

的蛋白质转录提前终止,形成截短的 mRNA,使红细胞膜 β -血影蛋白的功能改变,从而诱导疾病发生。有研究报道其他 SPTB 基因移码突变通常会形成一个截短的 mRNA,从而导致 HS^[12-14]。

综上所述,本研究报道了 1 例年轻女性 HS 患者的临床表现、实验室检测及基因测序结果。全外显子测序技术能够同时对 HS 所有的相关基因进行测序,使临床症状不明显、自发突变、散发的 HS 能够得到及时诊断,从而降低疾病严重程度和减少不良预后。

参考文献

[1] TOLE S, DHIR P, PUGI J, et al. Genotype-phenotype correlation in children with hereditary spherocytosis[J]. Br J Haematol, 2020, 191(3): 486-496.

[2] DA COSTA L, SUNER L, GALIMAND J, et al. Diagnostic tool for red blood cell membrane disorders: Assessment of a new generation ektacytometer[J]. Blood Cells Mol Dis, 2016, 56(1): 9-22.

[3] HE B J, LIAO L, DENG Z F, et al. Molecular genetic mechanisms of hereditary spherocytosis: current perspectives[J]. Acta Haematol, 2018, 139(1): 60-66.

[4] RICHARDS S, AZIZ N, BALE S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424.

[5] 张勇刚,徐之良. 4 例遗传性球形红细胞增多症患者的临床及遗传学分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(1): 29-32.

[6] ZHU F, LIANG M, XU L, et al. A tetranucleotide dele-

tion in the ANK1 gene causes hereditary spherocytosis: a case of misdiagnosis[J]. Gene, 2020, 726: 144226.

[7] FARIAS M G. Advances in laboratory diagnosis of hereditary spherocytosis[J]. Clin Chem Lab Med, 2017, 55(7): 944-948.

[8] 廖摇林,邱玉铃,邓增富等. 遗传性球形红细胞增多症患者的基因突变研究[J]. 中国妇幼保健, 2013, 36(28): 6002-6004.

[9] ZHAO R Q, JIANG F, LI J, et al. A novel SPTB frameshift deletion causing hereditary spherocytosis identified by next-generation sequencing in a Chinese family[J]. Int J Lab Hematol, 2021, 43(6): e294-e297.

[10] BOGUSLAWSKA D M, SKULSKI M, MACHNICKA B, et al. Identification of a novel mutation of β -spectrin in hereditary spherocytosis using whole exome sequencing[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(20): 11007.

[11] FAN L L, LIU J S, HUANG H, et al. Whole exome sequencing identified a novel mutation (p. Ala1884Pro) of β -spectrin in a Chinese family with hereditary spherocytosis[J]. J Gene Med, 2019, 21(2/3): e3073.

[12] BARCELLINI W, BIANCHI P, FERMO E, et al. Hereditary red cell membrane defects: diagnostic and clinical aspects[J]. Blood Transfus, 2011, 9(3): 274-277.

[13] PWRROTTA S, GALLAGHER P G, MOHANDAS N. Hereditary spherocytosis[J]. Lancet, 2008, 372(9647): 1411-1426.

[14] IOLASCON A, AVVISATE R A. Genotype/phenotype correlation in hereditary spherocytosis[J]. Haematologica, 2008, 93(9): 1283-1288.

(收稿日期:2022-08-29 修回日期:2022-12-28)

• 案例分析 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 07. 040

朗格汉斯细胞组织细胞增生症合并 ASXL1 突变 1 例

徐道晶¹, 张 晓², 孙荣同^{1△}

1. 山东省威海市立医院检验科, 山东威海 264200; 2. 威海卫人民医院关节骨病科, 山东威海 264200

关键词: 朗格汉斯细胞组织细胞增生症; 溶骨破坏; BRAF-V600E 突变; ASXL1 突变

中图法分类号: R446. 11+3 文献标志码: C 文章编号: 1672-9455(2023)07-1022-03

朗格汉斯细胞组织细胞增生症(LCH)发病原因不明、发病率极低,相关研究甚少,该病是一种多系统起病,临床表现多样化的罕见病。现报道 1 例起源于脊柱溶骨破坏的 LCH 供大家参考。

1 临床资料

1.1 一般资料 患者,男,56 岁,“脂肪肝、酒精肝”10 余年未系统治疗。2020 年 3 月无诱因出现腰背部疼痛,无发热,就诊于当地医院。检查提示 T₁₀ 压缩性骨折、T₅ 隐裂,经手术治疗好转。2021 年 10 月患者无诱因出现前胸、后背疼痛,无发热,再次入院。

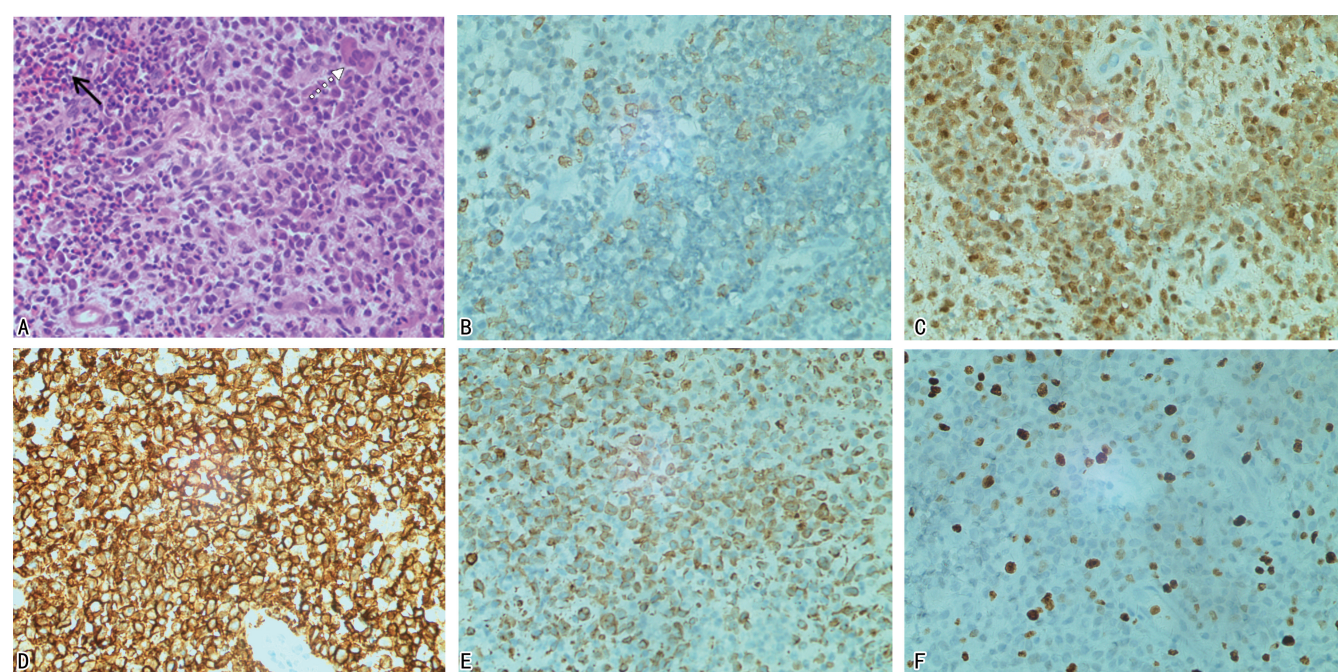
1.2 影像学及病理学检查 PET/CT: T_{3~5} 椎体不同程度溶骨破坏伴软组织肿块硬化或压缩骨折,代谢活性不同程度增高或明显增高,考虑为恶性可能,建议取 T₃ 椎体处肿物进行病理活检。胸部 CT 提示:右肺下叶微结节,多发肺大泡,双肺少许纤维灶; T₃、T₅、T₁₀ 椎体改变。CT 引导下 T₃ 椎体肿物穿刺活检术,病理结果显示:(椎体肿物穿刺)少量纤维结缔组织,可见多处组织细胞增生,伴大量淋巴细胞及嗜酸性粒细胞浸润。免疫组化:细胞角蛋白 AE1/AE3(一),波形蛋白 Vimentin(+),细胞增殖指数 Ki67

△ 通信作者, E-mail: 415211246@qq.com。

(15%, +), SMARCA4(+), INI-1(+), 抑癌基因 P53(20%+, 染色强度: 弱), CK8(-), SOX10(-), S100(+), CD38(-), CD138(散在+), 结蛋白 Desmin(弱+), 平滑肌肌动蛋白 SMA(-), CD34(-), CD3(T 淋巴细胞+), CD20(B 淋巴细胞+), CD163(++), CD68(+), CD123(散在+), CD1a(+), CD4(+/-), CD56(+/-)。结合免疫组化结果考虑为 LCH。病理及免疫组化结果见图 1。

1.3 实验室检查 病理组织 BRAF-V600E 基因检测发现 Exon-15 V600E 存在突变。骨髓二代测序发

现 ASXL1 Exon-12 突变。淋巴细胞亚群: 白细胞计数 $9.89 \times 10^9/L \uparrow$, 淋巴细胞百分比 13.45% $\downarrow$, 总 T 淋巴细胞百分比 81.58% $\uparrow$, CD8⁺T 淋巴细胞百分比 36.74% $\uparrow$, CD4⁺T 淋巴细胞百分比 44.15%(接近上限), B 淋巴细胞百分比 3.54% $\downarrow$, B 淋巴细胞计数 47 个/微升 $\downarrow$ 。血涂片: 淋巴细胞比例降低, 颗粒淋巴细胞占淋巴细胞总数的 50%。红细胞形态大致正常, 血小板散在可见, 量不少。骨髓涂片: 形态未见明显异常。染色体核型分析: 46, XY[20]未见克隆性异常。



注: A 为苏木素伊红染色, 可见嗜酸性粒细胞(实线箭头), 多核巨细胞(虚线箭头); B 为 CD68(+); C 为 S100(+); D 为 CD1a(+); E 为 Vimentin(+); F 为 Ki67(+).

图 1 患者病理及免疫组化结果($\times 400$)

2 讨论

LCH 是原因不明、以朗格汉斯细胞增殖并局部破坏为特点的疾病, 发病率为 0.5/100 万~5.4/100 万, 儿童多见, 成人发病率极低且病情差距极大, 容易漏诊、误诊^[1]。LCH 一般分为 3 类: (1) 嗜酸性肉芽肿; (2) 汉-许-克病; (3) 莱特勒-西韦综合征。临床表现多样: 有呼吸系统症状、骨质损害、神经系统病变等。LCH 脊柱的累及率为 6.5%~25.0%, 且以颈椎常见^[2]。该患者溶骨性破坏始于胸椎, 但椎间隙不窄。LCH 影像学表现多样、不典型, 误诊率高, 因此病理学在 LCH 的诊断中尤为重要。该患者细胞形态特点为细胞呈卵圆形或梭形, 细胞核呈梭形, 核扭曲折叠且不规则, 部分细胞可见核沟, 核染色质细致, 核仁不明显, 细胞质丰富, 有细小颗粒。极少数患者可侵犯骨髓, 该患者未见明显骨髓侵犯征象。病理活检是诊断 LCH 的金标准, 免疫组化中细胞 CD68、CD1a、CD207 阳性是诊断 LCH 的特征性表现^[3]。Erdheim-Chester 病也是一种罕见的组织细胞疾病, 在 2016 年

WHO 将其与 LCH 归为一大类。但是其不同点是 Erdheim-Chester 病活检组织细胞中存在成片泡沫状组织细胞, 伴炎性细胞和多核巨细胞且免疫组化 CD68 和 CD163 阳性, 但不表达 CD1a 和 CD207。本研究该患者 Vimentin、Ki67、S100、CD68、CD1a 均为阳性。结合病理及免疫组化诊断为 LCH。

辅助性 T 淋巴细胞和调节性 T 淋巴细胞以及巨噬细胞在 LCH 患者中计数增高^[4-5]。CD4⁺T 淋巴细胞为辅助性 T 淋巴细胞, 可以辅助 CD8⁺T 淋巴细胞参与细胞免疫杀伤, 以及清除肿瘤细胞或被病毒感染的细胞, 也可以辅助 B 淋巴细胞参与体液免疫; CD4⁺T 淋巴细胞也是一种调节性 T 淋巴细胞, 可以通过直接接触抑制靶细胞活化或分泌白细胞介素-10 等细胞因子, 抑制免疫应答。该患者 CD4⁺T 淋巴细胞为 44.15%, 参考范围是 24.93%~45.57%, 接近上限。

BRAF 是一种原癌基因, V600E 是 BRAF 基因中最容易突变的一个位点。BRAF 基因属于 RAF 基因家族, 位于人类 7 号染色体上, 编码 RAF 家族丝氨

酸/苏氨酸蛋白激酶。BRAF-V600E 在黑色素瘤、甲状腺癌、胰腺癌、结直肠癌等多种肿瘤中都可检测到,与肿瘤的发生、发展及临床预后相关。BRAF-V600E 也是一个新的基因治疗靶点,其抑制剂维莫非尼的治疗效果显著^[6]。BRAF-V600E 突变在 LCH 病例中也可以检测到,对 LCH 的临床分型及预后有重要意义^[7]。该患者 BRAF-V600E 突变,与文献^[8]报道结果一致。BRAF-V600E 在 LCH 中突变提示 LCH 是一种克隆性肿瘤性疾病,改变了 LCH 是炎症反应性疾病的观念^[9]。

ASXL1 基因位于染色体 20q11,包括 13 个外显子和 12 个内含子。ASXL1 基因与 BAP1 基因组成的 PR-DUB 蛋白复合物是一类重要的表观遗传调控因子,影响染色质凝缩和基因转录。ASXL1 基因在多种髓系血液肿瘤中发生突变,如骨髓增生异常综合征(15%~20%突变)、骨髓增殖性肿瘤(其中慢性粒单核细胞白血病 40%~50%突变)、急性髓系白血病(20%突变)等^[10],突变常发生在 ASXL1 基因第 12 个外显子附近,导致该蛋白翻译过程的提前终止,进而产生 ASXL1 缺失 C 端的截短型突变^[11]。ASXL1 基因被预测在髓系肿瘤中发挥抑癌基因的作用^[12],突变后其抑癌基因的作用消失。ASXL1 突变可能是髓系肿瘤发生的先兆,通过早期检测 ASXL1 突变可以预测肿瘤的发生^[13]。伴 ASXL1 突变组的急性髓系白血病患者缓解率低于无 ASXL1 突变组,且短期疗效(≤ 20 个月)更差^[14]。ASXL1 突变在恶性髓系肿瘤中对中剂量阿糖胞苷和地西他滨敏感,该患者基因测序显示 ASXL1 Exon-12 突变,经北京协和医院远程会诊,给予阿糖胞苷化疗,治疗效果显著。ASXL1 突变伴 LCH 极其罕见,国内鲜见报道。

LCH 中一半为良性,若无任何基因突变,给予常规化疗方案,甚至使用激素可以控制,使其不复发。多系统受损(如内脏受损)、化疗药物组合不能控制、停药后出现复发,可能为恶性。存在基因突变的患者给予靶向药物精准治疗可以有效改善预后。该患者多处骨骼受累,左肾上极、右肺不排除受累,所以需全身治疗。该患者同时存在 BRAF-V600E 突变、ASXL1 突变,可以选用 BRAF 抑制剂维莫非尼、阿糖胞苷治疗。目前患者化疗有效,维持当前治疗方案,给予门诊定期复查。该病例在国内外较为少见,故容易误诊为其他骨科疾病。对此类罕见病应保持高度警惕,提高诊断水平和鉴别能力。通过基因检测,明确治疗靶点,减少漏诊、误诊的发生,这对患者诊疗方案的制订及改善预后具有重要临床意义。

参考文献

[1] IRSCHIKOFSKY M, ARICO M, CASTILLO D, et al. Man-

agement of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8:72.

- [2] HUANG W D, YANG X H, WU Z P, et al. Langerhans cell histiocytosis of spine: a comparative study of clinical, imaging features and diagnosis in children and adults[J]. *Spine J*, 2013, 13(9):1108-1117.
- [3] 高举, 袁粒星. 朗格汉斯细胞组织细胞增生症的诊断和治疗[J]. *实用儿科临床杂志*, 2006, 21(15):1037-1040.
- [4] SENECHAL B, ELAIN G, JEZIORSKI E, et al. Expansion of regulatory T cell in patients with Langerhans cell histiocytosis[J]. *PLoS Med*, 2007, 4(8):e253.
- [5] COURY F, ANNELS N, RIVOLLIER A, et al. Langerhans cell histiocytosis reveal a new IL-17A-dependent pathway of dendritic cell fusion[J]. *Nat Med*, 2008, 14(1):81-87.
- [6] HAROCHE J, COHEN-AUBART F, EMILE J F. Vemurafenib as first line therapy in BRAF-mutated Langerhans cell histiocytosis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 73(1):e29-e30.
- [7] BUBOLZ A M, WEISSINGER S E, STENZINGER A, et al. Potential clinical implication of BRAF mutations in histiocytic proliferations[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(12):4060-4070.
- [8] BERRES M L, LIM K P, PETERS T, et al. BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups[J]. *J Exp Med*, 2014, 211(4):669-683.
- [9] BADALIAN-VERY G, VERGILIO J A, DEGAR B A, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis[J]. *Blood*, 2010, 116(11):1919-1923.
- [10] GELSI-BOYER V, TROUPLIN L V, ADELAIDE J, et al. Mutations of polycomb associated gene ASXL1 in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2009, 145(6):788-800.
- [11] CHOU W C, HUANG H H, HOU H A, et al. Distinct clinical and biological features of de novo acute myeloid leukemia with additional sex comb-like 1 (ASXL1) mutations[J]. *Blood*, 2010, 116(20):4086-4094.
- [12] ABDEI-WAHAB O, ADLI M, LAFAVE L M, et al. ASXL1 mutations promote myeloid transformation through loss of PRC2-mediated gene repression[J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(2):180-193.
- [13] 范立瑞, 于文征. ASXL1 突变在髓系肿瘤中的研究进展[J]. *国际医药卫生导报*, 2019, 25(21):3657-3660.
- [14] 周柰岑, 李国辉, 秦炜炜. 伴 ASXL1 基因突变的急性髓系白血病患者临床特征及预后分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2021, 29(6):1741-1745.

(收稿日期:2022-08-16 修回日期:2022-12-08)