

婴儿神经内分泌细胞增生症临床特征分析

王霞 黄榕 张国元 黄叶红 郑湘榕 刘沉涛

(中南大学湘雅医院儿科, 湖南长沙 410008)

[摘要] **目的** 总结婴儿神经内分泌细胞增生症(NEHI)的临床特点,为制订NEHI患儿的诊断、治疗、预后等病程管理提供依据。**方法** 回顾性分析2014年1月至2016年3月诊治的7例NEHI患儿的临床资料。**结果** 7例患儿中,男5例,女2例;2例患儿从新生儿期开始呼吸增快,5例患儿生后1~6个月出现呼吸道症状;6例患儿有肺部爆裂音,4例有低氧血症,3例合并胃食管反流。肺部高分辨率CT(HRCT)显示所有患儿均存在肺中心区磨玻璃样病变,并且至少2个肺叶受累;2例患儿4叶以上肺叶受累;6例患儿有气体潴留。所有患儿在2岁后临床症状好转;1例达到临床和CT缓解;4例临床缓解,但仍有CT改变。**结论** NEHI常婴儿期起病,临床表现主要为持续性气促、肺部爆裂音和低氧血症,HRCT常表现为肺中心区磨玻璃样病变并气体潴留。该病无特异性治疗,大部分病例预后良好。**[中国当代儿科杂志, 2020, 22(3): 257-261]**

[关键词] 神经内分泌细胞增生症;气促;肺磨玻璃样病变;婴儿期;儿童

Clinical features of neuroendocrine cell hyperplasia of infancy

WANG Xia, HUANG Rong, ZHANG Guo-Yuan, HUANG Ye-Hong, ZHENG Xiang-Rong, LIU Chen-Tao. Department of Pediatrics, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, China (Liu C-T, Email: liuchentao2017@yahoo.com)

Abstract: Objective To study the clinical features of neuroendocrine cell hyperplasia of infancy (NEHI) in order to provide a basis for the management of diagnosis, treatment and prognosis of children with NEHI. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of seven children with NEHI who were diagnosed and treated from January 2014 to March 2016. **Results** Among the seven children with NEHI, there were five boys and two girls. Two children experienced tachypnea since the neonatal period, and five children developed respiratory tract symptoms within 1-6 months after birth. Of the 7 children, 6 had pulmonary crackles, 4 had hypoxemia, and 3 had gastroesophageal reflux. Lung high-resolution CT (HRCT) showed ground-glass opacities in the central region of the lungs in all children, which involved at least two lung lobes. Of the 7 children, 2 had the involvement of more than 4 lobes and 6 had air trapping. All 7 children had an improvement in clinical symptoms after two years of age. One child achieved clinical and CT remission. Four children achieved clinical remission, but still with CT changes. **Conclusions** NEHI often occurs in infancy, with the major clinical manifestations of persistent tachypnea, pulmonary crackles, and hypoxemia. The children with NEHI often present ground-glass opacities in the central region of the lungs and air trapping on HRCT. There is no specific treatment for this disease and most cases have a good prognosis.

[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(3): 257-261]

Key words: Neuroendocrine cell hyperplasia; Tachypnea; Ground-glass opacities of the lung; Infancy; Child

婴儿神经内分泌细胞增生症(neuroendocrine cell hyperplasia of infancy, NEHI)是2005年由Deterding等^[1]首次报道的一种少见的病因不明的儿童间质性肺疾病,其临床特点为婴儿期持续性

的呼吸急促、吸气三凹征、肺部爆裂音和低氧血症^[2]。本研究回顾性分析总结2014年1月至2016年3月中南大学湘雅医院儿科收治的7例NEHI患儿的临床资料,为今后制订NEHI患儿的诊断、治

[收稿日期] 2019-08-30; **[接受日期]** 2020-02-06

[基金项目] 湖南省卫生健康委科研计划课题项目(C2019179)。

[作者简介] 王霞,女,博士,副教授。

[通信作者] 刘沉涛,女,博士,副主任医师。Email: liuchentao2017@yahoo.com。

疗、预后等病程管理提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以2014年1月至2016年3月于中南大学湘雅医院儿科住院治疗的7例NEHI患儿为研究对象，NEHI诊断标准^[2]为：（1）<2岁儿童；（2）有呼吸道症状（呼吸增快或呼吸困难、运动不耐受、伴/不伴咳嗽）；（3）有吸气三凹征、肺部爆裂音，严重者呻吟、呼吸衰竭，病程长者可出现生长发育迟缓；（4）低氧血症；（5）肺部高分辨率CT（HRCT）表现为弥漫性肺部病变，呈磨玻璃样改变，主要累及肺中央区（包括中叶和舌叶），部分合并气体潴留；（6）排除已知病因的儿童间质性肺疾病和系统性疾病。

1.2 临床资料收集

收集NEHI患儿临床资料，包括病史（出生胎龄、家族史、起病年龄）、实验室检查（血常规、血气分析等）、影像学检查、治疗及预后情况。

1.3 影像学检查

所有NEHI患儿均完成肺HRCT检查。HRCT扫描条件是120 kV、40 mAs，扫描前患儿进行镇静（10%水合氯醛0.3 mL/kg），并在平静呼吸时进行扫描。患儿取仰卧位，获取6~10张1 mm层厚的图片。所有图片由2位有经验的、主治医师以上的儿童影像科医师阅片，评估HRCT病变表现、磨玻璃影范围和气体潴留。舌叶被认为是单独1

个肺叶。磨玻璃影分布在4叶以上区域并有气体潴留者被认为是NEHI的特征性表现。仅在呼气相评估气体潴留。

1.4 随访

通过门诊定期就诊病例资料和电话进行随访，随访内容包括是否需要氧疗、疾病是否进展、影像学改变、超声心动图、肺功能。随访日期截至2017年1月或患儿死亡，中位随访时间为18（10~36）个月。

2 结果

2.1 临床特征

7例NEHI患儿中，男5例，女2例。所有患儿均为足月儿，无间质性肺疾病家族史和长期高原地区居住史。7例患儿中位起病年龄为5（1~6）月龄，首次就诊中位年龄为6（2~16）月龄，中位确诊时间为14（8~22）月龄。2例患儿从新生儿期开始出现呼吸增快但不需要氧疗，生后2~6个月在急性上呼吸道感染后呼吸明显增快，间断氧需求增加；余5例患儿于生后1~3个月出现呼吸道症状，均在急性上呼吸道感染后出现。所有患儿在确诊前曾被误诊为急性支气管炎、反复呼吸道感染、哮喘、肺炎、胃食管反流或心脏疾病。所有患儿无脓毒血症；1例患儿伴有咳嗽，2例有喘息，6例有肺部爆裂音；4例有低氧血症；3例患儿表现有胃食管反流；4例体重增长缓慢。2例患儿行甲状腺功能检测，结果正常。见表1。

表1 NEHI患儿临床表现和影像学特征

病例	性别	起病年龄 (月)	首次就诊年龄 (月)	首次就诊时诊断	确诊年龄 (月)	气促	肺部爆裂音	喘息	低氧血症	体重 <第3百分位数	合并症	肺部磨玻璃影的部位	气体潴留
1	女	1	3	支气管炎、卵圆孔未闭	8	+	+	-	+	-	卵圆孔未闭	右中叶、右上叶、左下叶、右下叶	+
2	男	6	11	婴幼儿喘息	19	+	-	+	-	+	胃食管反流	右中叶、左舌叶	+
3	男	5	6	迁延性肺炎、胃食管反流	14	+	+	-	+	+	-	右中叶、左上叶	+
4	女	4	5	支气管炎	13	+	+	-	-	-	-	右中叶、左舌叶、右上叶、左上叶	-
5	男	6	11	哮喘	22	+	+	+	-	+	胃食管反流	右中叶、左舌叶	+
6	男	1	2	支气管肺炎	8	+	+	-	+	-	-	右中叶、左舌叶	+
7	男	6	16	反复呼吸道感染	17	+	+	-	+	+	胃食管反流、反复发热	右中叶、左舌叶、左下叶	+

注：+示阳性；-示阴性。

2.2 肺 HRCT 检查结果

所有患儿均有肺中心区磨玻璃影（包括中叶和/或舌叶）病变；6例有气体潴留。首次进行肺 HRCT 检查的中位年龄为 3（2~16）月龄。从患儿首次就诊至首次肺 HRCT 的中位时间为 1（0~2）个月。见表 1、图 1。

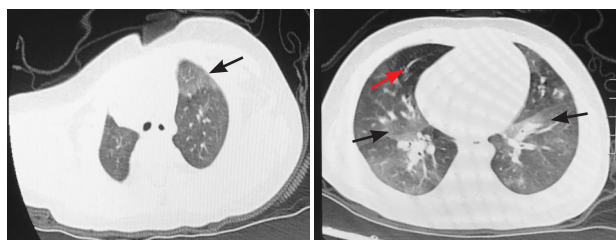


图 1 NEHI 患儿肺 HRCT 结果 病例 3 的肺 HRCT 显示双肺呈磨玻璃样阴影（黑色箭头），部分区域过度通气（红色箭头）。

2.3 治疗

4 例患儿不需氧疗，2 例低氧血症患儿在急性呼吸道感染期需间断氧疗，1 例需持续氧疗。3 例患儿予口服糖皮质激素 [泼尼松，0.5 mg/(kg·d)，晨起顿服] 治疗，中位治疗时间为 2（1~3）个月；7 例予糖皮质激素（布地奈德混悬液，雾化吸入，1 mg/次，一日 1 次）雾化治疗；2 例因夜间气促稍加重，予多潘立酮 [0.3~0.5 mg/(kg·d)，分 3 次口服] 治疗，但疗效不明显。

2.4 随访

所有患儿在 2 岁以后临床症状改善，不再需要氧疗。7 例患儿均不需要因呼吸系统症状反复住院治疗。其中 6 例患儿虽无明显临床症状但仍有肺部体征表现（持续性吸气三凹征、肺部爆裂音）；无患儿表现为肺高压。3 例患儿肺功能表现为轻度阻塞性通气功能障碍。5 例患儿复查肺 HRCT，结果显示病变的肺叶数目减少，病变程度减轻。1 例患儿 3.5 岁达到临床和 CT 缓解。4 例患儿临床缓解，但仍有 CT 改变。

3 讨论

NEHI 是由远端气道和肺泡间质神经内分泌细胞增生所导致的一种儿童间质性肺疾病^[3]，好发于 <2 岁婴幼儿。至今为止，全球仅共报道 NEHI 百余例，主要为病例报告，发病率尚不清楚。该

病典型临床表现包括生后早期开始出现的持续性气促、吸气三凹征、肺部爆裂音、低氧血症等。确定诊断主要依靠肺组织病理免疫组化蛙皮素染色证实细支气管和肺泡管可见增加的神经内分泌细胞，并且无其他异常，也缺乏炎症表现^[3]。2007 年，北美儿童间质性肺疾病协助组通过回顾性分析 187 例 2 岁以下 X 线片表现为弥漫性肺部疾病的儿童的肺活检标本，确诊了 18 例 NEHI^[4]。另一项研究总结了 10 年内收集的 138 例儿童肺活检病例中发现 19 例 NEHI 患儿（14%）。由于患儿年龄小，肺活检相对创伤较大，难以在临床上推广。国外学者通过总结既往肺活检经验，回顾性总结了 NEHI 患儿的临床表现和影像学特点，发现病理检查并无特异性改变^[3]。随后，Brody 等^[5]采用肺 HRCT 诊断 23 例 NEHI。前期报道少可能是由于对 NEHI 认识不足或者诊断为其他特异性或非特异性慢性肺疾病，而确诊需经过长时间的随访。近年来对 NEHI 病例报道较前明显增多，故我们推测，NEHI 发病例数可能高于目前已报道的病例。

NEHI 临床表现主要为婴儿在生后早期开始出现持续性气促和吸气三凹征^[6-7]。气促是 NEHI 主要的临床症状，吸气三凹征也很常见，而咳嗽并不是慢性呼吸道疾病的主要特征。部分患儿由上呼吸道感染诱发^[1]。气促是本组患儿的主要临床特征之一，7 例患儿生后早期阶段于呼吸道感染后出现持续性气促，其中 4 例患儿伴低氧血症。体格检查中，大部分患儿可以听到肺部爆裂音，但喘息少见。本组中 6 例患儿存在肺部爆裂音；大部分病例报道为足月儿发病，但少数早产儿也发病^[8]。20%~89% NEHI 患儿体重增长缓慢或者生长发育迟缓。少数患儿由于生长发育迟缓来医院就诊^[9]。本组中 3 例患儿伴有胃食管反流症状，4 例患儿生长迟缓。

肺 HRCT 是 NEHI 最重要检查之一^[10-11]。NEHI 患儿肺 HRCT 特征性表现为边界清楚的地图样磨玻璃影，主要累及右中叶、左舌叶；呼气相常可发现气体潴留；不伴有支气管扩张、其他气道和肺实质异常。早期研究者比较 23 例经肺活检证实为 NEHI 患儿和 6 例其他间质性肺疾病患儿的肺 HRCT，结果发现肺 HRCT 诊断 NEHI 特异性为 100%，敏感性为 78%^[12]。本组患儿肺 HRCT 提示多肺叶弥漫性改变，呈磨玻璃样病变，符合 NEHI

肺部影像学改变。由于本文为回顾性分析,入选患儿前期就诊时年龄小,入院后病情稳定,未进行肺活镜检查。NEHI患儿的支气管肺泡灌洗液的细胞学分析为非炎症性改变,支气管镜不能特异性诊断NEHI^[13]。但支气管肺泡灌洗液可以辅助排除感染、误吸及肺泡蛋白沉积症。与其他肺间质疾病及慢性阻塞性肺疾病的鉴别诊断主要从患儿的临床表现、影像学及预后情况三方面进行。支气管肺发育不良发于早产儿、低体重儿或者孕期病毒感染患儿;闭塞性细支气管炎患儿肺部影像学病变则持续存在,且出现反复喘息;同时研究者强调临床诊断NEHI需要排除其他类型儿童间质性肺疾病,并对患儿病情转归进行随访^[14]。NEHI对糖皮质激素治疗反应差,大部分患儿未经特异性治疗症状能逐渐好转,肺部CT提示病变逐渐消退,据此可作为与其他间质性肺疾病鉴别诊断依据之一^[15]。2016年Berteloot等^[14]报道1例临床诊断的NEHI患儿在随访过程中,经基因测序明确为ABCA3基因单一突变。本组患儿尽管未进行早期基因检测排除其他婴幼儿起病的肺间质疾病,但我们进行了中位时间为18个月的随访,发现患儿临床症状均有好转,病情转归符合NEHI特点。

NEHI病因不清,肺神经内分泌细胞在婴儿发育和疾病发病中作用复杂。在胚胎期,肺神经内分泌细胞在远端的气道分布非常丰富,促进支气管树的形态形成,上皮细胞和间质细胞的增生以及表面活性物质的分泌^[16]。出生后肺神经内分泌细胞主要分布于神经上皮小体,作为特异的氧化学敏感器,起到控制呼吸频率、肺泡通气,调节对缺氧反应的作用。同时,肺神经内分泌细胞可产生生物活性物质,包括胃肠肽类和羟色胺,羟色胺可引起支气管收缩。2010年Popler等^[17]报道了确诊NEHI的4个家系,其家族性表明该病可能有潜在的遗传病因存在。在1例确诊NEHI患儿及4名已成年的、儿童期有慢性肺疾病病史的家族成员中,发现NKX2.1杂合突变(该位点也称为甲状腺转录因子1)^[18]。尽管,目前NEHI无明确的致病基因。但是对于合并甲状腺功能低下的婴儿和有间质性肺疾病家族史的婴儿可以进行NKX2.1基因检查。由于早期对NEHI认识不足,本组中仅2例患儿进行了甲状腺功能检测,并且结果正常。随着深入的认识本病,以后在诊治此类患儿的临

床工作中可考虑检测甲状腺功能。

NEHI无特异性治疗,糖皮质激素治疗反应差,主要是对症支持治疗和预防感染。胃食管反流是一种本病常见的共患病,需要得到积极处理。许多患儿需要营养支持。国外对于高危患儿,推荐生后6个月开始进行流感疫苗和肺炎球菌疫苗的预防接种^[19]。多数患儿呼吸道症状在数年后缓解,但也有部分患儿的症状持续。患儿对氧的需求不同,大部分患儿在休息时无症状,但是存在运动不耐受和呼吸道感染时症状加重,少数患儿需要长期吸氧^[3]。

[参 考 文 献]

- [1] Deterding RR, Pye C, Fan LL, et al. Persistent tachypnea of infancy is associated with neuroendocrine cell hyperplasia[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2005, 40(2): 157-165.
- [2] Gomes VC, Silva MC, Maia Filho JH, et al. Diagnostic criteria and follow-up in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: a case series[J]. *J Bras Pneumol*, 2013, 39(5): 569-578.
- [3] Spagnolo P, Bush A. Interstitial lung disease in children younger than 2 years[J]. *Pediatrics*, 2016, 137(6): pii: e20152725.
- [4] Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, et al. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(11): 1120-1128.
- [5] Brody AS, Guillermin RP, Hay TC, et al. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: diagnosis with high-resolution CT[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2010, 194(1): 238-244.
- [6] O'Connor MG, Wurth M, Young LR. Rare becomes more common: recognizing neuroendocrine cell hyperplasia of infancy in everyday pulmonary consultations[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 12(11): 1730-1732.
- [7] Carr LL, Chung JH, Duarte Achcar R, et al. The clinical course of diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia[J]. *Chest*, 2015, 147(2): 415-422.
- [8] Young LR, Brody AS, Inge TH, et al. Neuroendocrine cell distribution and frequency distinguish neuroendocrine cell hyperplasia of infancy from other pulmonary disorders[J]. *Chest*, 2011, 139(5): 1060-1071.
- [9] Spielberg DR, Brody AS, Baker ML, et al. Ground-glass burden as a biomarker in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2019, 54(6): 822-827.
- [10] Lee J, Sanchez TR, Zhang Y, et al. The role of high-resolution chest CT in the diagnosis of neuroendocrine cell hyperplasia of infancy - a rare form of pediatric interstitial lung disease[J]. *Respir Med Case Rep*, 2015, 16: 101-103.
- [11] Brody AS, Guillermin RP, Hay TC, et al. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: diagnosis with high-resolution CT[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2010, 194(1): 238-244.
- [12] Popler J, Wagner BD, Tarro HL, et al. Bronchoalveolar lavage fluid cytokine profiles in neuroendocrine cell hyperplasia of

- infancy and follicular bronchiolitis[J]. Orphanet J Rare Dis, 2013, 8: 175.
- [13] Lukkarinen H, Pelkonen A, Lohi J, et al. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: a prospective follow-up of nine children[J]. Arch Dis Child, 2013, 98(2): 141-144.
- [14] Berteloot L, Galmiche-Rolland L, Abou-Taam R. Anything that looks like a neuroendocrine cell hyperplasia of infancy is not necessarily a neuroendocrine cell hyperplasia of infancy[J]. Chest, 2016, 149(6): 1578-1579.
- [15] Bush A, Cunningham S, de Blic J, et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children[J]. Thorax, 2015, 70(11): 1078-1084.
- [16] King KA, Torday JS, Sunday ME. Bombesin and [Leu8] phyllolitorin promote fetal mouse lung branching morphogenesis via a receptor-mediated mechanism[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995, 92(10): 4357-4361.
- [17] Popler J, Gower WA, Mogayzel PJ Jr, et al. Familial neuroendocrine cell hyperplasia of infancy[J]. Pediatr Pulmonol, 2010, 45(8): 749-755.
- [18] Young LR, Deutsch GH, Bokulic RE, et al. A mutation in TTF1/NKX2.1 is associated with familial neuroendocrine cell hyperplasia of infancy[J]. Chest, 2013, 144(4): 1199-1206.
- [19] Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(3): 376-394.
- (本文编辑: 王颖)

· 消息 ·

延期举办“第四届新生儿生命支持技术高峰论坛”通知

为促进我国新生儿危重病医学的发展以及新生儿生命支持技术的应用与推广,不断提高危重新生儿的救治水平,《中国当代儿科杂志》编辑部、广州市医学会新生儿科学分会、广州市妇女儿童医疗中心原定于2020年5月15~17日在广州市联合举办“第四届新生儿生命支持技术高峰论坛暨第十一届珠三角新生儿医学论坛”因新冠病毒疫情影响,延期至2020年7月24~26日举办。

本次会议系国家级继续医学教育项目(项目编号:2020-06-03-029; I类学分8分),内容突出生命支持技术的“规范化应用与研究进展”特点,涵盖新生儿临床应用的各种生命支持技术,如新生儿急性肾损伤的连续肾替代治疗、NICU开展ECMO常见问题与对策、亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病的再思考、新生儿肺动脉高压和难治性呼吸衰竭的NO吸入治疗、如何通过对呼吸机波形的解读来评估呼吸支持效果、新生儿机械通气中的肺复张策略、重症新生儿血流动力学管理、新生儿实施HFOV应当注意的一些问题、神经调节通气辅助(NAVA技术)在新生儿科的应用、危重新生儿的输血治疗、新生儿疾病细胞治疗现状与前景、早产儿喂养常见问题与对策、早产儿胃肠外营养的合理使用、新生儿脑损伤药物治疗的循证医学思考等20多个专题。届时将邀请国内知名新生儿医学领域专家、教授演讲与研讨。

报名办法及注意事项:会务费(含资料费)1000元,食宿统一安排,费用自理。有意参会者请来信、电话或电子邮件联系,并注明联系方式以便发送报到通知。主办方联系地址:广州市人民中路318号广州市妇女儿童医疗中心(儿童医院院区)新生儿科,邮编510120;联系人和联系方式:杨晓琪,15626206672, Email: 313778945@qq.com; 魏谋, 15820283738, Email: 1426766569@qq.com。

《中国当代儿科杂志》编辑部、广州市医学会新生儿科学分会、广州市妇女儿童医疗中心