

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.05.020

病例报告

不伴心脏缺陷的 22q11.2 经典微缺失所致的 部分性 DiGeorge 综合征 2 例

贺建新¹ 张坤² 韩彤立² 于飞鸿³ 刘秀云¹ 徐保平¹ 申昆玲¹ 江载芳¹

(首都医科大学附属北京儿童医院 1. 呼吸中心; 2. 神经康复中心; 3. 消化中心, 北京 100045)

病例 1: 患儿, 男, 1 岁 20 d。主诉: 生后反复发热咳嗽, 痰声明显, 经常流黄鼻涕, 有鼻窦炎。运动及智力发育落后, 现不能扶站, 语言发育落后, 仅能发爸的单音。吃奶时间明显延长。新生儿期有持续低钙血症伴抽搐, 甲状旁腺素明显减低, 期间有明显肺炎。曾于 8 月龄于我院神经康复门诊就诊, 用比较基因组杂交芯片 (array-CGH) 方法检测到 22 号染色体长臂有微缺失, 缺失位点 22q11.21, 24055918~27026553 区域有缺失, 大小为 2970636 bp, 该区域的缺失与 DiGeorge 综合征有关。体查: 坐位后倾, 不能扶站; 耳位低, 小耳廓; 高腭弓, 无腭裂; 其他未发现明显异常。心脏彩超示卵圆孔未闭。辅助检查: 血甲状旁腺素 8 pg/mL (10~88 pg/mL); IgG 5.41 g/L (7~16.0 g/L), IgA 0.24 g/L, IgM 0.39 g/L (0.1~0.3 g/L), IgE 64.27 IU/mL (\leq 29 IU/mL); CD3 62.3% (55.0%~82.0%), CD4 40.3% (55.0%~57.0%), CD8 20.1% (9.0%~23.0%), B 13.9% (11.0%~45.0%), NK 14.3% (7.0%~40.0%) (新生儿期)。智测 83 分 (8 月龄)。用荧光原位杂交 (FISH) 方法检测到 22q11.2 区域缺失, 所用探针为 LSI TUPLE1, 明确诊断为经典微缺失所致的部分性 DiGeorge 综合征, 见图 1。

病例 2: 患儿, 男, 2 月 19 d。主诉: 间断咳嗽发热 1 个月。现病史: 初为单声咳嗽, 有痰声, 鼻塞, 吃奶后咳嗽加重, 入睡后有鼾音。按感冒治疗无好转。半月前咳嗽加重, 阵发性咳嗽, 鼻塞加重, 饮水呛咳明显, 有面色青紫和口唇发绀情况, 低热 37.4℃, 口服头孢类抗生素, 效果不

明显。4 d 前体温升至 38℃, 胸片示双中上肺野可见斑片状高密度影; 血常规示 WBC $13.67 \times 10^9/L$, N 50.7%, L 37.9%, Hb 98 g/L, PLT $59 \times 10^9/L$, CRP 4 mg/L。来我院急诊查心脏彩超示卵圆孔未闭; 静脉滴注头孢孟多 3 d, 体温正常, 仍有间断咳嗽, 饮水呛咳。患儿自发病以来精神弱, 奶量减少, 尿少, 大便每日 1 次, 体重增长缓慢。既往史: 新生儿期听力筛查未通过。生后即出现进奶呛咳, 生后 50 d 发现有软腭裂。体查: 体温 36.7℃, 体重 3.6 kg, 脉搏 130 bpm, 呼吸 32 bpm, 血压 80/50 mm Hg。精神好, 生长发育正常, 呼吸平稳, 无异常面容。左上臂卡疤阳性, 头顶可见 2 cm \times 3 cm 色素沉着, 软腭缺损, 未见悬雍垂, 心、肺、腹体查均未见异常。辅助检查: WBC $8.97 \times 10^9/L$, N $4.22 \times 10^9/L$, L $3.46 \times 10^9/L$, Hb 96 g/L, PLT $92 \times 10^9/L$; 碱性磷酸酶 413.5 U/L (20~220 U/L), 谷草转氨酶 155.8 U/L (5~40 U/L), 谷丙转氨酶 239.9 U/L (5~40 U/L), 谷氨酰转肽酶 66.3 U/L (5~50 U/L), 总胆汁酸 18.70 μ mol/L (0~10 μ mol/L), 甘油三酯 3.04 mmol/L (0.4~1.7 mmol/L), 肌酸激酶同工酶 32.6 U/L (0~25 U/L); 甲状旁腺素正常; IgG 8.72 g/L, IgA 0.47 g/L, IgM 0.85 g/L, IgE 18.00 IU/mL; CD3 48.8%, CD4 18.6%, CD8 29%, B 13%, NK 39.9%。骨髓涂片示巨核细胞少见, 血小板少见。肺 CT 示两肺可见斑片状、条索状高密度影, 背侧为主, 胸腺影缩小。腹部超声示肝肋下 1.9 cm, 乙状结肠肠壁轻度水肿。尿筛查 (-)。血串联质谱 (-)。用 FISH 方法检测到 22q11.2 区域典型微缺失, 所用探针为 LSI TUPLE1, 见图 2。

[收稿日期] 2013-09-05; [接受日期] 2013-12-12

[基金项目] 2011 年国家临床重点专科项目 (卫办医政函 [2011]873 号); 首都医科大学附属北京儿童医院小儿呼吸专科项目。

[作者简介] 贺建新, 女, 博士, 主任医师。

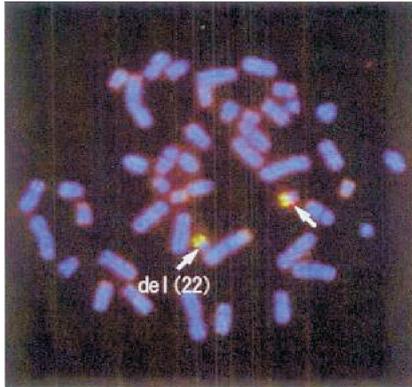


图1 病例1 FISH方法检测结果 箭头所示为22q11.2经典微缺失。

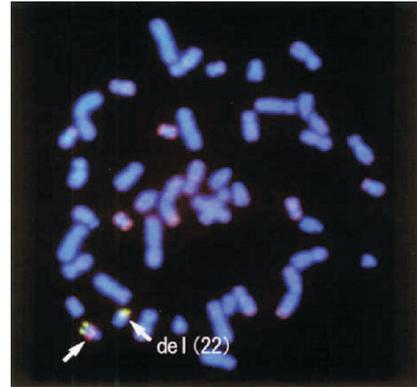


图2 病例2 FISH方法检测结果 箭头所示为22q11.2经典微缺失。

讨论: DiGeorge 综合征发病率为 1/4000, 是最常见的染色体缺失综合征。其最初的三联征包括先天性无胸腺、甲状旁腺缺如及心脏异常。基于此, 临床诊断标准^[1]为符合下述 4 项中的 3 项: 先天性心脏病, 特征面容, 甲状旁腺素低或新生儿低钙, 缺失的或不正常的胸腺或 T 细胞缺陷。90% 患者有 22q11.2 区域经典的 3 Mb 的微缺失, 累及 30~50 个基因, 另外 8% 为 1.5 Mb 的缺失^[2], 不典型缺失病例亦散见报道^[3]。随着 DiGeorge 综合征患者数量的积累, 医学界对该病的疾病谱的认识也逐渐加深。心脏缺陷、语言延迟和免疫缺陷是 DiGeorge 综合征患者最常见特征; 同时可伴有异常面容如小下颌、低耳位和耳廓异常; 腭咽功能不全或不伴黏膜下或明显腭裂可导致喂养困难和鼻音; 常见轻到中度学习障碍伴发育迟缓; 行为和精神异常亦可见。其他非典型特征包括眼部、泌尿生殖道、内分泌、血管和肌肉骨骼异常。自身免疫性疾病出现率增加。临床表型变异大, 具有相同突变的同卵双生子临床表型亦不同, 提示非遗传因素影响临床表型^[4-5]。

DiGeorge 综合征最初的临床诊断标准过于严格, 因为随着分子机制的发现, 越来越多非典型病例被报道。一项完全性 DiGeorge 综合征大样本研究显示近一半的患者无心脏缺陷^[6], 又由于该病的高发生率, 提示只要有所怀疑就应详细检查。由于是 3 Mb 的染色体微缺失, 用常规染色体核型分析方法无法分辨, 即便是高分辨率的 G 显带也无法诊断, FISH 方法是诊断的金标准。由于探针设计大小为 100 kb, 与靶基因特异结合, 敏感性和特异性均极高。近些年, array-CGH 方法逐渐在

国内应用于临床, 该方法可同时筛查全基因组热点缺失或重复序列, 但还需 FISH 来证实。本文例 1 新生儿期有甲状旁腺素低和低钙惊厥, 有特征面容, 无先天性心脏病; 随年龄增长, 渐出现反复呼吸道感染, 吃奶时间延长, 运动、智力及语言发育落后, 8 月龄时用 array-CGH 方法检测到 22q11.2 区域缺失, 1 岁 20 d 时用 FISH 方法明确诊断。例 2 生后即呛奶, 50 d 时发现软腭裂; 2.5 月龄时因肺炎就诊, 吃奶时间延长, 淋巴细胞计数偏低, 经 FISH 检测明确诊断。

在诊断 DiGeorge 综合征的基础上, 需要分析免疫表型。完全性 DiGeorge 综合征是指无胸腺的 DiGeorge 综合征, 典型者表现为严重或完全 T 淋巴细胞减少, 特征为 SCID 表型, 是广泛认知的与 DiGeorge 综合征相关的免疫缺陷, 但极其少见, 占 DiGeorge 综合征病人的 1.5%。出生后严重 T 淋巴细胞减少 ($CD3^+T < 50/mm^3$), B 细胞和 NK 细胞正常; 针对丝裂原的增殖反应缺失或极度减低; IgG、IgA 和 IgM 减低 (尽管生后数周内母体残留影响 IgG)^[7]。因两例患儿均无明显淋巴细胞减少, 故可除外完全性 DiGeorge 综合征。

在生后某段时间, 完全性 DiGeorge 综合征婴儿会出现寡克隆 T 细胞群, 与皮疹和淋巴结肿大相关, 被称为不典型完全性 DiGeorge 综合征。T 细胞数可以是低的, 正常的和高的。针对丝裂原的淋巴细胞增殖反应可以是低的和正常的^[8-10]。典型与不典型的完全性 DiGeorge 综合征预后均危重, 二者鉴别关乎胸腺移植, 不典型者易于排斥移植的胸腺。无胸腺的诊断基于循环中胸腺新近输出细胞数量的明显受抑制。由于胸腺可位于其

他位置或体积很小,不能仅凭外科手术观察、放射线或CT来诊断无胸腺。纯真T细胞比例明显降低($CD45RA^+CD62L^+T < 50/mm^3$, $< 5\% CD3^+T$; $TREC_s < 100/100000$ T细胞)代表无胸腺。由于缺乏相应实验室技术,本文两例患儿未行此项检查,为欠缺处,根据临床表现考虑不典型完全性DiGeorge综合征可能性小。还要与完全性DiGeorge综合征患儿母体T淋巴细胞经胎盘输注鉴别。本文例1用细胞遗传学方法分析了40个核型的性染色体,仅发现XY,因此基本可除外母体T淋巴细胞经胎盘输注的可能。例2尚未行此项检查。完全性DiGeorge综合征患儿需立即转移至专业免疫中心行进一步评估和治疗^[6]。

部分性DiGeorge综合征更常见,免疫特征为部分联合免疫缺陷病,临床表现为反复上呼吸道感染,下呼吸道感染少见。6月龄后出现荚膜菌引起的反复窦肺感染。经常有轻到中度抗体受损伴T淋巴细胞减少,婴儿期明显。TCRVB谱异常,表现为增加,减少或寡克隆性。抗体缺陷谱广泛,孤立的低IgM可能与反复感染有关,可有特异的IgM反应缺乏伴同族血凝素滴度减低。低IgG伴亚类缺陷亦有报道。针对多糖抗体反应缺陷较常见,同时IgG水平正常。缺乏的,低的或升高的IgA可能与反复感染和自身免疫有关。很多患者最初低的免疫球蛋白会随年龄增长变为正常。一些患者,B淋巴细胞减少是一特征,尤其婴儿期,随时间恢复正常^[5,11]。本文病例1有明确反复窦肺感染,抗生素治疗有效,后用胸腺肽治疗有显效。病例2由于日龄小,仅表现本次肺炎迁延。两者血免疫球蛋白均未见明显异常,由于缺乏实验室技术支持,未能进一步行详细抗体功能检测。

部分性DiGeorge综合征主要是对症治疗,随着年龄增长病情会减轻。细菌性窦肺感染需及时治疗。可能需要预防性抗生素,尤其冬季,有的患者可能需常年预防。伴有症状性低丙种球蛋白患者或预防效果不好的患者,可能需要丙种球蛋白替代治疗。活疫苗通常是安全的,建议 $CD4^+T < 400/\mu L$ 时避免接种活疫苗,由于保护性抗体水平维持时间短,应定期监测抗体水平,必要时重复接种疫苗^[5]。

可见即便在不完全符合临床诊断标准的前提

下,亦应考虑到DiGeorge综合征的可能。FISH方法是诊断的金标准。对于无明显淋巴细胞减少患者,应考虑非典型完全性或完全性DiGeorge综合征母体T淋巴细胞经胎盘输注的可能性,应行胸腺输出功能及患儿体内母体T淋巴细胞检测。部分性DiGeorge综合征应详细评价体液免疫功能,主要为对症治疗。小婴儿的喂养困难,年长儿的语言延迟,智力运动发育落后等问题需积极解决来提高生存质量。

[参 考 文 献]

- [1] Kornfeld SJ, Zeffren B, Christodoulou CS, et al. DiGeorge anomaly: A comparative study of the clinical and immunologic characteristics of patients positive and negative by fluorescence in situ hybridization[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2000, 105(5): 983-987.
- [2] Emanuel BS. Molecular mechanisms and diagnosis of chromosome 22q11.2 rearrangements[J]. *Dev Disabil Res Rev*, 2008, 14(1): 11-18.
- [3] Amati F, Conti E, Novelli A, et al. Atypical deletions suggest five 22q 11.2 critical regions related to the DiGeorge/velo-cardio-facial syndrome[J]. *Eur J Hum Genet*, 1999, 7(8): 903-909.
- [4] Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study[J]. *J Med Genet*, 1997, 34(10): 798-804.
- [5] Gennery AR. Immunological aspects of 22q11.2 deletion syndrome[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69(1): 17-27.
- [6] Markert ML, Devlin BH, Alexieff MJ, et al. Review of 54 patients with complete DiGeorge anomaly enrolled in protocols for thymus transplantation: outcome of 44 consecutive transplants[J]. *Blood*, 2007, 109(10): 4539-4547.
- [7] Markert ML, Hummell DS, Rosenblatt HM, et al. Complete DiGeorge syndrome: persistence of profound immunodeficiency[J]. *J Pediatr*, 1998, 132(1): 15-21.
- [8] Vu QV, Wada T, Toma T, et al. Clinical and immunophenotypic features of atypical complete DiGeorge syndrome[J]. *Pediatr Int*, 2013, 55(1): 2-6.
- [9] Markert ML, Alexieff MJ, Li J, et al. Complete DiGeorge syndrome: development of rash, lymphadenopathy, and oligoclonal T cells in 5 cases[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 113(4): 734-741.
- [10] Selim MA, Markert ML, Burchette JL, et al. The cutaneous manifestations of atypical complete DiGeorge syndrome: a histopathologic and immunohistochemical study[J]. *J Cutan Pathol*, 2008, 35(4): 380-385.
- [11] McLean-Tooke A, Spickett GP, Gennery AR. Immunodeficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome[J]. *Scand J Immunol*, 2007, 66(1): 1-7.

(本文编辑: 万静)