

· 论著 ·

儿童囊性纤维化1例并临床分析

章 伟* 袁 博 张 丽 谷 强 张惠荣

石河子大学医学院第一附属医院儿科 (新疆 石河子 832000)

【摘要】目的 通过分析1例囊性纤维化(CF)儿童的临床资料, 提高对儿童CF的诊疗水平。方法 结合文献分析2021年9月新疆石河子大学医学院第一附属医院儿科收治的1例CF患者的资料。结果 患者, 男, 13岁, 哈萨克族儿童, 临床表现为慢性肺部疾病及胰腺功能不全表现, 且病程中出现紫癜性肾炎表现。基于家系的全外显子组基因检测发现基因CFTR纯合变异: c.1521_1523delCTT, p.Phe508del(NM_000492), 并通过一代测序验证。基于ACMG指南该变异可被判定为可能致病(Likely pathogenic)。结论 提示对于有慢性肺部疾病病史, 或有胰腺功能不全、咸味皮肤的患者, 尤其是高加索人种, 应尽早行CFTR基因检测和汗液实验明确诊断。

【关键词】囊性纤维化; 儿童; 基因; 紫癜性肾炎

【中图分类号】R692.3+4

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.01.002

A Case Report and Clinical Analysis of Cystic Fibrosis

ZHANG Wei*, YUAN Bo, ZHANG Li, GU Qiang, ZHANG Hui-rong.

Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Shihezi University Medical College, Shihezi 832000, Xinjiang Province, China

Abstract: Objective To improve the diagnosis and treatment of Cystic fibrosis (CF) in children by analyzing the clinical date. **Methods** Combined with the literature analysis, clinical date of a child diagnosed as CF in the Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Shihezi University Medical College in September 2021 were retrospectively analyzed. **Results** The 13-year-old boy and Kazakh child, presented with recurrent respiratory tract infection, growth retardation, fatty diarrhea, hypoproteinemia and other pancreatic insufficiency. Chest HRCT showed diffuse bronchiectasis and Henoch-Schonlein purpura nephritis in the course of the disease. The homozygous variation of gene CFTR was found based on the whole exome gene detection of the family: c.1521,1523delCTT _ dint. Phe508del (NM_000492), which was verified by first-generation sequencing. Based on ACMG guidelines, the variation can be determined as a possible pathogenic mutation (Likely pathogenic). **Conclusion** It is suggested that for patients with a history of chronic lung disease, or with pancreatic insufficiency and salty skin, especially in Caucasians, CFTR gene detection and sweat test should be diagnosed as soon as possible.

Keywords: Cystic Fibrosis; Child; Gene; Henoch-Schonlein Purpura Nephritis

囊性纤维化(CF)是由于囊性纤维化跨膜传导调节因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)基因合成、结构及功能异常, 使上皮细胞 Cl⁻ 和水分分泌减少, 导致黏液堆积阻塞呼吸道、胰腺、汗腺等器官的管腔, 临床上以汗液氯离子升高、胰腺功能不全及慢性肺部疾病为其主要特点的一种常染色体隐性遗传病^[1]。该病在高加索人中常见^[2], 但在中国罕见^[3], 2016年被纳入我国罕见病参考名录。目前总结文献发现中国人CF病例CFTR基因突变谱与国外报道大不相同^[4], 且因CF为一种多向性疾病, 临床表现不典型, 造成临床诊断困难。现总结我院2021年收治1例初诊为“支气管扩张症、重症肺炎”的患儿, 通过详细收集病史资料及进行相关检查, 诊断为“囊性纤维化”, 报告如下。

1 临床资料及诊治经过

患者, 男, 13岁, 哈萨克族, 反复咳嗽、咳痰13年; 患者自出生后3月起反复出现下呼吸道感染, 以咳嗽、咳痰及发热为主要症状, 多次诊断为“肺部感染”, 抗感染治疗后可好转, 但易反复发作, 曾被诊断为支气管扩张、支气管哮喘、鼻窦炎、过敏性鼻炎及颅内(垂体)占位性病变, 已完善检查排除结核。本次于2021年5月初诊为“支气管扩张症、重症肺炎”收住PICU治疗, 抗感染治疗好转后为明确支气管扩张及血尿原因转至儿科普通病区。发病以来, 患者食欲可, 大便次数2-3次/d, 常有带油状的稀糊便; 患儿父母均为哈萨克族, 否认近亲结婚, 父母及哥哥均体健。

查体: 体温: 36.8℃, 心率88次/分, 呼吸18次/分, 血压: 120/90mmHg, SPO₂ 96%(未吸氧), 体重35kg, 身高: 145cm(位于第3百分位), 体型消瘦; 双副鼻窦无压痛; 鸡胸、桶状胸, 呼吸平稳, 听诊两侧呼吸音对称, 双肺呼吸音粗糙, 两

肺肺底可闻及固定细湿啰音; 心腹及神经系统查体未见异常。眼睑、双下肢未见浮肿, 未见杵状指(趾)。第二性征未出现。

实验室检查: 血常规: WBC 23.9×10⁹/L, N 0.73, L 0.20, Hb 118g/L, PLT 492×10⁹/L, CRP: 22.58mg/dl。肝功示: 白蛋白: 31.9g/L。肾功、心肌酶、血清电解质、血清淀粉酶、尿淀粉酶均未见异常。痰培养及肺泡灌洗液培养均提示铜绿假单胞菌。尿常规提示潜血3+, 蛋白(+/-), 粪常规提示脂肪球2~5个。胸部HRCT示: 双肺支气管扩张合并炎症(见图1)。电子支气管镜提示气管、支气管内膜炎症, 气管、支气管内可见大量粘性分泌物堵塞(见图1)。纤毛活检电镜结果: 柱状上皮细胞游离面纤毛大部分缺失, 少数细胞表面可见稀疏排列、参差不齐的纤细纤毛, 且纤毛发育不良, 未见明显微管结构, 黏膜下层可见神经丛、血管、线体及散在淋巴细胞浸润(见图2)。基因检测[本部分由北京海思特医学检验公司提供, 患者知情同意的前提下, 采集患儿及父亲全血各4mL(EDTA)抗凝血)进行, 患儿母亲未采集到血清标本], 结果见表1: CFTR基因变异, 位于7号染色体上chr7:117199646位点出现基因突变, 导致c.1521_1523delCTT核苷酸变化, 变异类型为纯合。肾穿结果提示: 病理诊断: 紫癜性肾炎, 病变特征: 符合局灶性增生性紫癜性肾炎, IIIb型。

患者入院后, 给与头孢他啶抗感染, 雾化吸入, 小剂量阿奇霉素(5mg/kg)口服, 经电子支气管镜吸痰及肺泡灌洗, 并给与营养支持、体位引流, 局灶性增生性紫癜性肾炎给与口服泼尼松、吗替麦考酚酯分散片、福辛普利片、左旋咪唑及补充钙剂、维生素D, 咳嗽及咳痰减轻。4月后复查肺CT及尿常规较前好转。

2 讨论

本例患者为哈萨克族儿童, 存在慢性肺部疾病, 每次经抗感

【第一作者】章 伟, 男, 副主任医师, 主要研究方向: 儿科呼吸系统疾病。Email: zwxnh1@163.com

【通讯作者】章 伟

染治疗后均可好转,但病情反复、加重,入院时完善胸部HRCT已提示弥漫性支气管扩张,具有典型的呼吸系统受累临床表现,伴有胰腺功能不全(生长迟滞、脂肪泻、低蛋白血症)表现,基因检测提示CFTR基因存在p.Phe508del纯合突变,因无法进行汗水氯实验,为本例报告一个不足之处,而对该患者完善了水源起皱实验提示时间小于3分钟,经多学科综合团队讨论后诊断为囊性纤维化。

CF为一常染色体隐性遗传的单基因疾病^[5],好发于高加索人种,病变累及多个外分泌腺和气管,呼吸系统受累的表现慢性肺部疾病,因细菌如铜绿假单胞菌、洋葱伯霍尔德杆菌、金黄色葡萄球菌等^[6]持续定植于气道而出现慢性的咳嗽、咳痰,肺部影像学常出现支气管扩张、肺浸润影、肺不张,伴有喘息、鼻息肉、慢性鼻窦炎。消化系统受累的表现小肠性胎粪梗阻、胰腺功能不全以及复发性胰腺炎、营养障碍等。典型的CF病例可表现为汗液氯离子升高、胰腺功能不全及慢性肺部疾病三联征。

囊性纤维化是由CFTR基因突变所致,该基因位于7号染色体长臂3区1带,包含27个外显子,目前已报道2000多CFTR基因突变位点,仅有10%为常见突变。中国人中最常见的突变为c.2909G>A, p.G970D; c.1766G>T; c.3068T>G, p.I1023R^[7]。本例行基于家系的全外显子组基因检测发现CFTR纯合突变:c.1521_1523delCTT, p.Phe508del(NM_000492),并通过一代测序验证(见图3)。基于ACMG指南该变异可被判定为可能致病(Likely pathogenic),见表2,判断为可能致病的证据包括:PM2 PM4 PP4 PP5。该基因变异导致CF为常染色体隐性遗传,该变异在多个人群数据库中的变异频率极低,符合PM2;该变异为框内缺失变异,符合PM4;另外,该患者表型与该基因型高度吻合,符合PP4;已报道有两例CF病例为该变异所致,并且作者认为变异是致病的,符合PP5。通过一代测序验证发现该变异来自父亲,但患者

为纯合变异,父母非近亲结婚,推测母亲携带该变异的可能性很小(母亲未进行一代验证),极有可能该基因为母源性缺失所致。以“p.F508del”“chinese”为关键词在Pubmed中检索,发现2例文献报道,2例患儿均诊断为CF,1例^[8]确诊前诊断为支气管扩张,行全外显子组基因检测为p.F508del杂合变异,另1例^[9]表现为反复肺部感染、鼻窦炎,同时合并有假性巴特综合征(PBS),行全外显子组基因检测为p.F508del纯合变异。据文献报道^[10],虽p.Phe508del是西方国家高加索人中最常见的CFTR变异,约占突变等位基因的70%,该变异在亚洲人群中相对罕见,但本研究提示纯中国人CF患者中也存在纯合子基因型的p.Phe508del。

本例患者病程中出现紫癜性肾炎表现,完善肾穿后明确诊断为局灶性增生性紫癜性肾炎,IIIb型。以“Henoch-Schonlein purpura nephritis”“cystic fibrosis”“child”为关键词在Pubmed中检索,未发现文献报道。通过中国知网、万方数据库,以“紫癜性肾炎”“囊性纤维化”“儿童”为关键词检索,未发现文献报告。但Jackson等^[11]报道CF患者或敲除CFTR基因的小鼠的肾功能发生了微小的变化,其可能性是在CFTR缺失或者其功能不正常的情况下,CFTR功能被其他转运蛋白所取代。由此推断本例患者的紫癜性肾炎可能与囊性纤维化有关,因为CF是一种多向性疾病,即是指多个不同的,甚至看起来不相关的临床表型由同一个基因控制。但CF患者是否能明确引起紫癜性肾炎及其中的机制有待进一步研究。关于本例CF患儿并发紫癜性肾炎的治疗,因存在铜绿假单胞菌的定植,在口服小剂量的阿奇霉素及加强营养支持的情况下,给与小剂量强的松、吗替麦考酚酯分散片口服治疗,经治疗后复查肺CT及尿常规情况均得到好转。因此,针对CF儿童的治疗,应根据不同的临床表型,提供标准化、个体化的治疗,并且长期全面的随访十分必要^[12]。

表1 全外显子测序结果

编号	染色体位置	核苷酸变化	氨基酸改变	外显子/内含子	变异类型	变异分类	父亲	母亲
1	chr7:117199646	c.1521_1523delCTT	p.Phe508del	Exon11	纯合	框内变异	杂合	未送检

表2 基因变异及基于ACMG指南致病性分析

Case	CFTR(NM_000492)	基于ACMG指南的致病证据				分类
		非常强	强	中等	支持证据	
1	c.1521_1523delCTT (p.Phe508del)	/	/	PM2+PM4	PP4+PP5	可能致病

注: PM, 中等致病; PP, 支持致病。

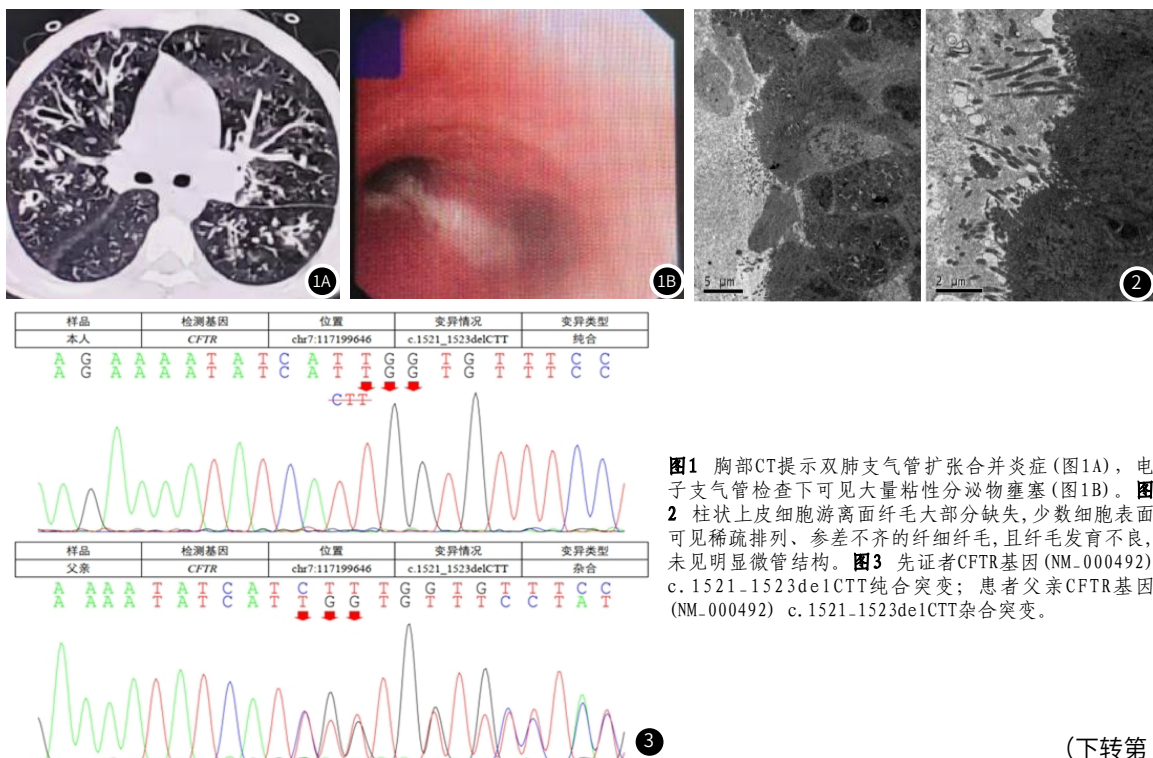


图1 胸部CT提示双肺支气管扩张合并炎症(图1A),电子支气管检查下可见大量粘性分泌物堵塞(图1B)。图2 柱状上皮细胞游离面纤毛大部分缺失,少数细胞表面可见稀疏排列、参差不齐的纤毛细毛,且纤毛发育不良,未见明显微管结构。图3 先证者CFTR基因(NM_000492) c.1521_1523delCTT纯合突变;患者父亲CFTR基因(NM_000492) c.1521_1523delCTT杂合突变。

(下转第 14 页)

有皮肤的增厚^[8]。脂肪尾征为肿瘤向邻近脂肪层浸润而出现此征象^[9]。“皮肤尾征”“脂肪尾征”都反映了该肿瘤的低度恶性特点。手术切除范围应包含该区域,以防止肿瘤的复发。隆突性皮肤纤维肉瘤(DFSP)的ADC值减低与肿瘤细胞增生活跃,细胞密度大,细胞外血管外间隙减小相关,它们共同作用导致水分子运动受限,ADC值减低。隆突性皮肤纤维肉瘤(DFSP)ADC值减低这一特点可以作为与皮肤其它良性肿瘤的鉴别点之一。此外隆突性皮肤纤维肉瘤(DFSP)还有“悬吊征”“筋膜尾征”等特征征象,但此病例未出现上述征象。

鉴别诊断:皮肤纤维瘤:病灶多位于真皮或皮下表浅部分,边界清晰,无包膜,体积较小,直径常在1cm左右,强化不明显^[10-11]。神经鞘瘤典型者可见AntoniA和AntoniB区,囊变、坏死常见,增强扫描A区强化明显,B区强化不明显;血管瘤 T₁WI多呈等或高信号,T₂WI呈明显高信号,可见流空血管或钙化,ADC值常较高。黑色素瘤 信号多取决于病灶内黑色素含量,典型者呈短T₁WI、短T₂WI信号。脂肪瘤 常见的良性病变,边界清晰,其内可见明显脂肪信号,T₁WI及T₂WI均呈高信号,压脂像信号减低。

总之,DFSP是一种低度恶性纤维组织细胞肿瘤,往往患者是发现肿物增大才来院就诊,易复发,手术切除依然是主要治疗手段,一般情况下皮肤周边切缘>3.0cm是减低复发率的关键。磁共振可以清楚显示病灶本身及向周围浸润范围,为手术提供可靠依据。影像上如发现与皮肤关系密切的肿物,T₂WI及DWI呈高信号,ADC信号减低,其内发现“双低”信号(提示由纤维成分),有“结节融合”征、“皮肤尾”征、“脂肪尾”征的占位应想到DFSP的可能。

参考文献

- [1]Luu C,Messina J L,Brohl A S,et al.Dermatofibrosarcoma protuberans. In:Raghavan D, Ahluwalia MS,Blanke CD,editors.Textbook of uncommon cancer [J]. 5th edition,Oxford:Wiley-Blackwell,2017:994-1001.
- [2]王传彬,韦超,李乃玉,等.隆突性皮肤纤维肉瘤的CT和MRI表现[J].中国医学装备,2021,18(4):58-61.
- [3]Sedaghat S,Schmitz F,Sedaghat M,et al.Appearance of recurrent dermatofibrosarcoma protuberans in postoperative MRI follow-up[J].J Plast Reconstr Aesthet Surg,2020,73(11):1960-1965.
- [4]贡其星,范钦和.2020版WHO软组织肿瘤分类解读(一)[J].中华病理学杂志,2021,50(3):180-184.
- [5]黄曦毅,蔡金辉,刘庆余,等.隆突性皮肤纤维肉瘤的CT和MRI影像学分析-附10例报道[J].罕少疾病杂志,2020,27(4):57-59+70.
- [6]林钱森,黄永础,许淑惠.隆突性皮肤纤维肉瘤的CT及MRI表现[J].医疗装备,2019,32(2):27-28.
- [7]郝凯,张斯佳.隆突性皮肤纤维肉瘤患者15的影像学诊断分析[J].中国CT和MRI杂志,2018,16(11):150-152.
- [8]贾妹颖,解添松,周良平,等.隆突性皮肤纤维肉瘤的影像学特征分析[J].肿瘤影像学,2021,30(4):263-268.
- [9]上官景俊,李九文,冯秀栓,等.MRI诊断隆突性皮肤纤维肉瘤的价值[J].医学影像学杂志,2022,32(1):147-150.
- [10]Zelger B,Sidoroff A,Stanzl U,et al.Deep penetrating dermatofibroma versus dermatofibrosarcoma protuberans.A clinicopathologic comparison[J].Am J Surg Pathol,1994,18:677-686.
- [11]Woo Jin Lee, Joon Min Jung, Chong Hyun Won,et al.Clinical and histological patterns of dermatofibroma without gross skin surface change:A comparative study with conventional dermatofibroma[J].Indian J Dermatol Venereol Leprol,2015,81(3):263-269.

(收稿日期:2022-07-06)

(校对编辑:阮靖)

(上接第5页)

3 结论

即使CF仍然是一种罕见的疾病,考虑到中国庞大的人口,CF的发病率存在被低估的可能^[13]。因此,儿科医师应提高对该病的认识,对于有慢性肺部疾病病史,或有胰腺功能不全、咸味皮肤的,尤其是高加索人种,应尽早行CFTR基因检测和汗液实验明确诊断。同时本研究发现纯中国人CF患者中存在纯合子基因型的p.Phe508del,并扩大了疾病表型谱。

参考文献

- [1]Elborn J S.Cystic fibrosis[J].Lancet,2016,388(10059):251-231.
- [2]Tabaripour R,Niaki H A,Douki M R,et al.Poly thymidine polymorphism and cystic fibrosis in a non-caucasian population[J].Dis Markers,2012,32:241-246.
- [3]Shen Y,Tang X,Liu J,et al.Pseudo-Bartter syndrome in Chinese children with cystic fibrosis:Clinical features and genotypic findings[J].Pediatr Pulmonol,2020,55(11):3021-3029.
- [4]Shen Y,Liu J,Zhong L,et al.Clinical phenotypes and genotypic spectrum of cystic fibrosis in Chinese children[J].J Pediatr,2016,171:269-276.
- [5]高立伟,徐保平.关注儿童囊性纤维化[J].中华实用儿科临床杂志,2018,33(4):309-312.
- [6]Xu J,Yin Y,Zhang L,et al.Four case reports of Chinese cystic fibrosis patients and literature review[J].Pediatr Pulmonol,2017,52(8):1020-1028.
- [7]Zheng B,Cao L.Differences in gene mutations between Chinese and Caucasian

cystic fibrosis patients[J].Pediatric pulmonology,2017,52(3):E11-E14.

- [8]Tian X,Liu Y,Yang J,et al.p.G970D is the most frequent CFTR mutation in Chinese patients with cystic fibrosis[J].Hum Genome Var,2016,3:15063.
- [9]Shen Y,Tang X,Liu J.Pseudo-Bartter syndrome in Chinese children with cystic fibrosis:Clinical features and genotypic findings[J].Pediatric pulmonology,2020,55(11):3021-3029.
- [10]Burgel P R,Munck A,Durieu I,et al.Real-life safety and effectiveness of lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis[J].Am J Respir Crit Care Med,2020,201(2):188-197.
- [11]Jackson Souza-Menezes,Ge órgia da Silva Feltran,Marcelo M Morales. CFTR and TNF-α expression and function in the kidney[J].Biophysical Reviews,2014,6(2):227-236.
- [12]Chen Q,Shen Y,Xu H.Prognosis and treatment of 46 Chinese pediatric cystic fibrosis patients[J].BMC Pediatrics,2021,21(1):329.
- [13]Guo X,Liu K,Liu Y.Clinical and genetic characteristics of cystic fibrosis in CHINESE patients:A systemic review of reported cases[J].Orphanet Journal of Rare Diseases,2018,13(1):224.

(收稿日期:2022-05-24)

(校对编辑:阮靖)