

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

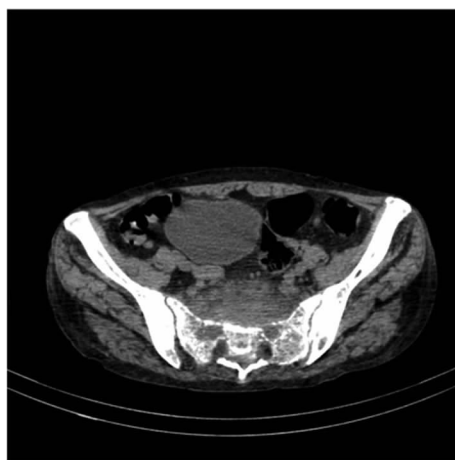
△ 通信作者, E-mail: smxhyyzmg@163.com.

史。查体：轻度贫血貌，体格、智力发育正常。全身皮肤黏膜无黄染，睑结膜苍白。浅表淋巴结未触及肿大，心肺无异常，肝脾肋下未扪及。腰2~3脊旁压痛、叩击痛阳性，腰椎因疼痛活动度受限，双下肢股前区皮肤触觉减退，伴皮肤疼痛。双下肢肌力V级弱。左下肢肌肉萎缩，股神经牵拉试验阳性，直腿抬高试验阳性。血常规检查：白细胞计数 $3.81 \times 10^9/L$ ，红细胞计数 $3.56 \times 10^{12}/L$ ，血红蛋白 101 g/L，血小板计数 $214 \times 10^9/L$ ，红细胞沉降率 30 mm/h。肝、肾功能正常，免疫球蛋白定量测定：IgA、IgG、IgM 均正常，血清免疫固定电泳未见异常，尿本周蛋白试验阴性，肿瘤标记物 AFP、CEA、CA199、CA125 均正常。彩超：肝、胆、脾、胰未见异常，子宫及附件正常，腹腔未见肿大淋巴结，双肾、输尿管未见异常，膀胱残余尿量 216 mL。



注：腰椎 MRI 显示胸 11、腰 3 椎体病理性骨折，局部椎管狭窄，骶椎前方软组织信号异常

图 1 腰椎 MRI

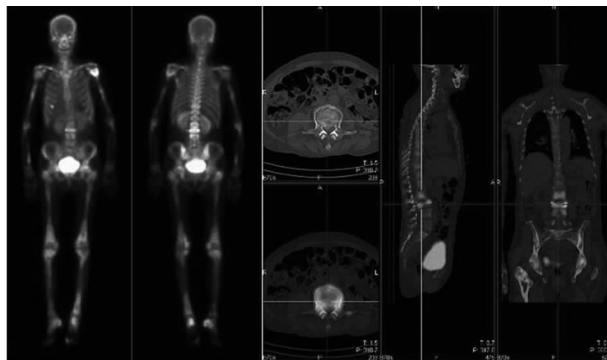


注：盆腔 CT 增强显示骶骨骨质破坏，骶前软组织肿块影，与 CT 平扫比较增强扫描无强化

图 2 盆腔 CT 增强

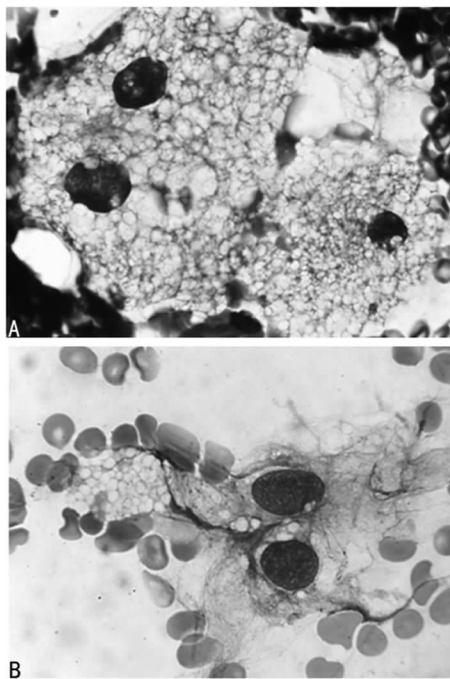
腰椎 MRI(图 1)：胸 11 椎体陈旧性楔形变，腰 3 椎体病理性骨折，局部椎管狭窄。腰 5、骶椎骨质信号不均匀，骶椎前方软组织信号异常，MRI 疑转移瘤。盆腔 CT 平扫及增强(图 2)：双侧髂骨、骶骨、双侧耻

骨、坐骨、股骨不同程度骨质破坏，以骶骨最明显。骶前软组织肿块影，大小约 $10.3 \text{ cm} \times 6.7 \text{ cm} \times 3.0 \text{ cm}$ ，增强扫描无明显强化。CT 诊断骨盆、股骨多发骨破坏伴骶前肿块形成，考虑：(1)转移瘤？(2)原发恶性肿瘤？单光子发射型断层扫描(SPETCT/CT)放射性核素锝(^{99m}Tc)显影：全身骨显像加断层融合显像(图 3)显示全身骨骼多发骨质破坏伴部分骨代谢异常活跃，胸 11、腰 3 椎体病理性骨折，考虑骨髓瘤可能。



注：SPETCT/CT 显示全身骨骼多发骨质破坏伴部分骨代谢异常活跃，胸 11、腰 3 椎体病理性骨折

图 3 骨 SPETCT/CT 锝显影

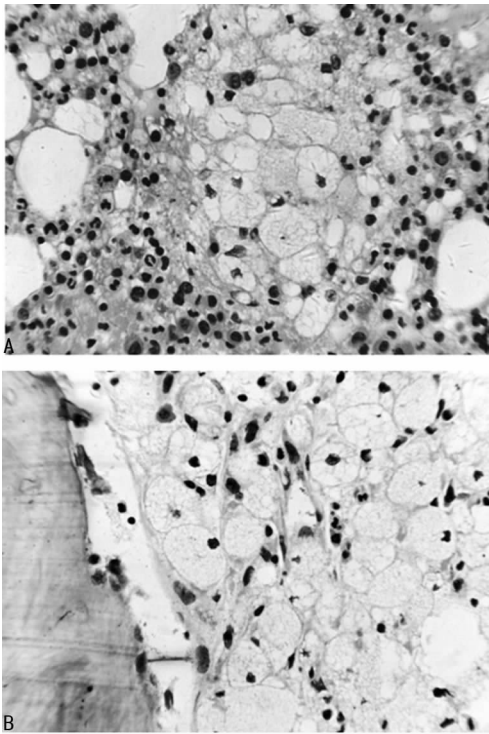


注：A 骨髓涂片可见较多尼曼匹克细胞，其胞体巨大，胞质丰富，灰红色，充满大量大小不等空泡，呈泡沫样，胞核呈偏心位，单核或双核，染色质较疏松或固缩；B 显示骨髓网状细胞中贮积物形成的空泡

图 4 骨髓涂片(瑞特染色, $\times 1000$)

骨密度测定：全身广泛骨质疏松。骨髓流式细胞仪检查：未见免疫表型异常表达细胞群。骨髓象(图 4)：增生活跃，红系比例增多，涂片可见较多尼曼匹克细胞。髂骨及骨髓活检(图 5)：造血细胞增生，可见尼曼匹克细胞，未见骨髓转移瘤及骨转移。临床诊断为尼曼匹克病，骨质疏松，腰 3 椎体病理性骨折，椎管狭窄，脊髓压迫症，神经源性膀胱。患者放弃治疗，自动

出院。



注:A 显示骨髓粒、红、巨三系造血细胞增生,造血组织细胞中散布尼曼匹克细胞或集聚呈灶状;B 显示骨皮质与骨髓交界处骨小梁旁沉积的大量尼曼匹克细胞

图 5 骨髓活检、塑料包埋(HGF 染色,×400)

2 讨论

尼曼匹克病又称鞘磷脂沉积病,属常染色体隐性遗传病,为溶酶体神经鞘磷脂酶缺乏所致神经鞘磷脂代谢障碍,贮积在单核-巨噬细胞系统及神经系统细胞内,出现肝、脾、淋巴结肿大,侵犯骨髓及中枢神经系统退行性变。肝、脾、淋巴结、骨髓出现“泡沫细胞”是其病理检查特征。本病临床较为少见,患者多在婴幼儿期起病,成人发病少见。国外诊断尼曼匹克病分 3 型,即 A 型、B 型、C 型,C 型又分 C1 型、C2 型。SEVIN 等^[1]综合既往 20 年法国诊断的 13 例成人尼曼匹克病 C 型的研究基础与近 40 年公开报道的 55 例病例,分析成人尼曼匹克病 C 型的主要临床表现、生化及基因型特征。临床表现主要为小脑性共济失调,眼肌麻痹,构音障碍,认知障碍,吞咽困难,活动障碍,癫痫,昏倒,精神疾病和脾大等;生化以溶酶体胞内胆固醇转运异常为特点;基因型特征为 NP-C1 基因突变所致占绝大多数,NP-C2 基因型占少数。本例患者起病隐匿,表现为轻度贫血,无肝脾大,突出表现为全身骨骼骨质疏松、多发骨质破坏和病理性骨折,临床初诊曾疑为骨髓转移瘤或多发性骨髓瘤,转血液科行骨髓涂片检查及骨、骨髓活检,排除多发性骨髓瘤、骨髓转移瘤及骨转移,均见典型的尼曼匹克细胞。结合本例患者的年龄和临床特点,诊断其为成人尼曼匹克病。该患者成年发病,CT 及 MRI 出现全身类似恶性肿瘤骨质破坏样影像学改变及盆腔包块,

SPETCT/CT 钨显显示全身骨骼多发骨质破坏伴部分骨代谢异常活跃,实属罕见,骨代谢异常活跃机制尚不清楚。国内先后有 3 例报道成人起病的尼曼匹克病,表现有骨痛、骨质疏松、骨质破坏、病理骨折等,其中 1 例出现锁骨下包块,包块切除及腰椎骨质病理活检均见大量尼曼匹克细胞,提示成年患者易出现骨质受累。本例患者盆腔骶骨前软组织包块,因取材困难未能行病理活检,推测亦为大量尼曼匹克细胞在局部软组织中聚积所致。

尼曼匹克病临床诊断参考标准:(1)发病年龄和病情进展速度;(2)骨髓中找到泡沫细胞;(3)X 线肺部粟粒样或网格状浸润;(4)肝脾穿刺或淋巴结活检;(5)神经鞘磷脂酶活性测定。对尼曼匹克病临床表现不典型者,认识不足,易误诊、漏诊。对不明原因贫血患者,及时骨髓穿刺检查有可能明确诊断。亦有以黄疸为主要表现的尼曼匹克病病例报告^[2]。本例以骨质破坏为首发和主要临床表现。骨髓检查发现尼曼匹克细胞,具有特异性,可作为诊断的主要依据,简单易行。油红 O、苏丹黑 B、罗丹尼、刚果红组化染色及过碘酸-雪夫反应阳性有助于尼曼匹克细胞鉴别。一般认为神经鞘磷脂贮积在单核-巨噬细胞的溶酶体中,溶酶体肿胀形成特殊形态的尼曼匹克细胞。正如图 4B 所见,骨髓网状细胞中贮积物呈泡沫样,逐渐形成尼曼匹克细胞。李素华等^[3]用透射电镜观察 1 例患者尼曼匹克细胞超微结构,细胞内可见许多嗜银板层小体,呈平行或数十层同心圆状排列,是尼曼匹克细胞特有标志。流式细胞术检测尼曼匹克细胞免疫表型,高表达 CD45、HLA-DR、CD20,提示主要表达 B 淋巴细胞抗原。本例患者进行骨髓穿刺涂片有核细胞分类,尼曼匹克细胞占 26%,但骨髓标本流式细胞仪检查未见特殊细胞群及免疫表型异常表达,提示骨髓流式细胞检测对该病的诊断价值不大。神经鞘磷脂酶活性检测对诊断有决定意义,白细胞培养检测酶活性对于疾病早期或检查未找到尼曼匹克细胞的疑似患者有诊断价值。目前基因检测已用于临床诊断分型研究及其家系调查、产前诊断^[4]。已知尼曼匹克病 C 型是由于 NP-C1 或 NP-C2 基因突变所致,其基因编码蛋白(跨膜脂蛋白)表达异常,导致溶酶体内胆固醇转运异常^[5]。A 型和 B 型均为 SMPD1 基因突变,编码的蛋白酸性鞘磷脂酶缺失或活性下降,溶酶体内鞘磷脂沉积。国内罗强等^[6]报告 2 例 A 型尼曼匹克病患者 SMPD1 基因突变,为 T107C 纯合突变。

2003 年,美格鲁特(Miglustat)获美国 FDP 认证,是首个核准被用于尼曼匹克病的特殊治疗药物,近年来国外报道多用于尼曼匹克 C 型治疗。美格鲁特属小分子亚胺糖,能可逆地抑制葡萄糖神经酰胺合成酶,进而影响催化鞘糖脂合成的第一关键步骤。美格鲁特因能通过血脑屏障,故对神经疾病具有潜在的治疗作用。长期随访观察和研究证实,美格鲁特有改

善、稳定或延缓眼球水平跳动、吞咽及行走困难等神经系统症状进展的效果^[7-9]。常见不良反应为腹泻、腹胀、体质量减轻、震颤,长期应用具有较好的耐受性。目前造血干细胞移植已用于尼曼匹克病的临床治疗研究,国内潘静等^[10]报道异基因造血干细胞移植治疗儿童尼曼匹克病,移植后鞘磷脂酶恢复正常,但神经系统退行性病变无改善。国外报道有造血干细胞移植试用于C型尼曼匹克病^[11-13],结果不一,有改善、稳定或延缓神经系统症状进展,酶维持在正常的病例,亦有虽造血干细胞移植获得成功植入而临床症状并无改善的报道。其治疗机制尚不十分清楚,有推测异基因造血干细胞移植治疗尼曼匹克病C2型的可能机制可能与移植后“移植物抗酶底物”效应有关。

参考文献

- [1] SEVIN M, LESCA G, BAUMANN N, et al. The adult form of Niemann-Pick disease type C[J]. *Brain*, 2007, 130(1):120-133.
- [2] 张宏英,朱月永,陈靖,等.以黄疸为主要表现的尼曼匹克病一例[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2009, 26(3):281.
- [3] 李素华,温洁新,杨雪梅,等.一例尼曼匹克病患者的实验诊断及细胞超微结构研究[J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(10):870-872.
- [4] 章瑞南,邱文娟,叶军,等.尼曼-匹克病C型一家系基因突变分型及产前基因诊断[J]. *中华围产医学杂志*, 2013, 16(12):750-755.
- [5] VANIER M T. Niemann-Pick disease type C[J]. *Mol Chem Neuropathol*, 1996, 27(1):70-72.
- [6] 罗强,段佳丽,高超,等.两个A型尼曼匹克病家系基因型和临床表型分型[J]. *实用儿科临床杂志*, 2011, 26(12):

952-954.

- [7] WRAITH J E, VECCHIO D, JACKLIN E, et al. Miglustat in adult and juvenile patients with Niemann Pick disease type C: Long-term data from a clinical trial[J]. *Mol Genet Metab*, 2010, 99(4):351-357.
- [8] PATTERSON M C, VECCHIO D, JACKLIN E, et al. Long-Term miglustat therapy in children with Niemann-Pick disease type C[J]. *J Child Neurol*, 2010, 25(3):300-305.
- [9] PATTERSON M C, VECCHIO D, PRADY H, et al. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(9):765-772.
- [10] 潘静,耿哲,江华,等.异基因造血干细胞移植治疗儿童尼曼匹克病一例报告[J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(9):782-784.
- [11] VICTOR S, COULTER J B, BESLEY G T, et al. Niemann-Pick disease: sixteen-year follow-up of allogeneic bone marrow transplantation in a type B variant[J]. *J Inher Metab Dis*, 2003, 26(8):775-785.
- [12] SHAH A J, KAPOOR N, CROOKS G M, et al. Successful hematopoietic stem cell transplantation for Niemann-Pick disease type B[J]. *Pediatrics*, 2005, 116(4):1022-1025.
- [13] BONNEY D K, O'MEARA A, SHABANI A, et al. Successful allogeneic bone marrow transplant for Niemann-Pick disease type C2 is likely to be associated with a severe 'graft versus substrate' effect[J]. *J Inher Metab Dis*, 2010, 33(3):S171-S173.

(收稿日期:2019-01-24 修回日期:2019-04-24)

(上接第2265页)

- LBL教学法在内科学教学中的比较研究[J]. *教师博览(科研版)*, 2016, 6(4):10-12.
- [2] 云翔,唐清,王琳琳,等. LBL与TBL双轨教学法应用于儿科实习小讲课的初步探索[J]. *临床医学研究与实践*, 2016, 1(6):117-118.
- [3] 袁小平,潘恒,刘琴笑. TBL结合CBL教学法在医学影像学教学中的应用[J]. *继续医学教育*, 2013, 27(9):84-85.
- [4] 夏西超,于瑞雪,王瑜,等. TBL教学法对全科医生培训效果的研究[J]. *卫生职业教育*, 2018, 36(22):66-68.
- [5] 郭启勇,刘士远. *放射科住院医师规范化培训手册*[M]. 北京:人民卫生出版社, 2017:7-8
- [6] 常舒雅,姚华,秦洁,等. 住院医师规范化培训基地建设的现况与分析[J]. *中国医院管理*, 2016, 36(2):61-63.
- [7] 张景峰,阮凌翔,熊兵,等. 新时期放射科住院医师规范化培训模式初探[J]. *基础医学与临床*, 2017, 37(10):1491-1495.
- [8] 刘宏伟,詹建湘,张佳,等. 住院医师规范化培训与医学人

才培养的实践与思考[J]. *现代医院*, 2016, 16(3):429-432.

- [9] 贾文妍,景惠荣,赵桂秋,等. 住院医师规范化培训中医学人文教育的思考[J]. *医学与哲学(A)*, 2014, 35(5):80-83.
- [10] 吕曦. 住院医师规范化培训中科研能力培养的现状与策略[J]. *中外医疗*, 2013, 32(15):129-130.
- [11] 王丹,汪嫚婷,刘运娣,等. 办好高品质医学学术会议的经验与总结[J]. *医药卫生(全文版)*, 2016, 6(15):109.
- [12] 王艳花,张根柱,聂亚楠. 住院医师规范化培训中多元化临床能力评估的实践[J]. *医药卫生(文摘版)*, 2017, 6(2):81.
- [13] 薛艳萍,蒋涛,顾华,等. 提高医学影像学住院医师培训质量的实践与探索[J]. *卫生职业教育*, 2015, 33(9):140-142.

(收稿日期:2019-01-28 修回日期:2019-04-09)