

· 短篇及病例报道 ·

早产儿嗜血细胞综合征 1 例并文献复习

万 倩, 徐 丁[△]

(兰州大学第二临床医院新生儿科, 甘肃兰州 730000)

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.12.048

文献标识码:C

文章编号:1671-8348(2014)12-1534-02

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS), 亦称噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistocytosis, HLH), 属于组织细胞增生症的第Ⅱ类, 占巨噬细胞相关疾病的绝大部分, 是一种由于机体组织器官中组织细胞异常增殖导致的一种罕见的致命性疾病^[1]。小儿 HLH 是一种病死率高但可以治愈的疾病, 关键在于早期诊断。虽然 HLH 在各个阶段均有发生, 但是在新生儿(尤其是早产儿)起病、确诊的病例十分罕见, 国内外相关报道也很少。现就本院收治的 1 例低出生体质量(出生体质量为 2 000 g)HLH 患儿的临床特点及诊治经过进行回顾性分析, 以为临床早期诊断及治疗早产儿 HLH 提供依据。

1 临床资料

患儿系 G₁P₁, 胎龄 32 周, 因胎膜早破 3 d、忽略性横位剖宫产娩出, 出生时 Apgar 评分 1 min 8 分, 5 min 9 分。出生体质量 2 000 g。术中未见羊水, 脐带、胎盘情况正常。近 4 d 患儿体温较低、反应差, 就诊于当地医院, 测体温 32.6℃, 随急转入本院。入院时查体: 体温为 32.0℃, 心率为 151 次/分, 呼吸为 37 次/分, 血压为 65/37 mm Hg, 经皮血氧饱和度为 75%, 血糖为 2.4 mmol/L, 体质量 1 950 g。患儿神志模糊, 反应差, 全身皮肤黏膜晦暗, 可见散在出血点, 前囟约 1 cm×1 cm, 张力可, 瞳孔等大等圆, 直径 2 mm, 对光反射迟钝。口唇及口周略发绀, 吸气三凹征阳性, 双肺呼吸音粗, 可闻及湿啰音及痰鸣音。肝肋下 1.5 cm, 脾肋下未触及。四肢水肿, 肌张力低。原始反射未引出, 病理反射未引出。(1) 实验室检查: 血常规显示, 白细胞(WBC) 5.50×10⁹ 个/L, 中性粒细胞 78%, 淋巴细胞 18%, 血小板(PLT) 8×10⁹ 个/L, 红细胞(RBC) 4.21×10¹² 个/L, 血红蛋白(Hb) 139 g/L; 速测生化指标显示, K⁺ 5.54 mmol/L, Na⁺ 120.40 mmol/L, 二氧化碳结合率 217.60 mmol/L, 总胆红素 31.20 μmol/L, 总蛋白 41.40 g/L, 清蛋白 30.00 g/L, 球蛋白 11.4 g/L, 清、球蛋白比为 2.63:1.00, 高密度脂蛋白 2.72 mmol/L, 低密度脂蛋白 1.16 mmol/L, 肌酸激酶 222 U/L, 肌酸激酶同工酶 223 U/L, 乳酸脱氢酶(LDH) 455 U/L; 弥散性血管内凝血(DIC) 相关指标检测显示, 凝血酶原时间(PT) 15.10 s, 凝血酶原活动度(PT%) 65.90%, 凝血酶原时间比值(PT-R) 为 1.26, 活化部分凝血酶时间(APTT) 84.60 s, 纤维蛋白原(FIBI) 1.90 g/L, 凝血酶时间(TT) 26.60 s; 痰培养结果为产酸克雷白杆菌。X 线检查显示双肺纹理增多, 模糊。(2) 初步诊断: ①败血症; ②支气管肺炎; ③寒冷损伤综合征; ④血小板减少性紫癜; ⑤营养不良; ⑥早产儿; ⑦鹅口疮; ⑧DIC。(3) 病情进展: 患儿于入院第 3 天出现神志模糊, 口腔内可见血疱出血, 四肢瘀点、瘀斑, 右侧膝关节处 2 cm×2 cm 血肿。复查血常规示: WBC 8.60×10⁹ 个/L, PLT 8×10⁹ 个/L, RBC 2.02×10¹² 个/L, Hb 63 g/L, C 反应蛋白(CRP) 16 mg/L。TT 19.80 s, D-二聚体 670 μg/L, FIBI 1.79 g/L, 纤维蛋白降解产物 17.40 μg/mL。入院第 5 天, 外周血涂片示:

RBC 总数减少, WBC 未见明显异常, PLT 少见, 建议行骨穿刺。骨穿刺检测显示: 可见噬血现象存在。确诊: HLH。入院第 9 天, 复查血常规示: WBC 12.90×10⁹ 个/L, PLT 150×10⁹ 个/L, RBC 4.65×10¹² 个/L, Hb 157 g/L, CRP<1 mg/L。(4) 治疗经过: 入院后给予美洛培南、静脉丙种球蛋白、血浆、静脉营养、暖箱复温及对症处理。入院第 3 天根据复查结果, 给予氨甲苯酸、酚磺乙胺、血浆、甲泼尼龙琥珀酸钠、静脉丙种球蛋白治疗。确诊 HLH 后, 继续给予甲泼尼龙琥珀酸钠、静脉丙种球蛋白治疗, 根据复查结果: RBC、Hb、PLT 恢复正常后停药, 共使用激素 5 d, 4 mg/d, 静脉丙种球蛋白 4 d, 50 mL/d。患儿共住院 14 d, 好转出院, 2 个月后复诊, 患儿各项指标均正常。

2 讨 论

小儿 HLH 属于组织细胞增生性疾病, 包括家族性和继发性两大类^[2]。家族性 HCH(FHLH) 是一种少见的常染色体隐性遗传性疾病, 典型的病例患儿出生时健康, 多于 6 个月至 1 岁突然高热、黄疸、出血、肝脾肿大, 少数有惊厥; 自然杀伤(NK) 细胞活性及 T 细胞呈持续性降低是 FHLH 的特征^[3]。有研究显示, FHLH 与穿孔素蛋白基因突变有密切关系^[4]。而继发性 HLH 仅在疾病的早期存在, 多由感染、恶性肿瘤、自身免疫缺陷引起。本例患儿为产酸克雷白杆菌感染引起, 属于继发性。此病发病机制至今未明确, 但有充分的证据表明, 免疫系统中不同的基因异常导致的免疫缺陷是 HLH 的潜在因素^[5]。

目前国际通用的诊断标准是 HLH-2004 方案^[6] 诊断标准, 然而早产儿免疫系统不成熟, 缺乏母体抗体, 所以更容易患感染性 HLH。然而早产儿的临床表现与典型的 HLH 患儿有很大差异, 在整个疾病过程中大多数未出现过发热, 肝脾肿大仅在少数早产儿中表现, 感染相关性突出的表现为血细胞减少^[7]。由于早产儿 HLH 的病例数少, 所以新生儿科医生对该病的诊断标准也很陌生, 这些表现常常会误诊为败血症而延误治疗。当怀疑早产儿患有败血症, 而治疗过程中对抗生素不敏感, 又未培养出病原体, 同时出现血细胞减少, 应及时做骨髓穿刺以明确诊断。

从 PUBMED 中检索文献, 最小的 1 例为 Uchiyama 等^[8] 在 2010 年报道的 1 例胎龄 24 周, 体质量为 596 g, Apgar 评分 1 min 1 分, 5 min 4 分, 呼吸机辅助通气超过 1 个月, 导致慢性呼吸性疾病。患儿出生后第 37 天, 突然出现嗜睡、皮肤苍白。血气分析显示: 代谢性并呼吸性酸中毒; 血常规显示: 血细胞三系减少。考虑败血症, 给予抗感染治疗, 47 h 后患儿死亡。外周血涂片显示: 噬淋巴细胞现象, 支持 HLH 诊断。患儿整个疾病过程中未出现发热。实验室检查: 血细胞三系进行性降低, 天门冬氨酸氨基转氨酶(AST)、丙氨酸氨基转氨酶(ALT)、LDH、IL-6、IL-10、血清铁蛋白明显增高, CRP 和三酰甘油在正常范围。实验室检查: 细菌、病毒血清抗体均为阴性。国外也

有胎儿 HLH 的报道^[9],在孕期 MRI 显示羊水过少、胎儿腹水、肝脾大、胎儿宫内窘迫,出生后表现为窒息、呼吸窘迫、支气管肺发育不良、腹胀、血细胞减少、低蛋白血症,生后 42 d 死亡,验尸发现肝、脾、骨髓、淋巴结均存在嗜血现象,确诊为 HLH。本例提示医务工作者,若孕期发现类似情况,应考虑 HLH,出生时即行骨髓穿刺以明确诊断,及时治疗。

综上所述,HLH 是在不同遗传性或获得性免疫缺陷导致的一种致命性疾病。HLH 是一种病死率极高的疾病,FHLH 不治疗病死率几乎为 100%,继发性 HLH 病死率为 20%~40%^[10],但通过及时治疗也是可以完全缓解的疾病。所以对于早产儿 HLH 重点在于早期诊断,由于早产儿各个器官发育不成熟,临床表现很不典型,且病例数少,给诊断和治疗造成了很多困难。目前的治疗为按照 HLH-2004 方案,主要是采用抗菌及抗病毒、两种球蛋白等治疗,必要时采用化学、免疫治疗及糖皮质激素、环孢素 A 治疗,同时进行对症、支持疗法,上述治疗能控制病情后及早进行异基因骨髓移植以达到彻底治疗。

参考文献:

- [1] Katsuragi S, Ohga S, Horiuchi H, et al. Neonatal onset hemophagocytic lymphohistiocytosis in a premature infant [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 53(2): 244-245.
- [2] Mizumoto H, Hata D, Yamamoto K, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with the MUNC13-4 mutation; a case report [J]. *Eur J Pediatr*, 2006, 165(6): 384-388.
- [3] 丁甫月,李晖.嗜血细胞综合征 18 例临床分析[J]. *临床*

• 短篇及病例报道 •

儿科杂志, 2004, 22(2): 87-89.

- [4] Göransdotter Ericson K, Fadeel B, Nilsson-Ardnor S, et al. Spectrum of Perforin Gene Mutations in Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis [J]. *Am J Hum Genet*, 2001, 68(3): 590-597.
- [5] Maruyama K, Koizumi T, Hirato J. Cytomegalovirus infections associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in a premature infant [J]. *Pediatr Int*, 2006, 48(6): 648-650.
- [6] 谢静,张大为,杨双.国际组织细胞协会 HLH-2004 方案治疗嗜血细胞综合征疗效观察[J]. *中国实用儿科杂志*, 2006, 21(8): 629-630.
- [7] Edner J, Rudd E, Zheng C, et al. Severe bacteria-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in an extremely premature infant [J]. *Acta Paediatr*, 2007, 96(11): 1703-1706.
- [8] Uchiyama A, Kusuda S, Imashuku S, et al. Fatal hemophagocytic lymphohistiocytosis in an extremely-low-birth-weight infant [J]. *Pediatr Int*, 2010, 52(4): 661-663.
- [9] Nitta A, Suzumura H, Watabe Y, et al. Fetal hemophagocytic lymphohistiocytosis in a premature infant [J]. *J Pediatr*, 2007, 151(1): 98.
- [10] 王学文.嗜血细胞综合征研究进展[J]. *国外医学输血与血液学分册*, 1998, 21(6): 353-356.

(收稿日期:2013-11-08 修回日期:2013-12-31)

一起乌头碱食物中毒的调查

熊娟,魏科,杨森评

(重庆市渝北区疾病预防控制中心,重庆 401120)

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.12.049

文献标识码:C

文章编号:1671-8348(2014)12-1535-02

2012 年 12 月 11 日,重庆市渝北区某镇一农户家发生一起食物中毒,6 例发病,其中 2 例死亡。重庆市渝北区疾病预防控制中心(以下简称 CDC)接到通知对该事件进行全方位调查,以查明其发病原因、食品安全风险等,现报道如下。

1 临床资料

流行病学调查资料及中毒患者的临床资料,包括现场标本采样、现场流行病学及卫生学材料、临床表现症状及实验室检查结果。(1)调查对象:包括 10 名就餐者和 2 名未就餐者,其中就餐人员中有 6 例中毒患者。(2)调查方法:采用现场流行病学对就餐情况进行调查,采用现场卫生学调查方法对可疑餐次食物、就餐环境、厨房材料及饮水等方面进行调查。此外,对采样结果进行实验室分析。(3)现场流行病学调查:①发病情况。发病者均为上桌就餐人员,未上桌的 2 名未发病。10 名就餐者中 6 例发病,罹患率为 60.00%,其中男 5 例,女 1 例;发病最大年龄 58 岁,最小年龄 21 岁,平均 38.40 岁。2 例死亡,病死率 33.33%,均为男性。6 例患者均在 30 min 内发病,其中短时间内出现 2 例死亡,属于急性发病,病情进展迅猛。②发病时间。最短发病时间 15 min,最长发病时间 28 min,平均

发病时间 23 min。据推测首发病例在餐后 15 min 发病,另外 5 例患者也在餐后 30 min 内相继发病,发病者潜伏期的中位数为 24 min。③就餐情况调查。发病人员除 12 月 11 日中午在彭某家有共同就餐史外,其余无同源就餐史。12 月 11 日中午彭某家聚餐菜品有:腊肉、白菜、南瓜汤,除食盐等调料外均未在外购买。中午所饮酒为彭某自家泡制的药酒(泡制药酒的原材料不详),约 250 mL。6 例发病者均饮食药酒,饮食最少者为 25 mL,未饮酒者未发病。(4)现场卫生学调查:专业人员通过对可疑餐次现场彭某家的调查和对相关人员的询问发现,厨房在猪圈房和餐厅之间,厨房内调味品有豆瓣、味精、盐,饮水机内无水,饮水是每天到附近井里挑来饮用。(5)临床表现情况:发病者主要以口、舌、四肢和全身麻木、头昏、呕吐、全身乏力、心慌等症状为主(表 1)。全部患者经抗菌、补液、对症治疗后 4 例患者康复出院,2 例患者抢救无效死亡。结合流行病学调查以及农村泡酒习惯,考虑有毒植物性食物中毒的可能。(6)实验室检验结果:通过对有关人员的流行病学调查和患者临床表现的分析,此次食源性疾患为细菌性食物中毒的可能性不大,故未对菜品、调味品等进行微生物培养,仅将所采集的可