

# 两例“低尿酸血症”患者的临床和基因分析

李曼 罗凯明 王龙\*

常州市第一人民医院（苏州大学附属第三医院） 江苏常州 213003

**摘要：**黄嘌呤尿症（xanthinuria）是一种极为罕见的疾病。本文回顾了两例以“低尿酸血症”为临床表现的患者详细病例资料，并对相关文献进行了复习。通过液相色谱串联质谱（LC-MS）检测血清嘌呤代谢产物，我们发现患者黄嘌呤水平升高，而尿酸水平极低。全外显子测序结果显示，患者1存在XDH基因c.2567del (p.Thr856Lysfs\*73)和c.2969+2T>G的杂合突变，患者2则有XDH基因c.2197+1G>A和c.446G>A (p.Arg149His)的杂合突变。根据病例资料及基因检测结果，确诊这两例患者为黄嘌呤尿症I型。通过这两例患者的诊治过程和文献复习，我们对嘌呤代谢有了更深入的理解。

**关键词：**黄嘌呤尿；低尿酸血症；XDH基因

## 1 背景介绍

黄嘌呤尿症（xanthinuria）是一种罕见的常染色体隐性遗传性疾病。黄尿症的经典分类包括I型和II型两个亚型。

I型是由于XDH基因发生突变，导致单纯性黄嘌呤脱氢酶/黄嘌呤氧化酶（XDH/XO）缺乏症。II型则是由于MOCOS基因突变，无法为XDH和醛氧化酶（AO）提供必需的钼辅因子硫原子，从而引起XDH和AO的联合缺乏。根据目前国内外的文献报道，遗传性黄嘌呤尿症的病例数量不足200例。在本文中，我们报告了两例“低尿酸”患者来我院内分泌科门诊就诊的情况，他们经过诊断符合I型黄嘌呤尿症的诊断标准，并且我们发现了4个全新的突变位点。此外，我们还鼓励患者的部分家属进行了相关基因检测，结果显示他们与患者具有相同的基因变异。现在，我们将对这两例病例

进行详细报道。

## 2 案例1

患者女性，40岁，父母双方无任何血缘关系，2023年10月体检第一次发现血尿酸低至 $48\mu\text{mol/L}$  ( $60-417$ )，当时未予重视，也未予干预。后在多家医院复测7次血生化均显示血清尿酸水平极低（见表格1），甚至低至 $1\mu\text{mol/L}$ ，遂至我院就诊。病程中患者无任何不适主诉。患者既往无慢性病史，无确定家族性遗传病史。查体：身高163cm，体重85kg，未见异常体征。患者入院后进行了一系列详细检查，包括血常规、尿常规、肝功能、肾功能、生化、电解质、甲状腺功能、腹部B超等，除血尿酸及24h尿尿酸低至测不出、腹部B超示中度脂肪肝外，其余各项检查均无异常。

表1 患者多次检测血清尿酸具体结果

日期	2023.10.14	2023.10.18	2023.10.24	2023.11.13	2024.01.05	2024.04.25	2024.05.20	2024.07.11
血尿酸 ( $\mu\text{mol/L}$ )	48	13	1	1	8	1	6	4
参考值 ( $\mu\text{mol/L}$ )	60-417	60-417	202-417	202-417	202-417	155-357	90-420	155-357

液相色谱串联质谱（LC-MS）检测血清嘌呤代谢产物：尿酸 $1\mu\text{mol/L}$ ，黄嘌呤 $8.53\mu\text{mol/L}$ ，次黄嘌呤 $17.5\mu\text{mol/L}$ ，鸟嘌呤核苷 $0.02\mu\text{mol/L}$ ，黄嘌呤核苷 $0.12\mu\text{mol/L}$ 。

全外显子测序发现患者及其弟弟的XDH基因c.2567del (p.Thr856Lysfs\*73)和c.2969+2T>G的杂合突变（见图1和图2），MOCOS和XO基因未见突变。

表2 患者及其弟弟XDH基因突变详细报告表

基因	染色体位置	变异信息	合子类型	疾病名称	变异类型
XDH	chr2: 31572550	NM_000379.4:c.2969+2T>G	杂合	黄嘌呤尿症I型	疑似致病变异
XDH	chr2: 31587088	NM_000379.4:c.2567del(p.Thr856Lysfs*73)	杂合	黄嘌呤尿症I型	致病变异

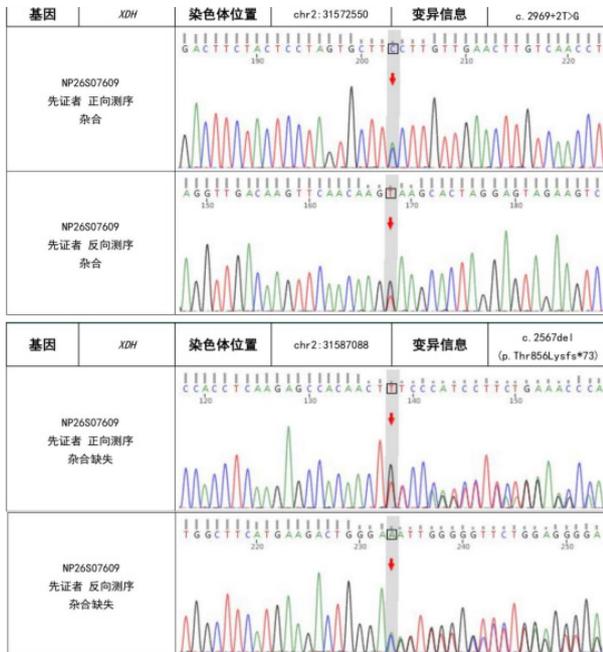


图 1 患者 Sanger 测序结果

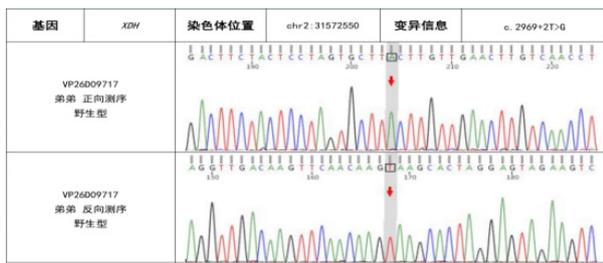


图 2 患者弟弟 Sanger 测序结果

表 3 患者及其父母双亲 XDH 基因突变详细报告表

基因	染色体位置	变异信息	合子类型	疾病名称	变异类型	变异来源
XDH	chr2:31590826	NM_000379.4: c.2197+1G>A	杂合	黄嘌呤血症 I 型	致病变异	母
XDH	chr2:31620583	NM_000379.4: c.446G>A (p.Arg149His)	杂合	黄嘌呤血症 I 型	疑似致病变异	父

#### 4 讨论

关于黄嘌呤尿的报道全世界不超过 200 例<sup>[1]</sup>。目前已知的基因突变类型主要集中在 XDH 基因上。根据人类基因突变数据库和现有文献数据, XDH 基因总突变数约 50-60 例,

#### 3 案例 2

患者男性, 33 岁, 2024 年 10 月在我院门诊就诊时发现尿酸偏低(具体不详)。患者无任何不适主诉。患者既往无慢性病史, 否认结石病史, 无确定家族性遗传病史。查体: 身高 173cm, 体重 75kg, 未见异常体征。我们与患者沟通建议住院详细检查, 患者表示拒绝, 因此此例患者我们并未获得其他检验检查结果。但为防止漏诊, 我们与患者及其家属积极沟通, 患者及其父母双亲同意进行黄嘌呤尿相关基因检测。

全外显子测序发现患者及其父母双方的 XDH 基因 c.2197+1G>A 和 c.446G>A (p.Arg149His) 的杂合突变(见图 3), MOCOS 和 XO 基因未见突变。

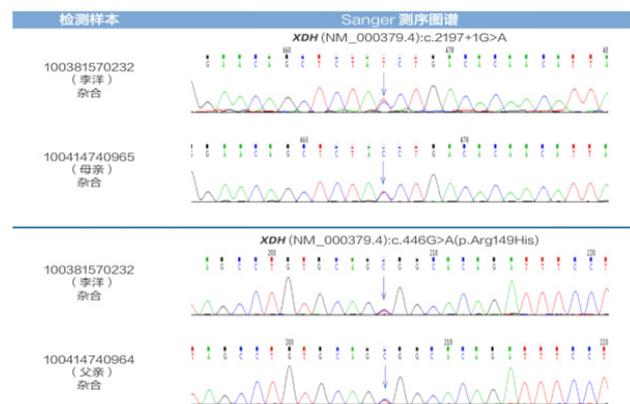


图 3 患者及其父母双亲的 Sanger 测序结果。

包含错义突变约 30-35 例(最常见), 无义突变约 5-10 例, 调节性突变约 1-2 例, 小缺失约 5-8 例, 小插入约 3-5 例, 大缺失约 1-2 例。患者大多无临床症状, 多是偶然发现的, 尤其是血清生化检查中发现低水平尿酸而引起重视<sup>[2]</sup>。

黄尿症是一种罕见的常染色体隐性遗传性代谢疾病<sup>[3]</sup>。根据致病基因和酶缺陷的不同,黄嘌呤尿主要分为 I 型和 II 型<sup>[1]</sup>。黄嘌呤 I 尿型:由黄嘌呤氧化酶(XDH)基因突变引起,导致黄嘌呤氧化酶活性丧失。黄嘌呤尿 II 型:由钼辅因子硫氧化酶(MOSC)基因突变引起,导致钼辅因子硫氧化酶缺陷,同时影响黄嘌呤氧化酶和醛氧化酶活性<sup>[4]</sup>。两种类型的临床表现相似,但致病基因和酶缺陷不同。基因检测是区分两种类型的主要方法<sup>[5]</sup>。本文中第一例患者无明显诱因出现血尿酸测不出,LC-MS 测定嘌呤代谢,发现黄嘌呤、次黄嘌呤升高,尿酸极度低下。全外显子测序发现此患者及其弟弟携带的 c.2969+2T>G 的杂合突变是 XDH 基因外显子与内含子交界区域剪接供体区发生的碱基替换,该变异可导致 mRNA 剪接异常,进而影响酶的正常结构和功能。而携带的 c.2567del (p.Thr856Lysfs\*73) 是 XDH 基因编码区因非三倍碱基缺失导致的移码变异,可通过无义介导的 mRNA 降解或编码氨基酸序列的提前终止,而导致正常酶功能丧失。两种突变共同作用,导致此患者尿酸生成受阻,出现 I 型黄嘌呤尿。第二例患者及其父母双亲通过全外显子测序发现其携带的 c.2197+1G>A 杂合突变是 XDH 基因外显子与内含子的经典剪贴位点处发生碱基替换,导致 mRNA 剪接方式发生改变,在转录后期产生异常剪接变体,进而影响酶的表达或功能。而携带的 c.446G>A (p.Arg149His) 杂合突变是 XDH 基因发生错义突变,而导致正常酶功能丧失。这两种突变同样导致此患者出现 I 型黄嘌呤尿。

某些药物、疾病或其他外部因素导致黄嘌呤氧化酶活性受到抑制或嘌呤代谢紊乱,也会导致获得性黄嘌呤尿。1966 年 Elion<sup>[6]</sup>等发现别嘌呤醇能够抑制黄嘌呤氧化酶活性,导致黄嘌呤和次黄嘌呤在尿中排泄增加,造成获得性黄嘌呤尿。2005 年 Becker<sup>[7]</sup>等发现非布司他是另一种黄嘌呤氧化酶抑制剂,与别嘌呤醇类似,它也可能导致黄嘌呤尿。除此之外,一些化疗药物如 6-巯基嘌呤、硫唑嘌呤等通过干扰嘌呤代谢,也可能导致黄嘌呤和次黄嘌呤的积累。除了药物,某些疾病也可能导致黄嘌呤尿。例如常见的肝功能不全、肾功能不全和严重的营养不良或饥饿等都会导致黄嘌呤酶活性降低或嘌呤代谢产物堆积,从而导致黄嘌呤尿<sup>[7]</sup>。还有一些罕见的疾病,如 2004 年 Cairo<sup>[8]</sup>等发现肿瘤溶解综合征能够导致大量被破坏释放的嘌呤代谢产物入血,超过黄嘌呤氧化酶的代谢能力,导致黄嘌呤和次黄嘌呤在尿中排泄增加。

治疗方面,黄嘌呤尿尚没有有效的治疗办法。有文献建议黄尿症患者每日应多饮水来维持尿量 2L 以上,饮食以低嘌呤饮食为主,这样可以预防黄嘌呤尿石症<sup>[9,10]</sup>。禁忌剧烈运动防止黄嘌呤在肾脏和肌肉中蓄积,监测肾功能、尿常规、泌尿系结石等<sup>[11,12]</sup>。因为黄嘌呤在碱性环境中溶解度并不增加,因此,不需要碱化尿液<sup>[13]</sup>。有学者建议补充维生素 C 等抗氧化的物质<sup>[14]</sup>。本文中两例患者都无明显临床症状,肾脏 B 超未见结石,我们没有对患者进行外源性干预,后期我们将持续对其进行随访。

#### 参考文献:

- [1]T. Xu, X. Xie, Z. Zhang, N. Zhao, Y. Deng, and P. Li, A novel mutation in xanthine dehydrogenase in a case with xanthinuria in Hunan province of China. *Clin Chim Acta* 504 (2020) 168–171.
- [2]M. Sekine, K. Okamoto, and K. Ichida, Association of Mutations Identified in Xanthinuria with the Function and Inhibition Mechanism of Xanthine Oxidoreductase. *Biomedicines* 9 (2021).
- [3]H. Peretz, A. Lagziel, F. Bittner, M. Kabha, M. Shtauber-Naamati, V. Zhuravel, S. Usher, S. Rump, S. Wollers, B. Bork, H. Mandel, T. Falik-Zaccari, L. Kalfon, J. Graessler, A. Zeharia, N. Heib, H. Shalev, D. Landau, and D. Levartovsky, Classical Xanthinuria in Nine Israeli Families and Two Isolated Cases from Germany: Molecular, Biochemical and Population Genetics Aspects. *Biomedicines* 9 (2021).
- [4]K. Ichida, Y. Amaya, K. Okamoto, and T. Nishino, Mutations associated with functional disorder of xanthine oxidoreductase and hereditary xanthinuria in humans. *Int J Mol Sci* 13 (2012) 15475–95.
- [5]F. Gok, K. Ichida, and R. Topaloglu, Mutational analysis of the xanthine dehydrogenase gene in a Turkish family with autosomal recessive classical xanthinuria. *Nephrol Dial Transplant* 18 (2003) 2278–83.
- [6]G.H. Hitchings, Pharmacology of allopurinol. *Arthritis Rheum* 18 (1975) 863–70.
- [7]M.A. Becker, H.R. Schumacher, Jr., R.L. Wortmann, P.A. MacDonald, D. Eustace, W.A. Palo, J. Streit, and N. Joseph-Ridge, Febuxostat compared with allopurinol in patients with

hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 353 (2005) 2450–61.

[8] M.S. Cairo, and M. Bishop, Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 127 (2004) 3–11.

[9] J. Maynard, and P. Benson, Hereditary xanthinuria in 2 Pakistani sisters: asymptomatic in one with beta-thalassemia but causing xanthine stone, obstructive uropathy and hypertension in the other. *J Urol* 139 (1988) 338–9.

[10] H. Mayaudon, P. Burnat, F. Eulry, C. Payen, O. Dupuy, M. Ducorps, and B. Bauduceau, [Hereditary xanthinuria, rare cause of hypo-uric acidemia. 2 cases]. *Presse Med* 27 (1998) 661–3.

[11] A. Bahlous, M. Gasmi, A. Mohsni, and J. Abdelmoula, [Recurrent urinary lithiasis revealing hereditary xanthinuria]. *Presse Med* 36 (2007) 1203–6.

[12] 李凯悦, 雷桅, and 何原, 低尿酸血症研究进展. *中*

*华实用诊断与治疗杂志* 37 (2023) 1065–1068.

[13] 齐鸣明, 见于婴儿肾结石病的遗传性黄嘌呤尿. *国外医学 (儿科学分册)* (1987) 318–319.

[14] 刘德平, 低尿酸血症. *中国心血管杂志* 21 (2016) 104–107.

#### 作者简介:

李曼, 女, 汉族, 陕西省商洛市人, 硕士在读, 常州市第一人民医院 (苏州大学附属第三医院), 肥胖相关代谢性疾病

#### 资金支持

本工作得到了常州市龙城人才计划领军创新人才引进与培养项目 (批准号: CQ20230116); 常州市应用基础研究项目 (批准号: CJ20220234) 和常州市医学重点学科 (批准号: CZXK202201) 的资助。