

## PAX2 基因自发突变致肾-视神经盘缺损综合征一例

凌 晨, 陈 植, 刘小荣

国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院肾病一科, 北京 100045

通信作者: 刘小荣, E-mail: lxbch@sina.com

**【摘要】** 本文报道 1 例全长配对盒基因 (*PAX*) 家族中 *PAX2* 突变至肾-视神经盘缺损综合征的患儿。患儿男性, 11 岁 10 个月, 临床表现持续泡沫尿伴不明原因的肾功能衰竭, 患儿自幼出现视力下降。基因检测证实 *PAX2* 剪切位点突变 (c. 862-1G>A), Sanger 测序验证显示患儿父母该位点均无变异, 属于自发突变, 结合临床表现符合肾-视神经盘缺损综合征诊断。*PAX2* 突变是导致该患儿进展至终末期肾病及肾外表现的原因。

**【关键词】** 肾-视神经盘缺损综合征; *PAX2* 基因; 牵牛花征; 儿童

**【中图分类号】** R726.9 **【文献标志码】** B **【文章编号】** 2097-0501(2022)03-0325-04

**DOI:** 10.12376/j.issn.2097-0501.2022.03.015

### A Case of Renal Coloboma Syndrome Caused by Spontaneous Mutation of *PAX2*

LING Chen, CHEN Zhi, LIU Xiaorong

Department 1 of Nephrology, National Center for Children's Health, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

Corresponding author: LIU Xiaorong, E-mail: lxbch@sina.com

**【Abstract】** This article reports a case of a child with full-length (paired box family, *PAX*) *PAX2* mutation leading to renal coloboma syndrome. The patient is an 11-year-old boy presented with persistent foamy urine and unexplained renal failure. The boy has suffered from vision decline ever since infancy. Genetic testing confirms the mutation of the *PAX2* splice site (c. 862-1G>A). Sanger sequencing shows no mutation at this site in his parents and demonstrates a spontaneous mutation. His clinical manifestations also confirms diagnosis of renal coloboma syndrome. The *PAX2* mutation was responsible for the boy's progression to end-stage renal disease and extrarenal manifestations.

**【Key words】** renal coloboma syndrome; *PAX2* gene; morning glory sign; child

*J Rare Dis*, 2022,1(3):325-328

## 1 临床资料

患儿男性, 11 岁 10 个月, 主因“尿中泡沫增

多 2 年, 半月前抽搐 1 次”入院。2019 年 11 月无意中发尿中泡沫增多, 无其他明显伴随症状, 未予重视及处理。2021 年 10 月患儿行走时无明显诱因出现抽搐发作, 就诊于外院查生化提示: 尿素

45.3 mmol/L, 肌酐 1501 μmol/L, 总钙 1.47 mmol/L, 血磷 2.69 mmol/L, 血常规示色素 64 g/L, 肾脏超声示双肾缩小 (右肾 5.2 cm×2.5 cm, 左肾 5.0 cm×3.2 cm), 考虑慢性肾脏病 V 期, 行血液净化治疗 6 d 后为求进一步治疗转诊至笔者医院。个人史: G1P1, 孕期因宫口不开行剖宫产, 无羊水及胎盘异常。听力正常, 智力、运动发育正常。5 岁时入学体检发现视力“发育落后”, 眼科专科检查提示视盘发育不良, 后予配镜 400~500 度, 矫正视力不足 1.0。家族史: 父母体健, 否认家族遗传性疾病病史。体格检查: 体温 36.6 °C, 心率 85 次/min, 呼吸 23 次/min, 血压 109/56 mm Hg, 身高 145.0 cm, 体重 34.0 kg。神清, 面色苍白, 皮肤粗糙, 无皮疹, 无明显浮肿, 听力粗测正常, 心肺听诊未及明显异常。肝脾不大, 移动性浊音阴性, 神经系统查体未见异常。实验室检查: 尿常规: 尿比重 1.005, 蛋白 (2+), 潜血 (2+), 镜检红细胞 3~5 个/HPF。尿糖 (+)。24 h 尿蛋白定量: 1095 mg/24 h。肾脏损伤标志物: 尿 IgG 26.7 mg/L (0~8), 尿微量白蛋白 228 mg/L (0~19), 尿转铁蛋白 9.91 mg/L (≤2.0), 尿 α1~微球蛋白 207 mg/L (≤12.5), 尿 β2 微球蛋白 68 413 μg/L (≤159.7)。甲状旁腺素 1153.7 pg/mL。自身抗体均阴性。铜蓝蛋白 295 mg/L, 补体 C3、C4 及凝血功能正常, 泌尿系超声: 左肾 4.8 cm×2.0 cm, 右肾 4.8 cm×2.2 cm, 双肾实质弥漫不均匀增强, 皮髓质分界不清, 双肾散在小囊肿, 大者直径为 0.6 cm, 双侧肾盂肾盏无扩张, 双侧未见扩张的输尿管。生化: 血白蛋白 40.1 g/L, 尿素 37.7 mmol/L, 肌酐 825.9 μmol/L, 血糖 5.36 mmol/L。眼科会诊 (图 1): 视乳头呈粉红色, 视盘面积增大约为正常视乳头面积 5 倍, 视乳头周围有巩膜、脉络膜, 视网膜萎缩环, 血

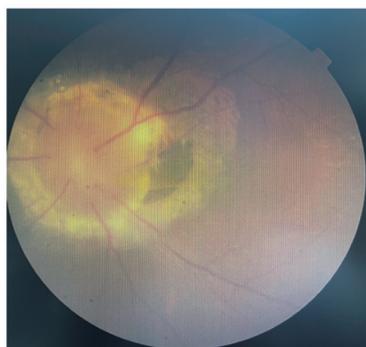


图 1 患儿眼底照相可见牵牛花征

Fig. 1 Morning glory sign seen on fundus imaging

管走行平直, 自视乳头凹陷处呈放射状向外发散。

获得患儿及其父母知情同意后, 分别采集患儿及其父母外周血 2 mL, 进行全外显子基因测序并 Sanger 验证 (图 2): 染色体核型 XY, PAX2 发现有一个杂合突变 c. 862-1G>A, 导致氨基酸发生剪接突变, NM003987。经家系验证分析, 先证者父母该位点均无变异, 此变异为自发突变。经美国医学遗传学和基因组学会评级指南分析, 该变异为零效变异, 可能导致基因功能丧失, 该突变正常人群数据库中的频率为 -, 为低频变异。SIFT、PolyPhen\_2、Mutation Taster、GERP<sup>+</sup> 预测结果均为有害。

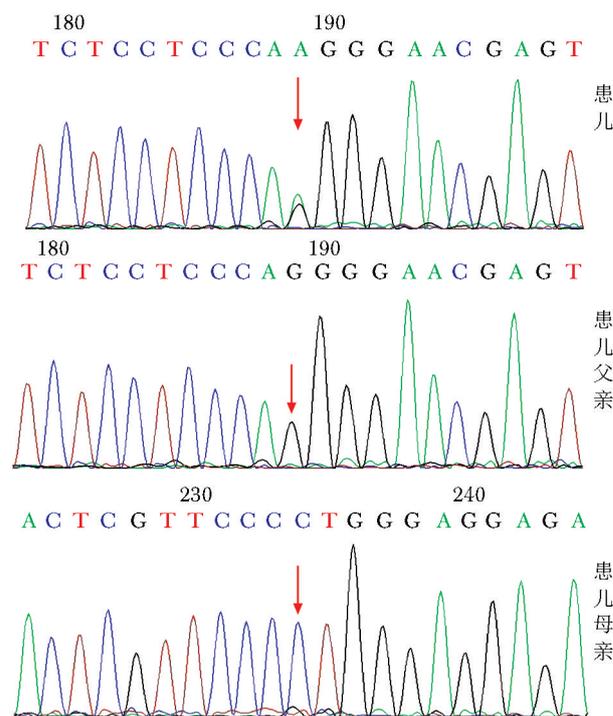


图 2 患儿及其父母基因位点变异 Sanger 测序图

Fig. 2 Sanger sequencing map of the locus variation of the patient and parents  
突变位点用红色箭头表示

治疗及病情进展: 予低钾、低磷饮食, 司维拉姆、阿法骨化醇调节钙磷代谢, 左乙拉西坦预防抽搐发作。促红细胞生成素皮下注射改善贫血。经家长同意后, 选择自动化腹膜透析治疗。出院前复查尿素 22.35 mmol/L, 肌酐 759.4 μmol/L, 白蛋白 42.2 g/L, 甲状旁腺激素 648.6 pg/mL。血红蛋白 93 g/L。出院后定期随诊, 并完善腹膜平衡试验提示 2 h 肌酐低转运、2 h 尿素高平均、2 h 葡萄糖低转运。患儿出院后未再出现抽搐发作, 血压正常,

尿量 900~1100 mL/d, 出院后 3 个月于外院行同种异体肾移植手术顺利, 恢复良好。

## 2 讨论

肾-视神经盘缺损综合征 (renal coloboma syndrome, RCS) 也被称为视神经肾综合征 (papillorenal syndrome), 用来描述一种由视神经发育不良和肾脏畸形组成的疾病, 遗传模式为常染色体显性遗传。1988 年, Weaver 等对患有视神经缺损伴终末期肾病的家系进行了首次描述, 在该家系发现了常染色体 PAX2 基因的显性突变, 证实了 PAX2 与 RCS 的相关性<sup>[1]</sup>。截至目前, 全世界范围共报道 250~280 例患者, 发病罕见。从出生至 79 岁之间皆可发病, 绝大多数发病于儿童期<sup>[2]</sup>。92% 的 RCS 患者存在肾脏疾病, 77% 存在眼部病变, 最常见的肾脏表现是肾脏发育不良 (65%), 通常为双侧<sup>[3]</sup>。其他肾脏异常包括肾小管功能异常、囊性肾脏疾病、膀胱输尿管反流及其他先天性肾脏和尿路畸形, 最终进展至终末期肾病, 需要肾脏替代治疗。眼部异常包括视神经发育不良和缺损等, 约占患者的 72%。

PAX2 基因活性与疾病表现相关, PAX2 表达不足导致肾脏发育不全和输尿管畸形。迄今为止已经发现 90 种不同的 PAX2 突变和 4 个片段缺失致病变异<sup>[4]</sup>。从分子角度来看, 后肾间充质中表达的 PAX2 等转录因子汇聚于配体胶质细胞来源的神经营养因子, 激活输尿管芽中酪氨酸激酶的表达, 诱导其生长。从输尿管芽发出的信号启动了间充质细胞的聚集, 并随后转化为肾单位的肾小管上皮细胞。随着发育, PAX2 表达下调, 在成熟的集合管中很少有表达, 在肾小球中始终不表达<sup>[3]</sup>。故 PAX2 异常多影响肾脏尤其是肾小管发育, 导致肾小管、间质及输尿管结构和功能异常而肾小球基本不受影响。本例患儿表现为肾小管功能异常, 但病程中始终无浮肿、大量蛋白尿、肉眼血尿等肾小球损害表现, 符合 PAX2 基因临床特点。但需要说明的是, 患儿双肾萎缩存在慢性肾脏病因素, 但是否同时合并双肾发育不良, 本例缺乏临床资料的支持。

不少罕见病存在肾脏及眼部的损害, 由于症状隐匿及表现时间不同, 容易出现遗漏诊治的情况。本例患儿在 6 岁时眼科检查发现视力异常及视盘发育异常, 在 11 岁时出现肾脏症状时已处于尿毒症

期。又如肾小管实质性肾病-视网膜变性综合征 (Senior-Loken 综合征): 表现为生后逐渐进展的视网膜退行性病变, 肾脏早期多为烦渴、多尿、多饮, 轻微尿检异常, 在 13~15 岁出现肾功能衰竭; 还有如眼-脑-肾综合征 (lowe 综合征): 眼部以先天性白内障及先天性青光眼常见, 随着病情进展, 逐步出现 Fanconi 综合征及不同程度的肾功能减退。此外, 胱氨酸贮积症: 患儿多在 10 岁前进展至终末期肾病, 虽然 1 岁时眼裂隙灯检查可见角膜结晶沉积, 明显的视力缺损多发生在 10~20 岁, 尤其是 15 岁以后<sup>[5]</sup>。本例提示当患者存在眼部发育异常时需及时监测肾功能, 或当患者存在肾脏发育不良时进行眼部检查。对于早期明确诊断及指导治疗具有重要意义。

随着遗传学技术发展, 越来越多的泌尿系统遗传性罕见疾病被发现和诊断, 其中多数疾病被认为是慢性肾功能衰竭的重要原因<sup>[6]</sup>。因此, 对于罕见肾脏疾病的认识更加需要重视。不能仅停留在诊断慢性肾脏病的基础上, 积极完善基因检查寻找病因, 对于明确诊断、监测肾外症状及改善患儿预后具有重要作用。如本例患儿在诊断慢性肾衰竭后早期完善了基因检查, 发现 PAX2 基因的致病突变, 明确了肾-视神经盘缺损综合征的诊断, 解释了患儿的眼部及肾脏病变, 对于开展眼部护理及肾替代治疗有重要的指导意义。

目前报道部分 RCS 患者经过一次或两次肾移植后状态良好, 个别患者死于移植后相关并发症<sup>[1]</sup>。本例患儿于诊断后 6 个月行肾移植术, 目前术后恢复良好。对于遗传因素所致肾脏疾病, 移植后多不存在原发病复发的风险, 移植肾存活时间较长<sup>[7]</sup>。但需要注意的是, 部分累及肾脏的罕见疾病, 随着肾移植后寿命延长, 肾外症状逐渐发展加重, 并且成为影响患儿远期预后及生活质量的重要因素。比如胱氨酸贮积症, 随着年龄的增长, 逐渐出现糖尿病、视力减退、甲状腺功能减退等问题, 需要积极应用半胱胺滴眼液降低结晶沉积, 监测并调节血糖、甲状腺功能等。

综上所述, 肾-视神经盘缺损综合征为罕见的常染色体显性遗传病, 以肾和眼的发育及功能异常为主要临床特点, 视力异常多为早期表现, 肾脏症状可能起病隐匿, 缓慢进展。对于临床上发现不明原因的肾脏、眼部发育及功能异常的患儿要积极完善基因检查, 有助于疾病的确诊、监测和治疗。

**作者贡献:** 凌晨: 收集病例资料, 文章撰写; 陈植, 刘小荣: 对文章内容进行审阅修改。  
**利益冲突:** 所有作者声明不存在利益冲突。

### 参 考 文 献

- [1] Chang YM, Chen CC, Lee NC, et al. PAX2 mutation-related renal hypodysplasia: review of the literature and three case reports [J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 765929.
- [2] 刘洁玮, 余自华. Papillorenal 综合征与 PAX2 基因 [J]. *国际儿科学杂志*, 2018, 45: 361-364.
- [3] Aguilar A. Development: Pax2 keeps nephron progenitors on track [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13: 444.
- [4] Bower M, Salomon R, Allanson J, et al. Update of PAX2 mutations in renal coloboma syndrome and establishment of a locus-specific database [J]. *Hum Mutat*, 2012, 33: 457-466.
- [5] Ling C, Liu XR, Chen Z, et al. Corneal cystine crystals in cystinosis [J]. *Arch Dis Child*, 2017, 102: 1185.
- [6] Emily G, Gundula P, David BG, et al. Rare genetic causes of complex kidney and urological diseases [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16: 641-656.
- [7] Sundaram H, Ajay KI, Gabriel D. Long-term survival after kidney transplantation [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385: 729-743.

(收稿: 2022-05-19 录用: 2022-06-02)

(本文编辑: 石静琳)

## 《罕见病研究》2023 年征订启事

《罕见病研究》杂志是由国家卫生健康委员会主管, 中国医学科学院北京协和医院主办的综合性医学专业期刊。2021 年经国家新闻出版署批准创刊, 于 2022 年 1 月正式出版。目前为中文、季刊, 国内外公开发行 (国内邮发代号: 82-257)。

《罕见病研究》杂志作为我国罕见病研究领域的重要窗口和权威性学术交流平台之一, 在国家卫生健康委员会的指导下, 致力于促进国内外罕见病预防、诊治和保障领域的学术交流合作, 汇聚全国罕见病研究领域专家资源, 追踪报道罕见病相关基础医学、临床医学、转化医学、药学、伦理学及政策法规研究等方面的新动态、新进展和新成果, 为从事罕见病相关研究的政策制定者、科技人员和医务工作者提供参考和借鉴。

本刊辟有述评、专家笔谈、论著、综述、指南与共识、病例报告、多学科病例讨论、影像专栏、孤儿药专栏、罕见病政策研究、教学与科研、诊疗资讯等栏目。刊登内容涵盖基础医学、临床医学、药学、转化医学、医学伦理学等基础和应用研究多个领域。

欢迎订阅! 欢迎专家学者们踊跃投稿!

本刊网址: <https://jrd.chard.org.cn>

编辑部邮箱: [jrd@chard.org.cn](mailto:jrd@chard.org.cn)

编辑部地址: 北京市朝阳区建外 SOHO 东区 4 号楼

联系电话: 010-85893835