

## 伴血小板减少MYH9相关性疾病一例 并文献复习

周虎 徐佩佩 李梦娟 刘柳 丁冰洁 刘建平 赵慧芳 周可树 宋永平

河南省肿瘤医院、郑州大学附属肿瘤医院血液科 450008

通信作者:周虎,Email:papertigerhu@163.com

基金项目:国家自然科学基金(81370615、81600097)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.04.015

### MYH9 related disease with thrombocytopenia: a case report and literature review

Zhou Hu, Xu Peipei, Li Mengjuan, Liu Liu, Ding Bingjie, Liu Jianping, Zhao Huifang, Zhou Keshu, Song Yongping

Department of Hematology, Henan Cancer Hospital (The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University), Zhengzhou 450008, China

Corresponding author: Zhou Hu, Email: papertigerhu@163.com

MYH9相关性疾病(MYH9-RD)属于MYH9基因突变相关的遗传性血小板减少症,是常染色体显性遗传,典型临床表现为巨大血小板、血小板减少和中性粒细胞包涵体,部分病例伴有白内障、感音神经性耳聋和肾脏损害等<sup>[1]</sup>。根据临床表现的差异,MYH9-RD分为May-Hegglin异常(MHA)、Fechtner综合征(FTNS)、Epstein综合征(EPS)和Sebastain综合征(SBS)。该病发病率约为1/10万,20%~40%为散发病例<sup>[2-3]</sup>。由于发病率低,且临床表现不一,有些患者仅表现为轻度皮肤瘀点、瘀斑,临床上易误诊为原发免疫性血小板减少症(ITP)并接受不必要的治疗。本文报告一例MYH9-RD患者并进行相关文献复习,以进一步加深对MYH9-RD的认识。

### 病例资料

患者,女,18岁,于2017年9月以“发现血小板减少17年”入院。17年前无明显诱因出现全身皮肤瘀点、鼻出血、齿龈出血及月经过多等出血症状,在多家医院就医,给予糖皮质激素、静脉丙种球蛋白、重组人血小板生成素(rhTPO)及血小板输注等治疗,并于5年前接受“脾切除术”,效果均不佳。否认家族成员中有类似患者。查体:全身皮肤散在瘀斑、瘀点,左上腹见长约15 cm斜形手术疤痕。血常规:WBC  $10.32 \times 10^9/L$ ,HGB 76 g/L,PLT  $3 \times 10^9/L$ ;肝肾功能未见异常;乙型肝炎病毒(HBV)表面抗原(+),HBV核心抗体(+);骨髓象:骨髓增生活跃,粒、红系比值正常;粒系、红系、淋巴细胞比例、形态正常;全片巨核细胞34个,可见成堆及散在血小板分布,易见大血小板及巨大血小板;外周血涂片见巨大血小板和中性粒细胞包涵体。采集患者及其父母外周静脉血标本,行MYH9基因全外显子组高通量测序,检出MYH9基因错义突变c.287C>T(p.Ser96Leu)并经

一代测序验证(图1),受检者父母均为检出该突变。基于患者临床表现及基因分析结果诊断为MYH9-RD。

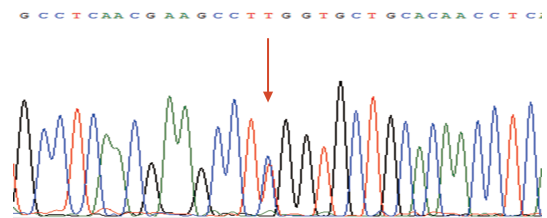


图1 患者MYH9基因的c.287C>T(p.Ser96Leu)杂合突变

### 讨论及文献复习

非肌性肌球蛋白II A(NMM-II A)是由2条重链和4条轻链组成的相对分子质量为453 000的六聚体。MYH9基因定位于染色体22q12.3-13.1,编码非肌性肌球蛋白重链II A(NMMHC-II A)<sup>[4]</sup>。该蛋白表达于白细胞、肾和耳蜗,是血小板唯一的非肌肉肌球蛋白,在细胞分裂、迁移及形态维持中起重要作用。MYH9基因突变引起血小板骨架成分改变和重组,同时促进未成熟的小血小板释放入血,导致巨血小板性血小板减少<sup>[5]</sup>。MYH9-RNA伴有异常NMMHC-II A蛋白的累积导致中性粒细胞胞质中含有包涵体。MYH9突变导致患者出现不同程度的凝血障碍、贫血,甚至耳聋、肾炎和白内障,临床表现具有高度异质性<sup>[6]</sup>。本例患者检出的MYH9基因c.287C>T(p.Ser96Leu)杂合突变是错义突变,导致该基因编码蛋白的第96位氨基酸由丝氨酸突变为亮氨酸。MYH9基因的c.287C>T(p.Ser96Leu)突变已有多例报告<sup>[7,9]</sup>。

MYH9-RD患者出血倾向与血小板水平有关,轻微出血至严重出血均有报道。多数患者有瘀点、瘀斑、月经过多、鼻出血和齿龈出血<sup>[10]</sup>。30%的MYH9-RD患者肾脏受累,

37%~48%的无临床症状的家系成员肾脏受累。血尿、蛋白尿常于30岁前发生,70%的肾脏受累者最终进展为肾衰竭。肾脏受累进展为肾衰竭极缓慢<sup>[11]</sup>。晶状体混浊见于16%的患者和14.17%的家系,平均发病年龄为23岁,也有先天性白内障的报道<sup>[12]</sup>。听力受损是MYH9-RD最常见的非血液系统临床表现,见于60%的患者和36%~71%的家系,为双侧感音性听力损害,初发或轻症患者仅有高频听力受损,随着病情进展中频或低频听力也可受累。听力受损的发病年龄为1~60岁,发病早晚与基因突变类型有关。儿童或青春期发生听力受损患者多于30岁前听力完全丧失<sup>[13]</sup>。本例患者自幼起病,出现所谓出血综合征,无肾功能、听力及视力损害。MYH9-RD发生肾脏、听力和视力的改变普遍晚于血液系统异常,可能由于血小板和粒细胞中只有NMMHC-II A存在,而其他组织或细胞中的NMMHC-II B和II C部分代偿了II A的功能<sup>[14]</sup>。

MYH9-RD的诊断主要依赖于临床表现和实验室检查。MYH9-RD患者典型特征为血小板减少、巨大血小板和中性粒细胞包涵体三联征<sup>[15]</sup>。在外周血涂片中,中性粒细胞胞质内检出Dohle包涵体对于MYH9-RD的诊断有重要价值。使用免疫荧光染色可提高诊断的灵敏度<sup>[16]</sup>,通过特异性抗体染色(抗NMMHCA抗体)能够检出光学显微镜无法检出的NMM-II A包涵体。但明确诊断有赖于MYH-9基因41外显子突变的检测<sup>[17]</sup>。本例患者具有典型的血小板减少、巨大血小板和粒细胞内包涵体三联征,同时基因分析结果也证实了MYH9-RD的诊断。

MYH9-RD尚无有效治疗方法,最重要的治疗是防止出血,避免使用影响血小板功能药物,避免侵入性牙科手术。在紧急情况下可输注血小板预防出血。糖皮质激素、静脉丙种球蛋白、免疫抑制剂、脾切除治疗基本无效。国外文献报道应用非肽类血小板生成素受体激动剂升高血小板数量,其安全性及疗效有待进一步研究<sup>[10,14]</sup>。肾素-血管紧张素系统阻滞剂(如雷米普利和替米沙坦)能显著减少该病患者的尿蛋白<sup>[18]</sup>。患者应定期进行血细胞分析、尿常规、肾功能、眼科和听力检查,出现症状及时处理。

### 参考文献

[1] Balduini CL, Pecci A, Savoia A. Recent advances in the understanding and management of MYH9-related inherited thrombocytopenias [J]. *Br J Haematol*, 2011, 154(2): 161-174. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08716.x.

[2] Seri M, Pecci A, Di Bari F, et al. MYH9-related disease: May-Hegglin anomaly, Sebastian syndrome, Fechtner syndrome, and Epstein syndrome are not distinct entities but represent a variable expression of a single illness [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2003, 82(3): 203-215. DOI: 10.1097/01.md.0000076006.64510.5c.

[3] 史瑞明,曹晓琴,罗树舫,等. MYH9相关综合征家系临床和基因突变分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2012, 14(9): 678-682.

[4] 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. DOI: 10.3760/cma.j.

issn.1009-9158.2013.05.026.

- [5] 师晓东,师丽晓. 加强对血小板减少症的遗传学诊断[J]. *中国医刊*, 2017, 52(4): 3-6. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2017.04.002.
- [6] 廖文君,罗晓成,张学,等. 一个MYH9基因新突变导致的遗传性巨血小板减少症家系的遗传学分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2017, 34(3): 352-356. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2017.03.008.
- [7] Utsch B, DiFeo A, Kujat A, et al. Bladder exstrophy and Epstein type congenital macrothrombocytopenia: evidence for a common cause? [J]. *Am J Med Genet A*, 2006, 140(20): 2251-2253. DOI: 10.1002/ajmg.a.31454.
- [8] Pecci A, Klersy C, Gresele P, et al. MYH9-related disease: a novel prognostic model to predict the clinical evolution of the disease based on genotype-phenotype correlations [J]. *Hum Mutat*, 2014, 35(2): 236-247. DOI: 10.1002/humu.22476.
- [9] Arrondel C, Vodovar N, Knebelmann B, et al. Expression of the nonmuscle myosin heavy chain IIA in the human kidney and screening for MYH9 mutations in Epstein and Fechtner syndromes [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(1): 65-74.
- [10] 艾奇,陈森. MYH9相关疾病的新进展[J]. *国际医药卫生导报*, 2019, 25(11): 1832-1836. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2019.11.047.
- [11] Rocca B, Laghi F, Zini G, et al. Fechtner syndrome: report of a third family and literature review [J]. *Br J Haematol*, 1993, 85(2): 423-426. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1993.tb03193.x.
- [12] Dong F, Li S, Pujol-Moix N, et al. Genotype-phenotype correlation in MYH9-related thrombocytopenia [J]. *Br J Haematol*, 2005, 130(4): 620-627. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05658.x.
- [13] Sekine T, Konno M, Sasaki S, et al. Patients with Epstein-Fechtner syndromes owing to MYH9 R702 mutations develop progressive proteinuric renal disease [J]. *Kidney Int*, 2010, 78(2): 207-214. DOI: 10.1038/ki.2010.21.
- [14] 李运玲,徐学聚,张园,等. MYH9基因突变相关的遗传性血小板减少症1例并文献复习[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2018, 23(6): 297-300. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2018.06.004.
- [15] 胡群. 先天性血小板减少症的诊断与治疗[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2014, 37(5): 397-399. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-419X.2014.05.002.
- [16] Kahr WH, Savoia A, Pluthero FG, et al. Megakaryocyte and platelet abnormalities in a patient with a W33C mutation in the conserved SH3-like domain of myosin heavy chain IIA [J]. *Thromb Haemost*, 2009, 102(6): 1241-1250. DOI: 10.1160/TH09-02-0119.
- [17] Savoia A, De Rocco D, Panza E, et al. Heavy chain myosin 9-related disease (MYH9-RD): neutrophil inclusions of myosin-9 as a pathognomonic sign of the disorder [J]. *Thromb Haemost*, 2010, 103(4): 826-832. DOI: 10.1160/TH09-08-0593.
- [18] Pecci A, Granata A, Fiore CE, et al. Renin-angiotensin system blockade is effective in reducing proteinuria of patients with progressive nephropathy caused by MYH9 mutations (Fechtner-Epstein syndrome) [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(8): 2690-2692. DOI: 10.1093/ndt/gfn277.

(收稿日期:2019-11-29)

(本文编辑:徐茂强)