

CFTR 基因突变致囊性纤维化 2 例报告*

季 婷, 成小亮, 杨 苗, 杨小东[△]

四川大学华西医院 呼吸与危重症医学科 华西医院罕见病中心(成都 610041)

【关键词】 囊性纤维化 CFTR 基因 汗液试验 基因诊断

病例 1, 男性, 24 岁, 因“咳嗽、咯痰 23 年, 咯血 7 年, 加重 5 d”入院。患者出生后 6 月出现咳嗽、咯痰, 多汗, 消化不良, 每年因呼吸道感染住院治疗 2~3 次。7 年前出现咯血。入院前上述症状加重, 咯黄色黏痰, 偶有痰中带血。婚姻史: 已婚, 未育。家族史: 父母非近亲结婚, 家族中无类似表现者。入院查体: 体温 36.2 °C, 脉搏 82 min⁻¹, 呼吸 20 min⁻¹, 血压 120/82 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), 慢性病容, 双肺可闻及干、湿性啰音, 余查体未见明显异常。C 反应蛋白(CRP)18.10 mg/L, 血沉 69 mm/1 h, 多次痰培养示: 耐碳青霉烯铜绿假单胞菌。肺功能示: 一秒用力呼气容积(FEV₁)49.1%, FEV₁/用力肺活量(FVC)55.93%, 肺 CO 一口气弥散量(DLCO SB)28.91 mL/(min·mmHg)。支气管舒张实验阴性。胸部 HRCT 提示双肺多发支气管囊柱状扩张伴感染, 纵膈淋巴结增多。输精管彩超示: 双侧附睾体尾部、双侧输精管及右侧精囊腺缺如, 左侧精囊腺发育不良。基因检测: W679X 和 N189K 突变。诊断: 囊性纤维化(CF)。予以哌拉西林舒巴坦钠抗感染、沐舒坦化痰、雾化扩张支气管等治疗, 病情好转后出院, 出院随访两年, 现病情稳定。

病例 2, 男性, 14 岁, 因“反复咳嗽、咯痰伴脂肪泻、多汗 10 年, 加重伴黄疸 8 月”就诊。患者 2 岁出现咳嗽, 咯痰, 伴油性大便、多汗, 2013 年汗液检查结果示氯离子浓度 135.6 mmol/L。既往出现两次呕血, 行内镜下套扎治疗。8 月前出现发热、皮肤黄染、腹胀, 呕血。入院查体: 全身皮肤及巩膜黄染, 双肺可闻及干、湿性啰音。腹部外形膨隆, 全腹软, 液波震颤阳性。肝脏肋下 1 横指, 脾脏肋下 1 横指, 双下肢轻度水肿。余查体未见明显异常。血常规: 白细胞 10.8 × 10⁹ L⁻¹, 中性粒细胞比率 74.9%, 淋巴细胞比率 11.1%, 嗜酸性粒细胞比率 7.2%; 生化: 总胆红素 219.5 μmol/L, 直接胆红素 98.8 μmol/L, 间接胆红素 120.7 μmol/L, 总蛋白 51.9 g/L, 白蛋白 20.0 g/L, 前白蛋白 25.7 mg/L, 钠 132.3 mmol/L; 凝血: 凝血酶原时间 20.7 s, 国际标准化比值 1.76, D-二聚体 5.85 μg/mL; 多次痰培养: 绿脓假单胞

菌。胸部、腹部 CT 提示支气管扩张伴感染, 肝硬化, 脾大, 腹腔中量腹腔积液。基因检测: c.2476-2477 AACG ins 和 c.3123 A ins, p.Gln1042ThrfsX5 突变。诊断: CF。给予抗感染, 保肝, 雾化扩张支气管, 高热卡饮食, 补充胰酶制剂, 补充钙剂等治疗, 病情稳定后出院, 随访半年, 现患者病情稳定。

讨论 CF 由囊性纤维化跨膜转运调节因子基因(CFTR)突变所致, 导致上皮细胞的氯离子和水分泌减少, 造成细胞外分泌液含水减少, NaCl 含量升高, 分泌物黏稠, 引流不畅, 阻塞呼吸道、胰管、胆道等管腔, 并导致外分泌腺分泌异常。CF 最常累及呼吸系统, 导致呼吸道反复感染, 本组 2 例患者婴幼儿时期即反复出现呼吸道症状, 且逐渐发展为支气管扩张及阻塞性肺病。CF 累及消化系统导致吸收不良及脂肪泻等, 后期发展为肝硬化, 累及肝脏、胰腺患者多病情较重, 预后很差, 本组病例 2 即出现肝硬化, 且多次呕血, 预后较差。CF 累及泌尿生殖系统导致肾脏发育不全和男性先天性输精管缺如及不孕不育, 本组病例 1 即存在双侧输精管及右侧精囊腺缺如, 左侧精囊腺发育不良。CF 累及汗腺导致汗液 NaCl 含量增高, 多有 NaCl 结晶等, 本组 2 例患者均自幼多汗, 病例 2 汗液检测试验阳性。

CF 的诊断需结合临床表现、家族史、汗液试验与基因检测, 详细的病史询问有助于鉴别及减少漏诊与误诊。本组 2 例患者自幼发病就医多诊断为常见呼吸道感染与胃肠道疾病, 临床工作中遇到反复呼吸道感染伴支气管扩张, 合并腹泻、多汗等症状患者, 需将 CF 列入鉴别诊断中。汗液试验仍是 CF 诊断中必不可少的检测手段, 基因检测也以其安全、快速、易行等优势越来越多的应用于 CF 诊断。很多学者提出中国 CF 患者 CFTR 突变谱可能与欧美人不同, 在欧美人中 F508 del 最为常见, 在我国人群中突变频率最高的为 G970D 位点。本组 2 例患者基因位点 W679X、N189K、c.2476-2477 AACG ins、c.3123 A ins 均为 CFTR 突变位点, 并在囊性纤维化基因突变数据库(<http://www.genet.sickkids.on.ca>)中有记录, 但以上突变位点对 CFTR 基因结构与功能的影响尚不明确, 仍在进一步研究中。CF 的治疗应为多学科联合治疗, 包括患者教育、物理治疗、营养支持、遗传咨询、心理干预、运动指导等多个方面。在临床中需要内科医生、护士、营养师、呼吸治疗师、遗传咨询、心理医生以及运动学专业人士等共同干预指导。基因靶向治疗是 CF 治疗的新亮点, 目前已有一些靶向药物用于某些特定突变, 如 G551D, 这些靶向药物可以从根本上治疗 CFTR 功能缺陷这一源头问题, 目前针对其他突变的特异性基因治疗研究也在进行中。

* 国家重点研发项目精准专项精准医疗示范体系建设项目(No. 2017YFC0910004)和四川大学华西医院罕见病捐赠项目资助

[△] 通信作者, E-mail: yang-xiaodong@163.com