

新生儿指甲-髌骨综合征 1 例报告

倪艳华, 王毓佳

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.03.027

【中图分类号】 R596;R72 【文献标志码】 B 【文章编号】 1671-0800(2025)03-0315-02

指甲-髌骨综合征 (nail-patella syndrome, NPS) 是一种极其罕见的常染色体显性遗传病, 估计发病率为 1/50 000^[1]。最常见的特征为指甲或髌骨发育不良、桡骨头或肱骨头发育不全, 以及常见的眼部异常和肾脏疾病等。NPS 与位于 9 号染色体上的 LMX1B 基因功能丧失突变有关, LMX1B 基因是脑颅骨模式、肢体背腹模式、多巴胺能神经元和血清素能神经元分化及肾小球膜和足细胞发育早期发育的重要转录因子^[2]。由于临床表现的异质性及该人群临床线索的隐匿性, NPS 很少在新生儿中被诊断出来。本研究报告了 1 例出生 9 d 的 NPS 新生儿的临床和遗传特征, 以帮助临床提高对该疾病的认识和早期诊断率, 现报道如下。

1 病例

患儿, 男性, 出生 9 d, 系 G4P2 孕 36⁺6 周自然分娩出生于长兴县妇幼保健院, 出生体质量 3 150 g, 羊水清, 阿普加评分 10 分。正常母乳喂养, 尿量正常, 胎便排泄正常。体格检查: 发育正常, 营养良好, 浅表淋巴结未触及肿大, 心肺腹均未见明显异常。双手大拇指指甲缺失, 少数残留甲板透明萎缩, 见封三图 3。其他手指甲完好, 趾甲无临床异常变化。四肢活动可, 肌张力正常, 原始反射存在, 双侧髌骨未触及, 双侧肘关节伸直受限, 双手通贯掌。辅助检查: 双膝 X 线片显示双侧髌骨缺失, 见封三图 4; 骨盆 X 线片显示存在髌角, 见封三图 5。双侧肾脏超声未见异常, 肾功能测试显示肌酐和血尿素水平正常, 尿常规化验未见异常。听力阈值评估和眼底检查未发现问题。进一步询问患儿家族史, 其父亲和爷爷有相

同的临床表现; 患儿 5 岁姐姐指甲发育正常, 双侧髌骨缺失; 母亲正常, 见封三图 6。怀疑为家族性 NPS。基因测序发现, LMX1B 基因有 1 个杂合突变: c.499_505dupGGTGACT 杂合突变, 导致氨基酸发生无义突变 (p. Y169delinsWX), 见封三图 7。由于未采集到父母样本, 无法进行基因变异来源验证。

定期咨询和随访患儿, 监测患儿全身表现, 关注其生长发育、肾功能等, 并计划从 5 岁开始进行青光眼和眼压筛查、骨密度评估, 适时评估康复需求, 同时提供必要的心理与社会支持。到 2024 年为止, 在 2 年 10 个月的随访中, 孩子发育正常, 肘部和膝关节伸展略有限制。

本研究获得长兴县妇幼保健院伦理委员会批准, 研究对象经法人同意参加本研究并签署书面知情同意书。

2 讨论

NPS 是一种极其罕见的常染色体显性遗传病, 主要涉及指甲、髌骨、肘部和髌骨, 还可能影响眼睛和肾脏。

指甲异常为常见的医学问题或严重的全身性疾病提供重要的线索^[3], 遗传因素、轻微损伤和一系列感染可能是导致指甲外观变化的原因。指甲变化是 NPS 最恒定的特征, NPS 指甲病的主要表现为对称性的指甲缺如, 发育不良或营养不良, 纵向或横向裂纹, 凹陷, 变薄或增厚等。指甲的变化对于 NPS 的诊断具有重要意义, 特别是在有家族史的情况下。髌骨是膝关节中的一个重要骨性结构, 对于维持膝关节的稳定性和运动功能起着关键作用。NPS 髌骨可能出现发育异常, 具体表现为髌骨体积过小、形状不规则甚至完全缺失。由于新生儿期髌骨化不完全, 膝关节的 X 线片可能不适用于显示 3 岁以下儿童的

作者单位: 313100 浙江省长兴, 长兴县妇幼保健院

通信作者: 王毓佳, Email: wangyujia@zju.edu.cn

髌骨发育不全。因此在可疑的临床情况下,可以考虑进行膝关节超声或MRI检查,以与其他疾病区分开来。而肘部的异常则可能涵盖多个方面,包括肘关节的伸展、旋前和旋后动作受限,肘外翻畸形,以及在肘部前方出现类似翼状胛肉的软组织增生。髌角是骨盆中髌骨的一个显著特征,呈现为双侧的圆锥形骨性突起。研究发现,近80%的NPS患者存在髌角^[4],这种诊断结果在产前超声检查中也具有诊断意义。

肾脏疾病是NPS最可怕的全身表现,发生率为30%~40%。患者通常表现为不同程度的蛋白尿或血尿,偶尔可进展为慢性肾功能衰竭^[5]。骨骼畸形本身对正常功能构成的障碍最小,识别NPS的意义主要在于它与肾脏疾病的联系。因此,早期识别该疾病变得势在必行^[6]。尽管本例新生儿及其患病家族成员的肾脏超声及肾功能测试未见异常,但长期随访以监测可能出现的肾脏并发症仍然是必要的。

另外患者还可能出现眼部异常,如角膜营养不良、白内障、青光眼等眼部疾病,这些眼部问题可能与NPS的遗传机制有关。NPS由9号染色体长臂(9q34)上的LMX1B基因功能变异引起^[7]。LMX1B基因长8193 kb,mRNA长度1119 bp,包含8个外显子,编码的蛋白具有2个富含半胱氨酸的锌指LIM结构域和1个由60个氨基酸残基构成的同源域^[8]。LIM同源框转录因子1B对于背肢结构、肾小球基底膜、多巴胺能和血清素能神经元及眼前段的正常发育至关重要^[9]。有研究报道,与携带LIM结构域变异的受试者相比,具有位于同源结构域的LMX1B变异的个体表现出明显更频繁和更高的蛋白尿值^[10]。因此,对NPS患者来说,基因测序不仅有助于明确诊断,还有助于制定个体化的治疗方案、预测疾病进展和预后,以及进行家族遗传咨询和优生优育。

近年来,已有一些关于NPS的研究报告,但涉及的病例相对有限。NPS的临床特征和相关遗传变异仍在进一步探索中。88%NPS患者有家族遗传性,而散发突变仅占诊断病例的12%^[3]。本例患儿的早期识别,特别是基于家族史的线索,对于提高临床医师对该疾病的认识至关重要。NPS的罕见性及其临床表现的多样性使得早期诊断具有挑战性,尤其

是在新生儿期,临床线索往往较为隐匿。

本文从患儿拇指指甲及双侧髌骨缺失的临床表现及家族史初步诊断为NPS,通过全外显子组测序,成功鉴定出患儿LMX1B基因的c.499_505dupGGTGACT杂合突变,该突变导致氨基酸序列发生无义改变,进一步验证了LMX1B基因功能丧失在NPS发病中的关键作用。然而,由于患儿家属不同意进行整个家族的基因测序,未能深入研究整个家系的遗传模式。

综上所述,LMX1B基因的特定突变对NPS的确诊至关重要,并指出了未来可能的遗传咨询和治疗策略。尽管目前尚无特效治疗,但早期诊断有助于早期干预,减轻疾病对生活质量的影响。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] WITZGALL R. Nail-Patella syndrome[J]. Pflugers Arch, 2017, 469(7/8): 927-936.
- [2] SWEENEY E, FRYER A, MOUNTFORD R, et al. Nail Patella syndrome: A review of the phenotype aided by developmental biology[J]. J Med Genet, 2003, 40(3): 153-162.
- [3] NAHMANI L, FITOUSSI F. Congenital nail abnormalities[J]. Hand Surg Rehabil, 2024, 43S: 101527.
- [4] SASIDHARAN R, GUPTA N, TOTEJA N, et al. Diagnosing nail-Patella syndrome: Can it be so simple?[J]. BMJ Case Rep, 2021, 14(3): e241833.
- [5] HARITA Y, KITANAKA S, ISOJIMA T, et al. Spectrum of LMX1B mutations: From nail-Patella syndrome to isolated nephropathy[J]. Pediatr Nephrol, 2017, 32(10): 1845-1850.
- [6] GECHVA N A, ANGELOV V, KANEVA R, et al. Multidisciplinary approach in diagnosis and treatment of Fong disease[J]. J Surg Case Rep, 2024, 2024(4): rjae207.
- [7] DREYER S D, ZHOU G, BALDINI A, et al. Mutations in LMX1B cause abnormal skeletal patterning and renal dysplasia in nail Patella syndrome[J]. Nat Genet, 1998, 19(1): 47-50.
- [8] 刘颖文,张玉鑫,闫露露,等.指甲-髌骨综合征一家系的遗传学分析并文献复习[J].新医学,2023,54(5):365-369.
- [9] PALLOZZI LAVORANTE N, IESTER M, BONZANO C, et al. Nail-Patella syndrome and glaucoma: A case report and review of the literature[J]. Case Rep Ophthalmol, 2022, 13(3): 984-990.
- [10] HARITA Y, URAE S, AKASHIO R, et al. Clinical and genetic characterization of nephropathy in patients with nail-Patella syndrome[J]. Eur J Hum Genet, 2020, 28(10): 1414-1421.

收稿日期:2024-09-28

(本文编辑:孙海儿)