

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.34.047

## Kartagener 综合征 3 例并文献复习\*

周小青,王可,孔晋亮<sup>△</sup>,蔡双启,叶萍

(广西医科大学第一附属医院呼吸疾病研究所,南宁 530021)

[中图分类号] R596.1

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2016)34-4890-03

Kartagener 综合征(Kartagener's Syndrome,KS)又称支气管扩张-鼻窦炎-内脏转位综合征,是一种罕见的先天性常染色体隐性遗传疾病。早期正确诊断对KS患者的预后非常重要,但因本病少见,临床医生对其认识不足而易误诊、漏诊。为提高临床医生对本病的认识,现对本科2006年1月至2016年3月收治的3例患者资料进行分析,总结其临床特点并复习相关文献资料如下。

### 1 临床资料

病例1,患者,女,77岁5个月,因“反复咳嗽、咳痰8余年,加重伴呼吸困难半年余,再发18d”入院。患者适龄结婚,育有5子1女,否认相似家族病史及遗传病史。查体:双上肺可闻及干性啰音,上下肺可闻及少许湿性啰音。心尖搏动位于右侧第五肋间锁骨中线内0.5cm。鼻咽部+胸部CT提示:(1)鼻咽部CT平扫未见明显异常;(2)左侧上颌窦炎症;(3)两肺Ⅲ型肺结核;(4)右弓右降。腹部B超提示内脏反位,肝脏、胆囊位于左上腹,脾脏位于右上腹;肝多发囊肿。心脏B超:(1)先天性镜像右位心;(2)内脏反位;(3)左室顺应性降低,左室收缩功能测定在正常范围。入院诊断:(1)支气管扩张并感染;(2)内脏反位。入院后予抗感染(哌拉西林钠他唑巴坦钠+左氧氟沙星)、止咳化痰、护肝护胃、纤支镜肺泡灌洗及支持对症治疗,症状改善,病情好转出院。出院诊断:Kartagener 综合征。见图1。

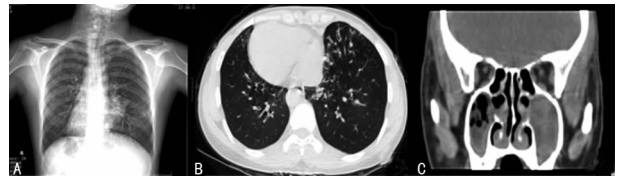


A:胸部;B:鼻窦。

图1 病例1患者胸部、鼻窦CT

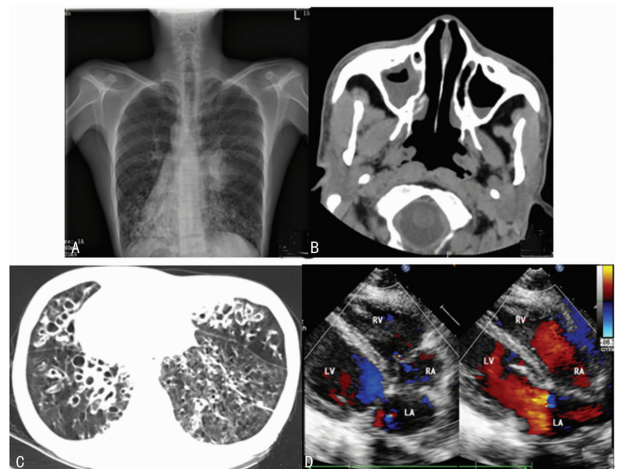
病例2,患者,女,28岁6个月,因“反复咳嗽、咳痰20年,加重1周”入院。患者自诉20多年前开始出现反复咳嗽,起病初咳白痰为主,量较少,此后患者咳嗽、咳痰逐年增多,以咳黄脓痰为主,近2年患者咳痰每天20~100mL。曾在当地医院诊断“肺炎、支气管扩张、右位心”,给予抗感染等治疗后可好转,但症状反复。1周前患者受凉后咳嗽、咳痰症状加重,咳黄痰,门诊以“支气管扩张”收入本科室。适龄结婚,配偶体健,结

婚6年,不孕。否认父母近亲结婚,否认相似家族病史及遗传病史。查体:左下肺闻及少量干鸣音,双下肺闻及湿性啰音。心尖搏动位于右侧第五肋间锁骨中线内0.5cm。胸部X线片示:(1)左肺炎症,待除外支气管扩张或肺囊肿;(2)镜面右位心。胸部CT提示:(1)两肺炎症;(2)左肺上叶下舌段支气管扩张并肺膨胀不全;(3)镜面右位心。鼻窦CT示双侧上颌窦、筛窦、蝶窦炎症,双侧下鼻甲肥大。入院后予抗感染(哌拉西林他唑巴坦+克林霉素),止咳祛痰,调节免疫功能等对症支持治疗后好转,复查胸部CT示肺炎明显吸收,予出院。出院诊断:Kartagener 综合征。见图2。



A:胸部X线片;B、C:CT。

图2 病例2患者胸部X线、CT检查



A:胸部X线片;B、C:胸部CT;D:心脏彩色多普勒超声。

图3 病例3患者胸部X线、CT、心脏彩色多普勒超声检查

病例3,患者,男,31岁9个月,因“反复咳嗽、咳痰10年,再发伴发热3d”入院。患者自幼体弱,极易“感冒”。10年前无明显诱因下出现阵发性连声咳,多为咳白色黏痰,偶有黄色脓痰,受凉后及秋冬季加重,至当地医院抗感染治疗(具体不详)后上症可好转,但10年来反复发作。3d前患者受凉后出

现咳嗽、咳痰再发,咳嗽性质及程度同前,咳大量黄色脓痰,每天约 20 mL,伴发热,最高体温可达 38.0 °C,至本院门诊就诊,血常规示白细胞计数  $13.07 \times 10^9/L$ ,血小板计数  $398.40 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞绝对值  $9.52 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞百分比 0.729。红细胞沉降率 68 mm。胸部 X 线片示:(1)两下肺炎症;(2)右位心。门诊以“肺炎”收入本科室。发现右位心 20 余年,具体不详。适龄结婚,配偶体健,不孕,领养 1 女。父母均体健,否认父母近亲结婚,妹妹有鼻窦炎病史,具体不详。对姜和乙醇过敏。查体:双肺呼吸音粗,双下肺可闻及少量湿啰音,未闻及干啰音及胸膜摩擦音。心尖搏动位于右侧第 5 肋间锁骨中线内 0.5 cm。双手可见杵状指。入院后完善相关检查,予抗感染(哌拉西林钠舒巴坦钠+盐酸克林霉素)、止咳化痰、护肝护胃、纤支镜肺泡灌洗及对症支持治疗后,症状改善,病情好转出院。见图 3。

## 2 讨论

**2.1 流行病学** 1904 年由 Siewert 报道;1933 年 Kartagener 对 22 个家族中的 48 例患者进行了详尽的描述而命名;1981 年, Rossmon 等提出将该综合征命名为原发性纤毛运动障碍(primary ciliary dyskinesia, PCD)。PCD 包括 Kartagener 综合征又称支气管扩张-鼻窦炎-内脏转危综合征(KS)、不动纤毛综合征和纤毛运动方向缺陷,预计患病率为  $1/4\ 000 \sim 1/40\ 000$  不等。O'Callaghan 等<sup>[1]</sup>对英国的亚洲人群进行调查时发现,患者的父母为堂兄妹/表兄妹近亲结婚的患病率高达 4.41%。KS 为 PCD 的特殊亚型,伴内脏转位,男女患病率无明显差别,占 PCD 的 56%<sup>[2]</sup>。

**2.2 发病机制** 1975 年 Comner 和其同事通过观察 2 例患者的呼吸道黏膜上皮,提出 KS 的发病机制为纤毛运动障碍<sup>[3]</sup>。扫描电子显微镜下可观察到 KS 患者有不同的纤毛超微结构缺陷,包括放射性车轮辐丝的缺失、微管的错位或内、外动力蛋白臂的缺失异常等<sup>[4-5]</sup>。纤毛广泛存在鼻咽部、中耳、鼻窦、及气管至终末呼吸道,其病理基础是由于呼吸道纤毛活动异常削弱黏液清除能力,导致分泌物潴留,细菌和病毒滋生,从而导致上、下呼吸道反复或持续感染,发生不可逆支气管扩张和鼻旁鼻窦炎<sup>[6]</sup>。同时,纤毛还广泛存在输卵管、输精管、精子鞭毛、脑、脊髓室管膜等组织器官中;胚胎发育过程中纤毛运动障碍导致胎儿内脏随机转位,有一半表现为内脏反位;女性由于输卵管内纤毛运动障碍,影响卵子排出、卵子与精子结合而出现异位妊娠,甚至不孕;男性则因精子尾部鞭毛结构异常,引起精子活动能力不足导致不育。本文病例 1 有生育能力,病例 2 和病例 3 无生育能力。

随着对 KS/PCD 研究的深入和二代测序技术(NGS)的发展,目前发现存在近 30 种基因变异,它们包括 DNAI1、DNAH5、SPAG1、CCDC40、CCDC39、CCDC114、CCDC103、DNAH11、DNAI2、DNAL1、NME8、RSPH9、RSPH4A、RSPH1、OFD1、RPGR 等;其中 DNAH5 突变约占外动力蛋白臂缺陷患者的 50%,DNAI1 约占 10%;SPAG1 变异约占内外动力蛋白臂同时缺陷患者的 10%<sup>[7]</sup>。有研究应用全外显子组测序 1 例患者发现 c. 8030G>A(p. R2677Q) 突变,位于基因 DNAH5<sup>[8]</sup>;另一研究对 DNAH1 序列分析发现一种纯外显子 20 的错配变异(g. 52387629A>C; c. 3460A>C; p. Lys1154Gln)<sup>[9]</sup>。

**2.3 临床表现** 主要表现为反复发生的慢性鼻炎、鼻窦炎、慢性支气管炎、支气管扩张及反复发生的肺炎;也可伴发其他多系统疾病,如多囊肝、多囊肾、视网膜病变、脑积水、胆道闭锁、慢性中耳炎、传导性耳聋、男性不育、女性生育能力下降、宫外孕倾向、严重的慢性头痛等。症状表现多种多样,严重程度各不相同,包括咳嗽、咳(脓)痰、咯血、鼻腔分泌物增多、呼吸困难等,随年龄增长而逐步加重;呼吸道感染时肺部有干湿性啰音;可有发绀、杵状指等。本文 3 例患者均出现反复呼吸道感染,慢性咳嗽、咳痰病史,2 例有不育不孕病史,1 例呼吸困难,1 例肝多发囊肿,查体 3 例均有肺部干湿啰音,1 例患者有杵状指。

**2.4 诊断** 诊断标准:(1)右位心或全内脏转位;(2)支气管扩张症;(3)鼻窦炎。KS 根据支气管扩张、内脏转位和鼻窦炎三联征的发生情况分为完全型和不完全型,三联征均发属完全型 KS,如仅有支气管扩张和内脏转位为不完全型 KS,右位心为诊断的必备条件。本文报道 3 例均为完全型 KS。根据国外文献报道,有下列情况时应考虑本病的可能:(1)内脏反转伴呼吸系统或鼻部症状;(2)不明原因新生儿呼吸窘迫症;(3)兄弟姐妹为原发性纤毛运动障碍(PCD)患者,特别是伴相应临床症状时;(4)长期咳嗽、咳痰,可从幼年开始出现而没有引起父母重视;(5)如果考虑囊性纤维化,亦可考虑 PCD,特别是伴有鼻炎、鼻窦炎或中耳炎的患者;(6)原因不明的支气管扩张症;(7)浆液性中耳炎伴上、下呼吸道症状;(8)心脏病伴内脏异位,且怀疑有呼吸道,鼻腔或耳部疾病;如果患者有 PCD 家族史,则考虑该病的门槛应该降低<sup>[7]</sup>。

**2.5 治疗** 目前尚无能恢复纤毛功能的药物,现阶段仍以对症支持治疗、预防反复感染为主。急性期主要采取化痰、排痰、体位引流、止血及根据药敏试验选择敏感的抗菌药物;缓解期应加强锻炼,营养支持以增强身体免疫力,可适当使用免疫调节剂、接种疫苗,以减少感染概率。呼吸系统的管理可提高患者肺功能,延缓疾病进展。Ebner 等研究表明,钙离子载体对 Kartagener 综合征患者有一定疗效<sup>[10]</sup>。本文 3 例患者经过吸氧、积极抗感染、止咳祛痰、护肝护胃、经纤维支气管镜吸引气管内分泌物、肺泡灌洗、调节免疫功能等对症支持治疗后,症状均改善,病情好转出院。

**2.6 预后** 本病的预后与支气管扩张程度相关,早期诊断和有效干预可延缓本病的发展<sup>[4]</sup>。大多数患者预后良好,但如反复长期呼吸道感染者最终可发展成呼吸功能不全或心力衰竭。

KS 是一种罕见的遗传性疾病,其诊断并不困难,但是由于临床医生对该病的认识不足,常会误诊、漏诊,从而延误治疗。希望通过本研究,使临床医生对该病有更深入的认识,做到早发现、早诊断、早治疗,从而改善患者的预后,延长预期寿命。

## 参考文献

- [1] O'Callaghan CP, Chetcuti EM. High prevalence of primary ciliary dyskinesia in a British Asian population [J]. Arch Dis Child, 2010, 95(1): 51-52.
- [2] Kennedy MP, Noone PG, Leigh MW, et al. High-resolution CT of patients with primary ciliary dyskinesia [J]. AJR Am J Roentgenol, 2007, 188(5): 1232-1238.
- [3] Camner P, Mossberg B, Afzelius BA. Evidence of congenitally nonfunctioning cilia in the tracheobronchial tract in

- two subjects[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1975, 112(6): 807-809.
- [4] Ciancio N, de Santi MM, Campisi R, et al. Kartagener's syndrome: review of a case series[J]. *Multidiscip Respir Med*, 2015, 10(1): 18.
- [5] Tanaka K, Sutani A, Uchida Y, et al. Ciliary ultrastructure in two sisters with Kartagener's syndrome[J]. *Med Mol Morphol*, 2007, 40(1): 34-39.
- [6] Sleigh MA, Blake JR, Liron N. The propulsion of mucus by cilia[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1988, 137(3): 726-741.
- [7] Lucas JS, Burgess A, Mitchison HM, et al. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia[J]. *Arch Dis Child*, 2014, 99(9): 850-856.
- [8] 张静, 白银, 尤少华, 等. Kartagener 综合征合并分泌性中耳炎患者的基因诊断[J]. *中华耳科学杂志*, 2014, 12(1): 41-44.
- [9] Imtiaz F, Allam R, Ramzan K, et al. Variation in DNAH1 may contribute to primary ciliary dyskinesia[J]. *BMC Med Genet*, 2015(16): 14.
- [10] Ebner T, Maurer M, Oppelt P, et al. Healthy twin live-birth after ionophore treatment in a case of theophylline-resistant Kartagener syndrome[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2015, 32(6): 873-877.

(收稿日期: 2016-05-08 修回日期: 2016-08-06)

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.34.048

## 急性巨核细胞白血病 1 例报道及文献复习

问亚锋<sup>1</sup>, 梁建英<sup>2</sup>

(1. 江苏省淮安市淮安医院检验科 223200; 2. 苏州大学第一附属医院, 江苏苏州 215006)

[中图分类号] R446.1

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2016)34-4892-02

急性巨核细胞白血病(AML-M7)是急性白血病中一种少见的类型。发病多为幼儿及青壮年,此病病情凶险,疗效不佳。近年来随着对巨核细胞超微细胞化学及免疫学的深入研究,诊断技术不断改进与提高,本病诊断率在提高。AML-M7 的标准剂量的髓系诱导化疗方案效果差,本研究成功应用地西他滨联合低剂量阿糖胞苷诱导 1 例 AML-M7 患者达到完全缓解,并随后进行造血干细胞移植达到长期生存,现报道如下。

### 1 临床资料

患者,女,46岁,半年前无明显诱因下出现乏力,活动后加重,1月前出现恶心,无呕吐,伴明显胸闷。于2011年6月30日就诊于外院,查血常规:白细胞及血红蛋白减低,该患者在外院骨髓细胞形态学检查时表现为干抽。2011年7月13日就诊于淮安医院血液科门诊,血常规:WBC  $2.84 \times 10^9/L$ , RBC  $2.6 \times 10^9/L$ , HB 88 g/L, PLT  $254 \times 10^9/L$ 。胸部 CT 提示:两肺感染。骨髓细胞形态学检查(M):骨髓增生活跃,其中原幼稚细胞比例增高,占 48%。多数细胞散在分布,偶可呈小簇分布。该类细胞胞体中等大,形态欠规则,少数可见伪足;胞浆量少或中等,染蓝色,偶见细小颗粒;胞核类圆形,染色质细致,核仁可见。原幼稚细胞髓过氧化物酶(POX)染色 1% 阳性、99% 阴性;全片成熟巨核细胞数明显增多,形态正常巨核细胞数及成熟病态巨核细胞数大于 200 只,易见单圆核、双圆核及小巨核细胞,血小板增多。骨髓形态学检查(BM)检查提示:急性白血病 AML-M7 可能,急性淋巴细胞白血病(ALL)不排除。流式细胞术检查(I)结果:分析 25.2% 的幼稚细胞群体:CD34/HLA-DR、CD13、CD33、CD117、CD41、CD61 阳性,其余阴性,为髓系巨核系表达。骨髓染色体检查(C):核型分析未见明显异常。融合基因检查(M):未检测到常见的 29 种白血病融合基因转录本。综合 MICM 检查诊断 AML-M7。入院后给予舒

普深、伏立康唑抗感染,7月16日起予小剂量阿糖胞苷(17 mg 每 12 小时 1 次,连用 14 d)+达珂(34 mg 每天 1 次,连用 8 d)诱导化疗。化疗后骨髓抑制明显,出现粒缺期发热,予以泰能、他格适、阿奇霉素、伏立康唑抗感染,粒细胞集落刺激因子(G-CSF)升白,输血支持治疗。8月15日复查骨髓形态学检查:骨髓抑制,原始细胞 2%; BM 活检:骨髓增生低下,轻度纤维化。9月5日复查骨髓:AML-M7 缓解。

### 2 讨论

2008 年 WHO 认为诊断 AML-M7 必须除外骨髓增生异常的其他类型的 AML、存在 t(1;22)(p13;q13), inv(3)(q21, q26, 2), t(3;3)(q21, q26, 2) 及唐氏综合征相关性 AML<sup>[1]</sup>。区分 MDS 与 AML-M7 主要是计算原始细胞比例,并观察红系、粒系病态造血细胞<sup>[2]</sup>。MDS 常有染色体畸变,但没有特异性<sup>[3]</sup>。

M7 主要见于儿童或青壮年人,约占 AML 3%~5%<sup>[4]</sup>。国内报道较少的可能原因之一是:该类病例常合并骨髓纤维化,骨髓穿刺易干抽,而无法获取较多的骨髓,以完善 MICM 检查。骨髓纤维化是因骨髓组织的间质异常增生,特别是成纤维细胞的增生,导致大量网蛋白在骨髓腔内沉积和胶原形成,同时伴成骨细胞增殖,最终产生骨髓纤维化和骨髓造血能力丧失<sup>[5]</sup>。骨髓干抽是 M7 的一大特点,该患者在外院检查时表现为干抽,与骨髓纤维化有关,与相关文献报道一致<sup>[6]</sup>。

临床上所诊断的 AML-M7 病例较文献报道更低,AML-M7 原始巨核细胞形态学特征不明显,常因 POX 染色阳性小于 3%,而误诊为急性髓细胞白血-微分化型(AML-M0)等 POX 染色阴性急性髓系白血病。原始巨核细胞的化学染色也无特异性,常显示 POX 和苏丹黑 B(SBB)阴性,α-萘酚醋酸酯酶(ANAE)灶状阳性,不像单核细胞的弥漫阳性,高碘酸希夫