

包块,触诊局部常有压痛并向上肢放射^[1-3,5]。本例患者仅表现为锁骨上窝的质硬包块,局部疼痛明显,呈逐渐加重,符合颈肋综合征的表现。然而本患者没有臂丛神经及锁骨下动脉受压的症状。因此,单纯的颈肋不一定出现臂丛神经及锁骨下动脉受压的症状,可仅表现为局部的包块及疼痛,就像本例患者。

颈肋综合征患者如果症状持续、严重而非手术治疗无效,多需手术治疗,切除颈肋或过长横突,切除纤维束带和颈肋骨膜。前斜角肌明显肥厚或挛缩时,也需将其切断。手术时注意避免损伤锁骨下动、静脉及臂丛神经^[3]。本患者手术指征明确,术中完整切除颈肋困难,为避免臂丛神经损伤,只能选择分段切除,分段颈肋全部切除后疗效满意。切除颈肋时,文献报道需要切除纤维束带和颈肋的骨膜^[6],本例患者行颈肋骨膜切除,术中未见明显纤维束带。

综上所述,颈肋如诊断明确,并有手术适应证,手术切除可获满意疗效。

参考文献

[1] FERRANTE M A, FERRANTE N D. The thoracic outlet

• 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.15.054

syndromes; part 1. overview of the thoracic outlet syndromes and review of true neurogenic thoracic outlet syndrome[J]. Muscle Nerve, 2017, 55(6):782-793.

[2] 姚倍金,林浩,冉忠营,等. 胸廓出口综合征的外科治疗[J]. 中华神经外科杂志, 2014, 30(4):384-386.

[3] SEIFERT S, SEBESTA P, KLENSKE M, et al. Thoracic Outlet Syndrome[J]. Zentralbl Chir, 2017, 142(1):104-112.

[4] SONOO M. Thoracic outlet syndrome[J]. Brain Nerve, 2014, 66(12):1429-1439.

[5] 王信,罗艳,张健,等. 少年颈肋综合征 1 例[J]. 中国临床解剖学杂志, 2013, 31(6):731.

[6] HUSSAIN M A, ALJABRI B, AL-OMRAN M. Vascular thoracic outlet syndrome[J]. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2016, 28(1):151-157.

(收稿日期:2019-01-15 修回日期:2019-04-11)

一个 α 珠蛋白生成障碍性贫血罕见融合基因的确诊分析*

李闪闪¹, 吴学威², 万志丹², 李冬秀², 黄 湘^{1,2△}

1. 南方医科大学第二临床医学院, 广东广州 510000; 2. 南方医科大学附属中山博爱医院
产前诊断中心, 广东中山 528400

关键词: 珠蛋白生成障碍性贫血; 融合基因; 基因检测; 高通量测序

中图法分类号: R556.61

文献标志码: C

文章编号: 1672-9455(2019)15-2267-03

珠蛋白生成障碍性贫血是血红蛋白基因突变引起的珠蛋白肽链合成受抑制、失衡导致的无效造血和溶血性贫血^[1]。我国南方为珠蛋白生成障碍性贫血高发地区,重症珠蛋白生成障碍性贫血患者往往需要终身输血,但不良反应、病死率仍较高,因此,通过产前诊断、新生儿疾病筛查等方式早期识别珠蛋白生成障碍性贫血患儿,对指导患儿日后的生育、控制疾病的发生和传播具有重要意义。但珠蛋白生成障碍性贫血基因型较多,增加了诊断罕见珠蛋白生成障碍性贫血的难度,给临床确诊珠蛋白生成障碍性贫血带来了一定的挑战^[1-2]。本报道中确诊 1 例罕见静止型 α 珠蛋白生成障碍性贫血融合基因,此基因确诊过程中形成的诊断思路和采用的检测手段,可为临床诊断珠蛋白生成障碍性贫血罕见基因提供参考方法和思路;此罕见珠蛋白生成障碍性贫血基因的发现填补了我

国 α 珠蛋白生成障碍性贫血单纯融合基因研究的空白,能帮助明确它对血液学表型的影响,确定其临床意义。

1 病例资料

先证者,男,月龄 5.5 月,因“体检发现血红蛋白电泳异常”,召回至中山市博爱医院产前诊断中心行新生儿疾病筛查。血常规示:Hb 113 g/L,MCV 70.9 fL,MCH 23.3 pg,MCHC 328 g/L;血红蛋白电泳示:HbA 11.4%,HbF 87.9%,Hb Bart's 0.7%,提示 α 珠蛋白生成障碍性贫血。后行珠蛋白生成障碍性贫血相关基因检测,深圳益生堂、达安珠蛋白生成障碍性贫血基因检测试剂盒结果不同,分别为益生堂: $-\alpha^{4,2}/\alpha\alpha$,达安:阴性。其父母既往曾使用达安珠蛋白生成障碍性贫血基因检测试剂盒检测为阴性。见表 1、图 1 及图 2。

* 基金项目:广东省中山市科技计划重大项目(2016B1009);国家自然科学基金(81101534)。

△ 通信作者, E-mail:340382761@qq.com。

先证者母亲,40 岁,为“明确其子珠蛋白生成障碍性贫血基因遗传来源”至中山市博爱医院产前诊断行珠蛋白生成障碍性贫血基因检测,既往无珠蛋白生成障碍性贫血相关临床表现,家族遗传史不详。查血常规:Hb 108 g/L,MCV 81.3 fL,MCH 23.5 pg,MCHC 290 g/L;血红蛋白电泳:HbA 97.6%,HbA2

2.4%;分别使用深圳益生堂生物、达安珠蛋白生成障碍性贫血基因检测试剂盒检测,结果为益生堂: $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$,达安:阴性;将 2016 年、2017 年保存的母亲孕前全血标本取出使用深圳益生堂、达安珠蛋白生成障碍性贫血基因试剂盒,结果同上,表明既往检测标本来自先证者母亲。见表 1、图 1 及图 2。

表 1 先证者及其母亲血常规及血红蛋白电泳结果

研究对象	HB(g/L)	MCV(fL)	MCH(pg)	MCHC(g/L)	HbA(%)	HbA2(%)	HbF(%)	Hb Bart's(%)
先证者	113	70.9	23.3	328	11.4	—	87.9	0.7
母亲	108	81.3	23.5	290	97.6	2.4	—	—

注:—表示未检测

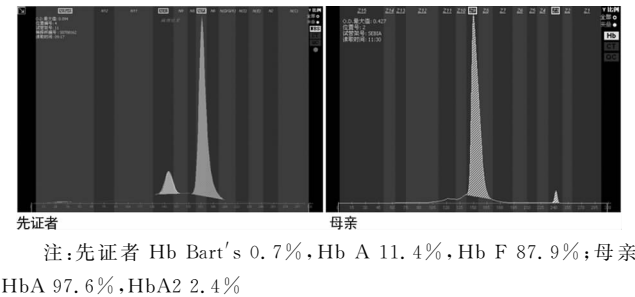


图 1 血红蛋白电泳图

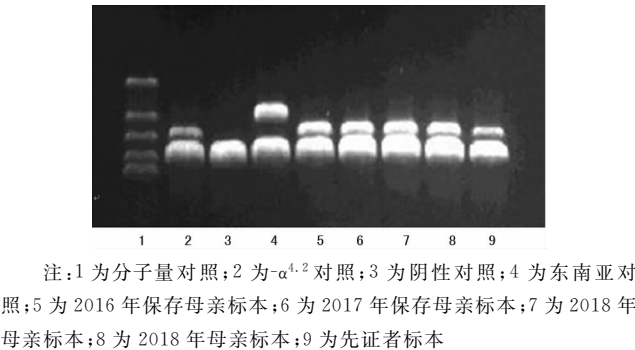


图 2 珠蛋白生成障碍性贫血常见基因一代测序图(益生堂)

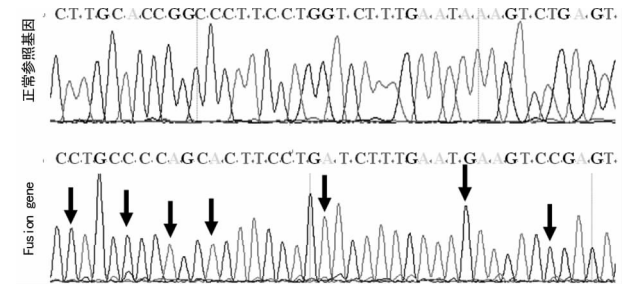


图 3 高通量测序峰图

因两个不同的珠蛋白生成障碍性贫血基因检测试剂盒对母子二人的外周血检测时均出现不同的结果,引起本院产前诊断中心实验室的高度重视,遂进行双试剂盒复核,结果同上;后将检测结果反馈给试剂盒厂家,益生堂公司为进一步了解具体情况,进行了更深入的检测和相关分析,分别为(1)使用益生堂珠蛋白生成障碍性贫血试剂盒复核,结果: $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$;

(2)设计现有引物范围外的 4.2 缺失引物进行检测,结果:正常;(3)使用现有 4.2 缺失引物扩增后克隆测序,左侧 4.2 缺失断裂;(4)使用试剂盒对 30 例临床确诊的 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 标本检测以验证试剂盒的有效性,结果:30 例 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 临床标本检测结果均为 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$,表明深圳益生堂珠蛋白生成障碍性贫血基因检测试剂盒能有效检测 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 珠蛋白生成障碍性贫血。不同检测结果的出现可能因为标本较特殊,而基因检测试剂盒引物设计不同,导致达安珠蛋白生成障碍性贫血基因检测试剂盒基因扩增失败,出现假阴性结果。

后来本实验室为进一步明确该病例中母子二人的“标本特殊性”,将全血送至深圳华大基因使用 Gap-PCR 与高通量测序法进行珠蛋白生成障碍性贫血基因测序分析,结果显示:此母子均为 Fusion gene/ $\alpha\alpha$, Fusion gene 为 α 珠蛋白基因的 $\phi\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 段重组形成的融合基因,这明确了母子二人的珠蛋白生成障碍性贫血基因型。见图 3。

2 讨论

新生儿疾病筛查能协助诊断珠蛋白生成障碍性贫血,推动珠蛋白生成障碍性贫血防治工作的顺利进行。本报道病例中母亲携带融合基因,但其血常规和血红蛋白电泳并未发现明显特异性异常,表明单个融合基因对血液学无明显影响,这增加了血常规筛查珠蛋白生成障碍性贫血的难度,也是婚检、产检漏检的原因,但其子进行新生儿疾病筛查时,显示血红蛋白电泳异常,提示为珠蛋白生成障碍性贫血,这为后续确诊此罕见融合基因奠定了基础,同时,也表明了新生儿疾病筛查的必要性和重要性。

本案例是首例广东人群 α 珠蛋白生成障碍性贫血融合基因的报道,也是首例中国人群中单个此融合基因较完整的研究报道,研究表明它对血液学可能存在较严重的影响。本案例中此罕见融合基因发现和确诊研究,丰富了广东地区珠蛋白生成障碍性贫血基因谱,填补了我国珠蛋白生成障碍性贫血单纯融合基因研究的空白。既往徐湘民教授、符生苗教授关于此融合基因合并 $\alpha^{4.2}$ 或者 $-\alpha^{SEA}$ 案例的相关报道中

表明,此融合基因合并常见珠蛋白生成障碍性贫血基因时可导致严重的血液学异常和珠蛋白生成障碍性贫血症状,提示此基因对血液学的影响与常见珠蛋白生成障碍性贫血基因可能存在相似的发生机制^[3-4],但无此基因标准型、轻型、重型病例,因此它对血液学及临床表现的影响尚未确定。而本病例中母子二人均为单个融合基因异常,对其血液学参数分析显示:母子双方血常规 MCV、MCH 均稍低,先证者血液学表型异常较其母亲更明显,表明此融合基因单独存在时对血液学影响可能较轻,它对血液学的影响可能是融合基因延缓血红蛋白的更迭造成的,具体影响方式及临床结局有待积累相关病例后进一步研究,结合既往报道此融合基因合并--SEA 或 $\alpha^{4.2}$ 时可导致血红蛋白 H 病或中间型珠蛋白生成障碍性贫血表型^[3-4],可知及时检出此类珠蛋白生成障碍性贫血融合基因对指导携带者婚育、避免后代重症珠蛋白生成障碍性贫血患儿的出生,推动珠蛋白生成障碍性贫血防治工作的顺利进行具有重要意义。

本报道希望通过分享此珠蛋白生成障碍性贫血罕见融合基因的确诊过程,为临床确诊此类珠蛋白生成障碍性贫血或其他疾病相关罕见基因提供思路和方法。在此病例确诊的过程中,采用的检测方法、形成的诊断思路及工作人员不懈的探索精神,值得医务人员借鉴和学习。本报道中新生儿血液学表型特异性低,仅从血常规未能发现明显特异性异常,但血红蛋白电泳异常提示珠蛋白生成障碍性贫血,遂进行珠蛋白生成障碍性贫血常见基因检测,检测过程中因发现先证者与其父母使用不同厂家的基因检测试剂盒时均出现不同的结果。因未能召回先证者父亲做进一步检测,为进一步探讨真实情况,将母子标本托付益生堂试剂公司进行深入检测分析,结论为母子二人双试剂盒检测结果不符可能为标本较特殊,试剂盒引物设计不同导致的基因扩增失败,从而出现假阴性结果。为明确该标本具体的特殊情况,委托深圳华大基因实验室对母子二人血标本行 Gap-PCR 及高通量测

序分析,初次未告知案例前期检测结果及标本可能存在特殊情况下,华大报告显示:母子二人均为正常,后与华大基因技术人员充分沟通案例具体情况后,复核结果示:Fusion gene/ $\alpha\alpha$,初步猜想两次发放结果不同可能为华大基因初次行测序分析时,责任心不强导致发放阴性报告。因此,临床工作者在诊疗活动中遇到难题时,应保持冷静、探索、求知的态度对案例进行分析,充分和相关人员沟通交流,仔细分析原因,必要时实验室工作人员应采用双试剂盒检测、多种方法分析验证,谨慎发放报告,以保证检验结果的准确性,避免发生诊疗错误,当检测不相符或常规检测结果提示可能存在罕见病例时,需借助其他技术进一步了解其具体情况,必要时进行家系分析予以确认。此外,科研工作者及试剂研发人员应以促进人类健康发展和社会医疗事业进步为目标,研发更加适合临床使用的诊断试剂盒,将基础研究更好地应用于临床。

参考文献

- [1] 朱晓洁,刘露,刘瑞玉,等. 2 例罕见地中海贫血家系分析及产前诊断[J]. 中国儿童保健杂志, 2018, 26(3): 298-300.
- [2] ZHAO P, WU H, WENG R. Molecular analysis of hemoglobinopathies in a large ethnic Hakka population in southern China[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(45): e13034.
- [3] HUANG J W, SHANG X, XU X M, et al. A novel fusion gene and a common $\alpha(0)$ -thalassemia deletion cause hemoglobin H disease in a Chinese family[J]. Blood Cells Mol Dis, 2013, 51(1): 31-34.
- [4] 胡俊杰,陈鑫苹,符生苗,等. 一个黎族 α -地中海贫血融合基因遗传家系的鉴定[J/OL]. 基因组学与应用生物学, (2018-02-01)[2019-01-09]. <http://kns.cnki.net/KCMS/detail/45.1369.Q.20180201.1559.002.html>.

(收稿日期:2019-01-09 修回日期:2019-04-25)

• 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.15.055

以骨质破坏为主要临床表现伴盆腔肿块成人尼曼匹克病 1 例并文献复习

张贝克¹, 张莹楠¹, 张茂功^{2△}

1. 河南科技大学第一附属医院新区医院外科, 河南洛阳 471000; 2. 河南科技大学附属三门峡黄河医院血液内科, 河南三门峡 472000

关键词: 尼曼匹克病; 骨质破坏; 美格鲁特; 造血干细胞移植

中图法分类号: R589.9

文献标志码: C

文章编号: 1672-9455(2019)15-2269-04

1 临床资料

患者女, 55 岁, 因“腰痛伴活动受限 1 年, 加重并

下肢痛、行走困难 2 月”于 2016 年 2 月 2 日入住外科。患者既往体健。父母非近亲结婚, 否认家族遗传病

△ 通信作者, E-mail: smxhyyzmg@163.com.