

Death Dis, 2020, 11(5):385.

- [14] Shu S, Zhu J, Liu Z, et al. Endoplasmic reticulum stress is activated in post-ischemic kidneys to promote chronic kidney disease[J]. EBioMedicine, 2018, 37:269-280.
- [15] Pathomthongtawechai N, Chutipongtanate S. AGE/RAGE signaling-mediated endoplasmic reticulum stress and future prospects in non-coding RNA therapeutics for diabetic nephropathy[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 131:110655.
- [16] Zhang R, Bian C, Gao J, et al. Endoplasmic reticulum stress in diabetic kidney disease: adaptation and apoptosis after three UPR pathways[J]. Apoptosis, 2023, 28(7):977-996.
- [17] Zhang L, Fok JLL, Mirabella F, et al. Hsp70 inhibition induces myeloma cell death via the intracellular accumulation of immunoglobulin and the generation of proteotoxic stress[J]. Cancer Lett, 2013, 339(1):49-59.

- [18] Wang Z, Yu J, Hao D, et al. Transcriptomic signatures responding to PKM2 activator TEPP-46 in the hyperglycemic human renal proximal epithelial tubular cells[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13:965379.
- [19] Chen HS, Jia J, Su HF, et al. Downregulation of the constitutively expressed Hsc70 in diabetic myocardium is mediated by insulin deficiency[J]. J Endocrinol, 2006, 190(2):433-440.
- [20] Zhang N, Zhang Y, Miao W, et al. An unexpected role for BAG3 in regulating PARP1 ubiquitination in oxidative stress-related endothelial damage[J]. Redox Biol, 2022, 50:102238.

(收稿日期:2024-08-21)

(本文编辑:李昊阳)



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.01.017

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.01.017

## • 病例报告 •

# 脂肪萎缩合并大动脉炎的 Ehlers-Danlos 综合征一例

冯玉

[关键词] Ehlers-Danlos 综合征; 脂肪萎缩; 多发梗塞; 基因检查

[中图分类号] R593.2 [文献标识码] B

患者,女,34岁,因“间断头晕伴血压升高1月余”于2019年3月11日收入我院。患者入院前1个月无明显诱因出现头晕,伴有右侧颞枕部跳痛,无耳鸣、恶心、呕吐、视物模糊、心悸、胸闷。至我院神经内科就诊,测血压约140/95 mmHg,诊断偏头痛,予西比灵治疗后头痛缓解,自行监测左上肢血压140~150/80~95 mmHg。无怕热、多食、善饥、脸变圆红、体重增加、肢端麻木、手足抽搐,未进行特殊治疗。为求进一步治疗,遂来我科就诊。既往体健,但自幼四肢纤细,过敏性体质。月经史无特殊。否认家族中高血压病史与其他家族遗传病史。入院体格检查:血压146/80 mmHg(左上肢)、158/92 mmHg(右上肢),身高167 cm,体重62.4 kg, BMI 22.37 kg/m<sup>2</sup>,巩膜白色,无听力下降,四肢纤细,毳毛增多,四肢及颈胸部浅静脉显露,颈部、胸部及腹部脂肪堆积,双侧乳腺发育正常;心脏、肺部、腹部其他体格检查均未见异常;正常女性外阴。入院诊断:高血压待查。检查结果示甘油三酯2.82 mmol/L,腹部超声示肝脏弥漫性回声异常,垂体MRI示垂体微腺瘤、右肾梗死、肠系膜上动脉局限性夹层动脉瘤;肾上腺、双肾动脉未见异常。促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质醇节律、24 h尿游离皮质醇、血儿茶酚胺、血浆游离型甲氧基肾上腺素类物质(MNs)、24 h尿香草扁桃酸(VMA)、血尿电解质、血浆醛固酮肾素比值(ARR)均未见明显异常,考虑继发性高血压证据不足。高血压并发症相关检查(眼底检查、心脏彩超、24 h尿蛋白定量)均未见明显异常。糖耐量测试:空腹胰岛素18.7 mU/L,空腹血糖5.2 mmol/L,胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)4.32,存在胰岛素抵抗;补体C3 1.20 g/L,补体C4 0.28 g/L, IgA 3.10 g/L, IgG 14.56 g/L, IgM 0.73 g/L;中性粒细胞胞浆抗体核周型、胞浆型均为阴性;四肢X线检查结果:双足跗外翻;骨密度:正常;心电图:

未见明显异常;上腹部MRI:肝脏MRI脂肪抑制技术(DIXION)脂肪定量测量全肝纤维化为12%,提示轻度(grade 1)脂肪肝。考虑诊断脂肪萎缩综合征(LD)、高血压、高甘油三酯血症、轻度脂肪肝。患者拒绝进一步行胸主动脉CT血管造影检查评估血管情况。降压对症治疗,患者无胸闷、胸痛等不适,拟于3月26日出院。3月25日晚22:30,患者无明显诱因突然出现右中腹胀痛,伴恶心、呕吐,呕吐物为胃内食物。体格检查示腹软,无压痛及反跳痛, Murphy征阴性,右肾区叩击痛阳性,无移动性浊音,肠鸣音正常,心脏、肺部体格检查均无特殊;实验室检查结果示炎症指标升高:WBC计数 $18.95 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞比值85%, CRP 90.15 mg/L,降钙素原(PCT) 0.34 ng/mL; Hb 90 g/L, D-二聚体2459.21 mg/L,纤维蛋白原5.10 g/L, ALT 168  $\mu\text{mol/L}$ , AST 125  $\mu\text{mol/L}$ 。多学科会诊后予抗感染、护肝等治疗,患者症状减轻。复查炎症指标及肝功能均有改善,完善易栓组合检查提示有指标异常[易栓组合:蛋白C 69%,蛋白S活性测定78.9%,抗凝血酶77%,纤维蛋白原降解产物6.02  $\mu\text{g/ml}$ ,纤溶酶原活性测定76%,狼疮抗凝物(LA)弱阳性, LA归一化比率1.26]。完善腹主动脉及肾动脉CT血管造影(CTA),提示右肾梗死范围较前增大合并右肾动脉狭窄(轻度),胸部CT结果提示肺内多发结节伴空洞。多学科会诊后完善头颅+胸腹血管磁共振血管成像(MRA)及IgG分型检查,排除出血或溶血贫血。抗感染方案调整为静脉滴注美罗培南1 g, 8 h一次,继续抗凝、抗PLT等治疗。应家属要求患者4月1日转上级医院进一步诊治。风湿免疫相关指标:抗心磷脂IgG抗体21.30 U/ml,免疫6项(IgA、IgG、IgM、IgE、补体C3、补体C4)、风湿5项(类风湿因子、红细胞沉降率、抗链球菌溶血素O、C反应蛋白、尿酸)C反应蛋白53.10 mg/L,余4项未见异常;血清淀粉样蛋白A375.0 mg/L,总IgE 128 IU/ml;狼疮抗凝物质检测:LA1筛查试验47.7 s, LA2确诊试验43.4 s;

抗磷脂酰丝氨酸/凝血酶原抗体、狼疮快速筛查、抗核抗体谱 (ANAs)、抗  $\beta_2$  糖蛋白 I 抗体 ( $\beta_2$  GPI) 3 项 ( $\beta_2$  GPI-IgG、 $\beta_2$  GPI-IgM、 $\beta_2$  GPI-IgA)、血管炎 4 项 [核周型 (pANCA)、细胞质型 (cANCA)、髓过氧化物酶 (MPO)、蛋白酶 (PR) 3]、狼疮 4 项 (抗核抗体、抗双链 DNA 抗体、抗 Sm 抗体)、补体水平均未见明显异常。骨髓穿刺示反应性骨髓象。上腹部 MRA: 右肾部分梗死, 脾脏部分梗塞, 右肾动脉近段狭窄。考虑诊断 LD, 大动脉炎可能, 予甲强龙 40 mg 每日 1 次抗炎治疗。4 月 3 日患者 D-二聚体升高, 血液呈高凝状态。遂于 4 月 4 日 ~ 12 日予克赛 0.4 ml 每日 2 次皮下注射抗凝, 4 月 13 日停用克赛改用口服华法林 2.25 mg 每日 1 次, 治疗过程中监测凝血功能。4 月 24 日患者症状明显好转, 加用吗替考酚酯 (0.75 mg、每日 2 次口服) 免疫抑制治疗后出院。出院后定期监测血液指标, 调整用药。同年 5 月 7 日患者突发腹痛、休克, 急诊入外院 ICU。诊断腹腔出血, 急诊腹腔镜开腹术中发现患者腹腔出血、肠系膜坏死, 行小肠部分切除术后转入 ICU 监护治疗。术后予心电监护、气管插管及呼吸机辅助通气, 输注红悬液、冷沉淀、新鲜冰冻血浆、PLT 等血制品及止血治疗; 亚胺培南西司他丁、替考拉宁、氟康唑联合抗感染治疗, 余以禁食、胃肠减压、护胃、补液、止血、补钙等对症治疗。5 月 8 日中午患者出现意识障碍, 查血常规示 Hb 较前进一步下降 (64 g/L), 栓溶二聚体测定 6 125.03 ng/ml; 凝血功能: 抗凝血酶 III 58%, Hb 进行性下降 (58 g/L), 提示腹腔内出血可能, 查 CT 示腹膜后巨大血肿, 予输血, 请介入科及胃肠外科急会诊, 会诊后建议行介入及外科手术探查治疗。充分交代病情后, 患者家属拒绝进一步积极治疗。后于 2019 年 5 月 8 日 20:20 宣告临床死亡。患者 (部分小肠) 送检结果显示小肠组织表面黏膜脱落, 肠系膜出血坏死伴大量中性粒细胞浸润, 符合缺血性肠病镜下改变。患者死亡后基因检测结果示在 Ehlers-Danlos 综合征 (EDS) 4 型相关的 *COL3A1* 基因上检出 1 个与受检者表型部分相符的致病变异 (患者本人), 说明检出基因 *COL3A1* 及转录本编号核苷酸变化 (氨基酸变化): NM-000090.3: c.3554G>T (p. G1185V p. Gly1185Val) 变异, 杂合变异; 在肾病综合征 13 型相关的 *NUP205* 基因上检出 1 个与受检者表型部分相符的意义未名变异 (患者父亲); 在肾病综合征 6 型相关的 *PTPRO* 基因上检出 1 个与受检者表型部分相符的意义未明变异 (患者母亲)。

## 讨 论

EDS 是临床上极其罕见的结缔组织性疾病, 以胶原合成异常为特征的组织紊乱, 影响皮肤、韧带、关节、血管和其他器官<sup>[1]</sup>。各亚型共同特点包括皮肤脆弱、皮肤过度延展和关节活动过度。部分患者可见典型的面部特征 (肢端早老症)。EDS 共分为 14 个亚型, 其间存在表型和遗传变异<sup>[2]</sup>。从 20 世纪 60 年代开始, EDS 基因组成就被确定。不同 EDS 亚型的遗传和发病致病机制是不同的。除关节过度活动型 EDS (hEDS) 外, 其他 EDS 亚型的遗传基础已明确, 是组织与器官中的细胞外基质物理特性改变<sup>[3]</sup>。本例患者基因检查符合 EDS 4 型, 即血管型 EDS (vEDS), 是 EDS 亚型中最严重的一个亚型, 为常染色体显性遗传, 通过检测杂合变异体 *COL3A1* 确诊<sup>[4]</sup>。杂合致病变异

可导致疾病的发生, 由于编码 III 型前胶原的 *COL3A1* 基因杂合突变, 导致编码的 III 型前胶原合成 III 型胶原蛋白, III 型胶原蛋白为机体组织细胞外基质的主要成分, 大量存在于皮肤、血管和内脏器官。vEDS 多有急性死亡事件, 肠管与大血管自发性破裂的风险增加。血管的并发症可累及所有的解剖部位。当患者突发疼痛、出血时应该警惕血管或内脏破裂的威胁生命的情况发生<sup>[5]</sup>。

本例患者生前诊断为部分 LD 合并大动脉炎; LD 是一种获得性或遗传性罕见疾病, 其特征是脂肪组织全身性或部分性缺乏导致代谢改变与胰岛素抵抗。分全身性、局灶性和部分性脂肪萎缩。脂肪含量的缺乏, 造成脂类物质大量游离 (导致高脂血症) 和异位堆积 (导致严重脂肪肝和大动脉粥样硬化)。脂肪萎缩的诊断基于病史、体格检查、组织病理检查和合并症。没有明确的血清瘦素水平可用于诊断或排除 LD。对于有疑问的家族性部分脂肪萎缩 (FPLD), 基因检测是有帮助的。位于血管外膜的血管周围脂肪细胞是一种独特的内分泌细胞, 并成为功能失调的条件下, 诱导血管炎症, 导致血管收缩, 且可能导致平滑肌细胞增殖, 最终导致血管疾病的发生, 如动脉粥样硬化、高血压和动脉瘤。

EDS 的诊断非常复杂, 与其他类似疾病有许多共同的特点, 患者长期无法获得正确诊断。本例患者住院期间突发病情变化, 且进展快, 出现多系统病变, 病因不明, 治疗上存在矛盾, 临床诊断困难, 但及时且准确的诊断对患者的预后至关重要<sup>[6]</sup>。EDS 尚无法完全治愈, 临床上主要针对疾病亚型和临床表现进行对症支持治疗及预防。目前尚无针对 EDS 患者的心血管系统进行监测的指南, 选择性  $\beta$  受体阻滞剂塞利洛尔或可减少 VEDS 患者血管事件<sup>[7]</sup>, 但观察例数过少。多学科团队诊疗, 心理咨询等综合管理可使患者获益。希望通过本病例报道能提高临床医生对 EDS 的认识, 以改善 EDS 患者的预后。

## 参 考 文 献

- [1] Scicluna K, Formosa MM, Farrugia R, et al. Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: A review and a critical appraisal of published genetic research to date [J]. Clin Genet, 2022, 101 (1): 20-31.
- [2] Gensemer C, Burks R, Kautz S, et al. Hypermobile Ehlers-Danlos syndromes: Complex phenotypes, challenging diagnoses, and poorly understood causes [J]. Dev Dyn, 2021, 250 (3): 318-344.
- [3] Syx D, Delbaere S, Bui C, et al. Alterations in glycosaminoglycan biosynthesis associated with the Ehlers-Danlos syndromes [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2022, 323 (6): C1843-C1859.
- [4] Yamaguchi T, Hayashi S, Hayashi D, et al. Comprehensive genetic screening for vascular Ehlers-Danlos syndrome through an amplification-based next-generation sequencing system [J]. Am J Med Genet A, 2023, 191 (1): 37-51.
- [5] Huitao Q, Tao Z, Nan Z, et al. Case report: Multiple gastrointestinal perforations in a rare musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome with multiple organ dysfunction [J]. Front Genet, 2022, 13: 846529.
- [6] Laura C, Viviana G, Salvatore A, et al. Biomarkers for Ehlers-Danlos Syndromes: There Is a Role? [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (18): 10149.
- [7] Baderkhan H, Wanhainen A, Stenborg A, et al. Celiprolol treatment in patients with vascular Ehlers-Danlos syndrome [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2021, 61 (2): 326-331.

(收稿日期: 2023-10-08)

(本文编辑: 李昊阳)