

MYH9 基因突变伴肾小球轻微病变一例

靳远萌, 张春丽, 徐静, 谢静远

上海交通大学医学院附属瑞金医院肾脏科 上海交通大学医学院肾脏病研究所, 上海 200025

通信作者: 谢静远, E-mail: nephroxie@163.com

【摘要】 MYH9 突变相关性疾病是一种常染色体显性疾病, 发病机制为编码非肌肉肌球蛋白重链 II A 的 MYH9 基因突变导致细胞内肌球蛋白异常聚集, 进而引起血液系统、眼、耳、肾脏、肝脏等组织器官的功能障碍。肾脏病变异质性强, 而且因肾组织获取困难, 尚缺乏充分认知和诊疗方案。本文首次报道 1 例 MYH9 基因尾端杂合突变患者, 肾脏病理提示肾小球轻微病变, 合并肾小动脉硬化, 同时回顾相关文献, 为临床诊疗提供新的依据。

【关键词】 MYH9 基因; 非肌肉肌球蛋白重链 II A; 肾小球轻微病变

【中图分类号】 R593.26; R596.1 **【文献标志码】** B **【文章编号】** 2097-0501(2024)01-0131-05

DOI: 10.12376/j.issn.2097-0501.2024.01.018

A Case Report of MYH9 Gene Mutation Associated with Glomerular Minor Lesion

JIN Yuanmeng, ZHANG Chunli, XU Jing, XIE Jingyuan

Department of Nephrology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Institute of Nephrology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding author: XIE Jingyuan, E-mail: nephroxie@163.com

【Abstract】 Non-muscle myosin heavy chain 9-related disease (MYH9-RD) is an autosomal dominant disease caused by the mutations of the MYH9 gene encoding the non-muscle myosin heavy chain II A and leads to abnormal accumulation of myosin in cells. These further causes functional disorders of the blood, eye, ear, kidney, and liver systems. MYH9-RD displays heterogeneous kidney involvement and outcomes, but doctors still lack understandings of the mechanism and treatment strategies, owing to difficulty of conducting renal biopsies. Here, we report a case of MYH9-RD with tail fragments heterozygous mutation, which renal pathology is presented as glomerular minor lesion. Moreover, we reviewed related relevant to strengthen clinical diagnosis and understanding of MYH9-RD.

【Key words】 MYH9 gene; non-muscle myosin heavy chain II A; glomerular minor lesion

J Rare Dis, 2024,3(1):131-135

MYH9 突变相关性疾病 (non-muscle myosin heavy chain 9-related disease, MYH9-RD) 是由编码非肌肉肌球蛋白重链 II A 的 MYH9 基因突变引起的常染色体

显性疾病^[1-2], 血液系统表现为先天性血小板减少、巨大血小板、粒细胞包涵体三联症, 可伴或不伴有眼、耳、肾、肝等组织受累^[3-4]。但因患者血小板计

数低下，穿刺、手术等有创操作风险较大，病理组织标本获取困难，因此该病引起肾脏病变的机制尚不清楚。该病为多系统受累，发病率极低，临床医师对其认识不足，常导致漏诊及误诊，此外，该病缺乏相关致病机制研究，因此尚无特异性治疗。

MYH9-RD 患者出现不同程度的肾脏损害，主要表现为血尿、蛋白尿或肾功能异常。但肾脏病理报道较少，限于局灶节段性肾小球硬化（focal segmental glomerulosclerosis, FSGS）、肾小球基底膜的异常、肾小球硬化、间质纤维化和肾脏微血管改变^[5-6]。本文报道 1 例 *MYH9* 基因尾端杂合突变患者（exon39, c. 5521G>A, p. Glu1841Lys），临床表现为镜下血尿、蛋白尿、高频听力下降，肾脏病理提示肾小球轻微病变，合并肾小动脉硬化，同时就 *MYH9*-RD 相关发病机制、治疗进行探讨。

1 临床资料

患者女性，33 岁，2006 年患者因反复鼻衄血常规提示血小板计数低下（ $50 \times 10^9/L \downarrow$ ）。2014 年患者发现尿蛋白 2+，尿潜血 2+，因血小板低，未行肾脏活检，予以中等量激素（泼尼松起始剂量 30 mg 每日一次口服）、羟氯喹等治疗，因血尿、蛋白尿指标无明显改善，2 个月后停用激素，调整为血管紧张素转化酶抑制剂（angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI）口服治疗，因低血压停用。后长期服用黄葵胶囊（0.43 g/粒，苏中药业，国药准字 Z19990040）等治疗。2023 年 6 月完善尿蛋白定量提示 1.4 g/24 h，尿微量白蛋白与肌酐比值 76.97 mg/mmol，无明显镜下血尿，血肌酐 65 $\mu\text{mol/L}$ ，遂收入上海交通大学医学院附属瑞金医院肾脏科行肾穿刺活检术。既往史：7 岁时曾有“急性肾炎”病史，经治疗后好转。否认高血压、糖尿病等其他慢性病史。否认类似家族遗传病史（图 1）。

体格检查：血压 116/71 mm Hg，皮肤黏膜未见出血点及皮疹，淋巴结未触及肿大。双肺呼吸音清，未闻及干湿性啰音，心率 90 次/分，律齐，未闻及杂音。腹软，无压痛、反跳痛及肌紧张，肝脾未触及，移动性浊音阴性。双下肢无水肿。神经系统检查（-）。

辅助检查：（1）肾脏损伤相关指标：血肌酐 64 $\mu\text{mol/L}$ ，尿酸 306 $\mu\text{mol/L}$ ，估算肾小球滤过率 109.6 mL/（min · 1.73 m²），白蛋白 38 g/L，白球比例 1.41，尿蛋白定量 751~821 mg/24 h，尿白蛋白比

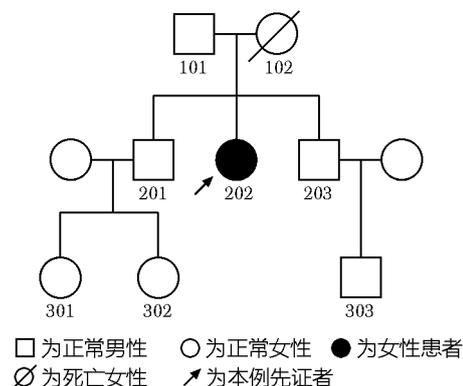


图 1 患者家系图

Fig. 1 Patient's familial pedigree

肌酐 42.49 mg/mmol，尿蛋白电泳提示肾小球性蛋白尿。

（2）肝功能、糖脂代谢等：血丙氨酸氨基转移酶 24 IU/L，天门冬氨酸氨基转移酶 25 IU/L，碱性磷酸酶 71 IU/L， γ -谷氨酰基转移酶 24 IU/L，空腹血糖 5.07 mmol/L，餐后 2 h 血糖 5.52 mmol/L，糖化血红蛋白 5.4%，甘油三酯 1.39 mmol/L，总胆固醇 5.55 mmol/L \uparrow ，低密度脂蛋白胆固醇 3.56 mmol/L \uparrow ，高密度脂蛋白胆固醇 0.95 mmol/L \downarrow 。

（3）血液系统：血常规：白细胞计数 $6.72 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 121 g/L，血小板计数 $31 \times 10^9/L \downarrow$ ，外周血异常细胞可见中性粒细胞包涵体、巨大血小板。

（4）免疫及感染指标：免疫球蛋白、补体 C3/C4、抗核抗体谱、可提取核抗原抗体谱、抗中性粒细胞胞浆抗体自身抗体谱、抗肾小球基底膜抗体、红细胞沉降率、肝炎、梅毒、艾滋病、肿瘤等指标无异常。

（5）其他辅助检查：B 超（肝、胆、胰、脾、肾、输尿管、膀胱）无明显异常；听力评估：高频听力下降；眼科检查：未见明显异常。

（6）肾脏病理：光镜提示肾组织 3 条，肾小球 16~20 个，皮质和髓质。2/16~2/20 个肾小球球性硬化，余肾小球毛细血管襻开放欠佳，肾小球基底膜未见增厚，系膜区未见系膜基质增多，未见系膜细胞增生。肾小管间质病变轻微（<5%），肾间质小灶性纤维增生，未见炎细胞浸润，个别肾小管萎缩。部分小叶间动脉管壁增厚、硬化，或灶性透明性；免疫荧光 IgG、IgA、IgM、C3、C4、C1q、轻链 κ 及 λ 均阴性（图 2）；电镜提示足突绝大部分融合。病理诊断为肾小球轻微病变，合并肾小动脉硬化。

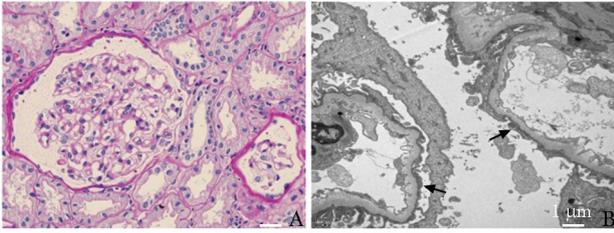


图 2 患者肾脏病理活检结果

Fig. 2 Pathological biopsy findings of the patient's kidney

A. 光学显微镜显示无肾小球异常 (碘酸-Schiff 染色, $\times 400$); B. 电子显微镜显示弥漫性足细胞足突融合 (箭头示)

(7) 全外显子组序列和拷贝数分析: *MYH9* 基因尾端杂合突变 (exon39, c. 5521G>A, p. Glu1841Lys)。根据美国医学遗传学与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 制定的《遗传变异分类标准与指南》^[7], 评分为致病性 (pathogenic, P) P=PS4+PP1_S+PS3+PP2+PM2_P+PP4 (图 3)。

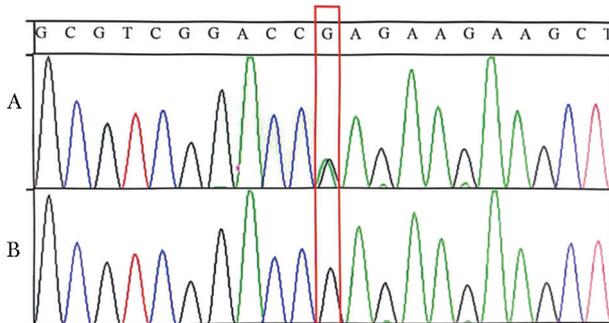


图 3 患者 *MYH9* 基因的 Sanger 测序结果

Fig. 3 Sanger sequence results of patient's *MYH9* gene

A. 患者; B. 正常对照; 红框内为检测位点

治疗经过: 入院后予以海曲泊帕 (2.5 mg, 每日一次, 口服) 升血小板。为明确肾脏病理改变类型, 征求患者及其家属知情同意后, 行肾穿刺活检术, 术前输注血小板 (血小板计数升至 $81 \times 10^9/L \downarrow$), 术后予以酚磺乙胺预防出血, 过程顺利, 未有活动性出血。病理提示肾小球轻微病变, 合并肾小动脉硬化, 结合患者临床表现、基因检测结果, 考虑为 *MYH9*-RD 相关肾损伤。无激素或免疫抑制剂治疗指征。因患者不能耐受 ACEI/血管紧张素 II 受体拮抗剂 (angiotensin II receptor blockers, ARB) 类药物 (低血压), 予钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 (sodium-glucose

co-transporter 2, SGLT-2) 抑制剂达格列净 10 mg/d 减轻肾小球滤过压, 降低蛋白尿, 延缓肾脏病进展, 并予优质蛋白、低脂饮食。患者出院 2 个月后监测血肌酐 $57 \mu\text{mol/L}$, 尿蛋白定量 1.2 g/24 h, 血小板计数 $44 \times 10^9/L \downarrow$, 无活动性出血表现, 目前门诊规律随访。

2 讨论

MYH9-RD 是一类罕见的单基因遗传病, 发病率为 (1~9) /100 万人, 不同人种皆有该病的报道^[1], 临床特点包括出生时即出现的血液学特征 (血小板减少、巨大血小板、粒细胞包涵体)、眼、耳、肾、肝等一种或多种器官受累。*MYH9*-RD 患者由 *MYH9* 基因突变引起, 目前已报道的突变型 130 余种。该基因存在于染色体 22q11-13, 编码非肌肉肌球蛋白重链 II A。II A 类非肌肉肌球蛋白是一种普遍存在的六聚体运动蛋白, 由两条重链和两对轻链组成, 分为头端球部动力区 (2~19 号外显子)、颈部 (20 号外显子) 及杆状尾部 (21~41 号外显子), 与细胞运动、形态维持和胞质分裂有关^[2,8-9]。

早期正确诊断 *MYH9*-RD 有助于避免不必要的激素或免疫抑制剂治疗。对于肾脏病患者, 如果合并不明原因的血小板减少伴大血小板时, 尤其是伴有眼、耳、肝等脏器病变时, 应注意排查 *MYH9*-RD。血常规分析和血涂片镜检是诊断 *MYH9*-RD 的重要筛查方法。中性粒细胞杜勒样小体是该病的典型表现^[3,8-9]。但也有部分患者外周血涂片上无杜勒样小体表现, 因此应结合基因诊断排除 *MYH9*-RD。目前常用的基因诊断方法包括 Panel 测序和全外显子组测序^[10-11]。特别是当患者有生育需求时, 确定致病性突变有助于产前诊断、遗传阻断等治疗。基因诊断还可以帮助预测患者的预后^[9,12]。

既往研究认为, *MYH9* 基因型与临床肾脏表型具有一定相关性, 头端球部动力区突变患者出血风险高, 肾脏受累较早, 进展至终末期肾病 (end stage renal disease, ESRD) 风险较高; 杆、尾部区域突变患者出血风险相对较轻, 伴发肾病风险低^[6-7,13]。但近年来多项回顾性临床分析发现, *MYH9*-RD 患者具有很大的异质性, 即使在谱系和携带相同突变的患者之间, 年龄、环境、性别等因素亦可影响疾病表型发生或发展^[14-15]。本文报道的 p. Glu1841Lys 为已报道的尾端突变位点之一, 既往报道提示该突变致病性较

弱。但随着病例报道不断增多,也发现该突变可导致不同程度的器官损伤^[16-18]。本例患者即出现典型的血液、肾脏、听力下降、肝酶异常等多器官损伤表现,提示 *MYH9*-RD 尾部突变亦可引起多系统受累。但因该类疾病多为个例报告,各器官系统受累的占比、有无危及生命的并发症发生率仍无确切数据,需引起临床医师关注。

MYH9-RD 的肾脏病理损伤类型尚不清楚,由于 *MYH9* 基因可在肾小球足细胞及系膜细胞、毛细血管内皮细胞和肾小管中表达。因此 *MYH9* 突变可能引起多种类型的肾脏损伤,但因发病患者常有血小板减少,肾穿刺风险大,因此肾脏病理表现鲜有报道。已有报道包括 FSGS、肾小管间质病变和肾脏微血管改变等。电镜下可见局灶性或弥漫性足细胞足突消失融合,肾小球基底膜改变(包括基底膜增厚、篮网状改变、厚薄不均)^[19-20]。本例 *MYH9* 尾端突变的患者病理表现为肾小球轻微病变,同时合并肾小动脉硬化,增加对于 *MYH9*-RD 相关肾脏病理损伤的认识。

MYH9-RD 的发病机制尚未明确。Otterpohl 等^[21] 近期研究发现, *MYH9* 突变致病机制与导致肾小管的内质网应激和未折叠的蛋白质反应相关,但具体致病机制和治疗干预靶点仍在探索中。*MYH9*-RD 目前仍缺乏有效治疗手段,对激素、环磷酰胺、丙种球蛋白等药物反应差。ACEI 和 ARB 可有效减少蛋白尿和延缓肾功能的衰退^[6,22-24]。有研究报道用血浆置换术治疗 1 例肾移植术后复发的 *MYH9* 相关 FSGS 患儿,可有效减少蛋白尿^[25-26]。血小板生成素受体激动剂(艾曲泊帕等)有助于提高血小板计数^[27-30]。血小板输注也可作为预防措施,为手术等有创操作做准备,减少出血风险,本例患者在肾穿刺前即进行血小板输注保证安全性。但需注意输血反应、感染及同种异体免疫导致血小板输注无效等副反应。另外, *MYH9*-RD 需与特发性血小板减少性紫癜、Alport 综合征等疾病鉴别,以避免不必要的治疗(免疫抑制治疗、脾切除术等)^[2,8-9]。肝酶异常多为对症处理,亦需引起临床关注^[5,9]。

综上所述, *MYH9*-RD 是一类罕见的遗传性肾脏疾病,常被漏诊或误诊,提高对该病的认识,特别是了解该病引起血液、肾脏、耳、眼、肝脏等多器官受累的临床和病理表现,注意家族史询问,有助于早期正确诊断该病。目前尚缺乏特异性治疗方法,相关发病机制和治疗靶点仍需进一步探索。

作者贡献: 靳远萌、张春丽收集病例资料并撰写文章;徐静负责肾脏临床及病理诊断;谢静远指导临床诊疗、文章撰写,并对文章内容进行修改审阅。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Thurlapati A, Guntupalli S, Mansour R. Myosin heavy chain 9 (MYH9) -related congenital macrothrombocytopenia [J]. *Cureus*, 2021, 13 (8): e16964.
- [2] Pecci A, Ma X, Savoia A, et al. MYH9: structure, functions and role of non-muscle myosin II A in human disease [J]. *Gene*, 2018, 664: 152-167.
- [3] Antoine B, Boisseau P, Drillaud N, et al. MYH9-related disease: assessment of the pathogenicity of a new mutation [J]. *EJHaem*, 2023, 4 (3): 869-871.
- [4] Luo XJ, Cao K, Liu J, et al. Gene analysis and clinical features of MYH9-related disease [J]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2021, 59 (11): 957-962.
- [5] Tabibzadeh N, Fleury D, Labatut D, et al. MYH9-related disorders display heterogeneous kidney involvement and outcome [J]. *Clin Kidney J*, 2018, 12 (4): 494-502.
- [6] Pecci A, Panza E, Pujol-Moix N, et al. Position of non-muscle myosin heavy chain II A (NMMHC-II A) mutations predicts the natural history of MYH9-related disease [J]. *Hum Mutat*, 2008, 29 (3): 409-417.
- [7] Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics [J]. *Genet Med*, 2017, 19 (2): 249-255.
- [8] Natesirnikul R, Sosothikul D, Komwilaisak P, et al. MYH9 disorder: identification and a novel mutation in patients with macrothrombocytopenia [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68 (7): e29055.
- [9] Safiullina SI, Evtugina NG, Andrianova IA, et al. A familial case of MYH9 gene mutation associated with multiple functional and structural platelet abnormalities [J]. *Sci Rep*, 2022, 12 (1): 19975.
- [10] Li K, Jin R, Xu W, et al. A de novo mutation in MYH9 in a child with severe and prolonged macrothrombocytopenia [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2021, 43 (1): e7-e10.
- [11] Balduini CL, Pecci A. Images from the haematologica atlas of hematologic cytology: MYH9-related disease [J]. *Haematologica*, 2021, 106 (7): 1780.
- [12] Li X, Wang W, Ni X, et al. Successful living-related kidney transplantation in MYH9-related disorder with ma-

- crothrombocytopenia: lessons for the clinical nephrologist [J]. *J Nephrol*, 2023, 36 (6): 1707-1709.
- [13] Yilmaz Keskin E, Yüceer RO, Başpınar Ş, et al. MYH9-related disease caused by an R1165C mutation in a child with previous diagnosis of immune thrombocytopenic purpura [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2021, 43 (8): e1265-e1266.
- [14] Yoshikawa K, Kunishima S, Kurihara H, et al. Renal injury associated with MYH9 disorder with 5773delG mutation: a case report [J]. *Clin Nephrol*, 2023, 99 (3): 153-160.
- [15] Granak K, Brndiarova M, Vnucak M, et al. Unusual cause of thrombocytopenia and renal failure in a 14-year-old boy (MYH9-associated disorders) [J]. *Case Rep Nephrol Dial*, 2023, 13 (1): 20-26.
- [16] Cao Y, Sun Y, Deng Y, et al. Defective VWF secretion due to expression of MYH9-RD E1841K mutant in endothelial cells disrupts hemostasis [J]. *Blood Adv*, 2022, 6 (15): 4537-4552.
- [17] Cechova S, Dong F, Chan F, et al. MYH9 E1841K mutation augments proteinuria and podocyte injury and migration [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29 (1): 155-167.
- [18] Hao J, Kunishima S, Guo X, et al. A large family with MYH9 disorder caused by E1841K mutation suffering from serious kidney and hearing impairment and cataracts [J]. *Ann Hematol*, 2012, 91 (7): 1147-1148.
- [19] Johnstone DB, Zhang J, George B, et al. Podocyte-specific deletion of Myh9 encoding nonmuscle myosin heavy chain 2A predisposes mice to glomerulopathy [J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31 (10): 2162-2170.
- [20] Sekine T, Konno M, Sasaki S, et al. Patients with Epstein-Fechtner syndromes owing to MYH9 R702 mutations develop progressive proteinuric renal disease [J]. *Kidney Int*, 2010, 78 (2): 207-214.
- [21] Otterpohl KL, Busselman BW, Ratnayake I, et al. Conditional Myh9 and Myh10 inactivation in adult mouse renal epithelium results in progressive kidney disease [J]. *JCI Insight*, 2020, 5 (21): e138530.
- [22] Bai C, Su M, Zhang Y, et al. Oviductal glycoprotein 1 promotes hypertension by inducing vascular remodeling through an interaction with MYH9 [J]. *Circulation*, 2022, 146 (18): 1367-1382.
- [23] Cheung SY, Sayeed M, Nakuluri K, et al. MYH9 facilitates autoregulation of adipose tissue depot development [J]. *JCI Insight*, 2021, 6 (9): e136233.
- [24] Huang Y, Shi H, Zhou H, et al. The angiogenic function of nucleolin is mediated by vascular endothelial growth factor and nonmuscle myosin [J]. *Blood*, 2006, 107 (9): 3564-3571.
- [25] Pecci A, Granata A, Fiore CE, et al. Renin-angiotensin system blockade is effective in reducing proteinuria of patients with progressive nephropathy caused by MYH9 mutations (Fechtner-Epstein syndrome) [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23 (8): 2690-2692.
- [26] Babayeva S, Miller M, Zilber Y, et al. Plasma from a case of recurrent idiopathic FSGS perturbs non-muscle myosin II A (MYH9 protein) in human podocytes [J]. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26 (7): 1071-1081.
- [27] Pecci A, Gresele P, Klersy C, et al. Eltrombopag for the treatment of the inherited thrombocytopenia deriving from MYH9 mutations [J]. *Blood*, 2010, 116 (26): 5832-5837.
- [28] Zaninetti C, Gresele P, Bertomoro A, et al. Eltrombopag for the treatment of inherited thrombocytopenias: a phase II clinical trial [J]. *Haematologica*, 2020, 105 (3): 820-828.
- [29] Ren P, Chen H, Wang Y, et al. Case report: pathogenic MYH9 c. 5797delC mutation in a patient with apparent thrombocytopenia and nephropathy [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 705832.
- [30] Hassan EA, Elsaid AM, Abou-Elzahab MM, et al. The potential impact of MYH9 (rs3752462) and ELMO1 (rs741301) genetic variants on the risk of nephrotic syndrome incidence [J]. *Biochem Genet*, 2023. doi: 10.1007/s10528-023-10481-y.

(收稿: 2023-11-29 录用: 2023-12-08)

(本文编辑: 董雪)