

## ·经验交流·

## 慢性肉芽肿病临床特点及预后分析

彭裕连<sup>1</sup>, 谷加丽<sup>2</sup>, 王玉蕾<sup>2</sup>, 卢志威<sup>2</sup>, 郑跃杰<sup>2</sup>

(1. 深圳市罗湖区妇幼保健院儿科, 广东 深圳 518019;

2. 深圳市儿童医院呼吸科, 广东 深圳 518026)

**摘要:**慢性肉芽肿病(CGD)大样本病例报道较少见,该病导致患者反复发生全身各部位化脓性感染,多为葡萄球菌、大肠杆菌、沙门菌属、白色念珠菌、放线菌等感染,导致化脓性淋巴结炎、鼻炎、鼻窦炎以及心包、肺、肝神经系统等化脓性炎症。可有皮肤肉芽肿,湿疹性皮炎,肝、脾大,主要累及肺部和皮肤,患者外周血中性粒细胞计数明显增多,肺部CT表现为多发结节、不规则、球形或类球形高密度影,最易出现真菌及金黄色葡萄球菌感染。CGD病死率高,一般需长期应用抗生素预防细菌和真菌感染,造血干细胞移植可明显改善CGD患者的预后。对于反复出现严重的肺部和皮肤细菌、真菌感染,接种卡介苗后出现皮肤破溃经久不愈,肺部CT出现多发结节,球形或类圆形密度影,均应怀疑本病的可能。我国目前关于CGD的报道较少见,本研究选择我院2004年1月~2018年12月收治的22例CGD患儿,经干预治疗后存活13例,死亡5例,失联4例。现对患儿的临床表现、诊断、治疗及预后情况进行总结,以期对临床上诊治该病提供参考。

**关键词:**慢性肉芽肿病;儿童;基因序列;真菌;金黄色葡萄球菌;造血干细胞移植

中图分类号:R725.9

文献标识码:B

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2020.01.064

文章编号:1006-1959(2020)01-0190-03

## Clinical Characteristics and Prognosis of Chronic Granulomatous Disease

PENG Yu-lian<sup>1</sup>, GU Jia-li<sup>2</sup>, WANG Yu-lei<sup>2</sup>, LU Zhi-wei<sup>2</sup>, ZHENG Yue-jie<sup>2</sup>

(1. Department of Pediatrics, Luohu District Maternity and Child Health Hospital, Shenzhen 518019, Guangdong, China;

2. Department of Respiratory, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518026, Guangdong, China)

**Abstract:** Large-scale reports of chronic granulomatous disease (CGD) are rare. The disease causes recurrent purulent infections in various parts of the body, most of which are Staphylococcus, E. coli, Salmonella, Candida albicans, Actinomyces, etc. Causes purulent lymphadenitis, rhinitis, sinusitis, and purulent inflammation such as the pericardium, lungs, and liver nervous system. There may be skin granulomas, eczema dermatitis, liver and splenomegaly, which mainly affect the lungs and skin. The patient's peripheral blood neutrophil counts increased significantly. The lung CT showed multiple nodules, irregular, spherical or spheroidal high Density shadow, the most prone to fungal and S. aureus infections. CGD has a high mortality rate. Generally long-term antibiotics are required to prevent bacterial and fungal infections. Hematopoietic stem cell transplantation can significantly improve the prognosis of patients with CGD. For recurrent severe pulmonary and skin bacterial and fungal infections, skin ulceration after BCG vaccination persists, multiple nodules appear in the lung CT, and spherical or circular density shadows should be suspected. China's current reports on CGD are rare. In this study, 22 CGD children treated in our hospital from January 2004 to December 2018 were selected. Survival of 13 cases, 5 deaths, and 4 cases of loss of contact occurred after intervention treatment. The clinical manifestations, diagnosis, treatment and prognosis of children are summarized in order to provide a reference for clinical diagnosis and treatment of the disease.

**Key words:** Chronic granulomatous disease; Children; Gene sequence; Fungi; Staphylococcus aureus; Hematopoietic stem cell transplantation

慢性肉芽肿病(chronic granulomatous disease, CGD)是一种遗传性原发性免疫缺陷病,由嗜中性粒细胞和单核细胞还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶复合物功能受损引起,其特征为反复发作和严重感染、炎症失调和自身性免疫。NADPH氧化酶由五个单元编码CYBB、CYBA、NCF1、NCF2、NCF4基因组成。CYBB基因的致病变异导致X连锁隐性CGD(XL-CGD)最为常见,而涉及其他基因的致病变异导致常染色体隐性CGD(AR-CGD)。目前国内关于CGD患儿的大样本病例报道较少,为了更好的了解该病的临床表现、治疗和预后,本研究对我院22例CGD患儿的临床资料进行分析,现报道如下。

**作者简介:**彭裕连(1981.11-),女,广东梅州人,本科,主治医师,主要从事儿科疾病的诊治工作

**通讯作者:**卢志威(1980.6-),男,广西贵港人,硕士,副主任医师,主要从事儿童呼吸道疾病的诊治工作

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择深圳市儿童医院2004年1月~2018年12月收治的22例CGD患儿,均符合中性粒细胞呼吸爆发试验或CGD基因诊断标准<sup>[1]</sup>。男性19例,女性3例。起病年龄21 d~4岁,诊断中位年龄4个月。

**1.2 方法** 收集患儿的一般资料、临床特点、影像学检查、实验室检查、治疗及转归,采用描述性方法分析患儿的临床特点、实验室及影像学检查。

## 2 结果

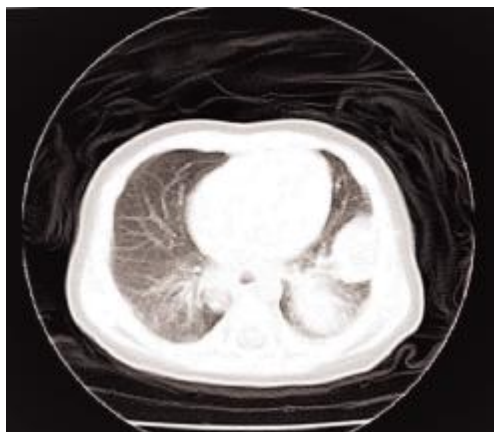
**2.1 临床特点** 所有患儿中以肺部感染首发症状就诊被确诊的CGD12例,均有咳嗽咳痰,部分有发热表现;因皮肤化脓性感染或肛周脓肿及局部包块住院后确诊的4例;以皮肤破溃、化脓或局部肿块表现,因接种卡介苗后出现破溃经久不愈并出现局部淋巴结肿大住院后确诊的3例;因反复高热数天,感染症状重,以脓毒症住院后确诊的2例;因反复腹

解水样便伴粘液住院后确诊 1 例。

**2.2 实验室检查** ①血常规及免疫分析:白细胞计数  $15 \times 10^9/L \sim 40 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞计数  $13.7 \times 10^9/L \sim 40 \times 10^9/L$ , C 反应蛋白  $7.5 \sim 150 \text{ mg/L}$ , 细胞免疫以及体液免疫基本正常。②实验室诊断:所有患儿中性粒细胞呼吸爆发试验提示中性粒细胞活化率  $< 10\%$ 。基因序列分析诊断 7 例, 其中 CYBB 错义突变 4 例, CYBB 基因大片段或完全缺失 2 例, 常染色体隐性遗传 NCF1 纯合突变 1 例。③病原学检测:血培养金黄色葡萄球菌 3 例以及人葡萄球菌 2 例。痰培养肺炎链球菌、大肠埃希菌、洋葱伯克霍尔德菌各 1 例。结核免疫三项均阴性, 结核菌素试验(+++) 1 例, 淋巴结

脓液抗酸染色阳性 2 例。真菌 D-葡聚糖试验 (+) 3 例, 半乳甘露聚糖试验(+) 1 例, 肺泡灌洗液培养曲霉菌 1 例。

**2.3 影像学检查** 12 例患儿以肺部感染首发症状出现, 7 例胸部 CT 检查表现为多发结节、不规则、球形或类球形高密度影, 病灶多见靠近肺野外带(图 1、图 2)。5 例大片状阴影, 可累及多个肺段及肺叶实变病灶, 其内可见支气管充气征。1 例伴空洞者, 治疗 1 个月后原左下肺空洞消失。1 例伴新月征, 5 例伴少量胸腔积液, 8 例伴纵隔内多发淋巴结肿大, 仅 1 例见淋巴结钙化。3 例行气管镜检查, 均可见气管内膜炎症。



注:患儿林某, 1 个月, 肺部 CT 提示左心影后见多发团块高密度影, 不排除肺脓肿

图 1 多发团块高密度影



注:患儿黄某, 2 个月, 胸部 CT 提示右肺上叶见不规则球型团块影, 靠近肺野外带

图 2 不规则球型团块影

**2.4 治疗与预后** 大部分患儿给予头孢哌酮舒巴坦或美罗培南联合万古霉素抗感染治疗, 部分疗效不佳或检测提示真菌感染者加用伏立康唑抗感染, 有 3 例怀疑结核感染, 加用抗结核药物治疗, 治疗后好转出院, 予复方磺胺甲噁唑片预防性服药。1 例新生儿起病, 重症肺炎, 治疗效果差, 家长放弃治疗后死亡。1 例 5 个月大患儿反复消化道感染, 最后因感染性休克死亡。目前 4 例患儿失访, 5 例死亡, 13 例患儿存活, 年龄最大者 7 岁, 存活患儿中存在不同程度营养不良或生长发育迟缓。

### 3 讨论

CGD 在欧美国家的患病率约为  $1/250000 \sim 1/200000$ 。然而, 我国目前仍没有关于 CGD 患病率的可靠数据, 可能和我国儿科医生对 CGD 患者的认识不足有关。随着对该病的认识提高, 近年来该病的报道越来越多。研究显示, CGD 多以男性为主, 通常在早期即可出现症状, 甚至部分在新生儿期已经出现症状。但在欧美国家患者发病症状出现较晚, 部分患儿在成年人阶段才症状, 这可能与我国国情有关, 一般新生儿出生后均常规接种卡介苗<sup>[2]</sup>。

有研究表明<sup>[3]</sup>, CGD 最常见的感染部位分别为

肺(66%)、皮肤(53%)、淋巴结(50%)、胃肠道(48%)和肝脏(32%)<sup>[3]</sup>。本研究发现, 肺部 CGD 最常见的侵袭部位, 一半以上的患儿因肺部感染首发症状就诊, 包括部分已确诊的 CGD 患儿也常出现肺部反复感染。肛周脓肿也是 CGD 患者的典型症状, 迁延不愈, 杨琴等<sup>[4]</sup>报道了 1 例以炎症性肠病起病的 CGD 患者, 该患儿也存在肛周脓肿病史, 治愈后不久反复出现腹泻, 解粘液血便, 外院确诊为炎症性肠病, 治疗好转后 2 年出现肺部真菌感染, 转至我院后才被确诊为 CGD, 这提醒医务人员对反复肛周脓肿患儿需要警惕 CGD 的可能。报道显示<sup>[5]</sup>, CGD 患儿可发生中枢神经系统化脓性感染, 但本研究未得到类似结果, 这可能与本次研究人群规模较小有关, 今后在临床上需要警惕这一特殊且少见的并发症。

欧美国家 CGD 患儿最常见的病原菌为曲霉菌和金葡萄球菌, 此外还包括一些沙门菌、铜绿假单胞菌以及洋葱伯克霍尔德菌<sup>[6]</sup>。但在发展中国家, 卡介苗和结核分枝杆菌是 CGD 的重要病原菌<sup>[7]</sup>。研究显示, 肺曲霉菌和结核分枝杆菌是我国 CGD 患者肺炎最常见的病原菌<sup>[8,9]</sup>, 因我国属于结核病高发国家之一, 患儿易接触分枝杆菌, 并且出生后常规接

种卡介苗。但本研究对所有患儿进行结核免疫三项检测,未发现阳性结果,可能和本地区结核流行病学或检测手段有关。本研究中反复肛周脓肿患儿血培养为金黄色葡萄球菌,与文献报道一致<sup>[1]</sup>。CGD 患儿早期以肺部感染首发症状就诊时,因胸部影像学多表现为团块样病变,且白细胞计数及 C-反应蛋白异常增高,容易误诊为肺脓肿或占位病变,因此在临床上对于婴幼儿出现发热、咳嗽、肺部团块样病变、常规抗感染治疗无效时应考虑 CGD 的可能,可行呼吸爆发试验或直接行基因检查明确诊断。

CGD 的传统治疗方法主要为终生进行抗细菌、真菌预防性治疗。已有研究表明,复方磺胺甲噁唑可明显降低 XL-CGD 和 AR-CGD 的感染率<sup>[10]</sup>,在美国以及欧洲,推荐长期使用复方磺胺甲噁唑预防细菌感染以及预防性的抗真菌治疗。皮下注射重组人干扰素、增加 NADPH 氧化酶活性,可有效减少感染次数及感染程度<sup>[11]</sup>。近年来,CGD 的治疗快速发展,从早期的致命性疾病变为可以长期生存的疾病。Wolach B 等<sup>[12]</sup>研究显示,在组织损伤不可逆转之前,通过早期造血干细胞移植治疗,患者长期生存率可达 81%。目前该病临床表现和预后受 NADPH 氧化酶成分和功能决定,随着对 CGD 分子遗传学、生物化学和免疫学基础的进一步了解,新的治疗策略不断发展,CGD 患者的预后和生活质量将会有显著改善。CGD 的死亡率已经明显降低,欧洲国家 AR-CGD 的诊断年龄较晚,但患者中位预期寿命为 49.6 年,明显高于 XL-CGD 患者的 37.8 年<sup>[9]</sup>;而我国儿童 CGD 患者的死亡率较高,死亡的中位年龄为 2.96 岁<sup>[9]</sup>。Martire B 等<sup>[13]</sup>研究报告显示,50%的病例在确诊后中位存活时间为 25 年。不同国家 CGD 患者的预后差距甚远,是否与遗传特点、患者的依从性、卡介苗的接种、诊疗规范等有关,都有待于今后的研究进一步证实。

总之,对于临床早期出现不明原因的肺部或皮肤等部位严重的或反复感染,以及接种卡介苗后出现感染,肺部 CT 出现多发结节,球形或类圆形密度影,需要怀疑 CGD 的可能,临床应尽早行呼吸爆发试验或基因检查,争取早期诊断及治疗,以改善 CGD 患儿的预后。

## 参考文献:

- [1] Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 Patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2000, 79(3): 155-169.
- [2] Williams D, Kadaria D, Sodhi A, et al. Chronic Granulomatous Disease Presenting as Aspergillus Fumigatus Pneumonia in a Previously Healthy Young Woman [J]. *Am J Case Rep*, 2017(18): 351-354.
- [3] van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, et al. Chronic granulomatous disease: the European experience [J]. *PLoS One*, 2009, 4(4): e5234.
- [4] 杨琴, 郑跃杰, 马红玲, 等. 以婴幼儿炎症性肠病起病的慢性肉芽肿病一例 [J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(10): 782-783.
- [5] Hipolito E, Faria E, Alves AF, et al. *Alternaria* infectoria brain abscess in a child with chronic granulomatous disease [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2009, 28(4): 377-380.
- [6] Chiriac M, Salfa I, Di MG, et al. Chronic granulomatous disease: Clinical, molecular, and therapeutic aspects [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2016, 27(3): 242-253.
- [7] Conti F, Lugo-Reyes SO, Blancas Galicia L, et al. Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease: a retrospective analysis of 71 cases [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(1): 241-248.
- [8] 惠晓莹, 孙金岭, 高维银, 等. 慢性肉芽肿病中远期随访和感染预防性药物的效果分析 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2012, 7(5): 321-325.
- [9] 贺建新, 殷菊, 刘秀云, 等. 慢性肉芽肿病患儿侵袭性曲霉病 4 例分析 [J]. *临床儿科杂志*, 2012, 30(6): 528-530.
- [10] Margolis DM, Melnick DA, Alling DW, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in the management of chronic granulomatous disease [J]. *J Infect Dis*, 1990, 162(3): 723-726.
- [11] Marciano BE, Wesley R, De Carlo ES, et al. Longterm interferon-gamma therapy for patients with chronic granulomatous disease [J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(5): 692-699.
- [12] Wolach B, Gavrieli R, de Boer M, et al. Chronic granulomatous disease: clinical, functional, molecular, and genetic studies. The Israeli experience with 84 patients [J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(1): 28-36.
- [13] Martire B, Rondelli R, Soresina A, et al. Clinical features, long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with Chronic Granulomatous Disease: an Italian multicenter study [J]. *Clin Immunol*, 2008, 126(2): 155-164.

收稿日期: 2019-07-08; 修回日期: 2019-07-23

编辑/王朵梅