

无汗/少汗性外胚层发育不良 4 例报告

陈梅¹ 贾琴² 封志纯¹

(1. 北京军区总医院附属八一儿童医院内科, 北京 100700; 2. 北京军区司令部门诊部, 北京 100700)

[中图分类号] R729 [文献标识码] E [文章编号] 1008-8830(2011)02-0168-02

例 1: 男, 10 个月, 因间断发热 9 月余伴咳嗽 2 周入院。系第 2 胎第 2 产, 足月顺产。生后即发现全身松软, 肌张力低下。新生儿期后出现间断发热, 体温波动在正常至 38℃ 之间, 进入夏季后发热更明显, 最高可至 39℃, 可通过物理降温或自行降至正常, 口服退热药基本不出汗。其兄体健。父母体健, 非近亲婚配, 母亲平素亦出汗少, 体查可见前额窄, 皮肤发亮, 通贯掌, 智力无异常。否认家族遗传病史。入院前 2 周患儿出现咳嗽。查体: T 37.5℃, 体重 8 kg, 身高 70 cm, 头围 42 cm。皮肤白皙, 毳毛少。面容与母亲相似, 无鞍鼻及厚唇等特殊面容, 毛发稀疏, 尚未出牙。双肺呼吸音粗, 可闻及中等量痰鸣音。神经系统检查: 逗其能笑, 但很少笑出声, 能发单音。视物跟踪好, 双耳对声音定向反应可。抬头不稳, 能翻身, 不能稳坐。俯卧位双臂支撑欠佳, 不会双手支撑及爬行, 不能完成卧位与坐位间的转移动作。双下肢随意运动少, 扶站时负重差。双手抓握可。全身肌张力低下, 双上肢肌力 IV 级, 腰背肌及双下肢肌力 III 级。膝腱反射及跟腱反射减弱。双手及双足痛觉刺激后无回缩反应。入院后给予抗感染及对症化痰处理, 患儿肺部症状与体征好转, 但仍间断发热。血常规提示正常, 血、痰培养均阴性, 甲状腺功能正常, 血、尿代谢病筛查结果无异常。头颅 MRI 示脑沟加深, 余无异常。染色体检查无异常。皮肤活检(图 1): 皮肤附属器明显减少, 表皮角化过度, 真皮纤维增生, 汗腺稀少萎缩, 毛囊缺乏。诊断: 1、无汗/少汗性外胚层发育不良 (anhidrotic/hypohidrotic ectodermal dysplasia, EDA) 合并无痛症; 2、肺炎; 3、生长发育迟缓。给予适当神经康复干预, 并合理利用外界条件, 改善生活环境, 必要时物理降温。患儿 1 岁半时随访仍有间断发热, 但热峰较前下降, 最高至 38.2℃, 哭闹明显时可有鼻尖及腋窝皮肤少许出汗。已出乳牙 8 颗, 可扶站

但走路不稳。

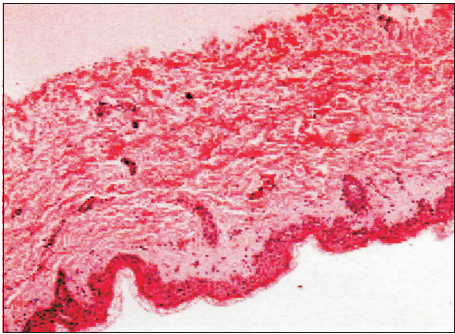


图 1 背部皮肤组织活检(苏木精-伊红染色, ×40) 可见皮肤附属器明显减少, 表皮角化过度, 真皮纤维增生, 汗腺稀少萎缩, 毛囊缺乏。

例 2: 女, 8 个月, 因间断发热 6 月余入院。生后 1 个月开始间断发热, 体温波动在正常至 38.5℃ 之间, 口服退热药基本不出汗。曾行血培养及病毒、支原体等病原检查均阴性。其母有皮肤光滑, 出汗少的情况, 但无特殊面容, 智力无异常。父母非近亲结婚, 否认家族性遗传病史。入院时查体: 精神反应可, 毛发稀少, 皮肤光滑白皙, 尚未出牙, 面容无特殊, 心肺腹无阳性体征。生长发育落后, 抬头不稳, 不会翻身及独坐。皮肤活检诊断为 EDA。

例 3: 女, 7 个月, 因间断发热 2 月余入院。出生时无明显异常。入院前 2 个月出现间断发热, 体温波动在正常与 38℃ 之间, 口服退热药基本不出汗。母亲面容可见前额窄, 皮肤发亮。怀孕前 3 个月时有 1 次严重的一氧化碳中毒病史。父母非近亲结婚。无家族史。查体: 毛发稀少, 眉毛缺如, 尚未出牙。心肺腹检查无异常。运动发育落后。皮肤活检诊断为 EDA, 适当神经康复干预后出院。

例 4: 男, 1 岁 7 个月, 因发现毛发稀少伴出汗少

半年余入院。生长发育接近正常,抬头、翻身、坐爬及走路时间均较正常儿童无明显差异。其兄健康。母亲毛发稍稀疏,眉毛浅淡。父母非近亲结婚,无明确家族遗传病史。查体:毛发几无,头部仅有少许细小毳毛,眉毛缺如,鞍鼻,厚唇,牙齿稀疏细小,心肺及腹部检查无异常。皮肤活检诊断为EDA。

讨论:EDA发病率为1/10000~1/100000,系外胚层的发育异常,累及多器官系统的综合征,临床主要表现为皮肤及附属结构,如牙、眼、指趾甲的症状,可合并中枢神经系统表现如智力低下或癫痫^[1]。诊断主要依靠临床表现及皮肤活检。皮肤活检提示表皮角化过度及真皮内缺乏皮肤附件^[2]。主要表现为无汗或出汗少、毛发稀疏、牙齿细小、少齿甚至缺齿,半数患儿有指、趾甲缺陷或发育不良,有些颜面有特殊面容^[3]。因患儿少汗或无汗,容易发热、中暑,婴幼儿期可发生热性惊厥。

通常认为,EDA的遗传方式为X连锁的隐性遗传,患者的系谱中多为男性发病,常有家族发病,女性是携带者,表型一般正常或轻度异常。但Clarke等^[4]报道了美国肯塔基州一个近亲婚配的家庭男女同时患病,系谱分析符合常染色体隐性遗传;而且还有若干甚至常染色体显性遗传EDA病例报道^[5],使得本病的遗传方式出现了争论。本组报道的病例1和4,其母亲轻微表型,患儿系男性发病,病例1合并无痛症,似符合X性连锁隐性遗传,但两病例的兄长均体健,这可能是X染色体上非等位基因遗传异质性的缘故。病例2、3系女性发病,母亲表型轻微,无明确家族史,又提示符合常染色体隐性遗传。也有人认为可能是女性杂合子含有正常等位基因的一条X染色体优先失活,或者一条X染色体与其他常染色体之间发生了平衡易位,导致正常等位基因断裂成无功能的基因副本所致^[6]。有学者根据遗传方式将其分为4型,I型:性隐性遗传男子型(54.4%),症状典型;II型:性隐性遗传女子型(20.2%),为基因携带,只有部分症状;III型:常染色体隐性遗传(7.9%),常并智力低下,父母为近亲婚配;IV型:常染色体显性遗传(10.2%),类似少汗型,两性均可患病,常合并指(趾)畸形。尚有未分类者(7.2%)为非遗传型,可能与染色体畸变、病毒感染、局部因素和体内激素(如甲状旁腺素水平低下)等影响有关^[7]。

该病的治疗以对症处理为主,无有效治疗手段。有人根据胎儿期即有的特殊面容表现,建议宫内超声提前诊断干预,或宫内行皮肤活检提前诊断^[8],但并非所有患儿均有特殊面容,而且宫内皮肤活检

存在风险,可操作性有限。近些年,国内外对EDA致病基因的定位以及基因产物有了较明确的认识,有望最终揭示本病的分子机制,以便实现对其基因诊断及治疗。目前已知的EDA基因定位至少有4种:1)常染色体显性,由2q11~13的外胚层发育不良受体基因(GeneID10913)突变引起;2)常染色体隐性,由GeneID10913和1q42.3~43与程序性细胞死亡相关基因(GeneID128178)变异引起;3)X连锁隐性,由Xq12~13.1的GeneID1896变异引起;4)X连锁隐性伴免疫缺陷,基因突变定位于17q11.2的GeneID51701。

既往认为,EDA需与先天性无痛症鉴别。先天性无痛症为遗传性感觉和自律神经障碍,因患者先天没有痛觉,无法对痛觉作出正常反应以避免危险,容易发生严重自残,该病亦可合并无汗,并出现反复高热,但皮肤和末梢神经活检示皮肤组织结构正常,汗腺形态无异常,周围神经无髓鞘及细小髓鞘纤维丢失。但近年研究认为先天性无痛症主要因外胚层发育不全导致,分为5种类型,无痛症患者许多家族成员5号染色体上的FAM134B基因发生了变异,从而抑制FAM134B的基因表达,导致脊髓背根节神经元凋亡,阻碍人们对疼痛的感知^[9]。先天性无痛症是否亦系外胚层发育不良疾病的一种类型还需进一步的基因研究明确。

[参 考 文 献]

[1] 常青,孔祥东,史惠蓉,郭红军,张颖莹. X-连锁无汗性外胚层发育不良家系1例产前诊断[J]. 郑州大学学报(医学版), 2008, 43(1): 21-23.

[2] 雷科,何祥. 少汗型外胚层发育不良症相关基因及其蛋白[J]. 国际口腔医学杂志, 2009, 36(1): 120-122.

[3] 王福喜,张学军,杨森,张学奇,张安平,朱一元. 无汗性外胚层发育不全遗传类型及临床特点分析[J]. 中华皮肤科杂志, 2001, 34(2): 116-118.

[4] Clarke A. Hypohidrotic ectodermal dysplasia[J]. J Med Genet, 1987, 24(11): 659-663.

[5] Sitton JE, Reimund EL. Extramedullary hematopoiesis of the cranial dura and anhidrotic ectodermal dysplasia[J]. Neuropediatrics, 1992, 23(3): 108-110.

[6] 张安平,朱文元,张学军. 无汗/少汗性外胚层发育不良分子遗传学研究[J]. 国外医学遗传学分册, 2000, 23(6): 327-330.

[7] 雷科,车团结,王锦明,邓旋,张琳,何祥一. 少汗型外胚层发育不良症eda-A1基因突变分析及其真核表达载体的构建[J]. 华西口腔医学杂志, 2009, 27(6): 610-613.

[8] 朱小红,李明. 少汗型外胚层发育不良1例[J]. 临床皮肤科杂志, 2006, 35(11): 752.

[9] 沈红霞,周剑峰,柴建农,李晓忠. 先天性无痛症(附1例报告及文献复习)[J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(3): 197-198.

(本文编辑:王庆红)