

# 家族性 Behcet 样自身炎症反应综合征 1 例

张文华<sup>1</sup> 李小青<sup>2\*</sup> 薛秀红<sup>2</sup> 马 凯<sup>2</sup>

1西安医学院 陕西西安 710021; 2西安交通大学附属儿童医院风湿免疫科 陕西西安 710003

**【摘要】**目的: 提高对 A20 单倍体不足 (Haploinsufficiency of A20, HA20, 又称为家族性 Behcet 样自身炎症反应综合征) 疾病的认识, 减少误诊、漏诊。方法: 回顾分析 2021 年 5 月就诊于西安市儿童医院的一例 HA20 患儿的临床表现、诊疗过程、基因检测结果、预后及随访观察情况。结果: 患儿女, 1 岁 9 月, 以右踝关节肿痛伴活动受限为主要临床表现。病初符合系统性红斑狼疮临床表现, 但患儿自生后 6 月龄起反复口腔溃疡及呼吸道感染史, 其父亲也有反复口腔溃疡, 故完善基因检测, 结果提示: TNFAIP3 基因有一个杂合突变, c.1494C>A (p.C498X), 其父亲该位点杂合变异, 母亲无变异, 修正诊断为 HA20。予沙利度胺抑制免疫, 布洛芬、美沙拉嗪抗炎, 联合使用阿达木单抗 (TNF- $\alpha$  拮抗剂) 多靶点治疗 3 月后患儿关节活动自如, 消化道溃疡消失。结论: HA20 为常染色体显性遗传病, 起病早, 以复发性口腔溃疡、生殖器溃疡、反复发热、皮疹、关节症状、胃肠道症状为主要表现, 临床中对起病年龄小, 多系统受累者, 需警惕该病, 尽早完善基因明确诊断。

**【关键词】**家族性白塞氏样自身炎症反应综合征, TNFAIP3 基因, 漏诊

One case of Haploinsufficiency of A20

Zhang Wenhua<sup>1</sup>, Li Xiaoqing<sup>2\*</sup>, Xue Xiuhong<sup>2</sup>, Ma Kai<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Xi'an Medical University, Xi'an 710021, Shaanxi Province, China

<sup>2</sup>Department of Rheumatology and Immunology, Children's Hospital Affiliated Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710003, Shaanxi Province, China

\*Corresponding author: Li Xiaoqing, Email: xa\_lxq@163.com, Tel: 029-87692307.

**Abstract:** Objective: To improve the understanding of Haploinsufficiency of A20 (HA20) in order to reduce the misdiagnosis and missed diagnosis. Method: A girl with HA20 was admitted to Xi'an Children's Hospital in May 2021, then her clinical data including the clinical manifestation, diagnosis, treatment process, genetic test results, prognosis and follow-up observation were retrospectively analyzed. Results: The girl, one year and nine months old, her clinical presentation was pain and swelling of the right ankle joint with limited movement and intermittent fever. Systemic Lupus Erythematosus was considered in the initial clinical stage of disease, while in view of the history of recurrent oral ulcer and respiratory tract infection since the child was 6 months old after birth, in addition her father also suffered from recurrent oral ulcer, so the gene was perfected in admission period. The gene report suggested that there was a heterozygous mutation in TNFAIP3 gene, c.1494C>A (p.C498X), her father was heterozygous mutation in this site, and her mother was no mutation. According to the gene result, HA20 was confirmed. In following combination for multi-target treatment plan, the patient was administrated to Thalidomide, Ibuprofen, and Adalimumab (TNF- $\alpha$  antagonist) was carried on by subcutaneous injection. After 3 months, the children's joints moved freely and the digestive tract ulcer disappeared. Conclusion: HA20 is an autosomal dominant genetic disease, which manifestations were clinical diversity such as an early onset, recurrent oral ulcer, intermittent fever, rash, joint symptoms and gastrointestinal symptoms etc. Clinical physicians should pay attention to some clues for instance a young onset age and multiple system involvement, should be alert to the rare disease and complete genetic detection as soon as possible.

Keywords: Haploinsufficiency of A20, TNFAIP3 gene, misdiagnosis

A20, 一种由肿瘤坏死因子  $\alpha$  诱导蛋白 3 基因 (TNFAIP3) 编码的蛋白质, 对炎症和免疫的负调节起着至关重要的作用<sup>[1]</sup>。TNFAIP3 的功能缺失突变导致了一种新的自身炎症性疾病 HA20 (Haploinsufficiency of A20), 即家族性白塞氏样自身炎症反应综合征。HA20 是一种单基因自身免疫性疾病, 临床表现多种多样。自 2016 年首次描述 HA20 以来, 全球已报道 60 余例, 但由于此病发病率低, 临床医生对其发病机制、临床表现、诊疗等方面认识不足, 易出现漏诊。现就我院收治的 1 例 HA20 患儿的诊治经过及病情变化过程总结如下。

## 1 病例资料

### 1.1 第一次患病及诊治过程:

患儿女, 1 岁 9 月, 因“右踝关节疼痛肿胀伴活动受限 40d”于 2021.05.13 于西安市儿童医院就诊。40 天前患儿无明显诱因出现右踝关节疼痛、肿胀, 右下肢活动受限, 肿胀可自行消退, 但易反复。1 周前患儿右踝部再次出现肿胀伴活动受限且较之前严重, 收入骨科。查体: 口腔内可见 2 枚溃疡。颈部及左侧腹股沟区可触及数个肿大的淋巴结, 最大约 1 cm  $\times$  1.5 cm, 质中。右踝关节肿胀明显, 皮温稍高, 右踝部主动活动受限, 被动活动背屈、跖曲受限明显。实验室检查: 血常规: 白细胞 (9.45-12.53)  $\times 10^9 L^{-1}$ , 血红蛋白 (84-86)  $\times 10^9 L^{-1}$ 。超敏 C 反应蛋白 36.54 mg  $L^{-1}$ 。血沉 72 mm  $h^{-1}$ ; HLA-B27: 阳性; 类风湿关节炎相关抗体: 抗 CCP 抗体 47.9U; AKA: 阳性。细胞因子检测: IL-2 18.21 pg  $mL^{-1}$ 、IL-5 6.40 pg  $mL^{-1}$ ; 自身抗体系列提示: 抗着丝点蛋白 B 抗体+、抗 dsDNA 抗体++、抗组蛋白抗体、抗核抗体弱阳性; 抗中性粒细胞胞浆抗体均阴性; 踝关节 MRI: 右踝关节少量积液, 右侧小腿远端肌间隙内及右踝关节周围软组织肿胀。骨髓穿刺、头胸腹联合 CT、心脏彩超未见异常。入院后予头孢呋辛抗感染, 患儿关节肿胀恢复不理想。排除感染及肿瘤因素导致的关节肿胀后考虑结缔组织病可能, 故转入风湿免疫科进一步治疗, 入我科后查: 抗心磷脂抗体 IgG 17.98U  $mL^{-1}$  (阳性)、抗  $\beta 2$  糖蛋白 1 抗

体 IgG 54.26RU  $mL^{-1}$  (阳性)、抗  $\beta 2$  糖蛋白 1 抗体 IgM 32.61RU  $mL^{-1}$  (阳性)。直接抗人球蛋白试验: 阳性。补体正常。体液免疫: 免疫球蛋白 G 31.4g  $L^{-1}$ ; 细胞免疫大致正常。右踝部彩超检查: 右踝部软组织明显肿胀。眼科检查未见明显异常。考虑该患儿存在口腔溃疡、滑膜炎、溶血性贫血 3 项临床指标且符合免疫学指标中 ANA 阳性、dsDNA 阳性、抗磷脂抗体阳性、抗  $\beta 2$  糖蛋白抗体阳性, 直接 Coombs 试验阳性等 5 项指标, 故临床诊断系统性红斑狼疮。根据 SLEDAI-2000 评分: 粘膜溃疡 2 分、关节炎 4 分、抗 dsDNA 抗体 2 分, 共计为 8 分。予甲氨蝶呤、布洛芬、醋酸泼尼松 (2mg  $kg^{-1} \cdot d^{-1}$ , 合 20mg) 治疗, 患儿关节肿胀较前好转出院。但鉴于患儿发病年龄小, 半岁后出现反复口腔溃疡, 其父亲也有反复口腔溃疡, 6 月龄起易发热, 1-2 次/月, 每次约持续 7-10 天, 且同时伴有白细胞计数及 C 反应蛋白升高, 此次以关节炎为主要表现, 伴高 IgG 血症及多种自身抗体阳性, 故需排除以狼疮样表现、白塞病样表现等起病的自身炎症性疾病, 进一步完善自身炎症性疾病基因检测。

### 1.2 第二次患病及其诊治过程:

2021.06 患儿基因结果回报: TNFAIP3 基因有一个杂合突变, c.1494 C>A (p.C498X), 其父亲该位点杂合变异, 母亲正常, 故修正诊断为家族性 Behcet 样自身炎症反应综合征 (见图 1、2、3、4)。建议住院治疗, 家属拒绝。2021.07 就诊于某中医医院, 加用中药颗粒口服, 停用布洛芬、甲氨蝶呤, 自行激素每月减 5mg, 2021.08 月停服激素。期间口腔溃疡未再反复, 但关节肿痛改善不著, 仍伴活动受限, 2021.11 症状加重, 出现左下肢无法伸直, 左膝肿胀明显, 未予就诊。

2022.02 .20 因症状持续加重再次入住我科。查体: 口腔粘膜光滑完整, 双踝肿胀, 右踝明显, 活动受限; 双膝关节肿胀, 左膝关节为著, 左膝关节周径 22.3cm, 右膝关节周径 20.5cm, 皮温升高, 左下肢无法伸直。双踝肿胀 (左踝周径 15.5cm, 右踝周径 16.5cm), 活动稍受限, 双足内翻。实验室检查: 血常规: 白细胞  $10.42 \times 10^9 L^{-1}$ , 血红蛋白 95g

L<sup>-1</sup>, 血沉 40mm·h<sup>-1</sup>; 细胞因子 12 项: IL-2 8.42 pg·mL<sup>-1</sup>、IL-6 13.93 pg·mL<sup>-1</sup>; 抗核抗体系列: 抗核抗体 ANA 核颗粒型 1: 320, 抗 dsDNA 抗体 IgG 102.71IU·mL<sup>-1</sup>。抗磷脂抗体: 阴性。完善胃肠镜检查提示: 回盲瓣可见约 1.0cm×3.0cm 溃疡; 升结肠粘膜可见多发粘膜缺损, 最大约 0.8cm×0.5cm, 最小约 0.3cm×0.2cm, 降结肠、乙状结肠及直肠未见明显异常。眼科检查正常。入院予半要素饮食, 予沙利度胺抑制免疫, 口服布洛芬、美沙拉嗪抗炎, 联合使用阿达木单抗, 20mg/次 1 次/2 周, 皮下注射。出院后继续口服原有药物, 规律随访, 1 月后患儿关节肿胀较前明显好转, 双下肢可伸直, 可自行下地行走, 但仍有跛行。3 月后关节肿胀消退, 无活动受限, 可正常行走, 眼科检查正常, 复查胃肠镜未见粘膜溃疡。

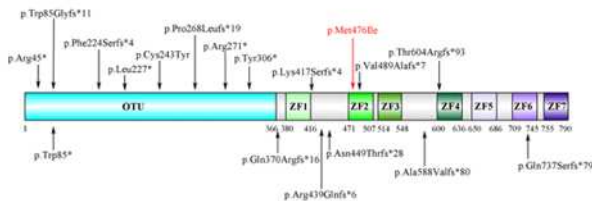


图 1 TNFAIP3 基因结构

O T G A A C G T T G C C A C A A C G C C

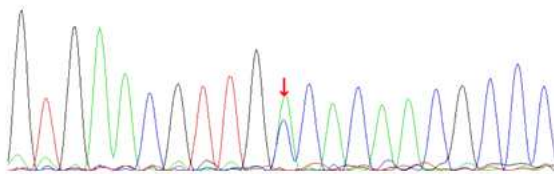


图 2 患儿基因结果

O T G A A C G T T G C C A C A A A C G C C

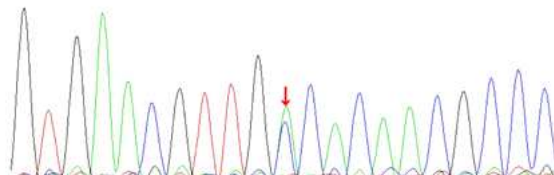


图 3 患儿父亲基因结果

O T G A A C G T T G C C A C A A A C G C C

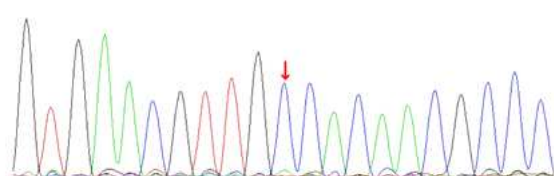


图 4 患儿母亲基因结果

### 2 讨论

A20 单倍体不足 (HA20, 又称为家族性 Behcet 样自身炎症反应综合征) 是一种单基因自身免疫疾病, 该病是由肿瘤坏死因子 α 诱导的蛋白 (TNFAIP3, A20) 基因突变导致其功能丧失所致<sup>[1]</sup>。A20 是核因子激活的 B 细胞的 κ-轻链增强 (NF-κB) 通路的负调节因子<sup>[3]</sup>。TNFAIP3 功能丧失导致对 NF-κB 活性抑制不足, 或使 NLRP3 炎性小体在体内激活, 两者均可导致炎症细胞因子的过量产生, 包括白细胞介素 IL-1β、IL-6、IL-18 和肿瘤坏死因子-α (TNF-α)<sup>[4]</sup>, 最终表现为自身炎症性疾病。

HA20 最早由周青等人在 2016 年描述<sup>[5]</sup>。目前, 经发现 TNFAIP3 基因杂合种系突变会导致 A20 单倍体不足, 其主要表现类似于白塞病<sup>[6]</sup>。自

从第二代基因测序技术普及后, 更多的 HA20 新病例逐渐被诊断。新报告的病例中, HA20 的临床表现已经不仅仅是周青等人报道的反复发热、口腔溃疡及生殖器溃疡, 可能出现关节炎、多关节炎、双侧前葡萄膜炎等, 故常常被误诊为其他白塞病、幼年特发性关节炎、系统性红斑狼疮、克罗恩病等, 故必须依靠基因检测才能确诊。然而由于 TNFAIP3 基因存在异质性, 即使是相同基因发生突变, 患者的临床表现仍多样化<sup>[7]</sup>。有研究表明类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、银屑病、克罗恩病和 1 型糖尿病在内的自身免疫疾病均与 TNFAIP3 基因异质性有关<sup>[8]</sup>, 这大大增加了诊断的难度。

HA20 患儿临床表现缺乏特异性, 临床诊断困难, 且大多数医生对此病认识不足, 确诊后再治疗往往易导致治疗延迟, 影响预后。因此在临床中对于起病年龄小, 病程中出现不明原因反复发热、口腔溃疡、生殖器溃疡、关节炎等类似白塞病样症状的患儿, 入院除常规对症治疗外, 应积极完善基因检测。本例患儿起病年龄小, 反复出现双踝关节肿胀, 活动受限, 间断发热, 反复口腔溃疡, 结合患儿存在口腔溃疡、滑膜炎、抗核抗体、抗中性粒细胞抗体系列多项阳性及直接 Coombs 试验阳性, 初始符合系统性红斑狼疮临床特点, 在规范对症治疗同时追问病史, 该患儿自 6 月龄起存在反复口腔溃疡及呼吸道感染, 故积极完善自身炎症性疾病相关基因检查, 最终确诊为 HA20。予秋水仙碱抑制免疫、非甾体抗炎药抗炎、TNF-α 拮抗剂等多靶点联合治疗, 3 月后患儿关节肿痛消失, 活动自如, 胃肠道溃疡痊愈, 至今随访 9 月, 无再发口腔溃疡及反复呼吸道感染。

目前针对 HA20 尚无标准治疗方案, 从已有报道的 HA20 患者治疗方案来看, 大多数患者通常接受系统治疗, 即除常规使用糖皮质激素抗炎以外, 几乎一半的患者对秋水仙碱治疗 (单独或联合糖皮质激素或美沙拉嗪) 有反应, 常用的免疫抑制剂如环孢素、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤等。另外, 英夫利昔单抗、阿达木单抗等肿瘤坏死因子拮抗剂理论上是最优的治疗药物<sup>[9]</sup>。除此之外, 阿那白滞素 (IL-1R 拮抗剂)、利妥昔单抗 (CD20 单克隆抗体) 等生物制剂已被应用于部分患者。

综上所述, HA20 临床表现具有多样性, 临床医生应加强对该疾病的认识, 对于起病年龄小, 有反复口腔、生殖器溃疡、或出现累及其他系统表现的患儿, 应仔细追问家族史, 积极完善自身免疫疾病基因检查, 以防误诊、漏诊, 影响患儿长期预后。同时应加强科普宣传, 提高患儿及家长依从性及自信心, 定期随访, 使疾病尽早达持续缓解状态, 以改善长期预后及生活质量。

### 参考文献:

- [1]Cattrysse L, Vereecke L, Beyaert R, et al. A20 in inflammation and autoimmunity[J]. Trends Immunol, 2014, 35 ( 1 ) : 22-31.
- [2]Chen Y, Ye Z, Chen L, et al. Association of Clinical Phenotypes in Haploinsufficiency A20 ( HA20 ) With Disrupted Domains of A20[J]. Front Immunol, 2020, 11: 574992.
- [3]Fayyaz A, Igoe A, Kurien B T, et al. Haematological manifestations of lupus[J]. Lupus Sci Med, 2015, 2 ( 1 ) : e78.
- [4]Lee E G, Boone D L, Chai S, et al. Failure to regulate TNF-induced NF-κB and cell death responses in A20-deficient mice[J]. Science, 2000, 289 ( 5488 ) : 2350-2354.
- [5]Zhou Q, Wang H, Schwartz D M, et al. Loss-of-function mutations in TNFAIP3 leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease[J]. Nat Genet, 2016, 48 ( 1 ) : 67-73.
- [6]Kadowaki T, Ohnishi H, Kawamoto N, et al. Haploinsufficiency of A20 causes autoinflammatory and autoimmune disorders[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 141 ( 4 ) : 1485-1488.
- [7]Yu M P, Xu X S, Zhou Q, et al. Haploinsufficiency of A20 ( H A20 ) : updates on the genetics, phenotype, pathogenesis and treatment[J]. World J Pediatr, 2020, 16 ( 6 ) : 575-584.
- [8]Ma A, Malynn B A. A20: linking a complex regulator of ubiquitylation to immunity and human disease[J]. Nat Rev Immunol, 2012, 12 ( 11 ) : 774-785.
- [9]钟林庆, 王薇, 王琳, 等. A20 单倍剂量不足二家系并文献复习[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57 ( 12 ) : 922-927.

作者简介: 张文华 (1994-), 女, 汉, 陕西省西安市, 硕士, 住院医师, 研究方向: 儿科学 ( 风湿免疫方向 )。