort of Iranian children with neonatal diabetes[J]. Can J Diabetes, 2018, 42(3): 272-275.

[10] Triantafyllou P, Vargiami E, Vagianou I, et al. Early-onset diabetes mellitus and neurodevelopmental retardation: the first Greek case of Wolcott-Rallison syndrome[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2014, 27(9-10): 967-970.

(本文编辑: 俞燕)