

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.04.018

罕见病例

II 型 Griscelli 综合征继发噬血细胞综合征 1 例并文献复习

黄娇娇,黄佩,施晓琦,李纯莎,徐艳朋,冒青,陈艳

基金项目: 省部共建协同创新中心项目(科技厅函[2020]39号);贵州省科技计划项目(黔科合平台人才-CXTD[2021]010)

作者单位: 563000 贵州省遵义市,遵义医科大学附属医院小儿内科/贵州省儿童医院小儿内科/遵义医科大学组织损伤修复与再生医学省部共建协同创新中心

通信作者: 陈艳, E-mail: cyz600@163.com

【关键词】 II 型 Griscelli 综合征;噬血细胞综合征;诊断;治疗

【中图分类号】 R322.2 【文献标识码】 B

A case of type II Griscelli syndrome secondary to hemophagocytic syndrome and literature review Huang Jiaojiao, Huang Pei, Shi Xiaoyi, Li Chunsha, Xu Yanpeng, Mao Qing, Chen Yan. Department of Pediatric Medicine, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Guizhou Province, Zunyi 563000, China

Correspondent author: Chen Yan, E-mail: cyz600@163.com

Funding program: Provincial and Ministerial Co-construction of Collaborative Innovation Center Project (2020;39); Guizhou Science and Technology Plan Project (CXTD [2021] 010)

【Key words】 Griscelli syndrome type II; Hemophagocytic syndrome; Diagnosis; Treatment

患儿,女,6岁,因“腹部膨隆1个月余,发热5 d”于2021年7月20日入院。5 d前患儿因发热(最高体温39.5℃)于当地医院就诊,对症退热处理后仍反复发热,且全身出现散在瘀斑并牙龈出血,鼻衄1次。患儿为第4胎第4产,足月顺产,生长发育正常,毛发呈银灰色;父母体健,系近亲婚配(表兄妹),患儿2个姐姐身体健康,生长发育可;其胞兄(第3胎)出生即为银灰色毛发,6岁时确诊为II型 Griscelli 综合征(GS2)继发噬血细胞综合征(HLH),因出现持续高热及呼吸循环衰竭,救治无效死亡。查体:T 40.4℃,神志清,精神稍差。头发、眉毛、睫毛呈银灰色,毛发稀疏;全身皮肤黏膜、甲床、眼睑颜色苍白,呈中度贫血貌,皮下散在瘀斑,双下肢皮肤感染化脓并结痂,可见部分色素脱失,浅表淋巴结未触及肿大;双肺呼吸音稍粗伴湿啰音,心音尚有力,律齐,心前区未闻及明显杂音;腹部膨隆,肝肋下10 cm,脾脏重度肿大,神经系统查体阴性。实验室检查:血 WBC $1.74 \times 10^9/L$, N $0.66 \times 10^9/L$, 异型淋巴细胞 0.02, Hb 53 g/L, PLT $5 \times 10^9/L$; TG 2.93 mmol/L, Alb 23.8 g/L, LDH 545 U/L, Fib 1.37 g/L, 血清铁蛋白 1 278.0 μg/L; NK 细胞活性 3%, IL-6 41.24 ng/L, IL-10 316.65 ng/L, IFN-γ 14.42 ng/L; EB 病毒抗体阳性,拷贝数为 6.87×10^3 copy/ml。胸部 CT 示双肺炎,左侧胸腔少量积液;腹部 CT 示肝脏稍大,脾脏明显增大,脾下缘约平左膈前上棘水平,盆腔、腹股沟淋巴结肿大。基因测序结果示患儿 RAB27A 基因第 5 外显子 c.377 核苷酸纯合子缺失,与胞兄一致(图 1),综合病史及基因测序结果诊断为 GS2 继发 HLH。

入院后患儿反复高热,期间出现呼吸困难,三凹征(+),予

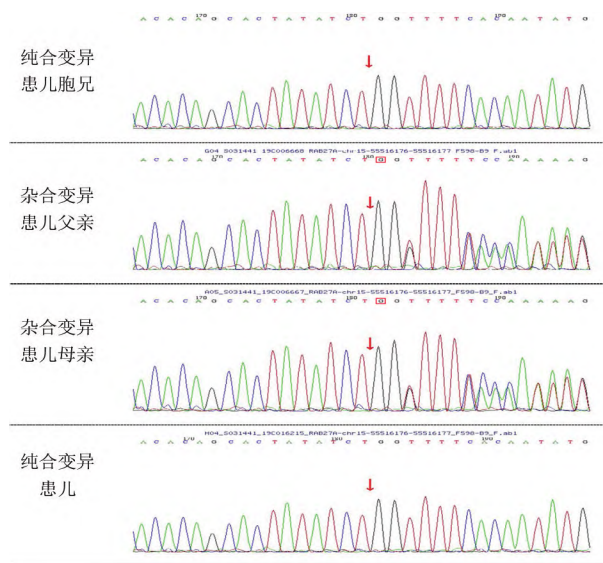


图 1 患儿及其父母、胞兄基因检测结果

呼吸机辅助通气、亚胺培南联合万古霉素抗感染、更昔洛韦抗病毒、成分输血等治疗。针对 HLH, 予甲泼尼龙冲击、依托泊苷、丙种球蛋白治疗,期间因患儿肝功能出现异常(ALT 436 U/L),加用保肝药。经上述治疗后,患儿体温正常,复查血 WBC $4.14 \times 10^9/L$, N $1.57 \times 10^9/L$, Hb 117 g/L, PLT $43 \times 10^9/L$; 肝功能有所好转;血清铁蛋白 2 332 μg/L; EB 病毒转阴,准予出院。现患儿定期返院化疗,一般情况可,于 2021 年 9 月 8 日复查血清铁蛋白、肝功能恢复正常,择期行造血干细胞移植治疗。

讨论 Griscelli 综合征(Griscelli syndrome, GS)是一种罕见疾病,其发病率 < 1/100 万,为常染色体隐性遗传,多见于近亲婚配家庭^[1]。该病常在儿童时期发病,根据突变基因型,将其分为 3 种亚型,其中 RAB27A 突变者,可明确诊断为 II 型 GS (GS2)^[2-3]。该病常继发 HLH,疾病发展迅速,病情凶险,严重威胁患儿生命^[4-5]。目前国际公认治愈 GS2 的唯一方法是造血干细胞移植,但在疾病进展期,需及时针对 HLH 行 HLH-1994/2004 方案以控制病情进一步发展^[6]。

GS2 患儿常表现为银灰色毛发和反复感染,本例患儿头发、眉毛、睫毛呈银灰色,皮肤部分色素脱失和反复化脓感染,符合 GS2 的典型临床表现,同时患儿出现反复高热、血清铁蛋白升高、血常规三系和 NK 细胞活性降低、高三酰甘油和低纤维蛋白原血症,HLH 诊断明确^[7]。2 年前因患儿胞兄发病曾行家系全外显子测序,结果显示,父母均为 RAB27A 基因第 5 外显子 c. 377 核苷酸杂合变异,患儿及胞兄均为同一位点纯合子缺失,造成 p. P126Qfs * 3 移码突变。RAB27A 位于 15 号染色体的反义链上(15q21),有 2 个主要作用:一是在黑素细胞中作为肌凝蛋白 Va 和成熟黑素体的桥梁来调节色素分布;二是通过与 Munc13-4 的相互作用,参与 T 淋巴细胞和 NK 细胞的细胞毒性颗粒释放^[8]。因此 RAB27A 基因变异,会导致 GS2 患儿部分色素脱失出现银灰色毛发和皮肤白斑;同时因免疫系统缺陷,容易继发 HLH^[9]。HLH 是一种因免疫缺陷致机体免疫细胞异常持续活化和增生,形成“细胞因子风暴”的临床综合征。研究表明,迅速降低高细胞因子水平是挽救 HLH 患儿早期死亡的重要策略^[10],故早期诊断和治疗可提高 HLH 患儿生存率。

GS2 罕见且继发 HLH 后可出现全身各器官系统的临床症状,早期诊断较为不易,极易与其他遗传形式白化病混淆,如 Chediak-Higashi 综合征和 Hermansky-Pudlak 综合征等。Chediak-Higashi 综合征作为原发性 HLH 的一种类型,可出现血常规三系降低、肝脾及淋巴结肿大和严重感染症状,临床症状与 GS2 极难鉴别^[11]。同时,有研究报道 GS2 患儿呈正常发色,以口腔、神经系统病变为首发症状的个案,因此,该疾病临床表现具有异质性^[12-14]。本研究患儿发病时以腹部膨隆为首发症状,提示大量炎性反应浸润肝脾,病情危重;但疾病初期患儿未出现持续高热,而 HLH 一般以持续高热起病,故早期极易忽视 HLH 诊断,从而错过疾病最佳治疗时期。因此,无论是与其他遗传性白化病相鉴别或是本病的临床表现异质性,都是导致该病诊断困难的原因。本例患儿胞兄于 2 年前发病,由于疾病确诊耗时较长,未及时按 HLH 行规范化疗,错过了最佳治疗时期而死亡;而本例患儿得益于胞兄患病时基因检测报告,从而快速确诊疾病,挽救了生命,为后期行造血干细胞移植创造机会。

综上,GS2 作为一种罕见病,临床表现具有异质性,对于银灰色毛发且腹部膨隆患儿,需高度警惕 GS2 继发 HLH 并早期行基因检测确诊;患儿父母近亲婚配,导致隐性基因纯合化从而致病,因此临床医师应做好健康宣教,降低遗传病发病率。

参考文献

[1] Minocha P, Choudhary R, Agrawal A, et al. Griscelli syndrome subtype 2 with hemophagocytic lympho-histiocytosis: A case report and review of literature [J]. *Intractable Rare Dis Res*, 2017, 6 (1) : 76-

79. DOI:10. 5582/irdr. 2016. 01084.

[2] Al-sulaiman R, Othman A, El-akouri K, et al. A founder RAB27A variant causes Griscelli syndrome type 2 with phenotypic heterogeneity in Qatari families [J]. *Am J Med Genet A*, 2020, 182 (11) : 2570-2580. DOI:10. 1002/ajmg. a. 61829.

[3] Russ A, Mack J, Green-Murphy A, et al. Griscelli type 2 syndrome and hemophagocytic lymphohistiocytosis: Sisters with the same mutation but different presentations [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2019, 41 (6) : 473-477. DOI:10. 1097/MPH. 0000000000001522.

[4] Castano-Jaramillo LM, Lugo-Reyes SO, Cruz Munoz ME, et al. Diagnostic and therapeutic caveats in Griscelli syndrome [J]. *Scand J Immunol*, 2021, 93 (6) : e13034. DOI:10. 1111/sji. 13034.

[5] Kuskonmaz B, Ayvaz D, Gokce M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in children with Griscelli syndrome: A single-center experience [J]. *Pediatr Transplant*, 2017, 21 (7) : e13040. DOI:10. 1111/ptr. 13040.

[6] Born AP, Müller K, Marquart HV, et al. Myositis in Griscelli syndrome type 2 treated with hematopoietic cell transplantation [J]. *Neuromuscul Disord*, 2010, 20 (2) : 136-138. DOI: 10. 1016/j. nmd. 2009. 11. 009.

[7] 王昭, 王天有. 噬血细胞综合征诊治中国专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98 (2) : 91-95. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2018. 02. 004.

[8] Cetica V, Hackmann Y, Grieve S, et al. Patients with Griscelli syndrome and normal pigmentation identify RAB27A mutations that selectively disrupt MUNC13-4 binding [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135 (5) : 1310-1318. e1. DOI:10. 1016/j. jaci. 2014. 08. 039.

[9] Sefsafi Z, Hasbaoui BE, Kili A, et al. Macrophage activation syndrome associated with griscelli syndrome type 2: case report and review of literature [J]. *Pan Afr Med J*, 2018, 29 : 75. DOI:10. 11604/pamj. 2018. 29. 75. 12353.

[10] Rajasekaran S, Kruse K, Kovey K, et al. Therapeutic role of anakinra, an interleukin-1 receptor antagonist, in the management of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction/macrophage activating syndrome in critically ill children [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2014, 15 (5) : 401-408. DOI: 10. 1097/PCC. 0000000000000078.

[11] Sharma P, Nicoli ER, Serra-Vinardell J, et al. Chediak-Higashi syndrome: A review of the past, present, and future [J]. *Drug Discov Today Dis Models*, 2020, 31 : 31-36. DOI:10. 1016/j. dmd. 2019. 10. 008.

[12] Ohishi Y, Ammann S, Ziaee V, et al. Griscelli syndrome type 2 sine albinism: Unraveling differential RAB27A effector engagement [J]. *Front Immunol*, 2020, 11 : 612977. DOI: 10. 3389/fimmu. 2020. 612977.

[13] Tewari N, Rajwar A, Mathur VP, et al. Oral features of Griscelli syndrome type II: A rare case report [J]. *Spec Care Dentist*, 2018, 38 (6) : 421-425. DOI:10. 1111/scd. 12328.

[14] Panigrahi I, Suthar R, Rawat A, et al. Seizure as the presenting manifestation in Griscelli syndrome type 2 [J]. *Pediatr Neurol*, 2015, 52 (5) : 535-538. DOI:10. 1016/j. pediatrneurol. 2015. 01. 010.

(收稿日期:2022-05-30)