

# 长期发热婴儿慢性肉芽肿病 1 例

杨波<sup>1</sup>, 苗旭<sup>2</sup>, 张玉玲<sup>1</sup>

(1. 内蒙古自治区妇幼保健院儿内科; 2. 内蒙古医科大学, 内蒙古自治区 呼和浩特 010000)

【关键词】慢性肉芽肿病; 感染; CYBB 基因; 婴儿;

【中图分类号】R725 【文献标志码】B

慢性肉芽肿病(chronic granulomatous disease, CGD)是一种罕见的原发性免疫缺陷、单基因遗传病,首次于 1959 年报道,最初认为它只有一种 X 连锁遗传模式(XR),1968 年在女性中发现它为常染色体隐性遗传(autosomal recessive, AR)形式<sup>[1]</sup>。现发现遗传方式大致分为:以蛋白 gp91phox 缺陷的 X 连锁隐性遗传和以 p47Phox 缺陷为主的常染色体隐性遗传,临床表现为反复出现的严重细菌或真菌感染及过度的炎症性疾病,影响患儿生长发育、生活质量,甚至威胁患儿生命<sup>[2]</sup>。发病率约为 1/25 万~1/13 万,我国 CGD 发病率尚无相关具体数据<sup>[3]</sup>。本案通过梳理 1 例 CYBB 基因突变致慢性肉芽肿婴儿的临床资料、诊断思路并复习相关文献,来提高基层临床儿科医生对本病的识别及诊治。

## 1 病例资料

患儿,男,日龄 87 d,因“发热 40 余日”入院。患儿母亲孕期体健;有 1 个 3 岁姐姐,发育正常。家族史中患儿母亲的同母异父弟弟 6 岁死于发热(具体病症不详)。

辅助检查,(1)血常规:白细胞  $19.61 \times 10^9/L$ ,淋巴细胞比率 31.60%,中性粒 37.70%。C-反应蛋白 56.77 mg/L, HB 92 g/L; ASO < 25 IU/mL, ESR 30 mm/h;生化、电解质大致正常; IgE 85 IU/mL;(2)病原学:痰、血培养、EB 病毒、呼吸道病原体核酸检测、PPD、真菌、脑脊液:均为阴性。(3)骨髓涂片:三系增生明显活跃,考虑感染。肺泡灌洗液宏基因:细菌、真菌未发现,副流感病毒 3 型阳性。(4)肺部增强 CT:两肺炎症。腹部超声、四肢长骨平片:未见异常。

诊疗经过:患儿因发热起病,体温最高  $39.5^\circ C$ ,热峰 1~2 次/d,于外院抗感染治疗 1 个月(头孢曲

松、舒普深、美罗培南),效差,遂入我院。我院初始诊断:1. 脓毒血症;2. 重症肺炎;3. 贫血;4. 高 IgE 血症;5. 慢性肉芽肿?入院后予:患儿及家长行全外显基因检测;静滴人血免疫球蛋白,美罗培南、利奈唑胺治疗 10 日后热退,家长带患儿自行出院。

后期门诊随诊:口服磺胺及伊曲康唑预防感染。半月后全外显子组结果回报:检测到基因的 1 个半合子变异,关联疾病为:X-连锁慢性肉芽肿病;CG-DX(OMIM:306 400)。临床特征:免疫缺陷,肉芽肿病。最后诊断:重症肺炎、慢性肉芽肿病(CYBB)。

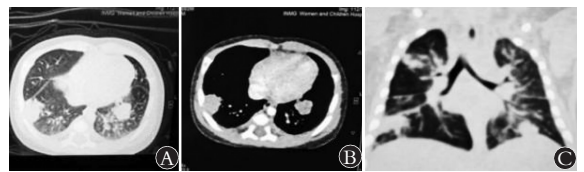


图 1 患儿肺部 CT

A. 肺窗; B. 纵膈窗; C. MinP 成像。

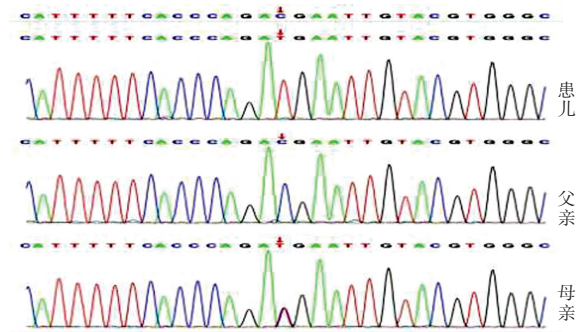


图 2 CYBB:c.676(exon7)C>T

## 2 讨论

### 2.1 发病机制

本病是由于吞噬细胞中的 NADPH 氧化酶某些成分的减少或缺失,不能有效地产生具有杀菌活性的超氧阴离子及其代谢产物(过氧化氢、氢氧根离

子和次氯酸等),导致宿主吞噬细胞无法杀灭已吞噬的细菌和真菌,表现为反复发生危及生命的细菌及真菌感染以及肉芽肿形成<sup>[4]</sup>。NADPH 氧化酶复合物由 CYBB、CYBA、NCF1、NCF2、NCF4 这 5 个基因所编码,CYBB 基因缺陷是 CGD 最常见的类型,表现为男性患病,女性携带,有报道<sup>[5]</sup>显示,CYBB 基因突变在上海、重庆比例为 89.1%、83.3%。

## 2.2 临床表现

2.2.1 感染 CGD 发病率低,临床主要表现为反复细菌、真菌感染,过度炎症反应等<sup>[6]</sup>,我国 CGD 多数为新生儿期起病,早期识别有助于早诊断、早治疗,延缓或避免致死性感染<sup>[7]</sup>。CGD 患儿典型的临床表现为反复发热,局部化脓性炎症,包括反复肺部感染、淋巴结炎、肝脓肿、骨髓炎、皮肤脓肿或蜂窝组织炎等<sup>[8]</sup>。国内 CGD 患儿易感的真菌主要是烟曲霉菌和白色念珠菌,且真菌感染致死最常见。

2.2.2 炎症表现 临床多见于类风湿性关节炎、红斑狼疮、皮炎、炎性肠病、IgA 肾病、自身免疫性肝炎、抗磷脂综合征、原发性免疫性血小板减少症等。CGD 患儿的另一常见临床表现是高炎症反应。CGD 患儿可出现累及以胃肠道、泌尿道为主的空腔脏器的炎性非干酪样肉芽肿,表现为腹痛、腹泻、肠道狭窄和瘘管;肝、脾肿大、肝脓肿、肝酶水平升高;泌尿生殖系统表现有膀胱肉芽肿、输尿管或膀胱出口梗阻、肾功能改变;眼部有角膜炎、葡萄膜炎及视网膜脉络膜病变;皮肤损伤多为颗粒性痤疮和湿疹。

## 2.3 诊断

反复和/或异常严重的感染病史,尤其是脓肿和/或感染的病原体与 CGD 感染常见病原体相关时,应考虑 CGD。

2.3.1 中性粒细胞功能检测 二氢罗丹明(dihydrorhodamine,DHR)流式细胞分析,该试验定量测定能将细胞反应分为受损更严重和较轻的亚组。自 20 世纪 90 年代 DHR 检测作为诊断 CGD 的金标准<sup>[1]</sup>,但确切的诊断仍需由基因分型确定。

2.3.2 基因检测及序列分析 已知的 CGD 病例都是由构成 NADPH 氧化酶复合体蛋白的编码基因突变所致。致病基因为错义突变时,蛋白表达数量可能正常,但功能异常,也能导致疾病的发生<sup>[9]</sup>。gp91phox 突变引起 X-CGD,国内文献<sup>[10]</sup>报道占 85%左右。基因测序可预测相对死亡风险,并为骨髓移植或基因治疗咨询提供信息。

## 2.4 治疗

CGD 治疗的基石是预防性抗微生物和免疫调节治疗、早期诊断并积极治疗感染并发症、处理炎症

并发症。

2.4.1 抗感染、炎性并发症治疗患儿炎症标志物升高首先应进行影像学检查,明确受累器官;感染的治疗根本上取决于病原体微生物学,用药 24~48 h 感染无改善,可考虑更换抗生素或加抗真菌药<sup>[3]</sup>。静脉足疗程使用后需口服序贯治疗。侵袭性真菌感染是 CGD 患者死亡的主要原因,可经验使用伏立康唑治疗;难治性细菌、真菌感染可联合糖皮质激素<sup>[3]</sup>。激素依赖者可改用免疫抑制剂如硫唑嘌呤和环孢素;预防细菌感染使用复方磺胺甲恶唑,对其过敏或葡萄糖 6 磷酸脱氢酶缺乏症患者可用氯唑西林、双氯西林或环丙沙星。近年来,生物制剂的临床应用成为热点,TNF- $\alpha$  拮抗剂能帮助有严重炎症并发症的且等待造血干细胞移植的 CGD 患者<sup>[11]</sup>。

2.4.2 造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation,HSCT) 成功的 HSCT 已被认为是严重 CGD 的疗法,成功移植后几乎可以达到无病存活<sup>[12]</sup>。但是由于移植供体短缺、预处理相关毒性、植入失败、移植物抗宿主病和移植后感染等问题,且无法充分评估晚期影响,关于 HSCT 的研究尚有争论<sup>[13]</sup>。

2.4.3 基因治疗/基因修复 CGD 几乎只影响造血系统,因此非常适合基因治疗。自体基因治疗(gene therapy,GT)作为一种新的治疗方式,因可避免其他同种异体反应性并发症<sup>[14]</sup>,以及规避复杂的预处理方案,渐成为在没有遗传毒性证据及供体的情况下的治疗方式。但目前面临诸多挑战,且有待观察临床预后,因此仍需进一步探讨、研究。

## 2.5 诊断思路

(1)本例患儿表现为长期发热,且抗感染治疗效果差。(2)化验表现为炎性指标增高(白细胞、C 反应蛋白、血沉),轻度贫血,肺部影像学为双肺炎症。(3)本患儿肺部感染重,考虑可能存在其他病原微生物感染,及存在肺以外其他部位感染,因此,不排除先天性免疫缺陷可能。同时患儿支气管灌洗液宏基因检测等除外了结核及真菌感染;患儿腹部超声学检测除外深部脓肿可能,长骨平片除外化脓性骨髓炎可能。家族史提到:患儿家族中男系发病,母系正常,符合 X 连锁隐性遗传病特点。本例患儿有 CYBB 基因缺陷,为错义突变,来源于母亲,母亲、外祖母为携带者,最终基因检测结果支持此病。(4)患儿考虑 CGD 后需特别关注结核、真菌感染,未找到相关证据。本患儿使用美罗培南抗感染治疗效果欠佳,且 2 次病原学检查不支持真菌感染。因此,加用针对革兰氏阳性菌更强的利奈唑胺治疗 7 d 后体温正常,考虑患儿发热与感染相关。(5)门诊随访予以

患儿预防感染;根据患儿基因检测结果告知患儿家长疾病预后,造血干细胞移植为目前患儿可能治愈的唯一方法。

综上,CGD 是一种罕见的严重原发性免疫缺陷病,反复且严重的感染是本病的主要特征。因此,对于婴儿发育落后、反复呼吸道感染、卡疤不易愈合,伴有皮肤黏膜、胃肠道等部位肉芽肿形成等情况,我们应高度怀疑 CGD 的可能,及早完善基因学检测。该病临床起病早,重症、肺部感染常见,呼吸道真菌感染是死亡的主要原因。早期诊断和积极抗感染治疗可降低并发症和死亡率;HSCT 是目前已知的唯一根治方案,暂无法获取 HSCT 的患者,规范的保守治疗也至关重要。由于该病例少见,因此,作为儿科临床医师应高度重视该病,做到“早发现、早诊断、早治疗”,提高患儿生存率。

#### 参考文献

- [1] Yu JE, Azar AE, Chong HJ, *et al.* Considerations in the diagnosis of chronic granulomatous disease[J]. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 2018, 7(suppl\_1): S6—S11.
- [2] Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RBJ, *et al.* Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2000, 79(3): 155—169.
- [3] 禹定乐, 王文建, 郑跃杰, 等. 儿童慢性肉芽肿病研究进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(11): 877—880.
- [4] Kuhns DB. Diagnostic testing for chronic granulomatous disease[J]. *Methods in Molecular Biology*, 2019, 1982: 543—571.
- [5] Wang S, Wang T, Xiang Q, *et al.* Clinical and molecular features of chronic granulomatous disease in mainland China and a XL-CGD female infant patient after prenatal diagnosis[J]. *Journal of Clinical Immunology*, 2019, 39(8): 762—775.
- [6] Yu H, Yang Y, Chiang BL. Chronic granulomatous disease: a comprehensive review [J]. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2021, 61(2): 101—113.
- [7] Prince BT, Thielen BK, Williams KW, *et al.* Geographic variability and pathogen-specific considerations in the diagnosis and management of chronic granulomatous disease [J]. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*, 2020, 11: 257—268.
- [8] 李斌, 杜琨, 赵玫, 等. 新生儿慢性肉芽肿病合并真菌感染 1 例报道及文献复习[J]. *中华全科医学*, 2022, 20(1): 172—174.
- [9] 杨涵, 张越, 毛华伟. 加强慢性肉芽肿病的精准诊治[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2022, 27(3): 146—149.
- [10] 郭明发, 贾静, 王亚峰, 等. X 连锁慢性肉芽肿病临床特征与基因诊断[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(4): 581—584, 588.
- [11] Conrad A, Neven B, Mahlaoui N, *et al.* Infections in patients with chronic granulomatous disease treated with tumor necrosis factor alpha blockers for inflammatory complications[J]. *Journal of Clinical Immunology*, 2021, 41(1): 185—193.
- [12] Pulvirenti F, Sangerardi M, Plebani A, *et al.* Health-related quality of life and emotional difficulties in chronic granulomatous disease: data on adult and pediatric patients from Italian network for primary immunodeficiency (IPINet) [J]. *Journal of Clinical Immunology*, 2020, 40(2): 289—298.
- [13] 疏恒, 叶同生, 赵钰玮, 等. 儿童慢性肉芽肿病移植及基因治疗研究进展[J]. *安徽医药*, 2024, 28(2): 220—223.
- [14] Kohn DB, Booth C, Kang EM, *et al.* Lentiviral gene therapy for X-linked chronic granulomatous disease [J]. *Nature Medicine*, 2020, 26(2): 200—206.

(收稿日期: 2025—07—01

修回日期: 2025—08—30)