

## 综合病例研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.04.014

## TCIRG1 基因新发突变致婴儿恶性石骨症一例

欢迎扫码观看  
文章视频简介

潘良武 杨榷 陈晗 黄花荣 吴葆菁

**【摘要】** 婴儿恶性石骨症 (IMO) 主要表现为全身骨骼骨质密度增高、骨髓腔变小及严重的髓外造血, 尽早进行造血干细胞移植是目前唯一有效的治疗方法。该文报道 1 例 3 月龄的 IMO 男性患儿, 其因血常规异常 10 d, 右侧腹股沟斜嵌顿疝术后 9 d 就诊。患儿主要临床表现为吸气性呼吸困难、肝脾肿大, 血红蛋白及血小板减少, 胸部及骨盆 X 线、头颅及颈部 CT 检查显示诸骨骨密度增高, 高精度临床外显 PLUS 检测显示患儿 T 细胞免疫调节因子 1 (TCIRG1) 基因存在纯合突变 c.1480delC (p.Q494Sfs\*34), 该突变目前尚未见文献报道, 测序数据显示该变异来自患儿父母 (父母均为杂合状态, 为近亲婚配)。

**【关键词】** 婴儿恶性石骨症; T 细胞免疫调节因子 1 基因; 纯合突变; 影像学检查

**Infantile malignant osteopetrosis caused by a new mutation of TCIRG1 gene : a case report** Pan Liangwu, Yang Que, Chen Han, Huang Huarong, Wu Baojing. Department of Pediatrics, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China

**【Abstract】** Infantile malignant osteopetrosis (IMO) is mainly manifested with the increased bone density, smaller bone marrow cavity and severe extramedullary hematopoiesis. At present, hematopoietic cell transplantation represents the only curative treatment for IMO. In this article, we reported a 3-month-old male infant with IMO. He was admitted due to abnormal hemograms for 10 d at 9 d after incarcerated right oblique inguinal hernia surgery. Clinical manifestations mainly included inspiratory dyspnea, hepatosplenomegaly and decreased levels of hemoglobin and platelets. Thoracic and pelvic X-ray examination and CT scan of head and neck revealed increased bone density. High-resolution clinical exome sequencing detected homozygous mutation of c. 1480delC (p.Q494Sfs\*34) in the T-cell immune regulator 1 (TCIRG1) gene, which has not been reported yet. Sequencing data showed that this mutation was inherited from his parents (heterozygous status in his parents, his parents were cousins).

**【Key words】** Infantile malignant osteopetrosis; TCIRG1 gene; Homozygous mutations; Imaging examination

石骨症又称硬化性骨化病、广泛性脆性骨质硬化或先天性骨硬化等, 由德国放射学家 Albers Schonberg 于 1904 年首次报道, 故又称为 Albers Schonberg 病, 发病率约为 1:100 000, 属于临床罕见病, 具有一定的地区性。根据不同的遗传方式及严重程度, 石骨症可分为 3 种类型: 常染色体显性遗传石骨症、常染色体隐性遗传石骨症和 X 连锁石骨症。常染色体隐性遗传石骨症是最严重的类型, 多见于婴幼儿, 又称婴儿恶性石骨症 (IMO), IMO 是石骨症中病情最严重、治疗最困难、病死率最高的类型, 掌握 IMO 的临床症状、影像学检查及相关基因特点, 有助于及早明确诊断、选择合适的治疗方案、改善患儿预后。本文

结合相关文献分析总结了 1 例 IMO 患儿的临床特点, 以加深临床医师对 IMO 的认识。

## 病例资料

## 一、主诉及病史

患儿男, 3 月龄, 于 2020 年 6 月 19 日因右侧腹股沟嵌顿疝就诊于外院小儿外科, 其后因血常规异常于 2020 年 6 月 28 日转至本院儿科综合区住院。患儿于 2020 年 6 月 20 日在外院接受腹腔镜右侧腹股沟疝修补、右侧嵌顿疝复位术, 术后出现发热, 喉鸣, 单声咳嗽, 痰多不易咳出。血常规: 血红蛋白 65 g/L, 红细胞  $2.16 \times 10^{12}/L$ , 白

细胞  $22.47 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞百分比 35%，淋巴细胞百分比 46%，血小板  $36 \times 10^9/L$ 。降钙素原 0.84 ng/mL。胸部 X 线检查：左肺肺不张、实变。诊断为：①血常规异常查因；②肺部感染。外院予头孢哌酮舒巴坦钠抗感染，予丙种球蛋白 (1.25 g/kg)，并予输注血小板 0.5 单位 2 次、红细胞悬浮液 0.5 单位 1 次以及冷沉淀多次治疗，但患儿发热、咳嗽无缓解，遂转入本院治疗。患儿既往史无特殊；出生史无异常，为 G<sub>1</sub>P<sub>1</sub>，足月顺产，出生体质量 3.5 kg。父母为近亲婚配（表兄妹）。否认家族性、遗传性疾病史。

## 二、体格检查

入院体格检查：体温 36.8℃，脉搏 130 次/分，呼吸 45 次/分，脉搏血氧饱和度 (SpO<sub>2</sub>) 100% (低流量吸氧)，体质量 6 kg (-1SD)。发育尚可，营养欠佳，神志清，精神烦躁，拒食，面色苍白，全身皮肤黏膜无出血点，浅表淋巴结未触及肿大。方颅，前囟饱满，张力高，大小约 2.5 cm × 2.5 cm，张口呼吸，鼻塞、喉鸣明显，咽部充血，三凹征 (+)。双肺呼吸音粗，吸气相延长，可闻及多量痰鸣音及少量水泡音。心律整齐，心音有力，各瓣膜听诊区未闻及杂音。腹部膨隆，脐部及左腰部各见约 1 cm 手术瘢痕，肝脏于右锁骨中线下 5.0 cm 可触及、质中、边缘钝，脾脏于肋下 6.0 cm 可触及、质中、边缘钝。

## 三、实验室及辅助检查

血常规：血红蛋白 90 g/L，红细胞  $3.05 \times 10^{12}/L$ ，白细胞  $20.75 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞百分比 40%，淋巴细胞百分比 41%，网织红细胞百分比 3%，血小板  $61 \times 10^9/L$ 。CRP 9.4 mg/L。尿 pH 值 7.50。碱性磷酸酶 1267 U/L，乳酸脱氢酶 788 U/L。血 D-二聚体 74.62 mg/L，抗凝血酶 III 活性 63.4%。骨碱性磷酸酶 319 μg/L。肝肾功能、25-羟维生素 D 及血尿电解质检查均未见异常。骨髓细胞形态学：骨髓增生减低，未见明显异常细胞，外周血偶见原始细胞，易见中晚幼粒细胞。胸部 X 线检查：所见诸骨骨质密度增高，需注意石骨症可能 (图 1A)；骨盆 X 线检查：所见腰椎、骶骨、骨盆及双侧股骨骨质改变，考虑符合石骨症表现 (图 1B)。头颅及颈部 CT：双侧颞骨岩部、双侧颅底骨、颌面骨、双侧鼻甲骨、颈椎各骨质、双侧甲状软骨骨密度普遍增高，喉部软骨钙化 (图 1C~D)。眼底及听

力检查未见异常。基因学检测：高精度临床外显 PLUS 检测：T 细胞免疫调节因子 1 (TCIRG1) 基因纯合突变 c.1480delC (p.Q494Sfs\*34)，测序数据显示该变异来自患儿的父母，父母均为杂合状态 (图 2)。

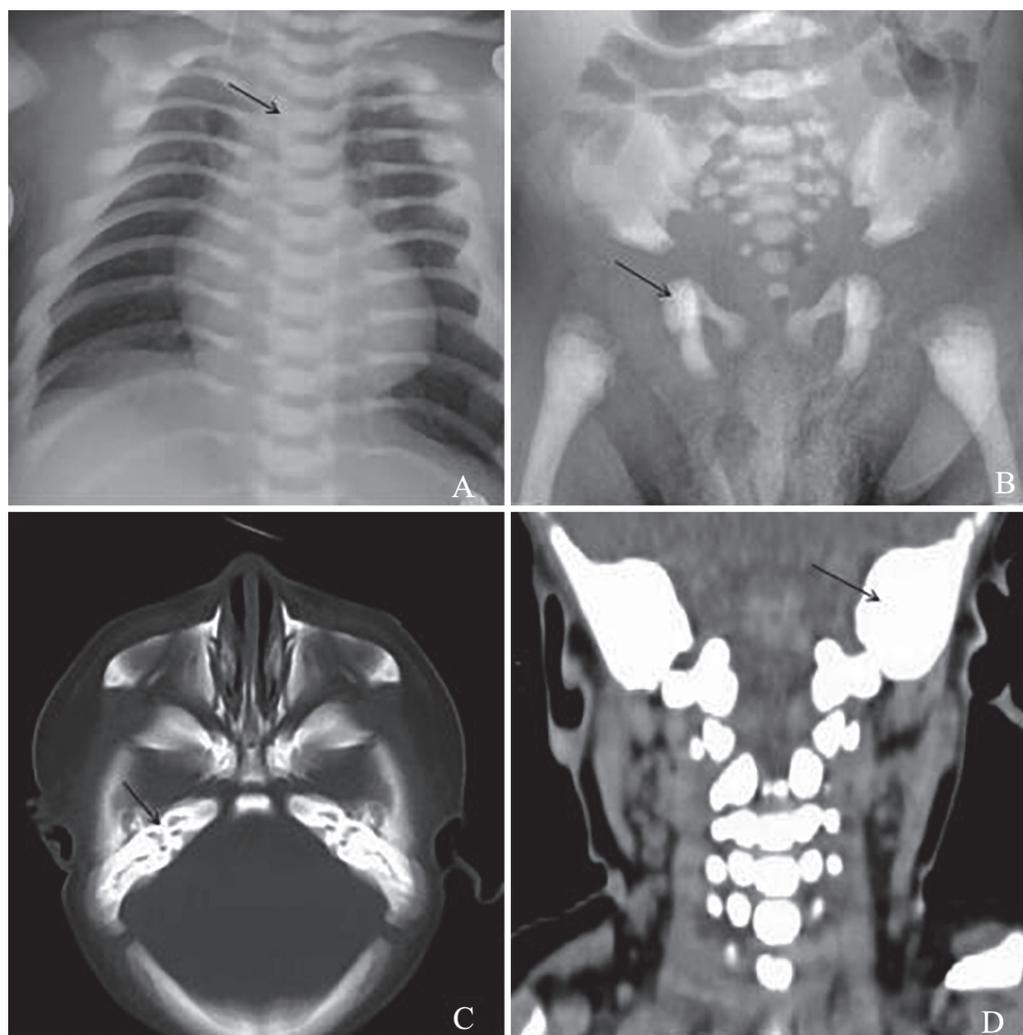
## 四、诊断和治疗

根据上述检查结果，患儿被诊断为：① IMO；② 肺部感染。予患儿面罩吸氧、加强呼吸道护理、抗感染、降颅压、纠正贫血和出血倾向、改善凝血状态等对症及支持治疗，其症状好转，感染指标控制良好。经多方会诊建议尽早进行造血干细胞移植治疗，其后患儿在本院接受该治疗，过程顺利，目前仍在随访中，已随访 1 年半，生长发育与同龄儿童相仿，复查血常规无异常。

## 讨 论

石骨症是一种以破骨细胞数目减少或功能缺陷为表现的罕见遗传代谢性骨病，IMO 常于婴幼儿时期起病，是常染色体隐性遗传病，于 1942 年由 Clairmont 和 Sching 首次报道，具有发病年龄早、病情严重的特点。IMO 具有家族遗传性，研究显示 IMO 发病率为 1:300 000~1:200 000，其中哥斯达黎加的发病率最高 (达 3.4:100 000)<sup>[1,2]</sup>。该病的病死率高，未经治疗的患儿在 6 岁时的病死率约为 70%，骨髓衰竭导致造血不足及合并感染是主要的死亡原因，因此，提高 IMO 的早期诊断率，对提高患儿生存率及改善预后具有举足轻重的作用<sup>[3]</sup>。

石骨症的临床表现多样，缺乏特异性，其诊断主要依据全身骨骼影像学检查结果，全身骨骼骨密度增高是石骨症突出的临床特点。X 线特征表现为颅面骨以颅底骨密度增高为著，顶枕骨骨质增生明显，可呈“鞋底”样改变；面部骨质硬化，可呈典型的“面具”征；全脊柱骨质增生，呈“三明治”样改变，称“夹心蛋糕征”；肋骨及扁骨多有“骨中骨”征象，一般骨内可见锥型小骨；髌骨翼呈“同心环”样改变；长骨“粉笔”状改变，易发生骨折<sup>[4]</sup>。本例患儿首诊医院的影像学医师仅留意双肺少许肺炎而忽略了骨骼骨密度的改变，造成了临床漏诊。本院复查时发现患儿胸骨、肋骨、胸椎及锁骨骨密度明显增高，提示石骨症的可能，继而完善其他相关的影像学检查，发现患儿颌面



注：A为X线检查示胸骨、肋骨、胸椎及锁骨骨密度明显增高，胸椎椎体上下高密度而中间低密度，呈典型的“夹心蛋糕征”；B为X线检查示髂骨翼呈“同心环”样改变，长骨“粉笔”状改变；C为头颅CT示颅底骨质硬化明显；D为颈部CT示颈椎各骨质、双侧甲状软骨骨密度普遍增高，喉部软骨钙化。

图1 一例IMO患儿影像学检查图

检测结果质控统计：这个基因包检测区间包括 5,177 个相关基因，74,566 个编码区总共含有 12,424,088 个碱基。

平均覆盖深度 253+/-77X，大于 10X 覆盖区间占 99.5%，大于 20X 覆盖区间占 99.1%。

基因名称	OMIM 编号	遗传方式	HG19 位置	转录本	核苷酸与氨基酸改变	合子状态	人群频率	ACMG 变异分类	相关疾病/文献	来源
TCIRG1	604592	AR	chr11: 67815363	NM_006019	c.1480delC (p.Q494Sfs*34)	纯合	-	2类- 可能致病	骨质疏松症1型	父亲+母亲 (杂合)

图2 一例IMO患儿高精度临床外显 PLUS 检测结果截图

骨、双侧鼻甲骨、颈椎各骨质、双侧甲状软骨骨密度普遍增高，喉部软骨钙化，颅骨钙化，髂骨骨密度增高，其全身骨密度显著增高符合石骨症特点，排除慢性氟中毒、肾性骨营养不良、铅磷中毒等引起骨代谢异常的疾病后，诊断为IMO。因此，在临床的诊疗过程中，要特别注意X线下骨密度增高的改变，警惕石骨症的可能。

本例患儿虽然仅3月龄，但已经出现颌面骨、双侧鼻甲骨、喉部软骨的严重钙化，在发生呼吸道感染时出现上呼吸道梗阻加重，有明显的鼻塞、喉鸣、吸气性呼吸困难，吸气相延长，体格检查可闻及多量痰鸣音；双侧颞骨岩部、双侧颅底骨及颌面骨骨密度普遍增高，前囟饱满、张力高、出现颅内压增高的表现，如烦躁不安、拒食等。

文献报道,若骨病变继续侵及颅骨导致后鼻孔狭窄,可导致乳突和鼻旁窦发育不全引起的鼻充血,甚至出现呼吸暂停,若骨病变侵及颅骨导致颅神经受压及后鼻孔狭窄,则最常表现为视听神经受损,视力损害率在1岁之内高达75%,会出现失明、耳聋、面神经麻痹,预后不良<sup>[5]</sup>。本例患儿头颅MRI检查尚未显示颅神经受损,所以及时诊断、尽早治疗,可以降低并发症的发生率。

由于全身骨骼硬、脆,骨密度增高、骨髓腔变窄甚至消失导致骨髓增生低下,IMO患儿会出现明显的髓外造血,主要表现为血常规异常、贫血、肝脾淋巴结肿大、血红蛋白和血小板减少,最终出现骨髓造血功能衰竭,易被误诊为血液病。诊断时需注意该病的发病特点,并注意与白血病、骨髓纤维化、地中海贫血等疾病相鉴别。本例患儿以腹股沟嵌顿疝为首发症状,考虑原因为髓外造血致淋巴结肿大,肿大的腹股沟淋巴结压迫腹股沟管口导致疝内容物发生嵌顿。

国内外研究者已发现了30多个与破骨细胞发育成熟相关的基因,其中至少有15个基因的突变已经被确认为导致各种类型石骨症的重要因素<sup>[5]</sup>。约50%的IMO患者存在TCIRG1基因缺失突变<sup>[6]</sup>。TCIRG1基因、电压门控氯通道7基因(CLCN7)、骨骼石化症相关跨膜蛋白1(OSTM1)基因、斑马鱼分拣蛋白(SNX10)基因、PLEKHM1、TNFRSF11A和TNFSF11基因是IMO最常见的致病基因。TCIRG1基因参与编码V型ATP酶116 kD同工型a3蛋白,该蛋白是介导氢离子跨膜转运的关键蛋白,高度表达于破骨细胞的皱褶缘表面,具有吸收和溶解旧骨的功能,在新骨形成及骨骼重塑中起重要作用。当TCIRG1基因发生突变时,编码V型ATP酶116 kD同工型a3蛋白不能发挥正常功能,导致破骨细胞无法正常吸收及溶解旧骨,大量旧骨堆积于骨髓腔内,使骨髓腔缩小、消失,骨密度增高,患儿表现出骨髓造血功能降低及容易骨折。本例患儿的父母为近亲婚配,均携带杂合突变基因,患儿检测出TCIRG1基因存在纯合突变c.1480delC(p.Q494Sfs\*34),目前国内外IMO行基因检测的IMO患儿有77例,已报道的携带TCIRG1基因的IMO患儿39例,本例突变在目前暂无相关报道,考虑为新发突变,结合患儿临床特点及基因结果,明确患儿为TCIRG1基因纯合突变的IMO<sup>[78]</sup>。

IMO具有病情凶险、进展迅速、恶性程度及病死率高的特点,早发现、早诊断、早治疗对改善患儿的生存及预后至关重要。目前造血干细胞移植是国内外报道的唯一有效的治疗方法<sup>[9]</sup>。欧洲血液和骨髓移植组对122例接受造血干细胞移植的IMO患儿进行回顾性研究,结果显示46%患儿在平均5年的随访期间处于无病生存状态,所以一经发现应尽早实施造血干细胞移植<sup>[10]</sup>。我国一些地区仍有“亲上加亲”的婚姻传统,本例患儿的父母就是近亲婚配,导致常染色体隐性遗传疾病IMO患儿的出生,故应大力宣传和严格避免近亲婚配,以防悲剧再次发生。对于诊断IMO的患儿,应在排除禁忌证后尽早实施造血干细胞移植治疗。

## 参 考 文 献

- [1] 田园,季卫锋,朱周玮,等.石骨症发病机制及相关基因研究进展.中国中医骨伤科杂志,2021,29(6):4.
- [2] Bubshait D K, Himdy Z E, Fadaaq O, et al. Malignant infantile osteopetrosis: a case report. Cureus, 2020, 12(1): e6725.
- [3] Orchard P J, Fasth A L, Le Rademacher J, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for infantile osteopetrosis. Blood, 2015, 126: 270-276.
- [4] 钟志娟,张凝,张国珍,等.TCIRG1基因突变致恶性型骨硬化症一例报告.中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2020,13(3):6.
- [5] 曹文红,于刚,秦茂权,等.恶性婴儿型石骨症造血干细胞移植前后的视功能变化.中华眼科杂志,2013,49(6):541-546.
- [6] 欧明林,薛雯,邹同祥,等.应用全外显子组测序技术筛查罕见石骨症致病基因.国际检验医学杂志,2018,39(1):10-13.
- [7] Coudert A E, de Vernejoul M C, Muraca M, et al. Osteopetrosis and its relevance for the discovery of new functions associated with the skeleton. Int J Endocrinol, 2015, 2015: 372156.
- [8] 张潇潇,陆敏,吴蓓蓉,等.TCIRG1基因突变致婴儿恶性石骨症1例并文献复习.中国循证儿科杂志,2018,13(5):52-57.
- [9] Chiesa R, Ruggeri A, Paviglianiti A, et al. Outcomes after unrelated umbilical cord blood transplantation for children with osteopetrosis. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22(11): 1997-2002.
- [10] Hashemi Taheri A P, Radmard A R, Kooraki S, et al. Radiologic resolution of malignant infantile osteopetrosis skeletal changes following hematopoietic stem cell transplantation. Pediatr Blood Cancer, 2015, 62(9): 1645-1649.

(收稿日期:2021-07-28)

(本文编辑:洪悦民)