• 个案与短篇 •

Chediak-Higashi 综合征 1 例报告并文献复习

徐益恒, 李劲榆, 瞿晓媛

(昆明医学院第二附属医院检验科, 昆明 650101)

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.04.067

文献标识码: C

文章编号: 1673-4130(2012)04-0509-02

Chediak-Higashi 综合征 (Chediak-Higashi Syndrome, CHS) 又称膜结构缺陷性白细胞异常, 是一种以局部白化, 白细胞胞质内出现异常粗大颗粒或包涵体 (可能为巨大溶酶体) 为特征的常染色体隐性遗传疾病, 部分患者双亲有近亲婚配史。临床主要表现为: ①易发感染; ②白化病; ③晚期可合并淋巴瘤而肝脏、脾脏及淋巴结肿大, 贫血和有出血倾向^[1]。郝良纯等^[2]报道近亲婚配家族史占 33%, 均以反复发热为特征性的首发表现, 头发及皮肤逐渐变灰白色, 肝大占 81%, 脾大占 83%, 眼部异常占 100%, 以及淋巴结大, 神经症状等。外周血和骨髓均有特征性颗粒。多在确诊后 (加速期) 10 年内死于反复的难治性感染及出血。作者在临床实践中发现 Chediak-Higashi 综合征 1 例, 现报道如下。

1 病例资料

1.1 临床特征 患儿, 男, 7 岁, 云南彝族。因反复发热 6 年余, 发现肝脾肿大 1 年, 发热 6 d 于 2008 年 10 月入院。根据病史、临床表现及细胞形态特点, 最终作出 Chediak-Higashi 综合征临床诊断。

既往患儿出生 7 个月反复发热, 平均 10~20 d 一次, 常为呼吸道或消化道感染, 予以抗感染治疗均可短暂控制。2007 年 12 月因再次发热而入住昆明市儿童医院, 曾拟诊为 Chediak-Higashi 综合征。本次入院, 查体一般情况尚可, 头发灰白, 双耳廓、双面颊部分区域、双前臂色素沉着, 双背部、双手上臂散在色素脱失斑, 双侧乳房及阴囊色素沉着不明显, 巩膜色素不明显, 呈现白化病样改变, 眼有畏光反应, 颈部可触及数个 1~2 cm 大小淋巴结, 肝脏肋下 4 cm, 脾脏肋下 15 cm, 肚脐下 2 cm 可及。系统回顾, 无呼吸系统病史, 无血液系统病史, 个人史系第一胎第一产, 足月顺产, 出生体质量 3 500 g, 母乳喂养良好, 否认家族遗传病史, 父母非近亲婚配, 其余无特殊。体格检查: T 38.5 °C、P 126 次/分、R 22 次/分、BP 90 mm Hg/60 mm Hg。一般情况可, 皮肤及黏膜, 背部、手臂散在色素脱失斑, 双颊部色素沉着, 未见皮下出血点无肝掌, 蜘蛛痣。颈部淋巴结可及肿大, 头部及器官, 头颅无畸形, 头发浓密, 分布均匀, 发色灰白。双眼有畏光反应, 其余头部器官无特殊。胸部及器官无特殊, 肺脏听诊呼吸音粗, 心脏检查无特殊, 腹部软, 触及肝脏肋下 4 cm, 脾脏肋下 15 cm, 肚脐下 2 cm, 肛门生殖器、脊柱四肢、神经系统均无特殊。

1.2 实验室检查

1.2.1 外周血细胞分析 WBC $2.91 \times 10^9/L$, Hb 99 g/L, BPC $71 \times 10^9/L$ 。白细胞分类: 中性分叶核粒细胞 1%, 淋巴细胞 81%, 单核细胞 18%。血涂片行瑞氏-吉姆萨染色, 显微镜观察见淋巴细胞胞质内包涵体最典型, 约 31% 的淋巴细胞胞质内可见直径 1~3 μm 圆形或类圆形紫红色规则形颗粒, 数量 1~2 个。在临床实践中发现, 急性白血病细胞胞质内可见假性 Chediak-Higashi (Pseudo-Chediak-Higashi, PCH) 颗粒, 但未见出现于急性淋巴细胞白血病中^[3]。中性分叶核粒细胞胞

质中可见数量不等且弥散分布的圆形、类圆形或不规则形的灰紫色颗粒状或块状物, 直径 1~3 μm 。单核细胞内也可见如淋巴细胞胞质内的异常颗粒。T 淋巴细胞亚群测定 CD3⁺ 51.5%, CD4⁺ 25.8%, CD8⁺ 17.6%, CD4⁺/CD8⁺ = 1.47。骨髓细胞显微镜观察: 进行髂后上棘骨髓穿刺涂片, 瑞氏-吉姆萨染色。骨髓有核细胞增生显著活跃, 其中粒细胞系统占 20.0%, 红细胞系统占 44.0%, 粒/红比值为 0.45:1。粒细胞系统明显增生, 可见核象左移, 多见原粒及早幼粒细胞, 成熟阶段中性粒细胞少见。原、早幼粒细胞胞质内易见大小不均的粉红色包涵体, 直径 3~10 μm , 部分包涵体周围可见透明环, 嗜苯胺蓝颗粒增多、增粗, 部分细胞胞质内可见粉红色泡沫感。中性分叶核粒细胞易见, 但相对比例减低, 其胞质内均可见灰紫色圆形、类圆形或不规则形颗粒或块状物, 散在分布, 数量较多, 直径 1~4 μm 。嗜酸、嗜碱性粒细胞的特异性颗粒均明显粗大, 在其胞质内均可检出灰紫色颗粒, 形同于中性分叶核粒细胞胞质内异常颗粒。红细胞系统增生明显活跃, 分类无异常, 幼红细胞有血红蛋白合成不良表现, 成熟红细胞大小不均, 部分可见中心淡染区扩大。约半数淋巴细胞胞质内可见 1~2 个圆形或类圆形紫红色规则形颗粒, 多为 1 个, 直径 1~3 μm 。单核细胞胞质内可见紫红色异常颗粒, 巨核细胞系统增生明显活跃伴随成熟不佳, 其胞质内未观察到异常颗粒。浆细胞多见, 其胞质内未见异常颗粒。骨髓涂片 POX 染色结果, 原、早幼及幼粒细胞胞质内粉红色包涵体, 中性分叶核粒细胞胞质内灰紫色无定形颗粒及单核细胞的紫红色颗粒均见棕色或棕黑色阳性表现, 淋巴细胞胞质的紫红色颗粒为阴性。PAS 染色仅见粒细胞胞质包涵体呈红色阳性。与朱爱英等^[4]报道的 POX 染色结果一致, 而 PAS 染色结果有差别。骨髓铁染色, 外铁正常, 幼红细胞内可染铁明显减少。

1.2.2 血液化学检查 肝功能轻度异常, TP 73.9 g/L, ALB 33.5 g/L, MG 40.4 g/L, A/G 0.80, PA 103.6 mg/L, ALT 49 U/L, AST 54 U/L, ALP 145 U/L。心肌酶学轻度异常, LDH 313 U/L, CK 22 U/L, α -HBDH 25 U/L, CK-MB 14 U/L。肾脏功能轻度异常, BUN 2.95 mmol/L, CREA 30 $\mu mol/L$, UA 226 $\mu mol/L$ 。肝炎病毒标志物血清试验均阴性。血清免疫球蛋白及补体 IgG 27.6 g/L, IgA 2.52 g/L, IgM 1.33 g/L, 补体 C3 1.25 g/L, C4 0.46 g/L。自身抗体 ANA, DSDNA 阴性。患儿血液培养 72 h 无细菌生长。患儿染色体及 CHS 基因未检查。

1.2.3 腹部 B 型超声 肝脏左叶前后径 6.5 cm, 右叶斜后径 12.8 cm, 脾脏厚 7.3 cm, 长 20.0 cm, 肋缘下约 14 cm。超声影像学显示肝脏、脾脏肿大, 腹腔内大量腹水。心、肺 X 线检查未见明显异常。

1.2.4 家族中相关直系亲属外周血白细胞显微镜检查 制作该患儿父亲、母亲、奶奶及外婆外周血血涂片, 采用瑞氏-吉姆萨染色, 均未检出白细胞胞核及胞质异常, 以上直系亲属没有

任何遗传性疾病表现,平素健康状况良好。

2 讨论

2.1 发病机制 Chediak-Higashi 综合征的遗传方式为常染色体隐性遗传,近亲婚配能使子女的发病率增加。本病的基本异常尚不明了,细胞膜的改变可能是主要的。膜表面的分子自动聚集成帽状。细胞在休息时即显示氧代谢率增加。细胞的趋化反应减弱,对表面的黏附受损。本病血细胞的膜较正常血细胞的膜更具流动性,膜结构的改变导致膜活动调节的失常,膜表面受体的表达也受影响。粒细胞颗粒的融合始发于粒细胞形成的早期,不仅有初级颗粒的融合,还与二级颗粒以及细胞膜成分的融合,结果形成相对巨大的颗粒。由于许多病态的粒细胞在骨髓中早期死亡,以致出现中度的成熟粒细胞减少。尽管中性粒细胞的吞噬功能是正常的,氧的代谢率是活跃的,但是杀死细菌的作用相对缓慢,反映了从病态颗粒向吞噬体释放水解酶较慢,而水解酶也较少。除中性粒细胞外,大单核细胞也有相同异常。

2.2 临床表现 患儿父母通常在患者婴幼儿期即发现患儿的皮肤及毛发颜色呈白化病的改变。以及反复的呼吸道、皮肤、黏膜的严重感染,病原菌以革兰阳性菌为常见,也有革兰阴性杆菌、病毒及真菌感染。许多患儿在婴儿期与儿童早期即因此死亡,有些患儿则可存活到成年。此外,患儿可有畏光羞明、眼球震颤、神经病变(可以是感觉型或运动型的)。患者在病程晚期可出现一个加速期,表现为网状内皮系统肿大。在肝脏、脾脏及骨髓中有淋巴细胞的增生为特征,本期可出现于任何年龄,表现肝脏、脾脏肿大,高热而无脓毒血症。全血细胞减少,出血,并易于感染。由于反复出现细菌与病毒的感染,最终导致衰竭死亡。尸体解剖时,在肝脏、脾脏及淋巴结中发现广泛

• 个案与短篇 •

的淋巴组织细胞性浸润,但并无淋巴瘤的明确证据^[1]。

2.3 实验室检查 患者有贫血及白细胞减少,外周血与骨髓中的成熟中性粒细胞中有多个相对巨大的颗粒,在瑞氏-吉姆萨染色的标本中,这些颗粒呈淡紫红色、圆形、椭圆形、方形、梭形或不规则形,过氧化物酶染色阳性。这样的颗粒即是诊断本综合征的重要依据,在幼稚细胞、淋巴细胞、单核细胞及嗜酸性、嗜碱性粒细胞中都可以见到。病程早期并无血小板减少,但有质量的改变,以致出血时间延长。病程进入加速期后,血红蛋白与中性粒细胞进一步减少外,2/3 的病例还有血小板减少。血清中免疫球蛋白与补体的水平则是正常的。

2.4 临床治疗 在发生感染时,应尽早并合理使用抗菌素以控制感染。目前治疗 Chediak-Higashi 综合征的惟一有效方法是尽早施行异基因造血干细胞移植,可使患者重建正常的造血与免疫功能^[1],常规治疗不能改变本病预后。

参考文献

[1] 邓家栋,杨崇礼,杨天楹,等. 邓家栋临床血液学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2001:927-928.

[2] 郝良纯,王秀丽,王弘,等. 小儿 Chediak-Higashi 综合征临床报告及随访[J]. 中国优生与遗传杂志,2010,18(1):120-121.

[3] 史敏,李肖杰,王彩云. 急性白血病 Chediak-Higashi 颗粒及形态学研究[J]. 检验医学,2007,22(4):517-519.

[4] 朱爱英,郭辉,姚丽. Chediak-Higashi 综合征的细胞形态学及细胞化学染色[J]. 上海医学检验杂志,1995,10(1):3-4.

(收稿日期:2011-07-09)

3 种免疫方法测定甲胎蛋白的评价

海尔尼沙¹,白家慧¹,阿热恩¹,苏文芳²

(1. 新疆呼图壁县妇幼保健院检验科 831200;2. 福建省龙岩市第二医院检验科 364000)

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.04.068

文献标识码:C

文章编号:1673-4130(2012)04-0510-02

甲胎蛋白(AFP)是胚胎发育时期一种主要血清蛋白,成人由肝细胞产生,正常血清中含量极微。AFP 是肝细胞肝癌诊断和判断预后的首选血清肿瘤标记物^[1],目前 AFP 的常用检测方法有酶联免疫吸附(ELISA)、放射免疫法(RIA)、电化学发光免疫分析法(ECLIA)和时间分辨荧光免疫分析法(TRFIA)。ELISA 法操作简单,但其线性范围较窄,而且存在“钩状效应”,现已经逐渐被其他 3 种方法替代^[2],本文分别用 RIA、ECLIA、TRFIA 3 种方法对 AFP 进行测定,并进行方法学评价和比较,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 35 例肝癌患者为本院及福建龙岩市第二医院 2009 年 1 月至 2010 年 11 月住院及门诊患者,平均年龄为 53 岁,其中男 26 例,女 9 例。35 例肝硬化也为本院同期住院患者,平均年龄为 56 岁,其中男 25 例,女 10 例。35 例肝炎组患者,平均年龄为 48 岁,其中男 28 例,女为 7 例。健康对照组为体检者排除各种恶性疾病 30 例,平均年龄为 55 岁,其中男 20 例,女 10 例。肝癌组及肝硬化组均经影像检查、手术及病理检

查或肝活检确诊。

1.2 仪器与试剂 RIA 放免试剂盒为北京北方生物技术研究所生产,仪器为 Y-计数器;ECLIA 法仪器为美国罗氏公司生产的 E2 电化学发光仪,采用原装试剂;TRFIA 法为上海新波生物技术有限公司生产,也采用配套试剂。所有方法都严格按说明书操作。

1.3 方法 所有标本均用 RIA、ECLIA、TRFIA 同时检测 AFP 的含量。

1.4 统计学处理 采用 SPSS1.0 统计软件进行数据统计分析。

2 结果

2.1 3 种方法对 4 组人群检测 AFP 结果的比较(见表 1),结果显示:3 种方法中无论用何种检测方法,AFP 含量由高到低依次为肝癌组、肝硬化组、肝炎组、健康对照组。肝癌组与其他 3 组的 AFP 含量比较有明显差异($P < 0.01$),而肝硬化、肝炎组 AFP 含量统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。同一组 AFP 含量用 3 种不同方法检测,其检测结果差异无统计学意