

· 论著 · 罕见病 ·

儿童 I 型神经纤维瘤病合并肾病综合征一例并文献复习

李海鑫 赵银霞*

宁夏医科大学总医院儿科一病区(宁夏 银川 750000)

【摘要】目的 探讨 1 例神经纤维瘤病 I 型(NF1)合并肾病综合征(NS)患儿的临床特点和治疗情况, 并进行文献复习, 旨在探讨其基因型-表型之间的关系, 为临床决策和遗传风险阻断提供参考建议。**方法** 对宁夏医科大学总医院儿科2022年11月确诊的1例NF1合并NS患儿的临床资料、实验室检查、基因检测等资料进行回顾性分析。**结果** 患儿, 男, 12岁8月, 主因“间断颜面部及双下肢水肿4天”收住入院, 患儿不仅表现为典型NS表现(低蛋白血症、大量蛋白尿、水肿、高脂血症), 还伴有牛奶咖啡斑、腋窝雀斑、及智力落后。分子遗传学检测示NF1基因的c.4084C>T(p.Arg1362Ter)变异为无义突变, 确诊NF1。NS经泼尼松联合环孢素治疗后缓解, 门诊随访至今无复发。NF1无新发临床表现, 病情平稳。**结论** 对NF1患儿应进行长期随访, 随着年龄增长, 若患儿新发肾病表现应及时明确诊断并进行针对性的治疗。统计5例儿童NF1合并NS, 并未发现明确的基因型-表型之间的关系, NS经治疗后病情控制可。

【关键词】1型神经纤维瘤病; 肾病综合征; NF1基因; 全外显子测序

【中图分类号】R4

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2026.3.001

A Child with Neurofibromatosis Type I Complicated with Nephrotic Syndrome and Reviewed the Literature

LI Hai-xin, ZHAO Yin-xia*

Ward 1, Department of Pediatrics, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750000, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Abstract: Objective To explore the clinical characteristics and treatment of a child with neurofibromatosis type I with nephrotic syndrome, and review the literature to find the relationship between genotype and phenotype, so as to provide theoretical basis for accurate clinical therapy and family genetic counseling. **Methods** The clinical data, laboratory examination, genetic test and other data of a case of NF 1 combined with NS diagnosed in November 2022 in the General Hospital of Ningxia Medical University were then retrospectively analyzed. **Results** The child, male, 12 years old and 8 months, was admitted for "intermittent facial and lower limb edema for 4 days". The clinical manifestations were milk coffee spots, axillary spots, mental retardation, hypoproteinemia, massive proteinuria, edema, hyperlipidemia, etc. Using target capture high-throughput sequencing and Sanger sequencing technology to find the c.4084C>T(variant of NF 1 gene)as nonsense mutation, confirm NF 1. NS resolved after treatment with prednisone and cyclosporine, and no recurrence from outpatient follow-up to date. NF 1 had no new clinical presentation and was stable. **Conclusion** Long-term follow-up should be conducted for children with NF 1, with the growth of age, if the children with new nephropathy performance should be timely and clear diagnosis and targeted treatment. In the statistics of 5 children with NF 1 with NS, no clear relationship between genotype and phenotype was found, and the condition of NS can be controlled after treatment.

Keywords: Neurofibromatosis Type 1; Nephrotic Syndrome; NF 1 Gene; Whole Exon Sequencing

作为一种临床中并不少见的常染色体显性遗传病, 1型神经纤维瘤病(neurofibromatosis type I, NF1)以皮肤、神经系统、眼睛、骨骼等部位的损害和功能紊乱为主要特征。儿童NF1合并NS相对罕见, 国内文献报道较少, 现将宁夏医科大学总医院儿一科确诊的1例NF1合并NS患儿报道如下, 总结其临床资料并进行相关文献复习, 为该复杂病例的早期识别提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2022年11月至12月, 患者男, 12岁7月, 因“间断颜面部及双下肢水肿4天”收住我科。患儿入院前4天自发性出现眼睑水肿, 未见明确诱因, 继之双下肢水肿, 呈凹陷性, 晨起为著, 活动后减轻, 无其他不适, 家属未予特殊处理。今觉患儿眼睑水肿加重不缓解, 遂携患儿就诊我院儿科门

诊, 完善尿常规: PRO 4+, BLD 2+; RBOH 2~4个/高倍镜, WBCH 20~30个/高倍镜。腹部超声无特殊发现, 心脏超声提示心包积液(微量)左室收缩及舒张功能在正常范围内。拟诊“水肿, 待查”后收住入院。个人史: 其母孕5产3, 足月自然分娩, 出生时发现脐绕颈2周, 存在缺氧病史, 于当地医院住院治疗1月好转出院。2岁发现患儿语言落后, 予康复训练, 7岁时会叫“爸爸妈妈”, 现能够简单交流, 发音较不清, 大运动未见明显落后。既往史: 患儿8岁时因“反应慢, 多动, 行为异常”于北京行基因检测确诊“神经纤维瘤病 I 型”, 口服“叶酸、甲钴胺”及康复训练至今, 现智力落后于同龄儿童, 就读于特殊学校。家族史: 父母及2兄均体健, 母亲2次流产史。家族中无与患者症状类似者。

1.2 体格检查 身高: 160cm(P75~P90), 体重: 51.7kg(P75~P90), BMI: 20.19kg/m²。神清, 精神反应可, 双侧眼

【第一作者】李海鑫, 男, 在读硕士研究生, 主要研究方向: 儿科。Email: 2359529909@qq.com。

【通讯作者】赵银霞, 女, 教授, 主任医师, 主要研究方向: 儿科。Email:zhaoyx90@163.com

脸及颜面部浮肿；全身皮肤密布大小不一浅棕色牛奶咖啡斑，界限清晰，平于皮面(图1)；双下肢轻度凹陷性水肿；观察呼吸节律规整，双肺听诊音稍粗，未闻及干、湿性啰音，心脏及腹部查体未见明显阳性体征。

1.3 实验室检查 肝功：TP 39.1g/L, ALB 17.3g/L↓；血脂四项：TG 2.24mmol/L, TC 8.33mmol/L, HDL 1.81mmol/L, LDL 5.51mmol/L；尿液分析PRO 4+, BLD1+；24小时尿蛋白定量3.451g/24h；β2-微球蛋白 3.28mg/L；尿沉渣定量：RBCH 5~10个/HP WBCH 稀布个/HP；凝血四项：PT 10.8秒APTT 41.1秒FIB 5.280g/L TT16.2秒；25-(OH)2维生素D：4.80ng/mL；甲功五项 T4 4.30ug/dL T3 0.54ng/mL FT40.77ng/dL FT3 2.30pg/mL, TSH 2.513ulU/mL；血常规、肾功、电解质、C反应蛋白、酶类三项、肌酸激酶同工酶、补体组合、风湿组合、铜蓝蛋白、粪便常规，乙肝五项、ANA+ENA、DS-DNA未见明显异常。颅脑CT：额顶部头皮下软组织水肿，脑实质内未见异常密度影。泌尿系彩超：双肾、膀胱未见明显病变、腹腔积液；胸部CT检查示：右肺下叶感染性病变，合并多浆膜腔积液(包括双侧胸膜腔及心包腔)；胸腔积液压迫致双肺下叶膨胀不全；后复查胸部 CT 轴位平扫：(1)双肺间质性改变并磨玻璃影，肺水肿？(2)心包积液；双胸腔积液。(3)腹腔少量积液。(4)主动脉弓区域钙化灶。常规超声心动图：心包积液(少量)，左室收缩功能正常。

1.4 诊断 (1)肾病综合征(原发性)，(2)神经纤维瘤病(非恶性)，

(3)肺部感染，(4)高胆固醇血症，(5)发育迟滞，(6)便秘，(7)腹腔积液，(8)胸腔积液，(9)心包积液，(10)维生素D缺乏。

1.5 基因检测 患儿现NF1基础上合并NS，考虑是否基因异常导致患儿新生表型(NS)，且该表型与突变基因之间是否存在关联，故建议家属再次送检家系遗传基因检测，为后续治疗提供依据，家属同意并签署知情同意。经医院伦理委员会批准后，采集该患儿及双亲外周静脉血样本，行家系全外显子组测序(trio-WES)，利用高通量技术锁定可疑突变，随后结合临床表现进行生物信息学分析，最后通过Sanger测序对锁定的突变位点进行验证。结果提示：NF1基因的c.4084C>T(p.Arg1362Ter)变异，该变异在gonmAD普通数据库东亚人群中的频率为0(PM2)；该变异为无义变异，导致蛋白编码提前终止，可影响蛋白功能(PSV1)；该变异未在父母中检出，为新发变异(PS2)；有文献报道该变异在神经纤维瘤患者基因组中检出(PM)。基于以上证据，判定该变异为致病性变异(图2)。

1.6 治疗 入院后予口服醋酸泼尼松片(60mg, QD)、抗感染、利尿、降脂、抗凝等对症治疗后6天后水肿较前减轻，肺部感染较前吸收；8天后患儿颜面部再次出现水肿，改静滴甲泼尼龙琥珀酸钠(25mg/次, BID)治疗7天后好转出院。院外继续口服足量泼尼松治疗，门诊定期随诊；治疗1月后，患儿仍有间断水肿，尿蛋白波动在2+至4+，考虑激素耐药，故加用口服环孢素(75mg/次, 2次/天)治疗，1月后尿蛋白转阴，门诊规律激素减量，随访至今未见复发。

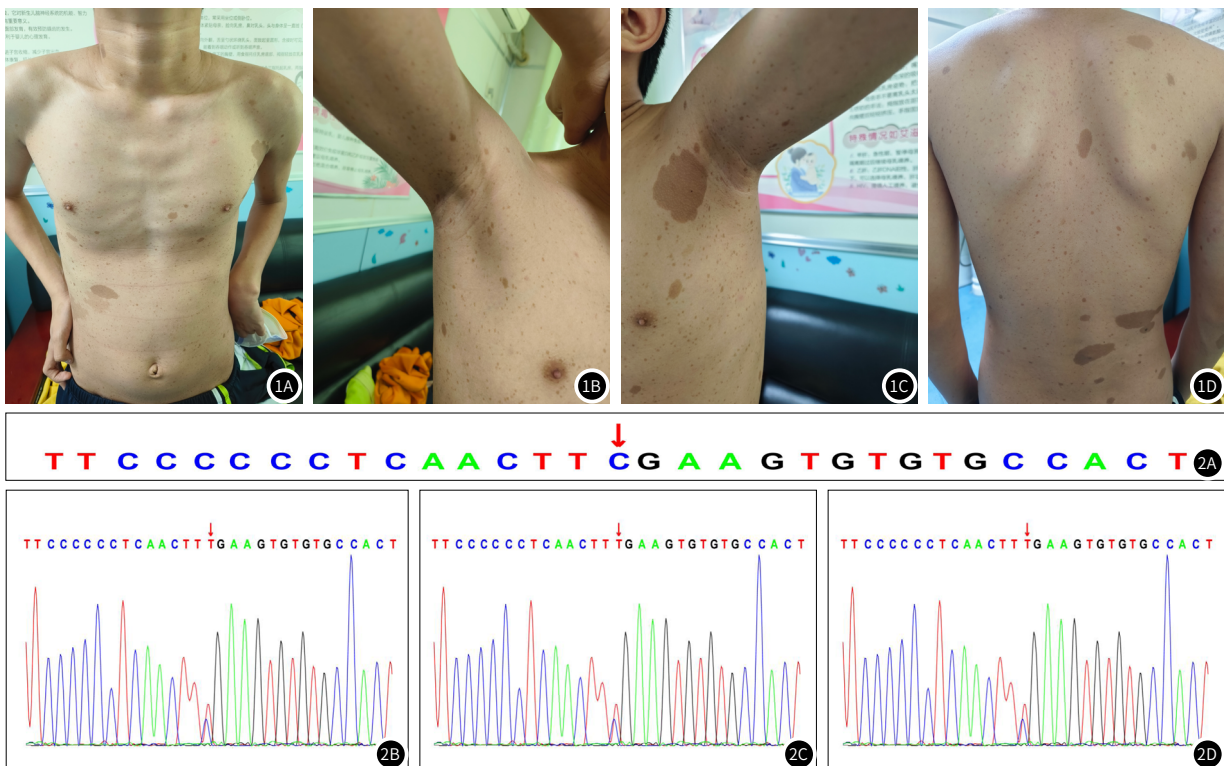


图1 图1A~图1D: 神经纤维瘤病患儿皮损表现(前胸、腋窝、后背)。图2 一代验证结果。患儿及父母NF1基因测序图。图2A: 标准序列; 图2B: 受检者 杂合; 图2C: 受检者父亲 野生型; 图2D: 受检者母亲 野生型。

表1 5例儿童NF1合并NS基因型-表型、临床治疗及随访统计

患儿	基因型	临床表现	治疗	随访
男 11岁	C.680dupA(p.Y227X) 杂合突变	低蛋白血症、大量蛋白尿、水肿、 高脂血症、牛奶咖啡斑、腋窝雀斑、白内障等	醋酸泼尼松片+他克莫司	控制情况好
男 3岁	c.844C>T杂合变异	低蛋白血症、大量蛋白尿、水肿、高脂血症、 牛奶咖啡斑、腋窝雀斑、虹膜 Lisch结节, 先天性胫腓假关节	糖皮质激素曲安西龙	随访一年无复发
男 10岁	c.1246C>T 杂合变异	低蛋白血症、大量蛋白尿、水肿、高脂血症、 牛奶咖啡斑、腋窝雀斑、虹膜 Lisch结节	糖皮质激素曲安西龙+霉酚酸酯	随访一年无复发
男4岁	c.3443C > A杂合突变	咖啡牛奶斑、腋窝雀斑、学习障碍、 全身浮肿、头痛、乏力	醋酸泼尼松片+霉酚酸酯	病情控制可
男12岁	c.4084C>T杂合突变	低蛋白血症、大量蛋白尿、水肿、高脂血症、 牛奶咖啡斑、腋窝雀斑、智力落后	醋酸泼尼松片+环孢素	随访一年余无复发

2 讨论

NF是由基因突变导致神经嵴细胞发育异常的一种遗传性皮肤病神经综合征。NF可分为三类：1型神经纤维瘤病(NF1)占96%，2型神经纤维瘤病(NF 2)占3%，神经鞘瘤病(SWN)型<1%^[1]。临床上偶见重叠征象，如混合型神经纤维瘤病，这增加了早期精准诊断的难度^[19]。1型神经纤维瘤病被称为Von Recklinghausen病，全球每3000~4000人中就有1人患有NF1^[2]。NF1致病基因全长约350kb，由61个外显子组成，位于染色体17q11.2，是已知的人类基因中突变率最高的基因之一^[3]，根据人类基因组突变数据库(HGMD)，NF1基因的致病性突变已超过3000多种^[4]，包括错义和无义突变，剪切突变、插入、缺失和重复。约50%患儿为新生变异，余50%由家族性遗传，本例患儿NF1基因c.4084C>T为新生变异所致的无义突变。NF1基因编码的神经纤维蛋白是肿瘤抑制因子^[5]，主要作为GTP酶激活蛋白(GAP)发挥作用，通过加速RAS结合GTP的水解来负性调节RAS介导的信号传导通路。当NF1基因发生突变，RAS介导的信号传导通路MAPK，PI3K/mTOR持续激活，导致肿瘤细胞不断增值并存活，最终导致NF1^[6]。NF1患者的临床症状是随时间逐步显现的，通常出现顺序是牛奶咖啡斑、腋窝雀斑、Lisch结节和神经纤维瘤，几乎所有患者在20岁之前都达到了目前诊断标准^[7]。对1型神经纤维瘤病的判定，临床多参照1987年NIH发布的经典准则，该标准可以归纳为皮肤色素异常(咖啡斑及腋下/腹股沟雀斑)、神经纤维瘤或视神经胶质瘤、虹膜Lisch结节、特征性骨骼病变以及一级亲属家族史等五个方面，若满足其中两项或以上即可明确诊断，Gianluca Tadini等人认为在诊断标准中应增加基因分析^[8]。在临床实际应用中，CT与MRI影像学检查对于发现皮肤以外的多器官、多系统损害(如神经系统、骨骼系统受累)具有极高的灵敏度，是该病诊断与临床分型的重要补充手段^[18]。NF1现无绝对有效的治疗方案，主要是以对症治疗和手术治疗为主，针对Ras/MAPK通路与mTOR通路抑制剂的研发以及两种药物的联合应用是未来重要研究方向^[9]，2020年4月，美国食品和药物管理局批准司美替尼用于治疗NF1相关症状性丛状神经纤维瘤儿童^[10]。

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)的核心病理改变

在于肾小球滤过屏障受损，基底膜通透性异常增高，大量血浆蛋白从尿液流失。临床上，该病以“三高一低”(即大量蛋白尿、高度水肿、高脂血症及低蛋白血症)作为典型征象。2014年我国调查同期泌尿系疾病住院患儿中，肾病综合征占20%，男女比例为3.7:1。依据病因学分类，NS通常分为三类：一为病因不明的原发性肾损害；二为全身性疾病或系统性疾病继发所致；三受遗传因素驱动的先天气变异^[11]。本报道中NF1患儿的发病年龄、各项检验检查、基因检测，均不支持其先天性NS和继发性NS诊断。原发性肾病综合征(PNS)是一种多因素的自身免疫性疾病，统计学数据显示，约占儿童肾病综合征病例的90%。本文儿童NF1合并PNS临床相对罕见，现将文献报道的四例及本例儿童NF1合并NS，将其基因型-表型、临床治疗及随访统计如下，并未发现明确的基因型-表型关系，其NS经治疗后病情控制可(表1)。

NF1的临床表型是高度可变和不可预测的，此突变位点c.4084C>T也曾在一例中国家系中报道^[12]，其父母无致病基因，同样为新生变异，患儿主要临床表现即躯干、四肢部位散在咖啡牛奶斑，伴腋窝、腹股沟区雀斑，并未合并原发性肾病综合征。这考虑可能与修饰基因、环境因素或者两者的组合有关，其中修饰基因可以由单个修饰基因位点决定，也可以由几个修饰基因之间相互作用决定^[13]。研究NF1基因型与表型之间的相关性，对于揭示疾病的致病机制及探索有效的治疗方法具有至关重要的意义。国内外大量文献描述了NF1基因的突变，并试图建立基因型-表型相关性，然而，除了少数病例(基因大量缺失的病例)之外，尚未实现明确的相关性。

本例患儿，增加了中国人群NF1基因型-表型数据库，目前报道NF1患者合并自身免疫性疾病越来越多，包括多发性硬化、抗磷脂综合征、白癜风等^[14-16]。尽管目前尚未明确它们之间存在直接的联系，但随着相关报道的数量不断增加，很可能已超越了简单的巧合范畴。Van-Gils J等认为NF1患者可能发生肾病综合征^[17]，临床医师应提升对该共病现象的识别能力，及时明确诊断并进行针对性的随访，有助于进一步挖掘两者共有的病理生理路径，从而优化现有治疗方案，改善患者预后。

(参考文献下转第19页)

