中国儿童冷吡啉相关周期性综合征基因型与临床表型特征研究

李彩凤*, 檀晓华, 张俊梅, 李士朋, 莫文秀, 韩彤昕, 邝伟英

国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院风湿免疫科, 北京 100045

* 联系人, E-mail: caifeng_li@yeah.net

收稿日期: 2018-06-25; 接受日期: 2018-07-10; 网络版发表日期: 2018-09-05

中华医学会临床医学专项基金(批准号: 12040690369)资助

摘要 本研究旨在研究中国CAPS患者的临床表现和基因突变特征的相关性。选取15例确诊为CAPS的住院病人为研究对象, 确诊时间从出生后2天~6岁1个月不等。该类患儿多表现为急性起病, 反复发作的慢性病程, 以发热(100%)和复发性荨麻疹(93.3%)为主要临床表现。其中1例患者仅表现为皮疹和发热, 其余14例均表现为全身多系统受累。其中最常见临床症状为发热(100%)、皮疹(93.3%)和肌痛(76%), 5例患者有中枢神经系统受累, 7例患者合并视觉功能异常, 6例患者存在神经性耳聋, 11例患者有关节炎表现, 7例患者存在呼吸系统受累。表现为肝脾淋巴结肿大的患者为5例, 循环系统受累的患者为4例, 肾脏受累的患儿为1例。实验室炎症指标如白细胞计数、血小板计数、红细胞沉降率、C-反应蛋白、血清淀粉样蛋白A和纤维蛋白原在初始时显著升高, 予有效治疗后有明显下降。在基因突变检测中, 12例患者存在*NLRP3*基因突变, 其中发现11个突变位点: c.1789A>G, c.1703T>A, c.913G>A, c.1710G>C, c.1057G>T, c.2335C>T, c.932T>C, c.296G>C, c.663C>T, t.1702T>A, 299G>A。其中c.1703T>A, c.2335C>T, c.296G>C, c.663C>T, 299G>A为新发现突变位点。基因突变与临床表现之间的相关性分析表明, D305N与严重器官受累密切相关。结果表明, 该病的治疗时机和方案的选取是影响疾病预后的关键因素。该研究是目前中国CAPS患儿最大的队列研究, 新发现的5个突变位点。所有病例均具有典型的临床表现。特别是1例有两个位点突变(c.663C>T和t.1702T>A), 虽然均为无义突变, 但临床表型非常严重。

关键词 CAPS, 基因突变, 临床表型, *NLRP3*

冷吡啉相关周期性综合征(cryopyrin-associated periodic syndromes, CAPS)是由于白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)调节异常^[1]引起的一组自身炎症性疾病的统称。美国的CAPS发病率约为1/1000000人, 目前约300~500人患病。多数患者发病与冷吡啉蛋白编码

基因*NLRP3*的功能区突变杂合突变有关。根据临床表现不同表现为3种亚型: 家族性冷性自身炎症综合征(familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS), 以前称为家族性冷性荨麻疹; Muckle-Wells综合征和慢性婴儿神经皮肤关节综合征(chronic infantile neurolo-

引用格式: 李彩凤, 檀晓华, 张俊梅, 等. 中国儿童冷吡啉相关周期性综合征基因型与临床表型特征研究. 中国科学: 生命科学, 2018, 48: 986–994, doi: 10.1360/N052018-00100

英文版见: Li C F, Tan X H, Zhang J M, et al. Gene mutations and clinical phenotypes in Chinese children with Blau syndrome. Sci China Life Sci, 2017, 60: 758–762, doi: 10.1007/s11427-017-9090-6

gical cutaneous articular syndrome, CINCA), 即新生儿起病的多系统自身炎症性疾病(neonatal onset multisystem inflammatory disease, NOMID)^[2]. *NLRP3* 基因的多种突变形式在世界范围内已有报道^[3]. 该类疾病的确诊有赖于*NLRP3* 基因的遗传学检测结果. 然而, 据报道, 目前存在所谓的“突变阴性”的CAPS病例, 通过应对相同的治疗方式达到控制病情的治疗目的. 因此, CAPS 的临床特征对该类病人尤其具有重要意义. FCAS 临床表现最温和, 首先在1940年由KILE RL描述^[4]. FCAS 患者当被暴露在寒冷温度环境时, 以反复发热, 关节肿痛和荨麻疹样皮疹为主要表现. MWS 的临床严重程度居中, 1962年由Muckle和Wells^[5]首次报道. 与FCAS 患者一样, MWS 患者表现为反复发作的高热、荨麻疹样皮疹和关节肿痛. 然而, 与FCAS 不同的是, 在MWS 患者中, 这些表现不一定是由温度变化触发^[5]. CINCA/NOMID 是由Prieur, Griscelli, Hassink 和 Goldsmith 在20世纪80年代初首次描述的, 也是最严重的冷吡啉相关周期性综合征亚型^[6]. 该类患者几乎均存在错义突变, 特别是在具有编码核苷酸结合结构域功能的外显子3中^[7]. 嵌合现象也很常见, 尤其是在CINCA/NOMID^[8]. CAPS 的临床表现复杂, 常累及多个器官^[9]. 本研究分析了15名于我院住院CAPS 患儿的*NLRP3* 基因突变特点. 描述了其临床表现和脏器受累情况, 总结了临床表型与基因型的关系.

1 材料和方法

1.1 研究对象

本研究于2005年11月~2017年10月招募了15名在北京儿童医院风湿免疫科诊断为CAPS 的患儿. 纳入患者满足Kuemmerle-Deschner 等人^[9]的诊断标准. 纳入研究的患者至少具有3种典型特征中的一种, 包括发热、不同严重程度的关节受累和皮疹. 同时, 皮疹可能是一种温度依赖性荨麻疹样皮疹. 采集患者治疗前疾病临床特点(实验室、影像学及临床查体资料)以及其基因(*NLRP3*)表型.

1.2 *NLRP3* 基因突变的检测

所有患者的父母均获得知情同意. 采用EDTA 溶液收集外周血, 用常规盐析法提取基因组DNA.

1.3 靶向基因组捕获和下一代测序

通过使用靶浓缩试剂盒(MyGenostics Inc., 北京)靶向富集整个基因外显子并进行检测. 根据制造商的规程, 使用最少3 μ g 的DNA 来产生索引的Illumina 文库. 最终的文库大小为300~400 bp, 包括衔接子序列. 在Illumina HiSeq 2000 测序仪上对富集文库进行测序以产生100 bp 配对末端读数. 接下来, 分别使用Solexa QA 软件包和Cutadapt 程序筛选出低质量的读取和衔接子序列, 从而鉴定出高质量的片段. 为了确定致病性, 通过4种算法(包括PolyPhen, SIFT, PANTHER 和 Pmut)评估非同义变异体.

1.4 DNA 文库的制备

每个DNA 样品通过琼脂糖凝胶电泳和Nanodrop (Thermo, 美国)进行定量. 使用Illumina 标准方案制备文库. 简而言之, 通过雾化将3 μ g 基因组DNA 片段化, 片段化的DNA 被修饰, 将“A”连接到3'末端, 然后将Illumina 衔接子连接到片段, 并且选择样本的大小以针对350~400 bp 产品. 所选产物的大小经PCR 扩增(在此过程中每个样品都标有独特的标记), 最终产品使用安捷伦生物分析仪进行验证.

1.5 生物信息学分析

HiSeq 2000 测序后, 通过使用Solexa QA 软件包和cutadapt 程序(<http://code.google.com/p/cutadapt/>)分别筛选出低质量的测序和接头序列, 从原始读段中检索高质量读段. 然后使用SOAPaligner 程序将干净的读取序列与人类参考基因组(hg19)对齐.

用Picard 软件去除PCR 重复序列后, 首先使用SOAP snp 程序(<http://soap.genomics.org.cn/soapsnp.html>)确定SNP. 随后, 使用BWA 将测序片段重新对齐到参考基因组, 并使用GATK 程序(http://www.broadinstitute.org/gsa/wiki/index.php/Home_Page)确定插入或缺失(InDels). 使用Exome-assistant 程序(<http://122.228.158.106/exomeassistant>)对识别的SNP 和InDels 进行注释. MagicViewer 用于查看短序列比对并验证候选SNPs 和InDels. 如前所述, 通过4种算法(Polyphen, SIFT, PANTHER 和 Pmut)评估非同义变异体, 以确定致病性.

1.6 数据可用性

所有的临床数据和已确定的遗传变异已存入罕见疾病数据库-eRAM, 网址为<http://www.pediascape.org/eram/>^[10].

2 研究结果

2.1 临床表型

15例CAPS患者的临床资料, 其中男性5例, 女性10例, 性别比为1:2. 年龄6个月~11岁, 平均发病年龄1.2岁, 病程6个月~11年. 收集其发病年龄、初始表现、临床表现和器官受累情况见表1和2.

2.2 NLRP3基因突变特点分析

全部15例临床具有CAPS临床表型的患者中, 12例(80%)患者检测到外显子3编码的NLRP3基因突变, 3例(20%)患者未检测到该位点突变的详尽信息. 本研究共检测到11个突变位点: c.1789A>G, c.1703T>A, c.913G>A, c.1710G>C, c.1057G>T, c.2335C>T, c.932T>C, c.296G>C, c.663C>T, t.1702T>A 以及299G>A. 其中c.1703T>A, c.2335C>T, c.296G>C, c.663C>T和299G>A为新发现突变位点. 而c.663C>T, t.1702T>A和299G>A突变为无义突变. 测序峰图如图1所示(11种突变类型中的7种见图1; 另外4例患者结果只有二代测序数据结果, 未提供突变测序图), 所有患者均表现为杂合突变. 两例患者同时存在D305N突变, 且临床表现最为严重; 其他病例其突变类型各异.

2.3 起病特点

所有患者均于生后不久发病, 最早起病年龄为生后2天, 最大者为6岁1个月. 所有患者以发热(100%)起病, 其中14例患者以复发性荨麻疹样皮疹(93.3%)起病, 仅有1例(6.7%)患者以癫痫起病. 病程中, 发热和皮疹症状反复出现, 伴或不伴其他系统临床表现. 当治疗不及时, 上述临床症状加重且全身炎症反应更明显, 表现为实验室检查结果中炎性指标明显增高.

2.4 临床表现与脏器受累情况分析

15例CAPS患者的临床表现和脏器受累情况见表1. 所有患者均有不同程度的发热和复发性皮疹. 以中

表1 CAPS患者临床表现分析

临床表现	病例数	百分比
发热	15/15	100%
皮疹	14/15	93.3%
轻度骨骼肌肉受累	11/15	76%
眼部症状	7/15	46.7%
中枢神经系统受累	5/15	33.3%
呼吸系统受累	7/15	46.7%
神经性耳聋	6/15	40%
肝脾淋巴结肿大	5/15	33.3%
循环系统受累	4/15	26.7%
肾脏受累	1/15	6.7%

表2 CAPS患者病情急性发作期特点^{a)}

	n	%
周期性发作持续时间		
<24 h	0	0
1~3天	6	40
>3天	9	60
每年临床发作次数		
<10/年	3	20
≥10/年	12	80
发热情况		
发热类型		
≥38℃	12	80
<38℃	3	20
诱因		
诱因的种类		
寒冷	1	6.7
其他*	—	93.3
是否与季节更替有关		
是	1	6.7
否	14	93.3

a) *: 感染(n=10); 创伤(n=1); 食物(n=3)

以上高热为主要表现, 抗感染治疗无效. 2例患者表现为冠状动脉扩张, 入院前曾诊断为“川崎病”.

在这些患者中, 12例(80%)患者表现为临床症状持续存在的慢性病程, 而3例(20%)患者表现为临床症状的周期性急性发作过程. 总之, 患者急性发作期临床

图 1 儿童CAPS患者NLRP3基因突变位点分析

A: 2335C/T (R77 9C); B: 1057G/T (V353L); C: 913G/A (D305N); D: 1789A/G (S599T); E: 1703T/A (F568Y); F: 1710G/C (K570N); G: 932T/C (F311S)

表现详见表2; 发热、皮疹(图2A)和肌肉骨骼受累是最常见的临床特征(分别观察到100%, 93.3%和76%). 5例(33%)患儿有神经系统受累, 2例(13.3%)患者受累程度严重(图2). 眼部受累患者7例(46.67%), 其中2例临床症状严重(28.57%). 结果表明, 有6例患者(40%)表现为神经性耳聋. 关节受累时, 以踝关节(90%)关节受累最常见, 其次为膝关节(76.7%)和腕关节(66.7%).

7例(46.7%)存在呼吸系统受累, 表现为肺高分辨异常, 但临床症状轻微. 其中1例表现为胸膜增厚(6.7%), 3例(20%)表现为肺实质浸润, 3例(20%)患儿影像学存在不同程度的结节或囊肿.

6例神经性耳聋, 3例表现为双侧受累(其中1例患者重度听力受损), 3例表现为轻度下降. 1例有双侧乳突炎.

2.5 实验室检查与影像学检查结果

在发病初期, 外周血白细胞计数(white blood cell, WBC) $15.13 \times 10^9 \sim 20.1 \times 10^9/L$, 同时伴血小板的升高($304 \times 10^9 \sim 710 \times 10^9/L$). 在疾病缓解期或有效抗炎治疗后, 上述指标均降至正常水平. 临床以轻度至中度贫血(血红蛋白波动于77~120 g/L)为主要临床表现. 炎症指标, 包括ESR, CRP, SAA和FIB, 均在CAPS疾病活动期增加. 抗炎治疗可明显改善这些指标. 免疫学抗体和病原学检查往往无阳性结果, 或滴度很低. 所有患儿的ANA、抗-ds-DNA、RF和ANCA均为阴性.

头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)的特点以脑室扩大和脑膜增厚为主要表现. 其中以侧脑室和第四脑室扩张为主. 7例患者表现为轻度扩张, 8例患者表现为中度至重度脑室扩大. 严重中枢神

图 2 CINCA患者表现

A: CINCA患者皮疹; B: CINCA患者中枢神经系统受累表现. 女孩, 9个月, 生后4天起病

经系统受累的患者可并发硬膜下积液、少量蛛网膜下腔出血和脱髓鞘病变(表3).

表 3 CAPS患者治疗前实验室检查结果分析

患者	SNP	突变位点	WBC ($\times 10^9/L$)	Plt ($\times 10^9/L$)	Hb (g/L)	ESR (mm/h)	CRP (mg/ L)	ANA	抗ds-DNA	RF	SAA (mg/L)
1	c.1789A>G	p.S597G	19.13	383	110	51	98.2	—	—	—	1011
2	c.1703T>A	p.F568Y	17.97	399	94	47	63.6	—	—	—	85
3	c.663C>T	Nonsense mutation	24.62	499	98	23	72	—	—	—	—
4	c.913G>A	p.D305N	20.11	780	107	30	89.4	—	—	—	953
5	c.1710G>C	p.K570N	16.2	333	100	29	53	—	—	—	820
6	c.1057G >T	p.V353L	22.39	535	95	38	103	—	—	—	—
7	t.1702T>A	Nonsense mutation	22.36	437	103	23	118	—	—	—	206
8	c.2335C>T	p.R779C	18.66	437	122	60	160	—	—	—	—
9	c.913G>A	p.D305N	19.49	305	116	53	90	—	—	—	920
10	—	Neagtive	14.01	699	93	33	71	—	—	—	—
11	c.299G>A	Nonsense mutation	33.09	929	73	60	129.8	—	—	—	—
12	—	Neagtive	29.3	235	103	31	83	—	—	—	—
13	c.932T>C	p.F311S	18.79	395	103	21	23	—	—	—	63.5
14	—	Neagtive	12.09	437	101	76	93	—	—	—	—
15	c.296G>C	p.C99S	18	569	90	89	100	—	—	—	205

2.6 基因型与主要临床特征的相关性分析

本研究根据患者重要脏器受累情况对15例患者进行分类(表4, 图3). 同时, 应用PolyPhen2软件预测这些突变的发病机制. 将这些突变的表型和发病机制结合起来, 分析和探讨它们之间的关系. 研究结果表明, D305N突变发生在两个病人, 并可能对患者造成严重的脏器功能损害(如4或5个器官受到影响). 此外, 观察到良性V353L和K570N突变的患者分别存在1~2个器官受累. 观察到R779C和F568Y突变的患者有4个重要器官受累. 此外, F311S突变的患者没有涉及重要器官, 这与基因功能良性预测一致. 不同于这些突变和它们的临床表型, 良性S597G突变的患者仍然存在4个器官功能异常.

3 讨论

CAPS是一类由IL-1 β 调节功能缺陷引起的自身炎症性疾病的总称. 大多数病例归因于编码冷吡啉蛋白的NLRP3基因杂合性突变. 美国的CAPS发病率估计为1/1000000人, 目前患病率为300~500人^[1,11]. 在德国儿童的CAPS发生率约为3.43/107人/年^[12]. 研究结果表明, 在法国NLRP3相关疾病的患病率大约会影响1/

表 4 CAPS患者临床表现与基因突变的相关性

病人	突变位点	性别	起病年龄	发热	皮疹	眼部受累	中枢神经系 统损害	呼吸系统 受累	神经性 耳聋	肝脾淋巴 结肿大	循环系统 受累	肾脏受累
1	p.S597G-4	F	6岁	√	√	√	√	√	√	-	-	-
2	p.F568Y-4	M	3天	√	√	√	-	√	√	√	-	-
3	杂合	M	2天	√	√	-	√	√	-	-	-	-
4	p.D305N-4	F	15天	√	√	√	√	-	√	-	√	-
5	p.K570N-1	M	5天	√	√	-	-	-	√	-	-	-
6	p.V353L-2	F	2天	√	√	-	√	-	-	√	-	-
7	杂合	F	10天	√	√	√	√	-	-	-	-	-
8	p.R779C-4	M	40天	√		√	√	√	-	-	√	-
9	p.D305N-5	F	2天	√	√	√	-	√	√	√	-	√
10	无意突变	F	3个月	√	√	-	-	√	-	√	√	-
11	杂合	M	6个月	√	√	-	-	√	-	-	√	-
12	无意突变	F	2岁	√	√	-	-	-	-	-	-	-
13	p.F311S-0	M	4天	√	√	-	-	-	-	-	-	-
14	无意突变	M	1岁	√	√	-	-	-	-	-	-	-
15	p.C99S	M	2岁	√	√	√	√	-	-	√	-	-

图 3 临床特征与基因突变表型的相关性
全部患儿均有发热和皮疹的表现

360000人^[13]. 本研究报告了中国CAPS患者基因突变类型和临床表型特点及两者的相关性, 该项研究是国内首次报道的较大样本量研究.

FCAS是于1940年首次报道的发病相对温和的CAPS亚型. 此类患儿表现为反复发作的、寒冷诱发的炎症性反应; 同时可表现为低热、荨麻疹样皮疹、关

节痛及结膜炎等表现。研究发现, 1例病人, 皮疹每次反复持续约12~24 h, 并于冷暴露后2 h以上出现上述症状。患儿有阳性家族史, 他的父亲观察到有类似的症状。在以前的报告中, 大多数患者在6个月前出现症状^[14,15], 但也有例外。其他CAPS综合征所遇到的并发症在FCAS患者中是罕见的。值得一提的是, 该类患者很少有淀粉样变性(<2%)或神经系统受累。

MWS是在1962由Muckle和Wellsm^[5]首次描述的疾病严重程度居中的CAPS亚型。其特征为荨麻疹样皮疹、发热、关节疼痛、头痛、结膜炎, 上述症状均由寒冷因素诱发, 急性发作期可持续1~3天。疲劳、运动或压力也会触发皮疹发作。85%的MWS患者可出现双侧感觉神经性耳聋^[16]。

CNICA/NOMID病例于1981年经首次报道, 其特征为新生儿皮肤症状和终末靶器官损害。中枢神经系统受累时, 多表现为无菌性脑膜炎、颅内压升高、可导致认知功能障碍, 甚至惊厥发作。大多数病例(50%~60%的患者)没有阳性家族史。

Cryopyrin这个词最初是由该蛋白的发现者与2001年创造的, 该蛋白与FCAS和MWS发病有关^[17]。迄今为止, 该蛋白逐渐被认为是人隐热蛋白1 (PYPAF1, PYRIN域蛋白1)^[18], 或蛋白质家族的特定表型(如NLRP3)。该蛋白属于NLRP家族, 在人类中含有14个成员。这些细胞内模式识别受体在识别广谱危险相关分子模式(danger-associated molecular patterns, DAMPS)和病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)中起着至关重要的作用。它们共享一个N-末端PYD, 一个核苷酸结合结构域(nucleotide binding domains, NBD)和一个C-末端LRR基序。

这种疾病通常发生在儿童时期(大多是在生后两年内)。虽然一些患者没有观察到在皮疹过程中表现出发热, 但最近针对136名欧洲CAPS患者的研究表明, 84%的患者发生发热^[3]。本研究结果与此前研究对该病的临床描述一致。本研究结果显示, CAPS最小发病年龄是生后2天。起病时主要表现为反复发热、关节疼痛和皮疹(荨麻疹样皮疹), 其他症状出现相对较晚。本研究结果显示, 所有患儿均以反复发热为主要症状, 多数患者(93.3%)有典型皮疹、76%的肌肉骨骼系统受累。该病以慢性病程为主。所有CINA患者均有神经系统受累表现。此外, 阵发性头痛在早期CAPS患者的研

究中, 提示有发展为慢性脑膜炎的可能。严重肌肉骨骼受累患者比例较前期研究结果减少。

淀粉样变性, 已知是该类病人相对晚发性的并发症(发病年龄中位数: 31岁), 是一种危及生命的CAPS并发症, 在急性期蛋白血清淀粉样蛋白A (serum amyloidA protein, SAA)循环浓度增加100倍或更多^[19]。既往研究结果表明, 淀粉样变性在成人期的患病率高达10%^[19]。CAPS的早期诊断和治疗, 对于防止淀粉样变性的发生具有重要意义。本项研究结果显示, 儿童期患者尚无淀粉样变性发生, 但一些血清SAA升高的儿童, 其肝和肾功能明显增加。提示对中低年龄和早期预防慢性炎症性疾病的紧迫性。

本研究对最多且已发表的一系列CAPS患者的临床和基因型特征进行了详细描述。这些庞大的数据能够使得表型/基因型的相关性进行统计学和临床上有意义的分析, 并确定严重疾病的风险因素。重要的是, 观察到具有罕见突变的患者具有更严重的表型。早发病(6个月前)也预示着更严重的后果。

本研究中15例CAPS患儿中有12例检测到NLRP3基因突变, 其中包括11种突变类型: c.1789A>G, c.1703T>A, c.913G>A, c.1710G>C, c.1057G>T, c.2335C>T, c.932T>C, c.296G>C, c.663C>T, t.1702T>A, 299G>A。C.1703T>A, C.3535C>T, C.296G>C, C.663C>T和299G>A是新发现的位点; c.663C>T, T.1702T>A和299G>A是无义突变。

特别是, 1例患者检测到两个位点突变(c.663C>T和t.1702T>A), 为无义突变, 呈现严重表现。出生第一天发病, 临床表现包括发热、皮疹、中枢神经系统、呼吸系统和关节受累。因此, 可以深入挖掘这些突变。

3名患者没有NLRP3基因突变(CAPS样症状), 但他们有典型的CAPS临床表现。有研究报道约有50%的CAPS患者不能检测到NLRP3突变^[20]。本研究中20% (3/15)未检测到NLRP3基因突变, 但检测到NLRP12和TNFRSF1基因突变。

具有CAPS样症状的患者可能在NLRP3以外的基因中存在差异。特别是, Jéru等人^[21]在2007年描述了两个有周期性发热综合征的家庭, 在NLRP3中未发现致病突变, 在其他已知的自身炎症基因中也未发现致病突变。作者随后分析了其他NLRP家族基因, 发现在NLRP12中表达了病理变异。进一步的研究显示该基因中的其他突变可致FCAS2发生。然而, 应谨慎解释包括

p.Phe402Leu在内的*NLRP12*变异^[22]. 治疗方案以皮质类固醇和抗组胺药为基础, 但使用几周后, IL1- β 阻滞效率就会降低.

有趣的是, 在其他人群中已有D305N的报道^[23]. 在该研究中, 有2例患者检测到D305N突变. 这2例患者出生后第1周发病, 表现为持续高炎症状态, SAA水平显著升高. 变异体p. Arg260Trp, p. Asp303Asn, p. Leu305-Pro, p. Asp311Lys, p. Thr348Met, p. Leu353Pro和p. Ala439Val全都位于第3外显子中, 并且已经确认它们与CAPS表型具有联系.

基因型-表型的研究表明一些突变与临床表型相关. 例如, 本研究中D305N变异体与疾病早发、慢性

病程和听力丧失有关. 然而, 神经系统受累与F568Y, K570N, D305N和F311S突变的关联性较小. 怀疑不同人群之间遗传背景的差异可能解释了这种现象. 因此, 需要包括更大样本量的进一步研究来确认这些结果.

CAPS患者的实验室检查通常显示明显的炎症反应. 生物标志物, 包括WBC, C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和SAA的升高显示了炎症过程. 除了典型的临床表现外, 还应进行基因检测、眼科检查(如眼底、葡萄膜炎、结晶等)和听力检查以确认CAPS的诊断. 最后, 中枢神经系统的影像学 and 脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)检查也有助于CAPS的诊断.

参考文献

- Miyamae T. Cryopyrin-associated periodic syndromes: diagnosis and management. *Pediatr Drugs*, 2012, 14: 109–117
- Yu J R, Leslie K S. Cryopyrin-associated periodic syndrome: an update on diagnosis and treatment response. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2011, 11: 12–20
- Levy R, Gérard L, Kuemmerle-Deschner J, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74: 2043–2049
- Nguyen R, Robinson A, Nicholls K, et al. An unusual urticarial eruption: familial cold autoinflammatory syndrome. *Australas J Dermatol*, 2016, 57: e133–e136
- Muckle T J, Wellsm. Urticaria, deafness, and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. *Q J Med*, 1962, 31: 235–248
- Lorber J. Syndrome for diagnosis: dwarfing, persistently open fontanelle recurrent meningitis recurrent subdural effusions with temporary alternate-sided hemiplegia high-tone deafness visual defect with pseudopapilloedema slowing intellectual development recurrent acute polyarthritis erythema marginatum, splenomegaly and iron-resistant hypochromic anaemia. *Proc R Soc Med*, 1973, 66: 1070–1071
- Neven B, Callebaut I, Prieur A M, et al. Molecular basis of the spectral expression of CIAS1 mutations associated with phagocytic cell-mediated autoinflammatory disorders CINCA/NOMID, MWS, and FCU. *Blood*, 2004, 103: 2809–2815
- Saito M, Fujisawa A, Nishikomori R, et al. Somatic mosaicism of CIAS1 in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum*, 2005, 52: 3579–3585
- Kuemmerle-Deschner J B, Ozen S, Tyrrell P N, et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis*, 2017, 76: 942–947
- Jia J, An Z, Ming Y, et al. eRAM: encyclopedia of rare disease annotations for precision medicine. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46: D937–D943
- Aksentijevich I, D. Putnam C, Remmers E F, et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model. *Arthritis Rheum*, 2007, 56: 1273–1285
- Lainka E, Neudorf U, Lohse P, et al. Analysis of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) in German children: epidemiological, clinical and genetic characteristics. *Klin Padiatr*, 2010, 222: 356–361
- Cuisset L, Jeru I, Dumont B, et al. Mutations in the autoinflammatory cryopyrin-associated periodic syndrome gene: epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France. *Ann Rheumat Dis*, 2011, 70: 495–499
- Goldfinger S. The inherited autoinflammatory syndrome: a decade of discovery. *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 2009, 120: 413–418
- Sarrabay G, Grandemange S, Touitou I. Diagnosis of cryopyrin-associated periodic syndrome: challenges, recommendations and emerging concepts. *Expert Rev Clin Immunol*, 2015, 11: 827–835
- Ahmadi N, Brewer C C, Zalewski C, et al. Cryopyrin-associated periodic syndromes. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2011, 145: 295–302
- Hoffman H M, Mueller J L, Broide D H, et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold

- autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. [Nat Genet](#), 2001, 29: 301–305
- 18 Aganna E, Martinon F, Hawkins P N, et al. Association of mutations in the NALP3/CIAS1/PYPAF1 gene with a broad phenotype including recurrent fever, cold sensitivity, sensorineural deafness, and AA amyloidosis. [Arthritis Rheum](#), 2002, 46: 2445–2452
- 19 Lane T, Loeffler J M, Rowczenio D M, et al. AA amyloidosis complicating the hereditary periodic fever syndromes. [Arthritis Rheum](#), 2013, 65: 1116–1121
- 20 Tanaka N, Izawa K, Saito M K, et al. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: results of an International Multicenter Collaborative Study. [Arthritis Rheum](#), 2011, 63: 3625–3632
- 21 Jéru I, Duquesnoy P, Fernandes-Alnemri T, et al. Mutations in NALP12 cause hereditary periodic fever syndromes. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2008, 105: 1614–1619
- 22 De Pieri C, Vuch J, Athanasakis E, et al. F402L variant in NLRP12 in subjects with undiagnosed periodic fevers and in healthy controls. [Clin Exp Rheumatol](#), 2014, 32: 993–994
- 23 Vento-Tormo R, Álvarez-Errico D, Garcia-Gomez A, et al. DNA demethylation of inflammasome-associated genes is enhanced in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes. [J Allergy Clin Immunol](#), 2017, 139: 202–211.e6