

体会[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(8): 1462-1464.

[5] TAHER R, TAWFEEQ M. Single-port laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. Ann Saudi Med, 2011, 31(6): 655-656.

[6] WURM G, SCHNIZER M, FELLNER F. Cerebral cavernous malformations associated with venous anomalies: Surgical considerations[J]. Neurosurgery, 2005, 57(1): 42-58.

[7] 覃雅. 脾肿瘤临床外科诊疗经验: 附 61 例分析[D]. 南宁: 广西医科大学, 2016.

[8] 蒋林华, 俞敬, 宋世铎, 等. 脾脏血管肉瘤伴肝转移及多发骨转移一例[J]. 中华普通外科杂志, 2015, 30(7): 580.

[9] 李桂臣, 陈旭春, 成东华, 等. 原发性脾肿瘤的诊断与治疗[J]. 中国医科大学学报, 2013, 42(12): 1095-1098.

[10] WANG J, YU J C, KANG W M, et al. Laparoscopic partial splenectomy for giant hemangioma misdiagnosed as splenic cyst: A case report[J]. Chin Med Sci J, 2010, 25(3): 189-192.

[11] 齐峰, 戴朝六. 脾血管瘤的诊断及治疗进展[J/CD]. 中华普外科手术学杂志(电子版), 2021, 15(1): 114-116.

[12] 陆永文, 谢婷婷, 王成林. 脾脏肿瘤 CT、MRI 诊断[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2015, 13(4): 79-80.

[13] 沈冰奇, 陈琰, 王猛, 等. CT 鉴别诊断脾原发血管性肿瘤的研究[J/CD]. 中华普通外科学文献(电子版), 2019, 13(5): 402-404.

[14] 井勇, 付文荣, 李刚锋, 等. 脾脏血管性病变与淋巴瘤 CT 鉴别诊断[J]. 延安大学学报(医学科学版), 2021, 19(3): 92-95.

[15] CHOI S Y, KIM S H, JANG K M, et al. The value of contrast-enhanced dynamic and diffusion-weighted MR imaging for distinguishing benign and malignant splenic masses[J]. Br J Radiol, 2016, 89(1063): 20160054.

[16] SCHWARZE V, LINDNER F, MARSCHNER C, et al. Single-center study: The diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for assessing focal splenic lesions compared to CT and MRI[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2019, 73(1): 65-71.

[17] OLSON M C, ATWELL T D, HARMSSEN W S, et al. Safety and accuracy of percutaneous image-guided core biopsy of the spleen[J]. Am J Roentgenol, 2016, 206(3): 655-659.

[18] 林生荣, 肖卫东, 黄祯. 原发性脾脏肿瘤 58 例临床分析[J]. 广州医药, 2016, 47(1): 44-46.

[19] 曾建挺, 王春梅, 张艳林, 等. 完全腹腔镜下脾肿瘤切除术的临床体会[J]. 腹部外科, 2017, 30(1): 15-17.

[20] 黄权钰, 刘天祥. 原发性脾脏肿瘤的诊断与治疗[J]. 甘肃科技, 2022, 38(12): 109-111.

(收稿日期: 2023-03-31 修回日期: 2023-09-11)

• 案例分析 •

以贫血为首诊的儿童尼曼匹克病 A/B 型 1 例 临床分析并文献复习

孙 燕, 罗荣华[△], 王绪栋, 王兆辉, 常光妮, 高婷婷, 孙俊霞, 刘亚蒙
(青岛大学附属泰安市中心医院血液病诊疗中心儿童血液科, 山东 泰安 271000)

[摘 要] 为提高临床医生对以贫血为首诊的儿童尼曼匹克病 A/B 型的认识。该文对该院收治的 1 例尼曼匹克病 A/B 型患儿的临床资料进行了分析并复习相关文献。1 岁零 2 个月女童, 因发现面色苍白 2 周入院, 临床表现为贫血、消瘦、肝大、脾大、生长发育迟滞, 双肺间质性改变、骨髓可见尼曼匹克细胞, 基因分析存在 SMPD1 复合杂合突变, 分别来自父母。该患儿家长放弃治疗。尼曼匹克病临床表现复杂多变, 对不明原因的血细胞变化及肝脾大者, 需警惕该病。基因监测可明确诊断。目前无特殊治疗。

[关键词] 尼曼匹克病; SMPD1; 基因; 突变; 病例报告

DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-5519. 2023. 23. 040 **中图法分类号:** R4; R72

文章编号: 1009-5519(2023)23-4137-04 **文献标识码:** B

尼曼匹克病(NPD)也被称为鞘磷脂胆固醇酯沉积症, 是一种罕见的常染色体隐性遗传、多系统受累

[△] 通信作者, E-mail: rh6312@163. com。

的疾病,属先天性糖脂代谢性疾病。NPD 的特点是脂类过量,主要是鞘磷脂或胆固醇累积于患者的重要器官如肺部、骨髓、肝脾甚至颅脑等,引起肺功能不全、血细胞减少、脾大、中枢神经损伤等不同的临床表现。亚洲人发病率低,在中国少见,国内目前无相关的数据,国外的数据示 A/B 型合并发病率在 0.5/10 万~1.0/10 万^[1],在犹太人、法裔及西班牙裔中多见,30%具有家族史。有文献报道称同时伴脾大和泡沫细胞更易被诊断为 NPD^[2]。

1 临床资料

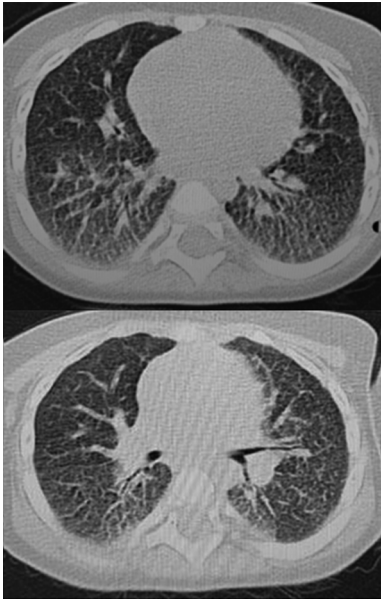
1.1 病例介绍 1 岁零 2 个月女童,因发现面色苍白 2 周于 2022 年 6 月入院。伴咳嗽及纳差,无发热,间断呕吐,伴腹泻。患儿 4 月龄时曾因发热就诊于当地医院,治愈出院。患儿系 G2P2,足月顺产,出生体重 3 000 g,无窒息、缺氧及抢救病史,约 6 个月会坐,至今不会行走及说话。父母体健,母亲孕期正常,有一姐姐,5 岁,体健,无与患者类似疾病。无遗传病史及传染病史。入院查体:体温 36.2℃,脉搏 112 次/分,呼吸频率 30 次/分,血压 90/53 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。神志清,精神尚可,发育不良,营养不良,消瘦体型,贫血貌,毛发稀黄,前囟未闭,张力可,咽充血,双肺呼吸音粗,可闻及湿啰音,心音无异常,腹部膨隆明显,肝大,约肋下 11 cm,剑突下 7 cm,质地硬,表面光滑,边缘钝,无压痛,可触及脾脏,甲乙线 11 cm,甲丙线 12 cm,丁戊线 2 cm(图 1),质韧,肢体无畸形,肌力及肌张力正常,神经系统查体阴性。

1.2 辅助检查 血常规:白细胞 $7.82 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,中性粒细胞 $2.52 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,红细胞 $3.77 \times 10^{12} \text{ L}^{-1}$,血红蛋白 91 g/L,血小板计数 $180 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,4%异型淋巴细胞。血生化:谷丙转氨酶 84.4 U/L,谷草转氨酶 197.3 U/L,谷氨酰转肽酶 161 U/L,总胆红素 10 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素 8.3 $\mu\text{mol/L}$,总蛋白 65.6 g/L,白蛋白 44.2 g/L,总胆汁酸 26.9 $\mu\text{mol/L}$, β_2 微球蛋白 3.59 mg/L,总胆固醇 6.44 mmol/L,甘油三酯 3.73 mmol/L,高密度脂蛋白 1.23 mmol/L,低密度脂蛋白 4.53 mmol/L,极低密度脂蛋白 1.7 mmol/L。胸部 CT:双肺通气不良,双侧胸膜增厚,双肺下叶间质性改变(图 2)。腹部 CT:肝大,脾大,胰腺显示不清,腹腔结构显示不清。心电图:正常。肝胆胰脾肾彩色多普勒超声:肝脏体积增大饱满,肝右叶最大斜径 9.9 cm,实质回声匀致。脾后约 3.5 cm,长径约 13.4 cm,实质回声匀致。心脏彩色多普勒超声:先天性心脏病,房间隔缺损(继发孔型)。骨髓细胞学检查:骨髓增生活跃,见较多异常细胞。细胞呈散在或堆积状分布,胞体较大,呈圆形,胞浆丰富,含较多空泡,颗粒少见,胞核偏位,核染色质深染聚集状,考虑为尼曼匹克细胞(图 3)。



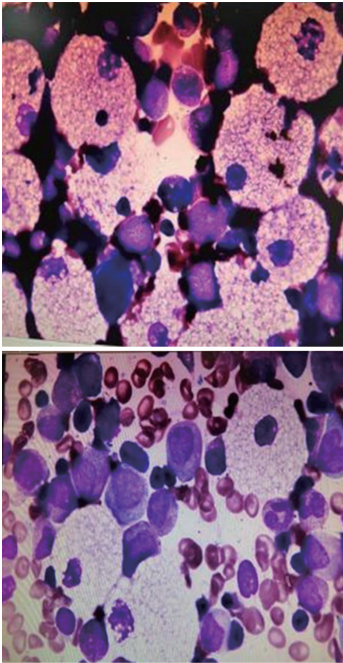
注:肝脾肿大。

图 1 患儿胸部实图



注:肺部间质性病变。

图 2 胸部 CT 图



注:骨髓可见较多尼曼匹克细胞。

图 3 病理图(瑞士-吉姆萨染色,1 000×)

1.3 基因监测结果 通过家系基因验证,突变来自

于其父母,其同胞姐姐无突变。具体基因检测结果见表 1。

表 1 基因监测结果

基因	染色体位置	转录本外显子	核苷酸氨基酸	纯合/杂合	健康人频率	预测	ACMG 致病性分析	疾病/表型 (遗传方式)
SMPD1	chr11:6415434	NM-000543:exon6	c. 1493G > A (p. R498H)	het	0.0000119	D	Pathagenic	1. NPD-B 型(AR) 2. NPD-A 型(AR)
SMPD1	chr11:6412919-6412920	NM-000543:exon2	c. 625delC (p. L209Cfs * 48)	het	—	—	Pathagenic	1. NPD-B 型(AR) 2. NPD-A 型(AR)

1.4 随访 该患儿家长放弃治疗出院。电话随访得知患儿目前脾进行性增大,发育倒退,目前不能独坐。

2 讨论

NPD 根据不同的临床表现及不同的致病基因可分为 A、B、C 3 型,其中 A 型和 B 型均由编码酸性鞘磷脂酶(ASM)的 SMPD1 基因突变导致,C 型则因 NPC1 或 NPC2 基因突变导致。ASM 由 11 号染色体(11p15. 1-11p15. 4)上的 SMPD1 基因编码,该基因突变导致 ASM 活性缺乏或降低,致使鞘磷脂在细胞内异常聚积,从而引起一系列的临床表现。NPD-A 型又称急性神经型或婴儿型,占 NPD 的 85%左右,起病较早,一般在出生后 3~6 个月,常累及中枢神经系统,表现为进行性神经系统退行性病变、生长发育迟缓、智力发育倒退、肝脾大等,伴反复呕吐、腹泻、厌食、体重不增等,最终为恶液质状态,多在 3 岁前因感染死亡;NPD-B 型又称内脏型,进展相对缓慢,临床主要表现为肝脾大、外周血常规一系或多系的降低,血脂异常及间质性肺病。该患儿发病早,有肝脾大、神经系统退行性变、贫血、血脂异常、间质性肺病与报道相符,结合基因监测,终诊断为 NPD-A/B 型。有研究表明,鞘脂是与年龄有关的神经退行性疾病发病的重要调节剂^[3],因此 NPD 患者曾被报道出现帕金森病症状^[4],且与帕金森病的早期发病有关^[5]。总体而言,神经系统受累越早,病情进展越快,预后越差^[6]。文献指出几乎所有肝肿大的 NPD 患者都存在不同程度的肝纤维化,肝功能障碍和肝纤维化的程度可能是决定 NPD-A/B 型患者预后的重要并发症^[7],该患儿存在肝功能异常,家长拒绝行肝脏病理检查,推测可能也存在不同程度的肝纤维化。有文献报道,通过基因测序可检测到约 95%以上的 SMPD1 基因致病变异^[8]。

NPD 目前无特效治疗,主要为对症支持治疗^[9],以提高呼吸功能、改善肝功能、抑制脾大及降低严重并发症为最终目的。如脾功能亢进时行脾切除术,口服抗氧化剂如维生素 C 等减少自由基的产生、口服抗胆碱能药物改善肌张力障碍和肢体不自动抖动等,但尚缺乏大样本的证据支持^[6]。此外,还可以尝试移

植、酶替代及基因疗法等。肝移植、肺叶移植均可以改善脏器受累情况,但对中枢神经系统作用有限^[10-12],且未有明确的临床适应证,远期疗效亦未可知^[13-14]。异基因造血干细胞移植可有效提高 NPD 患者体内 ASM 酶的浓度,降低内脏如肝脾、肺部的进展和早期死亡,可使肝脾大完全恢复或部分恢复、能明显改善肺脏疾病^[15-16],但仅能起到延迟中枢损伤发病的作用,且异基因造血干细胞移植风险大、花费大,无法根治中枢神经损害,具体移植适应证及移植时机目前未明,多个文献建议在未出现中枢损害前进行干细胞移植^[15-16],目前主要治疗 NPD-A/B 型,也有少量治疗 NPD-C 型的报道。基因疗法、酶替代疗法为尝试的方向。ASM 酶替代疗法(称为 olipudase alfa)在动物实验中显示有效地提高了 ASM 酶的活性,有望治疗 NPD-A/B 型^[16],但在成人及儿童患者中目前正在进行Ⅱ/Ⅲ期、Ⅱ期临床试验,但也存在其局限性,如酶为蛋白制剂,可发生超敏反应;长期应用可产生抗体影响疗效;酶制剂价格昂贵;且酶不能通过血脑屏障,不能纠正中枢神经系统损害等限制了酶替代治疗的发展。该病为单基因突变,理论上可通过基因编辑修复突变的基因,此为一个根本的治疗方法。HUGHES 等^[17]在动物实验中经基因治疗载体使动物过表达和释放人的 ASM,但效果不能持久,约 24 周后,血中的 ASM 活性急剧下降,是该项应用面临的最重要问题之一。

综上所述,NPD 临床表现隐匿,且复杂多变,容易漏诊及误诊。对临床上血常规异常、不明原因的肝脾大、肺部有病变的患儿应警惕 NPD 的可能,积极完善酶学及相关基因监测,有助于早期诊断。该病预防很重要,对存在家族史者,加强遗传咨询和相关产前检查,减少该类患儿的出生。

参考文献

[1] SCHUCHMAN E H, DESNICK R J. Types A and B Niemann-Pick disease [J]. Mol Genet Metab, 2017, 120(1/2): 27-33.

[2] VOINEA C, GONZALEZ R E, BEIGELMAN-

AUBRY C, et al. Hepatosplenomegaly, pneumopathy, bone changes and frontotemporal dementia; Niemann-Pick type B and SQSTM1-associated Paget's disease in the same individual[J]. Bone Miner Metab, 2019, 37(2): 378-383.

[3] PARK M H, JIN H K, BAE J S. Potential therapeutic target for aging and age-related neurodegenerative diseases; The role of acid sphingomyelinase[J]. Exp Mol Med, 2020, 52(3): 380-389.

[4] BLUMENREICH S, BARAV O B, JENKINS B J, et al. Lysosomal storage disorders shed light on lysosomal dysfunction in Parkinson's disease[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(14): 4966.

[5] ALCALAY R N, MALLETT V, VANDERPERRE B, et al. SMPD1 mutations, activity, and α -synuclein accumulation in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2019, 34(4): 526-535.

[6] 刁倩, 黄延凤. 匹克病的研究进展[J]. 儿科药学杂志, 2022, 28(7): 57-60.

[7] 覃莹莹, 单庆文. 4 例 B 型儿童尼曼-匹克病的临床特点分析及文献复习[J]. 右江医学, 2021, 49(10): 783-786.

[8] GHELDOLF A, SENECA S, STOUFFS K, et al. Clinical implementation of gene panel testing for lysosomal storage diseases[J]. Mol Genet Genomic Med, 2019, 7(2): e00527.

[9] 于瑞, 叶海丹. 1 例 B 型尼曼匹克病再次肝移植反复高钾原因分析并文献复习[J]. 全科护理, 2022, 20(20): 2873-2875.

[10] 唐湘凤. 尼曼-匹克病诊治进展[J]. 传染病信息, 2019, 32(2): 154-157.

[11] LIU Y, LOU Y, XIA L, et al. The effect of liver transplantation in children with Niemann-Pick disease type B[J]. Liver Transpl, 2019, 25(8): 1233-1240.

[12] MANNEM H, KILBOURNE S, WEDER M. Lung transplantation in a patient with Niemann-Pick disease[J]. Heart Lung Transplant, 2019, 38(1): 100-101.

[13] 陈姣, 刘小梅, 肖娟, 等. 异基因造血干细胞移植治疗尼曼匹克病 B 型 1 例[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2021, 26(1): 48-50.

[14] 付滕, 杨香会, 王彦丽. B 型尼曼-匹克病伴海蓝组织细胞增多症 1 例[J]. 中国优生与遗传杂志, 2022, 30(1): 122-124.

[15] QUARELLO P, SPADA M, PONA F, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Niemann-Pick disease type B monitored by chitotriosidase activity[J]. Pediatr Blood Cancer, 2018, 65(2): e26811.

[16] MERCATI O, PICHARD S, MARIE OUACHEE M, et al. Limited benefits of presymptomatic cord blood transplantation in neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) intermediate type[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2017, 21(6): 907-911.

[17] HUGHES M P, SMITH D A, MORRIS L, et al. AAV9 intra cerebroventricular gene therapy improves lifespan, locomotor function and pathology in a mouse model of Niemann-Pick type C1 disease[J]. Hum Mol Genet, 2018, 27(17): 3079-3098.

(收稿日期: 2023-02-25 修回日期: 2023-08-28)

(上接第 4134 页)

康委员会. 国家卫生健康委关于印发《三级医院评审标准(2022 年版)》及其实施细则的通知[EB/OL]. (2022-12-06)[2023-01-08]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2022-12/18/content_5732583.htm.

[12] 马谢民. 三级公立医院绩效考核指标中医疗质量指标及相关问题探讨[J]. 中国医院管理, 2022, 42(4): 49-52.

[13] 许轲, 杨剑, 金晶. 肿瘤专科医院床位利用效率及合理配置研究[J]. 中国卫生统计, 2020, 37(4): 580-582.

[14] SIAMISANG K, MOKUTE K, MHALADI B B, et al. Waiting times and length of stay of trauma patients in a botswana referral hospital emergency department[J]. 急诊医学(英文), 2022, 10(1): 54-65.

[15] 赵萍, 徐和甜, 田志远, 等. DRGs 在医疗质量管理中的运用探讨[J]. 中文科技期刊数据库(引文版)医药卫生, 2022(12): 96-98.

(收稿日期: 2023-03-11 修回日期: 2023-08-02)