

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.11.039

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.11.039>

SAMD9 基因突变致 MIRAGE 综合征 2 例病例报告及文献复习

朱琳, 陈春, 宗海峰, 杨传忠

(南方医科大学附属深圳市妇幼保健院新生儿重症监护室, 广东 深圳 518028)

[摘要] MIRAGE综合征是由第7号染色体上的SAMD9基因突变引起一种常染色体显性遗传病, 临床症状多变, 主要表现为骨髓增生异常、反复感染、生长受限、肾上腺发育不全、生殖器异常和肠病。本文报道2例新生儿MIRAGE综合征患儿, 以加强临床医生对本病的认识。

[关键词] 血小板减少症; 贫血; SAMD9基因; MIRAGE综合征

MIRAGE syndrome caused by SAMD9 gene mutation: 2 cases reports and literature review

ZHU Lin, CHEN Chun, ZONG Haifeng, YANG Chuanzhong

(Neonatal Intensive Care Unit, Shenzhen Maternity & Child Healthcare Hospital, Southern Medical University, Shenzhen 518028, China)

Abstract MIRAGE syndrome is an autosomal dominant inherited disorder which is caused by gain-of-function mutations in the sterile motif domain-containing protein 9 (SAMD9) gene on the long arm of chromosome 7. The clinical symptoms vary with clinical features of myelodysplasia, infection, restriction of growth, adrenal insufficiency, genitourinary abnormalities, and enteropathy. This paper reports 2 cases of neonatal MIRAGE syndrome to strengthen clinicians' understanding of this disease.

Keywords thrombocytopenia; anemia; SAMD9 gene; MIRAGE syndrome

MIRAGE综合征(myelodysplasia, infection, restriction of growth, adrenal hypoplasia, genital phenotypes, and enteropathy syndrome)是一种常染色体显性遗传疾病(OMIM 617053), 包括骨髓增生异常、反复感染、生长受限、肾上腺发育不全、生殖器异常和肠病, 每个特征的首字母组成MIRAGE, 其他相关特征还包括早产、慢性肺疾

病、短指骨、中枢神经系统异常(如小脑发育不全、脑积水、额叶凸起)、听力损害、自主神经功能障碍(如无汗症或过度出汗)等^[1], 其患病率为< 1/1 000 000, 由第7号染色体上的SAMD9基因突变引起, 大多数患者因感染或肾上腺危象而死于婴儿期^[1-2]。国内暂无SAMD9基因突变相关MIRAGE综合征的报道, 本文回顾性分析2例SAMD9基因突变

收稿日期 (Date of reception): 2020-11-13

通信作者 (Corresponding author): 杨传忠, Email: yangczgd@163.com

基金项目 (Foundation item): 深圳市“医疗卫生三名工程”(SZSM201612045); 广东省高水平临床重点专科(SZGSP009)。This work was supported by the Sanming Project of Medicine in Shenzhen (SZSM201612045) and Guangdong Provincial Highlevel Clinical Key Specialties (SZGSP009), China.

相关MIRAGE综合征的临床特征。

1 临床资料

例1, 患儿男, 25 min, 因“早产生后体重低25 min”入院。患儿系G2P2, 胎龄36⁺⁶周, 因“胎儿窘迫”剖宫产娩出, 羊水I°, 脐带、胎盘未见异常, 出生体重1 610 g, 患儿生后1 min、5 min Apgar评分均为10分, 查体: 神清反应可, 无特殊面容, 心肺腹无异常, 尿道口位于阴囊部, 阴囊自中间分裂成两半, 形似女性阴唇。其母孕期无定期产检, 孕35周B超提示胎儿较孕周小, 孕36⁺⁵周产检复查三级彩超示胎儿大小相当于31⁺⁴周, 胎儿头围、腹围、股骨长、肱骨长测值位于M-2SD线下, 考虑胎儿宫内生长迟缓。实验室检查: 入院查血常规示血小板 $9 \times 10^9/L$, 余无异常, 先后输2次血小板后定期监测血小板波动($59 \times 10^9/L \sim 91 \times 10^9/L$)。致畸八项及生化检查未见明显异常, 肠

道病毒核酸检测阴性。心脏彩超提示: 心房水平左向右分流, 动脉导管未闭, 动脉水平左向右分流。颅脑彩超提示: 颅内目前未见明显异常声像。血培养阴性。染色体核型分析报告: 核型分析结果46, XY, 结果解释G显带, 计数20个分裂象, 核型分析5个, 未发现染色体数目或结构异常, 不排除其他遗传学异常。治疗方面予先后输注血小板2次、输丙种球蛋白(1 g/kg)1次后血小板有所回升, 最高升至 $148 \times 10^9/L$, 后逐渐下降, 家长不同意骨髓穿刺检查, 定期监测血小板波动, 无出血倾向, 住院21 d出院。住院期间因在宫内发育迟缓、尿道下裂、反复血小板下降, 经家属同意予患儿查全外显子基因检测(迈基诺, 图1), 结果回报示: SAMD9基因c.2797A>G(p.1933V)自发错义突变, 父母均无变异。出院后定期随访, 随访截止日期2020年6月30日, 患儿出院后一般情况可, 校正日龄3个月时血小板已恢复正常水平, 现生长发育正常。

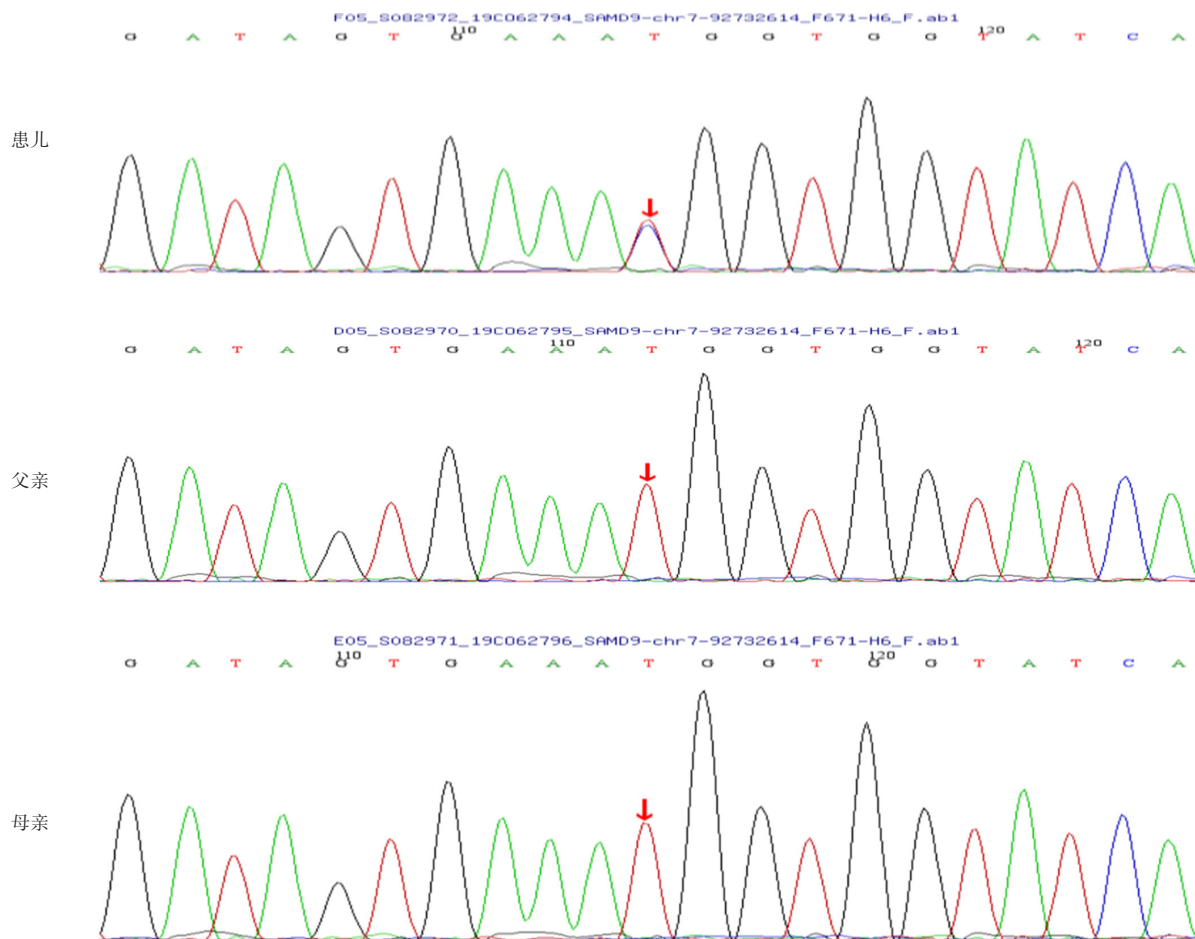


图1 例1患儿及其父母SAMD9基因突变检测

Figure 1 Detection of SAMD9 gene mutation in case 1 and its parents

例2, 患者男, 10 min, 因“早产生后气促 10 min”于2019年7月16日入院。患儿系G3P2, 胎龄31⁺5周, 因“胎儿生长受限, 胎儿窘迫”剖宫产娩出, 产前胎心频繁减速, 羊水清, 无胎膜早破, 脐带、胎盘无异常。生后Apgar评分1 min 9分、5 min 10分, 出生体重1 290 g。生后不久出现气促、伴呻吟。母亲孕期定期产检, 停经8周彩超提示胎儿大小相当于孕6⁺周, 多次复查彩超均提示胎儿小于孕周, 行脐血穿刺结果回报未见异常。入院查体: 神清, 反应可, 早产儿外貌, 双手通贯掌, 无特殊面容, 呼吸急促, 呻吟, 轻度三凹征, 双肺呼吸音粗, 未闻及啰音, 心腹未见异常, 尿道口位于阴茎腹侧, 阴茎向腹侧弯曲, 双侧阴囊内未扪及睾丸。实验室检查: 生后定期监测血常规(表1), 血小板抗体阴性, 致畸组合及微小病毒结果正常, 生化及脑脊液检查未见明显异常, 血培养及脑脊液培养均阴性。胸片未见明显异常。心脏彩超示: 房水平左向右分流, 动脉导管未闭, 动脉水平左向右分流, 未用药复查动脉导管已关闭。头颅彩超示豆纹动脉多个钙化灶, 头颅MRI示早产儿脑

改变。眼底筛查无早产儿视网膜病变。染色体微阵列比较基因组分析: 未检出具有临床意义的微缺失和微重复。染色体核型分析: 46, XY, 22pstk+, 22号染色体随体柄增加, 属遗传多态。经家属同意行全外显子基因检测(迈基诺, 图2): SAMD9基因c.2471G>A(p.R824Q)自发错义突变, 父母均无变异。诊治过程: 入院后予猪肺表面活性物质240 mg替代治疗、呼吸支持、静脉营养, 生后定期监测血常规提示反复血小板及血红蛋白下降, 家属不同意骨髓穿刺检查, 先后输注红细胞3次及血小板2次、输丙种球蛋白1次(1 g/kg), 住院期间反复感染, 多次使用抗生素治疗, 住院70 d, 出院时校正日龄12 d, 体重2 360 g, 无吸氧, 吃奶可, 血小板正常($296 \times 10^9/L$), 有轻度贫血(HGB 95g/L)。出院后定期随访, 随访截至2020年6月30日, 患儿从新生儿科出院后曾因“支气管肺炎”先后住院2次, 校正月龄4个月左右开始出现反复腹泻症状, 校正月龄7个月时腹泻症状加重伴间断高热, 期间监测血常规血小板正常, 输注红细胞1次, 校正月龄8个月时体重8 kg。

表1 例2患儿住院期间部分血常规、CRP、PCT结果

Table 1 Part of the results of blood routine, CRP and PCT of case 2 during hospitalization

日期(2020年)	WBC/($\times 10^9/L$)	N/%	HGB/($g \cdot L^{-1}$)	PLT/($\times 10^9/L$)	CRP/($mg \cdot L^{-1}$)	PCT/($ng \cdot mL^{-1}$)
7月16日	11.43	67.6	117	19*	0.66	—
7月17日	9.9	69.1	107	195	2.5	—
7月19日	5.48	55.0	104*	64	1.5	0.42
7月24日	7.31	61.0	145	14*	0.42	—
7月26日	9.18	61.0	126	93	0.41	—
8月9日	13.41	46.6	92*	63	2.84	—
8月18日	6.83	57.8	90	89	5.29	0.08
8月25日	7.29	40.8	67*	55	1.52	—
8月30日	7.58	32.6	113	134	8.68	—
9月22日	16.15	57.0	95	296	2.15	—

*为输血或血小板。

*For blood transfusion or platelets.

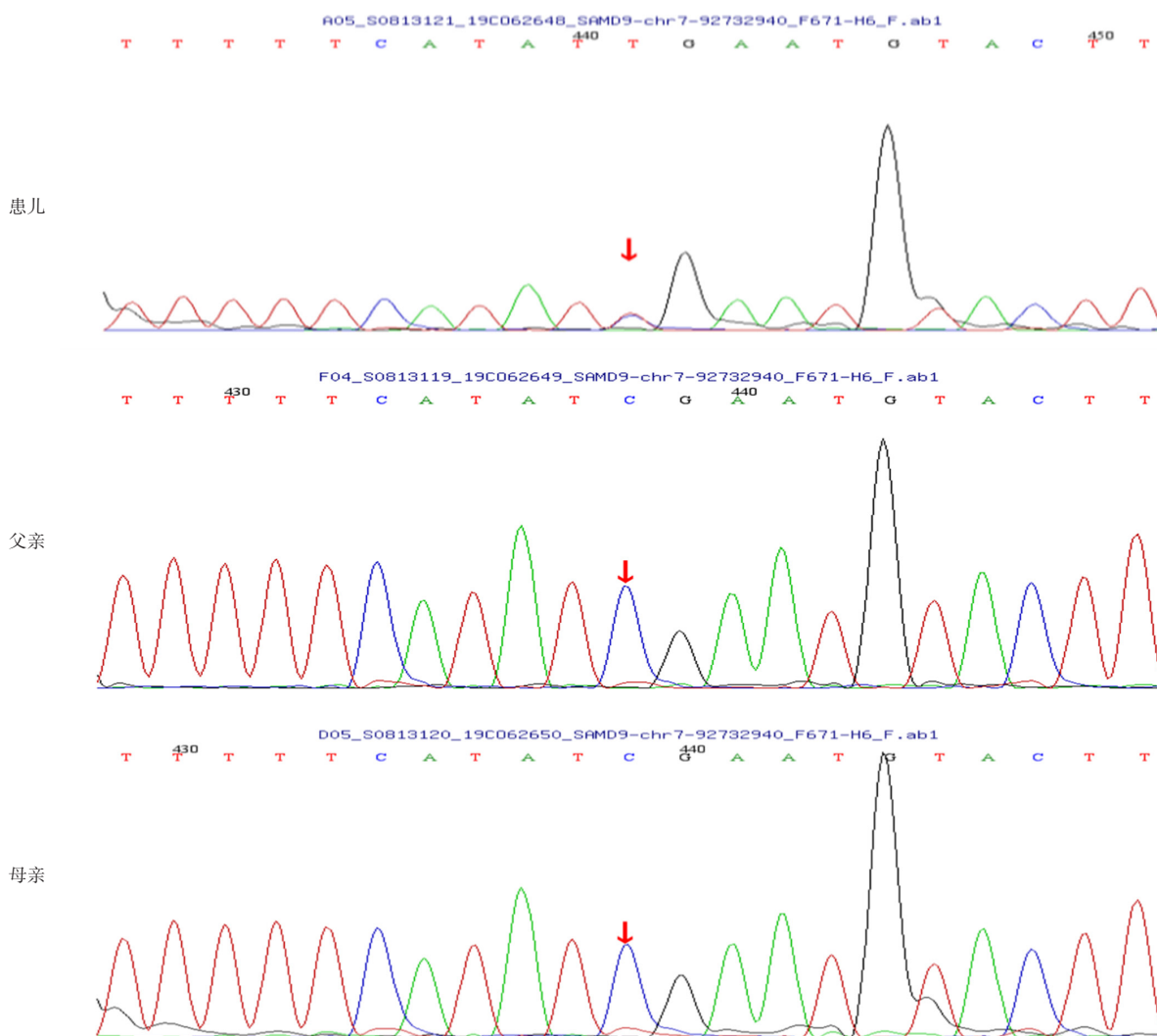


图2 例2患儿及其父母SAMD9基因突变检测

Figure 2 Detection of SAMD9 gene mutation in case 2 and its parents

2 讨论

SAMD9基因(OMIM 610456)位于染色体7q21.2, 编码区域为约4 770 bp, 包含3个外显子, 编码1 589个氨基酸蛋白, 这些蛋白可抑制细胞生长^[3-4]。SAMD9基因突变最初在一组患有肾上腺皮质功能减退症的日本患者中发现, 由Narumi等^[1]在2016年首先报道。与MIRAGE综合征相关的SAMD9突变被认为是激活突变, 因为突变蛋白的表达在体外引起了明显的生长抑制, 而野生型(WT)蛋白仅引起了轻度的生长限制^[1,4]。据报道^[5], SAMD9在失活时也会导致家族性肿瘤样钙沉着症(NFTC; OMIM610455), 携带SAMD9突变的NFTC患者仅在犹太也门人中有描述, 突变与表型之间的关系尚不清楚。

SAMD9疾病的几种表型可能与SAMD9基因的广泛表达有关, 包括其在肾上腺、结肠、骨髓、肝、免疫系统、肺和睾丸中的表达, 发生疾病史这些组织内的该基因也有突变^[3]。突变的SAMD9蛋白具有强大的生长抑制能力, 因此可以直接引起系统性生长受限和睾丸发育不全。另外, SAMD9变体也影响胎盘, 对患有MIRAGE综合征患者的胎盘组织进行组织学分析, 证实了特征性胎盘绒毛变质, 导致血液供应不足和人绒毛膜促性腺激素(HCG)刺激欠佳, 睾丸发育不全和HCG刺激不足会导致睾丸激素合成不足, 2种机制的共存(致病变体的直接作用和胎盘功能不全的间接作用)将导致严重的临床表型的假设似乎是合理的^[6], 并且与前人报道的病例均有宫内生长受限是一致的。

Narumi等^[1]于2016年在肾上腺发育不全的患者中发现了SAMD9突变, 2017年Buonocore等^[3]报道了8例SAMD9突变, 结合本文报道的2例, 对比可以发现, 他们大部分表现惊人相似, 包括宫内发育迟缓、外生殖器异常、血小板减少症或贫血、反复感染, 另外可以发现Narumi等^[1]及Buonocore等^[3]报道的病例均有肾上腺功能不全临床特征, 在我们报道的2例中并无此特征, 但目前所报道的病例并不是每例均有MIRAGE综合征的6种特征性表现, 例如本报道的例1患者只是出生后出现短暂的血小板减少症, 而例2患者出生后除有短暂的血小板减少症及贫血, 后期亦出现反复感染及腹泻, 且每例患者疾病严重程度亦并不一致, 导致这些临床表型不一致的具体原因目前尚未知, 可能与突变位点不同有关, 但有些特征未出现的原因亦可能与时间有关, 这仅是一种假设, 这种假设的根据是基于有些患者的骨髓增生异常综合征在2~3岁时出现, 有些肠病是后期出现像我们的例2患者, 但因为大部分患者在2岁之前死于侵袭性感染^[1,3], 因此, 有很多病例我们无法明确MIRAGE综合征是否会有其他特征。

尽管MIRAGE综合征的是常染色体显性遗传, 但所有报告的患者中只有不到25%是女性, 可能会存在漏诊MIRAGE综合征的女性。尽管在组织学上显示出卵巢发育不全, 但具有46, XX染色体核型的女性患者未显示任何外部生殖器异常^[1], 此外, 目前报道病例的早期诊断很多主要是因患者有不同程度的外生殖器异常而做基因测序, 我们也许可以得出结论, 没有外生殖器异常的女性患者在没有做出任何诊断之前就已经死亡^[7]。SAMD9相关的表型变异范围很广, 这些变异会给MIRAGE综合征的临床诊断带来困难, 出现特征时应予以考虑该病, 肾上腺功能不全似乎是更一致的特征。特别注意畸形和其他相关临床表现可有助于早期诊断该病, 早期行医学干预, 以改善预后。

在Narumi等^[1]、Buonocore等^[3]报道的19位患者中, 有7位患者中发现由于7号染色体上的其他等位基因缺失而导致的镶嵌增生性7或7q单体性, 而这些患者后期易发展为骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)。有趣的是, 迄今报道的大多数MIRAGE患者至少患有短暂性贫血和血小板减少症, 尽管其中一些患有难治性贫血或MDS。对于出现难治性的贫血、血小板减少症或MDS时, 最根本的治疗方法应该是造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT), 但对于同种异体HSCT, 治疗时机的选择

是目前争论的焦点。当在转化为MDS之前进行移植时, 可能会使用类似于用于范可尼贫血(Fanconi anemia)或GATA2缺乏综合征的非清髓性疗法, 尽管目前尚缺乏这种假设的证据。但一旦发生了7号单体病向MDS的转化, 大多数移植医生会建议进行清髓性调理^[8-9]。但是尽管预计HSCT可以治疗MIRAGE表型患者的相关血液学疾病并改善感染并发症, 但这并不是所有这类患者经过HSCT都可以有很好的预后, 这取决于移植前患者合并症的严重程度。Sarchy等^[10]报道2例与MIRAGE综合征相关的血液系统疾病患者行HSCT的情况, 这两名患者有多种移植前合并症, 包括温度不稳定、肠病、肾上腺危机、易患菌血症、电解质失衡和肺部疾病, 这些合并症使移植后的病程大大复杂化, 这2例患有严重MIRAGE综合征的患者经HSCT后最终均死亡, 这表明无论诊断为骨髓衰竭还是7号MDS单体型, 具有严重MIRAGE综合征表型的患者可能都不适合HSCT。HSCT可能对具有轻度表型的MIRAGE综合征更适合, 至关重要的是, 这些患者HSCT前合并症较少, 并且没有严重的肾上腺功能不全或肠病。

MIRAGE综合征表现多样, 早期诊断和多学科管理可能对这一弱势患者群体的预后产生积极影响, 因此对临床有MIRAGE综合征表现的患者建议尽早行SAMD9基因突变检测以明确诊断, 甚至可以作为产前诊断的一项重要指标。另外超过一半的确诊患者在2岁前死于侵袭性感染, 包括败血症、脑膜炎和真菌感染^[1,3], 2名患者的尸解分析显示胸腺发育不全、皮质淋巴细胞数量减少^[1]。迄今为止, 几乎所有报道中的患者都因感染而死亡, 因此发现MIRAGE综合征患者反复侵袭性感染的发病机制可能有助于提高此类患者的生存率^[1,3]。

参考文献

1. Narumi S, Amano N, Ishii T, et al. SAMD9 mutations cause a novel multisystem disorder, MIRAGE syndrome, and are associated with loss of chromosome 7[J]. *Nat Genet*, 2016, 48(7): 792-799.
2. Lauren J, Hirohito S, Weizhen J, et al. A novel SAMD9 mutation causing MIRAGE syndrome: An expansion and review of phenotype, dysmorphology, and natural history[J]. *Am J Med Genet A*, 2018, 176(2): 415-420.
3. Buonocore F, Kuhnen P, Suntharalingham JP, et al. Somatic mutations and progressive monosomy modify SAMD9-related phenotypes in humans[J]. *Clin Invest*, 2017, 127: 1700-1713.

4. Shima H, Koehler K, Nomura Y, et al. Two patients with MIRAGE syndrome lacking haematological features: role of somatic second-site reversion SAMD9 mutations[J]. *Med Genet*, 2018, 55(2): 81-85.
5. Topaz O, Indelman M, Chefetz I, et al. A deleterious mutation in SAMD9 causes normophosphatemic familial tumoral calcinosis[J]. *Am J Hum Genet*, 2006, 79: 759-64.
6. Shima H, Hayashi M, Tachibana T, et al. MIRAGE syndrome is a rare cause of 46, XY DSD born SGA without adrenal insufficiency[J]. *PLoS One*, 2018, 13(11): e0206184.
7. Menggen E, Kucukongar Yavas A. A rare etiology of 46, XY disorder of sex development and adrenal insufficiency: a case of MIRAGE syndrome caused by mutations in SAMD9 gene[J]. *Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2020, 12(2): 206-211.
8. Cuellar-Rodriguez J, Gea-Banacloche J, Freeman AF, et al. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for GATA2 deficiency[J]. *Blood*, 2011, 118: 3715-3720.
9. Dufour C, Svahn J, Fanconi anaemia: new strategies[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2008, 41: S90-S95.
10. Sarthy J, Zha J, Babushok D, et al. Poor outcome with hematopoietic stem cell transplantation for bone marrow failure and MDS with severe MIRAGE syndrome phenotype[J]. *Blood Adv*, 2018, 2(2): 120-125.

本文引用: 朱琳, 陈春, 宗海峰, 杨传忠. SAMD9基因突变致MIRAGE综合征2例病例报告及文献复习[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(11): 2741-2746. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.11.039

Cite this article as: ZHU Lin, CHEN Chun, ZONG Haifeng, YANG Chuanzhong. MIRAGE syndrome caused by SAMD9 gene mutation: 2 cases reports and literature review[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(11): 2741-2746. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.11.039