

继发性喉结核的可能:(1)不明原因的长期发热;(2)慢性消耗性疾病无“特异性”症状体征者;(3)咽喉部溃疡,有白色附着物、咳嗽、咳痰、颈部淋巴结肿大、关节酸痛水肿、不能以常见病来解释者;(4)长期贫血、消瘦、乏力、营养不良、肝脾肿大、低钾、低蛋白血症查不出病因者均需要进行胸部 X 线检查,必要时规律复查;(5)抗酸染色涂片镜检常需要大量的标本,检出率很低,故诊断依据不能完全依赖于涂片结果;(6)对患儿否认结核等传染病接触史,不能作为可靠依据,需追问其卡介苗的接种史及肺结核的接触史。继发性喉结核的误诊易造成病情迁延不愈,甚至造成患者终身残废或死亡,后果较严重,要全面了解病史,结合胸片、CT、PPD 试验、 γ -干扰素试验、痰液、咽拭子涂片及结核聚合酶链反应检查结果综合分析,可及时诊断儿童喉结核避免误诊、漏诊。

参考文献

- [1] 努尔阿米娜·米吉提,孙博,夏永富,等.喉结核的支气管·个案分析·

镜下表现及影像学研究[J].影像研究与医学应用,2019,3(2):37-38.

- [2] 焦方刚,程瑞霞,丁元玲.耳鼻咽喉结核 43 例患者的临床诊疗分析[J].宁夏医学杂志,2018,40(6):558-560.
- [3] 王洪田,白宗禧,王克勤,等.西藏高原地区继发性喉结核 49 例临床分析[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2011,25(21):977-981.
- [4] 中华人民共和国国务院办公厅.“十三五”全国结核病防治规划[J].中国实用乡村医生杂志,2017,24(5):1-5.
- [5] CHEN H, THORNLEY P. Laryngeal tuberculosis: a case of a non-healing laryngeal lesion[J]. Australas Med J, 2012, 5(3):175-177.
- [6] 徐进,严纪红,汤继元,等.喉接触性肉芽肿的综合治疗[J].中国耳鼻咽喉头颈外科,2015,22(10):538-539.
- [7] 赵艳梅,史保院.喉结核三例误诊分析[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2013,48(9):773-774.
- [8] 葛均波,徐永健.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2018:66.

(收稿日期:2019-08-22 修回日期:2019-12-05)

MHA 实验室检查特征 2 例报道及文献复习^{*}

商 蕾,陈 娅,李卫滨[△]

(厦门大学附属东方医院/联勤保障部队第九〇〇医院检验科,福建福州 350025)

关键词: May-Hegglin 异常; 实验室检查; 基因

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.07.030

文章编号: 1673-4130(2020)07-0894-03

中图法分类号: R725.9

文献标识码: C

May-Hegglin 异常(MHA)是一种少见的常染色体显性遗传疾病,该基因定位于染色体 22q12.3-13.1^[1]。1960 年首次用 MHA 命名此病,多数患者表现血小板减少,伴随不同程度的出血倾向,少数病例有代谢异常,听力、视力及肾脏损伤。目前该病发病率超过 1/100 000。现分析 2 例 MHA 患者病例资料并回顾分析相关文献,提高临床和实验室对该病的认识。

1 临床资料

本院于 2009—2018 年确诊 2 例 MHA 患者,行血常规检查(ADVIA 2120i,德国)及血涂片镜检。经患者签字同意,行骨髓镜检,观察巨大血小板,并计算粒细胞包涵体百分比。

患者 1,女,17 岁,2009 年 11 月因血小板进行性减少入院。自述 8 或 9 岁开始出现听力下降。既往 2009 年 7 月因“尿毒症”于本院行同种异体肾移植术。

体格检查:全身皮肤黏膜正常,无皮疹、皮下出血、全身浅表淋巴结无肿大及压痛。胸骨无叩痛。无视力障碍,双耳听力障碍,有尿毒症。血常规为白细胞计数(WBC) $7.02 \times 10^9/L$;红细胞(RBC) $3.2 \times 10^{12}/L$;血红蛋白(Hb) 102 g/L;血小板 $16 \times 10^9/L$ 。骨髓涂片镜检见图 1,示约 94%中性粒细胞的细胞质可见蓝色包涵体(2~5 μm 大小),多位于胞质边缘,嗜酸和单核细胞中亦可见。大血小板(直径 4~7 μm)占血小板的 21%。

患者 2,女,45 岁,2018 年 7 月因体检发现血小板减少入院。体格检查:全身皮肤黏膜正常,无皮疹、皮下出血、全身浅表淋巴结无肿大及压痛。胸骨无叩痛。无视力障碍,一侧听力障碍,无肾功能异常。自述在十几岁时一侧耳朵因化脓性中耳炎导致听力丧失。血常规为 WBC $5.43 \times 10^9/L$;血小板 $62 \times 10^9/L$;Hb 142 g/L, RBC $4.87 \times 10^{12}/L$ 。平均血小板体

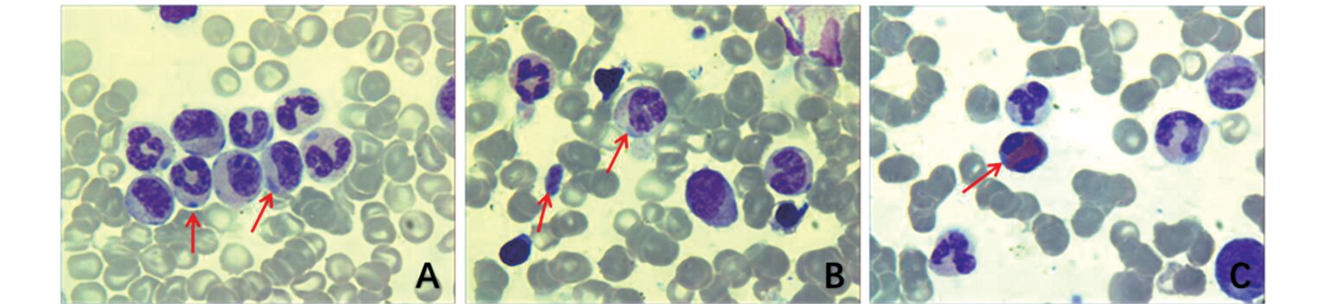
* 基金项目:福建省自然科学基金项目(2018J01355)。

[△] 通信作者, E-mail: 1061620885@qq.com。

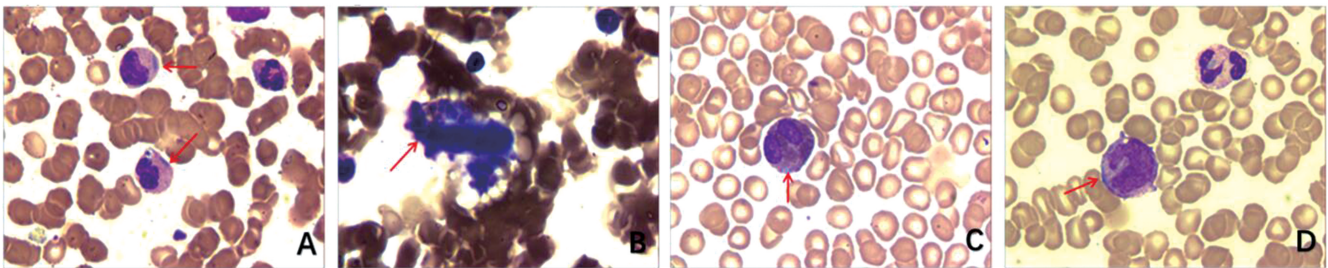
本文引用格式:商蕾,陈娅,李卫滨. MHA 实验室检查特征 2 例报道及文献复习[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(7): 894-896.

积(MPV) 16.4 fL。血涂片:约 88%中性粒细胞的胞质可见有蓝色包涵体(2~5 μm 大小),嗜酸和单核细胞中亦可见。血小板大小不等,大血小板(直径 4~7 μm)占血小板 11%,巨大血小板(直径>7 μm)占 1%。骨髓涂片(见图 2),约 87%中性粒细胞的胞质

可见蓝色包涵体(2~5 μm 大小),血小板大小不等,大血小板占血小板 15%,巨大血小板占 2%。髂前上棘骨穿病理结果提示造血组织增生稍减低,骨髓腔内见部分巨核细胞呈裸核样改变,部分巨核细胞分叶减少,未见明确肿瘤样病变。



注:A中箭头表示中性粒细胞蓝色包涵体;B中箭头表示大血小板和中性粒细胞蓝色包涵体;C中箭头表示嗜酸性粒细胞蓝色包涵体。
图 1 患者 1 血细胞内蓝色包涵体(瑞氏-吉姆萨混合染色法,×1 000)



注:A中箭头表示中性粒细胞蓝色包涵体;B中箭头表示巨大血小板蓝色包涵体;C中箭头表示嗜酸性粒细胞蓝色包涵体;D中箭头表示单核细胞蓝色包涵体。
图 2 患者 2 血细胞内蓝色包涵体(瑞氏-吉姆萨混合染色法,×1 000)

2 结 果

进一步进行家系调查结果:患者 1,对其有血缘关系的亲属(父亲、母亲、兄长、姐姐),进行了血常规及血涂片观察,未见血小板减少、巨大血小板、中性粒细胞包涵体的存在,家属拒绝行基因检测。可初步排除该家系 5 个成员患有 MHA。患者 2,对其有血缘关系的家庭成员(姐姐、妹妹、儿子)进行了血常规及血涂片观察,其中,姐姐有轻微贫血,但无其他异常,三者均无血小板减少、巨大血小板、中性粒细胞包涵体的存在,家属拒绝行基因检测,故初步排除 MHA 可能。两例均可能为散发病例。

3 讨 论

MYH9 基因(MYH9)编码非肌性肌球蛋白重链 II (NMMHC-II),其异常常导致 MHA、Fechtner 综合征(FTNS)、Epstein 综合征(EPS)和 Sebastian 综合征(SBS)等疾病。典型病例具有巨大血小板、血小板减少和中性粒细胞包涵体“三联征”。如本文新报道的 2 例 MHA 患者。应与 Alport 综合征鉴别,两种疾病均可表现视力、听力、肾功能受损,但后者无粒细胞系包涵体。

研究显示 MHA 患者中性粒细胞异常蓝色包涵体和 NMMHC-II 相关,后者包括 NMMHC-II A,

NMMHC-II B 和 NMMHC-II C。NMMHC-II A 表达于粒细胞系、淋巴细胞系及巨核细胞系中,血细胞中蓝色包涵体和 NMMHC-II A 异常聚集、组装导致细胞骨架成分改变相关^[2]。在本院发现的 2 例病例中首次获得在血小板及嗜酸细胞中蓝色包涵体的图片。MHA 蓝色包涵体和杜勒氏小体鉴别:前者较大且界限清楚,后者常呈圆形界限不清的云雾状;出现杜勒氏小体时,常伴有中性粒细胞中毒改变及感染等临床症状,一般无巨大血小板的出现,感染控制后杜勒氏小体消失;MHA 患者蓝色包涵体为终身存在。在临床诊断中主要使用瑞吉染色初筛,MHA 必要时可使用电镜检查及免疫荧光技术。血小板 NMMHC-II A 可分解 ATP 产生能量、牵动肌动蛋白,其异常可导致血小板骨架异常,促进未成熟血小板释放入血,导致血小板减少及巨大血小板。大血小板会造成血小板计数假性减低,为避免漏诊,本院建议首次低于 80×10^9 者,应进行血涂片复检^[3]。此外,MHA 患者血小板计数减少需与特发性血小板减少性紫癜(ITP)鉴别,ITP 一般 MPV 值正常,而 MHA 的 MPV 值偏大;ITP 镜检中性粒细胞无蓝色包涵体,一般有巨核细胞增多伴成熟障碍,且 80% ITP 患者可检出相关抗体。

回顾目前国内报道病例,共 24 人,男性患者 7 人,女性患者 16 人,5 个家系报道^[4-7]。其中 13 人行基因检测,其报道突变位点分别为第 17 号外显子 G2105A、第 25 号外显子 c. 3195_c. 3215 delCGA GCT CCA GCC CAG ATC GC, T3429G、第 30 号外显子 G/A 突变致氨基酸突变 D1424N、第 38 号外显子 G5701A、G5521A、第 40 号外显子 T2256C, T3429G、C5797T、5803delG。2011 年意大利科学家分析 218 例 MYH9-RD 不相关家系,79% 的患者突变只影响 6 个氨基酸残基位点,球状头部的 Ser 96 (6%)、Arg 702 (24%),螺旋结构域的 Arg 1165 (9%)、Asp 1424 (20%)和 Glu 1841 (22%),或尾部螺旋状结构域的 Arg 1933 (19%)^[8-9],目前已经发现了 80 个家族基因突变位点^[10]。其中头部基因域的突变更易导致严重的巨大血小板减少、早期肾病、感音神经性耳聋,但是粒细胞蓝色包涵体有时不可见^[11]。MYH9-RD 有 35% 的散发病例,国内该病例多以散发形式报道,常提示新的突变位点。但是随着此种疾病报道增多,发现不仅相同错义突变可导致不同的病情,同一同义突变也可导致疾病的轻重缓急,而确诊 MHA 患者也可能基因测序结果未见异常,这提示 MYH9 基因也许不是致病的唯一基因,其中关系还需要进一步探索。许多 MHA 患者常患有其他疾病,例如贫血^[12]、血液及其他系统恶性肿瘤^[13-15]。

国内外文献中提及因误诊使用皮质激素、大量免疫球蛋白及脾切除等治疗对 MHA 减轻出血及升高血小板均无效,但输注去氨加压素或应用一种人工合成的抗利尿剂衍生物(1-去氨基-8-右旋-精氨酸-加压素,DDAVP)能明显缩短患者出血时间。最近的文献提示使用一种口服非肽类血小板生成素受体激动剂(艾曲波帕)可明显改善血小板减低^[16-17]。根据临床经验,长期服用维生素 C,可起到一定的预防作用。对于 MYH9 基因突变导致的肾病综合征的治疗,动物实验研究显示使用坎地沙坦可减轻慢性肾病的进程^[18],但是临床试验还在进一步完善中。

参考文献

[1] MARTIGNETTI J A, HEATH K E, HARRIS J, et al. The gene for May-Hegglin anomaly localizes to a <1-Mb region on chromosome 22q12. 3-13. 1[J]. Ame J Human Gene, 2000, 66(4): 1449-1454.

[2] FRANKE J D, DONG F, RICKOLL W L, et al. Rod mutations associated with MYH9-related disorders disrupt nonmuscle myosin-IIA assembly[J]. Blood, 2005, 105(1): 161-169.

[3] 李卫滨, 兰小鹏. MYH9 异常的实验室和临床诊断策略[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(5): 475-478.

[4] 张淑芳. MYH9-RD 一家系临床特点分析、基因突变检测和致病机理研究[D]. 长沙:中南大学, 2011.

[5] 廖文君. MYH9 相关综合征-家系的遗传学分析[D]. 南宁:广西医科大学, 2017.

[6] 邵秀茹, 李家增, 马军, 等. May-Hegglin 异常家系 1 例临床及分子生物学研究[J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27(1): 113.

[7] 王丽, 卢象对, 黄道连. May-Hegglin 异常(MHA)2 例及文献复习[J]. 中国妇幼保健研究, 2018, 29(10): 1342-1345.

[8] BALDUINI C L, PECCI A, SAVOIA A. Recent advances in the understanding and management of MYH9-related inherited thrombocytopenias[J]. British J Haematol, 2011, 154(2): 161-174.

[9] ZANINETTI C, DE ROCCO D, GIANGREGORIO T, et al. MYH9-Related Thrombocytopenia: four novel variants affecting the tail domain of the non-muscle myosin heavy chain iia associated with a mild clinical evolution of the disorder[J]. Hamostaseol, 2019, 39(1): 87-94.

[10] PECCI A, MA X, SAVOIA A, et al. MYH9: Structure, functions and role of non-muscle myosin IIA in human disease[J]. Gene, 2018, 664(1): 152-167.

[11] KANEMATSU T, SUZUKI N, YOSHIDA T, et al. A case of MYH9 disorders caused by a novel mutation(p. K74E)[J]. Ann Hematol, 2016, 95(1): 161-163.

[12] SMITH A S, PAL K. MYH9-related disease mutations cause abnormal red blood cell morphology through increased myosin-actin binding at the membrane[J]. Am J Hematol, 2019, 94(6): 667-677.

[13] NORIS P, PECCI A. Hereditary thrombocytopenias: a growing list of disorders[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2017, 2017(1): 385-399.

[14] WANG B, QI X, LIU J, et al. MYH9 promotes growth and metastasis via activation of MAPK/AKT signaling in colorectal cancer[J]. J Cancer, 2019, 10(4): 874-884.

[15] YU M, WANG J, ZHU Z, et al. Prognostic impact of MYH9 expression on patients with acute myeloid leukemia[J]. Oncotarget, 2017, 8(1): 156-163.

[16] RODEGHIERO F, PECCI A, BALDUINI C L. Thrombopoietin receptor agonists in hereditary thrombocytopenias[J]. JTH, 2018, 16(9): 1700-1710.

[17] CONTE G, LOPEZ M, ALARCON P. Hereditary thrombocytopenia associated with a mutation in the MYH-9 gene: report of one case[J]. Revista Med, 2018, 146(9): 1074-1078.

[18] CECHOVA S, DONG F, CHAN F, et al. MYH9 E1841K mutation augments proteinuria and podocyte injury and migration[J]. JASN, 2018, 29(1): 155-167.