

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.02.015

B 型尼曼 - 匹克病一例附文献复习 *

袁燕慧 谢品浩 董海波 陈兰昕 李 娟 欧阳建[△]

(南京大学医学院附属鼓楼医院血液科 江苏 南京 210008)

摘要 目的:报道一例 B 型尼曼 - 匹克病患者的病例资料,提高对该病的认识。**方法:**观察 1 例 B 型尼曼 - 匹克病患者的临床表现、骨髓涂片及骨髓活检结果,并进行相关的文献复习。**结果:**B 型尼曼 - 匹克为自幼发病,无神经系统受损表现,伴有肝脾肿大、外周血三系降低,骨髓涂片及活检结果可见尼曼 - 匹克细胞。**结论:**尼曼 - 匹克病是一种罕见的鞘磷脂沉积性遗传性疾病,临床表现多样,骨髓、肝脾淋巴结病理及基因检测是确诊的关键方法,此病预后差,无特效治疗药物。

关键词:尼曼 - 匹克病;骨髓;鞘磷脂;遗传性疾病

中图分类号:R569.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)02-257-04

Niemann-Pick Disease Type B-a Case Report with Literature Review*

YUAN Yan-hui, XIE Pin-hao, DONG Hai-bo, CHEN Lan-xin, LI Juan, OUYANG Jian[△]

(Department of Hematology, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, Jiangsu, 210008, China)

ABSTRACT Objective: To report a case of Niemann-Pick type B so as to help improve the knowledge of this disease. **Methods:** The clinical manifestations, results of bone marrow smear and bone marrow biopsy of 1 case of Niemann-Pick type B were studied with literature review. **Results:** Niemann-Pick type B was manifested hepatosplenomegaly and pancytopenia since childhood without neurological symptoms. The diagnosis of Niemann-Pick disease was made by bone marrow smear and biopsy. **Conclusion:** Niemann-Pick disease was a rare hereditary disease with sphingomyelin deposition. It had no distinctive clinical characteristics. Bone marrow, live, spleen, lymph node pathology and gene detection constituted a crucial method of diagnosis. Niemann-Pick displayed a poor prognosis without specific drugs.

Key words: Niemann-Pick; Bone marrow; Spingomyelin; Hereditary disease

Chinese Library Classification(CLC): R569.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)02-257-04

前言

尼曼 - 匹克病又称鞘磷脂沉积病,为常染色体隐性遗传性疾病,临床罕见。本文现报道我院收治的一例 B 型尼曼 - 匹克病患者的病例资料,并进行相关的文献复习。

1 病例资料

患者,女,21 岁,因“发现肝脾肿大 16 年”入院。患者于 16 年前发现肝脾肿大,多次复查血常规均提示“三系降低”,但无明显不适,能胜任日常生活,智力正常。家族中无类似患者。查体:神志清,贫血貌,皮肤无瘀点瘀斑,肝脏肋下 3 cm,无触痛,脾脏甲乙线 7 cm,甲丙线 10 cm,丁戊线 2 cm,质韧,表面光滑,无压痛,神经系统检查无异常。实验室检查:血常规示白细胞 $1.6 \times 10^9/L$,中性粒细胞 44.6%,淋巴细胞 46.5%,血红蛋白 104g/L,血小板 $60 \times 10^9/L$ 。生化全套:ALT 66.5U/L,AST 124.3U/L,TBIL 25.4 $\mu\text{mol/L}$,DBIL 7.4 $\mu\text{mol/L}$,甘油三酯 2.47 mmol/L,HDL-C 0.22 mmol/L,血糖、胆固醇及肾功能均正常。骨髓细胞学示骨髓增生明显活跃,粒系 41%,红系 46%。粒系增生明显活跃,中性中、晚幼粒细胞比例增高,中性杆状核粒细胞、

中性分叶核粒细胞比例减低。红系增生明显活跃,早幼红以下阶段比例均增高,成熟红细胞大小不均,可见椭圆形红细胞、泪滴样红细胞。淋巴细胞比例减少,占 10.5%。单核细胞比例正常。全片见巨核细胞 217 个,血小板可见。其他:全片可见较多尼曼 - 匹克细胞(见图 1-3),其特征:胞体较大,直径约 60-100 μm ,核较小,偏位,多为 1 个,偶见双核,核染色质呈粗网状,胞浆泡沫状,呈蜂窝状改变,瑞氏染色见个别泡沫细胞胞浆有蓝色颗粒。骨髓活检示骨髓组织增生活跃,脂肪组织大致正常,可见大量尼曼 - 匹克细胞,呈单个散在和成簇排列(见图 4-5)。骨髓染色体示正常女性核型:46,XX[7]。

2 讨论

尼曼 - 匹克病属先天性糖脂代谢紊乱疾病,是由于细胞溶酶体中神经鞘磷脂酶(acid sphingomyelinase, ASM)缺乏或酶活性低下,导致神经鞘磷脂代谢障碍,其在单核 - 巨噬细胞和神经组织细胞中沉积,即成为尼曼 - 匹克细胞。此病最早由尼曼医生于 1914 年报道,主要分为四型:A 型和 B 型是由于编码 ASM 的 SMPD1 基因突变所致,该基因位于第 11 号染色体(11p15),由 6 个外显子编码 ASM 的 629 个氨基酸^[1],该基因突

* 基金项目:国家自然科学基金项目(31371377)

作者简介:袁燕慧(1980-),女,硕士,主治医师,电话:025-83304616-53331, E-mail:yuanyanhui1016@hotmail.com

[△] 通讯作者:欧阳建, E-mail:ouyang211@hotmail.com

(收稿日期:2014-04-19 接受日期:2014-05-16)

变导致溶酶体中 ASM 缺乏,鞘磷脂不能有效降解。A 型称为急性神经型,多在出生后六月前发病,表现为肝脾肿大、反复肺部感染、进行性神经系统退行性病变,多在 3 岁前死亡。B 型又称慢性非神经型,症状最轻,预后最佳,极少甚至没有神经系统病变,表现为肝脾肿大、高血脂、肺部间质性病变及外周血一系或多系降低,多可存活至成人。C 型和 D 型是由于 NPC1 或 NPC2 基因突变所致,NPC1 位于 18 号染色体(18q11),编码一种由 1278 个氨基酸组成的细胞膜蛋白,NPC2 位于 14 号染色体 (14q24.3),编码一种可与胆固醇相结合的可溶性溶酶体蛋白,

NPC1 或 NPC2 基因突变可导致细胞内胆固醇运输障碍^[2]。C 型又称慢性神经病型,患儿 1-2 岁时通常发育正常,以后逐渐出现神经系统症状,呈亚急性或慢性病程,表现为小脑共济失调、构音困难、吞咽困难、肌张力障碍等,多在 10-25 岁死亡。D 型被认为是一种具有加拿大 Nova Scotia 血统的患者类型,具有与 C 型等位的缺陷基因。本患者年幼时发病,无神经系统症状,主要表现为肝脾肿大、血三系降低、骨髓涂片及活检证实为尼曼 - 匹克病,属于 B 型。

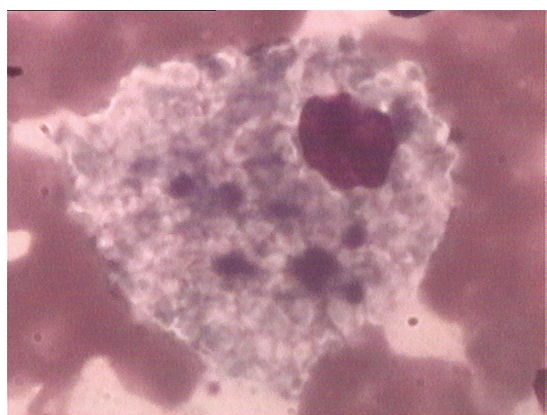


图 1 瑞氏染色,放大 1000 倍

Fig.1 Wright's staining, magnified 1000 times

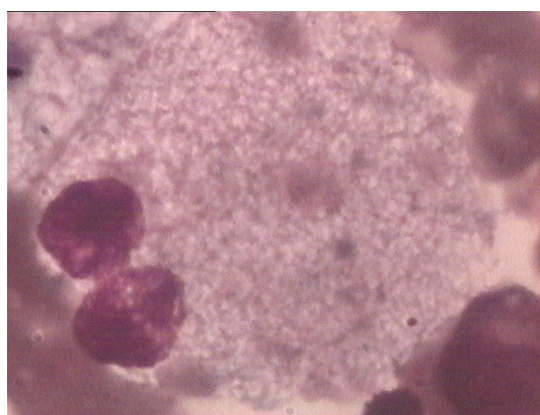


图 2 瑞氏染色,放大 1000 倍

Fig.2 Wright's staining, magnified 1000 times

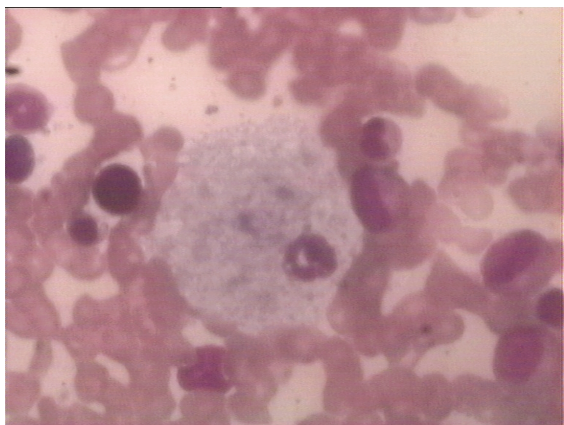


图 3 瑞氏染色,放大 400 倍

Fig.3 Wright's staining, magnified 400 times

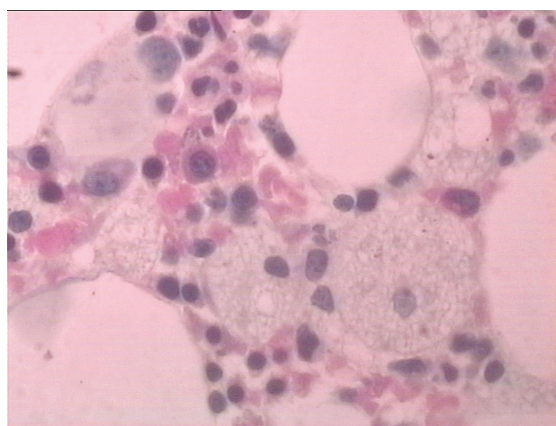


图 4 苏木精 - 姬姆萨 - 酸性品红(HGF)染色,放大 400 倍

Fig.4 Hematoxylin-Giemsa-acid fuchsin staining, magnified 400 times

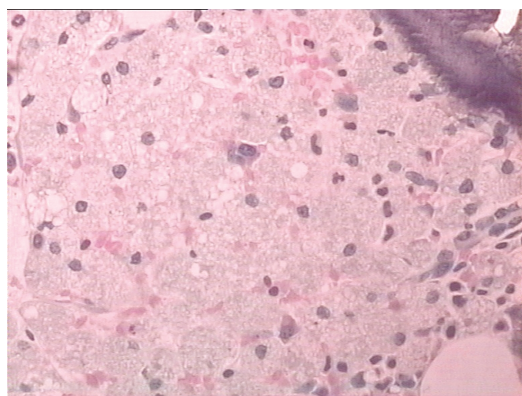


图 5 苏木精 - 姬姆萨 - 酸性品红(HGF)染色,放大 100 倍

Fig.5 Hematoxylin-Giemsa-acid fuchsin staining, magnified 100 times

尼曼-匹克病是一种具有明显致病性、死亡率较高的威胁生命的疾病。McGovern 等随访 103 例 B 型尼曼-匹克病患者(1992 年-2012 年),18 人死亡,中位死亡年龄 15.5 岁,死亡原因包括肺炎、肝功能衰竭及出血,大多数病人 21 岁前死亡,儿童死亡率达 19%^[3]。Wasserstein 等 10 年纵向研究 29 名 B 型尼曼-匹克病患者,自然病程主要表现为肝脾肿大、进行性脾功能亢进,高血脂,肺功能恶化及肝功能异常,基因分析显示纯合子 $\Delta R608$ 、P323A、P330R 较其他基因型预后好^[4]。尼曼-匹克病患者通常伴有血脂异常,具体机制不明,体外研究显示 ASM 基因敲除小鼠的巨噬细胞内鞘磷脂积聚,从而导致胆固醇转运障碍^[5]。McGovern 分析 40 例儿童尼曼-匹克病(A 型 10 例,B 型 30 例),100%患者高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低,62%患者甘油三酯升高,67%患者低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高^[6]。本文报道的患者表现出 HDL-C 降低、甘油三酯升高与文献报道一致。

国内有 13 篇文献个案报道了总共 15 例 B 型尼曼-匹克病例^[7-19],其中女性 10 例,男性 5 例,中位发病年龄 6 岁。所有患者无神经系统受损害表现,智力发育正常。93%的患者(14/15)临床表现为肝脾肿大;87%的患者(13/15)表现为外周血一系或多系降低;1 例患者骨髓正常,另 1 例未行骨髓检查,经脾脏切除术后病理诊断,其余 13 例骨髓均可见泡沫样的尼曼-匹克细胞;47%的患者(7/15)可见肺部粟粒状影;27%的患者(4/15)肝功能异常;20%的患者(3/15)甘油三酯或胆固醇升高;20%的患者(3/15)眼底见樱桃红斑;其他少见表现有发热、浅表淋巴结肿大等。5 例患者因脾功能亢进行脾脏切除术,术后血象明显改善,但其他临床及实验室指标无好转。

尼曼-匹克病的诊断依据:血神经鞘磷脂酶活性测定、尿神经鞘磷脂排泄量测定、骨髓检查、肝脾或淋巴结活检及基因分析^[20]。国内主要根据临床症状和骨髓涂片或肝脾、淋巴结活检找到尼曼-匹克细胞确诊。尼曼-匹克细胞由于体积较大,常分布于片尾,阅片时要注意观察片尾有无体积较大、形态不规则或分类不明的异常泡沫样细胞,以防漏诊。

尼曼-匹克病的治疗尚无特效药物,以对症治疗为主,如肺部病变低氧血症者吸氧、肝功能损害者保肝、高血脂者降脂治疗。Victor^[21]及 Shah^[22]分别报道了脐血及骨髓移植治疗尼曼-匹克病 B 型的个案,移植减缓了疾病进展,肝脾缩小,肺部病变明显好转。但 ASM 基因敲除的尼曼-匹克鼠模型研究提示造血干细胞移植对鼠神经系统症状无改善^[23],故移植适合治疗非神经型尼曼-匹克病(B 型)。脾肿大伴有重度脾功能亢进者可全脾或部分脾切除术,但脾切除术后可能因为尼曼-匹克细胞在肺部集聚增多而加重肺部病变^[24]。酶替代治疗:动物模型显示重组人 ASM 替代治疗 ASM 基因敲除的小鼠,其肝脾神经鞘磷脂储量明显下降,但对神经系统症状改善无效^[25],故适合非神经型尼曼-匹克病的治疗,美国已完成酶替代治疗非神经型尼曼-匹克病(B 型)的 I 期临床试验^[26]。未来的研究方向主要为基因治疗(SMPD1)^[27]、糖脂类合成抑制剂、分子伴侣、补充辅助因子锌等。

参考文献(References)

- [1] 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
- [2] Vanier MT, Millat G. Niemann-Pick disease type C [J]. Clin Genet, 2003, 64(4): 269-281
- [3] McGovern MM, Lippa N, Bagiella E et al. Morbidity and mortality in type B Niemann-Pick disease[J]. Genet Med, 2013, 15(8): 618-623
- [4] Wasserstein MP, Desnick RJ, Schuchmann EH et al. The natural history of type B Niemann-Pick disease: results from a 10-year longitudinal study[J]. Pediatrics, 2004, 114(6): 672-677
- [5] Leventahl AR, Chen W, Tall AR, et al. Acid sphingomyelinase-deficient macrophages have defective cholesterol trafficking and efflux[J]. J Biol Chem, 2001, 276(48): 44976-44983
- [6] McGovern MM, Pohl-Worgall T, Deckelbaum RJ, et al. Lipid abnormalities in children with type A and B Niemann-Pick disease[J]. J Pediatr, 2004, 145(1): 77-81
- [7] 吴卉, 花荣, 陈锦先. B 型尼曼匹克病致巨脾 1 例及文献复习[J]. 肝胆胰外科杂志, 2010, 22(6): 516-517
- [8] 刘晓玲. 家族性尼曼-匹克病 1 例[J]. 广东医学院学报, 2002, 21(2): 129
- [9] 王伟娟, 刘清池, 姜琪等. 尼曼-匹克病(神经鞘磷脂病)B 型 1 例[J]. 临床血液学杂志, 2003, 16(3): 143
- [10] 朱小寒, 周伏喜, 凌奇荷. 尼曼-匹克病一例 [J]. 中华消化杂志, 2002, 22(5): 274-274
- [11] 陈卫国, 廖昕, 黄婵桃等. B 型 Niemann-Pick 病一例 [J]. 放射学实践, 2005, 20(12): 1109-1110
- [12] 贺巍, 殷和, 侯芬莲. B 型尼曼-匹克病 1 例 [J]. 实用医药杂志, 2009, 26(12): 28
- [13] 朱亚明. B 型尼曼-匹克病(Niemann-Pick disease)1 例[J]. 当代医学, 2011, 17(15): 92
- [14] 邹华新, 张宏伟, 曹慧等. B 型尼曼-匹克病一例[J]. 中华小儿外科杂志, 2012, 33(6): 476-477
- [15] 孙丽娟. 非神经型尼曼匹克病 1 例报告 [J]. 临床军医杂志, 2001, 29(2): 127

[1] Simonaro CM, Park JH, Eliyahu E, et al. Imprinting at the SMPD-1 locus: implication for acid sphingomyelinase deficient Niemann-Pick

- Sun Li-juan. A case report of non-neuro Niemann-Pick disease [J]. Journal of Clinical Medical officer, 2001, 29(2): 127
- [16] 刘继忠. 非神经型尼曼-匹克氏病 1 例报告[J]. 辽宁医学杂志, 1990, 4(2): 102-103
- Liu Ji-zhong. A case report of non-neuro Niemann-Pick disease [J]. Medical Journal of Liaoning, 1990, 4(2): 102-103
- [17] 刘清华. 内脏型尼曼-匹克病 1 例报告[J]. 中外健康文摘, 2011, 8(30): 162
- Liu Qing-hua. Visceral Niemann-Pick disease: a case report[J]. World health digest, 2011, 8(30): 162
- [18] 何平, 郑敏, 唐艳. 尼曼-匹克病 B 型 2 例[J]. 综合临床医学, 1994, 11(1): 54-55
- He Ping, Zheng Min, Tang Yan. Two case report of Niemann-Pick disease type B[J]. Clinical medicine of China, 1994, 11(1): 54-55
- [19] 石燕珍, 崔淑艺, 李锡久. 尼曼-匹克病 B 型一家系二例 [J]. 中华医学遗传学杂志, 1993, 10(5): 313-314
- Shi Yan-zhen, Cui Shu-yi, Li Xi-jiu. Niemann-Pick disease type B: a family of two cases[J]. Chinese Journal of Medical Genetics, 1993, 10(5): 313-314
- [20] Ries M, Schaefer E, Luhrs T, et al. Critical assessment of chitotriosidase analysis in the rational laboratory diagnosis of children with Gaucher disease and Niemann-Pick disease type A/B and C[J]. Inherit Metab Dis, 2006, 29(5): 647-652
- [21] Victor S, Coulter JBS, Besley GTN, et al. Niemann-Pick disease: sixteen-year follow-up of allogeneic bone marrow transplantation in a type B variant[J]. Inherit Metab Dis, 2003, 26(8): 775-785
- [22] Shah AJ, Kapoor N, Crooks GM, et al. Successful Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Niemann-Pick Disease Type B [J]. Pediatrics, 2005, 116(4): 1022-1025
- [23] Miranda SR, Erlich S, Friedrich VL Jr, et al. Biochemical, Pathological, and Clinical response to transplantation of normal bone marrow cells into acid sphingomyelinase-deficient mice [J]. Transplantation, 1998, 65(7): 884-892
- [24] Vanier MT. Niemann-Pick diseases [M]. Handbook of Clinical Neurology, Amsterdam: Elsevier, 2013, 113(176): 1717-1721
- [25] Miranda SR, He X, Simonaro CM, et al. Infusion of recombinant human acid sphingomyelinase into Niemann-Pick disease mice leads to visceral, but not neurological, correction of the pathophysiology[J]. FASEB, 2000, 14(13): 1988-1995
- [26] McGovern MM, Wasserstein MP, Kirmse B et al. A phase 1 trial of recombinant human acid sphingomyelinase (rhASM). Enzyme replacement therapy in adults with non-neuronopathic ASM deficiency (ASMD Niemann-Pick B) [J]. Mol Genet Metab, 2011, 102, suppl 1: S28
- [27] Miranda SR, Erlich S, Friedrich VL Jr, et al. Hematopoietic stem cell gene therapy leads to marked visceral organ improvements and a delayed onset of neurological abnormalities in the acid sphingomyelinase deficient mouse model of Niemann-Pick disease[J]. Gene Ther, 2000, 7(20): 1768-1776

(上接第 250 页)

- [13] Bommart S, Bourdin A, Giroux MF, et al. Transarterial ethylene vinyl alcohol copolymer visualization and penetration after embolization of life-threatening hemoptysis: technical and clinical outcomes[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2012, 35(3): 668-675
- [14] Hamidian Jahromi A, Skweres J, Rao VR. A 33-year-old female with first episode of sudden onset massive hemoptysis [J]. J La State Med Soc, 2013, 165(4): 209-211
- [15] Shimazaki T, Marte SD, Saludar NR, et al. Risk factors for death among hospitalised tuberculosis patients in poor urban areas in Manila, The Philippines [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2013, 17(11): 1420-1426
- [16] Lee JK, Park JH, Kim J, et al. Embolization of multiple systemic artery to pulmonary artery fistula with recurrent hemoptysis [J]. Tuberc Respir Dis (Seoul), 2013, 75(3): 120-124
- [17] Johnston AM, West AT, Kendrew JM, et al. Delayed haemoptysis from explosive device fragments[J]. Lancet, 2013, 382(9898): 1152
- [18] Siskin GP, Beck A, Schuster M, et al. Leiomyoma infarction after uterine artery embolization: a prospective randomized study comparing tris-acrylgelatin microspheres versus polyvinyl alcohol microspheres[J]. J Vasc Interv Radiol, 2008, 19(1): 58-65
- [19] Anthony Dohan, Philippe Soyer, Aqeel Subhani, et al. Postpartum Hemorrhage Resulting from Pelvic Pseudoaneurysm: A Retrospective Analysis of 588 Consecutive Cases Treated by Arterial Embolization [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2013, 36: 1247-1255
- [20] Dirican N, Baysak A, Cok G, et al. Clinical characteristics of patients with bronchioloalveolar carcinoma: a retrospective study of 44 cases [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(7): 4365-4368
- [21] Masukume G, Sengurayi E, Moyo P, et al. Massive hemoptysis and complete unilateral lung collapse in pregnancy due to pulmonary tuberculosis with good maternal and fetal outcome: a case report[J]. BMC Res Notes, 2013, 6: 335
- [22] Oh TH, Wang TK, Ramming J, et al. First elective thoracic endovascular aortic repair to treat hemoptysis due to bronchiectasis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(4): 517-519