

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.02.022

罕见病例

以极早发型炎性肠病为表型的婴幼儿 X 连锁淋巴组织增生综合征 2 型 1 例并文献复习

罗丹, 杨洋, 崔婷, 赵玉霞, 曾小燕, 王宝香, 梅红, 高源



基金项目: 湖北省自然科学基金(2022CFB442); 武汉市医学科研项目(WX21C06)

作者单位: 430015 武汉, 华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院消化科

通信作者: 高源, E-mail: gaoyuan1@zghwfe.com

【摘要】 报道 1 例以极早发型炎性肠病为表型的婴幼儿 X 连锁淋巴组织增生综合征 2 型患儿的临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 X 连锁淋巴增生综合征 2 型; 极早发型炎性肠病; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R725.7; R551.2 【文献标识码】 B

A case of X-linked lymphoproliferative syndrome type 2 in infants and young children with early-onset inflammatory bowel disease as phenotype and literature review

Luo Dan, Yang Yang, Cui Ting, Zhao Yuxia, Zeng Xiaoyan, Wang Baoxiang, Mei Hong, Gao Yuan. Department of Gastroenterology, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Province, Wuhan 430015, China

Correspondent author: Gao Yuan, E-mail: gaoyuan1@zghwfe.com

Funding program: Natural Science Foundation of Hubei Province (2022CFB442); Wuhan Medical Research Project (WX21C06)

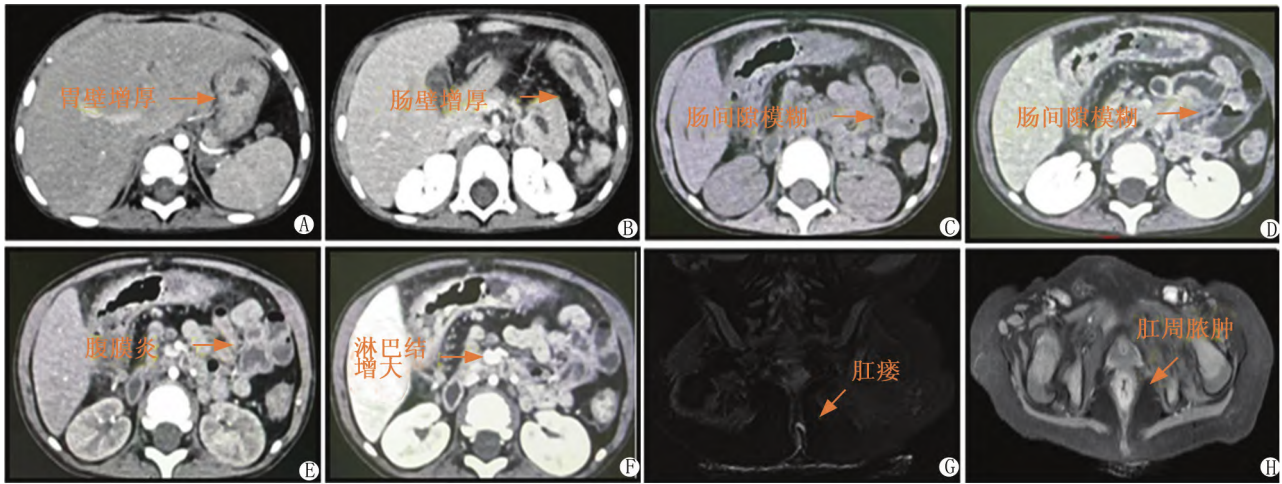
【Abstract】 Report the clinical data of a case of X-linked lymphoproliferative syndrome type 2 in infants and young children with early-onset inflammatory bowel disease as the phenotype, and review the literature.

【Key words】 X-linked lymphoproliferative disease 2; Early onset inflammatory bowel disease; Diagnosis; Treatment

患儿,男,2岁3个月,因“反复腹泻、肛周脓肿1年余,颜面、眼睑水肿2周”于2022年6月9日入院。患儿自6月龄出现黄绿稀水便,10余次/日,量少,伴肛周脓肿并行2次手术治疗,此后仍反复出现肛周排脓及发热,需抗感染治疗;1岁停母乳更换普通配方奶粉后大便见黏液脓子,偶见血丝;2岁更换氨基酸奶粉喂养,大便转为黄色稀糊便,但大便次数无减少;入院前2周患儿出现颜面部及眼睑肿胀,于外院住院治疗2d无好转,为求进一步诊治就诊于我院。患儿系第3胎第3产,足月剖宫产出生,出生体质量2.9kg,母乳喂养至1岁,智力发育正常。家族史无特殊,同胞兄弟姐妹均体健。查体:体质量9kg,身高80cm;卧位,软弱无力,体力不支,神志清楚,营养不良貌,皮下脂肪菲薄;面色、口唇、甲床苍白,颜面及眼睑水肿;心肺未见异常,腹部外观正常,质软,腹壁脂肪厚度0.2cm,肠鸣音正常;肛周皮肤红肿,可见破溃及瘻管。实验室检查:血WBC 11.02×10⁹/L, Hb 69g/L, PLT 204×10⁹/L, ESR 73mm/h, 中性粒细胞可见中毒颗粒伴核左移;便常规:红细胞0~2个/HP, 脓细胞20~30个/HP;肝功能检查结果示TP 47.5g/L, Alb 23g/L; CRP 85.7mg/L;大便钙卫蛋白>1800μg/g;细胞因子:IL-10 11.14ng/L, IL-6 239.18ng/L, TNF-α 7.15ng/L;铁蛋白5483μg/L。

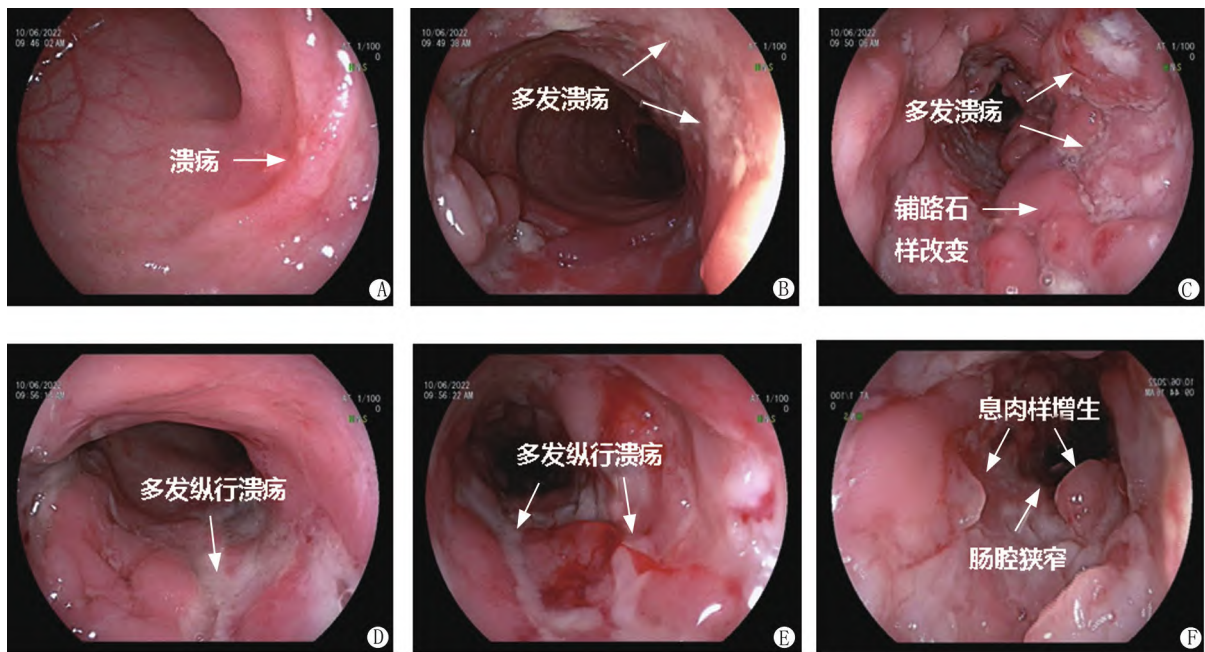
影像检查:腹盆CT结果提示结肠肠壁全程增厚、肛管炎及肛周脓肿、肛瘘、腹膜炎;骶尾部MR结果提示肛瘘、乙状结肠及直肠肠壁肿胀(图1);胃镜结果提示糜烂性胃炎;结肠镜结果提示全结肠溃疡、结肠狭窄、末端回肠散在溃疡,克罗恩病不能排除(图2);结肠组织病理学提示慢性炎性肠病(图3)。全外显子组测序及蛋白空间结构结果显示:患儿X连锁凋亡抑制因子(XIAP)基因第2外显子c.612-614位核苷酸TGG缺失,导致编码蛋白第205甘氨酸缺失(图4),依据2021年《单基因IBD临床基因组学立场文件》所纳入致病基因谱^[1],综合分析患儿临床表型与基因型相符,故诊断:X连锁淋巴组织增生综合征2型,极早发型炎性肠病(VEO-IBD),结肠克罗恩病(A1a, L2, B2P, G1, PCDAI 70分)。

入院后予甲硝唑、万古霉素抗感染、甲基强的松龙、沙利度胺、美沙拉嗪抗炎及小百肽营养治疗,患儿体温稳定,水肿消退,大便性状改善、次数减少,肛周病变好转,Alb、Hb水平稳定,ESR、CRP下降。7月7日肛周瘻口基本闭合,予以出院。9月30日复查肠镜及组织病理示:肠道慢性炎症反应较前明显好转(PCDAI 20分),遂激素减停。2023年5月1日复查,患儿体质量、身高稳步增长,继续沙利度胺维持治疗(PCDAI 10分)。目



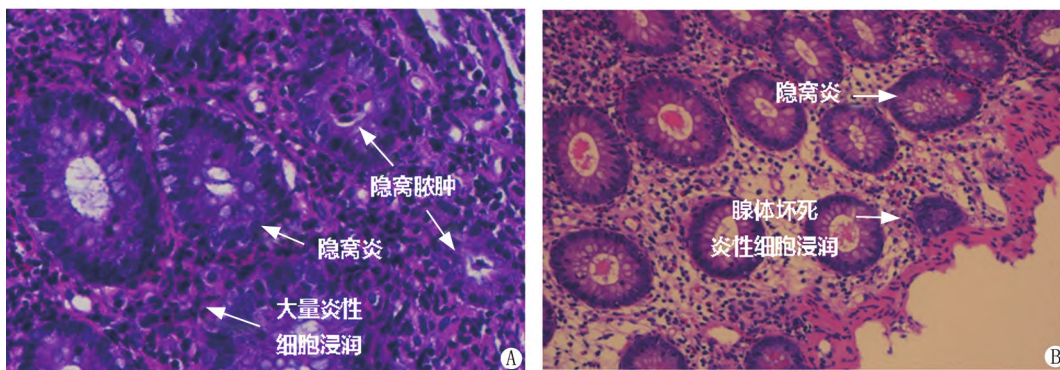
注:A-B.胃壁、肠壁增厚;C-D.肠间隙模糊;E.腹膜炎;F.淋巴结增大;G.肛痿;H.肛周脓肿

图1 患儿腹盆CT及骶尾部MR检查表现



注:A.末端回肠溃疡;B.升结肠多发溃疡;C.横结肠多发溃疡及铺路石样改变;D.降结肠多发纵行溃疡;E.乙状结肠多发纵行溃疡;F.直肠息肉样增生及肠腔狭窄。

图2 患儿结肠镜检查结果



注:A.盲肠见隐窝炎及隐窝脓肿,伴大量炎性细胞浸润;B.降结肠见隐窝炎、腺体坏死及炎性细胞浸润。

图3 患儿结肠组织病理学检查结果(HE染色,×200)

前,家长行造血干细胞移植咨询及准备中,并实时随访检测。

讨论 X 连锁淋巴组织增生综合征 2 型(X-linked lymphoproliferative disease 2,XLP2)是一种罕见的遗传性 X 连锁原发性免疫缺陷病,由 X 染色体凋亡抑制蛋白(XIAP)基因缺陷所致,主要表现为噬血细胞综合征、异常免疫球蛋白血症、脾肿大、炎症肠病等临床表型^[2-4],以极早发型炎症肠病(VEO-IBD)为表型的 XLP2 病例全球范围内十分罕见。经检索数据库,本例系国内第 2 例婴幼儿期起病的以 VEO-IBD 为表型的婴幼儿 X 连锁淋巴组织增生综合征 2 型(XLP2),因此对其临床及诊治特点进行分析和总结,以提高对这一疾病的认识。

XLP2 男性患者多见,男性患病率为(1~2)/百万,女性多为携带者^[5]。迄今,全球共报道 XLP2 病例 100 多例,其中中国 20 余例^[2,6-7]。IBD 表型占 XLP2 病例的 33%,其中 VEO-IBD 占 17%,病情通常很严重,病死率达 10%^[2,5-6]。国外报道 23 例 IBD 表型的 XLP2 病例,其中 6~17 岁 9 例,6 岁以下 10 例(1 月龄~4 岁,平均 1.6 岁)^[8]。目前,国内报道 IBD 表型 XLP2 病例仅 5 例,起病年龄分别为:出生后 1 例、5 岁 2 例、15 岁 1 例、19 岁 1 例。根据 VEO-IBD 诊治指南定义,VEO-IBD 是指 6 岁以下 IBD 患者,包含新生儿、婴儿及幼儿患者^[9-10],可见,国内报道的 5 例病例中有 3 例为 VEO-IBD 表型 XLP2 病例,其中 1 例为新生儿病例^[11]。本例患儿 2 岁 3 月龄,自 6 月龄出现慢性腹泻及肛周脓肿,为婴幼儿期起病,因此,本患儿为目前国内第 2 例婴幼儿期起病的以 VEO-IBD 为表型的婴幼儿 XLP2 病例。

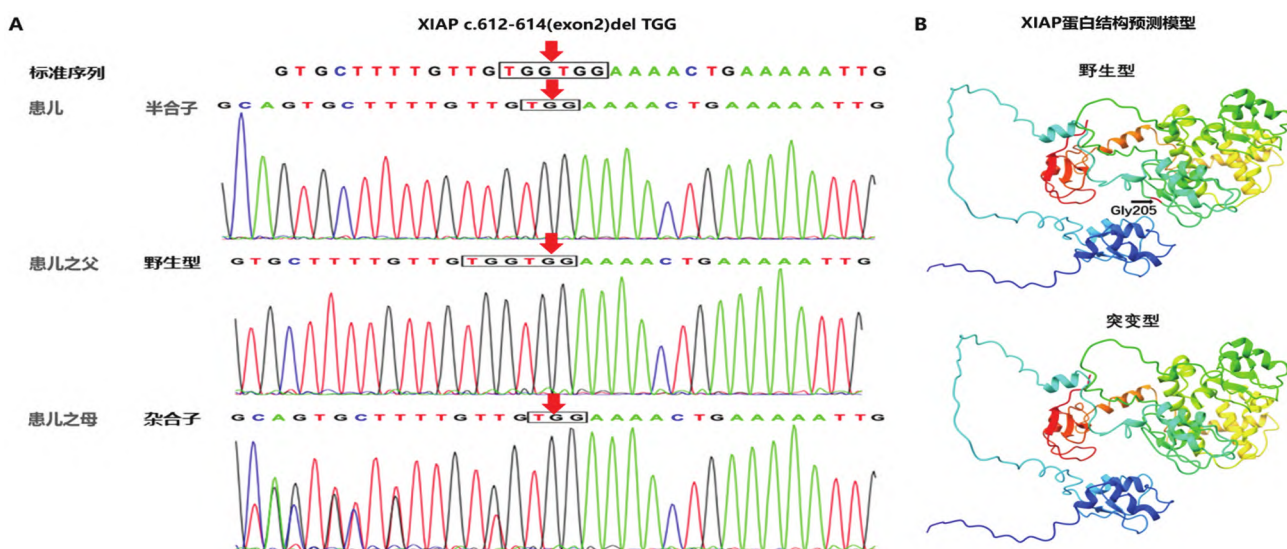
入院后的诊断方面,综合分析患儿的临床特征:起病年龄早、慢性腹泻、早期出现肛周病变、炎症指标高、结肠多发溃疡、铺路石外观及增生等典型慢性炎症表现,且常规治疗无效,根据《儿童炎症性肠病诊断和治疗专家共识(2019)》等推荐^[1,9-10,12-13],高度怀疑单基因突变所致 VEO-IBD,遂行基因检测发现,患儿 XIAP 基因第 2 个外显子 612~614 位碱基存在半合子缺失突变,此位点父亲为野生型,母亲为杂合突变,符合 X

染色体连锁遗传规律,并且此基因为《单基因 IBD 临床基因组学立场文件》所纳入的 VEO-IBD 致病基因^[1],同时,基因测序是确诊 XLP2 的金标准^[5],鉴于患儿临床表型与基因型一致,至此诊断确立。在鉴别诊断方面,通过病原学、组织病检、基因检测、常规抗感染及配方奶调整无效等,排除了感染性肠炎、过敏性肠病及其他先天性肠病的可能。

治疗上,应明确近期目标和远期目标,近期目标是诱导缓解以控制炎症反应进展,控制病情,挽救生命,为远期治疗赢得时间;远期目标是病因治疗,纠正免疫缺陷以防止复发,达到治愈^[6]。本患儿入院时病情重、基础状态差,根据相关指南推荐^[9,12],进行糖皮质激素、沙利度胺和美沙拉嗪抗炎、抗感染及肠内营养等综合性治疗。治疗 1 个月后,患儿症状显著改善,实现临床缓解;治疗 2 个月后,CRP、ESR、Alb 及 Hb 等实验室指标恢复正常,实现生化缓解,内镜和组织学也较前明显缓解。后期,激素减停并予沙利度胺维持治疗。有研究提出,激素、5-氨基水杨酸、免疫抑制剂仅可暂时稳定 VEO-IBD 患儿病情,无法长期维持缓解^[12]。但是,就本病例而言,诱导缓解及维持治疗的疗效均较好,但后期疗效仍需继续观察。此外,本病例使用沙利度胺治疗已 1 年余,耐受性较好,未出现不良反应,需继续密切监测不良反应。

此外,本患儿入院前一直未行规范治疗,综合考虑其年龄、疾病特点、家长意愿等客观因素,采取了 IBD 常规治疗方案,未行生物制剂治疗,也呈现较好疗效。而国内报道 2 例病例在予生物制剂治疗后方获缓解^[14-15]。可见,IBD 表型的 XLP2 患者对于药物反应的异质性较大,应根据病情进行精准、个体化治疗。

综上所述,XLP2 为遗传罕见病,临床表型多样,婴幼儿期出现慢性腹泻伴肛周病变者应警惕以 VEO-IBD 为表型的 XLP2,基因检测有助于明确病因诊断,糖皮质激素和沙利度胺可发挥较好疗效,在个体化治疗方面需进一步探索和积累经验。



注:A.红色箭头所示为 XIAP 基因突变位点;B.黑色箭头所指红色线条为第 205 位甘氨酸,突变后此位点甘氨酸缺失

图 4 患儿 XIAP 基因测序分析和蛋白结构预测模型

(下转 244 页)

应与支气管纤毛柱状上皮细胞相鉴别,典型鞭毛滴虫呈椭圆形或梨形,细胞核为囊性且分界不清,鞭毛较长,排列不齐,位于细胞一端,呈波浪状摆动;纤毛柱状上皮细胞呈柱状,核大且清晰易见,纤毛紧密整齐,在细胞一端呈单方向摆动^[4]。怀疑肺部鞭毛滴虫感染,建议行支气管镜肺泡灌洗液镜检诊断,以提高检出率,该患者最终也是通过肺泡灌洗液镜检明确诊断。鞭毛滴虫感染后呼吸道容易受累,但临床表现缺乏特异性,有咳嗽、咯痰、发热、胸闷、气促、呼吸困难等相关症状,该患者以干咳为主要表现。鞭毛滴虫感染后实验室检查及影像学表现同样缺乏特异性,是一种排它性疾病,大部分患者被误诊为普通感染,常规抗细菌治疗效果差。目前鞭毛滴虫的治疗尚无特效药,可选用甲硝唑治疗^[5],因为鞭毛滴虫类属滴虫科,而阴道毛滴虫的治疗首选甲硝唑,且疗效好,该患者使用甲硝唑治疗效果显著。

近年来由于支气管肺泡灌洗液的应用,鞭毛滴虫感染的报道逐渐增多,但整体仍偏少,特别是在贵州地区罕见报道,加上鞭毛滴虫感染后缺乏特异性的临床表现、影像学特征及实验室检查,极易漏诊或误诊为细菌感染,导致治疗效果差、时间长,患者症状持续不能缓解。临床工作中对于持续咳嗽,伴或不伴免疫功能异常,特别是免疫功能低下患者,经常规抗细菌治疗

效果差的肺部感染者,需警惕是否合并特殊病原菌感染如非典型病原菌、寄生虫等,特别是居住环境长期有蟑螂或白蚁出没,建议行支气管肺泡灌洗液镜检,判断有无鞭毛滴虫感染,尽早诊断,减少漏诊及误诊,改善患者症状,减轻患者医疗负担。

参考文献

- [1] 杨麦贵等.鞭毛滴虫感染的诊断和治疗[J].国际检验医学杂志, 2014,35(3):311-313.DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.03.024.
- [2] 冯一,葛国兴.鞭毛滴虫引发下呼吸道感染二例[J].中华临床感染病杂志,2012,5(5):306-307.DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2012.05.016.
- [3] 赵镜灼,曹贝,马顺高,等.2例鞭毛滴虫致肺部感染的诊断与治疗分析[J].检验医学与临床,2020,17(11):1628-1630.DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.11.050.
- [4] 刘珍,邓卫平,王强,等.肺泡灌洗液中检出鞭毛滴虫 1 例报道[J].检验医学,2022,37(2):198-200.DOI:10.3969/j.issn.1673-8640.2022.02.022.
- [5] 邓彧斐,王丽萍.1例甲硝唑成功治疗肺部鞭毛滴虫感染的病例分析并文献复习[J].临床药物治疗杂志,2017,15(8):86-88.DOI:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.08.023.

(收稿日期:2023-09-01)

(上接 242 页)

参考文献

- [1] Uhlig HH, Charbit-Henrion F, Kotlarz D, et al. Clinical genomics for the diagnosis of monogenic forms of inflammatory bowel disease: A Position Paper from the Paediatric IBD Porto Group of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2021, 72(3):456-473. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003017.
- [2] Xu T, Zhao Q, Li W, et al. X-linked lymphoproliferative syndrome in mainland China: review of clinical, genetic, and immunological characteristics [J]. Eur J Pediatr, 2020, 179(2):327-338. DOI: 10.1007/s00431-019-03512-7.
- [3] Strigli A, Gopalakrishnan S, Zeissig Y, et al. Deficiency in X-linked inhibitor of apoptosis protein promotes susceptibility to microbial triggers of intestinal inflammation [J]. Sci Immunol, 2021, 6(65): eabf7473. DOI: 10.1126/sciimmunol.abf7473.
- [4] 赵玉沛,张抒扬.罕见病诊疗指南[M].北京:人民卫生出版社,2019:774-780.
- [5] Rigaud S, Fondanèche MC, Lambert N, et al. XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome [J]. Nature, 2006, 444(7115):110-114. DOI: 10.1038/nature05257.
- [6] 郝俊楠,王志,姜健,等.X连锁淋巴组织增生综合征-2型 1 例报告并文献复习[J].精准医学杂志,2020,35(1):4. DOI: 10.13362/j.jpmed.202001010.
- [7] 陈新,房军臣,张磊,等.X连锁淋巴组织增生综合征 2 型 1 例病例报告[J].中国循证儿科杂志,2023,18(1):3. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2023.01.013.
- [8] Nielsen OH, LaCasse EC. How genetic testing can lead to targeted

management of XIAP deficiency-related inflammatory bowel disease [J]. Genet Med, 2017, 19(2):133-143. DOI: 10.1038/gim.2016.82.

- [9] 中华医学会儿科学分会消化学组,中华医学会儿科学分会临床营养学组.儿童炎症性肠病诊断和治疗专家共识[J].中华儿科杂志,2019,57(7):501-507. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.07.002.
- [10] Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S, et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease [J]. Gastroenterology, 2014, 147(5):990-1007. e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.023.
- [11] 陈星谷.62例儿童慢性腹泻病临床特征及病因分析[D].石家庄:河北医科大学,2022.
- [12] 黄瑛,叶孜清.极早发型炎症性肠病的诊断及治疗策略[J].中国实用儿科杂志,2023,38(4):254-258. DOI: 10.19538/j.ek2023040603.
- [13] Crowley E, Warner N, Pan J, et al. Prevalence and clinical features of inflammatory bowel diseases associated with monogenic variants, identified by whole-exome sequencing in 1000 children at a single center [J]. Gastroenterology, 2020, 158(8):2208-2220. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.023.
- [14] 马晓宇,余熠,肖园,等.XIAP 突变致药物难治性青少年克罗恩病 1 例[J].中国临床案例成果数据库,2022,4(1):E02752-E02752. DOI: 10.3760/cma.j.cmc.2022.e02752.
- [15] Xu LJ, Luo YY, Yu JD, et al. X-linked inhibitor of apoptosis deficiency manifested as Crohn's disease: a case report and literature review [J]. Zhonghua Er Ke Za Zhi, 2018, 56(1):43-47. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.01.011.

(收稿日期:2023-09-22)