

· 个案分析 ·

新生儿红斑狼疮合并反复新生儿败血症 1 例

罗菲菲, 王丽娟, 杜丽君

成都市第五人民医院新生儿科, 四川成都 611130

关键词: 新生儿红斑狼疮; 新生儿败血症; 新生儿感染**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.22.024**中图法分类号:** R725.9**文章编号:** 1673-4130(2023)22-2814-03**文献标志码:** C

新生儿红斑狼疮(NLE)是罕见的,主要以皮疹、心血管损害等为主要表现,与母亲自身抗体(主要是抗 SSA/Ro 抗体和抗 SSB/La 抗体)通过胎盘进入胎儿,在患儿体内引发自身免疫反应有关^[1-2],但具体机制尚不明确。据统计,NLE 的发病率约为 1/20 000,无明显种族差异^[3],我国尚无统计发病率的报道。一项国内 1980—2011 年 94 例 NLE 患儿的研究显示,皮疹、心脏、血液、肝脏损害的发生率分别为 77.70%、24.50%、46.80%、31.89%^[4]。新生儿败血症临床常见,根据 2019 年版《新生儿败血症诊断及治疗专家共识》^[5],新生儿早发型败血症,临床诊断标准为有临床异常表现,同时满足下列条件中任何一项:(1)血液非特异性检查 ≥ 2 项阳性;(2)脑脊液检查为化脓性脑膜炎改变;(3)血中检出致病菌 DNA。根据 NLE 的皮疹特点以及发生血液损害比例高,与新生儿败血症诊断标准有交叉,临床容易导致误诊及漏诊。目前尚无 NLE 合并新生儿败血症发病率数据,现报道本院收治的 1 例 NLE 伴反复新生儿败血症病例。

1 病例资料

患儿男性,汉族,体质量 2 480 g,出生 45 min,因足月小样儿首次入院。患儿出生史无特殊,后追问病史,患儿母亲产前即有干燥综合征,孕前及孕期不规律予甲泼尼龙 4 mg 口服每天 1 次、硫酸羟氯喹 200 mg 口服每天 2 次治疗。查体:面颈部、躯干、四肢皮肤可见较多大小不一、暗红色皮疹,压之不褪色(见图 1),血常规示白细胞计数(WBC) $3.47 \times 10^9/L$,血红蛋白(Hb) 161 g/L,血小板计数(PLT) $51 \times 10^9/L$,C 反应蛋白(CRP) 30.4 mg/L,提示 WBC、PLT、CRP 异常。血培养阴性。降钙素原、肝肾功能、电解质、心肌酶、肌钙蛋白、凝血功能均正常;TORCH(IgM) + TORCH(IgG)、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒(HIV)、梅毒螺旋体抗体均检测阴性。

2 实验室和影像学检查

胸片结果显示新生儿肺炎;心电图、心脏彩超未见明显异常。日龄 5 d Hb 降至 99 g/L,日龄 7 d 清蛋

白降至 26.9 g/L,日龄 9 d 总胆汁酸升至 77.4 $\mu\text{mol/L}$,总胆红素、直接胆红素、丙氨酸氨基转移酶(ALT)监测正常。皮肤科医师会诊考虑瘀点、瘀斑为血小板低所致。诊断为新生儿败血症、血小板减少性紫癜、新生儿肺炎,主要依据是:面部、躯干皮肤有较多紫癜,血常规 WBC $3.47 \times 10^9/L$,低于 $5 \times 10^9/L$;PLT $51 \times 10^9/L$,低于 $100 \times 10^9/L$;CRP 30.4 mg/L,大于 5 mg/L。治疗方案:头孢哌酮舒巴坦抗感染,静脉丙种球蛋白支持,静脉输注去白红细胞悬液纠正贫血,静脉输注人血清蛋白纠正低蛋白血症,熊去氧胆酸口服对症,日龄 15 d 痊愈出院。

日龄 24 d,该患儿因“皮疹 2 d,加重伴少吃、烦躁 1 d”再次入院。查体:体温 37.8 $^{\circ}\text{C}$,头面部、躯干及四肢泛发圆形、环形红斑及少许鳞屑(见图 2),血常规 WBC $6.93 \times 10^9/L$,RBC $3.62 \times 10^{12}/L$,Hb 105 g/L,PLT $90 \times 10^9/L$,超敏 C 反应蛋白(hs-CRP) 41.0 mg/L。胸片显示新生儿肺炎;血培养阴性。无创心排出量测定、心电图正常。血生化显示 ALT 133 U/L、天门冬氨酸氨基转移酶(AST) 151 U/L,总胆汁酸为 37.9 $\mu\text{mol/L}$ 。皮肤科会诊见泛发圆形、环形红斑及少许鳞屑,考虑 NLE。自身抗体检查显示,抗核抗体核颗粒型 1:100,抗 SSB 抗体(++),抗 Ro-52 抗体(+),抗环瓜氨酸肽抗体 1gG 17.10 RU/mL,其余阴性。

3 诊断和治疗

该患儿诊断为 NLE、新生儿败血症、新生儿贫血、新生儿肺炎、肝功能异常、高胆汁酸血症,主要依据是:患儿母亲有干燥综合征病史,患儿头面部、躯干及四肢泛发圆形、环形红斑及少许鳞屑,自身抗体检查抗 SSB 抗体(++);发热、少吃、烦躁,PLT $90 \times 10^9/L$,低于 $100 \times 10^9/L$,hs-CRP 41.0 mg/L,大于 5 mg/L。治疗方案:头孢哌酮舒巴坦抗感染,熊去氧胆酸片、复方甘草酸苷、维生素 C 对症治疗 10 d 后痊愈出院。

电话随访,月龄 1 月 15 天诉皮疹消失,无其他不

适。月龄 2 月诉皮疹反复出现,每次外用药后几天消失。月龄 2 月 5 天因“支气管肺炎”于儿童呼吸科住院治疗 1 周,住院期间无心律失常、肝功损害、血液系统受累、神经系统异常等表现。月龄 3 月儿保门诊随访见皮疹反复,生长发育好,无特殊不适。

需排除遗传免疫缺陷病所致反复皮疹、感染、PLT 减少,经医学伦理审核及家属知情同意后,抽取静脉血 2 mL 送金域检验,查遗传病全外显子组测序检测(先证者),结果正常。



图 1 面颈部、躯干、四肢大量红色压之不褪色皮疹



图 2 头面部、躯干及四肢泛发圆形、环形红斑及少许鳞屑

4 讨论

NLE 常用的诊断标准^[6]: (1) 新生儿先天性心脏传导阻滞和新生儿或母亲抗 Ro-SSA 和(或)La-SSB 抗体阳性; (2) 经皮肤科专家和(或)组织病理学确定的与 NLE 相关的皮肤损害,伴新生儿和(或)母亲抗 Ro-SSA 和(或)La-SSB 抗体阳性,满足上述任一条即可诊断。本例患儿经皮肤科医生会诊及自身抗体结果,符合第 2 条诊断标准。NLE 可累及多个系统,可出现皮肤、血液、肝、胆等器官或系统异常^[7-8],如皮疹、血小板减少、肝功能异常、暂时性皮肤红斑狼疮、暂时性先天性心脏传导阻滞(CHB)。这些损害多为

一过性表现,在患儿生后 6~8 个月内可自行痊愈,心脏受累为 NLE 患儿最严重的损害,多数为不可逆病变^[9]。本例患儿有血液系统受累、高胆汁酸血症、肝功能损害,无新生儿高胆红素血症及胆汁淤积、心脏损害等。血液、皮肤、肝胆系统的损害恢复快,同既往报道一致^[3,9]。

NLE 与新生儿败血症,因有类似皮疹(压之不褪色紫癜样皮疹),有类似血液系统改变(WBC 下降、PLT 下降、Hb 下降),有类似发病时间等,加之临床上新生儿败血症常见、NLE 罕见,容易优先诊断新生儿败血症;且往往很难会考虑到两种疾病合并存在,成为漏诊 NLE 的主要原因。国外报道有 11%~35% 的 NLE 病例伴有血液学改变,主要包括血小板减少症、中性粒细胞减少症和贫血,多为暂时性改变,可在数天至数月内恢复^[4]。苗小金等报道^[10],NLE 患儿在早期考虑及治疗方向为新生儿感染、血小板减少性紫癜,后期确诊 NLE 后,按照 NLE 治疗及随访,与本例的情况类似。高学飞等^[11]和 杨群等^[12]报道,NLE 早期诊断困难,患儿多以新生儿感染、宫内感染、新生儿败血症等入院。本文发现,临床上遇到紫癜样皮疹,白细胞和血小板减少,符合新生儿败血症诊断标准的病例,应该首先诊断新生儿败血症,早期积极使用抗菌药物,避免延误病情;同时追问母亲病史,完善母亲及患儿自身抗体检查明确有无 NLE,以免漏诊;一旦确诊 NLE,根据病情尽早停用抗感染相关治疗,避免过度医疗。

系统性红斑狼疮母亲新生儿的诊治已有规范的指南指导^[13],然而针对母亲有干燥综合征或其他结缔组织病,临床上绝大多数产儿科、皮肤科医护人员缺乏对该类患儿的认识,也是导致 NLE 误诊或漏诊的主要原因。孙青^[14]报道,32 例 NLE 母亲中,有 20 例红斑狼疮、10 例干燥综合征、2 例结缔组织病,故母亲有干燥综合征,新生儿发生 NLE 相对常见。因此,对干燥综合征或产前自身抗体检测阳性母亲所生的新生儿,出生后有紫癜样皮疹,有血液系统异常,应考虑到 NLE 可能,尽早完善新生儿自身抗体检测以明确。对高危患者,孕期应更加频繁地监测胎儿心脏传导情况及心脏结构情况,孕 16~24 周每周筛查胎儿心脏超声,此后每 2 周筛查胎儿心脏超声至 34 周;孕妇自身抗体阳性者,口服羟氯喹。早发现早干预,对提高 NLE 早期诊断率及改善 NLE 预后是至关重要且有效的^[15-18],值得临床推广。

综上所述,NLE、新生儿败血症均有诊断标准,但两者诊断标准上有较多相似点,加之 NLE 罕见,临床认识不足,容易发生误诊及漏诊,需引起重视。

参考文献

- [1] BUYON J P, CLANCY R M. Neonatal lupus syndromes [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2003, 15(5): 535-541.
- [2] ZUPPA A A, RICCARDI R, FREZZA S, et al. Neonatal lupus; follow-up in infants with anti-SSA/Ro antibodies and review of the literature [J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(4): 427-432.
- [3] 罗璇, 王华. 新生儿红斑狼疮 23 例临床特点及随访分析 [J]. *中国皮肤性病杂志*, 2019, 33(9): 1031-1034.
- [4] 李玲, 董光富, 韩凤珍, 等. 新生儿红斑狼疮 7 例报告并 87 例文献复习 [J]. *中华儿科杂志*, 2011, 49(2): 146-150.
- [5] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿败血症诊断及治疗专家共识 (2019 年版) [J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(4).
- [6] JOHNSON B. Overview of neonatal lupus [J]. *J Pediatr Health Care*, 2014, 28(4): 331-341.
- [7] CHANG C. The pathogenesis of neonatal autoimmune and auto-inflammatory diseases: a comprehensive review [J]. *J Autoimmun*, 2013, 41: 100-110.
- [8] HASBUN T, CHAMLIN SL. A 6-week-old boy with annular skin lesions. Neonatal lupus erythematosus [J]. *Pediatr Ann*, 2014, 43(1): e1-e3.
- [9] 刘蕾, 张怡, 周开宇. 新生儿狼疮综合征病因及发病机制研究现状 [J/CD]. *中华妇幼临床医学杂志 (电子版)*, 2019, 15(5): 486-491.
- [10] 苗小金, 姜雪梅. 新生儿红斑狼疮 1 例 [J]. *滨州医学院学报*, 2016, 39(3): 235-236.
- [11] 高学飞, 陈建伶, 李冰肖, 等. 新生儿系统性红斑狼疮 1 例 [J]. *广东医学*, 2018, 39(6): 915.
- [12] 杨群, 邵肖梅, 曹云, 等. 新生儿红斑狼疮八例分析 [J]. *中华儿科杂志*, 2008, 16(1): 18-21.
- [13] 封志纯, 刘敬. 母源性新生儿疾病 [M]. 北京: 科学出版社, 2019: 309-311.
- [14] 孙青. 新生儿红斑狼疮的临床特点及病例资料分析 [J]. *医学食疗与健康*, 2020, 18(14): 217-218.
- [15] 王静, 尹瑞瑞, 张芙蓉. 新生儿红斑狼疮 15 例临床分析及文献回顾 [J]. *实用皮肤病学杂志*, 2021, 14(3): 145-148.
- [16] 李逸群, 罗妍, 王迁. 新生儿红斑狼疮的研究进展 [J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(1): 73-75.
- [17] 张辉, 张裴莲, 李曦, 等. 新生儿红斑狼疮 1 例 [J]. *皮肤病与性病*, 2021, 43(5): 706-707.
- [18] 王钰, 许平. 新生儿红斑狼疮 1 例 [J/CD]. *发育医学电子杂志*, 2018, 6(3): 190-192.
- (收稿日期: 2023-02-12 修回日期: 2023-07-03)
- (上接第 2813 页)
- [11] JUAN J, YANG H. Prevalence, prevention, and lifestyle intervention of gestational diabetes mellitus in China [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(24): 9517.
- [12] 姚友春. 妊娠期糖尿病与急诊剖宫产的关系 [J]. *山东医药*, 2013, 53(23): 79-81.
- [13] BETRAN A P, TORLONI M R, ZHANG J J, et al. WHO statement on caesarean section rates [J]. *BJOG*, 2016, 123(5): 667-670.
- [14] 辛思明, 吴斌, 黄齐香, 等. HIF-1 α 、VEGF、sFlt-1 与重度子痫前期发病的关系 [J]. *南昌大学学报 (医学版)*, 2015, 55(6): 51-54.
- [15] CANIGLIA I, WINTER J L. Adriana and Luisa Castellucci award lecture 2001. Hypoxia inducible factor-1: oxygen regulation of trophoblast differentiation in normal and pre-eclamptic pregnancies; a review [J]. *Placenta*, 2002, Suppl A: S47-57.
- [16] LI Y X, LONG D L, LIU J, et al. Gestational diabetes mellitus in women increased the risk of neonatal infection via inflammation and autophagy in the placenta [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(40): e22152.
- [17] 胡万芹, 杜玲, 吴灿, 等. 剖宫产产妇术后感染相关因素及炎症因子和 T 淋巴细胞亚群指标的研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(4): 590-593.
- [18] 徐广萍, 郑春兰, 白录增, 等. GDM 母体血清 HIF-1 α 、ET-1、尿酸、内脂素的变化与新生儿 Apgar 评分、体质量的关系 [J]. *实用预防医学*, 2019, 26(1): 68-70.
- [19] TERMEER C, AVERBECK M, HARA H, et al. Targeting dendritic cells with CD44 monoclonal antibodies selectively inhibits the proliferation of naive CD4+ T-helper cells by induction of FAS-independent T-cell apoptosis [J]. *Immunology*, 2003, 109(1): 32-40.
- [20] 王任远, 林浩东. 巨噬细胞功能障碍影响糖尿病创面愈合的研究进展 [J]. *中华显微外科杂志*, 2021, 44(6): 5.
- [21] ZHANG F, LIU X, LI B, et al. The effect of hyaluronic acid on nucleus pulposus extracellular matrix production through hypoxia-inducible factor-1 α transcriptional activation of CD44 under hypoxia [J]. *Eur Cell Mater*, 2021, 3(41): 142-152.
- [22] 李亚妮, 肖景华, 吴益青, 等. GCKR 基因 rs780094 (C>T) 多态性与妊娠期糖尿病发病风险的相关性分析 [J/CD]. *中华妇幼临床医学杂志 (电子版)*, 2018, 14(4): 453-458.
- (收稿日期: 2023-01-19 修回日期: 2023-05-20)