



程序性细胞死亡因子10基因突变致儿童脑海绵状血管瘤1例报告

刘福惠, 韩总明, 李明磊, 吕祖芳

引用本文:

刘福惠, 韩总明, 李明磊, 等. 程序性细胞死亡因子10基因突变致儿童脑海绵状血管瘤1例报告[J]. 中国临床医学, 2025, 32(1): 135-139.

LIU F H, HAN Z M, LI M L, et al. Cerebral cavernoma in a child caused by programmed cell death 10 gene mutation: a case report[J]. Chin J Clin Med, 2025, 32(1): 135-139.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20241253>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

破骨细胞外泌体miR-183-5p靶向程序性细胞死亡因子4促进肺腺癌细胞增殖及侵袭

Osteoclast-derived exosome miR-183-5p targeting programmed cell death 4 promotes proliferation and invasion of lung adenocarcinoma cells

中国临床医学. 2023, 30(6): 959-964 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20231336>

程序性死亡因子-1抑制剂在血液系统恶性肿瘤治疗中的研究进展

Research progress of programmed death-1 inhibitor in treatment of hematologic malignancies

中国临床医学. 2021, 28(1): 9-15 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20202004>

心脏血管瘤临床病理特征分析

Clinicopathological analysis of cardiac hemangioma

中国临床医学. 2023, 30(2): 312-316 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20222303>

介入栓塞联合手术切除治疗儿童巨大头面部动静脉血管瘤的初步尝试

Clinical application of interventional embolization combined with surgical resection in treatment of pediatric head and face arteriovenous hemangioma

中国临床医学. 2020, 27(1): 71-74 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20192294>

晚期肺腺癌患者接受一线程序性死亡受体1抗体联合化疗疗效的性别差异

Sex differences in the efficacy of first-line PD-1 blockade plus chemotherapy in patients with advanced lung adenocarcinoma

中国临床医学. 2024, 31(5): 757-764 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2024.20240583>

不同前驱期症状与偏头痛预后的关系及其对头痛的预警价值

Relationship between different prodromal symptoms and the prognosis of migraine and its value in headache early warning

中国临床医学. 2021, 28(2): 192-197 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20202321>

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20241253

· 临床病例分析 ·

程序性细胞死亡因子 10 基因突变致儿童脑海绵状血管瘤 1 例报告

刘福惠¹, 韩总明¹, 李明磊², 吕祖芳^{2*}

1. 山东第二医科大学临床医学院, 潍坊 261000

2. 潍坊市人民医院小儿内一科, 潍坊 261041

〔摘要〕 回顾性分析 1 例 7 岁女性脑海绵状血管瘤患儿的临床资料及基因检测结果。患儿因头痛 1 个月入院, 头颅磁共振提示脑海绵状血管瘤, 基因检测示程序性细胞死亡因子 10 (programmed cell death 10, PDCD10) 基因存在致病性杂合突变 c.456T>G(p.Tyr152Ter,61), 父母该位点为野生型。患儿无癫痫发作、脑出血及神经功能障碍等表现, 给予保守治疗, 门诊定期复查头颅磁共振。

〔关键词〕 脑海绵状血管瘤; 程序性细胞死亡因子 10 基因; 头痛; 儿童

〔中图分类号〕 R 739.41 〔文献标志码〕 B

Cerebral cavernoma in a child caused by programmed cell death 10 gene mutation: a case report

LIU Fuhui¹, HAN Zongming¹, LI Minglei², LÜ Zufang^{2*}

1. School of Clinical Medicine, Shandong Second Medicine University, Weifang 261000, Shandong, China

2. First Department of Pediatrics, Weifang People's Hospital, Weifang 261041, Shandong, China

〔Abstract〕 The clinical data and genetic test results of a 7-year-old female child with cerebral cavernoma were retrospectively analyzed. The child was admitted to the hospital due to a one-month headache. Brain MRI showed cerebral cavernoma. The genetic testing showed a pathogenic heterozygous mutation c.456T>G (p.Tyr152Ter, 61) in the programmed cell death 10 (PDCD10) gene, while both parents had the wild-type at the locus. The child had no symptoms of epileptic seizures, cerebral hemorrhage, or neurological dysfunction, and received conservative treatment, with regular outpatient follow-up MRI scans.

〔Key Words〕 cerebral cavernoma; programmed cell death 10 gene; headache; child

脑海绵状血管瘤 (cerebral cavernoma, CC) 是一种常见的中枢神经系统毛细血管畸形, 好发于 30~40 岁成人, 无明显性别差异, 普通人群发病率为 0.4%~0.6%^[1], 儿童为 0.2%~0.5%^[2]。不同于其他血管畸形, CC 病理表现特殊, 血管窦缺乏平滑肌及弹性纤维, 仅由单层内皮细胞构成致密的畸形薄壁毛细血管, 呈海绵状外观。这种脆弱及不成熟的血管壁易导致血液渗漏, 促使血栓形成及出血, 进而引起出血性中风、癫痫发作、复发性头痛及局灶性神经功能缺损等神经系统疾病^[3-5]。但是, 也有 40% 的 CC 患者无临床症状, 多通过磁共振成像 (MRI) 检查发现。

头颅 MRI 诊断 CC 的灵敏度和特异度均较

高, 为 CC 诊断的金标准和最佳选择^[6-7]。CC 典型 MRI 表现为 T₂WI “桑葚样” 或 “爆米花样” 混杂信号和反复出血后含铁血黄素沉积形成的黑色边缘。对于 MRI 表现不典型, 尤其是无出血的微小多发 CC, MR 磁敏感加权成像 (SWI) 具有更高的灵敏度^[8]。

临床上 CC 可分为散发性及家族性。散发性 CC (sporadic CC, SCC) 更常见, 通常为孤立性病变; 家族性 CC (familial CC, FCC) 常多发, 具有不完全常染色体显性遗传特点, 一般与 KRIT1 (CC1)、MGC4607 (CC2) 和程序性细胞死亡因子 10 (programmed cell death 10, PDCD10; CC3) 3 种致病基因相关, 基因突变率分别 50%、

〔收稿日期〕 2024-11-10

〔接受日期〕 2024-12-31

〔作者简介〕 刘福惠, 硕士生, 住院医师. E-mail: liufh1205@163.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 0536-8248172, E-mail: lzf7900@163.com

20% 和 10%^[9-10]。其中, PDCD10 突变最罕见, 目前国外报道少见, 国内未见儿童相关报道。本文回顾性分析 1 例在潍坊市人民医院确诊的 PDCD10 突变致 CC 的患儿诊治资料, 以增加临床对该类 CC 的认识, 提高确诊率。

1 病例资料

1.1 临床表现 患儿 7 岁 9 个月, 女性, 因“头痛 1 个月”于 2024 年 5 月 21 日入院。患儿就诊 1 个月前无明显诱因出现头痛, 前额为著, 呈一过性, 具体发作频率及持续时间不清, 可自行缓解, 无头晕、抽搐, 无恶心、呕吐, 无视物模糊及耳鸣, 无意识及肢体活动障碍, 在家未予特殊处理。当地医院颅脑 CT 示脑内多发异常高密度结节灶, 结节性硬化可能, 右侧额窦黏膜局限性增厚; 颅脑 MRI 示两侧小脑半球、颞叶、额叶及脑室周围多发 CC 可能, 右侧额窦黏膜增厚。为进一步诊治, 于我院就诊。

患儿系 G1P1, 足月, 顺产分娩。父母体健, 无家族性精神病、遗传病、脑血管疾病史。入院体格检查: 体温 36.3 ℃, 脉搏 90 次/min, 呼吸 24 次/min, 体质量 31.5 kg, 血压 102/58 mmHg。患儿发育正常, 营养良好, 神志清楚, 精神反应可, 定向力无障碍, 查体合作, 右利手。面部皮肤无血管瘤及血管纤维瘤, 全身皮肤未见牛奶咖啡斑及色素脱失斑。头颅无畸形, 颅神经检查阴性, 四肢肌力 V 级、肌张力正常, 双侧共济运

动、深浅感觉正常, 正常生理反射存在, 病理反射未引出, 脑膜刺激征阴性。16 h 脑电图监测结果正常。颅脑 T₂WI、FLAIR 序列及 SWI 示两侧小脑半球、颞叶及脑室周围多处大小不等的类圆形低信号影, 相位图呈高低混杂信号影, 边缘清晰, 增强扫描可见明显强化(图 1)。

1.2 基因检测 为排查 FCC, 采集患儿及父母外周血 3 mL 进行 trio 全外显子组测序检测(北京全谱医学检验实验室), 结果显示: 患儿 PDCD10 基因存在 1 个杂合变异: NM_007217.4 (PDCD10):c.456T>G(p. Tyr152Ter,61), 使对应密码子突变为终止密码子, 导致蛋白质编码终止提前了 61 个氨基酸(图 2A)。根据美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)变异评级指南, 该变异判定为致病性变异(PVS1+PS2+PM2-Supporting)。PVS1: 已确定功能丧失(loss of function, LOF), 致病基因 Null 变异(无义、移码、缺失或串联重复等), 导致出现过早终止密码子; PS2: 新生变异, 该例患儿父母外周血未检测到该位点变异(图 2B); PM2: 低频变异, 在千人基因组、千人南方、千人北方、gnomAD、gnomAD 东亚等人群频率数据库中均未被收录。该位点突变在儿童中未见文献报道。此外, 先证者为杂合新生突变, 符合常染色体显性遗传疾病的发病机制。

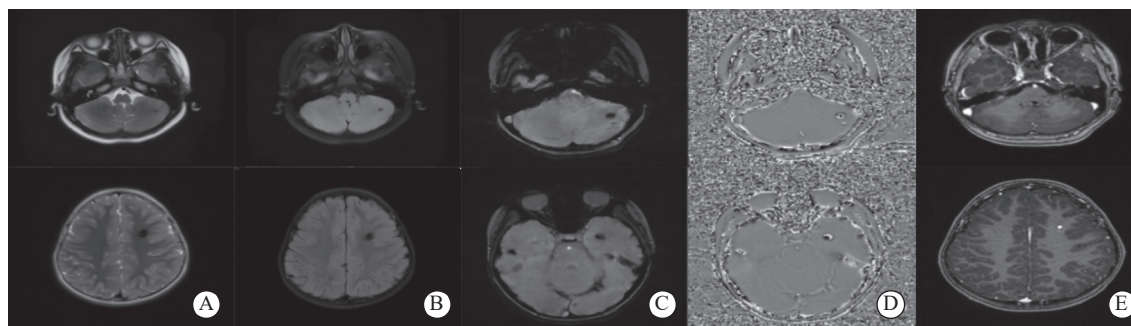


图 1 脑海绵状血管瘤患儿头颅磁共振结果

Figure 1 MRI performance of children with cerebral cavernoma

The patient is female, aged 7 years, with one month headache. T₂WI (A), T₂-FLAIR (B) and SWI (C) showed low signal in the left temporal lobe and frontal lobe, phase diagram (D) showed mixed signal, and enhanced scan (E) showed obvious enhancement.

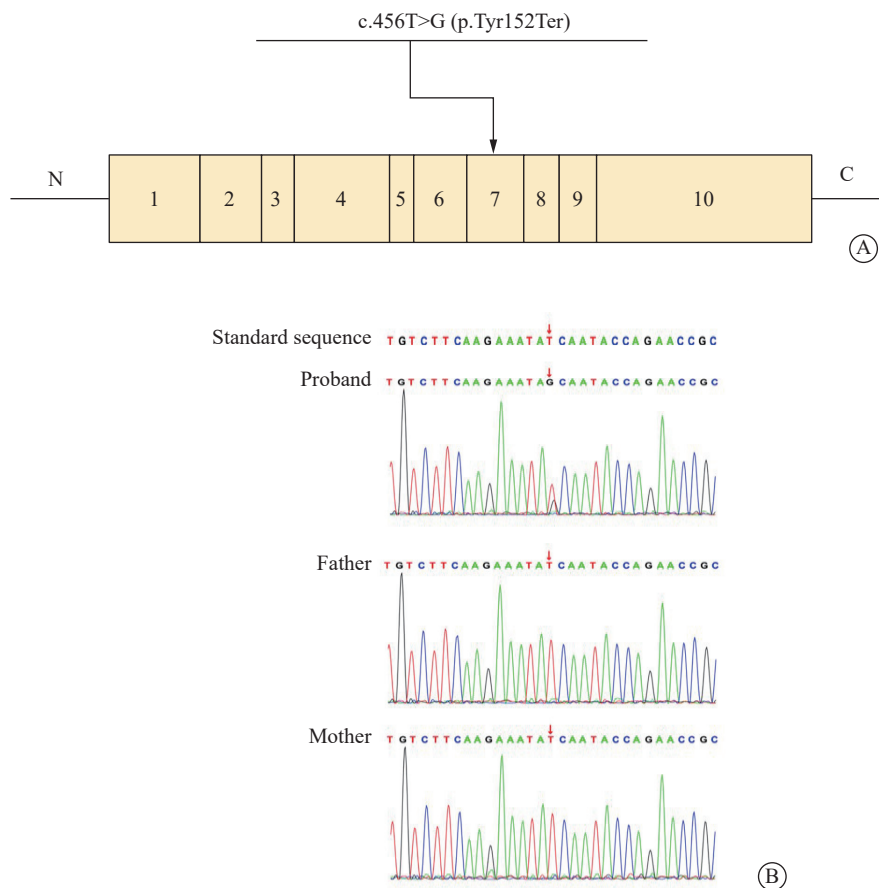


图2 脑海绵状血管瘤患儿和父母 trio 全外显子组测序结果

Figure 2 Trio whole exome sequencing results of the child with cerebral cavernoma and her parents

A: Location of the novel missense mutation; B: The child has a genetic variant of c.456T>G (p. Tyr152Ter, 61), while her parents do not have this mutation.

1.3 治疗与随访 根据先证者的临床表现、头颅MRI及遗传学分析结果，患儿CC诊断明确。患儿目前仅有头痛症状，无癫痫发作、脑出血及神经功能障碍等表现，暂选择保守治疗，门诊定期复查头颅MRI。随访至2024年10月，患儿除轻微头痛外，无其他症状。

2 讨论

关于CC的发病机制，长期以来的研究热点主要集中在基因突变与血管内皮细胞^[11-13]。近期的一系列研究^[14-16]发现，免疫与炎症在CC的发生发展中起重要作用，强调CC是免疫、炎症、血流动力学和血管生成多种因素交叉影响的结果^[17]。PDCD10基因位于3q26.1，包含7个编码和3个非编码外显子，作为凋亡相关基因^[18]，对细胞增殖及凋亡起调控作用，后被Bergametti等^[19]

定义为CC3，成为CC的第3个致病基因。与其他两个基因一致，PDCD10中被发现的70余个突变，都会导致蛋白质功能丧失^[20]。本例患儿为NM_007217.4(PDCD10):c.456T>G(p. Tyr152Ter,61)变异，该变异已被dbSNP数据库收录(rs976585767)，并被Clinvar数据库收录为致病变异(VariationID:1458726)。相较于其他两个基因，PDCD10影响更多的细胞途径及信号通路，其突变导致更严重的临床表型，使患者更早出现脑出血，颅脑MRI表现为更多的病变和更大的出血倾向，预后更差^[8, 21]。对于有脑干CC及CC家族史的患儿，更须警惕脑出血^[22]。

CC患儿的临床表现在很大程度上取决于病变的位置、数量和大小。这种畸形的病灶数目和大小会随时间变化，患者可能出现新的体征和症状，因此须颅脑MRI定期随访（1年1次）^[17]。

CC 可发生于中枢神经系统的任何部位,大多数位于幕上及大脑半球表面或皮质下,常邻近蛛网膜下隙或脑室,小部分位于幕下和脊髓。因此CC 患者临床表现多变,病变位于幕上,常以头痛及癫痫发作为主;病变位于幕下,常为进行性神经功能缺损^[23]。其中,癫痫发作是CC 最常见的症状,颞叶病变最易导致癫痫发作^[24]。

本例患儿头颅SWI 除常规MR 征象外,可见双侧大脑半球、小脑半球多个黑点状低信号,提示SWI 对多发CC,尤其是直径<1 cm 的病变更具优势,支持既往研究^[8]结果;该患儿病变多位于幕上,因此表现为头痛。此外,CC 患儿后期有出现脊柱侧弯、学习障碍及脑肿瘤的风险,且与病变程度或出血无直接关联^[25]。

目前,CC 患儿的治疗方法主要包括外科手术和保守治疗。对于难治的CC 相关癫痫,早期手术可控制癫痫发作^[16];而对于症状不明显或不严重的CC,由于涉及关键脑区,不建议进行病灶的切除或消融,而建议每年颅脑MRI 随访,根据病情变化决定下一步诊疗计划^[15-16,26]。最新的临床前试验^[27]及临床试验^[8,28]提出,选择适当的药物来控制CC 进展、预防出血及减小病灶是有意义的保守治疗方法,如普萘洛尔^[27]和他汀类药物^[28]、Rho 激酶(ROCK)抑制剂^[8]。

本例患者为新发突变,符合常染色体显性遗传疾病发病机制。结合父母存在生殖细胞嵌合体的可能性,患儿同胞患有CC 的风险约为1%^[29]。目前FCC 患者子女的遗传风险为50%,由新发致病变异导致子代FCC 的概率尚不明确,建议CC 患者实施胚胎植入前单基因遗传学检测及产前筛查,同时评估患者妊娠期间的局灶性神经功能缺损及头痛程度,以及时排查CC 导致的出血、缺血性卒中及脑静脉窦血栓形成等脑血管疾病^[30]。

伦理声明 本研究经潍坊市人民医院医学伦理委员会批准(KYLL20240821-2)。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献 刘福惠:文章撰写;韩总明:文献查阅;李明磊:影像资料、病史收集;吕祖芳:文章审阅与修改。

参考文献

- [1] BICALHO V C, BERGMANN A, DOMINGUES F, et al. Cerebral cavernous malformations: patient-reported outcome validates conservative management[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2017, 44(5/6): 313-319.
- [2] MAHAJAN U V, PATEL M, PACE J, et al. Presentation and management of nervous system cavernous malformations in children: a systematic review and case report[J]. *Brain Circ*, 2022, 8(3): 121-126.
- [3] GROSS B A, DU R. Hemorrhage from cerebral cavernous malformations: a systematic pooled analysis[J]. *J Neurosurg*, 2017, 126(4): 1079-1087.
- [4] SPIEGLER S, RATH M, PAPERLEIN C, et al. Cerebral cavernous malformations: an update on prevalence, molecular genetic analyses, and genetic counselling[J]. *Mol Syndromol*, 2018, 9(2): 60-69.
- [5] SCIMONE C, DONATO L, KATSAROU Z, et al. Two novel KRIT1 and CCM2 mutations in patients affected by cerebral cavernous malformations: new information on CCM2 penetrance[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 953.
- [6] AKERS A, SALMAN R A, AWAD I A, et al. Synopsis of guidelines for the clinical management of cerebral cavernous malformations: consensus recommendations based on systematic literature review by the angioma alliance scientific advisory board clinical experts panel[J]. *Neurosurgery*, 2017, 80(5): 665-680.
- [7] CHENG D, SHANG X, GAO W L, et al. Fetal familial cerebral cavernous malformation with a novel heterozygous KRIT1 variation[J]. *Neurology*, 2021, 97(21): 986-988.
- [8] SMITH E R. Cavernous malformations of the central nervous system[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(11): 1022-1028.
- [9] ZAFAR A, QUADRI S A, FAROOQUI M, et al. Familial cerebral cavernous malformations[J]. *Stroke*, 2019, 50(5): 1294-1301.
- [10] RIOLO G, RICCI C, BATTISTINI S. Molecular genetic features of cerebral cavernous malformations (CCM) patients: an overall view from genes to endothelial cells[J]. *Cells*, 2021, 10(3): 704.
- [11] REN A A, SNELLINGS D A, SU Y S, et al. PIK3CA and CCM mutations fuel cavernomas through a cancer-like mechanism[J]. *Nature*, 2021, 594(7862): 271-276.
- [12] QI C X, BUJAROSKI R S, BAELL J, et al. Kinases in cerebral cavernous malformations: pathogenesis and therapeutic targets[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2023, 1870(6): 119488.

- [13] MIN W, ZHOU J H. Endothelial cell-pericyte interactions in the pathogenesis of cerebral cavernous malformations (CCMs)[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2023, 13(3): a041188.
- [14] RUSTENHOVEN J, TANUMIHARDJA C, KIPNIS J. Cerebrovascular anomalies: perspectives from immunology and cerebrospinal fluid flow[J]. *Circ Res*, 2021, 129(1): 174-194.
- [15] LAI C C, NELSEN B, FRIAS-ANAYA E, et al. Neuroinflammation plays a critical role in cerebral cavernous malformation disease[J]. *Circ Res*, 2022, 131(11): 909-925.
- [16] TU T Q, PENG Z H, REN J, et al. Cerebral cavernous malformation: immune and inflammatory perspectives[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 922281.
- [17] SNELLINGS D A, HONG C C, REN A A, et al. Cerebral cavernous malformation: from mechanism to therapy[J]. *Circ Res*, 2021, 129(1): 195-215.
- [18] WANG Y, LIU H, ZHANG Y, et al. cDNA cloning and expression of an apoptosis-related gene, human TFAR15 gene[J]. *Sci China C Life Sci*, 1999, 42(3): 323-329.
- [19] BERGAMETTI F, DENIER C, LABAUGE P, et al. Mutations within the programmed cell death 10 gene cause cerebral cavernous malformations[J]. *Am J Hum Genet*, 2005, 76(1): 42-51.
- [20] STENSON P D, MORT M, BALL E V, et al. The human gene mutation database (HGMD®): optimizing its use in a clinical diagnostic or research setting[J]. *Hum Genet*, 2020, 139(10): 1197-1207.
- [21] LAZZARONI F, MEESSEN J M T A, SUN Y, et al. Circulating biomarkers in familial cerebral cavernous malformation[J]. *EBioMedicine*, 2024, 99: 104914.
- [22] SANTOS A N, RAUSCHENBACH L, SABAN D, et al. Natural course of cerebral cavernous malformations in children: a five-year follow-up study[J]. *Stroke*, 2022, 53(3): 817-824.
- [23] ARKAR U, VIPOTNIK VESNAVER T, MAVER A, et al. Children with cavernous malformations of the central nervous system[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2021, 35: 61-66.
- [24] SHIH Y C, CHOU C C, PENG S J, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of cerebral cavernous malformations-related epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2022, 63(8): 2056-2067.
- [25] SHENKAR R, SHI C B, REBEIZ T, et al. Exceptional aggressiveness of cerebral cavernous malformation disease associated with PDCD10 mutations[J]. *Genet Med*, 2015, 17(3): 188-196.
- [26] BUBENIKOVA A, SKALICKY P, BENES V Jr, et al. Overview of cerebral cavernous malformations: comparison of treatment approaches[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2022, 93(5): 475-480.
- [27] LANFRANCONI S, SCOLA E, MEESSEN J M T A, et al. Safety and efficacy of propranolol for treatment of familial cerebral cavernous malformations (Treat_CCM): a randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 2 pilot trial[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(1): 35-44.
- [28] GOMEZ-PAZ S, SALEM M M, MARAGKOS G A, et al. Role of aspirin and statin therapy in patients with cerebral cavernous malformations[J]. *J Clin Neurosci*, 2020, 78: 246-251.
- [29] RAHBARI R, WUSTER A, LINDSAY S J, et al. Timing, rates and spectra of human germline mutation[J]. *Nat Genet*, 2016, 48(2): 126-133.
- [30] FLEMMING KD, SMITH E, MARCHUK D, et al. Familial cerebral cavernous malformations[M/OL]. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2003. [2023-07-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1293/>.

[本文编辑] 姬静芳

引用本文

刘福惠, 韩总明, 李明磊, 等. 程序性细胞死亡因子 10 基因突变致儿童脑海绵状血管瘤 1 例报告[J]. 中国临床医学, 2025, 32(1): 135-139.

LIU F H, HAN Z M, LI M L, et al. Cerebral cavernoma in a child caused by programmed cell death 10 gene mutation: a case report[J]. *Chin J Clin Med*, 2025, 32(1): 135-139. DOI: [10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20241253](https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20241253)