

- consensus classification of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma[J]. Virchows Arch, 2023, 482(1): 11-26.
- [2] 梁利杰, 房佰俊, 曹伟杰, 等. 泊沙康唑预防血液病患者侵袭性真菌感染的效果及影响因素[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2024, 38(5): 523-528.
- [3] SUN Y, HUANG H, CHEN J, et al. Invasive fungal infection in patients receiving chemotherapy for hematological malignancy: A multicenter, prospective, observational study in China[J]. Tumour Biol, 2015, 36(2): 757.
- [4] 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第五次修订版)[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(6): 453-459.
- [5] 谢华波, 黎启利, 汪平帮. 104 例急性白血病化疗合并真菌感染的病原学特点及预防[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(18): 2221.
- [6] 董洪婧, 俞媛媛. 急性白血病化疗后侵袭性真菌感染的流行病学调查[J]. 中国实用医刊, 2018, 45(16): 54.
- [7] 胡爱玲, 郑美春, 李伟娟. 现代伤口与肠造口临床护理实践[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2010: 51.
- [8] 周钊, 张先庚, 王红艳, 等. 中国护士疼痛管理知识和态度的系统评价与荟萃分析[J]. 护理实践与研究, 2024, 21(8): 1212-1219.
- [9] 谭哲伦, 孙志坚, 郭小微, 等. 下肢骨折患者围手术期多模式镇痛效果的影响因素分析[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2023, 16(12): 1100-1104.
- [10] 蔡凌霞, 金爱云, 俞芳. 急性白血病难愈皮肤感染创口 1 例的原因及分析[J]. 护理与健康, 2016, 15(9): 910-912.
- [11] SONOWAL R, GUPTA V. Nutritional status in children with acute lymphoblastic leukemia, and its correlation with severe infection[J]. Indian J Cancer, 2021, 58(2): 190-194.
- [12] HUANG S F, YING-JUNG W A, SHIN-JUNG L S, et al. COVID-19 associated mold infections: Review of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis and mucormycosis[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2023, 56(3): 442-454.
- [13] 王珍香, 王利娜, 凌晓明, 等. 早期胃癌术后伤口皮肤感染偶发分枝杆菌患者 1 例治疗[J]. 现代医药卫生, 2024, 40(11): 1978-1980.
- [14] 李东梅. 系统护理干预对急性淋巴细胞白血病患者情绪、生命质量和睡眠质量的影响[J]. 临床研究, 2023, 31(5): 185-188.
- [15] 季晓红, 郭琳瑶, 房晓杰, 等. 基于 King 达标理论的培训方案对临床护士叙事能力及人文关怀能力的影响[J]. 循证护理, 2024, 10(15): 2846-2850.

(收稿日期: 2024-05-30 修回日期: 2024-09-30)

7

• 案例分析 •

ADNP 基因变异导致 Helsmoortel-van der Aa 综合征 1 例文献复习

崔冰洁¹, 尤玉慧², 刘文晶², 李 沿¹, 袁兆红^{2△}

(1. 济宁医学院临床医学院, 山东 济宁 272067; 2. 济宁医学院附属医院儿童保健康复科, 山东 济宁 272029)

[摘要] Helsmoortel-Van der Aa 综合征(HVDAS), 是一种罕见的神经发育障碍疾病, 主要由功能活性神经保护蛋白(ADNP)基因突变引起。该文回顾性分析了就诊于济宁医学院附属医院的 1 例 HVDAS 患儿, 系 1 岁 3 个月男性幼儿, 其存在运动、语言、智力发育障碍及孤独症样刻板行为, 有行为问题, 外貌畸形, 视力异常, 反复呼吸道感染等临床表现, 基因检测发现患儿携带 ADNP 基因杂合突变 c. 2157C>A(p. Tyr719Ter), 其父母均未携带该突变。因此, 提示临床工作者要加强对该疾病的认识, 做到早发现、早治疗, 以积极干预, 从而提高患儿的生活质量。

[关键词] ADNP 基因; Helsmoortel-Van der Aa 综合征; 突变; 全外显子测序

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2025.02.063

中图法分类号: R748

文章编号: 1009-5519(2025)02-0571-04

文献标识码: B

Helsmoortel-Van der Aa 综合征(HVDAS), 是由 ADNP 基因(MIM 611386)变异引起的一种神经发育障碍疾病, 多为常染色体显性遗传(AD), 其临床表现为智力障碍(ID)、运动发育迟缓(motor delay)、孤独症谱系障碍(ASD)、肌张力低下、语言发育迟缓及

其他不同特征, 如先天性心脏缺陷、面部畸形、泌尿生殖系统异常、视觉困难、胃肠道和行为问题等^[1]。

此病最早由 HELSMOORTEL 等^[2]于 2014 年报道, HVDAS 的患病率为(1~2)/100 000 例, 占 ASD 病例的 0.17%^[3], 这使 ADNP 成为孤独症相关常见

基因之一。目前,全球有 200 多例 HVDAS 儿童被确诊,国内已有 7 例报道。现回顾性分析济宁医学院附属医院确诊的 ADNP 基因变异导致 Helsmoortel-van der Aa 综合征 1 例,并对其临床特点进行总结且复习相关文献,以增进临床工作者对该病的认识。

1 临床资料

1.1 一般资料 患儿,男,年龄 1 岁 3 个月,父母非近亲结婚,无家族性遗传病。患儿系第 3 胎第 2 产,孕母诊断“妊娠糖尿病”,饮食控制,孕期行 NT 超声提示 NT 0.25 cm,为第 100 百分位,且孕期产检提示胎儿延髓池增宽。孕周 38⁺₅ 行剖宫产术,Apgar 评分 1、5、10 min 均为 10 分,羊水、胎盘无异常,脐带绕颈 1 周。新生儿疾病筛查无异常。患儿自幼发育落后于同龄儿,9 月龄会坐,至今不会爬、沿物走,不识名字,会发 baba、mama 音,目前于济宁医学院附属医院进行康复训练中。

1.2 体格检查 身长 86.0 cm(>P97),体重 13.5 kg(>P97),头围 49.0 cm(P90~P97),眼神有对视,呼名反应欠佳。呼吸平稳。皮肤白,毛发黄,发际线高,眼距宽,上唇薄,人中宽。乳牙 16 颗。双手通贯掌。双肺呼吸音清。心律齐,心音有力。腹软,不胀。左侧阴囊偏大,透光试验阳性。肌张力偏低。独坐,不会四爬,不会独站、独走,不会用手势表达“再见”等。情绪控制欠佳,好高声叫、拍打手、拍打物体,嘴巴好吹气。

1.3 辅助检查

1.3.1 一般检查 甲功三项:游离三碘甲状原氨酸(FT3) 6.78 pmol/L,游离四碘甲状原氨酸(FT4) 15.30 pmol/L,促甲状腺激素(TSH) 0.79 mIU/L;血浆氨 38.4 umol/L,乳酸 2.1 mmol/L;肝功能:心肌酶谱,钾、钠、氯、二氧化碳结合力;肾功能:血同型半胱氨酸;丙氨酸氨基转移酶 14.5 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶 32 U/L,总胆红素 3.5 μmol/L,肌酸激酶 99 U/L,乳酸脱氢酶 284 U/L,α-羟丁酸脱氢酶 235 U/L,尿酸 119 μmol/L,碳酸氢盐 19.9 mmol/L,同型半胱氨酸 4.8 μmol/L。血尿代谢筛查无异常。颅脑磁共振成像(MRI)提示双侧额颞部脑外间隙增宽,脑室、脑池略增宽。听力检查无异常。视力筛查提示近视、散光、斜视。儿心量表发育商(DQ):44.1。

1.3.2 基因检测 在征得患儿父母同意后,采集血液标本行全外显子组基因检测,患儿、患儿父亲、患儿母亲均采用高通量测序技术进行全外显子组分析,基因检测结果:发现 ADNP 基因第 5 个外显子上有 1 个杂合突变[c. 2157C>A(p. Tyr719Ter)],导致第 719 号氨基酸由酪氨酸变为终止子(p. Tyr719Ter)。患儿父亲、母亲该位点无变异。

根据 2015 年 ACMG 遗传变异信息详细解读如

下:c. 2157C>A(exon5,NM_015339.5),导致氨基酸改变 p. Tyr719Ter,为无义突变。根据 ACMG 指南,该变异初步判定为致病性变异,证据包括 PVS1(该变异为无义突变)+PS4(文献数据库已有该位点病例报道,变异标签为致病突变 DM)+PM2_Supporting(在正常人群数据库中未见报道)+PS2_Supporting(变异为自发突变)。

2 讨论

Helsmoortel-Van der Aa 综合征是一种神经发育障碍疾病,其特征为智力发育受损/运动迟缓、孤独症谱系障碍、面部畸形、肌张力低、先天性心脏病、视觉困难和胃肠道问题。面部畸形主要包括前额突出、高发际线、下睑裂、眼睑畸形、腭裂、宽鼻桥、薄上唇和平人中等^[4];先天性心脏病主要表现为房间隔缺损、动脉导管未闭、室间隔缺损、二尖瓣脱垂、卵圆孔未闭、房间隔缺损等;视觉困难包括远视、斜视、先天性视力损伤、散光、近视、先天性视力缺如等;胃肠道问题主要包括胃食管反流、便秘、喂养困难、呕吐、肥胖、吞咽困难等^[5]。国内最新研究指出,截至 2022 年 9 月,国内外所有 HVDAS 患儿平均年龄 6.3 岁,男女比例为 3:2^[6]。HVDAS 由 ADNP 基因突变引起,因此又称 ADNP 综合征。

ADNP 最早在 1999 年报道,是由神经胶质细胞分泌一种功能活性依赖神经保护蛋白,其可以调节血管活性肠肽的活性,并且在调控参与器官发育和神经发育的基因过程中起到重要作用^[7]。ADNP 蛋白包括锌指结构域、短八肽序 NAP 结构域(NAPVSIPQ)、核定位信号结构域和 DNA 结合同源盒结构域^[1]。ADNP 基因位于 20 号染色体的 q13.13 带上,包含 5 个外显子和 4 个内含子,造成 HVDAS 的突变均为最后一个外显子 C-末端部分的杂合移码或无义变异^[2],热点变异包括 p. Tyr719*、p. Asn832Lysfs* 81 及 p. Arg730* 等^[1]。PINHASOV 等^[8]研究表明,ADNP 基因敲除的小鼠在胚胎神经管闭合时期即死亡;ADNP 是大脑形成的关键,是正常认知功能的培养过程中必不可少的一部分。

患有 HVDAS 的患儿通常具有共同的神经系统症状和临床特点,如 ASD 相关症状、智力障碍、畸形颅面特征等,赵岫等^[9]研究指出,携带 ADNP 基因热点变异者的表型差异并不明显。但在不同个体间临床表现仍具有特异性。在 ADNP 基因中,p. Tyr719* 突变的个体比其他突变的个体行走时间更晚,并且具有更高的疼痛阈值^[1]。但目前并无充分的证据表明患者的基因型与临床表现之间存在一一对应的关系,还需继续收集临床资料,并进行进一步研究证实。

HVDAS 的诊断依据是患者的临床特征以及分子生物学检测确定的 ADNP 基因致病性突变。除基

因检测外,有研究发现了 HVDAS 部分特有的临床表现能够与其他疾病进行鉴别。GOZES 等^[10]研究结果显示,81% 的 ADNP 基因变异患儿出现了乳牙萌出过早,多在 1 岁内乳牙全部萌出,在其他综合征中并无此种表现,其团队认为乳牙萌发早可作为一种独特的早期诊断证据。2018 年 PASCOLINI 等^[11]提出,眼睑下垂表型在 HVDAS 患者中具有特异性,尤其对于尚未出现典型临床特征的患者来说,该表型可以帮助医生早期鉴别本病。此研究还发现,HVDAS 患儿喜欢与成年人互动的特点,这在典型的 ASD 患者中罕见,但在 HVDAS 患者中常见。SIPER 等^[12]对 22 例 ADNP 综合征患者进行全面的临床评估,所有受试者均出现感觉反应性症状(对感觉输入的高或低反应性或环境感觉方面的异常兴趣)。因此,提高对 HVDAS 患者感觉症状的识别和认识可以为患者及家属提供早期干预并改善生活质量。

本例患儿有 HVDAS 共同的临床表现,随着年龄的增长,存在运动、语言和智力发育迟缓,并伴有孤独症样刻板行为(表现为好高声叫、拍打手、拍打物体,嘴巴好吹气)等。同时患儿具有皮肤白,毛发黄,发际线高,眼距宽,上唇薄,人中宽等典型外貌特征。此外,颅脑 MRI 提示双侧额颞部脑外间隙增宽,脑室、脑池略增宽,存在左侧鞘膜积液。视力筛查提示近视、散光、斜视,支持存在视力障碍。全外显子基因检测提示,ADNP 基因存在新生致病性突变,HVDAS 诊断成立。

HVDAS 目前并无统一的治疗方案,主要以康复训练为主,包括行为观察与矫正治疗、感觉统合治疗和言语与认知训练等^[13],多数患者预后较差。治疗旨在培养其日后的生活自理能力,使其拥有基本的社会技能,从而提高患者的生活质量,能够融入社会生活。BREEN 等^[14]研究表明,对于 HVDAS 儿童来说,行为症状在使用利培酮等抗精神病药物或兴奋剂药物可以得到改善甚至缓解。2006 年美国食品药品监督管理局(FDA)批准利培酮用于治疗 5~16 岁孤独症儿童攻击、故意自伤及发脾气等症状,目前该药在临床上已被广泛应用。另外,一种名为 NAP(NAPV-SIPQ)的八肽是 ADNP 的活性片段,已被证明在体外和体内具有广泛的神经保护作用^[15],在 HVDAS 小鼠模型中,NAP 或其衍生物的体内给药已被证明可以改善突触和行为缺陷问题^[16-19]。最新研究表明,小剂量氯胺酮可通过诱导 ADNP 的表达起到神经保护的作用,从而改善患儿的异常行为^[20]。但该研究样本量小且缺乏安慰剂对照组,结果难以外推到更广泛的 HVDAS 患者。

综上所述,HVDAS 患者表型异质性较大,即使基因型相同的患儿表型也存在差异,且多数在儿童期

发病,无法通过临床特征进行确诊。因此,遇到临床上患有孤独症谱系障碍共患智力障碍,并伴有特殊面容合并多器官功能损害的患者,应考虑到此病,可采用基因检测协助诊断。

参考文献

- [1] VAN DIJCK A, VULTO-VAN S A, CAPPUYNS E, et al. Clinical presentation of a complex neurodevelopmental disorder caused by mutations in ADNP[J]. *Biol Psychiatry*, 2019, 85(4): 287-297.
- [2] HELSMOORTELT C, VULTO-VAN S A, COE B P, et al. A SWI/SNF-related autism syndrome caused by de novo mutations in ADNP[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(4): 380-384.
- [3] VANDEWEYER G, HELSMOORTELT C, VAN DIJCK A, et al. The transcriptional regulator ADNP links the BAF (SWI/SNF) complexes with autism[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2014, 166C(3): 315-326.
- [4] KRAJEWSKA-WALASEK M, JURKIEWICZ D, PIEKU-TOWSKA-ABRAMCZUK D, et al. Additional data on the clinical phenotype of Helsmoortel-Van der Aa syndrome associated with a novel truncating mutation in ADNP gene[J]. *Am J Med Genet A*, 2016, 170(6): 1647-1650.
- [5] 沈暉, 陈伟, 卢娟, 等. 一例 Helsmoortel-Van der Aa 综合征患儿的临床特征与 ADNP 基因变异分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2022, 39(9): 1001-1004.
- [6] 李宇, 陈启慧, 吴若豪, 等. Helsmoortel-Van der Aa 综合征的临床诊断和文献复习[J]. *温州医科大学学报*, 2023, 53(10): 834-838.
- [7] GOZES I, BASSAN M, ZAMOSTIANO R, et al. A novel signaling molecule for neuropeptide action: Activity-dependent neuroprotective protein[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1999, 897: 125-135.
- [8] PINHASOV A, MANDEL S, TORCHINSKY A, et al. Activity-dependent neuroprotective protein: A novel gene essential for brain formation[J]. *Brain Res Dev Brain Res*, 2003, 144(1): 83-90.
- [9] 赵岫, 苏喆, 许仲炜, 等. ADNP 基因热点变异致 Helsmoortel-Van der Aa 综合征患儿 1 例的分析及文献回顾[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2023, 40(11): 1382-1386.
- [10] GOZES I, VAN DIJCK A, HACOEN-KLEIMAN G, et al. Premature primary tooth eruption in cognitive/motor-delayed ADNP-mutated children[J]. *Transl Psychiatry*, 2017, 7(2): e1043.
- [11] PASCOLINI G, AGOLINI E, MAJORE S, et al. Helsmoortel-Van der Aa Syndrome as emerging clinical diagnosis in intellectually disabled children with autistic traits and ocular involvement[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2018, 22(3): 552-557.
- [12] SIPER P M, LAYTON C, LEVY T, et al. Sensory reactivity symptoms are a core feature of ADNP syndrome irrespective of autism diagnosis[J]. *Genes (Basel)*, 2021,

12(3):123-135.

[13] 李辉,潘黎明,戚锋锋. ADNP 基因变异导致 Helsmoortel-van der Aa 综合征 1 例[J]. 中国优生与遗传杂志, 2021,29(8):1133-1136.

[14] BREEN M S, GARG P, TANG L, et al. Episignatures stratifying helsmoortel-Van Der Aa syndrome show modest correlation with phenotype[J]. Am J Hum Genet, 2020,107(3):555-563.

[15] MAGEN I, GOZES I. Microtubule-stabilizing peptides and small molecules protecting axonal transport and brain function: focus on davunetide (NAP) [J]. Neuropeptides, 2013,47(6):489-495.

[16] VULIH-SHULTZMAN I, PINHASOV A, MANDEL S, et al. Activity-dependent neuroprotective protein snippet NAP reduces tau hyperphosphorylation and enhances learning in a novel transgenic mouse model[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2007,323(2):438-449.

[17] AMRAM N, HACOHEIN-KLEIMAN G, SRAGOVICH S, et al. Sexual divergence in microtubule function: The

novel intranasal microtubule targeting SKIP normalizes axonal transport and enhances memory[J]. Mol Psychiatry, 2016,21(10):1467-1476.

[18] HACOHEIN-KLEIMAN G, SRAGOVICH S, KARMON G, et al. Activity-dependent neuroprotective protein deficiency models synaptic and developmental phenotypes of autism-like syndrome[J]. J Clin Invest, 2018,128(11):4956-4969.

[19] SRAGOVICH S, MALISHKEVICH A, PIONTKIEWITZ Y, et al. The autism/neuroprotection-linked ADNP/NAP regulate the excitatory glutamatergic synapse[J]. Transl Psychiatry, 2019,9(1):2.

[20] KOLEVZON A, LEVY T, BARKLEY S, et al. An open-label study evaluating the safety, behavioral, and electrophysiological outcomes of low-dose ketamine in children with ADNP syndrome [J]. HGG Adv, 2022, 3(4):100138.

(收稿日期:2024-07-11 修回日期:2024-10-15)

• 案例分析 •

灸药结合辅助治疗结核性多浆膜腔积液 1 例

黄 晋,潘静洁,刘堂营,黎仁彬

(广州市胸科医院/广州市结核病防治所中医科,广东 广州 510095)

[摘 要] 目前,结核性多浆膜腔积液治疗上仍以正规抗结核治疗为主,视情况或辅助以抗炎药物。灸药结合是祖国医学重要的治疗手段,该文报道了运用艾灸和中药配合规律抗结核治疗 1 例结核性多浆膜腔积液患者的治疗过程,体现了中医辨证论治、扶正固本的诊疗原则,为临床治疗结核性多浆膜腔积液提供了宝贵的临床经验。

[关键词] 结核性多浆膜腔积液; 中药; 艾灸; 病案报道

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.02.064

文章编号:1009-5519(2025)02-0574-03

中图法分类号:R521

文献标识码:B

在世界卫生组织发布的《2023 年全球结核病报告概况》中^[1],结核病仍是全球第二大传染病杀手,我国结核病发病率在全球 30 个结核病高负担国家中排行第三^[2]。结核性多浆膜腔积液是肺外结核的一种严重形式,表现为患者胸腔、腹腔和(或)心包中 2 个部位以上同时存在积液^[3]。目前,结核性多浆膜腔积液治疗上仍以正规抗结核治疗为主,视情况或辅助以抗炎药物^[4]。结核性多浆膜腔积液病情严重程度不等,预后不一,部分患者经正规治疗后仍出现浆膜增厚、积液反复、缩窄性心包炎、肠穿孔等严重并发症,而且结核性多浆膜腔积液病程较长,在漫长的治疗过程中,患者常伴随出现各种不同临床症状,以上种种均给临床工作带来了许多困难与挑战。结核性多浆膜腔积液的病机与肺癆病相似,祖国医学治疗癆病历史悠久,经验丰富。针灸和中药是传统医学最重要的方法,本文将介绍 1 例应用针药治疗结核性多浆膜腔积

液的治疗过程,为临床治疗提供参考。

1 临床资料

患者,男,64 岁,因“咳嗽、咳痰 3 个月余,发热 1 个月”于 2023 年 5 月 16 日就诊于本院。患者 3 个月前无明显诱因下出现咳嗽,咯少量白痰,无发热、气促,无胸痛,一直未特殊处理。1 个月前,患者出现发热,热峰不详,以下午多见。2023 年 5 月 15 日,外院胸部 CT 提示心包积液、胸腔积液、双侧胸膜增厚。2023 年 5 月 16 日首次于本院就诊,查血示结核分枝杆菌特异性细胞免疫反应检测阳性,痰未找到抗酸杆菌。入院后完善相关检查,2023 年 5 月 19 日心脏彩色多普勒超声(彩超)提示心包积液,右心室前壁前暗区宽度 12 mm,左心室后壁后暗区宽度 13 mm,心尖暗区宽度 12 mm。胸水彩超提示双侧胸腔少量积液,左侧最大前后径 21 mm,右侧最大前后径 13 mm。排除手术禁忌,经患者及家属同意,2023 年 5 月 19 日行