

新生儿慢性肉芽肿病胸部计算机断层扫描的特征分析

疏恒¹ 王丽丽¹ 叶同生¹ 林先红¹ 毕少华¹ 赵育弘¹ 汪平生² 戴立英¹

(1. 复旦大学附属儿科医院安徽医院/安徽省儿童医院新生儿科, 安徽合肥 230000; 2. 复旦大学附属儿科医院安徽医院/安徽省儿童医院影像中心, 安徽合肥 230000)

[摘要] **目的** 总结新生儿期起病的慢性肉芽肿病 (chronic granulomatous disease, CGD) 胸部计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 特征, 为新生儿CGD早期诊断提供线索。**方法** 对安徽省儿童医院2015年1月—2022年12月确诊为CGD的新生儿胸部CT临床资料进行回顾性分析。**结果** 共纳入9例CGD新生儿, 首发症状有呼吸道症状者8例。胸部CT结果中, 实变9例; 结节9例, 为双肺多发、散在大小不等结节; 团块4例; 空洞3例; 脓肿6例; 支气管狭窄2例; 胸腔积液、间质改变、纵隔淋巴结肿大各1例; CT增强扫描示结节、团块呈现不均匀或环形强化; 未见肺气肿、肺钙化、晕轮征、新月征、支气管扩张、瘢痕病变, 未见肋骨、椎体骨等骨质破坏。9例患儿中, 真菌感染8例, 其中曲霉菌感染6例, 包括曲霉菌混合其他病原体感染3例, 团块多见于曲霉菌混合感染 (3/4)。**结论** 新生儿CGD胸部CT主要表现为实变、结节和/或团块, 曲霉菌为感染常见病原, 上述特点可以成为新生儿CGD的早期诊断线索。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (7): 730-735]

[关键词] 慢性肉芽肿; 计算机断层扫描; 曲霉菌; 新生儿

Chest computed tomography manifestations in neonates with chronic granulomatous disease

SHU Heng, WANG Li-Li, YE Tong-Sheng, LIN Xian-Hong, BI Shao-Hua, ZHAO Yu-Hong, WANG Ping-Sheng, DAI Li-Yin. Department of Neonatology, Anhui Hospital, Children's Hospital of Fudan University/Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei 230000, China (Dai L-Y, Email: dailiyong200@sina.com)

Abstract: Objective To study chest computed tomography (CT) manifestations in neonates with chronic granulomatous disease (CGD) to provide clues for early diagnosis of this disease. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data and chest CT scan results of neonates diagnosed with CGD from January 2015 to December 2022 at Anhui Provincial Children's Hospital. **Results** Nine neonates with CGD were included, with eight presenting respiratory symptoms as the initial sign. Chest CT findings included: consolidation in all 9 cases; nodules in all 9 cases, characterized by multiple, variably sized scattered nodules in both lungs; masses in 4 cases; cavities in 3 cases; abscesses in 6 cases; bronchial stenosis in 2 cases; pleural effusion, interstitial changes, and mediastinal lymphadenopathy each in 1 case. CT enhancement scans showed nodules and masses with uneven or ring-shaped enhancement; no signs of pulmonary emphysema, lung calcification, halo signs, crescent signs, bronchiectasis, or scar lesions were observed. There was no evidence of rib or vertebral bone destruction. Fungal infections were present in 8 of the 9 cases, including 6 with *Aspergillus* infections; three of these involved mixed infections with *Aspergillus*, with masses most commonly associated with mixed *Aspergillus* infections (3/4). **Conclusions** The primary manifestations of neonatal CGD on chest CT are consolidation, nodules, and/or masses, with *Aspergillus* as a common pathogen. These features can serve as early diagnostic clues for neonatal CGD.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(7): 730-735]

Key words: Chronic granulomatous disease; Computed tomography; *Aspergillus*; Neonate

[收稿日期] 2024-02-04; [接受日期] 2024-06-11

[基金项目] 安徽省儿童医院优秀专科医师培养计划 (eyrc32)。

[作者简介] 疏恒, 男, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 戴立英, 女, 主任医师。Email: dailiyong200@sina.com。

慢性肉芽肿病 (chronic granulomatous disease, CGD) 是由编码烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶复合物亚单位的基因缺陷导致吞噬细胞功能异常的罕见原发性免疫缺陷病 (primary immune deficiency, PID), 发病率为1/20万~1/25万, 遗传方式包括以蛋白gp91phox缺陷为主的X连锁隐性遗传 (X-linked recessive inheritance, XR) 和以蛋白p47phox缺陷为主的常染色体隐性遗传 (autosomal recessive inheritance, AR), 与AR-CGD患儿相比, XR-CGD患儿往往发病年龄更早、病情更严重且病死率更高^[1]。虽然目前CGD的治疗已经取得极大进展, 但很多新生儿医师对该病仍认识不足, 据报道平均诊断延迟时间长达26.9个月^[2], 早期诊断及确定感染病原体仍是一大挑战。近些年已经有将胸部影像学检查作为儿童和成人CGD早期诊断线索的研究报道^[3-4], 但尚未见关于新生儿CGD胸部影像学表现的独立研究。本研究回顾性分析近几年我院收治的CGD新生儿胸部计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 特征及其与病原体的关系, 旨在为新生儿CGD早期诊断提供线索。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2015年1月—2022年12月在安徽省儿童医院新生儿科住院的9例CGD新生儿的资料。CGD纳入标准^[5-6]: 存在感染临床表现, 且受刺激的中性粒细胞无呼吸爆发或呼吸爆发明显减弱, 或者基因检测提示基因CYBB、CYBA、NCF1、NCF2、NCF4、CYBC1任一突变或包含相关基因的染色体缺失, 我院主要通过二代测序检测以及基因检测确诊, 4例患儿于外院确诊。排除标准: (1) 非新生儿期起病; (2) 未行胸部CT检查。本研究经我院医学伦理委员会批准 (EYLL-2023-027), 豁免知情同意。

1.2 资料收集

通过电子病历系统及随访记录收集患儿临床资料, 包括基本信息 (性别、胎龄、体重等)、家族史、卡介苗接种史、发病年龄、首发临床症状、伴随症状、入院时间、确诊时间, 实验室检查结果, 胸部X线片、胸部CT等影像学检查结果, 主

要治疗过程及预后。

1.3 胸部CT检查

采用Brilliance 64层螺旋CT扫描仪进行低剂量扫描, 管电压80 kV, 管电流100 mAs, 层厚3 mm, 准直64 mm×0.625 mm, 螺距0.75, 球管旋转速度0.4 s/圈, 矩阵512×512, 取仰卧位。9例患儿均行平扫, 其中6例行增强检查, 增强采用碘普罗胺 (拜耳医药保健有限公司, 剂量1.5 mL/kg) 经高压注射器快速静脉团注。扫描结果由2名具有5年以上经验的放射科医生进行分析, 任何分歧均通过共同讨论后达成一致结论意见解决。放射学检查结果根据弗莱施纳协会的命名法进行定义^[7]。结节是指直径不超过3 cm的圆形或不规则形的密影, 界限清楚或不清楚, 根据结节数量分为单个 (1个)、多个 (<5个) 或散发结节 (≥5个), 根据结节大小分为小结节 (5~10 mm)、大结节 (11~30 mm)。团块是指直径超过3 cm的致密影。纵隔或肺门淋巴结病定义为短轴淋巴结直径超过10 mm。影像学检查结果按以下方面进行分析: 肺实质异常 (肺实变、结节、团块、磨玻璃阴影、纤维化)、气道异常 (支气管扩张、气道增厚或狭窄、小气道疾病影像)、纵隔/肺门淋巴结病变、骨性病变、胸腔或心包积液。

1.4 病原学诊断方法

所有CGD患儿均留取痰液、血液常规、血培养; 2019年后同时送检支气管肺泡灌洗液宏基因组二代测序 (metagenomic next-generation sequencing, mNGS); 在无微生物学证据的情况下, 结合胸部CT, 半乳甘露聚糖抗原 (galactomannan antigen, GM) 试验阳性也被视为真菌感染 (曲霉菌) 的证据^[8-9]。

2 结果

2.1 一般情况

9例CGD新生儿, 均为男性、足月儿, 中位胎龄39⁺⁵ (范围: 38⁺⁵~40⁺¹) 周, 中位出生体重3 500 (范围: 3 330~4 250) g, 中位发病日龄15 (范围: 7~19) d, 中位入院日龄20 (范围: 12~26) d, 中位诊断日龄64 (范围: 24~545) d。首发症状方面, 8例有呼吸道症状, 5例可见脓疱疹。父母均否认近亲婚配, 否认CGD家族史。1例未接种卡介苗。见表1。

表1 9例CGD患儿的临床资料

病例	性别	出生体重 (g)	发病日龄 (d)	首发症状	伴随症状	入院日龄 (d)	确诊日龄 (d)	病原学检查	突变基因	随访情况
1	男	3 300	15	气促、吐沫	发热	18	210	GM试验阳性	CYBB	未移植, 1岁1个月死亡
2	男	3 500	11	脓疱疹	发热	12	24	BALF-mNGS: 大肠杆菌、肺炎克雷伯、曲霉菌	CYBB	放弃后57 d死亡
3	男	3 590	19	呛咳、气促	脓疱疹	24	46	BALF-mNGS: 肺炎链球菌、曲霉菌、CMV、支原体	CYBB	1岁移植, 随访至1岁半情况可
4	男	4 250	15	气促、发热	脓疱疹	19	59	BALF-mNGS: 曲霉菌	CYBB	放弃后3个月死亡
5	男	3 500	15	发热、咳嗽、气促	红色丘疹	21	64	BALF-mNGS: 支原体、曲霉菌	CYBB	1岁4个月移植, 随访至4岁半情况可
6	男	3 900	19	发热、咳嗽	脓疱疹	26	545	未检出	CYBB	随访至1岁半未移植, 后失访
7	男	3 400	11	咳嗽	发热	20	123	BALF-mNGS: 曲霉菌	CYBB	随访至1岁半未移植, 后失访
8	男	3 300	7	气促、涂沫、呻吟、	无	24	155	GM试验阳性	CYBB	10个月移植, 随访至6岁半情况可
9	男	3 400	16	发热、咳嗽、气促	脓疱疹、口腔溃疡	19	29	BALF-mNGS: 曲霉菌	CYBB	1岁10个月移植, 随访至2岁2个月情况可

注: [GM] 半乳甘露聚糖抗原; [CMV] 巨细胞病毒; [BALF] 支气管肺泡灌洗液; [mNGS] 宏基因组二代测序。

2.2 基因检测结果

9例患儿均为CYBB基因变异(表1), 变异均来自母亲; 3例患儿姐姐为携带者, 均无临床表现。

2.3 胸部CT影像学特征

9例CGD患儿胸部CT提示, 气管、血管束增粗、模糊, 均可见斑片状、片状模糊影及磨玻璃样病变, 磨玻璃影伴实变。结节9例, 其中散发结节8例, 多个结节1例, 未见单个结节及单侧结节, 均为双肺随机大小不等结节, 上、中、下叶分布无明显区别, 边缘多规则, 均累及胸膜, 未见胸膜增厚(图1A~C)。团块4例, 且与结节合并存在(图1D~F), 最大59.6 mm × 35.6 mm(图1E)。增强6例, 结节、团块呈现环形强化或不均匀强化, 中心密度低, 边缘强化明显(图1G~I), 部分可见气液平面, 确诊脓肿6例。病灶处可见空洞3例(图1J~K)。结合纤维支气管镜诊断支气管狭窄2例、胸腔积液1例、间质改变1例(图1L)、纵隔淋巴结肿大1例, 未见肺气肿、肺钙化、晕轮征、新月征、支气管扩张、瘢痕病变, 未见肋骨、椎体骨等临近骨质破坏。

2.4 病原学结果与胸部CT的关系

9例患儿真菌感染8例, 其中明确分离出曲霉菌属6例, 包括单纯曲霉菌感染3例, 胸部CT主要

表现为双肺散发大小不等结节(图1A、C); 曲霉菌混合感染3例, 1例混合大肠杆菌、肺炎克雷伯杆菌感染, 1例混合肺炎链球菌、巨细胞病毒、支原体感染, 1例混合支原体感染, 均表现为结节合并团块影(图1B、D、E), 团块均位于右肺, 增强扫描证实为脓肿(图1H、J), 病灶内空洞2例(图1J~K), 单纯混合支原体感染患儿出现肺间质改变(图1L)。8例真菌感染中2例经反复升级抗生素治疗无效, 而加用抗真菌药物后明显好转, 结合GM试验阳性, 且与胸部CT结果一致, 表现为双肺散发大小不等结节, 临床诊断为真菌感染。未明确病原体1例, 团块与结节合并存在, 团块位于左上叶、舌叶(图1F)。9例患儿均未检出结核分枝杆菌感染。

2.5 诊断时间及结局情况

2015—2018年确诊4例(例1、6、7、8), 中位确诊日龄为182.5(范围: 123.0~545.0) d; 2019—2022年确诊5例(例2、3、4、5、9), 根据胸部CT影像辅助诊断, 中位确诊日龄为46(范围: 24~64) d。9例患儿, 2例失访; 4例在1岁左右完成移植治疗, 随访情况可; 3例未移植患儿, 2例在放弃治疗不久后死亡, 1例在1岁1个月死于严重感染。

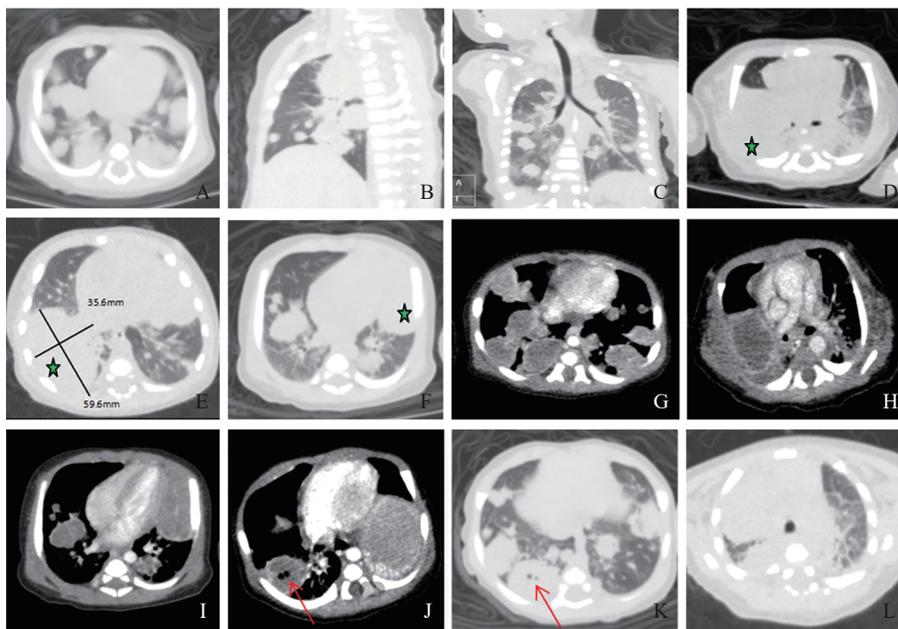


图1 CGD 新生儿期 CT 影像学特征 图A~C分别对应横切面、纵切面及冠状面，肺内多发、散在大小不等结节，边缘尚规则，随机分布于左、右肺及上、中、下叶，均累及胸膜，未见胸膜增厚，未见单个结节。图D~F示肺内团块，最大为56.9 mm × 35.6 mm (E星号处)，与结节合并存在；曲霉菌混合感染，团块位于右肺 (D、E星号处)；病原体不明，团块位于左上叶、舌叶 (F星号处)。图G~J示肺内结节及团块增强表现，表现为不均匀或环形强化，中心密度低，边缘强化明显，部分可见多发条状及分割样强化影，病灶内可见气液平面，形成空洞，明确为脓肿 (J箭头处)。图K示平扫下肺内空洞 (K箭头处)。图L示曲霉菌单纯混合支原体感染肺内间质改变。

3 讨论

新生儿期起病的CGD患儿多为CYBB基因突变引起的XR-CGD，与AR-CGD患儿相比，具有病情重、死亡年龄早及病死率高的特征^[1-2, 5]，临床可反复出现严重细菌或真菌感染威胁患儿生命，以及过度炎症性疾病严重影响患儿生长发育及生活质量，本研究中9例患儿均为CYBB基因突变，截至2023年12月，3例已经死亡，因此寻找早期诊断线索明确诊断、早期干预至关重要。

既往研究显示CGD最常累及部位是肺部^[1-2, 5]，本研究中，8例患儿首发症状为呼吸道症状，经胸部X线检查后发现局灶性、大片实变及可疑结节影，完善胸部CT提示9例患儿除实变等感染非特异性改变外，均可见结节影，边界尚规则，散在分布于两侧肺部、大小不等，其中4例并发团块影，部分病灶内可见空洞，增强CT显示不均匀强化或环形强化，提示肺肉芽肿或内部脓肿形成可能^[10]，根据CT影像特征，临床首先考虑真菌感染，并高度警惕侵袭性曲霉菌，最终，本研究诊断真菌感染8例，遗憾的是，病程中常规培养均未能检测出相关致病菌，直至2019年后mNGS的临

床运用，5例患儿均检出曲霉菌，最终确诊为CGD，这与既往研究结果^[11-14]相符。另本研究4例有团块影患儿中3例存在曲霉菌混合感染。上述发现提示，当新生儿胸部CT显示双肺散在结节和/或团块时，应高度怀疑CGD及曲霉菌感染，特别是发现团块影时，需考虑曲霉菌混合细菌等其他病原体感染可能，而非一定是金黄色葡萄球菌或沙雷氏菌属感染^[15]，这是在既往新生儿研究中极少报道的^[16]。

本研究中观察到新生儿存在一些区别于儿童及成人侵袭性真菌感染胸部CT特征的独特表现^[3-4, 12]。首先，本研究未发现晕轮征和新月征，晕轮征通常是由菌丝侵蚀血管导致肺泡出血所致，多见于中性粒细胞减少症和慢性类固醇使用后的免疫抑制感染^[17]；而新月征则被认为是宿主中性粒细胞恢复后的治疗反应，因此并非新生儿CGD的主要特征。其次，本研究中仅有1例纵隔淋巴结肿大及间质改变，且未见胸膜增厚、邻近骨组织破坏、支气管扩张、肺气肿、瘢痕及树芽征，这些差异主要和发病年龄、感染病原体及治疗时间不同等有关，虽然卡介苗接种在中国属于计划免疫，但因为新生儿处于患病初期，而结核分枝杆

菌生长缓慢，所以国内几乎没有新生儿检出分枝杆菌的报道，而淋巴结肿大、胸壁或临近骨质破坏正是卡介苗或分枝杆菌感染常见的胸部CT表现^[18-19]。此外，基因突变类型的差异，也导致了肺部病变的不同，研究表明，CYBA基因变异者更易发生局部卡介苗感染，NCF1基因变异者分枝杆菌感染概率更高^[18]，而这些突变类型在新生儿当中并不常见。

欧洲免疫缺陷协会早在2019年就明确阐述了CGD检查适应证^[6]，但并不完全适用于新生儿，2019年前由于本中心医师对CGD认识尚不足且受限于检测条件，导致诊断延误。鉴于新生儿CGD临床症状缺乏特异性，本中心的诊治经验是，一旦感染新生儿胸部X线或胸部CT提示多发、散在结节和/或团块改变，或者病原学检出曲霉菌或混合感染，应立即完善CGD相关确诊试验，而在病原学诊断方面建议首选mNGS技术，利用此方法可大幅提升CGD诊断效率及改善预后，本研究中早期诊断4例患儿，均在1岁左右完成了移植治疗，且预后良好。综上所述，胸部CT表现可作为新生儿CGD的早期诊断线索，对避免严重并发症、提高生存率具有重要意义，值得临床推广。

作者贡献声明：疏恒负责研究设计、病例收集分析及文章撰写；王丽丽、叶同生、林先红、毕少华、赵育弘参与研究病例的分析、随访；汪平生负责CT影像内容指导及修改；戴立英负责全文指导及修改。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Chiu TL, Leung D, Chan KW, et al. Phenomic analysis of chronic granulomatous disease reveals more severe integumentary infections in X-linked compared with autosomal recessive chronic granulomatous disease[J]. *Front Immunol*, 2022, 12: 803763. PMID: 35140711. PMCID: PMC8818666. DOI: 10.3389/fimmu.2021.803763.
- [2] Wu J, Wang WF, Zhang YD, et al. Clinical features and genetic analysis of 48 patients with chronic granulomatous disease in a single center study from Shanghai, China (2005-2015): new studies and a literature review[J]. *J Immunol Res*, 2017, 2017: 8745254. PMID: 28251166. PMCID: PMC5303869. DOI: 10.1155/2017/8745254.
- [3] Godoy MC, Vos PM, Cooperberg PL, et al. Chest radiographic and CT manifestations of chronic granulomatous disease in adults[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2008, 191(5): 1570-1575. PMID: 18941103. DOI: 10.2214/AJR.07.3482.
- [4] Bondioni MP, Lougaris V, Di Gaetano G, et al. Early identification of lung fungal infections in chronic granulomatous disease (CGD) using multidetector computer tomography[J]. *J Clin Immunol*, 2017, 37(1): 36-41. PMID: 27766541. DOI: 10.1007/s10875-016-0342-x.
- [5] Justiz-Vaillant AA, Williams-Persad AF, Arozarena-Fundora R, et al. Chronic granulomatous disease (CGD): commonly associated pathogens, diagnosis and treatment[J]. *Microorganisms*, 2023, 11(9): 2233. PMID: 37764077. PMCID: PMC10534792. DOI: 10.3390/microorganisms11092233.
- [6] Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry working definitions for the clinical diagnosis of inborn errors of immunity[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(6): 1763-1770. PMID: 30776527. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.02.004.
- [7] Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner society: glossary of terms for thoracic imaging[J]. *Radiology*, 2008, 246(3): 697-722. PMID: 18195376. DOI: 10.1148/radiol.2462070712.
- [8] Douglas AP, Smibert OC, Bajel A, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive aspergillosis, 2021 [J]. *Intern Med J*, 2021, 51 Suppl 7: 143-176. PMID: 34937136. DOI: 10.1111/imj.15591.
- [9] Husain S, Camargo JF. Invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice[J]. *Clin Transplant*, 2019, 33(9): e13544. PMID: 30900296. DOI: 10.1111/ctr.13544.
- [10] Yoo YJ, Sun JS, Lee JH, et al. Atypical presentation of chronic granulomatous disease in a neonate with a pulmonary granuloma mimicking a tumor: a case report[J]. *Taehan Yongsang Uihakhoe Chi*, 2020, 81(4): 990-995. PMID: 36238165. PMCID: PMC9432210. DOI: 10.3348/jksr.2020.81.4.990.
- [11] Yao Q, Zhou QH, Shen QL, et al. Imaging findings of pulmonary manifestations of chronic granulomatous disease in a large single center from Shanghai, China (1999-2018) [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 19349. PMID: 33168948. PMCID: PMC7652842. DOI: 10.1038/s41598-020-76408-4.
- [12] Jana M, Sinha P, Garg P, et al. Imaging findings in chronic granulomatous disease (CGD)[J]. *Indian J Pediatr*, 2024, 91(3): 242-247. PMID: 36454508. DOI: 10.1007/s12098-022-04350-6.
- [13] 沈艳华, 靳绯, 吴海兰, 等. 新生儿慢性肉芽肿病11例临床表现及基因特征分析[J]. *中华新生儿科杂志(中英文)*, 2023, 38(10): 621-625. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2023.10.009.
- [14] 黄丽莲, 陈洁琳, 李英乔, 等. 新生儿期起病慢性肉芽肿病临床与基因分析[J]. *临床儿科杂志*, 2023, 41(6): 464-469. DOI: 10.12372/jcp.2023.22e0232.
- [15] Miladinovic M, Wittekindt B, Fischer S, et al. Case report: symptomatic chronic granulomatous disease in the newborn[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 663883. PMID: 33854515. PMCID:

- PMC8039294. DOI: 10.3389/fimmu.2021.663883.
- [16] 刘辉, 李惠民, 刘金荣, 等. 慢性肉芽肿病临床及早期诊断分析[J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(9): 777-781. PMID: 34645219. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210426-00348.
- [17] Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(3): 373-379. PMID: 17205443. DOI: 10.1086/509917.
- [18] Abd Elaziz D, El Hawary R, Meshaal S, et al. Chronic granulomatous disease: a cohort of 173 patients-10-years single center experience from Egypt[J]. J Clin Immunol, 2023, 43(8): 1799-1811. PMID: 37433991. PMCID: PMC10661789. DOI: 10.1007/s10875-023-01541-4.
- [19] Yao Q, Zhou QH, Shen QL, et al. Imaging characteristics of pulmonary BCG/TB infection in patients with chronic granulomatous disease[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 11765. PMID: 35817807. PMCID: PMC9273607. DOI: 10.1038/s41598-022-16021-9.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)