

X-连锁淋巴细胞异常增生症1例

林丽曼¹,柯创宏¹,黄宇戈^{1*},胡海玲¹,王倩² (1.广东医科大学附属第一医院儿童医学中心,广东湛江524000; 2.广东省吴川市人民医院儿科,广东吴川524500)

摘要: X-连锁淋巴细胞异常增生症是一种罕见X连锁原发性免疫缺陷疾病。该文报道了1例X-连锁淋巴细胞异常增生症以及家系基因。

关键词: X-连锁淋巴细胞异常增生症; X连锁隐性遗传疾病; *SH2D1A* 基因

中图分类号: R 725.9

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2021)06-0775-04

X-linked lymphoproliferative disease: 1 case

LIN Li-man¹, KE Chuang-hong¹, HUANG Yu-ge^{1*}, HU Hai-lin¹, WANG Qian² (1.Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China; 2.Department of Pediatrics, Wuchuan People's Hospital, Wuchuan 524500, China)

Abstract: X-linked lymphoproliferative disease is a rare X-linked primary immunodeficiency disorder. One case of X-linked lymphoproliferative disease and maternal gene was reported in this paper.

Key words: X-linked lymphoproliferative disease; X-linked recessive genetic disease; *SH2D1A* gene

X-连锁淋巴细胞异常增生症(XLP)又称为Duncan病,是一种罕见X连锁原发性免疫缺陷疾病。Purtilo等^[1]在邓肯家族中首次发现,根据基因和蛋白质改变类型XLP分为1型(XLP-1)及2型(XLP-2)^[2]。XLP-1型是因编码SH2结构域蛋白1A的*SH2D1A*基因突变,引起编码蛋白异常,导致T淋巴细胞和NK细胞的功能受损,在感染等因素下可导致噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增生症(HLH)^[2];而XLP-2型是由*BIRC4*基因突变导致其编码的XIAP蛋白异常表达而发病^[3]。目前国内有关XLP-1型报道极少,现分享1例经基因检测为XLP-1型及其家系基因,旨在提高临床医生对该病的认识。

1 病例资料

患儿,男,3岁,2017年5月25日因“发热13 d,抽搐1次”入院。患儿无明显诱因发热,呈稽留热,伴抽搐1次,呈全身痉挛性大发作,发作持续约数分钟后缓解。家族史:父母和妹妹健在,其母亲胞姐2个孩子因“肝大”治疗无效死亡(具体不祥)。入院查体检:体温39℃,精神疲倦,颈部可触及多个肿大的淋巴

结,最大约2.0 cm×1.5 cm×1.5 cm,质中,皮温正常,无压痛,且有多个淋巴结融合,腹稍膨隆,肝肋下4 cm可触及,质中,脾脏肋下未触及。

辅助检查:血白细胞(WBC) 11.47×10⁹/L,单核细胞21.28%,中性粒细胞0.9×10⁹/L, Hb 86 g/L, PLT 166×10⁹/L, EBV-IgM 2.55(阳性),纤维蛋白原(FIB) 1.51 g/L,活化部分凝血活酶时间(APTT) 97.3 s,丙氨酸氨基转移酶916 IU/L,谷草转氨酶2 106.8 IU/L,白蛋白21.5 g/L,总胆固醇1.65 mmol/L,自然杀伤细胞CD3⁺/CD16⁺/CD56⁺ 7.18%,血氨328.1 μmol/L,铁蛋白9 835 μg/L。外周血细胞涂片(图1a):异型淋巴明显增多,占21%。骨髓细胞学涂片(图1b):骨髓增生活跃,粒系增生明显活跃,红系增生减低,淋巴系增生,可见异型淋巴占5%,巨核系增生,噬血细胞占1%,吞噬红系、粒系及血小板。腹部及颈部B超提示:肝大、脾大,副脾声像图,双侧颈部及锁骨上、下窝淋巴结肿大,内部结构欠规则。

治疗经过:入院初步诊断为传染性单核细胞增多症,予更昔洛韦抗病毒、热毒宁联合地塞米松治疗后仍高热,凝血4项异常,血常规示三系下降[WBC(11.47~6.89)×10⁹/L, PLT(166~81)×10⁹/L, Hb(86.0~73.9 g/L)],肝功能受损,治疗效果不佳。为进一步诊断,予骨髓细胞学检查可见噬血现象。结合患儿高热、血细胞减少、低FIB、铁蛋白升高、脾大、骨髓细胞

收稿日期: 2021-03-19; 修订日期: 2021-05-25

作者简介: 林丽曼(1994-),女,硕士,住院医师

通信作者: 黄宇戈, E-mail: gdmcerke@hotmail.com

见噬血现象,满足HLH-2004诊断标准8条指标中的5条,诊断为噬血细胞综合征。同时患儿出现谵妄,进展为浅昏迷,腹部进行性膨隆,大理石花纹,凝血功能障碍,血气分析:pH 7.28,PO₂ 109 mmHg,PCO₂ 13.5 mmHg, BE -19.5 mmol/L, AG 34.6 mmol/L, Lac 15.6 mmol/L, Ca 0.98 mmol/L,提示代谢性酸中毒合并电解质紊乱等,予升级抗生素为美罗培南,丙种球蛋白免疫支持,甘露醇降颅压,输注血浆、血小板,多巴胺联合山莨菪碱改善循环,乳果糖降血氨,纠正电解质紊乱等治疗后病情仍继续加重,有多器官功能衰竭征象,告知家属预后极差,拟HLH-2004化疗以及完善遗传病医学外显子组基因测序,家长放弃治疗,出院后死亡。

基因检测:2017-7-19遗传病医学外显子组基因测序示检测到受检者携带ACAD9(NM_014049.4)基因一个杂合致病突变,高通量检测结果提示受检者存在SH2D1A基因的半合子缺失。ACAD9(NM_014049.4)基因突变位点为:c.1579 C>T (Exon16),p.(Gln527*),该突变为无义突变,既往ESP、千人基因组以及db-SNP147数据库均未见收录,经MutationTaster预测的突变评级为可疑致病(ACAD9基因如发生致病突变常以常染色体隐性方式遗传,患者的父母往往均携带致病突变,携带一个杂合致病突变不会发展成为患者)。其母亲、二姨妈测序结果与患儿的突变位点一致,同样检测到ACAD9(NM_014049.4)基因突变和SH2D1A基因的杂合缺失,三姨妈检测到SH2D1A基因的杂合缺失。患儿父亲、其胞妹及其二姨妈的两个女儿均未检测到ACAD9(NM_014049.4)和SH2D1A基因的半合子缺失(如图2)。

2 讨论

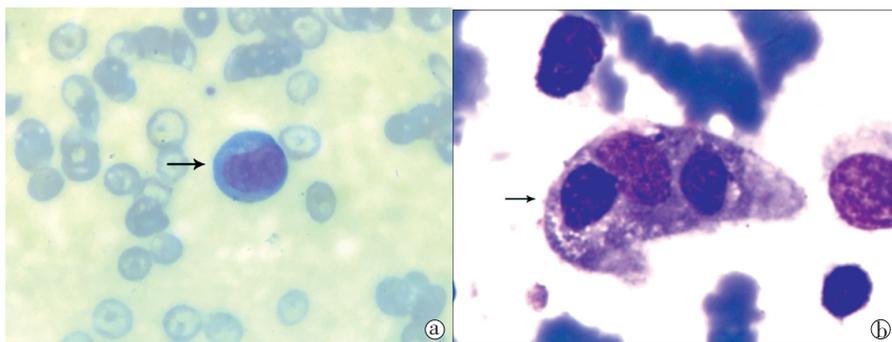
2.1 遗传模式

XLP-1型的致病基因是位于X染色体长臂

(Xq25),是由编码信号淋巴细胞激活分子(SLAM)相关蛋白(SAP)的SH2D1A基因失活突变引起的,约60%~70%的XLP基因突变是由编码SAP的基因突变引起,SAP调节着免疫细胞功能、造血细胞相互作用的功能等,其突变导致SAP功能丧失^[3-4]。SH2D1A基因位于X染色体上,这可以解释为什么母亲没有明显的临床表现,因此绝大多数携带XLP基因(编码SAP)杂合突变的女性在临床上不受影响,而只有男性发病^[5-6]。故XLP-1发病特征是男性发病,女性为携带者。本研究取得了母系的基因分析样本,检测母系其他亲属是否存在基因突变,从而验证X连锁隐性遗传疾病的遗传规律,即女性为基因突变携带者。该患儿X染色体上的SH2D1A基因发生缺失,其母亲、两个姨妈均为携带者基因型,其父、其妹为正常基因型。根据患儿典型的临床表型与基因型,诊断XLP-1型明确;患儿的母系检测结果符合XLP-1型典型遗传规律,其家谱图如下(图3)。

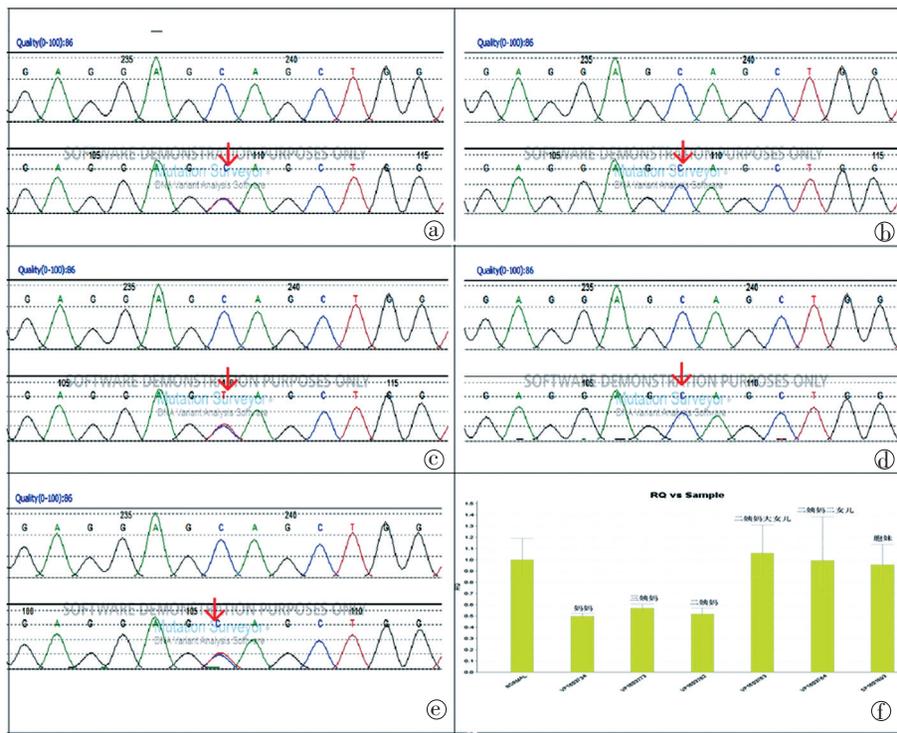
2.2 临床表型与基因型的相关性

在XLP-1型中,SH2D1A基因型与临床表型之间没有一致的关联,基因型相同的家族中其临床表型有很大的差异,缺乏基因型-临床表型相关性^[7],其临床表型是:暴发性传染性单核细胞增多症(FIM)(60%)、异常丙种球蛋白血症(30%)和淋巴瘤(30%)等^[8]。同时也有文献指出:XLP-1型的主要表型是HLH^[7,9]。而PHL突变的基因位点也包括XLP的致病基因在内^[10]。这些表型可单独出现,也可几种同时或先后出现,并有可能从一种表型进展到另一种表型^[7,11]。FIM/HLH是XLP最致命的并发症,其中FIM典型临床表现为发热、淋巴结肿大、广泛的组织损伤,尤其是肝脾等脏器,其中肝脏、骨髓为最易受累器官,伴有神经系统受累表现,如抽搐、意识障碍等,且FIM可发展为HLH,即骨髓检查可见噬血细胞,因此FIM/HLH是XLP最严重、预后最差的临床表型^[8]。



a. 外周血细胞涂片:可见较多异型淋巴细胞;b. 骨髓细胞学涂片:噬血细胞吞噬红系、粒系及血小板

图1 外周血细胞涂片/骨髓细胞学涂片



a. 患儿 Sanger 测序; b. 父亲 Sanger 测序; c. 母亲 Sanger 测序; d. 胞妹 Sanger 测序; e. 三姨妈 Sanger 测序; f. 二姨妈及其女儿 QPCR 结果
图2 Sanger 测序和 QPCR 结果

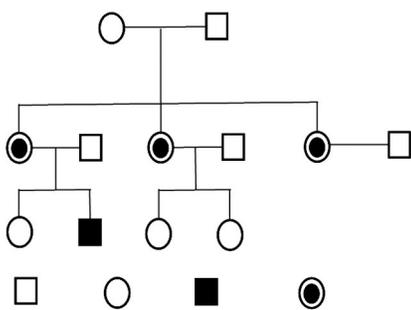


图3 母系家族 XLP 系谱

本病例为男性,以 FIM、HLH 临床表型出现,其 HLH 可能是继发于 FIM。在疾病过程中,出现全血细胞减少、肝衰竭和神经系统疾病损伤,结合遗传病医学外显子组基因测序诊断为 XLP-1 型,也经 Sanger 测序验证患儿母亲、二姨妈及三姨妈为 *SH2D1A* 基因型的携带者,与 XLP-1 型临床表型符合,同时也符合 PHL 的诊断。

2.3 诊断和预后

诊断该病的客观标准包括临床表型、相关家族史及基因型,对于男性患儿出现 FIM、HLH、淋巴瘤及低丙种球蛋白血症等应高度警惕 XLP-1 型,尽早完善相关基因型协助诊断。XLP-1 型有严重发病率和死亡率高,根据文献报道:XLP-1 型的预后有了很大改善,

与不同临床表型相关的死亡率发生了变化,与 HLH 相关的死亡率下降到 65%,淋巴增生性疾病的死亡率下降到 8%,丙种球蛋白血症下降到 5%。目前,异基因造血干细胞移植是唯一可用于 XLP-1 型的确定性治疗方法^[7,12-13]。

2.4 体会

本研究报道了 XLP-1 型临床表型和基因型,符合 X 连锁隐性遗传规律。从本例疾病发生、发展过程可得出早期诊断对该病不同转归的重要意义。然而 XLP 在临床表现上具有异质性,在没有可疑家族史的情况下,早期识别可能是困难的。此外,本病具有遗传倾向,如果患儿的父母或母系家属需继续生育,应进行产前诊断。另外,儿科医师应提高对该病的认识,对有反复高热的、有 HLH 临床表现或阳性家族史的患儿,应高度警惕本病。

参考文献:

[1] PURTILO D T, CASSEL C, YANG J P. Letter: Fatal infectious mononucleosis in familial lymphohistiocytosis[J]. N Engl J Med, 1974, 291(14):736.
[2] ONO S, NAKAYAMA M, KANEGANE H, et al. Comprehensive molecular diagnosis of Epstein-Barr virus-associated

(下转第 785 页)

管炎患者出院后的恢复情况,应向其讲解慢性支气管的相关知识,在饮食、锻炼、用药等方面提供相应的知识宣导,定期进行家庭访视或电话随访,从而提高他们的生活质量。

参考文献:

- [1] 余梅, 罗兰, 向希. 强化健康教育在老年慢性支气管炎患者中的应用效果分析[J]. 护士进修杂志, 2021, 36(1):64-67.
- [2] 叶任高, 陆再英. 内科学[M]. 6版. 北京:人民卫生出版社, 2004:57-61.
- [3] 石帆, 肖丽娜, 肖汶希. 延续性护理的研究进展[J]. 当代护士(中旬刊), 2017(12):6-9.
- [4] 龚玉枝, 李善玲, 李翩, 等. 延续性护理对老年慢性疾病管理规范化及成效性的影响[J]. 护理研究, 2016, 30(34):4311-4313.
- [5] 孔红梅. 基于奥马哈系统的延续性护理干预在慢性支气管炎患者中的应用[J]. 承德医学院学报, 2019, 36(3):240-242.
- [6] 李艳玲, 吴丽芳. 延续护理方法对慢性支气管炎患者出院后生活质量影响评价[J]. 医学信息, 2016, 29(3):341.
- [7] 谢丹. 探讨延续性护理对老年慢性支气管炎患者院外生活质量的影响[J]. 护理研究, 2019(17):121.
- [8] 徐正梅, 李保兰, 姚莉, 等. 延续护理对66例老年慢性支气管炎患者出院后生存质量的影响[J]. 重庆医学, 2014, 43(15):1967-1968.
- [9] 苏晓婷. 延续护理对老年慢性支气管炎患者出院后生存质量的影响[J]. 中国医药指南, 2019, 17(25):205.
- [10] 冯晓菲, 姜丽燕. 延续护理对老年慢性支气管炎患者出院后生存质量的影响[J]. 健康研究, 2017, 37(5):673-574.
- [11] 王永妮, 臧艳. 延续护理对老年慢性支气管炎患者出院后生存质量的影响观察[J]. 健康护理, 2020, 6(17):177.
- [12] 赵莉昆. 延续护理对老年慢性支气管炎患者出院后生存质量的影响研究[J]. 医学信息, 2015, 28(37):124.
- [13] 周春梅. 延续护理对老年慢性支气管炎患者出院后生存质量的影响观察[J]. 养生保健指南, 2016(34):137.
- [14] 朱璐晔. 延续性护理对老年慢性支气管炎患者出院后的心理状态及生存质量的影响[J]. 中国乡村医药, 2019, 26(6):61-62.
- [15] 罗春玲, 赵云泉, 吕宏. 护理干预对老年慢性支气管炎患者负性情绪及生存质量的影响[J]. 现代医药卫生, 2011, 27(13):1972-1973.
- [16] 马麟. 针对性护理干预对慢性支气管炎患者生活质量的效果观察[J]. 国际护理学杂志, 2016, 35(19):2627-2629.

~~~~~  
(上接第 777 页)

- lymphoproliferative diseases using next-generation sequencing[J]. Int J Hematol, 2018, 108(3):319-328.
- [3] VEILLETTE A, PÉREZ-QUINTERO L A, LATOUR S. X-linked lymphoproliferative syndromes and related autosomal recessive disorders[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2013, 13(6):614-622.
  - [4] LATOUR S, VEILLETTE A. Molecular and immunological basis of X-linked lymphoproliferative disease[J]. Immunol Rev, 2003,192(1):212-224.
  - [5] NICHOLA K E, MA C S, CANNONS J L, et al. Molecular and cellular pathogenesis of X-linked lymphoproliferative disease[J]. Immunol Rev, 2005, 203(1):180-199.
  - [6] ZHOU S, MA H, GAO B, et al. Characterization of a novel disease-causing mutation in exon 1 of SH2D1A gene through amplicon sequencing: A case report on HLH[J]. BMC Med Genet, 2017, 18(1):15.
  - [7] BOOTH C, GILMOUR K C, VEYS P, et al. X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: A multicenter study on the manifestations, management and outcome of the disease[J]. Blood, 2011, 117(1):53-62.
  - [8] TANGYE S G. XLP: Clinical features and molecular etiology due to mutations in SH2D1A encoding SAP[J]. J Clin Immunol, 2014, 34(7):772-779.
  - [9] LIANG J H, ZHU H Y, XU D M, et al. A new SH2D1A mutation in a female adult XLP disease with hemophagocytic lymphohistiocytosis and NK-cell leukemia[J]. Ann Hematol, 2019, 98(12):2829-2831.
  - [10] RAMACHANDRAN S, ZAIDI F, AGGARWAL A, et al. Recent advances in diagnostic and therapeutic guidelines for primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Blood Cells Mol Dis, 2017, 64:53-57.
  - [11] SUMEGI J, HUANG D, LANYI A, et al. Correlation of mutations of the SH2D1A gene and epstein-barr virus infection with clinical phenotype and outcome in X-linked lymphoproliferative disease[J]. Blood, 2000, 96(9):3118-3125.
  - [12] KANEGANE H, YANG X, ZHAO M, et al. Clinical features and outcome of X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (SAP deficiency) in Japan identified by the combination of flow cytometric assay and genetic analysis [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2012,23(5):488-493.
  - [13] 陈同辛, 姚春美. X-连锁淋巴组织增殖综合征的临床表型和诊断[J]. 中国小儿急救医学, 2010, 17(2):109-111.