

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2311058

病例报告

血细胞减少伴多发畸形2例

常丽贤^{1,2} 张丽^{1,2} 高怡曼^{1,2} 竺晓凡^{1,2}

(1. 中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)/实验血液学国家重点实验室/国家血液系统疾病临床医学研究中心/细胞生态海河实验室, 天津 300020; 2. 天津医学健康研究院, 天津 301600)

[摘要] 患儿1, 女, 10岁, 因全血细胞减少伴反复鼻衄就诊, 有反复上呼吸道感染史, 有皮肤咖啡斑、小头畸形, 基因检测发现DNA连接酶IV (ligase IV, *LIG4*) 基因存在复合杂合变异, 诊断为LIG4综合征。患儿2, 女, 6岁, 因血小板减少2年余就诊, 有身材矮小、皮肤黝黑、手部畸形等, 染色体断裂试验检查结果为阳性, 诊断为范可尼贫血互补组A型。该2例患儿临床表现相似, 最终诊断为两类疾病, 提示血细胞减少伴畸形的患儿并非仅是血液病, 需警惕免疫系统等其他疾病。 [中国当代儿科杂志, 2024, 26(4): 410-413]

[关键词] 血细胞减少; 畸形; 范可尼贫血; LIG4综合征; 儿童

Two cases of cytopenia associated with multiple malformations

CHANG Li-Xian, ZHANG Li, GAO Yi-Man, ZHU Xiao-Fan. Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College/State Key Laboratory of Experimental Hematology/National Clinical Research Center for Blood Diseases/Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Tianjin 300020, China (Email: changlixian@ihcams.ac.cn)

Abstract: The first patient, a 10-year-old girl, presented with pancytopenia and recurrent epistaxis, along with a history of repeated upper respiratory infections, café-au-lait spots, and microcephaly. Genetic testing revealed compound heterozygous mutations in the DNA ligase IV (*LIG4*) gene, leading to a diagnosis of LIG4 syndrome. The second patient, a 6-year-old girl, was seen for persistent thrombocytopenia lasting over two years and was noted to have short stature, hyperpigmented skin, and hand malformations. She had a positive result from chromosome breakage test. She was diagnosed with Fanconi anemia complementation group A. Despite similar clinical presentations, the two children were diagnosed with different disorders, suggesting that children with hemocytopenia and malformations should not only be evaluated for hematological diseases but also be screened for other potential underlying conditions such as immune system disorders. [Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(4): 410-413]

Key words: Cytopenia; Malformation; Fanconi anemia; LIG4 syndrome; Child

病例1, 女, 10岁, 因发现全血细胞减少2年余, 反复鼻衄3次入院。患儿2年余前体检时血常规发现WBC $3.62 \times 10^9/L$ (参考值: $4 \times 10^9/L \sim 10 \times 10^9/L$)、Hb 58.2 g/L (参考值: 120~150 g/L)、PLT $47.4 \times 10^9/L$ (参考值: $100 \times 10^9/L \sim 300 \times 10^9/L$), 中性粒细胞绝对值 (absolute neutrophil count, ANC) $1.76 \times 10^9/L$ (参考值: $2 \times 10^9/L \sim 4 \times 10^9/L$), 未予特殊处理, 后每1~2个月复查血常规, WBC波动于 $1.75 \times 10^9/L \sim 4.6 \times 10^9/L$, Hb波动于 58.2~

82 g/L, PLT波动于 $15 \times 10^9/L \sim 60 \times 10^9/L$ 。入院前3个月, 平均每月鼻衄1次, 出血量较大, PLT最低至 $15 \times 10^9/L$, Hb最低至 64 g/L, 共输注红细胞3次, 血小板2次。为进一步诊治就诊于我院。既往史: 平素易“感冒”, 平均每年上呼吸道感染6~7次, 长期服用“蒙药”“藏药”治疗。个人史: 患儿系第4胎第2产, 足月顺产, 出生体重1.6 kg, 人工喂养, 体格发育落后; 患儿为超低体重儿, 自出生后未进行疫苗接种; 先天性软腭裂及室间

[收稿日期] 2023-11-13; [接受日期] 2024-02-26

[基金项目] 国家重点研发计划 (2019YFA0110803)。

[作者简介] 常丽贤, 女, 博士, 副主任医师。Email: changlixian@ihcams.ac.cn。

隔缺损。家族史：父亲有房间隔缺损；父亲舅表哥患“白血病”死亡；有一姐姐，左手拇指六指畸形，8岁时患“再生障碍性贫血”，未治疗，10岁死亡。体格检查：身高114 cm (<-3 SD)，体重14 kg (<-3 SD)，全身可见2块咖啡斑，头围42.3 cm (<-3 SD)；小眼畸形，软腭裂畸形；胸骨左缘第3~4肋间可闻及IV级收缩期吹风样杂音；双足第4、5足趾可见短小畸形。辅助检查：心脏彩超示先天性心脏病，室间隔缺损（膜周部），水平左向右分流，肺动脉瓣少量反流。入院后查乙肝五项示乙肝核心抗体为5.56 COI（阴性标准<1），乙肝表面抗体、表面抗原、e抗原、e抗体均为阴性。其他实验室检查、骨髓穿刺检查及遗传学检测结果见表1~2。该患儿诊断为DNA连接酶IV（ligase IV, LIG4）综合征。

病例2，女，6岁，因发现血小板减少2年余入院。2年余前因上呼吸道感染至当地医院查血常规示血小板减少（具体不详），行骨髓穿刺后诊断为“免疫性血小板减少”，予泼尼松片、咖啡酸片、利可君片等口服，监测血常规PLT波动于 $32 \times 10^9/L \sim 60 \times 10^9/L$ ，WBC及Hb正常，口服泼尼松片1.5年后血小板水平无明显恢复，故停药。为进一步诊治来我院。既往史：2岁时行右手拇指多指切除术，居住地1 km附近有“电解锰厂”（附近癌症患儿较多见）。个人史：患儿系第3胎第2产，孕8月时因脐动脉供血不足行剖宫产，生后因窒息入住新生儿科，出生体重2.9 kg，人工喂养，体格发育落后。家族史：外祖父患“直肠癌”，大姨患“子宫癌”，大姨两女儿均有贫血（具体不详），二姨身材矮小（约140 cm），三姨女儿曾患“过敏性紫癜”；母亲第2胎孕7月因“先天性巨结肠”行人工引产。体格检查：身高110 cm (<-1 SD)，全身皮肤黝黑，声音尖细、音量小，左眼向右斜视，双眼间断不自觉上翻，右手拇指多指切除术后改变，双手大鱼际肌发育不良。入院后丝裂霉素C诱导的染色体断裂试验结果为阳性，首先考虑为范可尼贫血（Fanconi anemia, FA），根据基因检测结果最终明确诊断为范可尼贫血互补组A（Fanconi anemia complementation group A, FANCA）型。其他实验室检查、骨髓穿刺检查及遗传学检测结果见表1~2。

表 1 2例患儿相关实验室检查结果

| 项目 | 病例1 | 病例2 |
|----------------------------|-------|-------|
| 血常规 | | |
| WBC ($\times 10^9/L$) | 1.98 | 2.65 |
| ANC ($\times 10^9/L$) | 0.88 | 0.85 |
| RBC ($\times 10^{12}/L$) | 3.24 | 3.70 |
| Hb (g/L) | 100 | 123 |
| PLT ($\times 10^9/L$) | 26 | 47 |
| 肝功能 | | |
| ALT (U/L) | 78.4 | 9.1 |
| AST (U/L) | 43.3 | 28 |
| 免疫球蛋白定量 | | |
| IgG (g/L) | 6.55 | 7.06 |
| IgA (g/L) | 0.46 | 1.41 |
| IgM (g/L) | 0.30 | 0.44 |
| 淋巴细胞亚群 | | |
| 总T淋巴细胞比例 (%) | 90 | 80 |
| 总T淋巴细胞绝对值 (个/ μL) | 778 | 1 308 |
| 细胞毒T细胞比例 (%) | 51 | 36 |
| 细胞毒T细胞绝对值 (个/ μL) | 441 | 585 |
| 辅助性T细胞比例 (%) | 29 | 39 |
| 辅助性T细胞绝对值 (个/ μL) | 249 | 642 |
| 总B细胞比例 (%) | 0 | 9 |
| 总B细胞绝对值 (个/ μL) | 0 | 146 |
| NK细胞比例 (%) | 10 | 9 |
| NK细胞绝对值 (个/ μL) | 85 | 151 |
| 溶血相关检查 | | |
| F-HB (mg/L) | 65.5 | 36.5 |
| HP (g/L) | 0.375 | 0.185 |
| HBA2 | 0.021 | 0.020 |
| HBF | 0.029 | 0.060 |

注：[WBC] 白细胞计数，参考值 $4 \times 10^9/L \sim 10 \times 10^9/L$ ；[ANC] 中性粒细胞绝对值，参考值 $2 \times 10^9/L \sim 4 \times 10^9/L$ ；[RBC] 红细胞计数，参考值 $4 \times 10^{12}/L \sim 4.5 \times 10^{12}/L$ ；[Hb] 血红蛋白，参考值 120~140 g/L；[PLT] 血小板计数，参考值 $100 \times 10^9/L \sim 300 \times 10^9/L$ ；[ALT] 谷丙转氨酶，参考值 0~35 U/L；[AST] 谷草转氨酶，参考值 0~35 U/L；[IgG] 免疫球蛋白G，参考值 7.51~15.6 g/L；[IgA] 免疫球蛋白A，参考值 0.82~4.53 g/L；[IgM] 免疫球蛋白M，参考值 0.46~3.04 g/L；[F-HB] 血浆游离血红蛋白，参考值 0~40 mg/L；[HP] 血浆结合珠蛋白，参考值 0.5~2 g/L；[HBA2] 血红蛋白A2，参考值 0.025~0.035；[HBF] 抗碱血红蛋白，参考值 0~0.025。参考值：总T淋巴细胞比例 57%~88%，总T淋巴细胞绝对值 466~1 992 个/ μL ，细胞毒T细胞比例 16%~45%，细胞毒T细胞绝对值 147~778 个/ μL ，辅助性T细胞比例 27%~58%，辅助性T细胞绝对值 267~1 257 个/ μL ，总B细胞比例 4%~18%，总B细胞绝对值 41~374 个/ μL ；NK细胞比例 3%~32%，NK细胞绝对值 51~574 个/ μL 。

表 2 2 例患儿骨髓穿刺及遗传学检测结果

| 骨髓及测序结果 | 病例 1 | 病例 2 |
|---------|---|--|
| 骨髓涂片 | 增生减低，粒系比例减低，红系比例正常，未见巨核细胞，骨髓小粒空虚。不排除再生障碍性贫血 | 增生减低，有核细胞少，淋巴细胞比例相对增高，骨髓小粒空虚。结合骨髓活检及临床除外再生障碍性贫血 |
| 骨髓活检 | 送检骨髓增生极度低下，造血细胞少见 | 造血细胞少见，未见巨核细胞 |
| 免疫分型 | 红系比例减低，各系表型未见明显异常 | 髓系原始细胞及粒、红系比例减低，各系表型未见明显异常 |
| 染色体 | 46, XX[20] | 46, XX[20] |
| 彗星试验 | 阴性 | 阴性 |
| 染色体断裂试验 | 阴性 | 丝裂霉素 C 浓度为 80 ng/mL 时患儿染色体断裂细胞率为 95% (阳性) |
| 二代测序 | <i>LIG4</i> : c.2440C>T(p.R814X)，致病性变异，来自父亲 ^[1] ； <i>LIG4</i> : c.1271_1275delAAAGA(p.K424Rfs*20)，致病性变异，父母均为携带者来自母亲 ^[2] | <i>FANCA</i> : c.2851C>T(p.R951W)，纯合致病性变异 ^[3] ， |
| 最终诊断 | DNA 连接酶 IV 综合征 | 范可尼贫血互补组 A 型 |

讨论：血细胞减少是血液科常见的临床特征之一，最常见于再生障碍性贫血、先天性骨髓衰竭性疾病、骨髓增生异常综合征，亦可见于白血病、淋巴瘤等。如血细胞减少伴多发畸形最易见于先天性骨髓衰竭性疾病。本文病例 1 与 2 根据骨髓穿刺结果，初步可排除血液恶性疾病，均为先天性骨髓衰竭性疾病的可能性大。根据淋巴细胞亚群、免疫球蛋白水平可看出病例 1 的 B 淋巴细胞缺失，免疫球蛋白水平明显降低、彗星及丝裂霉素 C 诱导的染色体断裂试验阴性，提示可能为免疫系统疾病，最终通过二代测序诊断为 LIG4 综合征。病例 2 丝裂霉素 C 诱导的染色体断裂试验检查结果为阳性，考虑为染色体不稳定类疾病，如 FA、Bloom 综合征、Nijmegen 断裂综合征、共济失调微血管扩张症候群、Roberts 综合征等^[4-7]，最终通过基因测序结果诊断为 FA。

2 例患儿虽为不同系统疾病，但临床表现相似，这种现象主要是由于疾病发生机制中突变基因功能相近所致。LIG4 综合征是 *LIG4* 基因变异导致的一类先天性免疫缺陷类疾病。*LIG4* 主要参与 DNA 损伤修复通路中非同源末端连接修复方式，

故患儿因 DNA 损伤修复异常而易发肿瘤^[8]。FA 相关基因主要参与 DNA 损伤修复通路中交联损伤修复方式，故患儿细胞的特征是对 DNA 交联剂丝裂霉素 C 异常敏感，且易发生肿瘤^[9]。致病基因功能相似而导致临床症状相近的现象提示我们，临床一旦遇到血细胞减少伴多发畸形的病例，进行基因检测时关注范围一定要扩大。LIG4 综合征为免疫缺陷病，但患儿会来血液科就诊，这与不同的 *LIG4* 基因变异位点、临床表现和预后不同相关。目前我国报道的 *LIG4* 基因常见变异位点为 c.833G>T，其次为 c.1271_1275delAAAGA^[10-11]，病例 1 为 c.1271_1275delAAAGA 和 c.2440C>T(p.R814X)。Altmann 等^[12]发现，R278H 变异的患儿后期向肿瘤进展的概率高，而 R814* 变异患儿以慢性免疫缺陷及进展为肿瘤相关。病例 1 为 R814X 变异，故免疫缺陷的易感染情况仅为轻度异常，这也是患儿直接来血液科就诊而非感染科就诊的原因。通过我们的病例与既往研究，在此初步提出血细胞减少伴畸形患儿的诊断思路和诊断方法选择流程(图 1)，希望对临床诊断有一定帮助。

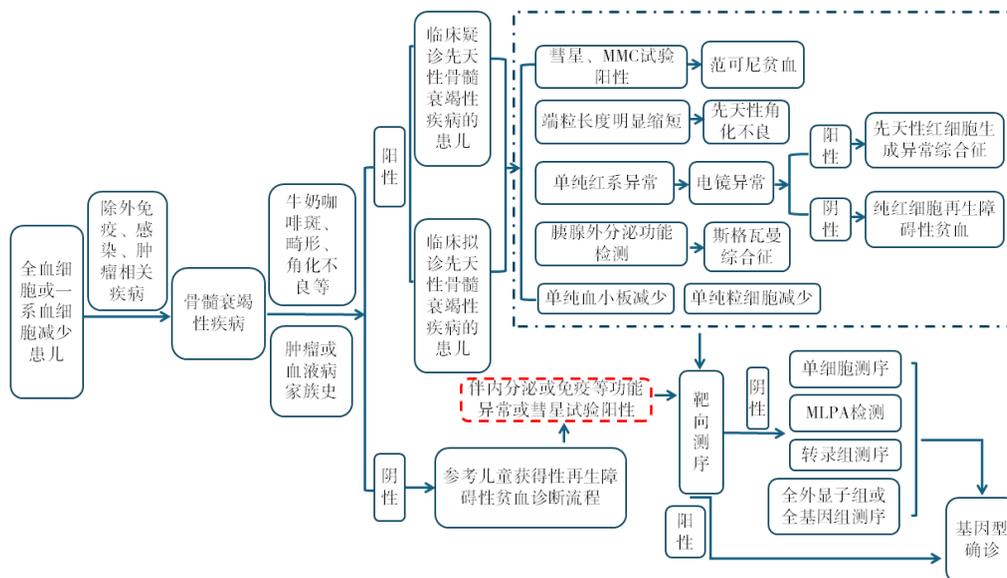


图 1 全血细胞减少伴畸形疾病诊断流程 [MMC 试验] 丝裂霉素 C 诱导的染色体断裂试验; [MLPA] 多重连接依赖探针扩增技术。

作者贡献声明: 常丽贤负责文章设计和撰写; 张丽、高怡曼负责病例收集; 竺晓凡负责病例筛选和审核。

利益冲突声明: 所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] O'Driscoll M, Cerosaletti KM, Girard PM, et al. DNA ligase IV mutations identified in patients exhibiting developmental delay and immunodeficiency[J]. Mol Cell, 2001, 8(6): 1175-1185. PMID: 11779494. DOI: 10.1016/s1097-2765(01)00408-7.

[2] Buck D, Moshous D, de Chasseval R, et al. Severe combined immunodeficiency and microcephaly in siblings with hypomorphic mutations in DNA ligase IV[J]. Eur J Immunol, 2006, 36(1): 224-235. PMID: 16358361. DOI: 10.1002/eji.200535401.

[3] Levran O, Diotti R, Pujara K, et al. Spectrum of sequence variations in the *FANCA* gene: an International Fanconi Anemia Registry (IFAR) study[J]. Hum Mutat. 2005, 25(2): 142-149. PMID: 15643609. DOI: 10.1002/humu.20125.

[4] Chrzanowska KH, Gregorek H, Dembowska-Bagińska B, et al. Nijmegen breakage syndrome (NBS)[J]. Orphanet J Rare Dis, 2012, 7: 13. PMID: 22373003. PMCID: PMC3314554. DOI: 10.1186/1750-1172-7-13.

[5] O'Driscoll M, Ruiz-Perez VL, Woods CG, et al. A splicing mutation affecting expression of ataxia-telangiectasia and Rad3-related protein (ATR) results in Seckel syndrome[J]. Nat Genet, 2003, 33(4): 497-501. PMID: 12640452. DOI: 10.1038/ng1129.

[6] Taylor AMR, Rothblum-Oviatt C, Ellis NA, et al. Chromosome

instability syndromes[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 64. PMID: 31537806. PMCID: PMC10617425. DOI: 10.1038/s41572-019-0113-0.

[7] McKay MJ, Craig J, Kalitsis P, et al. A Roberts syndrome individual with differential genotoxin sensitivity and a DNA damage response defect[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019, 103(5): 1194-1202. PMID: 30508616. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.11.047.

[8] Park J, Welner RS, Chan MY, et al. The DNA ligase IV syndrome R278H mutation impairs B lymphopoiesis via error-prone nonhomologous end-joining[J]. J Immunol, 2016, 196(1): 244-255. PMID: 26608917. PMCID: PMC4684978. DOI: 10.4049/jimmunol.1403099.

[9] Peake JD, Noguchi E. Fanconi anemia: current insights regarding epidemiology, cancer, and DNA repair[J]. Hum Genet, 2022, 141(12): 1811-1836. PMID: 35596788. DOI: 10.1007/s00439-022-02462-9.

[10] Sun B, Chen Q, Wang Y, et al. LIG4 syndrome: clinical and molecular characterization in a Chinese cohort[J]. Orphanet J Rare Dis, 2020, 15(1): 131. PMID: 32471509. PMCID: PMC7257218. DOI: 10.1186/s13023-020-01411-x.

[11] 张潇潇, 陆敏, 顾浩翔, 等. 一例因基因突变致 LIG4 综合征病例的临床特点及分析[J]. 基础医学与临床, 2020, 40(6): 825-830. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6325.2020.06.017.

[12] Altmann T, Gennery AR. DNA ligase IV syndrome; a review[J]. Orphanet J Rare Dis, 2016, 11(1): 137. PMID: 27717373. PMCID: PMC5055698. DOI: 10.1186/s13023-016-0520-1.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)