

MARS1基因变异所致间质性肺病及肝病1例

彭文静¹ 朱燕¹ 王来栓¹ 陆炜² 杨琳² 朱丽¹

(1. 国家儿童医学中心/复旦大学附属儿科医院新生儿科, 上海 201102;
2. 国家儿童医学中心/复旦大学附属儿科医院内分泌遗传代谢科, 上海 201102)

[摘要] 患儿, 女, 4个月9d, 因反复发热、咳嗽伴肝大1月余入院。患儿系健康足月儿, 出生史正常, 自生后2个月22d出现反复发热、咳嗽, 不能离氧, 胸部影像学提示双肺弥漫性病变, 纤维支气管镜检查示双肺间质样改变, 考虑存在间质性肺病。患儿同时存在肝大、贫血、高脂血症、甲状腺功能减退、营养不良等。基因检测提示患儿存在MARS1基因复合杂合变异。该变异可致间质性肺病及肝病, 是一种在婴儿期或幼儿期发病的严重罕见疾病, 为常染色体隐性遗传, 以婴儿或幼儿早期呼吸功能不全和肝病为特征。自2013年该病被首次报道以来, 至2023年6月全球仅有38例相关病例报道。该文报道1例MARS1基因变异所致间质性肺病及肝病患儿的多学科诊疗。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (11): 1186-1190]

[关键词] 间质性肺病及肝病; MARS1基因; 多系统疾病; 甲硫氨酸; 婴儿

A case of interstitial lung and liver disease caused by MARS1 gene mutation

PENG Wen-Jing, ZHU Yan, WANG Lai-Shuan, LU Wei, YANG Lin, ZHU Li. National Children's Medical Center/Department of Neonatology, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China (Zhu L, Email: zlzrl82@126.com)

Abstract: The patient is a female infant, 4 months and 9 days old, who was admitted to the hospital due to recurrent fever, cough, and hepatomegaly for over a month. The patient was a healthy full-term infant with a normal birth history. At 2 months and 22 days after birth, she developed recurrent fever, cough, and respiratory distress. Chest imaging revealed diffuse bilateral lung lesions, and fiberoptic bronchoscopy showed interstitial changes in both lungs. These suggested the presence of interstitial lung disease. The patient also presented with hepatomegaly, anemia, hyperlipidemia, hypothyroidism, and malnutrition. Genetic testing indicated compound heterozygous variations in the MARS1 gene. This mutation can cause interstitial lung and liver disease, which is a severe rare disorder that typically manifests in infancy or early childhood. It is inherited in an autosomal recessive manner and characterized by early-onset respiratory insufficiency and liver disease in infants or young children. Since its first reported case in 2013, as of June 2023, only 38 related cases have been reported worldwide. This article reports the multidisciplinary diagnosis and treatment of interstitial lung and liver disease in an infant caused by MARS1 gene mutation.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(11): 1186-1190]

Key words: Interstitial lung and liver disease; MARS1 gene; Multisystem disorder; Methionine; Infant

1 前言

MARS (methionyl-tRNA synthetase) 属于氨酰-转运RNA (transfer RNA, tRNA) 合成酶群, 在各种细胞的蛋白质翻译中起重要作用, 该类酶的缺陷可导致多系统疾病, 包括肺、肝、神经系统、

血液系统和肌肉组织等^[1]。MARS1基因编码甲硫氨酰-tRNA合成酶, 该酶催化甲硫氨酸与tRNA的结合^[2]。MARS1单等位基因变异可导致2型轴突型腓骨肌萎缩症 (Charcot-Marie-Tooth disease type 2U, CMT2U)^[3-4]。而双等位基因变异会导致间质性肺病及肝病 (interstitial lung and liver disease,

[收稿日期] 2023-07-17; [接受日期] 2023-09-13

[作者简介] 彭文静, 女, 硕士, 医师。

[通信作者] 朱丽, 女, 副主任医师。Email: zlzrl82@126.com。

ILLD)^[5-7]，这是一种在婴儿期或幼儿期发病的严重疾病，为常染色体隐性遗传，以婴儿或幼儿早期呼吸功能不全和肝病为特征，主要表现为间质性肺病、肺泡蛋白沉积症、胆汁淤积、肝脏脂肪变性及铁沉积等，其他临床特征包括贫血、生长发育迟缓、肌张力低下、间歇性乳酸酸中毒、甲状腺功能减退等。

2 病例介绍

现病史：患儿，女，4个月9d，因反复发热咳嗽伴肝大1月余收入复旦大学附属儿科医院新生儿科。患儿系第2胎第1产，胎龄39⁺²周，出生体重2 900 g ($P_{10} \sim P_{25}$)，羊水、胎盘、脐带正常，无窒息抢救史，Apgar评分10-10-10分。母亲否认既往病史，孕期产检无异常。生后母乳及配方奶粉喂养，至发病前生长发育正常。患儿2个月22d开始出现反复发热伴咳嗽，2个月26d第一次入住外院治疗21d，住院期间完善胸部CT提示双肺多发炎症，肝脏饱满，密度明显减低。体格检查示肝右叶平脐。当地医院予吸氧、抗生素、糖皮质激素、丙种球蛋白等对症治疗。家属自觉临床症状好转后出院，出院后口服抗生素及糖皮质激素，但患儿仍间断低热，且吃奶时仍需间断吸氧。患儿出院11d后（3个月28d）因呕吐、低氧血症再次入住外院治疗，完善相关检查提示患儿存在重症肺炎、低血糖、低蛋白血症、高脂血症、胆汁淤积、甲状腺功能减退、贫血等，其中骨髓活检示增生性贫血、感染样骨髓象。纤维支气管镜检查示双肺间质样改变，未找到含铁血黄素细胞。支气管肺泡灌洗液宏基因组检测示嗜肺军团菌（序列数3 300）、肺炎支原体（序列数336）和卡他莫拉菌（序列数212）。入院后予鼻导管吸氧、支气管肺泡灌洗、抗生素抗感染、保肝利胆、苯扎贝特降血脂、左甲状腺素钠等对症治疗，临床症状未见好转。住院期间家系全外显子组测序示患儿存在 *MARS1* 基因复合杂合变异 c.1792C>T(p.R598C)+c.451G>C(p.A151P)，前者源自母亲，后者源自父亲（图1）。该基因变异与 ILLD 及 CMT2U 相关，为求进一步治疗转入我院。

入院体格检查：体重4 230 g ($<P_3$)，身长56 cm ($<P_3$)，神志清楚，精神反应可，鼻导管吸氧下无氧合波动及呼吸暂停。全身皮肤苍黄，未见皮疹及出血点，浅表淋巴结不大。咽稍红，扁

桃体不大，面色及口唇无发绀，双肺呼吸音粗，未闻及明显干湿啰音。心率130~140次/min，心律齐，心音有力。腹平软，肝肋下平脐。神经系统检查无异常。

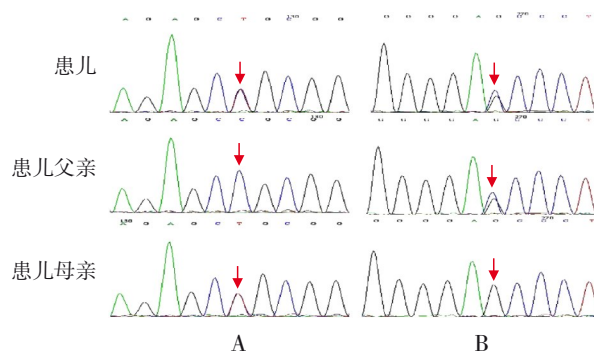


图1 患儿及其父母 *MARS1* 基因变异 Sanger 测序图 患儿为 c.1792C>T(p.R598C)、c.451G>C(p.A151P) 复合杂合变异，其中前者源自母亲 (A)，后者源自父亲 (B)。箭头所指为变异位点。

辅助检查：血常规示血红蛋白63 g/L（参考值：97~183 g/L）。血生化示谷丙转氨酶167.88 U/L（参考值：8~71 U/L），谷草转氨酶229.43 U/L（参考值：21~80 U/L），直接胆红素74.7 μmol/L（参考值：0~6 μmol/L），总胆红素89.4 μmol/L（参考值：3.4~17.1 μmol/L），白蛋白29.73 g/L（参考值：35~50 g/L），甘油三酯7.29 mmol/L（参考值：0~1.7 mmol/L）。甲状腺功能示三碘甲状腺原氨酸0.8 nmol/L（参考值：1.08~3.38 nmol/L）。C反应蛋白、凝血功能及免疫功能检测未见异常。血串联质谱遗传代谢检测未见异常；尿有机酸质谱示4-羟基苯乳酸、4-羟基丙酮酸增高，提示肝脏代谢异常。血、尿、痰培养阴性，抗弓形虫、风疹病毒、巨细胞、单纯疱疹病毒、细小病毒B19抗体IgM阴性，结核感染T细胞斑点试验阴性。支气管肺泡灌洗液宏基因组检测示军团菌（序列数3）。胸部X线片（4个月9d）示双肺弥漫渗出影（图2A）。肝脾及泌尿系统B超（4个月13d）示肝大（肋下4.0 cm，剑下4.4 cm），质地欠佳；脾大（肋下2.0 cm）；右肾内多发实质占位，结石或结晶可能，左肾内见结晶。头颅MRI（4个月14d）示双侧脑室饱满。腹部增强MRI（4个月14d）示肝脏增大，肝脏局灶性脂肪浸润，肝脏铁成像未见异常。纤维支气管镜检查（4个月17d）未见明显异常。

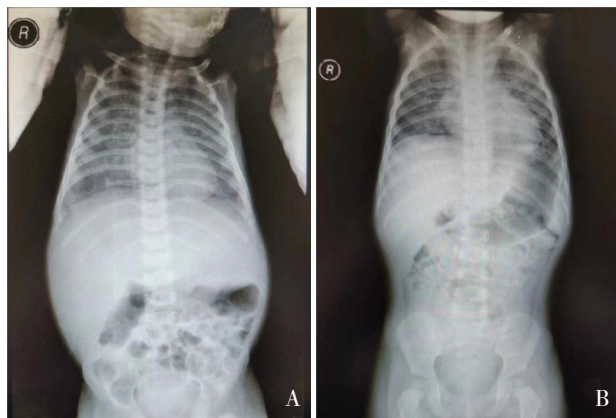


图2 患儿胸部X线片表现 A: 4个月9 d, 双肺弥漫渗出影, 肝影饱满; B: 21个月19 d, 两肺透亮度减低, 可见弥漫斑片影。

3 多学科诊疗

3.1 新生儿重症监护病房初诊

该患儿因反复发热、咳嗽伴肝大1月余入院, 经外院吸氧、支气管肺泡灌洗、抗感染等治疗后仍反复发热及存在低氧血症, 同时合并肝功能损伤、胆汁淤积、甲状腺功能减退、高脂血症、贫血、营养不良等多系统受累, 病因尚未明确。家系全外显子组测序提示患儿存在 *MARS1* 基因复合杂合变异, 该变异可导致 ILTD, 这是一种多系统疾病, 以间质性肺病和肝功能损伤、胆汁淤积为主要表现, 同时可存在贫血、生长发育迟缓、甲状腺功能减退等症状。患儿临床表现与 ILTD 高度相似, 入院后需多学科协助诊治, 分析患儿基因变异致病性, 明确病因, 同时制定多学科诊疗方案, 改善临床预后。

3.2 呼吸科会诊

患儿反复发热、咳嗽, 存在低氧血症, 肺部影像学示弥漫性病变, 纤维支气管镜检查示双肺间质性改变, 支气管肺泡灌洗液宏基因组检测示存在多重细菌及支原体感染, 考虑患儿肺部弥漫性病变可能与感染、基因变异相关, 需结合病原学检查积极抗感染, 完善真菌、结核相关检查排除特殊病原感染, 复查免疫功能明确是否存在免疫缺陷, 并随访胸部影像学、纤维支气管镜检查协助诊断及治疗。

3.3 肝病科会诊

MARS1 基因变异可造成多器官受累, 肝脏受累可表现为肝大、转氨酶异常、胆汁淤积、铁沉积、胆总管狭窄等, 肝活检多见肝细胞脂肪变性,

严重者可出现肝纤维化、肝功能衰竭。根据既往文献报道多数患儿肝损伤并非致命性, 部分患儿可逐渐好转^[5-7]。本例患儿存在肝大、肝功能不全、胆汁淤积, 临床表现与该基因变异表型相似, 此外, 患儿存在高脂血症, 可能是由于肝细胞损伤影响脂质代谢, 同时结合该基因变异既往病例肝脏病理多见肝细胞脂肪变性这一表现^[2, 5-6], 不排除基因变异导致脂蛋白合成障碍, 必要时完善肝穿刺进一步明确诊断, 同时继续予熊去氧胆酸利胆、补充脂溶性维生素、白蛋白等对症治疗。

3.4 内分泌科会诊

Hadchouel 等^[2]发现在体外实验中外源性补充甲硫氨酸能够改善 *MARS1* 基因变异所导致的酶活性降低。该团队随后对4例 *MARS1* 基因相关肺泡蛋白沉积症的患儿进行补充甲硫氨酸的治疗, 发现4例患儿呼吸困难、肝功能损伤及生长发育迟缓均得到改善^[8]。既往文献亦有3例 ILTD 患儿采用了补充外源性氨基酸的治疗^[6, 9], 临床症状均有所缓解, 其中有1例患儿与同家族严重病例存在相同的基因变异位点 c.1792C>T(p.R598C)^[9], 但临床表现轻微, 进一步调查发现该患儿喜高蛋白饮食, 推测其临床症状较轻可能与饮食习惯相关。本例患儿存在 *MARS1* 基因复合杂合变异, 临床表现与该基因变异临床表型高度相似, 因此对于本患儿可尝试补充甲硫氨酸, 可从每日 50 mg/kg 开始。补充甲硫氨酸的同时, 要密切随访血甲硫氨酸水平, 以及其代谢产物同型半胱氨酸水平。

3.5 分子诊断中心会诊

该患儿以肺炎起病, 存在多系统受累, 病因不明, 需遗传学检测明确病因。家系全外显子组测序示患儿存在 *MARS1* 基因复合杂合变异 c.1792C>T(p.R598C)+c.451G>C(p.A151P), 前者源自母亲, 后者源自父亲, 文献报道 *MARS1* 双等位基因纯合或复合杂合变异与 ILTD 相关^[5-7]。自2013年以来已报道14个与 ILTD 相关的该基因致病变异位点, 多为错义突变。本例患儿检测到2个变异位点, 根据美国医学遗传学和基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 指南^[10], 2个变异均判定为临床意义未明。结合患儿临床表型与既往文献报道 ILTD 病例相关表型高度重合^[2, 5-9], 考虑其基因变异可能为致病原因。*MARS1* 基因变异亦可导致 CMT2U, 该病为一种周围感觉神经性肌疾病, 临床表现为进行性肌无力和肌萎缩, 开始时发生于腓骨肌, 逐渐累及上肢末

端肌肉,按照致病基因的不同可分为不同类型,与 *MARS1* 基因变异相关的病例较为少见,且均为单等位基因变异^[3-4, 11-13]。该病为常染色体显性遗传,患者的发病年龄差异较大,从幼儿期到老年期,其临床表现也存在高度异质性。本例患儿的基因突变位点尚未见与 CMT2U 相关报道,且患儿及其父母未出现相关表型,目前致病性依据不足,但鉴于该病发病特点,患儿及其父母仍存在晚期发病可能,需长期随访。

3.6 新生儿重症监护病房诊疗思路总结

该患儿2个月22 d起病,以重症肺炎、间质性肺病伴肝大为主要特征,同时合并有甲状腺功能减低、高脂血症、贫血、营养不良等并发症,基因检测示 *MARS1* 基因复合杂合变异,该基因变异与 ILTD 相关。ILTD 为一种罕见疾病,自2013年 van Meel 等^[5]首次报道 *MARS1* 基因突变所致 ILTD 以来,截至2023年6月仅有38例相关病例报道^[2, 5-8, 14-16]。这些病例均有肺脏受累表现,主要表现为低氧血症、呼吸困难、间质性肺病、肺泡蛋白沉积症及肺纤维化,26例接受全肺灌洗,1例接受肺移植,15例死于呼吸衰竭,死亡年龄为5月龄至25岁,跨度较大。存活的患儿中约1/3仍需要氧疗或存在慢性呼吸功能不全。80%以上的病例亦存在肝脏受累,其中2例患儿进展为肝衰竭,部分病例在随访过程中肝功能有所好转。除肺脏、肝脏受累表现外,贫血、营养不良亦是较为常见的临床表现,部分病例需要接受长期鼻饲及静脉营养治疗。除上述临床表现外,本例患儿存在甲状腺功能减退、高脂血症和肾结石,其中高脂血症尚未见文献报道。值得注意的是,Lenz 等^[9]报道1例患者在2岁7个月龄接受手术治疗后出现了快速进展的多脏器衰竭,提示手术等应激事件可能会造成病情恶化。在随访存活的病例中,运动发育落后较为常见,多数病例头颅影像学评估未见明显异常。针对该病的治疗目前尚无有效手段,主要以对症支持治疗为主,既往文献报道补充甲硫氨酸获得临床症状缓解的经验^[6, 9],但关于甲硫氨酸使用的剂量、安全性和有效性等仍需进一步的研究。

4 治疗经过及转归

患儿此次住院期间继续予吸氧、支气管肺泡灌洗、抗感染、保肝利胆、苯扎贝特降血脂、左

甲状腺素钠片治疗甲状腺功能减退、10%枸橼酸钾/枸橼酸钠治疗肾结石并加强营养等对症支持治疗,因存在 *MARS1* 基因变异,考虑该变异可能与患儿临床表现相关,经内分泌科会诊后予甲硫氨酸 50 mg/kg 口服补充。肝功能损伤及胆汁淤积逐渐恢复正常,血脂降至正常,患儿家长因个人因素要求出院,患儿于住院17 d后出院。

患儿出院后居家氧疗,继续口服甲硫氨酸、苯扎贝特、左甲状腺素钠片、枸橼酸钾/钠和保肝药物。患儿出院后在当地门诊和我院门诊随访,调整治疗。12月龄停氧,16月龄停用降血脂药物,19月龄停左甲状腺素钠治疗,21月龄复查胸部X线片示双肺弥漫斑片影(图2B)。患儿因“双肾结石1年余”于复旦大学附属儿科医院泌尿外科住院行经尿道输尿管病损激光切除术和输尿管镜下输尿管取石术。

患儿在21月龄时身高78 cm (P_3),体重9.4 kg ($P_3 \sim P_{15}$),患儿家长自觉语言运动发育正常,未进行康复科和儿童保健科随访。

5 小结

本文介绍了1例 *MARS1* 基因复合杂合变异所致 ILTD,该基因变异除引起肺脏、肝脏严重病变外,亦可引起血液系统、内分泌系统及神经系统等多系统疾病,同时影响儿童的生长发育。该类疾病较为罕见,尚无明确有效的治疗手段,既往报道的病例整体预后不佳,补充甲硫氨酸可作为治疗手段之一,但仍需进一步研究。

利益冲突声明:所有作者声明无利益冲突。

[参考文献]

- [1] Fuchs SA, Schene IF, Kok G, et al. Aminoacyl-tRNA synthetase deficiencies in search of common themes[J]. Genet Med, 2019, 21(2): 319-330. PMID: 29875423. PMCID: PMC7091658. DOI: 10.1038/s41436-018-0048-y.
- [2] Hadchouel A, Wieland T, Griese M, et al. Biallelic mutations of methionyl-tRNA synthetase cause a specific type of pulmonary alveolar proteinosis prevalent on Réunion Island[J]. Am J Hum Genet, 2015, 96(5): 826-831. PMID: 25913036. PMCID: PMC4570277. DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.03.010.
- [3] Gonzalez M, McLaughlin H, Houlden H, et al. Exome sequencing identifies a significant variant in methionyl-tRNA synthetase (*MARS*) in a family with late-onset CMT2[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013, 84(11): 1247-1249. PMID:

23729695. PMID: PMC3796032.
DOI: 10.1136/jnnp-2013-305049.
- [4] Hyun YS, Park HJ, Heo SH, et al. Rare variants in methionyl- and tyrosyl-tRNA synthetase genes in late-onset autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth neuropathy[J]. Clin Genet, 2014, 86(6): 592-594. PMID: 24354524. DOI: 10.1111/cge.12327.
- [5] van Meel E, Wegner DJ, Cliften P, et al. Rare recessive loss-of-function methionyl-tRNA synthetase mutations presenting as a multi-organ phenotype[J]. BMC Med Genet, 2013, 14: 106. PMID: 24103465. PMID: PMC3852179. DOI: 10.1186/1471-2350-14-106.
- [6] Rips J, Meyer-Schuman R, Breuer O, et al. *MARS* variant associated with both recessive interstitial lung and liver disease and dominant Charcot-Marie-Tooth disease[J]. Eur J Med Genet, 2018, 61(10): 616-620. PMID: 29655802. PMID: PMC6133759. DOI: 10.1016/j.ejmg.2018.04.005.
- [7] Sun Y, Hu G, Luo J, et al. Mutations in methionyl-tRNA synthetase gene in a Chinese family with interstitial lung and liver disease, postnatal growth failure and anemia[J]. J Hum Genet, 2017, 62(6): 647-651. PMID: 28148924. DOI: 10.1038/jhg.2017.10.
- [8] Hadchouel A, Drummond D, Pontoizeau C, et al. Methionine supplementation for multi-organ dysfunction in MetRS-related pulmonary alveolar proteinosis[J]. Eur Respir J, 2022, 59(4): 2101554. PMID: 34503986. DOI: 10.1183/13993003.01554-2021.
- [9] Lenz D, Stahl M, Seidl E, et al. Rescue of respiratory failure in pulmonary alveolar proteinosis due to pathogenic *MARS1* variants[J]. Pediatr Pulmonol, 2020, 55(11): 3057-3066. PMID: 32833345. DOI: 10.1002/ppul.25031.
- [10] 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. PMID: 25741868. PMID: PMC4544753. DOI: 10.1038/gim.2015.30
- [11] Hirano M, Oka N, Hashiguchi A, et al. Histopathological features of a patient with Charcot-Marie-Tooth disease type 2U/AD-CMTax-*MARS*[J]. J Peripher Nerv Syst, 2016, 21(4): 370-374. PMID: 27717217. DOI: 10.1111/jns.12193.
- [12] Sagi-Dain L, Shemer L, Zelnik N, et al. Whole-exome sequencing reveals a novel missense mutation in the *MARS* gene related to a rare Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2U[J]. J Peripher Nerv Syst, 2018, 23(2): 138-142. PMID: 29582526. DOI: 10.1111/jns.12264.
- [13] Gillespie MK, McMillan HJ, Kernohan KD, et al. A novel mutation in *MARS* in a patient with Charcot-Marie-Tooth disease, axonal, type 2U with congenital onset[J]. J Neuromuscul Dis, 2019, 6(3): 333-339. PMID: 31356216. PMID: PMC6889022. DOI: 10.3233/JND-190404.
- [14] Abuduxikuer K, Feng JY, Lu Y, et al. Novel methionyl-tRNA synthetase gene variants/phenotypes in interstitial lung and liver disease: a case report and review of literature[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(36): 4208-4216. PMID: 30271085. PMID: PMC6158480. DOI: 10.3748/wjg.v24.i36.4208.
- [15] Alzaid M, Alshamrani A, Al Harbi AS, et al. Methionyl-tRNA synthetase novel mutation causes pulmonary alveolar proteinosis[J]. Saudi Med J, 2019, 40(2): 195-198. PMID: 30723866. PMID: PMC6402458. DOI: 10.15537/smj.2019.2.23908.
- [16] La Fay C, Hoebeke C, Juzaud M, et al. Deep phenotyping of *MARS1* (interstitial lung and liver disease) and *LARS1* (infantile liver failure syndrome 1) recessive multisystemic disease using human phenotype ontology annotation: overlap and differences. Case report and review of literature[J]. Eur J Med Genet, 2021, 64(11): 104334. PMID: 34496286. DOI: 10.1016/j.ejmg.2021.104334.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2023 中国当代儿科杂志)