

XLP 继发 HLH 1 例报道并文献复习*

徐卫华^{1,2}, 王成军³, 李艳³, 王敏³, 吴斌¹, 张云栋¹, 汪俭³, 屈丽君³, 陈天平^{1,2,3,△}

(1. 安徽省儿童医院急诊科, 合肥 230051; 2. 安徽省儿科医学研究所, 合肥 230051;

3. 安徽省儿童医院血液科, 合肥 230051)

[中图法分类号] R552

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2018)22-3000-03

X 连锁淋巴细胞异常增生症(X-linked lymphoproliferative syndrome, XLP)是罕见的 X 连锁遗传原发性免疫缺陷病,根据 XLP 患者基因及蛋白质改变类型分为 1 型(XLP-1)及 2 型(XLP-2)^[1]。XLP-1 型患儿易受 EB 病毒感染,感染后机体不能产生正常的免疫应答,常出现失控的淋巴组织和细胞增生,导致严重而致命的噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)^[2],病情进展快、死亡率非常高,是儿科的危急重症之一。2016 年 12 月安徽省儿童医院收治的 1 例 SH2D1A 基因突变 XLP-1 患儿,病情进展迅速、伴随明显噬血倾向,现将该病例报道及文献复习如下。

1 病例资料

1.1 一般情况 患儿男,11 个月,因“咳嗽 10 余天,发热 1 周”入院。患儿入院前 1 周开始反复高热,体温波动在 40.0℃左右,伴咳嗽、咳痰,初始无皮疹、出血,当地医院予“支气管炎”治疗 7 d,仍反复高热,全身逐渐出现皮疹,后转至安徽省儿童医院就诊。既往史无特殊,家长拒绝提供相关家族史。入院查体:体温 39.7℃,精神尚可,全身可见密集分布暗红色斑丘疹、部分融合成片、压之不褪色,双侧颈部、腋下、腹股沟处触及多枚黄豆大小淋巴结,最大一枚直径约 1.5 cm,质韧、无压痛、活动度可,咽部充血,双侧扁桃体 II°肿大,心、肺无阳性体征,肝肋下 3.5 cm,质中,脾肋触及。

1.2 辅助检查 (门诊)血常规:白细胞(WBC) $19.82 \times 10^9/L$,中性粒细胞(N) $0.57 \times 10^9/L$,血红蛋白(Hb) 108 g/L,血小板(PLT) $33 \times 10^9/L$;C 反应蛋白(CRP) 20.9 mg/L;丙氨酸氨基转移酶(ALT) 343 IU/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST) 721 U/L;IgM 明显升高(8.91 g/L)、IgA 轻度升高(0.97 g/L)、IgG 正常;淋巴细胞亚群提示 CD3⁺CD4⁺T 细胞明显减少(10.9%)、CD3⁺CD8⁺T 细胞明显升高(73.7%)、CD3⁻CD16⁺CD56⁺NK 细胞比例显著降低(5.8%)、CD3⁻CD19⁺B 细胞显著降低(5.2%)、CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺比例显著倒置(0.19);凝血 5 项:部分凝血酶原时间延长(66 s)、凝血酶原时间延长

(28.7 s)、纤维蛋白原(FIB)0.85 g/L、D-二聚体升高(4.32 mg/L);EBV-CA-IgM(-)、EBV-CA-IgG(-);EBV DNA 1.9×10^5 copies/L;铁蛋白大于 1 500 ng/mL;血脂分析结果正常;多次复查血培养阴性。胸腹部 CT 提示:(1)肺炎、双侧胸腔积液;(2)腹盆腔多发积液。骨髓细胞学中吞噬血细胞及组织细胞增多、异型淋巴细胞占 19%。

1.3 治疗与转归 入院后予更昔洛韦、美罗培南抗感染,丙种球蛋白 1 g/(kg·d)冲击,共 2 d,同时给予保肝、成分输血纠正凝血异常等治疗;患儿体温不能控制,肝脾逐渐肿大,血常规三系进行性下降,中性粒细胞最低值为 0,纤维蛋白原(FIB)持续下降,SF 持续升高,骨髓细胞学见吞噬细胞,诊断为 EBV 相关 HLH,按照 HLH-BCH-2013 方案化疗,予地塞米松、环孢素、依托泊苷化疗,患儿体温不能控制、凝血功能恶化,家长要求转院,离院后 5 d 电话回访,患儿因颅内出血及多脏器衰竭在外院死亡,自就诊至死亡存活仅 15 d。

1.4 SH2D1A 基因测序及家系调查 经 6 类免疫缺陷基因(PRF1、UNC13D、STX11、STXBP2、SH2D1A 和 XIAP)DNA 序列测定分析(包括 88 个 DNA 序列测定分析),分析该患儿 X 染色体上的 SH2D1A 基因第 2 号外显子发生点突变,位点为:c.163C>T(Exon2),经计算机生物信息学分析预测,该突变将产生有害结果。对该患儿的直系亲属(父母与其患儿均为独生子女)进行该基因突变位点的验证,发现其父为正常表型,其母为携带者。根据患儿典型的临床表现与基因检测结果,患儿 XLP 诊断明确;患儿的家系调查结果指向,先证者 SH2D1A 基因点突变[c.163C>T(Exon2)]为母亲遗传所致,符合 XLP 典型遗传特征。

2 文献复习

2.1 文献概述 在 CBM、CNKI 及 PubMed 数据库检索 1979 年 1 月 1 日至 2018 年 1 月 1 日的文献,关键词为“X 连锁淋巴细胞异常增生症”或“X linked lymphoproliferative syndrome”,共检索出中国人 XLP-1 病例报道或临床研究、论著共 14 篇(中文 8

* 基金项目:安徽省自然科学基金青年项目(1608085QH218)。
研究。△ 通信作者,E-mail:chentianping1984@163.com。

作者简介:徐卫华(1977-),副主任医师,硕士,主要从事急危重症疾病的研究。

篇、SCI 论文 6 篇), 累计报道涉及 15 个家系共 29 例中国 XLP-1 患儿^[2-15] (含本例报道, 下同), 对目前已经公开发表的中国人 XLP-1 的临床特征、实验室检查特点、基因突变类型及预后等进行总结分析。

2.2 中国人 XLP-1 的临床特点 几乎所有的 XLP-1 患者在初次就诊时均存在发热及呼吸道感染症状。逾半数的患者(14/27, 51.8%) 在初诊时可触及肿大的淋巴结, 肝、脾肿大也较常见(12/27, 44.4%), 其余的临床表现还包括皮疹、黄疸、出血等, 但以上表现均不具有特异性。超过半数的中国 XLP-1 患儿继发 EBV 感染相关的 HLH(15/27, 55.6%), 另有部分患儿继发低丙种球蛋白血症^[4, 12-13]、B 细胞来源的恶性淋巴瘤^[4, 7, 12]。在现有的 27 例中国人 XLP-1 患者, 报道死亡的共 20 例, 死亡率约 74.1%, 大部分患者死于严重出血和/或多脏器功能衰竭(MODS)。继发 HLH 的 XLP-1 患儿进展迅速, 从就诊至死亡时间较短, 15~50 d 不等, 中位生存时间仅为 35 d。

2.3 中国人 XLP-1 的实验室检查特点 几乎所有患者均存在血常规的改变, 早期一般为类似传染性单核细胞增多症样改变, 即白细胞计数显著升高、异型淋巴细胞比例增加, 而病程晚期因易继发噬血、感染等因素, 血象常呈三系进行性下降。多数患儿存在 EBV 病毒感染, 肝功能损害发生比例较高(10/27, 37.0%), 其余生化指标如乳酸脱氢酶、三酰甘油、铁蛋白等可有不同程度的升高。持续而严重的凝血功能异常发生于所有 EBV 相关 HLH 患儿中(15/27, 55.6%), 通常是 XLP-1 患儿死亡的间接原因。此外笔者还注意到, 在中国 XLP-1 病例中, 初诊时免疫学检测异常发生比例较高, 淋巴细胞亚群检测常表现为 CD3⁻CD19⁺B 细胞比例减少(11/27, 40.7%)、CD4/CD8⁺ 比例倒置(11/27, 40.7%)、CD3⁻CD16⁺CD56⁺ NK 细胞减少(11/27, 40.7%) 等, 而免疫球蛋白表达异常的发生率也较高(10/27, 37.0%)。

2.4 中国人 XLP-1 的遗传学特点 1992 年中国大陆地区首次报道了“性连锁淋巴组织增殖病”^[3], 随后在 2007 年建立了国内 SH2D1A 基因检测方法^[8]。在现有公开发表的 30 例中国 XLP-1 患儿中, 报道存在确切基因突变的共 27 例, 其中绝大部分为 SH2D1A 基因突变, 仅 3 例为 XIAP 基因突变^[2, 14-15]。在所有基因突变类型中, 最常见突变类型分别依次为剪接突变(7/27, 25.9%)、错义突变(6/27, 22.2%)、无义突变(6/27, 22.2%) 和缺失突变(5/27, 18.5%)。从基因突变区域看, SH2D1A 基因的 2 号外显子为中国人的 XLP-1 型基因突变的热点区域(12/27, 44.4%), 其次为 1 号外显子区域(9/27, 33%)。此外, 还有少部分家系还涉及 SH2D1A 基因 1 号内含子剪切位点区域突变^[12, 14]。

3 讨 论

本例患儿通过基因检测发现存在 SH2D1A 基因突变, 有 EBV 感染后典型的临床表现, 明确诊断为

XLP-1^[16]。同时该患儿有持续高热、肝脾肿大及淋巴结肿大、全血细胞减少、高铁蛋白血症、低纤维蛋白原血症, 骨髓检查可见噬血现象并排除其他恶性肿瘤性疾病, 其临床及实验室检查符合 HLH 的临床表现, 符合家族性 HLH 的诊断标准。本例患儿突出而致命的临床表现是持续恶化的凝血功能及严重的出血倾向, 反复成分输血、大剂量丙种球蛋白应用及及时的化疗均未能控制噬血进展, 是该病例特征性的表现, 也是本例患儿的直接死亡原因。本例患儿在治疗过程中体温持续高热不退, 早期继发噬血, 并出现致命性的颅内出血, 病情迅速进展, 诊断后很快死亡, 未能行造血干细胞移植。

XLP 是儿科罕见的 X 连锁遗传性疾病, 国外报道发病率在 1/100 万至 300 万, 据此估算, 我国 XLP 患儿总数应在 1 400~4 200 例, 而本文复习仅统计到 29 例报道, 这可能与以下几个因素有关: (1) XLP 临床表现多样、极继发并噬血、传染性单核细胞增多症, 临床工作中可能忽略了与原发因素的诊断, 从而易造成漏诊; (2) XLP 继发 HLH 患儿的疾病进展迅速、死亡率高, 限于当前基因测序技术的时限性, 没有足够的时间留给临床医师做出正确诊断; (3) 文献检索病例仅为公开发表数据, 不排除有确诊的病例未发表的情况。因此, 儿科医师应加强对该病的认识, 从而尽早做出诊断, 为进一步治疗赢得时间。

XLP 发病机制复杂, 涉及 T、B 细胞联合免疫缺陷^[17]。根据 XLP 患者基因及蛋白质改变类型分为 1 型(XLP-1) 及 2 型(XLP-2), XLP-1 的致病基因位于 X 染色体长臂(xq25), 命名为 SH2D1A^[18]。SH2D1A 基因突变约占所有 XLP 患儿总数的 83%~97%, 该基因序列含有 40 000 个碱基对, 编码 SAP 蛋白^[19]。在本研究统计的中国人 XLP-1 病例中, 检出 SH2D1A 基因突变者占 88.9%, 这与国外报道一致。在所有基因突变区域, 约半数的这个 XLP-1 患者检出 SH2D1A 基因的 2 号外显子突变, 该区域可能是中国人 XLP-1 型基因突变的热点区域, 但限于文献报道的病例数有限, 需要多中心大样本的临床数据进一步验证。本家系研究发现, 先证者的 XLP 致病基因 SH2D1A 存在 c.163C>T(Exon2) 突变位点突变, 为母亲遗传所致, 符合 XLP 典型遗传特征。

综上所述, XLP 的临床表现多样化, 早期缺乏特异性的临床体征与实验室检查指标, 易继发 EBV 感染相关 HLH, 死亡率极高, 造血干细胞移植是目前唯一可能的根治方法^[20]。中国人 XLP-1 患者既有该病的共性表现, 也有国人独特的临床及遗传表现。对于初诊时反复高热而原因不明的患儿, 尤其在免疫学检查异常或有可疑阳性家族史时, 儿科医师应该能够及时做出正确的诊断, 从而为进一步诊疗争取宝贵的时间。

参考文献

[1] YANG X, MIYAWAKI T, KANEGANE H. SAP and XI-

- AP deficiency in hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Int*, 2012, 54(4): 447-454.
- [2] JIN Y Y, ZHOU W, TIAN Z Q, et al. Variable clinical phenotypes of X-linked lymphoproliferative syndrome in China: Report of five cases with three novel mutations and review of the literature[J]. *Hum Immunol*, 2016, 77(8): 658-666.
- [3] 龚新顺, 胡坚, 王秀香, 等. 儿童性连锁淋巴组织增殖病二例报告[J]. *天津医药*, 1992, 34(7): 435-436.
- [4] 李文言, 陈金淑, 赵芹, 等. 以丙种球蛋白缺乏血症为突出表现的 X 连锁淋巴细胞异常增生症 1 型两家系研究[J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(5): 377-382.
- [5] 胡惠丽, 陈荷英, 胡冰, 等. X-连锁淋巴细胞异常增生症 4 例临床特点与基因突变分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2013, 28(21): 1629-1632.
- [6] 肖莉, 管贤敏, 孟岩, 等. X 连锁淋巴细胞异常增生症 1 型继发噬血细胞性淋巴组织细胞增生症合并回肠穿孔一例并文献复习[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(4): 290-293.
- [7] 杨曦, 王晶, 安云飞, 等. X-连锁淋巴细胞异常增生症一例及其家系基因和蛋白表达研究[J]. *中华儿科杂志*, 2011, 49(6): 416-420.
- [8] 朱德新, 杜江, 兰和魁, 等. X-连锁淋巴细胞异常增生症一个中国人家系的临床和基因研究[J]. *中华医学杂志*, 2007, 87(4): 244-248.
- [9] 朱德新, 常平, 封志纯. X-连锁淋巴细胞异常增生症两例[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2005, 22(1): 107.
- [10] 朱德新, 常平, 封志纯. X-连锁淋巴细胞异常增生症 2 例报告并文献复习[J]. *实用医学杂志*, 2005, 21(7): 717-719.
- [11] ZHANG J Y, CHEN S C, CHEN Y Y, et al. Targeted sequencing identifies a novel SH2D1A pathogenic variant in a Chinese family: Carrier screening and prenatal genetic testing[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0172173.
- [12] AN Y F, LUO X B, YANG X, et al. Clinical and molecular characteristics of Chinese patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(11): 2043-2047.
- [13] LIU J, TIAN W, WANG F, et al. Maternal onset de novo SH2D1A mutation and lymphocytic choriomeningitis virus infection in a patient with X linked lymphoproliferative disease type 1: a case report[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(5): 3291-3294.
- [14] SUN J, YING W, LIU D, et al. Clinical and genetic features of 5 Chinese patients with X-linked lymphoproliferative syndrome[J]. *Scand J Immunol*, 2013, 78(5): 463-467.
- [15] HUANG Z Z, XU J M, SHEN Y L, et al. Screening the PRF1, UNC13D, STX11, SH2D1A, XIAP, and ITK gene mutations in Chinese children with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 58(3): 410-414.
- [16] SEEMAYER T A, GROSS T G, EGELER R M, et al. X-linked lymphoproliferative disease; twenty-five years after the discovery[J]. *Pediatr Res*, 1995, 38(4): 471-478.
- [17] CANNONS J L, QI H, LU K T, et al. Optimal germinal center responses require a multistage T cell; B cell adhesion process involving integrins, SLAM-associated protein, and CD84[J]. *Immunity*, 2010, 32(2): 253-265.
- [18] ZHAO M, KANEGANE H, KOBAYASHI C, et al. Early and rapid detection of X-linked lymphoproliferative syndrome with SH2D1A mutations by flow cytometry[J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2011, 80(1): 8-13.
- [19] 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.
- [20] 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.

(收稿日期: 2018-01-11 修回日期: 2018-05-21)

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.22.036

Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌 PET/CT 显像及 CT 增强 2 例报道

杜昕, 萨日, 关锋, 侯森, 林承赫[△]

(吉林大学第一医院核医学科 130021)

[中图法分类号] R692

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2018)22-3002-03

Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾细胞癌(简称为 Xp11.2 易位性肾癌)是一种罕见的肾恶性肿瘤,其特征为肿瘤中染色体 Xp11.2 位点上 TFE3 基因发生断裂,并发生平衡易位,形成新的 TFE3 基因。WHO 于 2004 年将其正式列为独立的肾细胞癌亚型。此病总体发病率较低,约占儿童肾细胞癌的 33.3%,

成人肾癌少于 0.5%^[1-2]。其临床表现多为血尿、腹痛、腹部包块三联征,但没有具体特异性。单纯通过 HE 染色很容易与肾乳头状细胞癌相混淆,TFE3 基因的融合使得 TFE3 蛋白高表达,故免疫组织化学染色检查中 TFE3 阳性被认为是 Xp11.2 异位性肾癌的特征性标志物。该亚型肾癌的预后与其他的肾细胞癌有一定