

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.11.010

论著·案例分析

先天性聋哑患儿伴面色苍白、贫血1年

陈玲玲 贺湘玲 陈可可

(湖南师范大学附属第一医院 / 湖南省人民医院儿童医学中心, 湖南长沙 410005)

1 病例介绍

(1) 病史: 患儿女, 11岁, 因发现面色苍白、贫血1年入院。1年前因咳嗽20余天, 加重伴发热5d就诊我院, 无头晕、乏力, 无咯血、呕血及黑便。查体无贫血貌, 无肝脾大, 无杵状指。血常规示Hb 91 g/L (参考值: 113~151 g/L), 叶酸、维生素B₁₂正常, 地中海贫血基因筛查为基因型 $\alpha\alpha/\alpha\alpha\beta N/\beta N$, 未予特殊处理。近1年一直有色苍白, 多次复查血常规提示Hb进行性降低, 波动在67~96 g/L之间, 无粒细胞及PLT降低, 偶有头晕、乏力, 无咯血、黑便、呕血、血尿等不适。

(2) 个人史、既往史及家族史: 患儿系第2胎第2产, 足月顺产, 出生体重3000 g, 生后1 min、5 min Apgar评分为10分。患儿1岁会走, 系先天性聋哑儿。既往体质较弱, 每年有3~5次中肺炎病史, 予抗感染治疗后可好转。母亲46岁, 系先天性聋哑人; 父亲48岁, 身体健康; 有一30岁姐姐, 身体健康。

(3) 入院体查: T 36.9℃, P 102次/min, R 19次/min, BP 108/55 mmHg, 体重38 kg, 神志清楚, 口唇及皮肤黏膜苍白, 无皮下出血、皮疹、皮肤黏膜黄染等。全身浅表淋巴结无肿大。双眼睑轻度水肿, 听力、语言障碍。心肺查体无特殊, 腹平软, 肝脾肋下未触及, 双下肢无浮肿。

(4) 辅助检查: 血常规示WBC $3.70 \times 10^9/L$ (参考值: $3.69 \sim 9.16 \times 10^9/L$), 中性粒细胞计数 $0.28 \times 10^9/L$ (参考值: $1.90 \sim 8.00 \times 10^9/L$), RBC $1.28 \times 10^{12}/L$ (参考值: $3.68 \sim 5.13 \times 10^{12}/L$), Hb 45 g/L (参考值: 113~151 g/L), PLT $87 \times 10^9/L$

(参考值: $101 \sim 320 \times 10^9/L$), 红细胞平均体积(MCV) 106.4 fl (参考值: 92.9~99.1 fl), 红细胞平均血红蛋白量(MCH) 33.6 pg (参考值: 30.3~33.3 pg); 网织红细胞计数 $21.1 \times 10^{12}/L$ (参考值: $24 \sim 84 \times 10^{12}/L$), 网织红细胞百分比 1.59% (参考值: 0.5%~1.5%)。肝肾功能、心肌酶、电解质、血糖正常。外周血细小病毒B19 DNA、EB病毒DNA阴性。低增生型骨髓增生异常综合征(hypoplastic myelodysplastic syndrome, L-MDS)、再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)相关抗原检测示骨髓CD34⁺细胞占有核细胞比例为1.49%。骨髓细胞学示骨髓增生极度减低, 粒红系可见巨幼样变, 巨核细胞少见, 血小板散在小堆分布。骨髓活检示骨髓增生明显活跃, 粒红比例大致正常, 粒系以中幼以下阶段为主, 可见巨杆巨晚粒细胞, 红系以中晚红为主, 可见巨幼红细胞/巨核细胞不少见, 分叶核为主。

腹部B超示肝上界6肋间、肋下28 mm; 脾厚28 mm, 肋下(-); 腹腔内未见明显肿大淋巴结。

2 诊断思维

患儿病例特点: (1) 学龄期女童, 慢性起病; (2) 以面色苍白为首发症状, 贫血逐渐加重, 无进食欠佳、呕血、血便、血尿等, 贫血貌, 眼睑水肿, 无淋巴结肿大, 无黄疸及出血, 无肝脾大; (3) 系先天性聋哑儿, 既往体质较弱, 每年约有3~5次肺炎病史, 其母亲为先天性聋哑; (4) 血常规提示全血细胞减少, 其中贫血为正细胞性重度贫血, 网织红细胞计数无明显降低, 间接胆红

[收稿日期] 2019-07-02; [接受日期] 2019-08-21

[作者简介] 陈玲玲, 女, 硕士研究生, 住院医师。

[通信作者] 陈可可, 男, 副主任医师。Email: chenkeke1982@126.com。

素、乳酸脱氢酶正常，维生素 B₁₂、叶酸均正常，CD34⁺ 占有核细胞比例无明显下降，骨髓中粒红系有巨幼样变。

该患儿表现为与血液系统疾病相关的全血细胞减少，全血细胞减少相关诊断及鉴别诊断如下：

(1) AA：以贫血、出血和感染为主要表现，以骨髓造血细胞增生减低和外周血全血细胞减少为特征，多部位骨髓增生减低或极度减低，骨髓活检常提示增生减低，除外骨髓内异常浸润、骨髓纤维化等引起造血功能减低方可诊断；该患儿 CD34⁺ 占有核细胞比例无明显下降，骨髓活检提示骨髓增生活跃，不支持。(2) 阵发性睡眠性血红蛋白尿 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)：以慢性血管内溶血、血红蛋白尿及含铁血黄素尿为主要表现，但大多数患者常不典型，发病隐匿，病程迁延，病情轻重不一。发病高峰年龄在 20~40 岁之间，个别发生于儿童或老年，男性多于女性。该病网织红细胞计数增高，尿含铁血黄素阳性，血清间接胆红素增加，乳酸脱氢酶增高，该患儿无血红蛋白尿，无间接胆红素升高，网织红细胞计数不高，故不支持。(3) 巨幼细胞贫血：由于 DNA 合成障碍所引起的一种贫血，主要系体内缺乏维生素 B₁₂ 和 / 或叶酸所致，呈大红细胞性贫血，骨髓内出现巨幼红细胞改变，该患儿维生素 B₁₂、叶酸均正常，血常规为正细胞性贫血，故不支持。(4) 低增生性白血病：临床可见不同程度的贫血、出血、感染、发热以及肝、脾、淋巴结肿大和骨骼疼痛，血常规常表现为二系或三系减少，可见原始细胞增多，骨髓细胞学可见原始细胞明显增多；该患儿无明显肝脾大，骨髓细胞学未见原始细胞明显增多，故不支持。(5) 骨髓增生异常综

合征 (myelodysplastic syndrome, MDS)：是一组克隆性造血干细胞疾病，其特征为血细胞减少，髓系细胞一系或多系病态造血，无效造血及高风险向白血病转化，患儿三系减少，骨髓中粒红系有巨幼样变，未见明显原始细胞增多及其他转移瘤细胞，需考虑 MDS 可能。儿童 MDS 通常发生在遗传性骨髓衰竭综合征的背景下，即存在 MDS 遗传易感性，如范可尼贫血、Diamond-Blackfan 贫血、Shwachman Diamond 综合征、先天性角化不良等，但该患儿无典型骨骼畸形、小下颌、手指畸形、生长发育迟缓、甲营养不良、皮肤色素沉着等表现，结合患儿系先天性聋哑，有多次肺部感染，眼睑水肿，需考虑是否存在易感基因，目前已知 MDS 易感基因有 GATA2、RUNX1、SAMD9 等基因，需完善染色体、血液系统疾病相关基因进一步明确。

3 进一步检查

征得患儿家属同意后，取患儿骨髓 3 mL，提取 DNA，进行染色体核型分析、全基因组芯片分析和全外显子组测序。骨髓染色体核型结果为 45,XX,-7[7]/46,XX[6]。全基因组芯片发现患儿存在 7 号染色体嵌合型缺失 [LossMosaic(7)]，大小为 159076 kbp，被认为是恶性血液疾病相关的病理性改变，为髓系恶性血液疾病特别是 MDS 患者常见的染色体异常。

全外显子组测序发现患儿 GATA2 基因存在 c.1084C>T(p.Arg362*) 杂合无义突变 (图 1)，该变异导致 GATA2 基因编码的蛋白于第 362 位氨基酸处发生提前终止，该变异为已知致病突变^[1-2]。

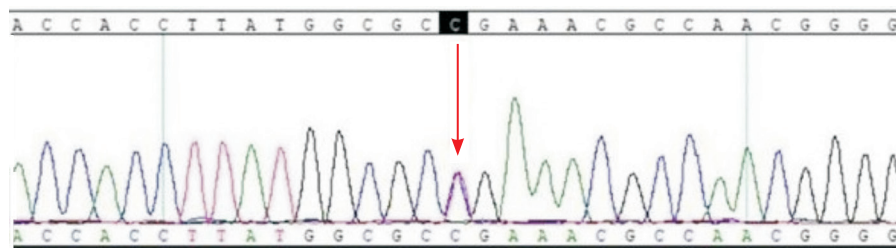


图 1 患儿 GATA2 基因 Sanger 测序结果 患儿 GATA2 基因存在 c.1084C>T(p.Arg362*) 杂合无义突变。箭头所示为突变位点。

4 诊断及依据

诊断: Emberger 综合征 (Emberger syndrome, ES)。依据: (1) 患儿及其母亲均系先天性聋哑人; (2) 贫血貌, 眼睑水肿, 无黄疸、淋巴结大、肝脾大, 血常规提示三系减少, 其中贫血为正细胞性重度贫血, 骨髓中粒红系有巨幼样变, 未见明显原始细胞增多及其他转移瘤细胞; (3) GATA2 基因存在已知 ES 致病突变, 并伴随 7 号染色体嵌合型缺失。

5 临床经过

入院后予输红细胞、输血小板、预防感染等对症支持治疗, 因患儿家庭经济条件受限, 无法行化疗及造血干细胞移植, 要求出院。随访至 13 岁时复查外周血流式结果提示 P3 区占有核细胞 23.4%, 考虑急性髓系细胞白血病 (acute myelogenous leukemia, AML) 可能性大。因经济条件受限, 未予化疗及造血干细胞移植。患儿目前 14 岁, 在家休养, 多次在当地医院行输红细胞、输血小板等对症支持治疗。

6 讨论

ES 是一种常染色体显性遗传 MDS, 由 Emberger 等^[3]于 1979 年首次在有 4 个不同世代成员 (3 男 1 女) 的家族中描述, 是一种以早期原发性淋巴水肿和 AML 在内的血液异常为特征的严重罕见疾病, 小儿患病率 <1/100 万^[4]。临床上主要表现为淋巴水肿、先天性感音性神经性耳聋、复发性局部感染、血液异常 (如 MDS、AML、血细胞减少等)^[5]。在临床诊断、治疗中也存在较多困难, 目前在国内外尚无相关病例报道。

超过 75% ES 患者存在听力障碍, 以感音性神经性听力障碍居多^[6]。部分病例多因听力障碍就诊, 排除解剖结构异常、后天性损害原因, 完善相关基因检查后最终明确为 GATA2 基因突变导致的 MDS; 亦有一部分病例, 初始表现为下肢淋巴水肿, 伴患肢复发蜂窝织炎, 后病情进展, 逐渐出现血细胞减少、骨髓异常等表现, 完善相关检查后发现 GATA2 基因突变, 最终诊断为 ES^[6-7,10]。

故而针对首次就诊有先天性耳聋, 排除后天因素及解剖结构异常等原因, 或反复有下肢淋巴水肿的病例, 尤其要警惕 ES 可能, 应进一步完善相关基因检查明确诊断。

虽然该病以淋巴水肿和 MDS 为特征, 但部分 GATA2 基因突变携带者在 70 岁以后才出现血液学症状^[5-6], 这与 GATA2 基因突变携带者的年龄依赖性外显率有关^[8-9]。Brambila-Tapia 等^[10]对具有不完全外显率的 5 名 ES 家庭成员进行全外显子组测序, 均存在 GATA2 基因无义突变, 其中 3 名成员表现为下肢淋巴水肿、复发性疣、鼻出血和复发性感染, 其中 2 人死于血液学异常 (AML 和全血细胞减少), 而其他 2 名成员无任何症状, 血液学检测亦无异常表现。GATA2 基因相同突变的家族中淋巴水肿亦被报道为一种低外显子表型^[8-9], 故淋巴水肿也可能出现晚发性。本例患儿淋巴水肿不明显, 仅表现为眼睑轻度水肿, 患儿及其母亲有先天性耳聋、患儿有反复呼吸道感染、骨髓细胞学示 MDS 向 AML 转换, 结合遗传学检测结果, 支持 ES 诊断。

Ostergaard 等^[11]对 3 个无血缘关系的研究对象进行全外显子组测序, 确定 GATA2 基因突变是导致 ES 的基因。GATA2 基因以与靶基因启动子区结合的一段核苷酸序列命名^[11], 编码转录因子家族的一种蛋白。它含有 2 个与 DNA 结合的锌指结构域, 在造血祖细胞和胚胎非造血干细胞中均有表达, 在调控造血细胞发育和增殖相关基因的转录中发挥重要作用^[7]。GATA2 基因突变有多种表型, 包括 ES、家族性 MDS、AML、树突状细胞、单核和淋巴细胞减少综合征 (DCM)、单核细胞减少和鸟分枝杆菌复杂感染^[5,11-13]。然而, 其他临床表现也与 GATA2 基因突变有关, 包括肺 (包括弥散性和通气性缺陷、肺动脉高血压和肺泡蛋白沉积症)、皮肤病 (疣和脂膜炎)、肿瘤 (与人乳头状瘤病毒或 EB 病毒相关)、血管 (静脉血栓形成) 改变、淋巴水肿、感音性神经性听力丧失、流产和甲状腺功能减退^[8]。诊断为 MDS 或 AML、伴有 GATA2 基因突变的患者可能伴有其他基因异常, 如 7 号单体、3- 三体、21- 三体或 CCAAT/ 增强子结合蛋白 (CCAAT/enhancer-binding protein alpha, CEBPA) 基因变异^[14]。本例患儿发现的 GATA2 基因无义突变为已报道的致病突变, 且

伴有7号染色体嵌合缺失,故可确诊为ES。

通过检索 PubMed、Web of Science、MEDLINE 等数据库,国外关于 GATA2 基因突变相关的 ES 报道不超过 80 例,家族性 MDS 或 AML 中大多为 GATA2 基因的错义突变^[8],本例患儿为 GATA2 基因无义突变,相关报道较少,不超过 20 例。且该病情进展快,半年内或更短时间内从 MDS 转变为 AML,如若治疗不及时或治疗不当,预后极差^[1]。因此早期基因诊断在临床管理、预防保健和遗传咨询中至关重要,目前针对患儿的治疗有输血、预防感染、化疗、造血干细胞移植等,输血、预防感染均为对症治疗,积极的化疗、异基因造血干细胞移植可能对 AML 和 MDS 患者的预后、病程转归、生命预期有积极的影响,但化疗或干细胞移植过程中可出现骨髓抑制、重症感染、自发

出血等并发症,同时可并发第二肿瘤,复发亦是该病治疗失败的常见原因^[15-16]。

7 结语

ES 临床罕见,可由 GATA2 基因突变导致,是一种常染色体显性遗传 MDS,主要表现为淋巴水肿、先天性感音性神经性耳聋、复发性局部感染、AML 等。本例患儿表现为先天聋哑,有反复感染病史,血常规提示三系减少,仅表现为眼睑水肿,经基因检测确诊为 ES。对首次就诊有先天性耳聋,排除后天因素及解剖结构异常等原因,或反复有下肢淋巴水肿的病例,需警惕 ES 可能,应进一步完善相关基因检查明确诊断。

[摘要] 患儿女,11岁,发现面色苍白、贫血逐渐加重1年,既往体质较弱,每年约3~5次右中肺炎病史,予抗感染治疗后可好转。患儿及其母亲均为先天性聋哑。体格检查可见贫血貌,无出血、黄疸、肝脾大和淋巴结肿大等表现,血常规提示三系减少,为正细胞性贫血,骨髓中粒红系有巨幼样变,未见明显原始细胞增多及其他转移瘤细胞,全外显子组测序提示存在已知ES致病突变:GATA2基因c.1084C>T(p.Arg362*)。该患儿最终确诊为ES,随访发现由MDS最终转化为AML。ES为罕见的常染色体显性遗传MDS,临床不多见,诊断较困难。建议对不明原因淋巴水肿、先天性耳聋,要警惕ES可能,应进一步完善相关基因检查明确诊断。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(11): 1105-1109]

[关键词] Emberger 综合征; GATA2 基因; 先天性耳聋; 骨髓增生异常综合征; 急性髓系白血病; 学龄儿童

Congenital deaf-mutism with pale complexion and anemia for 1 year in a school-aged girl

CHEN Ling-Ling, HE Xiang-Ling, CHEN Ke-Ke. Department of Pediatrics, Hunan Provincial People's Hospital/ First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha 410005, China (Chen K-K, Email: chenkeke1982@126.com)

Abstract: An 11-year-old girl was found to have pale complexion and anemia with gradual aggravation for one year. She was weak in the past and developed pneumonia in the right middle lung 3-5 times per year, which was improved after anti-infective therapy. She and her mother had congenital deaf-mutism. Physical examination showed the appearance of anemia, without bleeding, jaundice, hepatosplenomegaly, or lymph node enlargement. Routine blood test results showed reductions in all three blood cell lines, normocytic anemia, and megaloblastoid change in granulocytic and erythroid cell lines in bone marrow, with no obvious increase in primitive cells or metastatic tumor cells. Whole exome sequencing indicated the presence of a known pathogenic mutation for Emberger syndrome (ES), c.1084C>T (p.Arg362*) in the GATA2 gene. The girl was finally diagnosed with ES, and myelodysplastic syndrome (MDS) progressed to acute myeloid leukemia during follow-up. ES is a rare type of MDS with autosomal dominant inheritance in clinical practice, and it is difficult to make a confirmed diagnosis. ES should be considered for children with unexplained lymphedema and congenital deafness, and gene detection should be performed to make a confirmed diagnosis.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(11): 1105-1109]

Key words: Emberger syndrome; GATA2 gene; Congenital deafness; Myelodysplastic syndrome; Acute myelogenous leukemia; School-aged child

【参考文献】

- [1] Saida S, Umeda K, Yasumi T, et al. Successful reduced-intensity stem cell transplantation for GATA2 deficiency before progression of advanced MDS[J]. *Pediatr Transplant*, 2016, 20(2): 333-336.
- [2] Nováková M, Žaliová M, Suková M, et al. Loss of B cells and their precursors is the most constant feature of GATA-2 deficiency in childhood myelodysplastic syndrome[J]. *Haematologica*, 2016, 101(6): 707-716.
- [3] Emberger JM, Navarro M, Dejean M, et al. Deaf-mutism, lymphedema of the lower limbs and hematological abnormalities (acute leukemia, cytopenia) with autosomal dominant transmission[J]. *J Genet Hum*, 1979, 27(3): 237-245.
- [4] Rakhmanov Y, Maltese PE, Paolacci S, et al. Genetic testing for Emberger syndrome[J]. *EuroBiotech J*, 2018, 2: 19-21.
- [5] Hsu AP, Sampaio EP, Khan J, et al. Mutations in GATA2 are associated with the autosomal dominant and sporadic monocytopenia and mycobacterial infection (MonoMAC) syndrome[J]. *Blood*, 2011, 118(10): 2653-2655.
- [6] Zawawi F, Sokolov M, Mawby T, et al. Emberger syndrome: a rare association with hearing loss[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2018, 108: 82-84.
- [7] Michelini S, Cardone M, Haag M, et al. A rare case of Emberger syndrome caused by a de novo mutation in the GATA2 gene[J]. *Lymphology*, 2016, 49(1): 15-20.
- [8] Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP, et al. GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity[J]. *Blood*, 2014, 123(6): 809-821.
- [9] Mutsaers PG, van de Loosdrecht AA, Tawana K, et al. Highly variable clinical manifestations in a large family with a novel GATA2 mutation[J]. *Leukemia*, 2013, 27(11): 2247-2248.
- [10] Brambila-Tapia AJL, García-Ortiz JE, Brouillard P, et al. GATA2 null mutation associated with incomplete penetrance in a family with Emberger syndrome[J]. *Hematology*, 2017, 22(8): 467-471.
- [11] Ostergaard P, Simpson MA, Connell FC, et al. Mutations in GATA2 cause primary lymphedema associated with a predisposition to acute myeloid leukemia (Emberger syndrome)[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(10): 929-931.
- [12] Hahn CN, Chong CE, Carmichael CL, et al. Heritable GATA2 mutations associated with familial myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(10): 1012-1017.
- [13] Dickinson RE, Griffin H, Bigley V, et al. Exome sequencing identifies GATA-2 mutation as the cause of dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency[J]. *Blood*, 2011, 118(10): 2656-2658.
- [14] Saste AB, Jiang F, Arias-Stella J, et al. Emberger syndrome with concomitant GATA2, NPM1 and FLT3-ITD mutations in remission after allogeneic stem cell transplant[J]. *Biol Blood Marrow Tr*, 2016, 22(3): S208-S209.
- [15] Rastogi N, Abraham RS, Chadha R, et al. Successful nonmyeloablative allogeneic stem cell transplant in a child with Emberger syndrome and GATA2 mutation[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2018, 40(6): e383-e388.
- [16] Cuellar-Rodriguez J, Gea-Banacloche J, Freeman AF, et al. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for GATA2 deficiency[J]. *Blood*, 2011, 118(13): 3715-3720.

(本文编辑: 王颖)