论著

文章编号:1000-5404(2014)18-1920-05

干扰素γ受体1缺陷患儿的临床特征及功能、基因分析

胥 焕[1],蒋利萍[1],邢 超[1],刘 霞[1],肖剑文[2] (400014 重庆,重庆医科大学附属儿童医院,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,儿科学重庆市重点实验室,重庆市儿童发育重大疾病诊治与预防国际科技合作基地:临床免疫研究室[1],血液肿瘤科[2])

[摘要] **目的** 探讨1例疑似孟德尔遗传易感分枝杆菌病(Mendelian susceptibility to mycobacterial disease,MSMD)患儿的临床特征,检测IL-12/23-IFN-γ通路的完整性,并进行IFN-γ受体1(*IFNGR1*)基因分析。**方法** 根据患儿的临床表现及常规的免疫学筛查试验排除常见原发性免疫缺陷病,Q-RT-PCR在mRNA水平检测患儿及健康对照者IL-12/23-IFN-γ通路的完整性,通过PCR及RT-PCR分别对患儿及其父母的*IFNGR1*基因进行扩增并测序。**结果** 患儿有播散性卡介苗(BCG)病及全身多系统损害的表现。患儿全血经BCG和IFN-γ共同刺激48 h后IL-12B的表达水平与单独BCG刺激后比较明显降低($P<0.05$);基因测序发现患儿*IFNGR1*第6外显子818~821位杂合缺失4个碱基(c.818-821 del TTAA),使第276位脯氨酸突变为终止密码(p.Asn274fsX276),父母此位点正常。**结论** MSMD患儿临床特征为BCG病及全身多系统损害。Q-RT-PCR检测IL-12/23-IFN-γ通路完整性是一种有效的筛查MSMD的手段;*IFNGR1*突变是引起本例患儿发生上述临床特征的根本原因。

[关键词] 干扰素γ受体1缺陷;孟德尔遗传易感分枝杆菌病;卡介苗
[中图法分类号] R446.9;R725.933;R725.961 [文献标志码] A

Clinical features, gene function and molecular analysis of one child with IFN-γ receptor 1 deficiency

Xu Huan[1], Jiang Liping[1], Xing Chao[1], Liu Xia[1], Xiao Jianwen[2] ([1]Clinical Immunology Laboratory, [2]Department of Hematology and Oncology, Key Laboratory of Child Development and Disorders of Ministry of Education, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing International Science and Technology Cooperation Center for Child Development and Disorders, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400014, China)

[**Abstract**] **Objective** To explore the clinical features, detect the function of the IL-12/23-IFN-γ axis and identify the IFN-γ receptor 1 (*IFNGR1*) gene mutation in a child with suspected Mendelian susceptibility to mycobacterial disease (MSMD). **Methods** Firstly, we ruled out the common primary immunodeficiency disease (PID) based on the clinical manifestation and screening tests of immune function, and then detected the integrity of the IL-12/23-IFN-γ axis by Q-RT-PCR. *IFNGR1* gene was sequenced according to the results of Q-RT-PCR. **Results** The child suffered from disseminated BCG disease and multi-system lesions. The production of IL-12B in response to BCG plus IFN-γ was reduced, compared with stimulation by BCG alone ($P<0.05$). A heterozygous deletion mutation was found at the position of 818 to 821 (c.818-821 del TTAA) in exon 6 of *IFNGR1* gene that resulted in proline at the position of 276 changing into the stop codon (p.Asn274fsX276) in the patient. In contrast, *IFNGR1* genes were normal in her parents. **Conclusion** MSMD Chidren have the clinical feature of disseminated BCG disease and multi-system lesions. Detecting the function of IL-12/23-IFN-γ axis is an effective tool for the screening of MSMD. *IFNGR1* genetic mutation is responsible for BCG infections and multi-system lesions in this child.

[**Key words**] interferon γ receptor 1 deficiency; Mendelian susceptibility to mycobacterial disease; BCG

Supported by the Key Project of Medical Research of Chongqing Municipal Health Bureau (2012-1-048), the Special Project of the Rare and Stubborn Diseases of Children's Hospital of Chongqing Medical University (hjyn2013-1) and the Public Welfare Scientific Research Project (201402012). Corresponding author: Jiang Liping, Tel: 86-23-63633254, E-mail: jianglp2005@126.com

[基金项目] 重庆市卫生局医学科研重点项目(2012-1-048);重庆医科大学附属儿童医院罕见疑难专项(hjyn2013-1);公益性行业科研专项(201402012)
[通信作者] 蒋利萍,电话:(023)63633254,E-mail:jianglp2005@126.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140816.1330.010.html(2014-08-16)

孟德尔遗传易感分枝杆菌病(Mendelian susceptibility to mycobacterial disease, MSMD)在 1951 年被首次发现[1],是一组对微弱毒力的分枝杆菌(卡介苗、非典型的或非结核性的分枝杆菌)和沙门菌易感为特点的原发性免疫缺陷病(PID)[2]。目前共发现 10 种致病基因:8 种常染色体基因突变(*IL12RB1*、*IFNGR1*、*IFNGR2*、*IL12B*、*STAT1*、*TYK2*、*IRF8* 和 *ISG15*)和 2 种 X 连锁的基因突变(*NEMO*、*CYBB*)[1,3-4],其中白细胞介素 12(IL-12)受体 B1(*IL12RB1*)基因突变最常见(40%),其次为干扰素 γ(IFN-γ)受体 1(*IFNGR1*)基因突变(39%)[5]。由于 MSMD 发病机制复杂、涉及的分子多,并且国内缺乏有效的筛查手段,诊断困难。

本研究报告我院收治的 1 例疑似 MSMD 缺陷患儿的临床资料,总结其诊断过程,并结合文献,分析 MSMD 的发病机制、临床特征、诊断及治疗方法,旨在提高临床儿科医师对该病的认识。

1 资料与方法

1.1 临床资料

患儿,女性,11 个月,因"面色苍白、间断咳嗽 4 个月,进行性加重 2 d"于 2013 年 8 月收入重庆医科大学附属儿童医院血液肿瘤科,收集整理此患儿的临床资料及相关实验室检查结果。患儿的父母作为健康对照。本研究已通过重庆医科大学附属儿童医院伦理审查,并且患儿家长已签署知情同意书。

1.2 Q-RT-PCR 在 mRNA 水平检测 IL-12/23-IFN-γ 通路的完整性

取患儿和健康对照者(患儿父亲)EDTA 抗凝血各 2 mL,用 RPMI1640 培养基(加 100 U/mL 的青霉素 + 100 μg/mL 链霉素)以 1∶2 稀释,分 4 组,每组 1.5 mL:①无刺激组;②只加 BCG 组;③BCG + IL-12P70 组;④BCG + IFN-γ 组,置 24 孔培养板,于 37 ℃,5% CO_2 培养箱中培养 48 h 后提取 RNA,经 Q-RT-PCR 检测 IFN-γ 和 IL-12B 的 mRNA 表达水平。

1.3 基因分析

采集患儿及其父母 EDTA 抗凝血各 2 mL,用基因组 DNA 提取试剂盒(北京天根生化科技有限公司)提取全血细胞基因组 DNA;全血法提取总 RNA(北京百泰克公司),用反转录试剂盒(日本 TaKaRa 公司)反转录为 cDNA。引物用 Primer Premier 5 软件设计,*IFNGR1* 基因引物:Exon1-5 上游引物为 5′-GGAGGGCAGTGCTGGGCTGGTC-3′,下游引物为 5′-AATCTCGTCACAATCATCTTCCTTC-3′,扩增片段长度为 659 bp,退火温度 60 ℃;Exon4-7 上游引物为 5′-GTATGTGAGAATGAACGGAAGTGAG-3′,下游引物为 5′-TCTCTCTCTATTGGAGTCAGATGGC-3′,扩增片段长度为 609 bp,退火温度 57.5 ℃;Exon7 上游引物为 5′-CCAGGAAAAGTGGAACATACAGAAG-3′,下游引物为 5′-CCACACATCCTCTTTACGCTTTC-3′,扩增片段长度为 609 bp,退火温度 61.5 ℃,由生工生物工程(上海)有限公司合成。扩增 PCR 产物,琼脂糖凝胶电泳验证后送至生工生物工程(上海)有限公司测序。测序结果用 Bioedit 软件与 GenBank 中序列(OMIM 107470)进行比对,对发现突变的片段重新进行 PCR 扩增,双向测序,以验证结果的可靠性。

1.4 统计学处理

采用 Graph Pad Prism5 统计软件分析数据,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析。

2 结果

2.1 临床特征

4 个月前家长发现患儿面色苍白,无牙龈出血、鼻衄,无呕血、便血、血尿等;无黄疸及尿色改变等溶血表现;无皮疹、骨及关节肿胀;同时伴间断性咳嗽(单声咳嗽),白天明显,偶有咯痰,无发热及呼吸困难,未予治疗。入院前 2 d,咳嗽加重,为阵发性咳嗽,有痰。入院前 2 周反复发热,每次持续 1 d,具体体温不详。患儿因"肺炎"在外住院 2 次,无中耳炎,无皮肤及肛周脓肿。患儿生后即接种卡介苗,卡介苗疤痕曾溃烂,1 个多月愈合,6 个多月发现左腋下包块,伴破溃流脓。母有一姐 19 岁病故(死因不详)。

查体患儿贫血貌,左上臂卡介苗疤痕较大,色红,左腋下包块 2.0 cm × 2.0 cm,局部有破溃结痂,无渗出(图 1)。颈部扪及 4 枚肿大的淋巴结,约 1.0 cm × 1.0 cm 至 1.3 cm × 1.3 cm,腹股沟区扪及一枚淋巴结,约 0.3 cm × 0.3 cm,质地中等。双肺叩诊呈清音,呼吸对称,未闻及干湿性啰音,心率 110/min,节律规整,心音有力。肝脏肋下 5 cm,剑突下 5 cm,质地中,边缘钝。脾脏Ⅰ线:5 cm,Ⅱ线 6 cm,Ⅲ线:4 cm。

入院积极纠正贫血(输注红细胞悬液 50 mL × 3 次),头孢甲肟抗感染,澳平舒、维生素营养心肌等治疗,住院 7 d 后家长放弃治疗出院,出院后 5 个月患儿死亡。

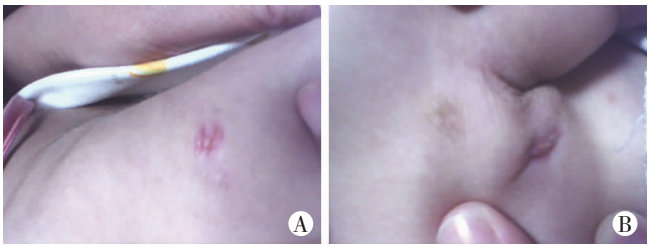


图 1 MSMD 患儿左上臂卡介苗疤痕(A)及左腋下淋巴结肿大伴破溃结痂(B)

2.2 实验室及影像学检查结果

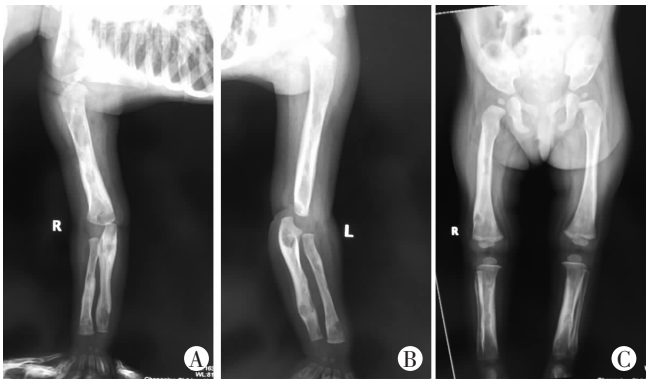
2.2.1 血常规 白细胞(WBC)(12.61 ~ 24.96) × 10^9/L,淋巴细胞比例(L) 14% ~ 29%,中性粒细胞比例(N)69% ~ 77%,红细胞(RBC)(2.32 ~ 4.31) × 10^{12}/L,血红蛋白(Hb)(61 ~ 134) g/L,血小板(PLT)(97 ~ 237) × 10^9/L。

2.2.2 肝功能 谷氨酰转肽酶(GGT)(59.6 ~ 122.7) U/L(升高),白蛋白(ALB)(27.4 ~ 27.9) g/L(降低),其余正常。

2.2.3 其他检查 自身抗体(-)。巨细胞病毒抗体 IgG(+)。结核抗体-IgG(+),左腋下脓液抗酸杆菌培养及涂片(-)。肿瘤染色体检查无异常。血培养:表皮葡萄球菌生长。骨髓细胞学及病理学检查:粒系、巨核系增生活跃,红系增生极

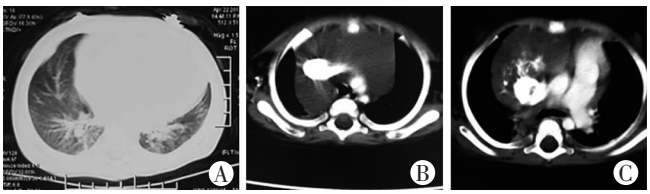
度减退,较多挤压细胞,免疫组化证实为粒系来源。

2.2.4　影像学检查　四肢长骨X线:四肢长骨、双侧髂骨、右锁骨及肩胛骨骨质破坏,部分肋骨及双侧坐耻骨多发骨质破坏(图2)。胸腹联合CT:①前纵隔占位性病变,双肺炎症,双侧少许胸膜病变(图3)。②肝脾肿大。③扫描层面示下颌骨、双侧锁骨、肱骨、肩胛骨、肋骨、骨盆多骨骨质破坏征象。④下颌下、两侧腋窝、两侧腹股沟淋巴结不同程度的增大。心脏彩超:房间隔小缺失并卵圆孔未闭。



A:右上肢长骨骨质破坏;B:左上肢长骨骨质破坏;C:双下肢长骨骨质破坏

图2　MSMD患儿四肢长骨X线片表现



A:前纵隔占位性病变;B:双肺炎症;C:双侧少许胸膜病变

图3　MSMD患儿胸部CT表现

2.3　常规免疫学筛查结果

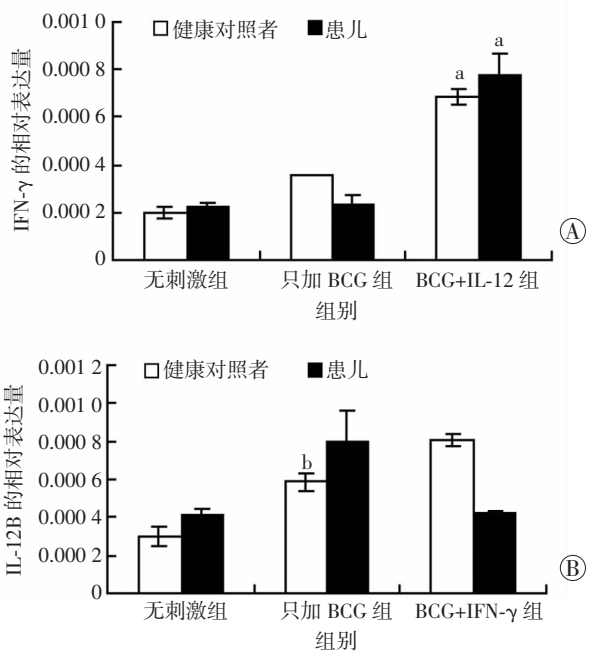
血清免疫球蛋白:IgG 12.9 g/L,IgA 0.772/L,IgM 1.9 g/L,IgE 316.8 IU/mL;淋巴细胞亚群:CD3 68%,CD19 20%,CD4 38%,CD8 27%,$CD16^{+}56$ 8%;中性粒细胞呼吸爆发试验及CD18检测均正常。

2.4　Q-RT-PCR在mRNA水平检测IL-12/23-IFN-γ通路的完整性

RPMI1640培养基稀释的患儿抗凝血经BCG+IL-12共同刺激后IFN-γ的表达水平与单独BCG刺激相比明显增加($P<0.05$)。这与健康对照者类似;而经BCG+IFN-γ共同刺激后IL-12B的表达量与单独BCG刺激后比较虽没有统计学差异($P>0.05$),但有明显降低的趋势。而健康对照者表达水平增加(图4)。

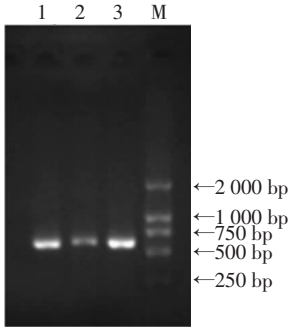
2.5　患儿及父母*IFNGR1*基因分析

患儿及其父母RT-PCR产物电泳图见图5,三者电泳图无明显区别。患儿*IFNGR1*第6外显子818~821位杂合缺失4个碱基(c.818-821 del TTAA),使第276位脯氨酸突变为终止密码(p.Asn274fsX276),父母此位点正常(图6)。



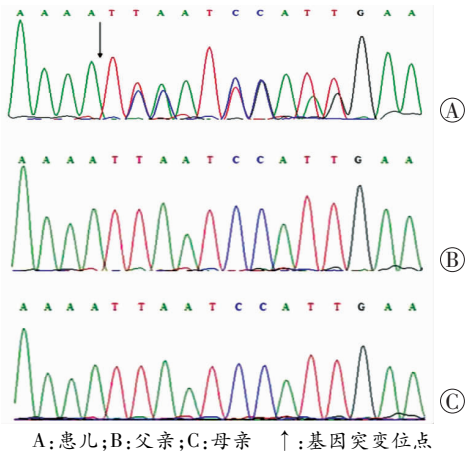
A:IFN-γ;B:IL-12B　a:$P<0.05$,与只加BCG组比较;b:$P<0.05$,与无刺激组比较

图4　Q-RT-PCR检测MSMD患儿及健康对照者IL-12/23-IFN-γ通路的完整性



M:标准;1:患儿;2:父亲;3:母亲

图5　MSMD患儿RT-PCR产物电泳结果



A:患儿;B:父亲;C:母亲　↑:基因突变位点

图6　患儿及其父母*IFNGR1*基因分析

3　讨论

BCG是世界上多数国家计划免疫的内容之一,在

我国,婴儿出生时或生后1个月即接种BCG,一般无全身反应;但对PID或继发性免疫缺陷病(AID)患儿可引起严重的异常反应,包括接种处强反应(卡介苗疤痕化脓,直径大于10 mm,愈合时间超过12周)、局部淋巴结炎和全身播散性卡介苗病[6-7]。非结核分枝杆菌(NTM)广泛存在于自然界中;不引起正常人患病,而在PID或AID患儿中可引起结核样感染,并且NTM对抗结核药物耐药率达90%以上[8]。本例患儿接种BCG后出现卡介苗疤痕延迟愈合、左腋下包块破溃流脓及颈部、腹股沟区多枚淋巴结肿大;患儿有咳嗽、发热、盗汗等全身表现。前纵隔占位性病变考虑结核感染的可能;另外,患儿多发骨质破坏也不除外骨结核;结核抗体阳性,虽然腋下脓液培养及涂片均未找到抗酸杆菌,我们仍怀疑患儿是播散性BCG病。

分枝杆菌为兼性胞内菌的一种,机体对其的保护性免疫应答主要通过树突状细胞(DC)/吞噬细胞和NK/T细胞介导:一旦感染分枝杆菌,以下两个途径被活化:①树突状细胞/吞噬细胞分泌IL-12(由p35和p40组成)和IL-23(由p19和p40组成),二者共用p40亚基,与T/NK细胞表面IL-12R/23R结合后激活STAT4结合位点形成活化的四聚体入胞核,促进T/NK细胞分泌IFN-γ。②IFN-γ与DC/吞噬细胞表面的IFN-γR结合,使其STAT1结合位点被激活,从而使STAT1结合到IFN-γR1,STAT1被磷酸化后游离到细胞质中,形成同源二聚体γ激活因子(GAF)后入细胞核,与干扰素调节因子8(IRF8)结合促进吞噬细胞杀伤分枝杆菌,同时促进IL-12/23再产生[4-5,9-10],此通路涉及分子多,任何一个分子改变都会导致MSMD的发生,临床诊断比较困难。

IL-23与IL-12共享NK细胞和T细胞上的IL-12受体B1(IL-12RB1),但是IL-23主要是促进记忆T细胞和Th17的增殖,因此IL-23-IL-23R信号途径受损的患者通常伴有很高的沙门菌和白色念珠菌的感染率[11]。本例患儿IL-12B的表达量减少,可能伴有IL-23的降低,但不是IL-12/23缺陷,而且患儿CD40-CD40L-NEMO和IL-18-IL-18R通路正常,因此,此例患儿无沙门菌和白色念珠菌感染[9-10,12]。

成熟的野生型IFN-γR1蛋白包括胞外区(EC,IFN-γ的结合位点)、跨膜区(TM)和胞内区(IC)3个结构域,其中IC区在受体的循环利用、JAK1及STAT1的结合绑定中起重要的作用[13]。*IFNGR1*突变有3种方式:①*IFNGR1*基因5′端的隐性无义突变,导致在EC区提前出现终止密码子,引起IFN-gR1蛋白完全缺失;②*IFNGR1*基因5′端的隐性错义突变引起的IFN-gR1部分缺失;③*IFNGR1*基因3′端的显性突变,引起无功能的IFN-γR1蛋白(缺乏IC区)在细胞表面的大量聚集,对正常蛋白的功能也有一定的抑制作用[14-15],导致患儿细胞对IFN-γ仅有微弱的反应,表现为IFN-γ与IFN-γR结合产生IL-12B的量降低。*IFNGR1*基因3′端存在热点突变(818del4,由于816del4、817del4、818del4和819del4无法区分,所以由818del4来代表),其形成是由于在*IFNGR1* c.808-812和c.817-821位点存在两段正向重复序列,在DNA的复制过程中发生滑动错配导致的缺失[15]。本例患儿外周血经BCG+IFN-γ共同刺激后与BCG单独刺激后比较IL-12B的表达水平有所降低,我们怀疑IFN-γ与IFN-γR结合产生IL-12B这个过程受阻,而*IFNGR1*基因突变是最常见的形式,因此,我们首先筛查*IFNGR1*基因,明确本例患儿*IFNGR1*基因存在此热点突变(818del4)。

IFN-γR1缺陷的表型和基因型有密切的关系。IFN-γR1完全缺失的患儿通常起病早,表现为严重、致死性的感染(BCG、NTM),IFN-γ治疗无效,部分患儿行造血干细胞移植(HSCT)有效,预后差。IFN-γR1部分缺失与完全性缺失相比,患儿临床表现轻,多起病晚,抗菌药和IFN-γ有效(尽早应用),预后好[2]。本例患儿早期临床表现较轻,但由于开始诊断不明确,没有及时应用IFN-γ,治疗效果欠佳,家长放弃治疗,患儿出院后5个月死亡。由分枝杆菌(鸟型分枝杆菌和BCG)引起的中轴骨多发性的骨髓炎是*IFNGR1*显性突变的一个重要临床特征,本例患儿多发骨质的破坏,未确定是否为BCG或NTM所致多发性的骨髓炎或骨结核。本例患儿除了卡介苗感染外,以小细胞低色素贫血为突出表现,在IFN-γR1完全缺失的病例中有类似的报道[16],具体机制不详,推测可能与分枝杆菌等多种细菌的感染引起T细胞的过度活化,促使Th1分泌细胞因子(IFN-γ)增多,导致巨噬细胞的过度活化有关。

综上所述,BCG病和NTM感染为IFN-γR1缺陷的临床特征,临床医师应高度警惕接种BCG后出现卡介苗疤痕延迟愈合、化脓、腋下包块和反复NTM感染者是否存在IL-12/23-IFN-γ轴缺陷。此类患儿应避免接触结核患者,严禁接种卡介苗;早期诊断为是否加用细胞因子IFN-γ治疗提供依据。

参考文献:

[1] de-Beaucoudrey L, Samarina A, Bustamante J, *et al*. Revisiting human IL-12Rβ1 deficiency: a survey of 141 patients from 30 countries [J]. Medicine (Baltimore), 2010, 89(6): 381-402.

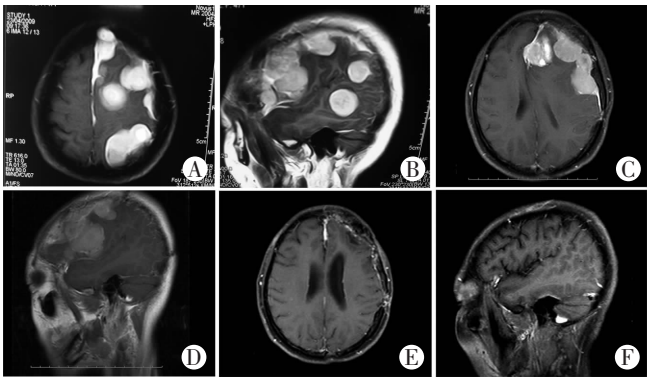
[2] Cottle L E. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease[J]. Clin Genet, 2011, 79(1): 17-22.

[3] Bustamante J, Picard C, Boisson-Dupuis S, *et al*. Genetic lessons learned from X-linked Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases [J]. Ann N Y Acad Sci, 2011, 1246: 92-101.

[4] Haverkamp M H, van-de-Vosse E, van-Dissel J T. Nontuberculous mycobacterial infections in children with inborn errors of the immune system [J]. J Infect, 2014, 68(Suppl 1): S134 - S150.
[5] Filipe-Santos O, Bustamante J, Chapgier A, *et al*. Inborn errors of IL-12/23- and IFN-gamma-mediated immunity: molecular, cellular, and clinical features [J]. Semin Immunol, 2006, 18(6): 347 - 361.
[6] 谢娜, 蒋利萍, 孔晓飞, 等. 原发性免疫缺陷病合并卡介苗感染新型白介素12受体β1基因突变1例 [J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(8): 601 - 604.
[7] Hesseling A C, Rabie H, Marais B J, *et al*. Bacille Calmette-Guérin vaccine-induced disease in HIV-infected and HIV-uninfected children [J]. Clin Infect Dis, 2006, 42(4): 548 - 558.
[8] 谢宁. 2003 ~ 2008年非结核分枝杆菌感染趋势及耐药分析 [J]. 广西医学, 2012, 34(3): 355 - 356.
[9] Boisson-Dupuis S, Kong X F, Okada S, *et al*. Inborn errors of human STAT1: allelic heterogeneity governs the diversity of immunological and infectious phenotypes[J]. Curr Opin Immunol, 2012, 24(4): 364 - 378.
[10] Casanova J L, Holland S M, Notarangelo L D. Inborn errors of human JAKs and STATs[J]. Immunity, 2012, 36(4): 515 - 528.
[11] Dorman S E, Picard C, Lammas D, *et al*. Clinical features of dominant and recessive interferon gamma receptor 1 deficiencies [J]. Lancet, 2004, 364(9451): 2113 - 2121.
[12] Qu H Q, Fisher-Hoch S P, McCormick J B. Molecular immunity to mycobacteria: knowledge from the mutation and phenotype spectrum analysis of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases[J]. Int J Infect Dis, 2011, 15(5): e305 - e313.
[13] Glosli H, Stray-Pedersen A, Brun A C, *et al*. Infections due to various atypical mycobacteria in a Norwegian multiplex family with dominant interferon-gamma receptor deficiency [J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(3): e23 - e27.
[14] Doffinger R, Jouanguy E, Dupuis S, *et al*. Partial interferon-gamma receptor signaling chain deficiency in a patient with bacille Calmette-Guérin and Mycobacterium abscessus infection [J]. J Infect Dis, 2000, 81(1): 379 - 384.
[15] Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, Lammas D, *et al*. A human IFNGR1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection[J]. Nat Genet, 1999, 21(4): 370 - 378.
[16] Tsolia M N, Chapgier A, Taprantzi P, *et al*. Disseminated nontuberculous mycobacterial infection in a child with interferon-gamma receptor 1 deficiency[J]. Eur J Pediatr, 2006, 165(7): 458 - 461.

(**收稿**:2014-03-05;**修回**:2014-05-18)
(编辑 黄 超)

(上接1919页)



A、B:手术前轴位、矢状位;C、D:第1次手术后3年轴位、矢状位;E、F:第2次手术后半年轴位、矢状位

图1 多发性脑膜瘤患者手术前后头颅MRI表现

2 讨论

显微外科手术切除结合立体定向放射治疗是目前多发性脑膜瘤的有效治疗方案,设计手术方案时应综合考虑患者的年龄、身体状况、临床表现、肿瘤的大小、血供、肿瘤和颅内重要神经结构及血管的关系、分布部位等多种因素。首先切除引起临床症状的肿瘤,通常也是体积较大者,相邻部位能一起切除的尽可能切除;肿瘤切除应先大后小,先幕上后幕下,先表浅后深在[2]。本病例第1次手术时术前化验提示轻度贫血,考虑脑膜瘤血供丰富,术中可能出血较多,遂决定分期手术,首先切除颞叶后部及枕顶部较大肿瘤。第2次手术时由于颅脑创面较大,该病例本着由易到难的切除顺序,首先切除表浅容易切除的肿瘤,尽快扩大手术操作空间,缩小创面,减少出血。为预防复发,受侵犯硬脑膜及颅骨一并切除,不易切除的肿瘤基底如大脑镰给予电凝反复烧灼[3],硬脑膜缺损可采用自体筋膜或人工硬脑膜进行修补,为增加组织相容性,降低硬膜外积液的发生率,最好采用自体筋膜进行修补[4]。本病例未按计划进行二期手术切除其余肿瘤,等再次入院时残余肿瘤增大明显,这说明对于无症状多发性脑膜瘤应密切观察,一旦发现一个肿瘤有增大趋向,对所有肿瘤的治疗都应采取积极的态度[5]。对直径小于2 cm的肿瘤,或者肿瘤深在,位于重要功能区或者与脑内重要神经血管关系密切,可行立体定向放射治疗[6],对于侵犯矢状窦或者大脑镰以及颅底的肿瘤行Simpson Ⅱ级或者Ⅲ级切除时,根据术后复查情况,为预防肿瘤复发也可考虑行放射治疗[7]。考虑到残余的中颅凹底肿瘤有潜在长大风险,于出院后1年给予伽玛刀治疗。

参考文献:

[1] Wong R H, Wong A K, Vick N, *et al*. Natural history of multiple meningiomas[J]. Surg Neurol Int, 2013, 4: 71.
[2] 王亚明, 于新, 田增民, 等. 神经纤维瘤病在中枢神经系统的临床表现和治疗:附14例报告及文献复习[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2007, 7(4): 315 - 321.
[3] 李国京, 陈永汉. 多发性脑膜瘤的手术方法探讨[J]. 河北医药, 2010, 32(10): 1126 - 1128.
[4] 雷鹏, 王钰, 樊新建, 等. 颅内多发性脑膜瘤的治疗对策[J]. 中国临床神经外科杂志, 2010, 15(10): 586 - 587,590.
[5] 史克珊, 曹作为, 李钢, 等. 22例无症状性脑膜瘤临床诊治[J]. 中华神经外科杂志, 2008, 24(2): 136 - 138.
[6] 马先贵, 钟景阳, 孙建彬, 等. 跨矢状窦脑膜瘤手术配合伽玛刀治疗效果观察[J]. 中国综合临床, 2013, 29(8): 842-844.
[7] 钟东, 唐文渊, 谭云, 等. 显微神经外科手术切除加术后伽玛刀联合治疗窦汇区脑膜瘤[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(12): 1223 - 1225.

(**收稿**:2014-06-09;**修回**:2014-07-19)
(编辑 王小寒)