

## 伴8号染色体三体的儿童克罗恩病1例报告

邢娇<sup>1</sup> 徐娟<sup>2</sup> 刘志峰<sup>1</sup> 程卫霞<sup>1</sup>

(1.南京医科大学附属儿童医院消化科, 江苏南京 210000;

2.上海交通大学医学院附属新华医院, 上海 200092)

**[摘要]** 患儿男, 12岁, 反复肛周脓肿10年余, 伴有反复口腔溃疡及手足关节变形, 胃肠镜、胶囊内镜检查结果示消化道多发溃疡, 结合组织病理等检查, 诊断为克罗恩病。全外显子组测序及外周血染色体核型分析示染色体核型为47,XY,+8, 予以阶梯治疗方案进行治疗, 患儿临床症状得到控制, 内镜下表现显著好转。该病例提示, 极早发型炎症性肠病具有遗传易感性, 当伴有其他多系统受累时, 需考虑存在染色体异常的可能, 如8号染色体三体, 应引起重视。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (9): 982-985]

**[关键词]** 克罗恩病; 8号染色体三体; 极早发型炎症性肠病; 肛周脓肿; 儿童

### A case report of Crohn's disease in a child with trisomy 8

XING Jiao, XU Juan, LIU Zhi-Feng, CHENG Wei-Xia. Department of Gastroenterology, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China (Email: 783824101@qq.com)

**Abstract:** The patient is a 12-year-old male who has experienced recurrent perianal abscesses for over 10 years, along with recurrent oral ulcers and deformities in the joints of hands and feet. Gastrointestinal endoscopy and capsule endoscopy revealed multiple ulcers in the digestive tract. Combined with his histopathological examinations, the patient was diagnosed with Crohn's disease. Whole exome sequencing and peripheral blood karyotype analysis indicated a karyotype of 47,XY,+8. The patient was treated with a "step-up" strategy. His clinical symptoms were under control, with significant improvement observed during endoscopic examination. This case suggests that early-onset inflammatory bowel disease may have genetic susceptibility, and when accompanied by other multi-system involvement, the possibility of chromosomal abnormalities, such as trisomy 8, should be considered and given due attention.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(9): 982-985]

**Key words:** Crohn's disease; Trisomy 8; Early-onset inflammatory bowel disease; Perianal abscess; Child

患儿男性, 12岁, 因反复肛周脓肿10年余入院。患儿10年前发热、腹泻后出现肛周脓肿, 每年发作1~3次, 偶伴脐周轻度腹痛, 经对症治疗后肛周脓肿可愈合。近5年反复出现口腔溃疡, 4~6次/年, 每次口腔溃疡1~2个, 为较小浅表溃疡灶。自起病以来, 患儿无反复发热, 无腹泻便血, 无关节肿痛, 无生殖器溃疡, 食欲睡眠可, 大小便无异常, 体重、身高增长和同龄儿童相当。既往史、个人史及家族史均无特殊。

体格检查: 胸膝位肛周3点距离肛门口1 cm位置可见一脓肿, 大小约1.0 cm × 0.5 cm, 表面可及黄白色分泌物, 9点位置可见一陈旧性脓肿疤痕。

右手食指、左手小拇指指关节及左脚食趾关节弯曲, 未及红肿触痛。

辅助检查: 血常规示白细胞计数  $11.34 \times 10^9/L$  (参考值:  $4 \times 10^9/L \sim 10 \times 10^9/L$ ); 粪便钙卫蛋白  $345.3 \mu g/g$  (参考值:  $0 \sim 50 \mu g/g$ ); 血生化示球蛋白  $31.6 g/L$  (参考值:  $20 \sim 29 g/L$ ); 红细胞沉降率  $34 mm/h$  (参考值:  $\leq 20 mm/h$ ); 体液免疫功能示免疫球蛋白G  $16 g/L$  (参考值:  $8.27 \sim 14.17 g/L$ ), 免疫球蛋白M  $1.07 g/L$  (参考值:  $1.20 \sim 2.26 g/L$ ), 免疫球蛋白A  $4.2 g/L$  (参考值:  $0.85 \sim 1.71 g/L$ ); 血清维生素D  $52.9 nmol/L$  (参考值:  $75 \sim 250 nmol/L$ ), 维生素A  $0.413 \mu mol/L$  (参考值:

[收稿日期] 2024-05-17; [接受日期] 2024-08-08

[作者简介] 邢娇, 女, 硕士研究生, 住院医师。Email: 783824101@qq.com。

0.52~2.20  $\mu\text{mol/L}$ ), 维生素 C 32.520  $\mu\text{mol/L}$  (参考值: 34~114  $\mu\text{mol/L}$ )。尿常规、粪便常规、粪便培养、降钙素原、Th1/Th2 亚群 12 项细胞因子、细胞免疫功能、凝血功能、传染病 4 项、EB 病毒 DNA 及抗体、巨细胞病毒 DNA、结核菌素试验、结核感染 T 细胞  $\gamma$  干扰素释放试验、自身抗体、炎症性肠病抗体、白塞氏病 (Behcet's disease, BD) 针刺反应试验、风湿 3 项、人类白细胞抗原 B27 检测均未见异常。

直肠 MRI 示肛管后方肛瘘, 直肠肠壁增厚。胃镜检查示贲门可见一不规则隆起, 触之易出血, 大小约 0.3 cm  $\times$  0.5 cm (图 1A), 余食管、胃及十二指肠黏膜未见明显异常。结肠镜检查结果显示自回肠末端至直肠, 全程跳跃性分布阿弗他样溃疡, 升结肠见一深大纵行溃疡, 大小约 1.0 cm  $\times$  0.5 cm, 表面覆盖白苔, 直肠远端可见局部黏膜充血水肿 (图 1B~D)。结肠镜术后病理检查结果示乙状结肠为慢性非活动性肠炎, 局部固有层间质内见可疑上皮样肉芽肿形成; 直肠为慢性非活动性肠炎, 局部固有层间质内见可疑上皮样肉芽肿形成 (图

2)。胶囊内镜示回肠下段黏膜、回肠末端黏膜见数枚不规则形溃疡, 上面覆盖黄白苔, 周围黏膜稍水肿, 病变间黏膜正常。

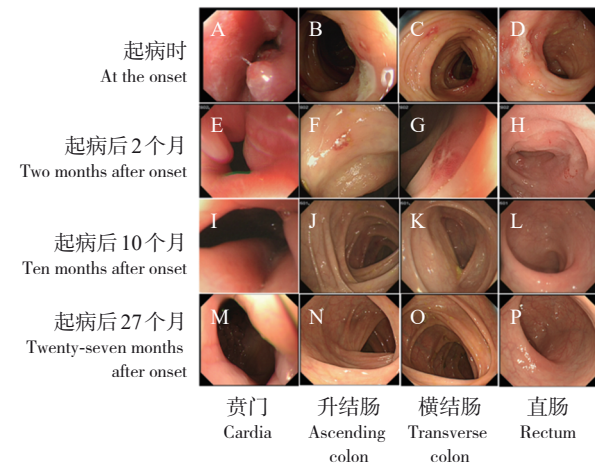


图 1 4 次不同检查时间各部位胃肠镜镜下表现比较

患儿起病时胃肠镜检查可见贲门隆起及结肠散在跳跃性分布溃疡 (图 A~D); 起病后 2 个月复查胃肠镜示贲门隆起、结肠溃疡较前明显好转 (图 E~H), 经升阶梯治疗方案治疗后, 起病后 10 个月及 27 个月复查胃肠镜示胃肠道黏膜基本正常 (图 I~P)。

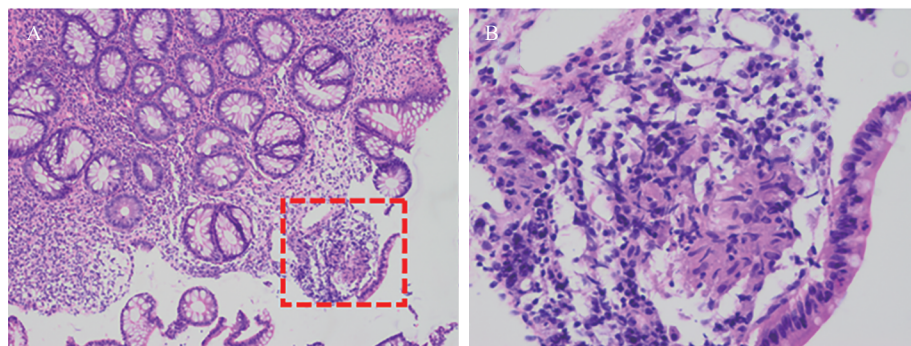


图 2 结肠镜术后病理检查结果

A: 结肠黏膜活检示隐窝腺体结构变形, 符合慢性非活动性肠炎表现, 局灶黏膜浅层间质内见可疑上皮样肉芽肿形成 (苏木精-伊红染色,  $\times 100$ ); B: 为左侧虚线框放大图, 为可疑非坏死性上皮样肉芽肿 (苏木精-伊红染色,  $\times 400$ )。

根据世界卫生组织提出克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 的诊断标准<sup>[1]</sup>, 结合该患儿的临床表现、内镜检查、组织病理学检查以及影像学检查, 患儿可诊断为 CD。按照巴黎分类及儿童 CD 活动指数 (Pediatric Crohn's Disease Activity Index, PDAI), 该患儿 CD 临床类型为 A1aL3L4bB1G0p, PDAI 为 12 分, 轻度活动。根据患儿临床表现、辅助检查及组织病理结果, 可以排除结核分枝杆菌、EB 病毒、巨细胞病毒、艰难梭菌及其他感染性肠炎, 同时不考虑溃疡性结肠炎、BD、淋巴瘤

及骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) 等疾病。

根据儿童炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 诊断和治疗专家共识<sup>[2]</sup>, 予以全肠内营养诱导缓解, 其间患儿反复口腔溃疡, 肛周脓肿、腹痛未再发作, 出院 2 个月后患儿再次入院复查胃肠镜示贲门隆起、回结肠溃疡较前明显好转 (图 1E~H), 采用升阶梯治疗方案, 维持缓解予以美沙拉嗪缓释颗粒及沙利度胺口服, 因患儿口服沙利度胺后出现反复双手麻木, 调整治疗方

案为巯嘌呤口服。住院期间患儿完善全脊柱正位片示脊柱略弯曲（图 3A），体格检查可见右手食指、左手小拇指指关节弯曲（图 3B），完善双手正位片示左手小指屈曲状，近侧指间关节间隙狭窄，右手食指略屈曲（图 3C~D），骨科医师会诊后建议行功能锻炼。因患儿为 CD 患者，且有手足关节变形，完善全外显子组基因检测示 8 号染色体存在整

体重复，核型疑似为 47,XY+8，染色体核型分析示该患儿为嵌合型 8 号染色体三体（trisomy 8, 简称 8 三体）。截至 2023 年 11 月患儿治疗时间已达 2 年余，患儿临床症状控制较好，复查胃肠镜示胃肠道黏膜基本正常（图 1I~P），简化克罗恩病内镜下评分 0 分；红细胞沉降率、C 反应蛋白、血清白蛋白水平、粪便钙卫蛋白完全正常。

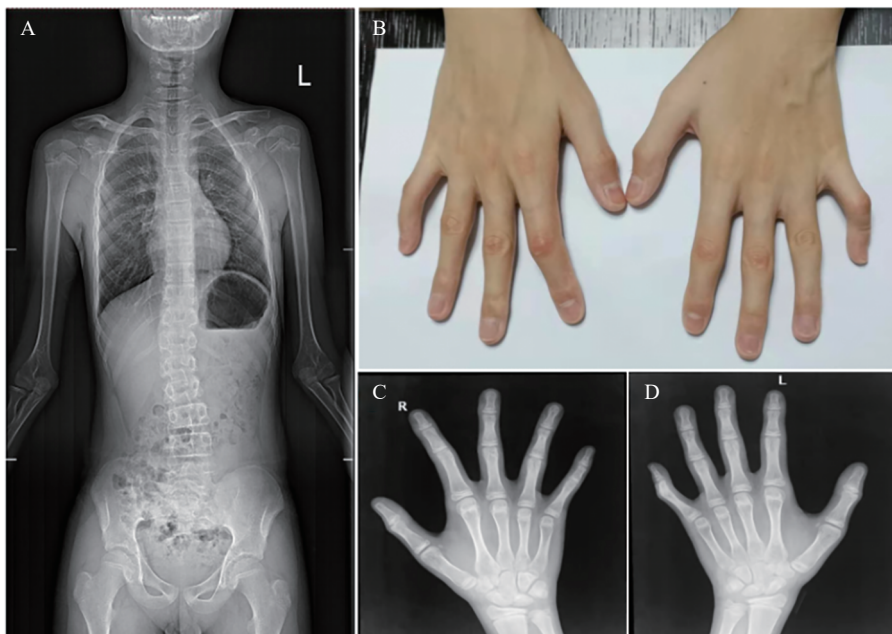


图3 患儿脊柱及双手关节畸形 A: 全脊柱正位片示脊柱略弯曲，以第十二胸椎为中心略凸向右侧弯曲；B: 右手食指、左手小拇指指关节屈曲；C: 右手正位片示右手食指略弯曲；D: 左手正位片示左手小指屈曲状，近侧指间关节间隙窄。

**讨论:** CD 是一种慢性进行性炎症性疾病，可累及全消化道，病变呈跳跃性和全层透壁性炎症改变，至今发病机制不明<sup>[2]</sup>。本例患儿为 2 岁起病，发病年龄小于 6 岁，属于极早发型炎症性肠病（very early onset inflammatory bowel disease, VEO-IBD）。VEO-IBD 临床表现更严重，疾病进展更快，预后更差。研究表明 VEO-IBD 具有遗传易感性，与单基因遗传缺陷关系密切<sup>[3]</sup>。白细胞介素（interleukin, IL）10 受体基因突变是第一个被报道的 VEO-IBD 致病基因<sup>[4]</sup>，然而目前尚无 VEO-IBD 伴染色体异常相关的报道。

8 三体是由减数分裂期间染色体分离错误导致的疾病，是罕见的常染色体异常综合征，纯合型 8 三体通常是致命性的，存活者多为嵌合型 8 三体，在新生儿中比例为 0.002%~0.004%<sup>[5]</sup>，8 三体是恶性血液病中最常见的染色体数目异常，临床表现异质性较高，可合并多系统异常<sup>[6]</sup>。本例患儿合

并双手、双足部分关节挛缩、脊柱侧凸，考虑与 8 三体相关，需定期随访，关注消化系统外其他系统可能的并发症。

截至 2023 年 11 月 30 日，PubMed 数据库共检索到 2 篇关于 8 三体合并 CD 相关的文献<sup>[7-8]</sup>，国内未见报道。一篇报道了 1 例合并肠道 BD、骨髓增生异常及 8 三体的法国患者<sup>[7]</sup>；另一篇回顾性分析了 1 例伴染色体异常 CD 患者在治疗过程中合并恶性 T 细胞淋巴瘤的诊治过程，结合该患者临床资料，对于本身存在染色体异常的 CD 患者，长期应用免疫抑制剂会增加诱发肿瘤的风险<sup>[8]</sup>。本例患儿目前口服巯嘌呤治疗，需警惕长期免疫抑制剂治疗后并发恶性血液系统肿瘤的可能，考虑患儿年龄尚小，疾病治疗疗程尚短，目前临床随访过程中未见异常，待 CD 病情缓解一定时期后可选择停用免疫抑制剂，密切观察患儿疾病转归。

虽然 CD 合并 8 三体的个案报道极少，但是其

他肠道溃疡性疾病合并 8 三体的报道逐渐增多，如肠道 BD。马海芬等<sup>[9]</sup> 分析 22 例伴 8 三体 BD 患者，发现该类患者更易合并 MDS，更易累及肠道，很少累及眼、心脏、血管、关节等，然而目前关于 8 三体在肠道损害中的机制尚不明确，Kimura 等<sup>[10]</sup> 推测位于 8 三体的 *c-Myc* 癌基因可能在细胞增殖和上皮再生中发挥重要作用。有学者对合并 8 三体的 BD 及 MDS 患者进行研究分析，发现 IL-6、IL-7 受体、IL-8、肿瘤坏死因子  $\alpha$  等参与免疫和炎症活动的细胞因子表达明显升高<sup>[11-12]</sup>，而研究表明 IL-7/IL-7 受体依赖的信号通路参与肠黏膜免疫应答和结肠炎的发生发展<sup>[13]</sup>，这些研究为分析 8 三体与肠道损害的关系提供了数据支撑。

本研究首次报道伴 8 三体儿童 CD 病例。VEO-IBD 患儿可能伴有基因异常，基因测序可协助诊断，但当患儿伴有其他系统病变时，还需考虑染色体异常可能，如 8 三体，需要进一步行染色体核型分析，在临床工作中应引起重视。

作者贡献声明：邢娇负责文章设计和撰写、病例收集；徐娟负责病例收集；程卫霞、刘志峰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] Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16(1): 112-124. PMID: 19653289. DOI: 10.1002/ibd.21048.
- [2] 中华医学会儿科学分会消化学组, 中华医学会儿科学分会临床营养学组. 儿童炎症性肠病诊断和治疗专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(7): 501-507. PMID: 31269548. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.07.002.
- [3] Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S, et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease[J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(5): 990-1007.e3. PMID: 25058236. PMCID: PMC5376484. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.023.
- [4] Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(21): 2033-2045. PMID: 19890111. PMCID: PMC2787406. DOI: 10.1056/NEJMoa0907206.
- [5] Wiśniewska M, Mazurek M. Trisomy 8 mosaicism syndrome[J]. *J Appl Genet*, 2002, 43(1): 115-118. PMID: 12084977.
- [6] Giraldo G, Gómez AM, Mora L, et al. Mosaic trisomy 8 detected by fibroblasts cultured of skin[J]. *Colomb Med (Cali)*, 2016, 47(2): 100-104. PMID: 27546932. PMCID: PMC4975130.
- [7] Wesner N, Drevon L, Guedon A, et al. Gastrointestinal Behçet's-like disease with myelodysplastic neoplasms with trisomy 8: a French case series and literature review[J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(7): 1782-1788. PMID: 30457024. DOI: 10.1080/10428194.2018.1542152.
- [8] Navarro JT, Ribera JM, Mate JL, et al. Hepatosplenic T-gammadelta lymphoma in a patient with Crohn's disease treated with azathioprine[J]. *Leuk Lymphoma*, 2003, 44(3): 531-533. PMID: 12688327. DOI: 10.1080/1042819021000035662.
- [9] 马海芬, 申艳, 罗丹, 等. 白塞病合并 8 号染色体三体 22 例分析及文献复习[J]. *复旦学报 (医学版)*, 2021, 48(4): 457-462. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2021.04.005.
- [10] Kimura S, Kuroda J, Akaogi T, et al. Trisomy 8 involved in myelodysplastic syndromes as a risk factor for intestinal ulcers and thrombosis-Beçet's syndrome[J]. *Leuk Lymphoma*, 2001, 42(1/2): 115-121. PMID: 11699198. DOI: 10.3109/10428190109097683.
- [11] Ohno E, Ohtsuka E, Watanabe K, et al. Behçet's disease associated with myelodysplastic syndromes. A case report and a review of the literature[J]. *Cancer*, 1997, 79(2): 262-268. PMID: 9010099. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19970115)79:2<262::aid-cnrc9>3.0.co;2-m.
- [12] Chen G, Zeng W, Miyazato A, et al. Distinctive gene expression profiles of CD34 cells from patients with myelodysplastic syndrome characterized by specific chromosomal abnormalities[J]. *Blood*, 2004, 104(13): 4210-4218. PMID: 15315976. DOI: 10.1182/blood-2004-01-0103.
- [13] Okada E, Yamazaki M, Tanabe M, et al. IL-7 exacerbates chronic colitis with expansion of memory IL-7R<sup>high</sup> CD4<sup>+</sup> mucosal T cells in mice[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2005, 288(4): G745-G754. PMID: 15550560. DOI: 10.1152/ajpgi.00276.2004.

(本文编辑：王颖)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)