

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.12.024  
文章编号: 1005-8982 (2018) 12-0126-03

# NPC1 基因突变致小婴儿尼曼 - 匹克病 1 例

王丹丹, 程亚颖

(河北省人民医院 儿科, 河北 石家庄 050051)

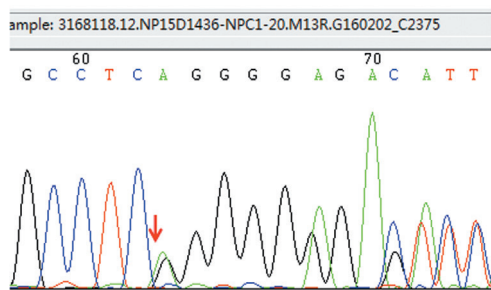
关键词: 尼曼 - 匹克病; 婴儿; 基因突变  
中图分类号: R596

文献标识码: D

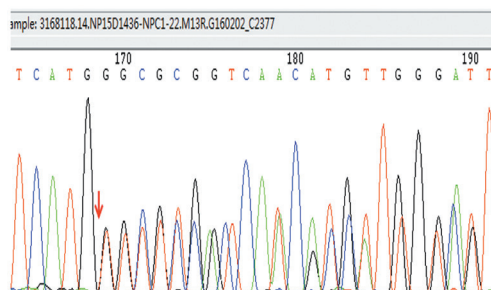
## 1 临床资料

患儿男性, 1月12天。主诉: 皮肤、黏膜黄染1个月余。查体: 营养欠佳, 全身皮肤黄染, 无光泽, 巩膜黄绿色, 心肺查体无明显异常, 腹膨隆, 肝于肋下3.5 cm处扪及, 质稍韧, 边缘钝, 脾于肋下约3.4 cm可触及, 质中等, 边缘钝, 四肢肌张力尚可, 吸吮、吞尚协调。辅助检查: 肝功能TBIL: 151.6  $\mu\text{mol/L}$ 、DBIL: 118.5  $\mu\text{mol/L}$ 。血、尿及大便常规均无异常。肝

胆动态显像结果示, 肝外胆道通畅。TORCH 抗体检测、肝炎相关病毒均阴性。腹部彩超示肝脾大。经保肝、消炎利胆治疗, 皮肤黏膜黄染无减轻, 肝脾进行性肿大。行外显子二代测序检测结果示, 患儿 NPC1 基因 c.2972-2973delAG 和 c.3382-3399del18 2 个片段发生杂合变异, 患儿父亲携带 1 个 NPC1 基因的杂合变异 (c.2972-2973delAG 位点), 患儿母亲携带 NPC1 基因的杂合变异 (c.3382-3399del18) (见图 1~3), 确诊尼曼 -

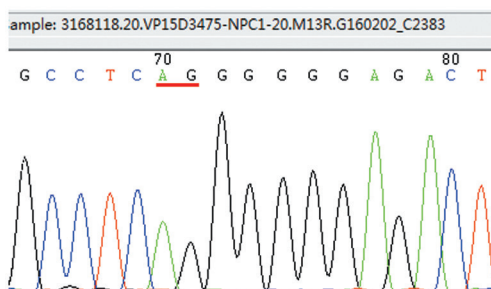


c.2972\_2973delAG 杂合突变

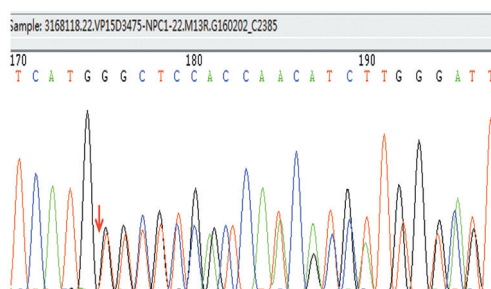


c.3382\_3399del18 杂合突变

图 1 受检者 NPC1 基因位点检测



c.2972\_2973 位点未见异常



c.3382\_3399del18 杂合突变

图 2 受检者之母 NPC1 基因位点检测

收稿日期: 2017-04-21  
[通信作者] 程亚颖, E-mail: doctorcyy@126.com

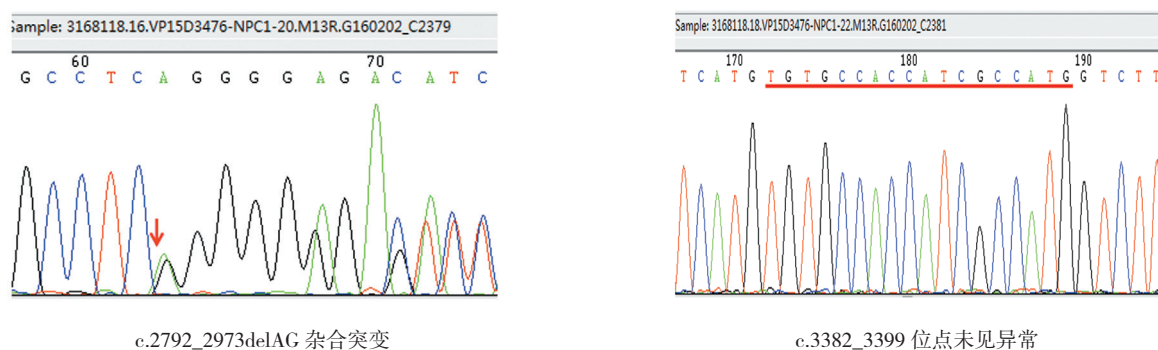


图 3 受检者之父 NPC1 基因位点检测

匹克病 (Niemann-Pick disease, NPD)。家长放弃治疗, 自动出院。后随访患儿出院后出现巩膜发蓝, 腹泻、大便蓝色, 于 10 个月龄死亡。

## 2 讨论

### 2.1 概述

NPD 系常染色体隐性遗传的先天性脂代谢紊乱性疾病, 主要特点是神经鞘磷脂及胆固醇在单核-巨噬细胞系统和神经系统中大量沉积, 形成特征性的泡沫细胞 (尼曼-匹克细胞), 导致内脏肿大、神经细胞死亡及白质髓鞘脱失等。临床特征包括肝脾肿大、肺功能不全和 (或) 中枢神经系统受损<sup>[1]</sup>。

### 2.2 临床表现

尼曼-匹克病临床表现多样, 可分为 5 型 (A~E 型): A 型 (急性神经性), 起病多在生后 3~6 个月, 常表现为厌食呕吐、肝脾肿大、肌张力低及智力运动进行性减退等, 严重可引起失聪、失明, 或伴有贫血、恶病质, 多因继发感染于学龄前死亡。B 型 (慢性非神经型), 多于婴幼儿或儿童期起病, 病程进展相对缓慢, 临床主要表现为肝脾肿大、脾功能亢进及肝功能和血脂异常等, 无神经系统受损表现, 智力运动发育正常。A 型和 B 型均是位于第 11 号染色体 (11p15) 上 SMPD1 基因突变, 使其编码的酸性鞘磷脂酶 (ASM) 活性低下或缺乏, 导致鞘磷脂不能有效降解, 堆积在肝脾、淋巴结、肾上腺皮质及骨髓中, 形成富含脂质的尼曼-匹克细胞<sup>[2]</sup>。C 型 (慢性神经病型) 自围产期至成人期均可发病, 表现在内脏、神经、精神 3 大系统。内脏症状常见于 4 岁以下患儿, 多表现为胆汁淤积性黄疸、进行性肝脾肿大<sup>[3]</sup>。神经症状常见于 4 岁以上的患儿<sup>[4]</sup>, 多表现为智能减退, 构音、吞咽障碍, 痫样发作, 进行性共济失调及易跌倒等。精神症状多见于青少年及成人期, 表现为偏执妄想、幻觉、认知障碍及攻

击行为等。D 型 (Nova-Scotia 型) 具有与 C 型等位的缺陷基因, 临床表现与 C 型相似, 但病程进展缓慢, 多数患儿发病于 2~4 岁。C 型或 D 型是同时伴有第 18 号染色体 (18q11) 上 NPC1 和 (或) 第 14 号染色体 NPC2 基因突变, 引起胆固醇转运障碍<sup>[5]</sup>, 使游离胆固醇在组织细胞内大量沉积。E 型 (成人非神经病型) 极为少见, 起病隐匿, 表现为不同程度的肝脾肿大, 智力正常, 无神经系统受损表现。

### 2.3 诊断

NPD 发病率低, 易造成漏诊、误诊, 其诊断需全面的了解病史, 细致的体格检查, 以及相关的实验室检查。临床疑似 NPD 的要点包括: ①持续性黄疸、肝脾肿大; ②精神运动发育迟缓或倒退; ③其他系统相关表现, 如: 病因不明的失聪、失明, 皮肤樱桃红斑, 骨、关节疼痛或畸形等。确诊需要骨髓检查, 肝脾、淋巴结活检及基因检测, 有条件可行神经鞘磷脂酶活性的测定。该患儿新生儿期发病, 以胆汁淤积、进行性肝脾肿大为主要表现, 肝胆动态显像、TORCH 抗体检测、肝炎病毒均无异常, 为避免骨髓穿刺、淋巴结活检等有创操作, 行基因检测。根据临床表现及基因检测结果, 患儿确诊为尼曼-匹克病 (C 型)。

### 2.4 治疗

NPD 尚无特异、疗效确切的方法, 主要采用对症支持治疗。随着近年来国内外对该病的探索研究, 有新的治疗方法逐渐在临床上应用。在欧盟、巴西等地区, 美格鲁特 (Miglustat) 已作为治疗 NPC 型的首选药物, 其可稳定并改善 NPD-C 患者的神经系统症状, 延长预期寿命<sup>[6-7]</sup>, 且如能在神经系统症状出现之前开始使用, 预后更好<sup>[8]</sup>。美国有报道提出用酶替代治疗 NPD-B 型患者, 其动物模型为用重组人 ASM 替代治疗 ASM 基因敲除的小鼠, 结果显示肝脾肺神经鞘磷脂含量降低, 但神经系统症状无改善<sup>[9]</sup>, 适用于非神经

型尼曼 - 匹克病的治疗。

尼曼 - 匹克病作为一类发病罕见的代谢性疾病, 临床表现多样, 小婴儿症状不典型时, 诊断尤其困难, 要求临床医生应全面询问病史、详细体格检查, 尽量完善相关检查, 避免漏诊、误诊。本例患儿采用二代测序技术对相关疾病行早期筛查, 检测出致病基因 NPC1, 明确诊断。二代测序技术可对疾病相关致病基因进行高通量测序, 突变基因的检出率高, 对于临床遗传异质性高的疾病, 有利于早期筛查及诊断, 尽早治疗。

#### 参 考 文 献:

- [1] SCHUCHMAN E H, Desnick RJ Types A and B Niemann-Pick disease[J]. *Mol Genet Metab*, 2017, 120(1/2): 27-33.
- [2] STERN G. Niemann-Pick's and Gaucher's diseases[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(Suppl 1): S143-S146.
- [3] 胡亚美, 杨艳玲, 尼曼 - 匹克病 [M] // 胡亚美, 江载芳, 申昆玲,

主编, 诸福棠实用儿科学. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 2304-2305.

- [4] MENGEL E, PINEDA M, HENDRIKSZ C J, et al. Differences in Niemann-Pick disease Type C symptomatology observed in patients of different ages[J]. *Mol Genet Metab*, 2017, 120(3): 180-189.
- [5] SUZUKI O, ABE M. Secondary sea-blue histiocytosis derived from Niemann-Pick disease[J]. *J Clin Exp Hematop*, 2007, 47(1): 19-21.
- [6] PATTERSON M C, VECCHIO D, PRADY H, et al. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(9): 765-772.
- [7] 任守臣, 尼曼匹克病 C 型诊疗新进展 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2015, 17(5): 533-538.
- [8] DI ROCCO M, DARDIS A, MADEO A, et al. Early miglustat therapy in infantile Niemann-Pick disease type C[J]. *Pediatr Neurol*, 2012, 47(1): 47-43.
- [9] MIRANDA S R, HE X, SIMONARO C M, 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.

(王荣兵 编辑)