

· 临床经验 ·

湿疹-血小板减少紫癜综合征 1 例报告及文献复习

刘颖中, 钟雁, 王亚娟

(首都医科大学附属北京儿童医院内科, 北京 100045)

[中图分类号] R554⁺.6; R593 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2006)06-0499-03

1 病历摘要

患儿,男,19 d,因“间断腹泻 17 d”入院。患儿于入院前 17 d(即生后 2 d)排黄绿色胶冻样有少量血丝稀便,10~18 次/d,无发热、呕吐、抽搐。外院以肠炎抗感染治疗 5 d 有好转。入院前 6 d 再次排黄绿色有少量血丝的脓性稀便。以“腹泻待查”收入院。患儿自发病以来精神反应好,吃奶好,尿量正常。母孕产史:G₁P₁,女孩,6 岁,体健;G₂P₂,男孩,生后 15 d 即出现脓血便,间断住院治疗,生后 3 个月双下肢出现出血点,不高出皮面,压之不褪色,无明显湿疹,外院多次查血小板计数一直低于正常,于 1 岁半死亡,最后诊断为湿疹-血小板减少紫癜综合征。G₃P₃ 本患儿,孕 40⁺周自然分娩,出生体重 3 900 g,否认生后窒息史。母孕期体健否认特殊用药史。否认家族遗传病史。体格检查:生命体征平稳,体重 3 900 g,精神反应好,呼吸平稳,无脱水貌,面部少许湿疹及出血点,胸部有 1 cm×1 cm 的暗红色瘀斑。心肺腹及神经系统查体无异常。实验室检查:入院后反复查血常规 WBC 13~24.8×10⁹/L, N 0.48~0.64, Hb 139~163 g/L, PLT 16~62×10⁹/L;末梢血涂片血小板偶见,形态未见明显异常;大便常规:WBC 20~25 个/HP, RBC 6~8 个/HP;大便培养(2 次)肠球菌;血培养无菌生长;Ig 系列 IgA 0.042 g/L(0.03~0.57), IgG 6.237 g/L(2.93~8.06), IgM 0.88 g/L(0.16~1.64);CD 系列 CD₃ 64%(50~84), CD₄ 52%(27~51), CD₈ 12%(15~44);尿筛查阴性;骨髓片示骨髓增生活跃,粒系各阶段细胞百分比减低,成熟红细胞轻度中空,有变形,淋系可见幼淋 2%,单核系成熟单核细胞百分比增高,形态未见异常,偶见巨核细胞,血小板散在。

治疗经过:入院后给予头孢他定静脉滴注,多粘菌素 E 口服抗感染及思密达、乐托尔口服,效果不明显,患儿间断低热,体温最高 37.8℃,伴腹泻,住院 15 d 放弃治疗自动出院。随访:出院后腹泻症状消失,但持续发热,未予特殊治疗,9 个月时死亡。

2 文献复习

湿疹-血小板减少紫癜综合征(Wiskott-Aldrich syndrome WAS)的诊断标准为男性婴儿反复感染、湿疹、血小板减少、出血性皮疹伴血清 IgA 和 IgE 正常或增高, IgG 正常, IgM 降低(但新生儿由于免疫系统功能不成熟,体液及细胞免疫功能测定值可在正常范围)、同族血凝素缺乏,对多糖蛋白的抗体反应减弱。因为血小板体积减小几乎只见于 WAS 病例,故特别有助于 WAS 患儿的诊断。本患儿病例特点为:①男婴,新生儿期起病,病程较长。②以间断腹泻黏液脓血便为主要表现。③患儿有一兄与其有类似症状,诊断为 WAS,1 岁半死亡。④查体:营养发育正常,可见少许湿疹、出血点及瘀斑,心肺腹及神经系统无异常。⑤辅助检查:多次查血小板均明显减低;骨髓片示偶见巨核细胞,血小板散在;大便常规可见红、白细胞;Ig, CD 系列检查大致正常;尿筛查阴性。根据患儿有阳性家族史,其兄生后 15 d 出现腹泻黏液脓血便,血小板减低,至 1 岁半死亡,本患儿生后第 2 天出现上述同样表现,查体见少许湿疹、出血点及瘀斑,反复化验血小板均减低,故可临床诊断湿疹-血小板减少紫癜综合征。

WAS 是一种 X 染色体性连隐性遗传性免疫缺陷病,发病率为 1/100 万~1/400 万,多起病于 6 个月内的男婴。但国外发现女性也可发病^[1]。1994 年该缺陷基因被定位在 X 染色体短臂着丝点周围

[收稿日期]2006-02-09;[修回日期]2006-04-09

[作者简介]刘颖中,女,大学,住院医师。主攻方向:小儿内科。

Xp11. 22-p11. 23 叫做 WAS 蛋白 (WASP)^[2]。WASP 是一种胞浆蛋白,主要在血小板、淋巴细胞、粒细胞等造血细胞内表达,目前对 WASP 的功能尚缺乏深入研究,多数学者认为其参与细胞内信号传导,尤其是在细胞骨架肌动蛋白所需的信号传导中起重要作用。全球 300 多例 WAS 患者的 WASP 基因分析结果表明,WASP 基因突变是 WAS 患者血小板数量减少、聚集功能差,淋巴细胞数量减少、微绒毛形态异常、信号传导功能异常,体液、细胞免疫功能异常,反复出血、湿疹和感染等各种临床表现的原因^[3]。WASP 阴性表达的患者临床症状较重,往往与细菌、病毒、真菌和卡氏肺囊虫感染以及严重湿疹、肠道出血甚至颅内出血、恶性肿瘤而死亡密切相关。因此 WASP 的表达可作为判断 WAS 预后非常有意义的指标^[4]。

WAS 的初期症状通常在生后 6 个月内出现瘀斑或出血,一些患儿血小板减少和出血倾向是唯一的临床表现,称为 X 连锁血小板减少症。Symons 等^[4]认为 WASP 可以将 Cdc42 与肌动蛋白细胞骨架连接起来。WAS 病男性患者的淋巴细胞,表现出严重的肌动蛋白细胞骨架功能紊乱,表明 WASP 可能调节肌动蛋白的构建组织过程。Kolluri 等^[5]指出,WASP 和 Cdc42 存在相互作用,而 Cdc42 是 GTP 酶 RHO 家族的一个成员。这种 GTP 依赖的相互作用,在细胞裂解、暂时转染和纯化重组蛋白中都有发现。3 个不相关的男性患者,他们有各不相同的变异 WASP。虽然这些蛋白都能和 Cdc42 发生相互作用,但他们 WASP 的表达水平却只有正常人的 2% 到 5%。综合起来,这些数据说明 WASP 可能在 Cdc42 信号转导通路的下游起作用,且在男性患者细胞骨架的异常可能是 Cdc42 信号通路缺陷的结果。Cdc42 通路可能和巨核细胞系生成与成熟有关,因此这一通路的缺陷,可能导致血小板生成的减少。同时,WAS 蛋白在细胞骨架的组织调节中起作用,因而 WAS 蛋白的缺乏可能导致细胞骨架的异常,从而引起血小板形态的变化。

典型的异位性湿疹见于大约 80% 的 WAS 患儿,有文献报道^[5]经骨髓移植后湿疹可消失,提示湿疹的发生机制与免疫功能障碍有关。

免疫缺陷情况复杂,本病患者的巨噬细胞和血小板的 α 颗粒存在代谢缺陷,导致巨噬细胞识别和处理多糖类抗原(如流感嗜血杆菌和肺炎链球菌等抗原)功能减弱,T、B 细胞免疫缺陷容易并发感染。WAS 患儿化脓性外耳道炎发生率为 78%,肺炎 45%,鼻窦炎 24%。严重感染如败血症发生率为

24%,脑膜炎 7%,肠道感染 13%,还可发生病毒、卡氏肺囊虫、念珠菌感染。154 例 WAS 病例的随机调查研究发现典型的小血小板性血小板减少、反复感染、湿疹三联征只在 27% 的病例中出现,5% 的病例在诊断前唯一的表现是血小板减少。此外 40% WAS 患者可伴自身免疫性疾病,其中血管炎和自身免疫性溶血性贫血最为常见。其发生机制为慢性感染、IL-2 缺乏和细胞凋亡增加可导致对自身抗原的外周耐受性减低^[6]。肿瘤也可见于 WAS 患者,但多发生于成人期,平均发病率为 13%,发生肿瘤的平均年龄为 9.5 岁。随年龄增长其发病率增高。

由于 WAS 基因突变类型多样,临床表现差异很大,最易误诊为“特发性血小板减少性紫癜”,因此,WASP 基因序列分析对于 WAS 患儿明确诊断,判断预后具有重要意义,尤其是对不典型和散发患儿明确诊断、检测携带者及携带者的怀孕胎儿的产前检查非常有用。有研究显示通过流式细胞分析 WASP 筛查男孩不明原因持续血小板减少是值得推荐的^[7]。

WAS 的治疗除避免外伤、出血,抗感染,IVIG 等一般处理外还包括脾切除和干细胞移植。脾切除术能使血小板数量增加和体积增大,但有发生败血症的危险。伦敦大学研究从 1984 年 3 月到 1996 年 2 月间 21 例 WAS 患者发现,其中 15 例脾切除病例中有 14 例血小板数量减少在术后得以纠正。但平均 3 年后又出现血小板减少。一些病例平均血小板体积暂时正常,但是脾切除术后 8~23 个月后又低于正常^[8]。骨髓或脐血干细胞移植是目前根治 WAS 最有效的方法。若能提供 HLA 同型供体,骨髓移植的成活率为 90%,而半合子和配型无关的供体移植成活率为 34% 和 65%。目前香港已成功采用无关配型骨髓移植治愈了 2 例 WAS 患儿^[9]。有文献报道^[10]1 例对无法进行骨髓移植的难治性血小板减少症伴 WAS 患者采用 MIV(长春新碱、免疫球蛋白和甲基强的松龙)联合治疗 7 年,疗效甚好,无毒性反应,这可能代表着一种新的治疗方法。目前基因治疗 WAS 的研究较为成功,一种包含可以表达 WASP 基因的逆转录病毒载体被用于将该基因转入 WAS 病人,转入后 WAS 的 T 细胞显示了和正常细胞相似的 WASP 表达水平,说明 WAS T 细胞的生物学缺陷可以在体外通过逆转录病毒为媒介的基因转移得到纠正,并且为以后开展 WAS 的基因治疗的进一步研究奠定了基础^[11]。

WAS 预后差,1980 年平均生存时期为 5~7 年,死亡主要原因为感染(59%)、出血(27%)、肿瘤

(5%),现在 WAS 患者的存活时间已延长至 11 岁以上,部分病人达到 20 岁以上,生活质量明显提高。但 30 岁后发生恶性肿瘤,尤其是淋巴瘤的机会突增,干细胞移植明显改善感染和出血,但对预防恶性肿瘤的发生效果并不满意。

[参 考 文 献]

- [1] Andreu N, Pujol-Moix N, Martinez-Lostao L, Oset M, Muniz-Diaz E, Estivill X, et al. Wiskott-Aldrich syndrome in a female with skewed X-chromosome inactivation [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2003, 31(3): 332-327.
- [2] Sullivan KE. Recent advances in our understanding of Wiskott-Aldrich syndrome[J]. *Curr Opin Hematol*, 1999, 6(1): 8-14.
- [3] 蒋利萍,徐西华,杨锡强,刘恩梅,王莉佳,刘宇隆,等. 两种新型 Wiskott-Aldrich 综合征蛋白基因突变的鉴定[J]. *中华儿科杂志*, 2003, 41(8): 590-593.
- [4] Symons M, Derry JM, Karlak B, Jiang S, Lemahieu V, McCormick F, Francke U, Abo A. Wiskott-Aldrich syndrome protein, a novel effector for the GTPase CDC42Hs, is implicated in actin polymerization[J]. *Cell*, 1996, 84(5): 723-734.
- [5] Kolluri R, Tolias KF, Carpenter CL, Rosen FS, Kirchhausen T. Direct interaction of the Wiskott-Aldrich syndrome protein with the GTPase CDC42 [J]. *Proc Acad Sci USA*, 1996 (11): 5615-5618.

- [6] 朱敬先,林元珠,王曙霞. Wiskott-Aldrich 综合征 1 例[J]. *中国皮肤性病杂志*, 2004, 18(4): 244-245.
- [7] Saurat JH. Eczema in primary immune-deficiencies. Clues to the pathogenesis of atopic dermatitis with special reference to the Wiskott-Aldrich syndrome[J]. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*, 1985, 114: 125-128.
- [8] Schurman SH, Candotti F. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2003, 15(4): 446-453.
- [9] Ariga T, Nakajima M, Yoshida J, Yamato K, Nagatoshi Y, Yanai F, et al. Confirming or excluding the diagnosis of Wiskott-Aldrich syndrome in children with thrombocytopenia of an unknown etiology[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2004, 26(7): 435-440.
- [10] Litzman J, Jones A, Hann I, Chapel H, Strobel S, Morgan G. Intravenous immunoglobulin, splenectomy, and antibiotic prophylaxis in Wiskott-Aldrich syndrome [J]. *Arch Dis Child*, 1996, 5(5): 436-439.
- [11] 中华医学会儿科学分会免疫分组. 第六届全国小儿免疫学术研讨会会议纪要[J]. *中华儿科杂志*, 2003, 41(6): 419-421.
- [12] 惠小阳. 长春新碱、免疫球蛋白、甲基强的松龙对伴 WAS 的难治性血小板减少症的长期治疗[J]. *国外医学儿科学分册*, 2000, 27(5): 273-274.
- [13] Wada T, Jagadeesh GJ, Nelson DL, Candotti F. Retrovirus-mediated WASP gene transfer corrects Wiskott-Aldrich syndrome T-cell dysfunction[J]. *Hum Gene Ther* 2002, 13(9): 1039-1046.

(本文编辑:吉耕中)

(上接第 498 页)

各器官对谷氨酰胺的摄取发生变化,肠道摄取谷氨酰胺明显减少^[6],进而使肠上皮的增生和分化减低^[7],抑制肠上皮生长,引起肠黏膜萎缩,破坏肠屏障,造成胃肠功能障碍。有学者认为^[4]补充谷氨酰胺能防止感染引起的并发症。本文从细胞凋亡角度再次证明了谷氨酰胺对内毒素幼年大鼠小肠的有益作用,因此,在小儿严重感染时可使用谷氨酰胺辅助治疗。本文谷氨酰胺组死亡率降低不明显,可能与下列因素有关:①谷氨酰胺不是抗炎药物,不能抑制其他炎症因子的损害作用;②本实验中没有连续使用谷氨酰胺进行治疗以维持稳定的血药浓度,致使药物作用时间短暂,保护作用未能持续。

[参 考 文 献]

- [1] 吴秀清,王虹,孙梅,吕庆杰,周卓. 幼年大鼠内毒素血症时小肠上皮细胞凋亡及 Caspase-3 的表达[J]. *中国当代儿科杂志*, 2005, (2): 167-170.

- [2] Evans ME, Jones DP, Ziegler TR. Glutamine prevents cytokine-induced apoptosis in human colonic epithelial cells [J]. *J Nutr*, 2003, 133(10): 3065-3071.
- [3] Alscher KT, Phang PT, McDonald TE, Walley KR. Enteral feeding decreases gut apoptosis, permeability, and lung inflammation during murine endotoxemia [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001, 281(2): G569-G576.
- [4] Fürst P. New Developments in Glutamine Delivery [J]. *J Nutr*, 2001, 131(9 Suppl): 2562S-2568S.
- [5] Deng W, Wang DA, Gosmanova E, Johnson LR, Tigyi G. LPA protects intestinal epithelial cells from apoptosis by inhibiting the mitochondrial pathway [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2003, 284(5): G821-G829.
- [6] Karin AM, Pan M, Lin CM, Strange R, Souba WW. Glutamine metabolism in sepsis and infection [J]. *J Nutr*, 2001, 131(9 Suppl): 2535S-2538S.
- [7] Papaconstantinou HT, Chung DH, Zhang W, Ansari NH, Hellmich MR, Townsend CM Jr, et al. Prevention of mucosal atrophy: role of glutamine and caspases in apoptosis in intestinal epithelial cells [J]. *J Gastrointest Surg*, 2000, 4(4): 416-423.

(本文编辑:吉耕中)