

疑难病例析评

第 492 例 新生儿抽搐—先天性心脏病—肺炎

梁敏¹ 熊曾¹ 岳少杰² 廖正娣² 罗维军¹

¹中南大学湘雅医院放射科,长沙 410008;²中南大学湘雅医院新生儿科,长沙 410008

通信作者:熊曾,Email:zxalover2002@139.com

【摘要】 22q11.2 微缺失综合征是人类最常见的染色体微缺失综合征,包含以临床特征命名的多种疾病,Digeorge 综合征是其中一种,其典型表现为胸腺缺如或发育不良、心脏大血管发育异常、甲状旁腺功能低下。胸腺缺如的完全型 Digeorge 综合征较罕见,诊治困难且预后不良。本文报道一例确诊的完全型 Digeorge 综合征患儿的临床、影像资料、基因检测结果及诊断经过,并分析诊断过程中的难点、疑点及突破口,为后续该病的诊断及临床管理提供经验。

【关键词】 Digeorge 综合征; 新生儿; 胸腺缺如

基金项目:国家自然科学基金(81801510)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.06.014

病历摘要

患儿女,2014 年 5 月 17 日(出生后第 17 天)无明显诱因出现抽搐,表现为右手握拳,上肢击鼓样运动,下肢强直,伴双眼凝视,持续约 10 s 自行缓解,10 余次/d。5 月 19 日就诊于当地医院,胸部 X 线片提示支气管肺炎;痰培养:表皮葡萄球菌;电解质:结合钙 0.92 mmol/L,游离钙 1.78 mmol/L。入院后给予鲁米那对症处理 2 d 后,未见明显抽搐。5 月 21 日患儿出现发热,最高体温达 39 °C,血常规 WBC $10.35 \times 10^9/L$,RBC $2.29 \times 10^{12}/L$,Hb 79 g/L。予头孢呋辛、头孢吡肟抗感染、物理降温等对症治疗后,体温波动在 37.2~37.5 °C。5 月 23 日在鼻导管吸氧下转入湘雅医院新生儿科。家属述患儿生后即面色苍白,未予重视。

入院体检:体温 37.8 °C,脉搏 154 次/min,呼吸 66 次/min,血压 57/40 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),全身皮肤苍白,颜面口唇稍有发绀,有三凹征,双肺呼吸音粗,可闻及少量湿啰音;心音有力,胸骨左缘 2~4 肋间可闻及 3/6 级吹风样杂音,向腋下传导;肝右肋下 2.0 cm,脾左肋下 0.5 cm,质软;腹软,可见脐疝。完善相关检查:血常规:WBC $9.6 \times 10^9/L$,RBC $2.08 \times 10^{12}/L$,Hb 68 g/L,单核细胞百分比 14.9%,红细胞比积 20.1%,网织红细胞百分比 3.58%(参考范围 0.5%~1.5%);血气分析:pH 7.274,PaCO₂ 58.4 mmHg,PaO₂ 32.4 mmHg,HCO₃⁻ 25.8 mmol/L,碱剩余 -0.4 mmol/L,动脉血氧饱和度 55.5%;血生化:血清钙 1.54 mmol/L,

血清氯 93.1 mmol/L,空腹血糖 4.9 mmol/L,血乳酸 1.5 mmol/L,胆红素 6 μmol/L,总蛋白 60.8 g/L,白蛋白 35.0 g/L,乳酸脱氢酶 473.0 U/L,肌酸激酶 759.9 U/L;免疫全套:补体 C3 468.0 mg/L, C4 95.30 mg/L, IgA 147.00 mg/L, IgM 523.00 mg/L。脑脊液常规+生化未见异常,血培养未见细菌生长。脑电图及颅脑 MRI 未见明显异常。胸部 X 线片示:(1)新生儿感染性肺炎;(2)心影增大,肺充血,肺淤血,考虑先天性心脏病可能性大。心脏彩超示:先天性心脏病,室间隔缺损(膜周部),房间隔缺损(两处),左房稍大,左室内径低值,右位主动脉弓。入院后先后予万古霉素、哌拉西林唑巴坦抗感染,氟康唑预防真菌感染,补充钙剂、白蛋白,予利尿剂、地高辛强心,抽搐及发热情况较前好转。考虑到患儿生后即出现贫血现象,且肝脾大,不排除白血病可能,遂完善血涂片,结果示:分类白细胞见单核细胞及淋巴细胞比值相对较高,其中可见约 3% 异型淋巴细胞,嗜酸性粒细胞比值相对较高,中性粒细胞比值减低,胞质内颗粒增粗,成熟红细胞大小不一,血小板呈堆分布,全片未见寄生虫。5 月 30 日(入院后第 7 天)出现明显的呼吸困难,头颈部出现大量脓疱疹,复查血常规示嗜酸性粒细胞计数及百分比明显升高,分别为 $0.8 \times 10^9/L$ 、14.8%(参考范围 0.4%~8.0%)。6 月 3 日发现双侧腕关节及左侧踝关节质硬肿块,X 线检查示关节旁条状高密度影(图 1)。6 月 13 日呼吸困难仍较明显,为排除气道病变,完善胸部 CT 检查(图 2),结果示:(1)双肺感



注:左踝关节(A)、左腕关节(B)旁软组织内条状致密影

图1 患儿腕、踝部X线检查结果

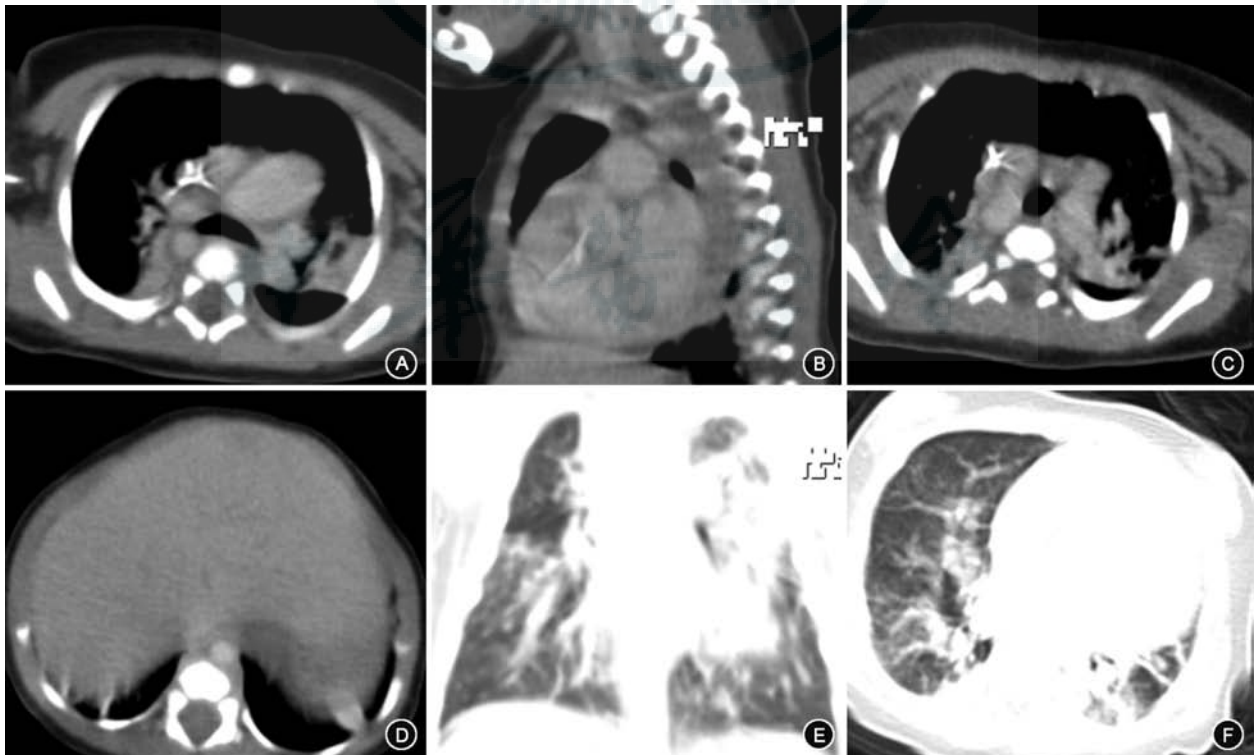
染性病变;(2)肺血增加,心影增大,提示先天性心脏病:心内间隔缺损,右位主动脉弓,右位降主动脉,左心发育不良综合征?(3)前纵隔未见胸腺影,请结合临床排除免疫缺陷病。6月18日由放射科、新生儿科等科室进行疑难病例讨论,提出:患儿反复感染控制不好,头面部及颈部斑丘疹,CT未见胸腺影,嗜酸性粒细胞偏高,低钙,有心脏畸形,大血管异位,考虑胸腺缺如的完全型 Digeorge 综合征可

能性大。后行基因检测,染色体核型分析:22q11 微缺失;荧光原位杂交分析(FISH)证实其中 1 条 22 号染色体 TUPLE1(22q11)位点微缺失,核型为:46, XX, del(22)(q11). ish del(22)(TUPLE1 -, ARSA+)。Digeorge 综合征诊断明确。

分析与讨论

22q11.2 微缺失综合征是人类最常见的染色体微缺失综合征,发生率约 1/4 000^[1]。22q11.2 微缺失综合征包含了以临床特征命名的多种疾病,包括:Digeorge 综合征、软腭-心-面综合征(咽功能障碍、心脏畸形、面部畸形)、CHARGE 综合征及圆锥动脉干-异常面容综合征^[2-3]。其中,Digeorge 综合征的三个典型特征为:(1)完全或部分胸腺缺如和(或)细胞免疫功能缺陷;(2)甲状旁腺功能低下和(或)症状性低钙血症;(3)心脏大血管先天性发育异常。根据胸腺是否完全缺如,Digeorge 综合征又可分为完全型和非完全型^[4]。

本例患儿出生即发生贫血,以抽搐起病,随后出现发热、多种抗生素治疗无效的肺部感染、头颈部多发脓疱疹及肝脾肿大,脑脊液检查及颅脑 MRI 排除了神经系统疾病,血涂片检查排除了多系



注:纵隔窗示前纵隔未见胸腺显影(A、B)、右位主动脉弓(C)、肝大(D),肺窗示双肺多发感染性病变(E、F)

图2 患儿胸部CT检查结果

诊治难点:

- 胸腺缺如的完全型 Digeorge 综合征较罕见。
- 胸部 X 线片很难诊断胸腺缺如,对正常结构及常见变异缺乏认识时,胸部 CT 检查也难以发现胸腺缺如与右位主动脉弓,很难提出需排查免疫缺陷病的影像学诊断。
- 缺乏将复杂的临床表现、实验室检查与影像学结果综合分析的能力,很难提出 Digeorge 综合征的临床诊断。

启示:

- 胸部 CT 检查发现胸腺缺如与右位主动脉弓,提出排查免疫缺陷病的可能,是本病诊断的突破口。影像学医生应熟练掌握不同组织正常表现、发育变异、以及其随着年龄增长的影像学变化。
- 有效整合多种临床信息的能力非常重要。
- 提出 Digeorge 综合征的临床诊断时需基因学确诊。

造血功能障碍的血液系统疾病。入院 20 余天,应用多种抗生素后,患儿肺部感染、呼吸困难情况未见改善,为排除气道发育异常行胸部 CT 检查,正常新生儿胸腺形态很饱满,且该患儿有多部位感染,胸腺作为免疫器官,本应反应性增生,但患儿前纵隔未看到胸腺显影,对胸腺正常结构及常见变异的认识,使影像科医生没有被常见的小儿肺部感染性病变所迷惑,而是敏锐捕捉到胸腺缺如的异常信息,并考虑到胸腺缺如极有可能是导致患儿免疫功能异常继而出现多部位感染的“元凶”。此前超声检查已提示心脏发育异常,该患儿胸腺缺如、心脏大血管发育异常同时存在,可帮助与其他免疫缺陷病鉴别,考虑到 Digeorge 综合征的可能性,且患儿甲状旁腺功能低下(低钙性抽搐),符合 Digeorge 综

合征的三个典型特征,随后基因检测发现 22q11.2 杂合子缺失,进而明确了这一诊断。另外,Digeorge 综合征患者出现皮下钙质沉积这一现象也曾有报道^[5],本例患儿腕关节及踝关节出现皮下质硬肿块,可能是由于先天性甲状旁腺功能低下引起钙代谢异常,进而引起钙质在皮下异常沉积。

对于 Digeorge 综合征患者的治疗与管理,评估其免疫情况至关重要,实验室检查计数 T 细胞可以定量评估患者免疫状况。对于 T 细胞严重不足或完全缺失的患者,需要进行胸腺移植才能得以存活,但继发的移植物抗宿主病是不容忽视的问题,此外,接受先天性心脏病手术亦是很大的挑战^[6]。总之,对于像本例患儿这样典型的完全型 Digeorge 综合征患者的诊治仍是目前临床工作中较大的难题。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome[J]. Immunol Rev, 2019, 287(1): 186-201. DOI: 10.1111/imr.12701
- [2] Hudson A, Trider CL, Blake K. CHARGE Syndrome[J]. Pediatr Rev, 2017, 38(1):56-59. DOI: 10.1542/pir.2016-0050.
- [3] Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes[J]. Lancet, 2007, 370(9596): 1443-1452. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61601-8
- [4] Conley ME, Beckwith JB, Mancor JF, et al. The spectrum of the DiGeorge syndrome[J]. J Pediatr, 1979, 94(6): 883-890. DOI: 10.1016/s0022-3476(79)80207-3
- [5] Mirchandani N, Hawit F, Silverberg NB. Cutaneous signs of neonatal and infantile immunodeficiency[J]. Dermatol Ther, 2005,18(2):176-183. DOI:10.1111/j.1529-8019.2005.05015.x
- [6] Morsheimer M, Brown WT, Heimall J, et al. The immune deficiency of chromosome 22q11.2 deletion syndrome[J]. Am J Med Genet A, 2017, 173(9):2366-2372. DOI: 10.1002/ajmg.a.38319

(收稿日期:2019-09-13)

(本文编辑:宋国营)