

文章编号:1673-5501(2007)06-0465-04

第7例 新生儿反复便血伴面色苍白

王 玺 陈同辛

1 病史摘要

患儿,男,2个月25 d。以反复便血伴面色苍白2个月为主诉入院。

患儿出生后第3天起反复出现大便带血丝,或排暗红色糊状便,每天1~4次,每次量不多,最多为6 mL左右。不伴呕吐和腹胀、腹泻,亦无发热、咳嗽和气急,无皮肤出血点和血尿等。于生后第10天来上海交通大学附属新华医院就诊,以“新生儿血小板减少、便血”收入院。入院后给予大剂量 IVIG 和甲泼尼龙治疗,并辅予头孢噻肟钠和美罗培南等抗感染,患儿 PLT 始终波动于 $(18 \sim 35) \times 10^9 \cdot L^{-1}$,仍伴间歇性呕血、便血、鼻衄和面色进行性苍白。住院期间患儿出现发热,体温波动于 $38 \sim 39.7^{\circ}C$,曾予盐酸万古霉素、甲硝唑和氟康唑等加强抗感染治疗,并给予西咪替丁、凝血酶、白蛋白,以及多次输注 RBC 及 PLT 等对症支持治疗。患儿发热1个月余体温降至正常,便血有所缓解,住院69 d后出院。

出院后第6天患儿再次出现呕吐,伴咖啡色样液体,门诊查血常规, $PLT 25 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。再次以“新生儿 PLT 减少”收入院。患儿出生史:为 G_2P_1 , G_1 于孕早期自然流产,孕38周行剖腹产(要求),出生体重3 885 g, Apgar 评分10分。母亲本次妊娠无并发症,否认用药史和射线、毒物、动物接触史。父母身体健康,非近亲婚配,否认家族中有类似疾病史和遗传性疾病史。患儿于生后2 d 接种乙肝疫苗和卡介苗,无明显不良反应。

入院查体: $T 36.9^{\circ}C$, $P 135 \cdot \text{min}^{-1}$, $R 35 \cdot \text{min}^{-1}$, $BP 11.7/4.9 \text{ kPa} (88/37 \text{ mmHg})$ 。体重3 720 g, 头围38 cm, 胸围37 cm。发育一般,营养不良,神志清楚,面色苍白,反应尚可。全身皮肤和黏膜无黄染,未见明显出血点,头面部有散在陈旧性红色斑丘疹,皮肤弹性略差。巩膜无黄染,结膜苍白。两肺听诊呼吸音略粗糙,未闻及明显啰音;心律齐,心音有力,心前区可闻及 II ~ VI 级收缩期杂音。腹无膨隆,腹软,肝右肋下3.5 cm、质软,脾未触及;叩诊呈鼓音;听诊肠鸣音存在,为 $5 \sim 6 \cdot \text{min}^{-1}$ 。外生殖器未见异常。脊柱和四肢活动正常,肌张力可。神经系统检查未见异常。

血常规: $WBC(9.2 \sim 21.5) \times 10^9 \cdot L^{-1}$, $N 0.40 \sim 0.56$,

$PLT(18 \sim 62) \times 10^9 \cdot L^{-1}$, $Hb 68 \sim 155 \text{ g} \cdot L^{-1}$, $Ret 1.6\%$, $CRP 160 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ 。大便隐血实验(+),高倍镜下 $RBC 1 \sim 3$, WBC 满视野。

病毒检测:抗 HIV 抗体、抗 HCV 抗体和 RPR 均为阴性;抗巨细胞病毒(CMV)-IgG 阳性、IgM 阴性;抗风疹病毒 IgG 阳性、IgM 阴性;抗 TOXO-IgG、IgM 均阴性。两对半检测:HBsAg 和 HbeAg 阴性,抗 HBs、抗 Hbe 和抗 HBc 均阳性。大便轮状病毒检测阳性。

免疫学检测:血清免疫球蛋白: $IgG 8.46 \text{ g} \cdot L^{-1}$ (正常值 $3.0 \sim 10.0 \text{ g} \cdot L^{-1}$), $IgA 0.61 \text{ g} \cdot L^{-1}$ (正常值 $0.03 \sim 0.83 \text{ g} \cdot L^{-1}$), $IgM 0.30 \text{ g} \cdot L^{-1}$ (正常值 $0.15 \sim 1.09 \text{ g} \cdot L^{-1}$) 和 $IgE 1 370 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。淋巴细胞表面标记检测: $CD3 57.5\%$, $CD4 49.9\%$, $CD8 5.58\%$, $CD19 12.72\%$ 及 $CD16/56 25.48\%$ 。Coombs 实验阴性。抗血 PLT 抗体检测: $PAIgG 1 923 \text{ ng}$, $PAIgA 312 \text{ ng}$, $PAIgM 198 \text{ ng}$ 。

肝功能检测:白蛋白 $31.8 \text{ g} \cdot L^{-1}$,其余均正常。血清铁蛋白 $1 363.7 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ (正常值 $7 \sim 140 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$), DIC 检测:凝血酶原时间 13 s,活化部分凝血活酶时间 48.4 s,纤维蛋白原 $9.03 \text{ g} \cdot L^{-1}$ 、 $D-D$ 二聚体 $2.5 \text{ ng} \cdot L^{-1}$ 。水电解质检测: $Na^+ 133.5 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$, $K^+ 4.75 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$, $Cl^- 101.0 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$, $Ca^{2+} 2.54 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$, $P^{3+} 1.05 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$, $Mg^{2+} 0.8 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ 。

骨髓形态学检查:第1次:骨髓以粒系增生明显伴嗜酸性细胞多见,红系增生减低(图1)。

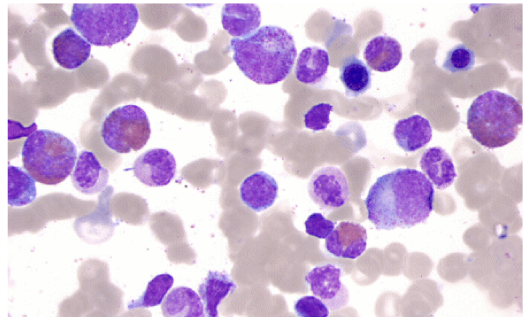


图1 患儿第1次骨髓形态学检查

第2次:骨髓增生以粒系增生为主,红系、巨核系增生减低,未见异常细胞。骨髓干细胞培养:集落 104 个,大丛 46 个,小丛 23 个(图 2)。

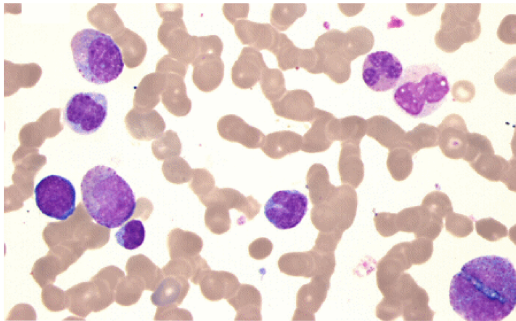


图2 患儿第2次骨髓形态学检查

影像学检查:头颅 B 超示室管膜下囊肿。腹部 B 超示肝、脾未见明显占位。胸腹部 MRI 平扫示右下肺感染,肝、脾肿大。

2 讨论

第二军医大学附属长海医院 患儿病史特点为:①2 个多月男性婴儿,出生时情况好,Apgar 评分为 10 分;②因反复便血伴面色苍白 2 个多月入院;③起病急,发病早,新生儿期就发病,生后 3 d 便血伴有间歇性呕血;④曾用 IVIG 及甲泼尼龙疗效不佳,感染难以控制;⑤入院体检:体重 3 720 g,比出生时下降,营养不良,面色苍白,头面部有陈旧性红色斑丘疹,两肺呼吸音对称,略粗糙,啰音未闻及。结合实验室检查,考虑诊断:①出血性贫血;②肺炎、败血症;③营养不良;④PLT 减少原因待查。患儿是新生儿期发病,考虑 PLT 减少的原因有两个方面:一是新生儿免疫性 PLT 减少症;二是先天性或是遗传性 PLT 减少症。

新生儿免疫性 PLT 减少症,其特点主要是在母亲和胎儿体内都存在 PLT 抗原特异性抗体,如果抗体破坏了胎儿的 PLT,就能引起新生儿同种异体 PLT 减少症;如果胎儿和母体两者都被破坏,则引起被动性的 PLT 减少症。导致前者的原因是母体和胎儿之间 PLT 血型不合;导致后者的原因主要是母体患有特发性血小板减少性紫癜(IITP)或系统性红斑狼疮(SLE),故在妊娠期会有 PLT 减少,血清或 PLT 上与 PLT 相关 IgG 抗体增加。这类新生儿免疫性 PLT 减少症给予 IVIG 和糖皮质激素治疗是有效的,而且病情可自行性缓解,随着来自母体的抗体逐渐减少和消失可以自愈。该患儿在治疗过程中 PLT 水平有所恢复,但后来又出现下降,并且有所反复,与上述疾病的特点不符;同时病例中也没有提及患儿母亲患 IITP 或 SLE,所以与这类疾病不符。

先天性或遗传性 PLT 减少症,考虑维-奥综合征(Wiskott-Aldrich syndrome, WAS),即湿疹和 PLT 减少伴免

疫缺陷综合征。该病是 X 连锁遗传性疾病,由女性携带,男性发病。其临床特点是男性婴儿出现反复感染、湿疹和 PLT 减少,血清 IgA 和 IgE 可升高,IgM 降低,PLT 体积变小对于该疾病有诊断价值。WAS 患儿在新生儿或婴儿期就可出现这些症状,并且应用 IVIG 及糖皮质激素不能提高 PLT 水平,预后不佳,该患儿比较符合这些特点。需要进一步检查 PLT 体积、T 细胞 CD43,WAS 患儿 T 细胞 CD43 可有异常。此外,WAS 患儿的骨髓像巨核细胞应该是正常或增生,也可产生 PLT,只是由于 PLT 自身缺陷,导致 PLT 容易被破坏,引起 PLT 减少,但该患儿骨髓像巨核系增生是减低的,考虑可能与严重感染有关。

上海交通大学附属儿童医院 PLT 减少症如果采用经典的治疗方法效果不好,要考虑其他种类的疾病。对该患儿而言:第一,诊断免疫性 PLT 减少症证据不足。第二,是否病毒感染导致巨核单核系的增生不良或不典型的再生障碍性贫血?患儿做了 2 次骨髓穿刺,粒系均是增生的,外周血 WBC 计数也都在 $1 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 以上,集落和大丛都是正常的,红系增生稍低,巨核系增生稍差,结合病史特点,诊断再生障碍性贫血的依据亦不足。第三,病毒感染引起的先天性巨核细胞单系的集落增生不良。虽然实验室检查有病毒阳性,但结合病史分析,病毒感染导致的单纯巨核系下降可能性不大,而且不应该有反复感染的表现。免疫学检查提示 IgG、IgA 和 IgM 正常,IgE 升高,并且 PLT 相关抗体阳性,这些特点均符合 WAS。如果该病例最终诊断 WAS,PLT 减少症若治疗效果不好,应考虑是否有先天性遗传性免疫缺陷病的可能。

同济大学附属同济医院 体检发现患儿有心脏杂音,考虑可能是贫血引起,可以做心脏彩超明确是否患有先天性心脏病。需要补充的是 CMV 感染和风疹病毒感染临床表现很复杂,可造成死胎。病毒感染的早期症状表现为多系统损害,包括造血系统、免疫系统都可以损害,但该患儿无其他系统损害的表现,所以不考虑。对于患儿的治疗,首先应该纠正贫血,补充铁剂,输注 RBC、PLT 或其他的新鲜血制品;第二,要积极控制感染;第三,明确病因后针对病因进行治疗。如果是免疫性 PLT 减少症,需用免疫抑制剂治疗;如果是先天性巨核细胞增生不良,可以用糖皮质激素及输注 PLT 等治疗。该患儿比较符合 WAS 的诊断,骨髓移植和脐血干细胞移植是目前最好的治疗方法。

复旦大学附属儿科医院 同意 WAS 的诊断,鉴别诊断还应考虑如下疾病:遗传性血友病性 PLT 减少症(该病 PLT 相关抗体为阳性)和新生儿溶血症伴 PLT 减少,该患儿发病就表现为 PLT 减少,从而导致出血及贫血,并没有贫血进行性加重和黄疸加深的表现,而且网织红细胞也不高。药物引起的 PLT 减少症,在病史中没有提供患儿及其母亲的用药史。此外,不能排除感染导致的 PLT 减少症,患儿生后有发热,持续 1 个多月,血像和 CRP 明显升高。

上海交通大学附属仁济医院 鉴别诊断需考虑以下几点:①风湿性疾病如新生儿狼疮病,是特殊的自身免疫相关性疾病,是患儿对母亲自身抗体产生抗抗体和母亲自身抗体免疫损伤作用的双重结果,可通过检测母亲和患儿的自身抗体和患儿是否有面部畸形来排除。②IIP,患儿PLT持续下降,PLT相关抗体升高,可以通过检测母亲的PLT抗体来鉴别。③感染导致PLT减少的机制比较复杂,感染抑制骨髓;也可能产生了抗PLT抗体;也可肝、脾肿大导致PLT破坏增加。患儿的骨髓像巨核系分布不匀和抗PLT抗体明显升高。

上海交通大学附属儿童医学中心 鉴别诊断还要注意先天性巨核细胞增生不良,该病可以单独发生,也可以合并一些其他的先天性畸形,比如明显的骨骼畸形、小头畸形、18-三体 and 13-三体等,骨髓巨核系减少或缺如。该病预后不良,大部分病例生后第1年就死亡,病因也不明确,可能与感染和遗传等因素有关。该患儿骨髓像巨核系增生减低,不能完全排除该病。其次是新生儿PLT减少要考虑巨大血管瘤伴血小板减少(giant hemangioma with thrombocytopenia),又称Kasabach-Merritt综合征,是血管瘤的一种严重类型。慢性DIC和微血管病性溶血性贫血是其重要临床病理特征,除典型的临床特征外,影像学检查可有重要发现。

上海交通大学附属新华医院 该患儿入院后考虑诊断新生儿特发性PLT减少症,给予IVIG、积极抗感染和激素治疗,效果不好,此后又考虑纯红系再生障碍性贫血和新生儿宫内感染,抗细菌、病毒、真菌药物治疗,效果也不理想,请陈同辛主任会诊后,发现患儿PLT体积减小,面部有陈旧性的湿疹,考虑诊断WAS,最终通过基因检测确诊为WAS(图3)。

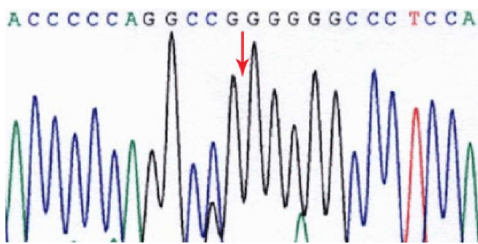


图3 患儿基因突变图

注: WASP基因10号外显子第1092位腺苷酸(A)缺失突变(箭头所示)

WAS是一种罕见的X连锁隐性遗传的免疫缺陷病,位于Xp11的WAS蛋白(Wiskott-Aldrich syndrome Protein, WASP)基因突变导致。WASP在调节细胞对外界刺激后的细胞骨架结构改变中起关键性的作用,其异常可能导致造血细胞功能和形态改变,造成PLT数目和功能缺陷及其他

免疫细胞缺陷,引起细胞免疫和体液免疫缺陷。WASP基因突变可导致不同的临床表现,包括经典的WAS(classic WAS)、X连锁PLT减少症(X-linked thrombocytopenia, XLT)以及X连锁中性粒细胞减少症(X-linked neutropenia, XLN)^[1]。经典的WAS和XLT患儿生后即可出现皮肤黏膜瘀点瘀斑,消化道出血常为首发,表现为呕血及便血,包皮环切后持续出血则是诊断该病的早期线索。因经阴道分娩导致颅内出血的风险较高,如已在产前诊断该病,则应行剖宫产。

典型的异位性湿疹见于约80%的WAS患儿,程度轻重不一,可为持续性或暂时性。在特别严重的病例,抗湿疹治疗无效,并且可持续至成人期。WAS患儿的湿疹部位可继发传染性软疣、单纯疱疹和细菌感染,给治疗增加了难度。XLT患儿的湿疹通常是轻微和暂时的,甚至可以不出湿疹。细菌性抗原似乎对持续性慢性湿疹的发生发挥了重要的作用,因为大剂量抗生素可以很快缓解湿疹症状。目前有研究推测树突状细胞的趋化性异常可能在激发导致特异性素质的T细胞中发挥作用。部分WAS患儿和对特定的药物或食物过敏,接触这些物质可能导致过敏性休克。

由于细胞免疫和体液免疫均有缺陷,免疫学检查可发现明显异常,体液免疫功能检查可发现外周血B细胞数目正常或中度降低,血清IgM水平升高,而IgA和IgG水平降低。同族血凝素水平低下,对多糖抗原产生抗体的能力低下,针对噬菌体Φ174仅能产生低水平抗体并且缺乏免疫球蛋白抗原类别转换。大部分WAS患儿对白喉和破伤风毒素以及流感嗜血杆菌疫苗的抗体反应低下,而对活病毒疫苗的抗体反应是正常的。T细胞功能异常则表现为细胞对丝裂原刺激、混合淋巴细胞培养和固定的抗CD3单抗的增殖反应低下。迟发皮肤过敏反应减弱见于90%的患儿。由于WASP还参与了固有免疫,因此WAS患儿的NK细胞毒性降低,吞噬细胞的吞噬和趋化功能也受到影响。临床上患儿有明显的感染症状,主要有常见细菌导致的呼吸道感染,最常见的是中耳炎、鼻窦炎和肺炎,其次是败血症、脑膜炎和感染性腹泻。严重的病毒感染并不常见,其中水痘病毒感染可造成全身症状,并且需要应用更昔洛韦、大剂量IVIG或水痘-带状疱疹免疫球蛋白治疗。卡氏肺囊虫和真菌导致的感染也较少见^[1,2]。

约40%的WAS患儿可发生自身免疫性疾病,最常见的有溶血性贫血伴血管炎、肾脏疾病和炎性肠病,其次还包括中性粒细胞减少症、皮炎、反复血管性水肿、眼葡萄膜炎和脑血管炎。随着患儿年龄的增长,发生肿瘤的概率也增加,最常见的是淋巴瘤,通常是EBV阳性的B细胞瘤。WAS患儿患肿瘤后预后极差,即使接受骨髓移植治疗也很难存活。

经典的WAS和XLT患儿均有PLT减少和体积变小,是其特征性表现,T细胞CD43糖蛋白表达减少或消失也是

该病的显著标志,扫描电镜可见患儿 T 细胞表面微绒毛减少或缺失,呈“光头”样表现(图 4)。

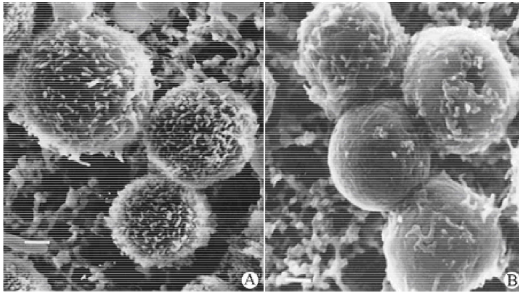


图 4 T 细胞扫描电镜图

A:正常人 T 细胞表面有丰富的微绒毛; B: WAS 患儿 T 细胞表面微绒毛减少甚至缺失 [Blood, 1986, 68(6): 1329 - 133]

该病预后较差,骨髓移植是目前能够根治该病的唯一方法。HLA 相合同胞骨髓移植即使在年龄较大的患儿成功率也较高,非同胞骨髓移植在 5 ~ 8 岁的患儿成功率较

高,但在年长患儿的成功率则下降。对于体重在 25 kg 以下的患儿,在没有 HLA 相合同胞供者时采用完全或部分相合的脐血干细胞移植也是很好的选择^[2]。上海交通大学附属新华医院已利用 HLA 相合同胞异基因骨髓移植对 1 名 WAS 患儿进行了治疗,目前患儿的临床症状已消失,一般情况较好,但是否移植成功还需要通过检测患儿细胞是否表达 WASP 来确定。

参考文献

[1] Ochs HD, Thrasher AJ. The Wiskott-Aldrich Syndrome. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 117 (4): 725-738

[2] Ochs HD, Edvard Smith CI, Puck JM. Primary Immunodeficiency diseases: A molecular and genetic approach. 2th edition, 2006

(收稿日期: 2007-08-20 修回日期: 2007-09-30)

(本文编辑:陈贞华)

《中国循证儿科杂志》征集封面儿童画活动的说明

《中国循证儿科杂志》将在每一期的封面中刊登儿童画,以体现儿科期刊的特点,美化封面版面,同时也体现本刊关爱儿童健康、呵护儿童生命的理念。我们将面向全国开展征集儿童画活动,具体要求如下:

1. 征集对象:全国各儿童(科)医院或综合性医院儿科的门诊或住院患儿。
2. 征集时间:从即日起,如无特殊声明,本征集活动持续有效。
3. 刊登形式:《中国循证儿科杂志》封面左下角,尺寸为 10 cm × 6 cm。
4. 儿童画体裁不限,画种不限,彩色画为最好,并附简单文字说明。
5. 本刊只接受电子版画稿,投稿时请将作品通过电子扫描保存,扫描分辨率不低于 300 dpi。
6. 作者可将电子扫描后的作品邮寄至本刊编辑部,或通过本刊 E-mail: cjebp@ fudan. edu. cn 投稿。
7. 评选方法:本着公开、公平和公正的原则,由本刊编委进行初评,并在每期杂志的终审会上复审,选出当期刊登的作品。
8. 作品须注明作者的姓名、性别、年龄、学校、通讯地址、邮编和联系方式等;作品一经录用,作者需签署儿童画专有使用权授权同意书,其专有权属《中国循证儿科杂志》编辑部所有;作品概不退稿;收到作品后将于 30 个工作日内给作者回执,并尽快安排评审。
9. 作品刊登后将作者酌致稿酬,并赠送当期杂志 2 册。
10. 本活动的解释权归《中国循证儿科杂志》编辑部所有。
11. 联系方式:上海市枫林路 183 号(200032)、《中国循证儿科杂志》编辑部 丁俊杰 编辑收。

欢迎您积极参与本刊的征集活动。