

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.09.018

病例报告

新生儿 DiGeorge 综合征 1 例报告

罗开菊 陈平洋 李雯

(中南大学湘雅二医院新生儿科, 湖南长沙 410011)

患儿男, 13 d, 因气促、发绀伴吃奶差 13 d, 发现抽搐 3 h 入院。患儿生后第 1 天即出现气促, 哭吵时唇周及肢端发绀, 并口唇紧闭, 吸吮无力, 吃奶差, 反应欠佳。于当地医院就诊, 体查发现心脏杂音, 双耳廓畸形, 行心脏彩超示“室间隔缺损”, 考虑“先天性心脏病”“新生儿肺炎”“新生儿脑损伤”, 予吸氧、抗感染、护脑、护心等对症支持治疗后, 效果欠佳, 并出现水肿, 偶有四肢抖动。转运途中, 家属发现患儿出现抽搐, 表现为四肢阵发性抖动, 伴嘴唇咀嚼样动作, 双眼凝视, 持续约 30 s 左右自行缓解, 约 1 h 发作一次, 无尖叫, 无角弓反张。起病以来患儿反应欠佳, 自主活动较少, 余一般情况尚可。患儿系第 2 胎第 2 产(第 1 胎孕 9 月时产出为死胎), 胎龄 37⁺² 周, 顺产出生, 羊水、脐带及胎盘情况不详, Apgar 评分不详。母孕 7 个月时产检发现“妊娠期糖尿病”, 予胰岛素及饮食控制, 血糖控制尚可, 无其他特殊不适; 父亲有“乙肝小三阳”病史。家族中无类似疾病患者。体查: 足月儿外貌, 反应欠佳, 予刺激后哭声弱, 口唇紧闭, 全身明显水肿, 前囟平软, 双眼可见较多黄白色脓性分泌物附着, 双侧耳位低, 双侧耳廓发育不全, 右耳屏可见一 0.5 cm × 0.5 cm × 0.3 cm 赘生物(图 1), 唇红润, 张口困难, 口腔黏膜及腭、咽部检查不配合。颈粗短、软, 呼吸 70 次/分, 双肺呼吸音粗, 无罗音, 心率 148 次/分, 心音有力, 律齐, 胸骨左缘 3、4 肋间可闻及 3/6 级收缩期粗糙杂音, 向心前区传导。腹软, 肝右肋下 3 cm 扪及, 质地硬, 脾左肋下 0.5 cm 扪及, 质地中等, 移动性浊音阴性, 肠鸣音正常。肛门、外生殖器外观无畸形, 四肢肌张力有阵发性增高, 双手为通贯掌, 四肢阵发

性抖动, 伴嘴唇咀嚼样动作, 双眼凝视, 持续约 30 s 左右自行缓解。原始反射均未引出。实验室检查: RBC $2.9 \times 10^{12}/L$, Hb 101 g/l, PLT $201 \times 10^9/L$, WBC $7.2 \times 10^9/L$, N 64.6%, L 16.9%。血钙为 1.00~1.11 mmol/L, 血镁 0.46~0.48 mmol/L, 明显降低。甲状旁腺素 0.72 pmol/L(参考值 1.05~6.84 pmol/L)。体液免疫全套检查均正常。T 细胞亚群分析示 CD3⁺ 71%(参考值 49%~62%), CD3⁺CD4⁺ 55%(参考值 28%~42%), CD3⁺CD8⁺ 16%(参考值 26%~33%), CD4/CD8 比值 3.44。眼分泌物培养示大肠埃希菌生长。痰培养示肺炎克雷伯菌生长。胸片示新生儿肺炎。心脏彩超示: 室间隔缺损(膜周, 双向分流, 以左向右为主); 卵圆孔未闭; 动脉导管未闭(管型); 右肺动脉血流加速; 中度肺动脉高压。胸部 CT 示: 左下肺渗出, 炎症可能性大; 左侧胸廓塌陷, 提示左肺发育不良; 胸腺体积小, 其前后径约 1 cm, 小于新生儿平均值 1.5 cm, 其前后径与同层面主动脉横径(平均)比值为 1, 小于 1.5, 且右侧叶明显缩小, 以上提示先天性胸腺发育不良(图 2)。颌面部 CT 示: 双侧颞颌关节不对称, 左耳位置偏低, 考虑发育不良; 双侧乳突呈板障型。动态脑电图示: 轻度异常脑电图/脑地形图, 全脑少量多灶性尖波散发, 以额、颞区为著。头颅 MRI 扫描结果符合新生儿脑改变。听力筛查: 双侧未通过。NBNA 评分: 34 分, 低于正常。血遗传代谢病筛查及尿气相色谱-质谱有机酸检测无显著异常。染色体检测: 46, XY。临床诊断 DiGeorge 综合征(DGS)、新生儿肺炎、新生儿脑病。予哌拉西林他唑巴坦抗感染, 苯巴比妥镇静, 补钙、补镁纠正电解质紊乱, 骨化三醇纠正甲状旁腺功能减低, 维生素 AD 促进钙

[收稿日期] 2014-01-26; [接受日期] 2014-04-07
[作者简介] 罗开菊, 女, 硕士研究生。

吸收,护心、护脑等对症支持治疗,患儿反应好转,抽搐停止,呼吸平稳,但低钙血症仍难以纠正,患儿家属拒行基因检测,签字出院。患儿2个月时因发热、气促4 d再次入我院儿科住院治疗,无

抽搐,仍有低钙、低镁血症,出院后经电话随访,患儿有多次不明原因发热,未行抗感染治疗,数天后可自行退热。



图1 患儿特殊面容 耳位低,耳廓发育不全,右耳屏可见一赘生物(图A);安静及哭吵时口唇紧闭,张口困难(图B、C)。

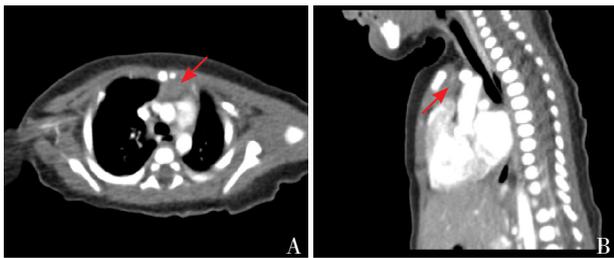


图2 胸部CT扫描结果 A为横断面,B为矢状位。胸腺体积缩小,尤其右侧叶明显缩小。箭头所示为缩小的胸腺。

讨论: DGS 又称先天性胸腺发育不良,于1965年由Angelo DiGeorge医生首例报道后^[1],全球各地均有散在病例报道。该病是一种以T细胞缺陷为主的先天性免疫缺陷病,研究发现DGS患者存在染色体22q11.2的缺失^[2],揭示其发病机制可能是由于染色体22q11.2缺失导致了胚胎发育时期的第3、4咽囊神经嵴细胞移行和分布异常,常伴第3、第4和第6弓动脉的异常发育,导致多器官(包括胸腺、甲状腺、甲状旁腺、上下颌骨、主动脉弓、心室流出道、外/中耳)发育不良。其主要临床表现为心血管畸形、面部异常、胸腺发育不良、腭裂及低钙血症等5个特征,故此病又称为22q11.2缺失综合征或腭心面综合征。文献报道DGS发病率为1:4000~1:5950^[3-4],发病无性别差异。本病病因尚不清楚,可能由于药物或病毒等因素引起宫内损害所致。DGS在新生儿期主要

临床表现为:(1)甲状旁腺功能低下,表现为顽固性低钙血症和手足搐搦,为出生后第1周内死亡的主要原因之一;(2)心血管畸形:存在于80%的DGS患者中,多数是严重和复杂的畸形,主要包括主动脉弓断离、法洛四联症、共同动脉干、房缺或室缺、先天性血管环,是新生儿期夭折的主要原因;(3)反复感染:感染多由胸腺发育不全所致T细胞免疫功能缺陷所致,程度轻重不一,大多发生在婴儿期,以呼吸道、消化道、泌尿系统及皮肤感染多见,感染病因以细菌、真菌、病毒为主,常出现多种病原体混合感染;(4)特殊面容:包括耳位低、耳廓畸形、眼距宽、鼻梁平、下颌小、腭裂、锥形指等,但这些面部特征并非DGS所特有,且会随着年龄的增长逐渐淡化;(5)其他合并症:如自身免疫性疾病、过敏性疾病、恶性肿瘤等。国外学者报道过1例22q11.2微缺失婴儿患有家族性渗出性玻璃体视网膜病变^[5]。此外,一部分患有DGS的婴幼儿表现有生长发育迟缓、喉气管食管异常、听力障碍、喂养困难、内分泌异常及肾脏、骨骼畸形。实验室检查特点有:甲状旁腺激素水平低下,低钙血症;外周血淋巴细胞减少,T细胞(尤其是CD3⁺T细胞)数量减少或缺乏,细胞免疫功能低下,免疫球蛋白正常或增高;X线和胸部CT检查无胸腺影或胸腺明显偏小。仅50%的DGS患者可明确检查出染色

体 22q11.2 的缺失。

根据胸腺发育异常及 T 细胞免疫缺陷程度, DGS 通常分为完全型和部分型两种。临床上大多数患者为部分型, 此型患儿有不同程度的免疫缺陷, 但一般并不严重, 某些甚至仅有轻微的 T 细胞计数异常, 而无免疫受损临床表现。患儿一般不会引起机会性或者致命性感染, T 细胞计数和功能随着年龄增长可能恢复正常。完全型 DGS 多认为是胸腺组织完全缺如致细胞免疫功能严重受损所致, 发病率小于 1%, 是一种极为严重的联合免疫缺陷病, 典型的表现为外周血 T 细胞计数低下, 尤其是 CD3⁺ T 细胞明显减少, 数量不足淋巴细胞的 1%~2%, 且 T 细胞功能严重受损; 胸部 X 线或胸部 CT 检查无胸腺影。此型若不早期进行免疫重建治疗, 多于生后 1 年内死亡。部分型和完全型 DGS 的基因缺陷相似, 其他表型特征也非常相似, 提示可能存在基因多态性或环境因素等原因, 导致了后者更为严重的免疫缺陷结局。

本病在临床极罕见, 尤其是在新生儿期诊断较为困难, 主要依靠临床表现, 提高警惕性, 完善相应的实验室检查以诊断。本例患儿临床特点有: (1) 其母有不良孕产史; (2) 患儿有特殊面容、心血管畸形、甲状旁腺功能低下、反复低钙抽搐、反复感染等特征性临床表现; (3) 外周血淋巴细胞减少, 细胞免疫功能受损; (4) 甲状旁腺激素水平低下, 低钙血症, 高磷血症; (5) 胸部 CT 检查示胸腺体积小。因此, 在未进行微阵列比较基因组杂交染色体分析检测的情况下, 结合患儿临床表现及特征性实验室检查, 可有力地支持 DGS 的诊断, 且根据患儿感染程度不重、CD3⁺ T 细胞数量无明显减少、体液免疫功能未受损、胸部 X 线及胸部 CT 仍可见部分胸腺影等特点, 可判断患儿为部分型 DGS。

有学者指出, DGS 存在于大量人群中, 但由于此病复杂且程度不一的临床表现, 致使临床诊断率不高。本例患儿以气促、吃奶差起病, 继之出现抽搐, 故早期容易误诊为新生儿缺氧缺血性脑病、先天性心脏病并新生儿肺炎、电解质紊乱, 所以在临床上遇到反复低钙抽搐、反复感染伴有先天性心脏病者, 且补钙治疗效果不明显时, 应及时完善甲状旁腺素、胸腺 CT、免疫全套等检查,

及时明确诊断。

本病目前治疗无特殊方法, 新生儿期主要是维持心功能正常、纠正甲状旁腺功能低下及低钙血症、控制抽搐, 明确是否为完全型 DGS。有严重免疫缺陷者需隔离治疗, 输注的血液制品必须为巨细胞病毒阴性, 且经过 1500~3500 拉德照射以消除淋巴细胞免疫活性, 避免发生移植物抗宿主反应。T 细胞免疫缺陷应对患儿随访数月, 细胞免疫功能不能自然恢复时, 可应用胸腺素等治疗, 仍不能恢复者, 考虑胸腺移植。完全型 DGS 建议尽早行胸腺移植或造血干细胞移植, 有望使免疫功能改善; 不接受胸腺移植者多在生后 1 年内死亡, 胸腺移植后生存率可达 75%。本病预后主要取决于心脏畸形的严重程度、甲状旁腺功能减退程度及智能发育情况。有文献报道 DGS 病死率约为 8%, 且多与心脏并发症相关^[6]。

本例患儿经积极治疗后, 病情较前好转, 出院后继续口服维生素 AD 滴剂胶囊、骨化三醇颗粒及碳酸钙颗粒, 但仍有反复发热及低钙血症, 有待长期跟踪随访。

[参 考 文 献]

- [1] Lischner HW, Dacou C, DiGeorge AM. Normal lymphocyte transfer (NLT) test: negative response in a patient with congenital absence of the thymus[J]. *Transplantation*, 1967, 5(3): 555-557.
- [2] Saitta SC, Harris SE, Gaeth AP, et al. Aberrant interchromosomal exchanges are the predominant cause of the 22q11.2 deletion [J]. *Hum Mol Genet*, 2004, 13(4): 417-428.
- [3] Botto LD, May K, Fernhoff PM, et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population [J]. *Pediatrics*, 2003, 112(1 Pt 1): 101-107.
- [4] Swillen A, Devriendt K, Vantrappen G, et al. Familial deletions of chromosome 22q11: the Leuven experience[J]. *Am J Med Genet*, 1998, 80(5): 531-532.
- [5] Gilmour DF, Downey LM, Sheridan E, et al. Familial exudative vitreoretinopathy and DiGeorge syndrome: a new locus for familial exudative vitreoretinopathy on chromosome 22q11.2?[J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(8): 1522-1524.
- [6] 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.

(本文编辑: 邓芳明)