

- [6] Hematpour K, Bennett CJ, Rogers D, et al. Supraclavicular lymph node: incidence of unsuspected metastatic prostate cancer[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2006,263(9):872-874.
- [7] Ogunyemi O, Rojas A, Hematpour K, et al. Metastasis of genitourinary tumors to the head and neck region[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2010,267(2):273-279.
- [8] Franzen A, Günzel T, Buchali A, et al. Etiologic and differential diagnostic significance of tumor location in the supraclavicular fossa[J]. Laryngoscope, 2018,128(3):646-650.
- [9] Nagarkar R, Wagh A, Kokane G, et al. Cervical lymph nodes: a hotbed for metastasis in malignancy[J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2019,71(Suppl 1):976-980.
- [10] Demandante CG, Troyer DA, Miles TP. Multiple primary malignant neoplasms: case report and a comprehensive review of the literature[J]. Am J Clin Oncol, 2003,26(1):79-83.
- [11] Liu YL, Cadoo KA, Mukherjee S, et al. Multiple primary cancers in patients undergoing tumor-normal sequencing define novel associations[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2022,31(2):362-371.
- [12] Kim M, Sung J, Kim JK, et al. Multiple primary cancers in men with sporadic or familial prostate cancer: its clinical implications[J]. Urol Oncol, 2022,40(11):489.e1-489.e7.
- [13] Rubin MA, Demichelis F. The genomics of prostate cancer: a historic perspective[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2019,9(3):a034942.
- [14] Nguyen B, Fong C, Luthra A, et al. Genomic characterization of metastatic patterns from prospective clinical sequencing of 25,000 patients[J]. Cell, 2022,185(3):563-575.e11.
- [15] Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer[J]. Cell, 2015,161(5):1215-1228.
- [16] Dettmer MS, Schmitt A, Steinert H, et al. Tall cell papillary thyroid carcinoma: new diagnostic criteria and mutations in BRAF and TERT[J]. Endocr Relat Cancer, 2015,22(3):419-429.
- [17] Bychkovsky BL, Lo MT, Yussuf A, et al. Prevalence and spectrum of pathogenic variants among patients with multiple primary cancers evaluated by clinical characteristics[J]. Cancer, 2022,128(6):1275-1283.

[收稿日期 2022-08-06][本文编辑 韦颖]

本文引用格式

钟丽娟,彭丽琳,杨波,等.以颈部淋巴结转移为首发症状的前列腺癌伴甲状腺癌一例[J].中国临床新医学,2023,16(4):398-400.

TINF2 基因突变致先天性角化不良一例

• 病例报告 •

边 娅, 韩丽萍, 张晓娜, 潘威威, 王 静

作者单位: 157011 黑龙江,牡丹江医学院附属红旗医院儿内科(边 娅,张晓娜,潘威威,王 静); 157011 黑龙江,牡丹江医学院附属第二医院儿内科(韩丽萍)

作者简介: 边 娅,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:小儿感染性疾病的诊疗。E-mail:1557833684@qq.com

通信作者: 韩丽萍,医学硕士,副主任医师,研究方向:儿童注意缺陷多动障碍的基础与临床研究。E-mail:25582393@qq.com

[关键词] 先天性角化不良; TINF2 基因; 再生障碍性贫血; 儿童

[中图分类号] R 725.5 [文章编号] 1674-3806(2023)04-0400-04

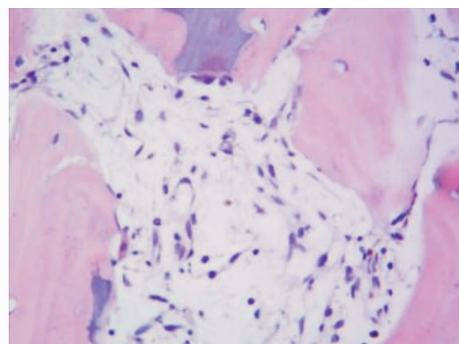
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.04.19

1 病例介绍

患儿,男,4岁,因“发现再生障碍性贫血病史1年余,全血细胞减少1d”于2021年8月20日收治入牡丹江医学院附属红旗医院。患儿2020年7月23日发现三系血细胞减少,主要表现为中度贫血、重度血小板减少、粒细胞缺乏。于外院就诊,行骨髓穿刺提示再生障碍性贫血,住院期间给予静注人免疫球蛋白及甲泼尼龙琥珀酸钠输注,院外予以环孢素软胶囊及司坦唑醇片口服治疗。2020年10月患儿出现视物模糊,行眼部超声提示患儿双侧玻璃体混浊,存

在积血可能,予以对症治疗,未见明显好转。定期监测患儿血常规,仍反复出现血小板及血红蛋白低下,多次住院给予输注去白细胞红细胞悬液及血小板治疗。患儿持续口服环孢素(25 mg/次,2次/d)6个月后,调整剂量为50 mg/次,2次/d,加用五酯软胶囊口服治疗。患儿于2021年8月20日在牡丹江医学院附属红旗医院门诊复查血常规:白细胞计数 $3 \times 10^9/L$,血红蛋白51.0 g/L,血小板计数 $15 \times 10^9/L$,均降低,遂入院治疗。患儿系第2胎第2产,足月顺产,出生后无窒息。其父母及姐姐身体健康。否认

家族遗传病、血液病及家族成员类似患者。入院体格检查:身高 105 cm,体重 19 kg。神志清,精神状态可,发育正常,营养良好,睑结膜及口唇苍白,口腔黏膜及舌等未见异常。全身皮肤未见瘀点、瘀斑及异常色素沉着。双肺呼吸音清,未闻及明显干湿性啰音。心音有力,律齐,各瓣膜区未闻及杂音。腹平软,肝脾肋下未触及肿大。四肢活动自如,指(趾)甲呈纵形隆起,肌力及肌张力正常。实验室检查血常规:白细胞计数 $3 \times 10^9/L$,血红蛋白 51.0 g/L,血小板计数 $15 \times 10^9/L$ 。凝血常规、心肌酶、肝功能、肾功能及输血前检查均基本正常。征得家长知情同意,进一步完善骨髓象、骨髓免疫分型、染色体核型分析及骨髓活检病理检查、基因检测相关辅助检查。分别采集患儿及其父母静脉血 2 ml 行全外显子组测序,结果显示,患儿 *TINF2* 基因存在(NM_012461: exon 6: c. 845G > A; p. R282H)杂合错义变异,为其自身突变产生。G 显带技术染色体分析 16 个核型,均为正常男性核型,核型 46,XY[16],未见异常克隆。骨髓流式细胞免疫分型-细胞类型特定检测结果示,成熟淋巴细胞占有核细胞 61.90%,T 细胞占淋巴细胞 85.00%,CD4/CD8 = 1.25,未见明显异常细胞。自然杀伤细胞(natural killer,NK)占淋巴细胞比例不高,未见明显异常表达。成熟 B 细胞占有核细胞 5.95%,未见明显单克隆细胞。未见 CD34⁺CD117⁺髓系原始细胞。粒细胞占有核细胞 25.80%,以成熟阶段为主。成熟单核细胞占有核细胞 6.00%。有核红细胞占有核细胞 3.00%。复查骨髓病理检查(见图 1),造血组织容量 10vol%(造血组织 10%,脂肪组织 90%),呈骨髓增生极度低下,考虑为再生障碍性贫血病理改变。结合患儿临床症状、体征及辅助检查,考虑先天性角化不良(dyskeratosis congenita,DC)可能。入院期间给予输注去白细胞红细胞悬液 1 U;辐照单采血小板 1 U 治疗量;酚磺乙胺注射液 250 mg/d,1 次/d;维生素 C 注射液 1.5 g/次,1 次/d。口服咖啡酸片 0.1 g/次,3 次/d;环孢素 50 mg/次,2 次/d;司坦唑醇片 0.5 mg/次,1 次/d;五酯软胶囊 0.6 g/次,3 次/d。出院后继续口服环孢素、司坦唑醇片及五酯软胶囊。患儿定期复查血常规提示血红蛋白在 70.0 g/L 左右,血小板计数在 $20 \times 10^9/L$ 左右,患儿双眼视力进行性下降,右侧较为明显,眼部超声提示双眼玻璃体混浊,玻璃体积血,右眼内条带样回声,考虑视网膜部分脱离。出院后 3 个月患儿逐步出现指(趾)甲萎缩、皮肤色素异常沉着以及口腔黏膜白斑。见图 2。



镜下见造血组织粒、红系增生低下;两系以中、晚阶段细胞为主,散在分布;全片偶见巨核细胞。个别淋巴细胞、浆细胞可见

图 1 骨髓病理检查所见(苏木精-伊红染色,×400)



①②黑色箭头所示指(趾)甲萎缩、甲胬肉外观(共 16 个);③④皮肤色素异常沉着;⑤黑色箭头所示舌左侧可见黏膜白斑

图 2 患儿四肢及口腔表现图片

2 讨论

2.1 DC 是一种临床罕见病,发病率为百万分之一,男女比例 13:1,儿童及成人均可发病。Zinsser 在 1910 年首次报道该病,随后由 Engman 以及 Cole 分别在 1926 年和 1930 年对该病进一步阐述,所以 DC 又被称为 Zinsser-Engman-Cole 综合征^[1]。DC 是由于端粒紊乱导致的先天性中胚层及外胚层发育不良的一种遗传性骨髓衰竭综合征。DC 在遗传学存在着很大异质性,遗传方式包括 X 连锁隐性遗传、常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传及自发突变等多种类型^[2]。目前研究报道 DC 突变相关基因至少有 16 个,包括 *DKC1*、*TERC*、*TERT*、*NOP10*、*NHP2*、*TINF2*、*WRAP53*(*TCAB1*)、*CTC1*、*RTEL1*、*ACD*、*PARN*(*C16orf57*)、*NAF1*、*POT1*、*STN1*、*PRA1* 及 *ZCCHC8*。这些基因编码的蛋白质负责维持端粒的功能和稳定,但目前仍有 30% 患者无明确的相关致病基因^[3]。本例患儿通过近 700 个血液和免疫系统遗传性疾病基因测序结果显示:14 号染色体 24709841 位点处为杂合错义突变(*TINF2*:NM_012461: exon 6: c. 845G > A; p. R282H),该变异为其自身突变产生,余 *TERC*、*TERT*、*NOP10* 等 10 多种基因未见异常,其双亲该位点未见异常。经国际上千人数据库查询,有相关致病性报道^[4]。本例患儿基因测序发现 *TINF2* 突变。*TINF2* 是 DC 患者的突变基因,位于人类染色体 14q12。*TINF2* 通过影响端粒蛋白复合物的亚基,导致端粒极度缩短^[5]。目

前发现的 DC 患者中,症状严重者可检测到 *TINF2* 基因突变,最常见位点 R282H,常出现 Hoyeraal-Hreidarrson 综合征或者 Revesz 综合征,为 DC 症状较重的 2 种亚型^[6]。Hoyeraal-Hreidarrson 综合征常伴有小脑发育不良,骨髓衰竭出现较早。Revesz 综合征见于有双侧视网膜渗出性病变的较小年龄患儿,且往往伴有端粒缩短。有报道 Revesz 综合征的发病机制与 *TINF2* 基因突变有关^[7]。本例患儿目前不能排除出现 Revesz 综合征可能,应进一步随诊是否出现其他并发症。本例患儿有骨髓抑制、视力下降及 *TINF2* 基因突变,既往有相关致病性报道^[8]。回顾以往报道及本例患儿特点,*TINF2* 基因突变致 DC 患儿临床症状可能较重,预后相对较差,应早期干预,预防疾病的进一步进展。

2.2 DC 患者临床表现具有异质性。由于患者数量较少,大多数临床特征是基于案例报道总结所得。该病可累及多个系统,常累及增殖较快的细胞或者是更新较快的组织,以皮肤黏膜表现最为明显。因此,DC 典型临床三联征为口腔黏膜白斑、皮肤网状色素沉着、指(趾)甲营养不良。该病主要的死亡原因包括骨髓衰竭、肺纤维化、恶性肿瘤等^[9]。大多数患者在 10 岁以前发病,并且病情严重,在很小年龄即可发生严重的骨髓衰竭综合征。大多数 DC 患者首先出现典型临床三联征,然而文献报道也有部分患者在典型临床三联征出现前发生骨髓抑制,极少部分 DC 患者仅出现再生障碍性贫血,而无典型临床表现^[10],这就可能导致最初诊断为再生障碍性贫血。本例患儿 2 次骨髓穿刺结果提示再生障碍性贫血,无 DC 典型临床表现,但通过随访发现患儿出现了 DC 典型的临床三联征。目前已经明确再生障碍性贫血与端粒缺陷疾病相关,部分学者提出将再生障碍性贫血作为端粒缺陷疾病的单独病症纳入诊断范围^[11]。这就提示临床医师若诊断患儿出现再生障碍性贫血,尤其是较小年龄的患儿,应考虑患儿有 DC 的可能。对于怀疑 DC 的患者或者骨髓衰竭患者排除其他病因后都应积极进行端粒长度检测或者基因检测进行诊断,避免误诊、漏诊。

2.3 目前 DC 尚无特异性根治措施,主要根据临床表现采取对症治疗。对于 DC 伴骨髓衰竭患者,异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是首选的治疗方法^[12]。具备条件者,应及时进行移植。目前已有可改善移植前期和移植后带来的毒性方案,但移植并不能改变患者其他系统的症状及易患恶性疾病的倾向,需进一步优化 allo-HSCT 的治疗策略。此外,可采用对症治疗的

方式,主要包括低剂量雄性激素和输血治疗。对于有口腔黏膜白斑者,注意保持口腔清洁,防止继发感染,必要时切除(取)活检或外科手术治疗。合并肿瘤的患者应优化放化疗方案以提高 DC 患者的生存率。目前临床上尚未开展基因治疗,未来基因治疗应致力于纠正端粒酶缺陷、恢复端粒长度,提供有效的治疗方案。有研究提出患有再生障碍性贫血的 DC 患者对免疫抑制治疗无反应。因此,对于再生障碍性贫血的 DC 患者,在条件允许的情况下,应将 allo-HSCT 作为首选治疗方案,根据患儿其他临床表现给予针对治疗^[13]。本例患儿病初诊断为再生障碍性贫血,给予免疫抑制剂及对症治疗,治疗效果不佳。诊断明确为 DC 后建议行 allo-HSCT 治疗,但家属考虑配型困难以及经济条件有限,拒绝行 allo-HSCT。

2.4 由于 DC 患者罕见,其基因型、表型以及并发症都十分复杂,对于不伴躯体异常的再生障碍性贫血,应考虑 DC 的可能。诊断 DC 需结合病史、体格检查及辅助检查综合诊断,结合端粒长度以及基因检测可尽快确定诊断,进行针对性治疗。DC 患者目前缺乏特异性的治疗措施,未来亟需解决的问题包括确立全面的评估诊断方法,建立有效的数据贡献平台,加深对 DC 机制的研究,制定特异性的治疗措施,尤其是针对端粒本身的治疗方法。

参考文献

- [1] 乔 瑞,马一平,陈志明,等. 先天性角化不良[J]. 临床皮肤科杂志,2022,51(8):459-461.
- [2] 李建红,李 萍,张珍珍,等. 先天性角化不良综合征 2 例[J]. 中国皮肤性病学杂志,2016,30(10):1048-1049.
- [3] Niewisch MR, Savage SA. An update on the biology and management of dyskeratosis congenita and related telomere biology disorders[J]. Expert Rev Hematol, 2019,12(12):1037-1052.
- [4] Savage SA, Giri N, Baerlocher GM, et al. *TINF2*, a component of the shelterin telomere protection complex, is mutated in dyskeratosis congenital[J]. Am J Hum Genet, 2008,82(2):501-509.
- [5] Alter BP, Rosenberg PS, Giri N, et al. Telomere length is associated with disease severity and declines with age in dyskeratosis congenital[J]. Haematologica, 2012,97(3):353-359.
- [6] Glusker G, Touzot F, Revy P, et al. Unraveling the pathogenesis of Hoyeraal-Hreidarrson syndrome, a complex telomere biology disorder[J]. Br J Haematol, 2015,170(4):457-471.
- [7] Wilson DB, Link DC, Mason PJ, et al. Inherited bone marrow failure syndromes in adolescents and young adults[J]. Ann Med, 2014,46(6):353-363.
- [8] Gleeson M, O'Marcaigh A, Cotter M, et al. Retinal vasculopathy in autosomal dominant dyskeratosis congenita due to *TINF2* mutation[J]. Br J Haematol, 2012,159(5):498.
- [9] AlSabbagh MM. Dyskeratosis congenita: a literature review[J]. J Dtsch

Dermatol Ges, 2020, 18(9):943-967.

[10] Isoda T, Mitsuiki N, Ohkawa T, et al. Irreversible leukoencephalopathy after reduced-intensity stem cell transplantation in a dyskeratosis congenita patient with TINF2 mutation[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2013, 35(4):e178-e182.

[11] Fogarty PF, Yamaguchi H, Wiestner A, et al. Late presentation of dyskeratosis congenita as apparently acquired aplastic anaemia due to mutations in telomerase RNA[J]. Lancet, 2003, 362(9396):1628-1630.

[12] Stoopler ET, Shanti RM. Dyskeratosis congenita[J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94(9):1668-1669.

[13] 高怡瑾. 小儿再生障碍性贫血的鉴别诊断[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2012, 17(1):4-5.

[收稿日期 2022-08-27][本文编辑 韦颖]

本文引用格式

边 娅, 韩丽萍, 张晓娜, 等. TINF2 基因突变致先天性角化不良一例[J]. 中国临床新医学, 2023, 16(4):400-403.

护理研讨

复发性鼻咽癌患者健康体适能水平及影响因素分析

王 毅, 黄晓琳, 陈冬兰

基金项目: 广西壮族自治区卫生健康委科研课题(编号:Z-A20220541)

作者单位: 530021 南宁, 广西医科大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科

作者简介: 王 毅, 大学本科, 医学学士, 主管护师, 研究方向: 临床护理. E-mail: 645903398@qq.com

通信作者: 黄晓琳, 大学本科, 医学学士, 副主任护师, 研究方向: 临床护理及管理. E-mail: 54751650@qq.com

【摘要】 目的 分析复发性鼻咽癌(rNPC)患者的健康体适能(HRPF)水平及差异状况, 分析其影响因素。**方法** 2022 年 6 月至 2022 年 12 月采用《一般情况调查表》《患者恐惧疾病进展量表》《健康体适能水平评价表》收集数据, 用 R 4.2.2 软件进行单因素分析和多重线性回归分析。**结果** rNPC 患者的 HRPF 总分为(90.62±9.71)分(总分范围 54.0~160.0 分)。不同特征组患者 HRPF 水平存在显著性差异($P<0.05$)。多因素分析显示, 年龄、病程、恐惧疾病进展、营养风险、体育锻炼频率、每次锻炼时长和睡眠质量是影响 rNPC 患者 HRPF 水平的主要因素($P<0.05$)。**结论** rNPC 患者 HRPF 水平普遍偏低, 个体人口特征、病情、心理和生活习惯等方面因素差异导致不同特征组患者呈现出不同的 HRPF 水平, 可为进一步探究各影响因素的影响机制和制定护理干预手段提供依据。

【关键词】 复发性鼻咽癌患者; 健康体适能; 影响因素

【中图分类号】 R 739.6 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1674-3806(2023)04-0403-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.04.20

体适能的提法源于 1987 年美国体育联合会提出的体适能健康教育计划^[1], 主要指心血管、肺和肌肉发挥最理想效率的能力, 分为运动体适能和健康体适能(health-related physical fitness, HRPF)两个部分, 它通常包括身体成分、肌力、肌耐力、心肺耐力、柔韧性等指标要素, 其中心肺适能和肌肉适能是体适能研究中最广泛的两个组成部分, 也是健康体适能的主要评价维度, 与健康结果包括癌症发病及死亡风险等密切相关^[2-3]。有研究对有氧运动结合其他手段运用于鼻咽癌放疗患者癌因性疲乏及负性情绪的影响效果进行了探索, 发现有氧运动应用于鼻咽癌放疗患者护理中, 可显著改善其癌因性疲乏情况, 提

高其生活质量^[4-5]。复发性鼻咽癌(recurrent nasopharyngeal carcinoma, rNPC)患者^[6]因癌病变和放疗副作用导致身体机能受损, 体质状况有明显的弱化现象, 因此, 癌因性因素是导致患者体质变差的主要原因^[7]。近几年笔者所在科室收治的 rNPC 患者有增长的趋势, 在护理过程中我们发现, 虽然病情类似, 但不同特征组的 rNPC 患者之间呈现出不同的体质状况和疲乏水平。目前针对 rNPC 患者体质状况的研究主要关注点在于癌因性疲乏, 但 HRPF 水平更能综合、客观地反映患者体质状况^[7-8]。因此, 本文通过收集 rNPC 患者的基本资料, 测量其 HRPF 水平, 观察其不同特征组之间的差异状况, 并分析有关影响因