

婴儿原发性严重联合免疫缺陷病 并发结核性指骨炎 1 例

魏红玲 鲁珊 刘慧强

(北京大学第三医院儿科, 北京 100191)

[中图分类号] R725.9;R529.9 [文献标识码] E [文章编号] 1008-8830(2012)12-0995-02

患儿,男,5 个月,因发热、咳嗽 1 月余入院。患儿于 1 月余前出现咳嗽,伴发热,体温最高 39℃,就诊于多家医院,先后给予阿莫西林/克拉维酸钾、头孢曲松钠、头孢呋辛钠、美罗培南、万古霉素、阿奇霉素等抗生素静脉滴注治疗及输注丙种球蛋白(IVIG),病情无好转。发病以来精神、食欲差,大便呈稀糊状,小便正常。否认结核病接触史。既往多次患鹅口疮。足月顺产,生后常规接种卡介苗,3 个月后可出现卡疤。否认遗传病家族史。

体格检查:T 38.5℃,R 32 次/min,P 126 次/min,BP 80/46 mm Hg,体重 8 kg。发育正常,神志清楚,精神差。全身皮肤苍白,无黄染,左上臂卡疤处可见 1 个直径约 1 cm,深度约 2 mm 溃疡,肛周可见红色皮疹,无脱皮,双手指、足趾端无脱皮。全身浅表淋巴结未触及。前囟平软,双侧瞳孔等大等圆,直径 3 mm,对光反射灵敏,双眼球结膜无充血,口唇苍白,无青紫,咽充血,无疱疹,双侧扁桃体无肿大,无杨梅舌,口腔可见白色乳凝块样物,不易拭去。无三凹征,双肺呼吸音粗,未闻及干湿罗音,心率 126 次/min,律齐,心音有力,未闻及杂音。腹软,肝肋下 3 cm,质软,边缘锐利,脾肋下 4 cm。右手无名指近端指间关节肿胀,表面不红,无皮温升高,其他关节未见异常(图 1)。四肢肌力、肌张力未见异常,双侧膝腱反射、跟腱反射对称引出,克氏征、布氏征、巴氏征阴性。

实验室检查:血常规 WBC 14.23 × 10⁹/L,N 0.725,L 0.194,淋巴细胞绝对值 2.77 × 10⁹/L,Hb 86 g/L,PLT 457 × 10⁹/L,校正血沉 18 mm/h,C 反应蛋白 >160 mg/L,ALT 50 U/L,白蛋白 27.3 g/L,降钙素原 4.02 ng/mL,铁蛋白 695.4 ng/mL,腺病毒 IgM 抗体阳性,痰培养、大便培养均为白色假丝酵母菌。IgG 9.27 g/L(院外应用 IVIG 后),IgA <0.06 g/L,IgM 0.17 g/L,IgE 0.11 g/L。血 T、B 淋巴细胞亚群示 T 细胞总数(CD3)6.8%,辅助 T 细胞(CD4)

0.2%,抑制性 T 细胞(CD8)5.8%,CD4/CD8 为 0,B 细胞 68.6%,自然杀伤(NK)细胞未见异常。血培养、抗链“O”、肥达、外斐试验、网织红细胞、类风湿因子、总胆红素、直接胆红素、总蛋白、肾功能、电解质、心肌酶谱、凝血功能、抗核抗体、尿、便常规未见异常,结核抗体、结核杆菌 DNA、曲霉菌、巨细胞病毒(CMV)、EB 病毒、HIV、肝炎病毒、肺炎支原体、衣原体、梅毒螺旋体检测均为阴性。胸片示左下肺及右肺可见片状模糊影,胸腺较小。胸部 CT 平扫示两肺可见条片状影,纹理呈网状影,纵隔未见肿大淋巴结,胸腺较小。X 片示右手无名指近端指骨呈膨胀性改变,小指中节指骨增粗,可见大小不等低密度影及骨膜反应,周围软组织肿胀(图 2)。关节超声示右手无名指掌侧近端指间关节少量积液,液深约 0.25 cm,腱鞘未见明显增厚。腹部超声提示肝脾多发感染灶,肝门及肠系膜根部淋巴结感染。心电图为窦性心动过速。超声心动图、脑干听觉诱发电位未见异常。PPD 试验阴性。

入院后请小儿免疫专家、结核科专家和小儿放射科专家联合会诊,诊断为原发性严重联合免疫缺陷病(severe combined immunodeficiency, SCID)、支气管肺炎、腺病毒感染、深部真菌感染、鹅口疮、结核性指骨炎、中度贫血、肝损害。给予静脉滴注氟康唑抗真菌、葡醛内酯保肝治疗,口服抗结核药物异烟肼、利福平、乙胺丁醇及吡嗪酰胺,复方新诺明预防肺孢子虫感染,IVIG 及胸腺肽支持治疗,患儿病情无好转,自动出院,于外地儿童专科医院进一步检查治疗。出院后电话随访患儿家长:患儿及其母亲基因检测结果支持 X 连锁原发性严重联合免疫缺陷病,由于患儿感染较重,不适合造血干细胞移植,继续口服抗结核等药物,并间断皮下注射胸腺肽治疗,患儿仍有低热,贫血加重,全身情况逐渐衰弱。

[收稿日期]2012-05-13;[修回日期]2012-07-05
[作者简介]魏红玲,女,硕士,住院医师。

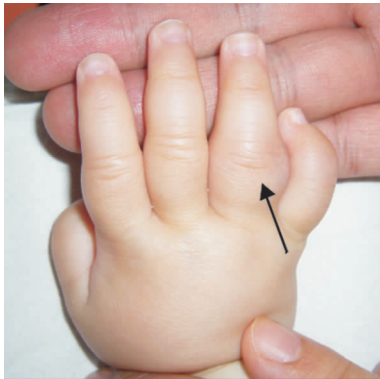


图1 患儿右手外观 患儿右手无名指近端指间关节肿胀(箭头所示),表面无充血,无皮温升高,活动不受限。

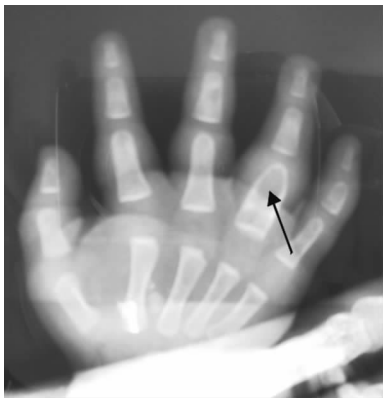


图2 患儿右手X线表现 X片示右手无名指近端指骨呈膨胀性改变(箭头所示),小指中节指骨增粗,可见大小不等低密度影及骨膜反应,周围软组织肿胀,呈“骨气臃”表现。

讨论:SCID 是遗传所致原发性免疫缺陷病(primary immunodeficiency disorder, PID)中最严重的类型之一,发病率约1/10万~2/10万,遗传方式主要包括X连锁、常染色体隐性遗传以及少见的自然突变3种,其中X连锁在SCID最常见(50%)^[1-2]。SCID的早期临床表现不典型,发病时间多为生后2~6个月,以结核杆菌、条件致病菌、真菌感染为主要特点。结核性指骨炎为少见的肺外结核感染。

患儿生后6个月内发病,表现为肺、消化道、肝、脾、肠系膜淋巴结、骨关节等多个部位严重感染,病原包括病毒、真菌及结核杆菌,外周血淋巴细胞绝对值 $<3.0\times10^9/L$,T、B淋巴细胞亚群CD3为6.8%($<20\%$),结合患儿基因检测结果,明确诊断为X连锁SCID。患儿右手无名指近端指间关节肿胀,关节超声为关节积液,X线表现为右手无名指近端指骨呈膨胀性改变,小指中节指骨增粗,可见大小不等低密度影及骨膜反应,呈“骨气臃”表现,支持结核性指骨炎^[3-4]。分析其病因,考虑可能与SCID患儿接种卡介苗有关。患儿PPD试验阴性与T细胞免疫功能缺陷有关。结核性指骨炎应与内生软骨瘤鉴

别,内生软骨瘤多无软组织肿胀,并且多为溶骨性破坏,无骨膜反应。还要与真菌或细菌感染导致的指骨骨髓炎鉴别,骨髓炎多见于远节指骨破坏,常伴有局部软组织红肿、发热,没有“骨气臃”现象^[4]。

SCID早期临床表现不典型,早期诊断困难,多表现为慢性腹泻、中耳炎及反复呼吸道感染等,机会性致病菌感染主要包括顽固性皮肤、黏膜念珠菌病、CMV、肺孢子虫以及结核感染等^[5]。此患儿以肺部感染为主要表现,迁延不愈,经多种抗生素治疗无效,并且同时存在难治性鹅口疮、腹泻、湿疹,以及卡疤处溃疡,痰培养及大便培养均为白色念珠菌,为致病力较弱的条件致病菌,与文献报道一致^[5],这些均为SCID诊断的临床线索。本例患儿为小婴儿,但胸部X线提示胸腺较小、发育不全,与文献报道一致^[5]。因此,重视小婴儿胸腺X线表现,有可能早期发现SCID。SCID患儿T淋巴细胞亚群多明显降低,表现为T淋巴细胞数目减少或缺如,外周血淋巴细胞计数减低。CD3 $<20\%$,2岁内淋巴细胞绝对值 $<3.0\times10^9/L$ 是诊断SCID的标准之一^[2]。本例患儿临床表现及相关检查符合SCID诊断标准。基因诊断是本病诊断的重要依据,本例患儿及其母亲基因检测结果支持SCID的诊断。

SCID患儿预后差,有些发达国家已将SCID基因检测列为新生儿出生后常规筛查项目,早诊断、早治疗是SCID治疗的关键。如发生感染后未控制,多数患儿1~2岁内死于各种严重感染并发症。SCID的根治办法是造血干细胞移植,主要包括骨髓、外周血及脐血干细胞,在严重感染发生之前进行造血干细胞移植成功率较高,多数患儿能够获得长期稳定的免疫重建^[6]。

[参 考 文 献]

- [1] Sponzilli I, Notarangelo LD. Severe combined immunodeficiency (SCID): from molecular basis to clinical management[J]. Acta Biomed, 2011, 82(1): 5-13.
- [2] 陈同辛,金莹莹. 原发性重症联合免疫缺陷病[J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(9): 621-623.
- [3] Ritz N, Connell TG, Tebruegge M, Johnstone BR, Curtis N. Tuberculous dactylitis-an easily missed diagnosis[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2011, 30(11): 1303-1310.
- [4] 刘斯润. 骨关节感染性疾病[M]//梁碧玲. 骨与关节疾病的放射诊断学. 北京:人民卫生出版社,2006:330-373.
- [5] 吕海涛,韩晓华,王佳,刘立云. 儿童严重联合免疫缺陷病4例临床分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2011, 26(3): 195-199.
- [6] Neven B, Leroy S, Decaluwe H, Le Deist F, Picard C, Moshous D, et al. Long-term outcome after hematopoietic stem cell transplantation of a single-center cohort of 90 patients with severe combined immunodeficiency[J]. Blood, 2009, 113(17): 4114-4124.

(本文编辑:邓芳明)