

X 连锁淋巴细胞异常增生症死亡 1 例

丘劲华^{1,2},程丛林²,张蓓蕾²

(1. 厦门大学医学院,福建 厦门 361022; 2. 福建正泰司法鉴定中心,福建 厦门 361005)

关键词: 法医病理学;遗传性疾病,X 连锁;X 连锁淋巴细胞异常增生症;EB 病毒

中图分类号: DF795.4 文献标志码: B doi: 10.3969/j.issn.1004-5619.2017.03.030

文章编号: 1004-5619(2017)03-0327-02

1 案例

1.1 简要案情

陈某,男,14个月,因“发热5d,发现腹胀伴腹泻2d”至某三级医院就诊,医院拟“急性腹膜炎、腹胀原因待查”收住院。入院后辅助检查示:肝功能严重异常,血清总蛋白明显降低(总蛋白38g/L,白蛋白21.0g/L),外周血白细胞明显增高($30.9 \times 10^9/L$),淋巴细胞比例增高(63.5%),血小板减少($37 \times 10^9/L$),血红蛋白降低(57g/L),血清EB病毒抗体阳性。家族史:父母均身体健康,为非近亲结婚,有一个哥哥在5岁时因“肝硬化终末期,多器官功能衰竭”死亡。

当日17时患者出现呼吸、心率加快,病情危重,转入儿科重症加护病房治疗。次日13:15,患者心率34次/min、呼吸12次/min,予以抢救,经抢救无效于16:58宣布临床死亡。死亡诊断:(1)肝功能衰竭;(2)肝、脾肿大;(3)急性重型肝炎?(4)低蛋白血症;(5)血小板减少症;(6)黄疸;(7)失血性贫血;(8)代谢性酸中毒;(9)低钠血症;(10)败血症?(11)遗传代谢性疾病?

因其在院内治疗过程中迅速死亡,家属认为医院治疗不当,要求尸检。

1.2 尸体检验

于死亡后3d对陈某进行尸体检验。

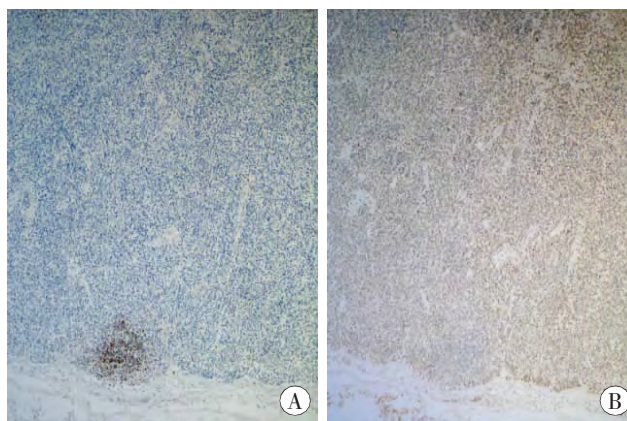
尸表检查未见机械性损伤及机械性窒息征象。

尸体解剖:肝质量595.0g,大小为20.0cm×13.4cm×5.5cm;脾质量186.5g,大小为15.0cm×8.3cm×3.0cm;胃周及肠系膜淋巴结异常增生肿大,质软,最大者直径2.0cm。胸腺质量22.4g,大小为8.0cm×6.3cm×0.5cm。其余器官未见明显异常。

组织病理学检验:肝内大量淋巴细胞浸润病灶,病灶边界清楚,以门管区为中心向肝小叶浸润,破坏小叶周边肝细胞,残留肝细胞脂肪变性,肝索存在,肝窦内见散在淋巴细胞和少量中性粒细胞浸润;免疫组织化学染色结果显示CD20阴性、CD3阳性、TdT

性、MPO散在阳性。据此结果分析,肝内浸润的淋巴细胞主要是T淋巴细胞,少量中性粒细胞。肠系膜淋巴结副皮质区扩大,大量淋巴细胞增生,增生的淋巴细胞以大淋巴细胞为主;免疫组织化学染色结果显示CD20阳性(图1A),呈现淋巴小结的结构,CD3弥漫阳性(图1B),TdT阴性,MPO散在阳性。据此结果分析,淋巴结结构基本存在,大量T淋巴细胞增生。脾窦扩张淤血,窦内大量淋巴细胞浸润,脾小体变小;胃、小肠、结肠的黏膜层和黏膜下层大量淋巴细胞浸润;胸腺皮质消失,髓质区扩大,淋巴细胞增生;肺、肾间质淋巴细胞增生;其余器官未见明显异常。

法医病理学诊断:符合X连锁淋巴细胞异常增生症,伴弥漫性肝细胞损伤。



A: CD20 阳性,淋巴小结稀少;B: CD3 弥漫阳性,弥漫性 T 淋巴细胞增生

图1 肠系膜淋巴结免疫组织化学染色结果 ×40

1.3 鉴定意见

陈某符合X连锁淋巴细胞异常增生症(X-linked lymphoproliferative disease, XLP)并发急性肝功能衰竭而死亡。

2 讨论

XLP为性连锁隐性遗传性疾病,是一种罕见的免疫缺陷性疾病,发病率仅为1:100万男性,其发病机理为X染色体SH2D1A基因突变,导致机体对EB病毒感染的免疫力缺陷,与免疫功能正常人群EB病毒

作者简介:丘劲华(1980—),男,主要从事病理学教辅工作和法医病理学鉴定;E-mail: qjshiw@163.com

感染后发生短暂的自限性淋巴细胞增殖反应不同, XLP 患者感染 EB 病毒后出现失控性自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 和 T 淋巴细胞增生, 浸润肝、脾、淋巴结等器官, 引起复杂多样的临床表现^[1]。根据该病临床表现, 可归纳为以下几型: (1) 爆发性传染性单核细胞增多症; (2) 丙种球蛋白异常; (3) 恶性淋巴瘤; (4) 再生障碍性贫血; (5) 血管炎和肺淋巴瘤样肉芽肿病。上述各型表型可单独出现, 也可几种同时出现^[2]。诊断该病的客观标准包括家族史、临床表现以及免疫学和分子遗传学检查, 而遗传基因的检查对最终的确诊起着至关重要的作用。其诊断标准如下^[3]: (1) 明确诊断。男性患者出现 XLP 的一种或多种临床表型, 加上 *SH2D1A* 基因缺陷; (2) 可以诊断。男性患者出现 XLP 的一种或多种临床表型, 在其兄弟、姨表亲、叔叔或侄子中至少有一人出现 XLP 的临床表现 (并不清楚 *SH2D1A* 基因的情况); (3) 可疑诊断。男性患者出现 XLP 的一种或多种临床表型, 而家族中并没有其他人出现同样的症状 (并不清楚 *SH2D1A* 基因的情况)。

本家中陈某某临床治疗经过凶险, 主要临床表现为发热, 肝、脾明显肿大, 肝功能严重异常, 血清总蛋白明显降低 (总蛋白 38 g/L, 白蛋白 21.0 g/L), 外周血白细胞明显增高 ($30.9 \times 10^9/L$), 淋巴细胞比例增高 (63.5%), 血小板减少 ($37 \times 10^9/L$), 血红蛋白降低 (57 g/L), 血清 EB 病毒抗体阳性。同时, 调阅其胞兄的病历资料, 主要临床表现为反复发热, 肝、脾肿大, 肝功能异常, 外周血白细胞增高 ($18.0 \times 10^9/L$), 淋巴细胞比例增高 (81.0%), 血小板减少 ($24 \times 10^9/L$), 血红蛋白减少 (81 g/L), 终因“肝硬化终末期, 多器官功能衰竭” (临床诊断) 于 5 岁时死亡, 但死后未进行尸体检验。兄弟两人的主要临床表现十分相似。本例组织病理学检验见其肝、脾、淋巴结、胸腺、胃肠黏膜等处大量淋巴细胞增生, 且主要为 CD3 阳性的 T 淋巴细胞 (为发育成熟的淋巴细胞), 大量淋巴细胞浸润导致肝细胞严重破坏, 进一步证实其所出现的一系列临床症状均源于失控的淋巴细胞增殖。

XLP 预后差, 病死率高, Seemayer 等^[4]报道 236 例 XLP 病例的病死率为 75%, 其中 70% 在 10 岁前死亡, 只有 2 例存活到 40 岁。目前, 临床有一些对症治疗的

方案, 但唯一有希望的治疗方法是在出现典型的症状之前 (或 EB 病毒感染前), 进行异体造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 或骨髓移植 (bone marrow transplantation, BMT)^[3]。因此, 该病必须早发现、早预防、早治疗, 特别是对于家族性死亡的病例, 需及时、尽早尸检诊断, 以有效避免该遗传病的再次发生。

本例陈某某临床表现符合 XLP 中爆发性传染性单核细胞增多症表型, 且其胞兄亦出现类似临床表现, 组织病理学检验结果亦符合 XLP 病理特点, 但并不清楚 *SH2D1A* 基因的情况, 因此符合“可以诊断”的标准。最终, 鉴定意见为陈某某符合 XLP 并发急性肝功能衰竭而死亡。

XLP 存在复杂多样的临床表现, 其中以爆发性传染性单核细胞增多症型临床经过尤为凶险, 诊疗过程中多无法及时诊断, 且对症治疗方案多无明显效果, 患者可迅速死亡, 极易引起医疗损害而需要法医学鉴定。笔者认为遇到怀疑 XLP 进行鉴定时需把握下列几个要点: (1) 该病发病机理为病毒感染引起淋巴细胞过度增殖, 浸润多个器官, 需做 CD20、CD3、TdT、MPO 等抗体的免疫组织化学染色, 以鉴定增殖淋巴细胞的类型, 排除其他血液系统疾病; (2) 该疾病属性连锁隐性遗传性疾病, 应尽量询问、调查被鉴定人相关亲属的资料, 以确定其是否与遗传相关, 须与散发性传染性单核细胞增多症鉴别; (3) 由于基层法医鉴定机构多不具备相关分子生物学检查手段, 无法从基因突变上作出明确诊断, 还需依据尸体检验结果并结合具体临床表现综合考虑。

参考文献:

- [1] 杨军, 李成荣. X 连锁淋巴组织增殖性疾病研究进展[J]. 中华儿科杂志, 2004, 42(8): 634-636.
- [2] 尹志华, 甘润良. X-连锁的淋巴细胞异常增生症(XLP)[J]. 国外医学遗传学分册, 2001, 24(2): 92-96.
- [3] 张凯瑞, 高原. X-连锁的淋巴细胞异常增生症 1 例[J]. 中国现代医生, 2007, 45(20): 134-135.
- [4] Seemayer TA, Gross TG, Egeler RM, et al. X-linked lymphoproliferative disease: twenty-five years after the discovery[J]. *Pediatr Res*, 1995, 38(4): 471-478.

(收稿日期: 2016-02-22)

(本文编辑: 邹冬华)