

· 病例报告 ·

儿童黏多糖贮积症 I 型合并腹外疝
及泛发型蒙古斑 3 例

全文二维码

李玉叶¹ 丛力宁¹ 李玉楼¹ 王赞² 张菁³ 张晓军³ 付兴娇³¹ 河北省儿童医院放射科, 石家庄 050000; ² 河北省儿童医院普外科, 石家庄 050000; ³ 河北省儿童医院内分泌科, 石家庄 050000

通信作者: 丛力宁, Email: conglin3744@sina.com

Mucopolysaccharidosis type I complicated with abdominal hernia and extensive Mongolian spots: a report of three cases

Li Yuye¹, Cong Lining¹, Li Yulou¹, Wang Zan², Zhang Jing³, Zhang Xiaojun³, Fu Xingjiao³¹ Department of Radiology, Hebei Children's Hospital, Shijiazhuang 050000, China; ² Department of General Surgery, Hebei Children's Hospital, Shijiazhuang 050000, China; ³ Department of Endocrinology, Hebei Children's Hospital, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: Cong Lining, Email: conglin3744@sina.com

【摘要】 黏多糖贮积症 I 型 (Mucopolysaccharidosis type I, MPS I) 是一种罕见的遗传代谢性疾病, 临床表现多样, 腹外疝及泛发型蒙古斑均是 MPS I 较常见的临床表现, 但由于 MPS I 的罕见性, 临床诊疗过程中往往忽视腹外疝合并泛发型蒙古斑对 MPS I 的提示意义。迄今为止, 国内未见儿童 MPS I 合并腹外疝及泛发型蒙古斑的报道。本文报道 3 例 MPS I 合并腹外疝及泛发型蒙古斑患儿的诊疗经验。

【关键词】 疝修补术; 黏多糖贮积症 I 型; 早期诊断; 儿童

基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划 (20200660)

DOI: 10.3760/ema.j.cn101785-202112026-016

黏多糖贮积症 I 型 (mucopolysaccharidosis type I, MPS I) 是一组临床表现复杂、多系统受累的遗传代谢性疾病, 属于罕见病^[1]。早期诊断并给予积极治疗对改善患儿预后具有重要作用。但因早期表现不典型及其罕见性, MPS I 往往诊断困难。腹外疝是 MPS I 的常见临床表现^[2]。最新报道表明泛发型蒙古斑与 MPS I 有关, 是 MPS I 患儿新生儿期即可出现的早期临床表现, 对腹外疝合并泛发型蒙古斑患儿进行 MPS I 筛查有助于其早期诊断^[3]。现报道河北省儿童医院收治的 3 例腹外疝合并泛发型蒙古斑经 X 线检查提出怀疑诊断, 最终确诊为 MPS I 患儿的临床及影像资料, 并查阅相关文献, 总结 MPS I 的临床及影像特征。

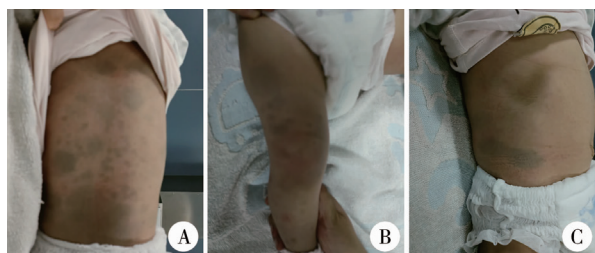
病例 1: 女, 7 岁, 因矮小、脐疝、双手关节僵硬就诊于我院儿保科。患儿系第 1 胎第 1 产, 父母非近亲结婚, 父母身高、智力正常, 其妹身高正常、口齿不清。9 月龄时因漏斗胸于外院骨科就诊, 行胸腰椎正侧位 X 线检查示: 第 12 胸椎、第 1 腰椎椎体形态稍不规则, 建议复查。4 岁起因双手关节僵硬、伸直受限、腹胀, 多次就诊于本院及外院, 血常规、甲状腺功能三项、类风湿因子检查均未见异常; 腹部超声检查示肝左叶厚 48 mm, 右叶厚 108 mm, 肋下 79 mm (右锁骨中线

处); 脾脏长径 88 mm, 厚 34 mm。外院诊断不排除先天性代谢缺陷疾病, 行氨基酸代谢疾病、有机酸代谢疾病、脂肪酸代谢疾病筛查, 检测结果均未见异常。查体: 身高 107 cm, 智力正常, 面容特殊, 鼻梁塌陷, 两眼距增宽, 前额突出, 颈短, 腹部膨隆, 脐疝, 双膝外翻, 双手伸直受限, 后背部及骶尾部见多个大片状浅灰蓝色蒙古斑, 部分蒙古斑直径大于 10 cm。行胸部正位、脊柱正侧位及左手正位 X 线检查示: 肋骨飘带征、尺桡骨远端关节 V 形变、爪形手, 结合泛发型蒙古斑及临床表现, 不排除 MPS。通过医学外显子检测发现 IDUA 基因有 2 个杂合突变, 即 c.611-612insCTGCT 和 c.1037T>G, 临床诊断为 MPS I H/S 型。

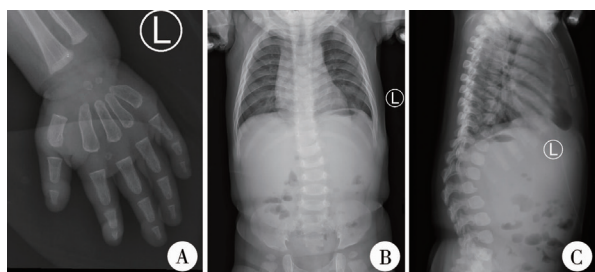
病例 2: 男, 1 岁 4 个月, 因脊柱后凸就诊于我院骨科。5 天前因右侧嵌顿性腹股沟疝于我院行腹腔镜下右侧疝囊高位结扎术。患儿系第 2 胎第 2 产, 父母非近亲结婚, 父母及姐姐身高、智力正常。1 岁前因反复上呼吸道感染于外院多次就诊。查体: 身高 75 cm, 面容特殊, 鼻梁塌陷, 两眼距增宽, 前额突出, 颈短, 腹部膨隆, 双手伸直受限, 骶尾部、臀部、后背部及双上肢见广泛分布的大片状、椭圆形灰蓝色蒙古斑, 部分融合, 大部分蒙古斑直径超过 10 cm。腹部超声示肝

左叶厚 35 mm, 右叶厚 75 mm, 肋下 22 mm (右侧锁骨中线处); 脾脏长径 88 mm, 厚 26 mm, 肋下 23 mm。脊柱正侧位、左手正位、胸部正位 X 线检查示肋骨飘带征、椎体变尖、脊柱后凸、掌骨近端变尖、爪形手, 结合泛发型蒙古斑及临床表现, 不排除 MPS。基因检测发现 *IDUA* 基因 2 个杂合突变, 即 c. 236C > T 和 c. 1651-1G > A, 临床诊断为 MPS I H 型。

病例 3: 女, 8 个月, 因左侧腹股沟区肿物逐渐增大就诊于我院普外科。患儿 1 月龄时左侧腹股沟处触及肿物, 肿物可还纳, 未予特殊治疗。患儿系第 1 胎第 1 产, 体质量与同龄儿相当, 生后无窒息史。父母非近亲结婚, 身高、智力正常。查体: 身高 67 cm, 面容特殊, 鼻梁塌陷, 两眼距增宽, 颈短, 骶尾部臀部、后背部、侧腹部及下肢可见广泛分布的大片状、点状、椭圆形灰蓝色蒙古斑, 部分融合 (图 1), 部分蒙古斑直径超过 10 cm。腹部超声示肝左叶厚 48 mm, 右叶厚 78 mm, 肋下 45 mm (右侧锁骨中线处); 脾脏长径 68 mm, 厚径 26 mm, 肋下 15 mm。术前胸部正位 X 线片示双侧肋骨飘带征 (图 2); 左手正位、脊柱正侧位 X 线片示肋骨飘带征、椎体变尖、脊柱后凸、掌骨近端变尖, 结合泛发型蒙古斑及临床表现, 不排除 MPS。基因检测发现 *IDUA* 基因有 2 个杂合突变, 即 c. 1402 + 2T > G 和 c. 659G > A, 临床诊断为 MPS I H 型。



注 A: 后背部; B: 下肢; C: 侧腹部
图 1 1 例黏多糖贮积症 I 型患儿的蒙古斑分布图片
Fig. 1 Extensive Mongolian spots of MPS I



注 A: 左手正位; B: 脊柱正位; C: 脊柱侧位
图 2 1 例黏多糖贮积症 I 型患儿的 X 线检查图像
Fig. 2 Radiographic examination of MPS I

讨论 MPS I 是由于 α -L-艾杜糖苷酶 (α -L-iduronidase enzyme, *IDUA*) 缺乏引起的遗传代谢性疾病^[4]。在中国台湾, MPS I 未被纳入新生儿筛查计划前 (1984—2014 年) 的发病率为 0.11/10 万, 但在 MPS I 纳入新生儿筛查计划后 (2015—2017 年) 发病率为 1.35/10 万^[1]。患儿一般出生时正常, 逐渐出现生长缓慢、智力受损、面容粗糙、角膜混浊、关节僵硬、脊柱后凸、心脏瓣膜增厚等多系统的不可逆性病变^[8]。MPS I 患儿往往于确诊前转诊于多个科室 (骨科、耳

耳鼻喉科、眼科、神经科等), 确诊时间存在较长时间延迟, 在戴阳雨等^[1]的研究中, MPS I 患儿平均发病年龄 1.25 岁, 确诊时年龄 3.5 岁。目前酶替代疗法 (enzyme replacement therapy, ERT) 和造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 是 MPS I 的主要治疗方法。HSCT 是年龄 ≤ 2.0 岁且发育指数 > 70 的重型 MPS I 的首选治疗方法, 能够显著改变 MPS I 的自然病程^[6]。因此早期诊断对 MPS I 的预后具有重要意义。

蒙古斑 (Mongolian spot, MS) 通常被认为是一种良性病变, 表现为局限于腰骶部或臀部的蓝色或灰蓝色色素沉着, 亚洲人群中发生率约 80%, 一般在出生时或几周内出现, 随着年龄增长在幼儿时期消退^[7]。Weissbluth 等^[8]首次提出泛发型蒙古斑与代谢障碍疾病之间存在联系。在之后的 40 年间, 有很多报道将两者联系起来, 最常见的是 MPS I (Hurler) 综合征和 GM1 神经节苷脂症。Ochiai 等^[9]提出对存在超出骶尾部和臀部, 向外弥漫分布于背部、肩部、四肢或侧腹, 并且持续存在、渐进出现非典型形状的泛发型蒙古斑患儿进行 MPS 筛查, 有助于早期诊断。

腹外疝是 MPS I 的常见临床表现。在 Arn 等^[2]的文献报道中, 544 例 MPS I 患儿确诊前至少接受过一次手术者占 41%, 其中 39% 为疝修补手术。与健康儿童相比, MPS I 患儿接受疝气手术的年龄分布更广。健康儿童腹外疝修复手术多在 3 岁内, 而 MPS I 患儿在较大患儿中也常见^[10]。其发生机制可能与 MPS I 肝脾肿大、腹部肌肉和结缔组织减弱有关^[11]。对 MPS I 合并腹外疝患儿进行腹外疝修补手术属于对症治疗, 并不能根治 MPS I。几乎所有的 MPS I 患儿都会因气道狭窄、限制性肺病、阻塞性睡眠呼吸暂停和哮喘存在严重的呼吸功能不全, 使得全身麻醉时可能遇到插管及拔管困难及其他并发症, 导致气管切开甚至死亡, 增加麻醉风险, 手术前确诊 MPS I 可降低患儿手术干预和麻醉的风险^[12]。

骨骼系统 X 线检查对 MPS I 的诊断、接受造血干细胞移植患儿术前及术后的评估均有重要意义, 因此 X 线检查是 MPS I 诊断及评估的重要方法。MPS I 的典型 X 线表现为: 肋骨增宽而脊柱端根部变细, 锁骨内侧增宽、外侧变细, 脊柱后凸, 椎体前缘变尖, 指骨远端变细, 掌骨近端变尖; 爪形手; 尺桡骨远端呈相对的倾斜面。MPS 的影像特征虽然典型, 但在缺乏临床病史提示时, 影像科医生容易忽略相关征象, 造成漏诊。本组 3 例中, 病例 1 及病例 2 均在确诊前接受 X 线检查 (包括胸部正位、胸腰椎正侧位), 但肋骨飘带征均未引起影像科医生重视, 造成漏诊。MPS I 诊断困难、诊断延迟主要与以下因素有关: 一方面 MPS I 早期临床表现并不典型。患儿 6 月龄之前多表现正常, 部分患儿仅表现为轻度脊柱后凸。虽然随着年龄增长逐渐出现多系统受累的症状, 但由于 MPS I 是一种罕见病, 且临床表现具有多样性、变异性, 部分临床医师及影像医师对此病知识储备不足。另一方面, 虽然 MPS I 患儿会因脊柱后凸、频繁呼吸道感染、腹外疝、中耳炎、关节挛缩等原因就诊, 但临床及影像科医生往往因对

症状的惯性思维,重点只放在病变区域而忽略了其他临床或影像学征象,造成漏诊,因此对临床及影像学资料审阅的全面性至关重要。泛发型蒙古斑是 MPS I 患儿出生时即可观察到的临床征象,腹外疝亦是患儿常见的伴发疾病,以上均提示临床及影像科医师要对患儿进行全面查体,综合考虑,必要时进行多学科会诊。

综上所述,对于腹外疝合并泛发型蒙古斑患儿应提高警惕,行胸部正位、脊柱正侧位、左手正位 X 线检查有助于 MPS I 的早期诊断。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 文献检索为李玉叶、付兴娇;论文调查设计为李玉楼、丛力宁;数据收集与分析为张蕾、张晓军;论文结果撰写为李玉叶、丛力宁;论文讨论分析为李玉叶、王赞

参 考 文 献

- [1] 戴阳丽,朱铭强,邹朝春.黏多糖贮积症 I 型的研究现状及进展[J].中华内分泌代谢杂志,2021,37(4):306-310. DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20201214-00824.
- [2] Dai YL, Zhu MQ, Zou ZC. Current researches and recent advances of mucopolysaccharidosis type I [J]. Chin J Endocrinol Metab, 2021, 37(4): 306-310. DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20201214-00824.
- [3] Arn P, Wraith JE, Underhill L. Characterization of surgical procedures in patients with mucopolysaccharidosis type I: findings from the MPS I Registry [J]. J Pediatr, 2009, 154(6): 859-64. e3. DOI:10.1016/j.jpeds.2008.12.024.
- [4] Kolbe V, Boy D, Büttner A. Mongolian spots-a challenging clinical sign [J]. Forensic Sci Int, 2021, 327: 110964. DOI:10.1016/j.forsciint.2021.110964.
- [5] Chuang CK, Lin HY, Wang TJ, et al. Status of newborn screening and follow up investigations for mucopolysaccharidoses I and II in Taiwan [J]. Orphanet J Rare Dis, 2018, 13(1): 84. DOI:10.1186/s13023-018-0816-4.
- [6] Colmenares-Bonilla D, Colin-Gonzalez C, Gonzalez-Segoviano A, et al. Diagnosis of mucopolysaccharidosis based on history and clinical features: evidence from the Bajío region of Mexico [J]. Cureus, 2018, 10(11): e3617. DOI:10.7759/cureus.3617.
- [7] Schmidt M, Breyer S, Löbel U, et al. Musculoskeletal manifestations in mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome) following hematopoietic stem cell transplantation [J]. Orphanet J Rare Dis, 2016, 11(1): 93. DOI:10.1186/s13023-016-0470-7.
- [8] Techasatian L, Sanaphay V, Paopongsawan P, et al. Neonatal birthmarks: a prospective survey in 1000 neonates [J]. Glob Pediatr Health, 2019, 6: 2333794X19835668. DOI: 10.1177/2333794X19835668.
- [9] Weissbluth M, Esterly NB, Caro WA. Report of an infant with GM1 gangliosidosis type I and extensive and unusual mongolian spots [J]. Br J Dermatol, 1981, 104(2): 195-200. DOI:10.1111/j.1365-2133.1981.tb00045.x.
- [10] Ochiai T, Suzuki Y, Kato T, et al. Natural history of extensive Mongolian spots in mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a survey among 52 Japanese patients [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2007, 21(8): 1082-1085. DOI:10.1111/j.1468-3083.2007.02203.x.
- [11] 莫智峰,何汉忠,张焯荣,等.腹腔镜下个体化处置疝囊治疗小儿腹股沟斜疝的应用体会 [J]. 临床小儿外科杂志, 2020, 19(12): 1130-1134. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2020.12.013.
- [12] Mo ZF, He HZ, Zhang ZR, et al. Application of individualized laparoscopy for oblique inguinal hernia based upon the classification of internal ring in children [J]. J Clin Ped Sur, 2020, 19(12): 1130-1134. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2020.12.013.
- [13] Kubaski F, de Oliveira Poswar F, Michelin-Tirelli K, et al. Mucopolysaccharidosis type I [J]. Diagnostics (Basel), 2020, 10(3): 161. DOI:10.3390/diagnostics10030161.
- [14] Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA, et al. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines [J]. Pediatrics, 2009, 123(1): 19-29. DOI:10.1542/peds.2008-0416.

(收稿日期:2021-12-15)

本文引用格式:李玉叶,丛力宁,李玉楼,等.儿童黏多糖贮积症 I 型合并腹外疝及泛发型蒙古斑 3 例 [J]. J Clin Ped Sur, 2023, 22(3): 288-290. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202112026-016.

Citing this article as: Li YY, Cong LN, Li YL, et al. Mucopolysaccharidosis type I complicated with abdominal hernia and extensive Mongolian spots: a report of three cases [J]. J Clin Ped Sur, 2023, 22(3): 288-290. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202112026-016.

· 编读往来 ·

疑难重症和罕见病的临床研究

疑难重症和少见病是大型综合性、专科医院临床工作的主要任务之一。因病例相对集中,通常疑难重症和罕见病也是这类医院临床研究的重点。但同时,正是因为病例数量少,一家医院的病例数量很难满足研究需要,而常规多中心研究因成本高、组织难度大等原因很难组织实施。为此,学术界提出临床注册研究的解决方案,其主要特点是在网络上搭建多中心临床研究平台,采用病例注册上传的形式,按事先设计的方案,上传注册病例的临床信息,建立多中心临床研究数据库,形成研究平台。这项工作需要花费许多人力物力,平台建成后应形成能够支持多种类型临床研究的技术平台,形成内部良性循环运行机制,支持临床研究长期稳定持续地开展。同时,注册上传的病例资料将在各种临床研究中反复使用,事先设计的临床方案必须适应今后开展各类临床研究的需要。