

Ann Clin Lab Sci, 2008, 38(3): 287-291.

- [3] 张泉, 张敬, 张云亭. 乳头状胶质神经元肿瘤的影像学特点(4 例报告并文献复习)[J]. 临床放射学杂志, 2010, 29(10): 1304-1307.

- [4] Ramin JJ, Laurence D, Jason F. Aggressive variant of a  
• 短篇及病例报道 •

papillary glioneuronal tumor [J]. Neurosurg Pediatr, 2009, 3(1): 46-52.

(收稿日期: 2011-12-13 修回日期: 2012-02-08)

## 尼曼皮克病伴继发性海蓝组织细胞增生症 3 例报道

黄永富

(扬州大学第四临床医学院\南通瑞慈医院检验科, 江苏南通 226010)

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.15.048

文献标识码: C

文章编号: 1671-8348(2012)15-1557-02

尼曼皮克病(Niemann-Pick disease, NPD)又称鞘磷脂沉积病,是一种少见的先天性糖脂代谢异常性疾病<sup>[1-4]</sup>。尼曼皮克病伴海蓝组织细胞增多症(Niemann-Pick disease with secondary sea-blue histiocytosis, NPD/SBH)则更少见。NPD 是一组罕见的鞘磷脂沉积症,发病率为 0.5/10 万至 1/10 万,为常染色体隐性遗传(AR),多见于犹太人,多数起病于 2~3 岁,大多长不到成人,早期死亡,主要表现为肝脾大,血象改变,由间质性肺病引起的呼吸功能不全及少数神经系统症状。其特点是全身单核巨噬细胞和神经系统有大量的含有神经鞘磷脂的泡沫细胞<sup>[1-4]</sup>。尼曼皮克细胞(Niemann-Pick cell, NPC)可浸润骨髓、肝脾、胃肠道、肺、脑、淋巴结等器官。原发性海蓝组织细胞增生症(primary SBH, pSBH)系 AR 疾病。由于神经鞘磷脂酶(sphingomyelinase, SM)活性降低或此酶系统代谢负荷过高,受累组织中神经鞘磷脂和神经糖脂积聚,经组织化学染色呈海蓝色颗粒而得名。有研究认为,SBH 可能是 NPD 的一种变异型<sup>[3]</sup>,为 AR 散发性疾病,在很多国家均有零星报道。其临床特点为受累家庭多人发病。现将本院收治的 3 例 NPD/SBH 的临床资料报道如下。

### 1 临床资料

病例 1: 女, 6 岁, 2 岁时“发热”, 查肝功能发现转氨酶一直升高, 肝脾大, 肝进行性增大。曾到多个医院就诊, 肝脾大原因未明。就诊前 6 个月, 经常不明原因的反复腹痛。因呕血、黑便急诊入本院治疗, 2003 年 3 月本院急诊以“呕血、肝脾大、左上腹包块原因待查”收治入院。查体: 面色晦暗, 神志清晰, 眼底无樱桃红斑(cherry erythema, CE), 皮肤黏膜苍白, 无明显黄染及淤点、淤斑。肝掌阳性, 未见蜘蛛痣。肝肋下 4 cm, 脾肋下 6 cm, 墨菲征、肝区移动性浊音阴性。心肺正常。腹部平软, 但左上腹有一包块, 经胃肠减压, 低位灌肠数日后消失, 可能是梗阻肠管。实验室检查 WBC  $5.7 \times 10^9/L$ , RBC  $3.69 \times 10^{12}/L$ , HGB 78 g/L, PLT  $159 \times 10^9/L$ , ESR 23 mm/h; 粪便 OB 试验阳性; TBil 28.2  $\mu\text{mol/L}$ , Bu 26.5  $\mu\text{mol/L}$ , Bc 1.7  $\mu\text{mol/L}$ , ALT 186 U/L, AST 162 U/L, ALP 456 U/L, TG 2.86 mmol/L, TCh 8.61 mmol/L; AFP 12 ng/mL; 辅助 T 细胞亚群: CD3 68%, CD4 25%, CD8 35%, B 细胞 26%, NK 细胞 16%, CD4/CD8 0.714, 细胞免疫功能下降。腹部 B 超: 肝脾大, 肝脏回声密集, 欠均匀, 肝内有钙化灶。胃镜检查: 慢性浅表性胃炎伴胃窦部溃疡, 钳取溃疡组织病理活检为胃黏膜慢性

炎伴成团脂质沉积细胞浸润, 可见数量较少的 SBH 细胞。心电图: 窦性心律。X 线胸片: 两肺广泛网状及点线状阴影。手 X 线检查: 手指骨小梁吸收, 骨皮质变薄, 骨髓腔扩大, 手指骨骨质疏松。肝穿刺活检: 肝细胞空泡变性, 嗜酸性变性伴肝细胞小灶性坏死, 汇管区慢性炎症细胞浸润, 轻度肝纤维化(S2), 未见成团组织细胞。骨髓细胞形态学检查: 有核细胞增生明显活跃, 粒、红之比为 2.2/1, 粒系、红系均增生, 比例及形态无明显异常。全片巨核细胞 75 个/ $1.5 \text{ cm} \times 3.0 \text{ cm}$ , 以颗粒型和产板型为主, 血小板成簇分布。全片 NPC 细胞 146 个, SBH 细胞 42 个/ $1.5 \text{ cm} \times 3.0 \text{ cm}$ 。NPC 细胞: 糖原 PAS(+), 苏丹黑 B(SBB)(-); SBH 细胞: PAS(+), SBB(+),  $\alpha$ -NAE(++), ALP(+). 诊断 B 型 NPD/SBH, 肺部、胃肠、肝脾浸润可能。给予对症治疗和支持治疗, 病情稳定。

病例 2: 男, 17 岁, 自幼发现不明原因脾大, 多处就医未明病因。2003 年 9 月出现逐渐加重的腹胀不适。查体: T  $36.5 \text{ }^\circ\text{C}$ , P 74 次/分, R 18 次/分, 心率: 74 次/分, BP 120/70 mm Hg。神志清, 精神可, 发育正常, 营养中等。脾脏切片病理检查显示: 脾脏脂质沉积性疾病。心电图: 窦性心率。实验室检查: (1) 血常规, WBC  $6.04 \times 10^9/L$ , RBC  $5.94 \times 10^9/L$ , HGB 167 g/L, HCT 47.1%, PLT  $110 \times 10^9/L$ , ESR 30 mm/h. (2) 凝血功能, 凝血酶原时间 12.30 s, PT-INR 1.02, 活化部分凝血活酶时间 45.9 s, 纤维蛋白原 1.92 g/L, 凝血酶时间 17.2 s. (3) PCR-串联质谱分析, 有 B-ASM 基因突变。(4) 外周血细胞形态学, WBC 计数分类正常, 淋巴细胞、单核细胞内可见空泡; 成熟红细胞大小形态正常; 血小板形态数目正常。(5) 骨髓细胞形态学, 骨髓增生活跃, 粒、红比例稍低, G/E=1.09。粒系占 43.0%, 各阶段比例基本正常。红系增生明显活跃, 占 34.5%, 中、晚幼红细胞比例偏高(分别为 15.5% 和 17.0%)。巨核系增生正常, 全片 31/ $1.5 \text{ cm} \times 2.0 \text{ cm}$ , 以产板型巨核细胞为主。易见 NPC 细胞, 135 个/全片左右。可见到形态欠典型的 SBH 细胞, 25 个/全片。(6) 骨髓细胞组织化学, NPC 细胞的酸性磷酸酶(acid phosphatase, ACP)染色弱阳性; PAS 染色空泡壁弱阳性; SBB 及油红 O 染色阳性。海蓝细胞 SBB、油红 O 染色、PAS 反应及 ACP 染色均阳性。(7) 透射电镜下 NPC 的超微结构显示胞浆含许多颗粒状脂质包涵体,  $0.5 \sim 5 \mu\text{m}$ , 呈板层状, 有助于本病的诊断。诊断: B 型 NPD/SBH。给予口服抗氧化剂如维生素 C、E、丁羟基二苯乙烯治疗, 病情

稳定。

病例 3:女,10 岁,就诊前 5 年以来出现智力落后,说话缓慢,言语不清。就诊前 1 年,患儿走路不稳,活动后易感疲劳,无头痛、呕吐及抽搐,无复视及视物不清。父母非近亲婚配。患儿外祖母曾患精神分裂症,68 岁时自杀死亡。祖父曾因贫血、血小板减少及脾大而行脾切除术,但诊断不明。2 个姑奶奶均智力低下,走路不稳;其叔叔平素说话缓慢,但智力正常。上述 4 人均健在。体检:问答切题,言语缓慢,构音不清,走路不稳,呈轻度慌张步态。双眼球内收、外展均正常,上下视活动受限,双眼有水平眼震。肝脾肋下 3 cm。四肢肌力正常,肌张力略高。双膝腱反射较亢进。双侧巴宾斯基征阴性,踝阵挛阳性。指鼻试验及跟膝胫试验欠稳准,轮替动作欠协调。皮肤黏膜苍白、轻度黄染但无淤点。实验室检查:WBC  $4.89 \times 10^9/L$ 、RBC  $3.79 \times 10^{12}/L$ 、HBG 69 g/L、PLT  $112 \times 10^9/L$ 、ESR 48 mm/h,血脂 4 项及铜蓝蛋白正常。眼底正常,KF 环阴性。TBil 48.2  $\mu\text{mol/L}$ ,Bu 42.5  $\mu\text{mol/L}$ ,Bc 5.7  $\mu\text{mol/L}$ ,AST 82 U/L,ALT 68 U/L,A/G 比值为 1.68。血乳酸、丙酮酸耐量试验异常。脑脊液蛋白 0.469 g/L,细胞数、糖及氯化物正常,麻疹及风疹病毒抗体阴性,IgG 指数 0.81(正常值  $<0.70$ )。未见寡克隆区带。脑电图、肌电图及神经传导速度均未见异常。腹部 B 超示肝脏肿大,回声粗,胆囊壁毛糙,脾脏增大增厚,边缘钝,切迹明显,实质回声均匀,脾静脉不扩张。应用 C-WISC 测言语、操作和全量表智商分别为 58、45、44 分。骨髓细胞形态学检查发现,有核细胞增生明显活跃,粒系、巨核系增生正常,红系增生明显活跃,粒、红比之 1.18:1,片尾见大量 NPC 细胞和少量 SBH 细胞,未见其他异常细胞。肌肉病理学(光镜、电镜、组织学及酶组织化学)检查结果正常。染色体核型为 46,XY。患儿祖父和 2 个姑奶奶的骨髓细胞形态学均未见 NPC 和 SBH 细胞。该患者诊断为 C 型 NPD/SBH。给予抗氧化剂二甲基亚砷和神经营养药物治疗,疗效不明显,3 年后死亡。

## 2 讨 论

继发性 SBH 常继发于特发性血小板减少性紫癜、慢性粒细胞白血病、急性髓细胞性白血病、慢性肉芽肿病、结节病、系统性红斑狼疮、高脂蛋白血症、Gaucher 病、NPD、地中海贫血、镰刀形贫血、真性红细胞增多症、脂蛋白血症、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、恶性组织细胞增多症、恶性淋巴瘤、肝硬化、甲亢、脾亢、WBC 减少症、高嗜酸细胞综合征、过敏性紫癜、化脓性脊柱炎、巨幼红细胞性贫血、缺铁性贫血、溶血性贫血、再生障碍性贫血、类风湿关节炎等,以及接受镇定剂、抗风湿、抗白血病和 Anorexic 等药物治疗后,患者骨髓中也都出现 SBH 细胞。本研究 3 例患者中例 3 有明显的家族史。由于 SM 缺乏致神经鞘磷脂代谢障碍,使脂与辅酶的作用失调,引起类脂质在体内过多沉积,在网状内皮系统中,出现肝、脾大,

中枢神经系统退行性变。神经鞘磷脂是由 N-酰基鞘氨醇与 1 个分子的磷酸胆碱在 C1 部位连接而成。神经鞘磷脂来源于各种细胞膜和红细胞基质等,在细胞代谢衰老过程中被巨噬细胞吞噬后,经 SM 将其水解成 N-酰基鞘氨醇和磷酸胆碱,正常肝脏中此酶活力最高,脾、肾、脑和小肠降低至 50% 以下<sup>[2-4]</sup>。成人发病,智力正常,可见不同程度肝、脾大,眼底有 CE,但无神经系统症状,可长期生存。

NPD 的并发症有肝、脾、淋巴结肿大,慢性肺疾病,肺源性心脏病,惊厥,生长发育迟缓,可导致肝硬化,肝功能衰竭,发生门静脉高压及腹水,发展为脾功能亢进,全血细胞减少,进行性共济失调,张力障碍及痴呆,伴有反复肺部感染,青春期可发生精神障碍<sup>[3-5]</sup>。

NPD 的诊断依据主要有肝、脾大,有或无神经系统损害或眼底 CE,外周血淋巴细胞和单核细胞胞质有空泡,BM 可找到泡沫细胞,X 线肺部呈粟粒样或网状浸润,SM 活性降低,尿神经鞘磷脂排泄量增加及肝、脾或淋巴结活泡沫细胞浸润。但需与 Gaucher 病婴儿型、Wolman 病、Landing 病、Hurler 病、组织细胞 X 病、Wilson 病、Baten 病、Tay-Sachs 病、脱髓鞘疾病、线粒体脑肌病及神经系统慢性病毒感染等相鉴别<sup>[1-5]</sup>。

本病应预后不良,本文 3 例患者中例 1、2 随访 7 年仍然存活,例 3 明确诊断后 3 年死亡。

本病避免近亲婚配,做好遗传性疾病的咨询工作。测定皮肤成纤维细胞酶活性可以检出 A 和 B 型的半合子,培养羊水细胞酶活性检测可供做 A、B 型的产前诊断。

## 参考文献:

- [1] Alizon C,Beucher AB,Gourdier AL, et al. Type B Niemann Pick disease;clinical description of three patients in a same family[J]. Rev Med Intern,2010,31(8):562-565.
- [2] Schuchman EH. The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease [J]. J Inherit Metab Dis,2007,30(5):654-663.
- [3] Suzuki O,Abe M. Secondary sea-blue histiocytosis derived from Niemann-Pick disease [J]. J Clin Exp Hematol, 2007,47(1):19-21.
- [4] Simonaro CM,Park JH,Eliyahu E, et al. Imprinting at the SMPD-1 locus:implication for acid sphingomyelinase deficient Niemann-Pick disease[J]. Am J Hum Genet,2006, 78(5):865-870.
- [5] Löffler H,Rastetter J,Hafnerlach T. Atlas of clinical hematology[M]. 6th ed. New York,Springer,2005.

(收稿日期:2011-12-28 修回日期:2012-02-05)

## 不同类型资料的相互转化

如检测 4 名成年人的红细胞平均体积(MCV),检测结果分别为 73、90、95、112 fl,即为计量资料;如按参考范围(80~100 fl)对受试对象进行分类,可分为降低组(1 例)、正常组(2 例)、升高组(1 例),即为等级资料;如具体分类为正常组 2 例,异常组 2 例,即为二分类资料,即计数资料。