

以继发性凝血障碍为首发症状的微绒毛包涵体病一例并文献复习

马欣颖^{1,2}, 张 颢^{1,2*}

¹济宁医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院血液科, 山东 济宁

收稿日期: 2022年8月13日; 录用日期: 2022年9月7日; 发布日期: 2022年9月15日

摘 要

目的: 提高临床医生对于微绒毛包涵体病(MVID)的认识。方法: 总结了2019年5月因“发现皮肤瘀斑4天”就诊于济宁医学院附属医院, 后通过基因测序分析确诊的1例微绒毛包涵体病(MVID)患儿资料, 并复习相关文献。结果: 遗传学分析在患儿MYO5B基因检测到c.1364T > G, 导致氨基酸改变p.I455S和c.473C > T, 导致氨基酸改变p.S158F, 这两个突变分别来自于父亲和母亲, 其中c.1364T > G为新的剪接位点突变, 患儿最终确诊为MVID。MVID是一种常染色体隐性遗传疾病, 致病基因为MYO5B基因, 目前报道的绝大多数患儿以严重难治性分泌型腹泻和营养吸收障碍为主要特点, 小肠绒毛病理检查和基因检测可确诊该病。治疗需要肠外营养甚至肠移植, 仍预后较差。然而本例微绒毛包涵体病患者缺乏肠道表现, 以继发性凝血障碍为首发症状。且本病例也扩展了MYO5B基因突变谱。结论: MVID临床较罕见, 二代测序有助于快速诊断MVID, 并指导诊治及预后。

关键词

微绒毛包涵体病, MYO5B基因, 剪接位点突变, 凝血障碍, 基因诊断

A Case of Microvillous Inclusion Body Disease with Secondary Coagulation Disorder as the First Symptom and Literature Review

Xinying Ma^{1,2}, Hao Zhang^{1,2*}

¹Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Hematology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

*通讯作者。

Abstract

Objective: To improve clinicians' awareness of microvillous inclusion disease (MVID). **Methods:** The data of a child with MVID who was diagnosed with MVID in May 2019 due to "4 days of skin ecchymosis discovery" were summarized, and the relevant literature was reviewed. **Results:** Genetic analysis detected c.1364T > G in the MYO5B gene of the child, resulting in the amino acid change p.I455S and c.473C > T, resulting in the amino acid change p.S158F. These two mutations came from the father and mother respectively, where c.1364T > G was a new splice site mutation, and the patient was finally diagnosed with MVID. MVID is an autosomal recessive disease, the causative gene is MYO5B gene, and most of the children reported so far are characterized by severe refractory secretory diarrhea and nutrient absorption disorder. Pathological examination of the small intestinal villi and genetic testing can confirm the diagnosis of the disease. Treatment requires parenteral nutrition or even intestinal transplantation, and the prognosis is still poor. However, this patient with microvillous inclusion body disease lacked intestinal manifestations and had secondary coagulopathy as the first symptom. And this case also expanded the MYO5B gene mutation spectrum. **Conclusion:** MVID is relatively rare in clinical practice, and next-generation sequencing is helpful for rapid diagnosis of MVID, and guides the diagnosis, treatment and prognosis.

Keywords

Microvillous Inclusion Disease, MYO5B Gene, Splice Site Mutation, Coagulation Disorder, Genetic Diagnosis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

微绒毛包涵体病(OMIM#251850 microvillus inclusion disease, MVID)是一种罕见的常染色体隐性疾病,主要是由染色体 18q21 上的 MYO5B 基因突变引起的,少部分与 STX3 和 SYXBP2 基因突变有关[1],基因缺陷可破坏上皮细胞极性[2],表现为肠上皮细胞组织学上的胞浆内微绒毛包涵体和刷状缘萎缩,这种病理改变与 MYO5B 基因编码的运动蛋白肌球蛋白 Vb 的合成缺陷或功能异常有关[3]。1978 年 David Andersen 等人首次报告了微绒毛包涵体病,其研究了 5 名从出生开始就患有持续性严重腹泻的婴儿,并在小肠上皮中发现了共同特征[2]。自首次报道以来,全球范围内报道百余例[4],其中国内报道仅 4 例[5][6][7][8],大多数与 MYO5B 基因突变有关,2014 年,Wiegerinck 等[9]首次详细报道了 STX3 基因突变可引起 MVID,我国仅有 1 例 STX3 突变致病报道[5]。目前报道的绝大多数患儿以严重难治性分泌型腹泻和营养吸收障碍为主要特点,然而近年来,国外也报道了少数 MYO5B 突变患者中无肠道表现,而以胆汁淤积为首发症状[10][11][12]。本文报道济宁医学院附属医院一例 MYO5B 基因新位点突变所致的以继发性凝血障碍为首发症状的 MVID,并进行文献复习,以提高对 MVID 的认识。

2. 临床资料

2.1. 一般情况

患儿女,5 月 8 天,因“发现皮肤瘀斑 4 天”于 2019 年 05 月 31 日就诊于济宁医学院附属医院儿科

门诊, 就诊我院 4 天前家长发现患儿右侧胸外侧皮肤瘀斑, 未予处理, 就诊我院 1 天前右侧面部出现肿胀、瘀斑, 进行性加重, 无触痛, 无鼻衄、牙龈出血, 无肉眼血尿, 无黑便, 患儿系第 5 胎第 2 产, 胎龄 36⁺³ 周, 因“前置胎盘”于济宁医学院附属医院剖宫产娩出, 出生体重 2.80 kg, Apgar 评分不详, 否认宫内窘迫及生后窒息史, 生后因“新生儿黄疸”于我院新生儿监护病房住院治疗。父母体健, 非近亲结婚, 无家族中同类疾病史, 有 1 哥哥, 体健。

2.2. 体格检查

体重 7.50 kg, 身高 68.0 cm, 头围 41.0 cm, 体温 36.9℃, 心率 113 次/分, 呼吸 30 次/分, 全身皮肤可见散在瘀斑, 右侧胸外侧可见陈旧性瘀斑, 可触及皮下硬结。右侧面部肿胀明显, 范围约 6.0 cm × 4.0 cm, 表面可见瘀斑, 无明显触痛, 右侧眼眶周围可见淤青。心肺均无异常, 肝肋下 4.0 cm, 脾肋下 1.0 cm, 质尚软。神经系统查体无异常。

2.3. 辅助检查

凝血常规+D-二聚体: 凝血酶原时间 166.4 s, 活动度 4.00%, 国际标准化比值 14.86, 活化部分凝血活酶时间 151.6 s, 余未见明显异常。血常规 + CRP: 红细胞 $3.70 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 80 g/L, 红细胞压积 25.2%, 红细胞平均体积 68.1 fL, 余大致正常。血生化提示多次复查凝血常规异常, 见表 1, 转氨酶、胆红素等胆汁淤积指标异常升高, 见表 2。血淀粉酶、心肌酶、无机磷均在正常范围内, EB 病毒 DNA 定量、人类巨细胞病毒 DNA 定量均阴性。抗核抗体谱测定均阴性。腹腔超声提示肝大, 阑尾、腹膜后超声未见明确异常。浅表肿物彩超: 右侧面部肿胀处软组织增厚并周围低回声结节(无血流信号)。北京高新医院毒检室报告: 在送检血液、尿液中未检测到氟乙酰胺、毒鼠强、溴鼠灵、杀鼠醚、低鼠钠等抗凝血类鼠药。山东省血友病诊疗中心凝血因子检查结果: 凝血因子 VIII 188.1%, 余均在正常范围。

Table 1. Results of previous coagulation routine examinations of the child

表 1. 患儿历次凝血常规检查结果

凝血指标(参考范围)	日龄(d)			
	5月8天	5月9天	5月10天	5月11天
凝血酶原时间(9.4~12.5 s)	107.9	166.4	—	10.9
活动度(70%~140%)	6.00	4.00	—	104.00
国际标准化比值(0.84~1.19)	14.53	14.86	—	0.97
活化部分凝血活酶时间(25.1~36.5 s)	161.50	151.6	—	30.8
凝血酶时间(10.3~17.6 s)	18.70	16.3	—	17.0
血浆纤维蛋白原(2~4 g/L)	2.53	2.5	—	2.0
D-二聚体(0~0.5 mg/L)	—	0.13	—	—

[—]表示未检测。

Table 2. Results of previous liver function tests in children

表 2. 患儿历次肝功检查结果

肝功指标(参考范围)	日龄(d)			
	5月8天	5月9天	5月10天	5月11天
ALT (7~40 U/L)	70.0	65.2	73.4	—
AST (13~35 U/L)	83	99	111	—

Continued

GGT (7~45 U/L)	<10	14	10	—
ALP (40~1200 U/L)	1154	1199	1082	—
TP (65~85 g/L)	62.5	59.7	56.1	—
ALB (38~54 g/L)	39.0	44.2	39.7	—
TBIL (2~20.4 umol/L)	54.0	105.0	76.3	—

注: [ALT]丙氨酸氨基转移酶; [AST]天门冬氨酸氨基转移酶; [GGT] γ -谷氨酰基转移酶; [ALP]碱性磷酸酶; [TP]总蛋白; [ALB]白蛋白; [TBIL]总胆红素; [—]表示未检测。

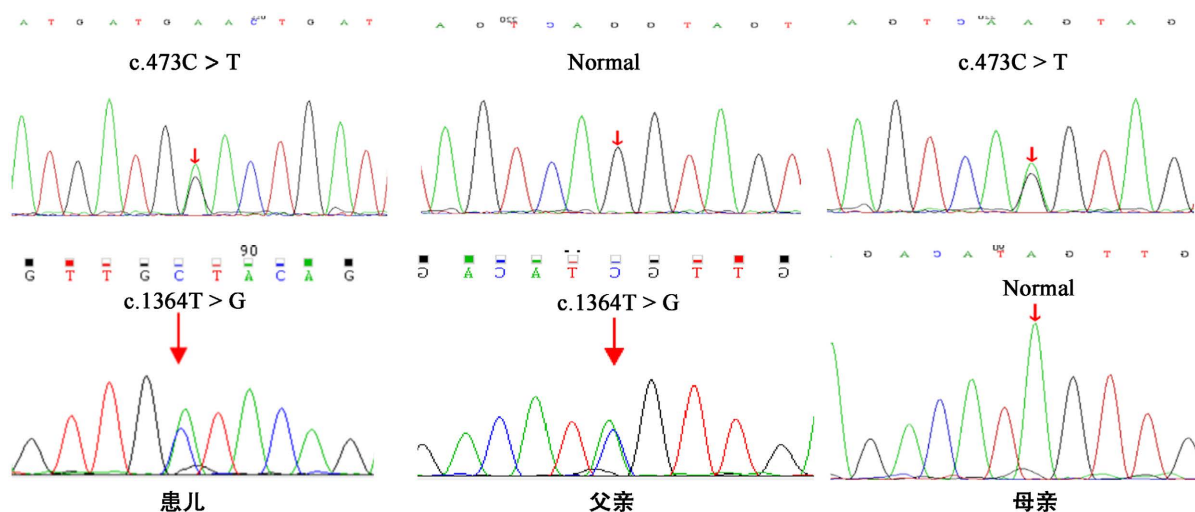
2.4. 基因分析

经患儿家长知情同意后, 分别抽取患儿及其父母静脉血 2 ml, 置于 EDTA 抗凝管, 送至北京迈基诺基因科技股份有限公司, 采用二代测序法进行基因测序, 按照 Blood DNA Mini kit 试剂盒说明书提取基因组 DNA。将基因组 DNA 打断, 建立含有与消化系统相关基因的全基因组文库, 进行详细的基因序列生物信息学分析, 发现 MYO5B 基因突变, 再根据结果对患儿及其父母基因组 DNA 采用 Sanger 测序进行验证, 对突变基因 MYO5B 在人类基因突变数据库专业版进行比对查阅。

基因	染色体位置	转录本外显子	核苷酸氨基酸	纯合/杂合	正常人频率	预测	致病性分析	遗传方式	疾病/表型	变异来源
MYO5B	chr18:47489359	NM_001080467; exon11	c.1364T>G (p.I455S)	het	-	D	Uncertain	AR	腹泻伴微绒毛萎缩 2 型	父亲
MYO5B	chr18:47527764 ^[1]	NM_001080467; exon5	c.473C>T (p.S158F)	het	-	D	Likely pathogenic	AR	腹泻伴微绒毛萎缩 2 型	母亲

注: 预测: 蛋白功能预测软件 REVEL(rare exome variant ensemble learner), D: 预测为有害; B: 预测为良性; -: 未知

Figure 1. Compound heterozygous mutations in MYO5B gene found by sequencing analysis of the children's genes
图 1. 患儿基因测序分析结果发现 MYO5B 基因复合杂合突变



患儿为突变 c.1364T>G 和 c.473C>T 的复合杂合子; 父亲为 c.1364T>G 突变携带者; 母亲为 c.473C>T 突变携带者。

Figure 2. Sanger sequencing validation results of MYO5B gene mutation in children and their parents

图 2. 患儿及其父母 MYO5B 基因突变的 Sanger 测序验证结果

基因分析报告结果见图 1 和图 2。患儿 MYO5B 基因有 2 个杂合突变, 位点分别位于 c.1364T > G

(p.I455S)和 c.473C > T (p.S158F), 分别来自于父母, 以上两个突变经生物信息学蛋白功能预测软件 SIFT、PolyPhen-2、MutationTaster、GERP++、REVEL 均预测为有害。前一个突变即编码区第 1364 号核苷酸由胸腺嘧啶变为鸟嘌呤, 导致第 455 号氨基酸由异亮氨酸变异为丝氨酸, 经查阅 HGMD 数据库及 pubmed、知网等数据库证实 c.1364T > G 为未报导的新变异。后一个突变即编码区第 473 号核苷酸由胞嘧啶变异为胸腺嘧啶, 导致第 158 号氨基酸由丝氨酸变为苯丙氨酸, HGMD 数据库已有该位点 Cholestasis 的相关报道, 根据 ACMG 指南, 该变异判定为疑似致病性变异。根据患儿的临床表现及二代测序结果, 患儿最终确诊为 MYO5B 基因突变导致的 MVID。

2.5. 诊治经过及随访

入院后给予补充维生素 K1 及病毒灭活血浆改善凝血功能、保肝、补充铁剂改善贫血等对症治疗, 患者出院前复查凝血常规恢复正常, 然而病因尚不明确, 患者于我院住院 3 天后出院, 后前往首都医科大学附属北京儿童医院, 根据临床特点及基因测序结果, 患儿最终明确诊断为 MYO5B 基因突变所致的微绒毛包涵体病。诊断明确后家长放弃治疗, 要求自动出院, 出院后失访。

3. 讨论

微绒毛包涵体病(microvillus inclusion disease, MVID)以顽固性分泌型腹泻为主要的临床表现, 易并发胆汁淤积、肝功能衰竭、代谢性酸中毒、电解质紊乱等表现, 最终导致永久性肠损害, 预后较差。分为早发型和晚发型, 早发型于新生儿期起病, 晚发型于生后 3 或 4 个月后出现, 预后好于早发型[13]。MYO5B 基因在胃、肠、肝、肾、肺等多个组织中均表达, 因此可见肾范科尼综合征、呼吸窘迫综合征、血尿、胆汁淤积、锌及铜缺乏、先天性心脏病等肠外表现[14] [15] [16]。因此, 临床及病理科医师在鉴别诊断婴儿慢性顽固性腹泻的可能原因中一旦考虑到 MVID, 需尽快行基因检查。

本例患儿病史中无典型腹泻症状, 而以凝血障碍、皮肤瘀斑为首发表现, 同时伴有肝损害、高胆红素血症及胆汁淤积。有文献报道低 γ 谷氨酰基转移酶(GGT)的胆汁淤积是一种 MVID 的非典型症状或肠外营养的副作用, 其机制与 BSEP 对肝细胞小管膜的靶向性改变有关[17]。本例患儿最终考虑为原发病 MVID 所致胆汁淤积导致肝功能损害, 进而引发凝血功能异常。Qiu Y 等人的一项研究发现 10 例与 MYO5B 基因突变相关的胆汁淤积患者, 患儿既没有腹泻, 也没有接受肠外营养, 完善基因检测后发现孤立性胆汁淤积可能反映了相对轻微的 MTO5B 功能缺陷, 而 MYO5B 的严重突变将导致 MVID [11], 与 Denise 等人研究结论相一致, 即: 1) 完全缺乏 MYO5B 蛋白或基因早期截断主要导致肠道疾病(MYO5B-MVID); 2) MYO5B 基因部分突变后仍有剩余功能, 将导致胆汁淤积性肝病(MYO5B-PFIC); 3) 基因突变后 MYO5B 蛋白没有功能, 将导致肠道和肝脏疾病[4]。

本研究中患儿 MYO5B 基因存在两个杂合变异, 分别为 c.1364T > G 和 c.473C > T, 其中前者为未报导的新变异, 这两个变异分别来自父母双方, 均可导致转录提前终止, 影响蛋白质的结构和功能, 从而导致以胆汁淤积、凝血障碍为主要临床表现的 MVID。有研究发现, MYO5B 突变占低 GGT 肝内胆汁淤积症患儿的 20% [18]。

由于 MVID 早期缺乏特异的临床表现, 因此, 通过临床表现诊断较困难, 本病诊断需行小肠活检, 特征为绒毛萎缩、隐窝大致正常及炎症细胞浸润。电子显微镜下的特点为微绒毛变钝或消失, 刷状缘萎缩及上皮细胞中微绒毛包涵体形成, 以及 PAS 染色、CD10 阳性[19]。然而上述诊断需行侵入性检查, 且存在一定的局限性, 故基因诊断在该病的早期诊断中发挥了重要的作用。另外有研究表明产前超声提示伴羊水过多的肠袢扩张提示先天性腹泻, 除了先天性氯离子腹泻和先天性钠离子腹泻外, 还可鉴别诊断 MVID [20]。因此 MYO5B 对疾病的产前诊断提供指导。

MVID 患儿预后较差, 目前尚无有效的药物治疗, 常需要全肠外营养甚至肠移植[18]。患儿若长期接受静脉营养, 易并发败血症、电解质紊乱及胆汁淤积性肝病等。而小肠移植或联合肝移植均可明显改善 MVID 患儿的预后, 提高其生活质量。Frank M 等对 1995 年至 2002 年 12 例早发性 MVID 患者进行小肠移植(SbTx)的可能性评估, 结果 12 例患者中 3 例 SbTx、4 例联合肝-SbTx, 移植组的生存率分别为 100% 和 75%, 平均随访时间为 3 年, 而剩余 5 名未接受移植的患者存活率只有 40%, 因此, 小肠移植或联合肝移植对于 MVID 患儿是一种有效的治疗手段[21]。

综上所述, 本研究报道了 1 例以继发性凝血障碍为首发症状的 MVID 患儿的临床表现和实验室检查特点, 通过二代测序技术和 Sanger 测序验证, 发现患儿为 MYO5B 基因突变 c.1364T > G (p.I455S)和 c.473C > T (p.S158F)的复合杂合子, 其中前者位点为首次报道, 扩展了 MYO5B 基因突变谱, 同时为患者的临床管理和早期诊断提供了依据。临床中遇到患儿不明原因凝血障碍或胆汁淤积出现时, 可尽快完善基因检查, 指导诊治。

利益冲突声明

所有作者声明不存在利益冲突关系。

基金项目

山东省自然科学基金面上项目(立项编号: ZR2021MH320)。

参考文献

- [1] Lu, J., Qi, Y., Ding, H., *et al.* (2022) Two Cases of Microvillus Inclusion Disease Caused by MYO5B Deficiency with Prenatal Abnormalities. *Prenatal Diagnosis*, **42**, 136-140. <https://doi.org/10.1002/pd.6068>
- [2] Khalsi, F., Boukhris, M.R., Brini, I., *et al.* (2018) Unusual Feature of Neonatal Hypernatremic Dehydration Due to Microvillus Inclusion Disease: A Case Report. *The Pan African Medical Journal*, **30**, Article No. 109. <https://doi.org/10.11604/pamj.2018.30.109.12330>
- [3] Jarasvaraparn, C., He, M., Granadillo, J.L., *et al.* (2021) MYO5B Pathogenic Variants Found to Cause Intestinal Symptoms without Microvillus Inclusion Disease in a Child Who Previously Underwent Liver Transplantation for PFIC-Like Cholestasis. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, **72**, e22-e24. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002792>
- [4] Aldrian, D., Vogel, G.F., Frey, T.K., *et al.* (2021) Congenital Diarrhea and Cholestatic Liver Disease: Phenotypic Spectrum Associated with MYO5B Mutations. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article No. 481. <https://doi.org/10.3390/jcm10030481>
- [5] 陈衍晨, 欧阳学军, 王斌. STX3 基因突变致微绒毛包涵体病的基因诊断[J]. 发育医学电子杂志, 2018, 6(1): 30-33.
- [6] 程映, 梁红, 蔡娜莉, 等. 微绒毛包涵体病一家系临床特点和 MYO5B 基因突变分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(9): 968-974.
- [7] 李迪, 齐展, 伏利兵, 等. MYO5B 基因新发变异致微绒毛包涵体病 1 例并文献复习[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(9): 689-692. <https://doi.org/10.19538/j.ek2021090611>
- [8] 关函洲, 刘克战, 张新华, 等. MYO5B 基因新突变致微绒毛包涵体病一例[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(22): 3797-3800.
- [9] Wiegerinck, C.L., Janecke, A.R., Schneeberger, K., *et al.* (2014) Loss of Syntaxin 3 Causes Variant Microvillus Inclusion Disease. *Gastroenterology*, **147**, 65-68. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.04.002>
- [10] Vij, M. and Shah, V. (2021) Compound Heterozygous Myosin 5B (Myo5b) Mutation with Early Onset Progressive Cholestasis and No Intestinal Failure. *Fetal and Pediatric Pathology*. <https://doi.org/10.1080/15513815.2021.1959690>
- [11] Qiu, Y., Gong, J., Feng, J., *et al.* (2017) Defects in Myosin VB Are Associated with a Spectrum of Previously Undiagnosed Low γ -Glutamyltransferase Cholestasis. *Hepatology*, **65**, 1655-1669. <https://doi.org/10.1002/hep.29020>
- [12] Cockar, I., Foskett, P., Strautnieks, S., *et al.* (2020) Mutations in Myosin 5B in Children with Early-Onset Cholestasis. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, **71**, 184-188. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002740>

-
- [13] Alsaleem, B.M.R., Ahmed, A.B.M., Fageeh, M.A. (2018) Microvillus Inclusion Disease Variant in an Infant with Intractable Diarrhea. *Case Reports in Gastroenterology*, **11**, 655-659. <https://doi.org/10.1159/000479624>
- [14] Gathungu, G.N., Pashankar, D.S., Sarita-Reyes, C.D., *et al.* (2008) Microvillus Inclusion Disease Associated with Coarctation of the Aorta and Bicuspid Aortic Valve. *Journal of Clinical Gastroenterology*, **42**, 400-403. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000225632.07039.b6>
- [15] Sihanidou, T., Koutsounaki, E., Skiathitou, A., *et al.* (2013) Extraintestinal Manifestations in an Infant with Microvillus Inclusion Disease: Complications or Features of the Disease? *European Journal of Pediatrics*, **172**, 1271-1275. <https://doi.org/10.1007/s00431-013-1948-0>
- [16] Golachowska, M.R., Van Dael, C.M.L., Keuning, H., *et al.* (2012) *MYO5B* Mutations in Patients with Microvillus Inclusion Disease Presenting with Transient Renal Fanconi Syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, **54**, 491-498. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182353773>
- [17] Gonzales, E., Taylor, S.A., Davit Spraul, A., *et al.* (2016) *MYO5B* Mutations Cause Cholestasis with Normal Serum Gamma-Glutamyl Transferase Activity in Children without Microvillous Inclusion Disease. *Hepatology*, **65**, 164-173. <https://doi.org/10.1002/hep.28779>
- [18] Fernández Caamaño, B., Quiles Blanco, M.J., Fernández Tomé, L., *et al.* (2015) Fracaso intestinal y trasplante en la enfermedad por inclusiones microvellositarias. *Anales de Pediatría*, **83**, 160-165. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.11.013>
- [19] Reinshagen, K., Naim, H., Heusipp, G., *et al.* (2006) Pathophysiology in Microvillus Inclusion Disease. *Zeitschrift Für Gastroenterologie*, **44**, 667-671. <https://doi.org/10.1055/s-2006-926903>
- [20] Chen, C., Chiang, M., Wang, T., *et al.* (2010) Microvillus Inclusion Disease: Prenatal Ultrasound Findings, Molecular Diagnosis and Genetic Counseling of Congenital Diarrhea. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, **49**, 487-494. [https://doi.org/10.1016/S1028-4559\(10\)60102-7](https://doi.org/10.1016/S1028-4559(10)60102-7)
- [21] van Hoeve, K., Hoffman, I., Fusaro, F., *et al.* (2016) Microvillus Inclusion Disease: A Subtotal Enterectomy as a Bridge to Transplantation. *Acta Chirurgica Belgica*, **116**, 333-339. <https://doi.org/10.1080/00015458.2016.1176420>