

小儿克罗恩病一家3例

王伟, 张玉玲, 张爱启, 胡孟瑛

(哈尔滨医科大学附属二院儿内科, 黑龙江 哈尔滨 150086)

[中图分类号] R574.53 [文献标识码] E [文章编号] 1008-8830(2007)06-0614-02

患儿,女,5.5月,入院主诉为腹泻4月余,脓血便2月。该患儿生后12d开始腹泻,以后有脓血便伴进乳后呕吐,时有发热,易出现口腔溃疡,皮肤结节红斑,偶有腹胀,常哭闹不止,伴明显消瘦,少尿。门诊超声提示乙状结肠增宽,便常规示脓血粘液便。患儿系足月顺产,第3胎第3产,发育迟缓,不能翻身、坐,平素易患口腔溃疡、皮肤脓疮。患儿父母身体健康,30岁以后开始生育,第1胎为男孩,1岁左右出现口腔溃疡,腹泻,6岁开始有脓血便,腹部肠痿,于北京某医院做肠镜确诊为肠克罗恩病,12岁死亡;第2胎为男孩,3岁出现口腔溃疡和腹泻,于北京同一医院做肠镜确诊为肠克罗恩病,6岁死亡。

患儿入院时查体:T 37.8℃,P 112次/min,R 22次/min,体重5kg。哭闹,贫血貌,发育及营养落后,口唇苍白,口腔黏膜多处溃疡,心肺正常,腹软,肝脏右肋下2cm,脾脏左肋下1cm,肛门外肉芽组织生成,肛周红肿,散在结节红斑2处,有肛痿,神经系统正常。辅助检查:血常规,白细胞 $30.99 \times 10^9/L$,中幼粒0.01,晚幼粒0.02,杆状0.16,中性分叶0.52,淋巴0.27,单核0.12;红细胞 $3.31 \times 10^{12}/L$,Hb 88g/L,PLT $390 \times 10^9/L$ 。临床诊断:克罗恩病。入院后给予控制感染、对症及支持治疗,患儿病情未见好转,入院2d后死亡。家属同意尸体解剖。尸体病理解剖报告:口唇黏膜慢性炎症伴糜烂,硬腭黏膜内血管扩张。小肠积气,肠壁变薄,可见针尖大浅溃疡,组织学表现黏膜糜烂、浆膜下层明显水肿,黏膜下层水肿。横结肠有出血、坏死灶,表面可见脓苔。结肠全程及肛管布满大小不等溃疡灶,以横结肠、直肠及肛管病变最重,黏膜淤血,溃疡密集,所有溃疡长径与肠管横轴一致,部分结肠可见“鹅卵石征”。组织学表现为各层慢性炎细胞浸润,黏膜下层、浆膜下层水肿,黏膜糜烂、坏死。肛门红,黏膜破

溃,外阴、肛门有点状出血。胆囊壁淋巴细胞浸润,胆囊黏膜退变,坏死。病理诊断:肠克罗恩病,累及胃、胆囊、口腔黏膜。

讨论:克罗恩病(Crohn病)又称为局限性回肠炎,其病变可累及从口腔到肛门全消化道的任何部位,但主要侵犯回肠空肠,其次为结肠。克罗恩病在4岁前少见,有报道^[1]在3岁之前炎症性肠病(IBD,包括克罗恩病和溃疡性结肠炎)的诊断率为6.1%。克罗恩病临床表现为厌食、乏力、消瘦苍白、低热、营养不良,体格发育差,局部症状早期为阵发性腹痛、腹泻,无里急后重,伴有粘液和血便,晚期可出现慢性不全性肠梗阻、肠穿孔、内瘘形成,有时可出现直肠狭窄和肛门瘘管。部分患儿可伴有肠道外症状,如复发性虹膜睫状体炎、结膜炎、溃疡性口炎、杵状指(趾)、关节炎、结节性红斑、坏疽性脓皮病等。由于肠吸收不良,患儿可继发贫血、血浆白蛋白减少、低钙血症等。X线钡餐和灌肠检查早期见规则的肥厚黏膜,呈结节状改变,肠管韧性差,久病患儿可见病变肠管黏膜皱襞增宽,正常纹理消失,有时黏膜突起呈“鹅卵石征”,病变肠段蠕动减弱或消失,肠袢僵直呈铅管状。克罗恩病是一种慢性复发率高的全消化道非特异性炎症,治疗原则是缓解症状,以药物和营养治疗为主,若有急性肠穿孔、慢性复发性肠梗阻等须手术治疗^[2]。

对IBD的遗传学研究已成为近年的研究热点。IBD的发生有遗传易感性,表现为种族多发倾向、家族聚集现象、单卵双胞胎共同发病的一致性明显增加等。基因连锁分析发现IBD有许多易感基因位点,IBD1上的NOD2/CARD15及IBD5上的OCTN1/SLC22A4和OCTN2/SLC22A5的基因变异已被确定与IBD相关。IBD的大样本病例对照基因分析表明,CARD15与克罗恩病的发病有关^[3,4],NOD2/

[收稿日期]2007-01-30;[修回日期]2007-02-28

[作者简介]王伟,女,硕士,主治医师。主攻方向:小儿消化系统疾病。

CARD15 基因的 G908R 等位基因突变与犹太族青少年克罗恩病的发病密切相关^[5]。匈牙利克罗恩病患儿的 NOD2/CARD15 易感性变异体呈现不同于成人克罗恩病的高表达^[6],因此 IBD1 是克罗恩病特异性的易感基因^[7]。

近期的研究还发现,克罗恩病遗传型和表型之间有诸多显著关联,遗传学可影响 IBD 的病变部位、疾病状态、自然病程、药物疗效以及不良反应。对克罗恩病遗传学的研究将有助于我们更准确的预测疾病,并根据遗传型特征提供个体化的特异性治疗,从而提高克罗恩病人的生存质量。

目前,有关 IBD 家族发病的报道还存在争议,有些回顾性分析发现,在克罗恩病发病的危险因素中,家族史占有重要位置^[8],有报道^[1]在 29% 的患者家族中有一个或多个类似患者,且低年龄组的家族史要明显高于高年龄组^[9]。另有报道^[10]IBD 在家族史中少见。本例患儿发病年龄早,生后 12 d 即出现腹泻,以后逐渐有脓血便、消瘦、肛瘘及口疮等临床表现,尸体病理解剖报告示大、小肠节段性小溃疡,部分结肠黏膜呈“鹅卵石”征,病灶处肠壁各层见慢性炎细胞浸润,黏膜下层、浆膜下层水肿,其家族中同胞两兄长先后患该病故诊断小儿克罗恩病,但患儿与其两胞兄发病年龄渐小,死亡年龄也渐小,临床少见,这种随着胎次增加发病年龄提前且病情逐渐加重的特点是否属克罗恩病的遗传特点尚有待于今后工作中的进一步调查研究。

[参 考 文 献]

[1] Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, Ferry G, Baldassano R, Cohen SA, et al. Children with early-onset inflammatory bowel

disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry [J]. J Pediatr, 2005, 146(1): 35-40.

[2] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第7版. 北京:人民卫生出版社,2002, 1342-1343.

[3] Oostenbrug LE, Nolte IM, Oosterom E, van der Steege G, te Meerman GJ, van Dullemen HM, et al. CARD15 in inflammatory bowel disease and Crohn's disease phenotypes: an association study and pooled analysis[J]. Dig Liver Dis, 2006, 38(11): 834-845.

[4] Ferraris A, Torres B, Knafelz D, Barabino A, Lionetti P, de Angelis GL, et al. Relationship between CARD15, SLC22A4/5, and DLG5 polymorphisms and early-onset inflammatory bowel diseases: an Italian multicentric study [J]. Inflamm Bowel Dis, 2006, 12(5):355-361.

[5] Weiss B, Shamir R, Bujanover Y, Waterman M, Hartman C, Fradkin A, et al. NOD2/CARD15 mutation analysis and genotype-phenotype correlation in Jewish pediatric patients compared with adults with Crohn's disease[J]. J Pediatr, 2004, 145(2): 208-212.

[6] Bene J, Magyari L, Talian G, Komlosi K, Gasztonyi B, Tari B, et al. Prevalence of SLC22A4, SLC22A5 and CARD15 gene mutations in Hungarian pediatric patients with Crohn's disease[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(34):5550-5553.

[7] 韩英. 炎症性肠病遗传学与临床关联的研究现状及进展[J]. 中华消化杂志, 2006, 26(2):142-144.

[8] Baron S, Turck D, Leplat C, Merle V, Gower-Rousseau C, Marti R, et al. Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study[J]. Gut, 2005, 54(3):357-363.

[9] Weinstein TA, Levine M, Pettei MJ, Gold DM, Kessler BH, Levine JJ. Age and family history at presentation of pediatric inflammatory bowel disease[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2003, 37(5): 609-613.

[10] Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, Heikenen J, Telega G, Khan F, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study[J]. J Pediatr, 2003, 143(4):525-531.

(本文编辑:吉耕中)