

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.19.020

原发性纤毛运动障碍一例并文献复习

胡新月 胡成平 罗丽莎 唐 薇 冯俊涛^Δ

(中南大学湘雅医院呼吸科 湖南 长沙 410008)

摘要 目的:报道 1 例原发性纤毛运动障碍(primary ciliary dyskinesia, PCD)患者的临床和病理资料,总结其临床特征和诊治要点。**方法:**对 1 例可疑原发性纤毛运动障碍患者进行病史采集、体格检查、胸部 X 线和 CT、肺功能检查、支气管镜检查及支气管黏膜活检、电镜超微病理观察、染色体检查等相关检查,确诊为原发性纤毛运动障碍。结合该例患者诊治过程进行文献分析,明确原发性纤毛运动障碍的诊治要点及注意事项。**结果:**该例患者具有咳嗽、喘息等呼吸道症状,胸部 X 线及 CT 提示肺部感染及脏器全反位;肺功能提示基本正常且支气管激发试验为阴性;支气管镜检查示支气管反位及支气管炎症,取黏膜活检提示支气管黏膜慢性炎症改变;超微病理发现气道上皮细胞呈现形态扁平化、纤毛极性消失、细胞内纤毛,纤毛动力臂结构未见异常;染色体检查:46,XX,400-550 条带阶段未见染色体异常;确诊为原发性纤毛运动障碍。**结论:**原发性纤毛运动障碍临床少见且复杂多样,容易漏诊和误诊。临床症状、胸部影像学、纤毛超微结构观察以及基因检测等相关检查联合应用有助于原发性纤毛运动障碍的临床诊断和治疗。对于呼吸道感染迁延不愈并发内脏反位者,无论有无鼻窦炎和支气管扩张,均应考虑原发性纤毛运动障碍存在可能,应当及时进行呼吸道黏膜超微病理学检查,以便尽早进行诊断和干预,减少和延缓并发症的发生。

关键词:原发性纤毛运动障碍;内脏反位;超微病理

中图分类号:R596.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)19-3681-04

Primary Ciliary Dyskinesia: a Case Report and Literature Review

HU Xin-yue, HU Cheng-ping, LUO Li-sha, TANG Wei, FENG Jun-tao^Δ

(Department of Respiratory Medicine, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan, 410008, China)

ABSTRACT Objective: To report the clinical and pathological data of one case of primary ciliary dyskinesia (PCD), analyze and summarize the clinical characteristics and key points for the diagnosis and treatment of PCD. **Methods:** History collection, physical examination, chest X-ray and CT, pulmonary function tests, bronchoscopy and bronchial mucosal biopsy, ultrastructural observation of electron microscopy, chromosome inspection were performed to diagnose one suspected PCD patient. The key points and announcements for diagnosing PCD were more clearly via analyzing the process of diagnosis and treatment of patient and related literature. **Results:** Firstly, The patient had cough and wheezing. Lung infection and viscera trans were detected by chest X-ray and CT. Secondly, lung function was normal and bronchial provocation test was negative. Bronchial trans and bronchial inflammation was observed by bronchoscopy while bronchial mucosal chronic inflammation change was found by bronchial mucosal biopsy. Moreover, we can see epithelial cells formed fat, cilium polarity was disappeared, cilium was inside cells, but the arm structure of cilium power was no exception through the ultrastructural observation of electron microscopy. Checking of Chromosome, 46, XX, 400-550 band stage, was suggested regularly. According to the detection results described above, the patient could be diagnosed with PCD. **Conclusions:** PCD, a rare and complicated kind of disease, is easily misdiagnosed. The combined applications of clinical symptoms, chest radiographic, cilium ultrastructural observation of electron microscopy and genetic test were contributed to diagnosis and treatment of PCD. To avoid missing diagnosis, the detection of ultrastructural pathology in airway tract is very necessary for the patients who suffered from recurrent infections combined with situs inversus.

Key words: Primary ciliary dyskinesia; Situs inversus; Ultrastructural pathology

Chinese Library Classification(CLC): R596.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)19-3681-04

前言

作者简介:胡新月(1991-),女,硕士研究生,主要研究方向:呼吸病学, E-mail: huxinyue1991@qq.com

^Δ 通讯作者:冯俊涛(1976-),男,博士生导师,副教授,主要研究方向:呼吸病学, E-mail: jtfeng1976@hotmail.com, 电话:13786145799

(收稿日期:2017-02-05 接受日期:2017-03-01)

原发性纤毛运动障碍(primary ciliary dyskinesia, PCD)是一种常染色体隐性遗传疾病,主要表现为纤毛结构缺陷所致的纤毛运动异常。国外已经进行了 PCD 患者的大样本研究,欧洲呼吸病学会(ERS)已经报道了来自 26 个国家的 1009 例患者,其中平均诊断年龄为 5.3 岁^[1],另有研究报道全球 PCD 的患病率可达 1/10000^[1,2]。由于 PCD 在我国发病率很低(约 1:20000~1:60000),故国内涉及该病的文献较少^[3]。

人体呼吸道、输精管、输卵管、脑和脊髓的室管膜等多处组

织器官中均有纤毛生长,纤毛分布的广泛性决定了PCD患者临床症状的复杂多样性及多器官累积特征,目前公认的主要临床表现为随年龄而加重的反复上下呼吸道感染、复发性中耳炎、鼻窦炎、支气管炎/肺炎、支气管扩张、男女性不孕不育,可同时累积多个器官,表现为多个临床症状。在胚胎时期,PCD患者因纤毛结构缺陷或运动功能障碍,导致内脏器官无法正常转位,所以接近50%的患者有内脏转位^[4],且以右位心多见。临床工作中将同时表现为支气管扩张、鼻旁窦炎或鼻息肉、内脏转位的患者称为Kartagener综合征。由于PCD临床表现的多样性和复杂性,并非所有患者都具备上述征象,一些不典型的PCD患者往往不能及时得到正确诊断和治疗。

尽管PCD属于少见病,但我国人口基数大,此类患者的数量仍不容忽视。前述PCD发病年龄偏小,且常伴有严重的肺部疾病及全身多脏器累积,所以PCD患者的早期诊断对疾病的后期治疗和控制有着非常重要的意义。本研究旨在通过回顾性分析本院收治的1例PCD患者的临床和病理资料,并结合相关文献进行分析和总结,加强对本病的认识,提高对PCD的诊治和预防。

1 临床资料

患者,女,45岁,因“咳嗽、喘息16年,咳痰1周”入院。患者无发热、胸痛、咯血、盗汗等症状。当地医院曾诊断为“支气管哮喘”、“慢性支气管炎”等疾病,并给予抗生素抗感染,氨茶碱、沙丁胺醇气雾剂等药物解痉平喘治疗,但疗效不佳。既往身体健康。已婚,孕3产2,人工流产1次,其1子1女身体健康。家族中无类似病例。查体:双肺可闻及少量哮鸣音及散在湿性啰音,心尖搏动位于右侧锁骨中线第5肋间,心率86次/分,律齐,心脏听诊未闻及杂音。

影像学检查示右下肺感染,脏器反转:心脏、肝脏、胃(图1)。胸部CT(平扫、增强、高分辨)显示:心脏、主动脉、腔静脉、肺及腹腔脏器全反位,镜面右下肺前内基底段多发散在条片影,各叶段支气管通畅,未见支气管扩张征象,纵膈内未见肿大淋巴结,无胸水征(图2-4)。颅部CT平扫未见异常。血常规检查显示:白细胞 $11.3 \times 10^9/L$,中性粒细胞比例78%,嗜酸性粒细胞比例1.5%。肺功能检查:FEV1/FVC:79.9%(1.67 L/2.09 L),实际FEV1/预计FEV1:79.1(1.67L/2.11 L),支气管激发试验阴性。支气管镜检查:支气管反位,支气管炎。肺泡灌洗液标本送检抗酸染色(-),支气管黏膜活检普通病理检查提示支气管黏膜慢性炎性改变(图5)。超微病理检查发现气道上皮细胞呈现形态扁平化、纤毛极性消失、细胞内纤毛(图6,7),纤毛动力臂结构未见异常。染色体检查:46,XX,400-550条带阶段未见染色体异常。

2 讨论

1933年,Kartagener首次报道了具有临床三联征(鼻窦炎、支气管扩张、内脏转位)的病例,结合对其后续334例此类临床表现的患者的分析,将之称为Kartagener综合征。1981年,Sleigh建议将此类先天性疾病称为“纤毛运动障碍综合征(dyskinesia cilia syndrome,DCS)”或“PCD”^[5]。Kartagener综合征为PCD最重要的亚型,占有PCD患者的50%,而另外不伴内脏转位的PCD有时又被称为不完全Kartagener综合征^[6]。

PCD是一种遗传相关纤毛结构缺陷疾病,大部分患者纤毛超微结构存在动力臂缺陷^[7]。人体多处组织器官中均有纤毛生长,纤毛分布的广泛性决定了PCD患者临床症状的复杂多样性,目前公认的主要临床表现为随年龄而加重的反复上下呼吸道感染、复发性中耳炎、鼻窦炎、支气管炎/肺炎、支气管扩张、男女性不孕不育,可同时累积多个器官,表现为多个临床症状。患者的临床特征可作为诊断PCD的第一级证据,该例患者主诉为“咳嗽、喘息16年,咳痰1周”,具备反复发作的上下呼吸道症状,多次误诊为“支气管哮喘”及“支气管炎”等疾病,给予抗生素抗感染结合氨茶碱、沙丁胺醇气雾剂等药物解痉平喘治疗,疗效欠佳。除发病年龄偏大,上述临床症状符合PCD的临床表现。另外,有学者报道25岁以前呼吸道症状发展较25岁以后发展迅速,故在临床工作中应加强对年轻患者的诊治和预防^[18,9]。

PCD包括纤毛不动综合征、卡塔格奈(Kartagener)综合征(PCD合并内脏反位)、纤毛运动不良和原发性纤毛定向障碍等几种类型。经典的Kartagener综合征是指具有鼻窦炎、支气管扩张、内脏反位临床三联征的病例,在PCD患者中的比例大约50%,国内报道的PCD病例中,绝大多数是根据上述三联征得出的临床诊断,内脏反位者远超50%^[10]。本例患者虽然未发现鼻窦炎和支气管扩张,但其超微病理学检查提示其纤毛结构存在缺陷,且其出现全脏器反位,因此应当属于Kartagener综合征的非典型病例。

人体的纤毛分为不动纤毛和运动纤毛两种,每根纤毛由躯体部、基底部和冠部组成,依据躯体部的细胞膜和细胞骨架蛋白的结构排列形式又分为9+2和9+0两种,9+2结构为9对外周微管和1对中央微管组成,9+0结构则没有中央微管。因此,根据纤毛的不同类型和微观结构可进一步分为9+2运动纤毛、9+0运动纤毛、9+2不动纤毛、9+0不动纤毛,其中致病的基因突变均发生于9+2运动纤毛上^[11,12]。纤毛广泛分布于人体,分布密度各有不同,每个细胞表面大约有200根纤毛,电镜下纤毛超微结构异常通常被认为是PCD诊断的金标准。在胚胎发育过程中,胚胎纤毛细胞的结构异常将导致纤毛不能正常摆动,其摆动方向的随机性可能导致内脏旋转。本例患者出现全脏器反位,其原因与纤毛运动障碍可能存在直接关系。一部分PCD患者会出现生育障碍,精子尾部是一种特殊的纤毛,当其结构异常时,精子失去运动功能,造成男性不育;女性输卵管同样具有纤毛,一旦其结构异常则不能正常受孕或者出现异位妊娠^[13-15]。因此,对于生育障碍的患者,如果出现脏器反位等临床表型,亦应考虑PCD可能。与多数PCD患者不同,本例患者支气管纤毛动力臂结构未见异常,但其纤毛呈现极性消失乃至细胞内纤毛征象,这种异常改变必然导致纤毛无法发挥其生理功能,PCD的发生在所难免。对于本例患者而言,呼吸道纤毛功能障碍导致呼吸道反复感染直至出现慢性炎症,临床表现为咳嗽、喘息、咳痰等等症状,由于纤毛的结构异常难以恢复,造成药物治疗效果不佳的局面。

基因检测作为诊断PCD的新的研究方法有助于疾病的早期诊断,目前所报道的PCD致病基因约19个,可解释约60%的PCD患者发病原因^[16]。另外,DAN11和DNAH5基因约占所有可能致病基因的1/3,且DNAH5基因的突变率高达28%,为

最主要的致病基因^[7]。综合国内外文献报道,基因检测有助于疾病的早期诊断,在临床工作中,应酌情开展基因检测。

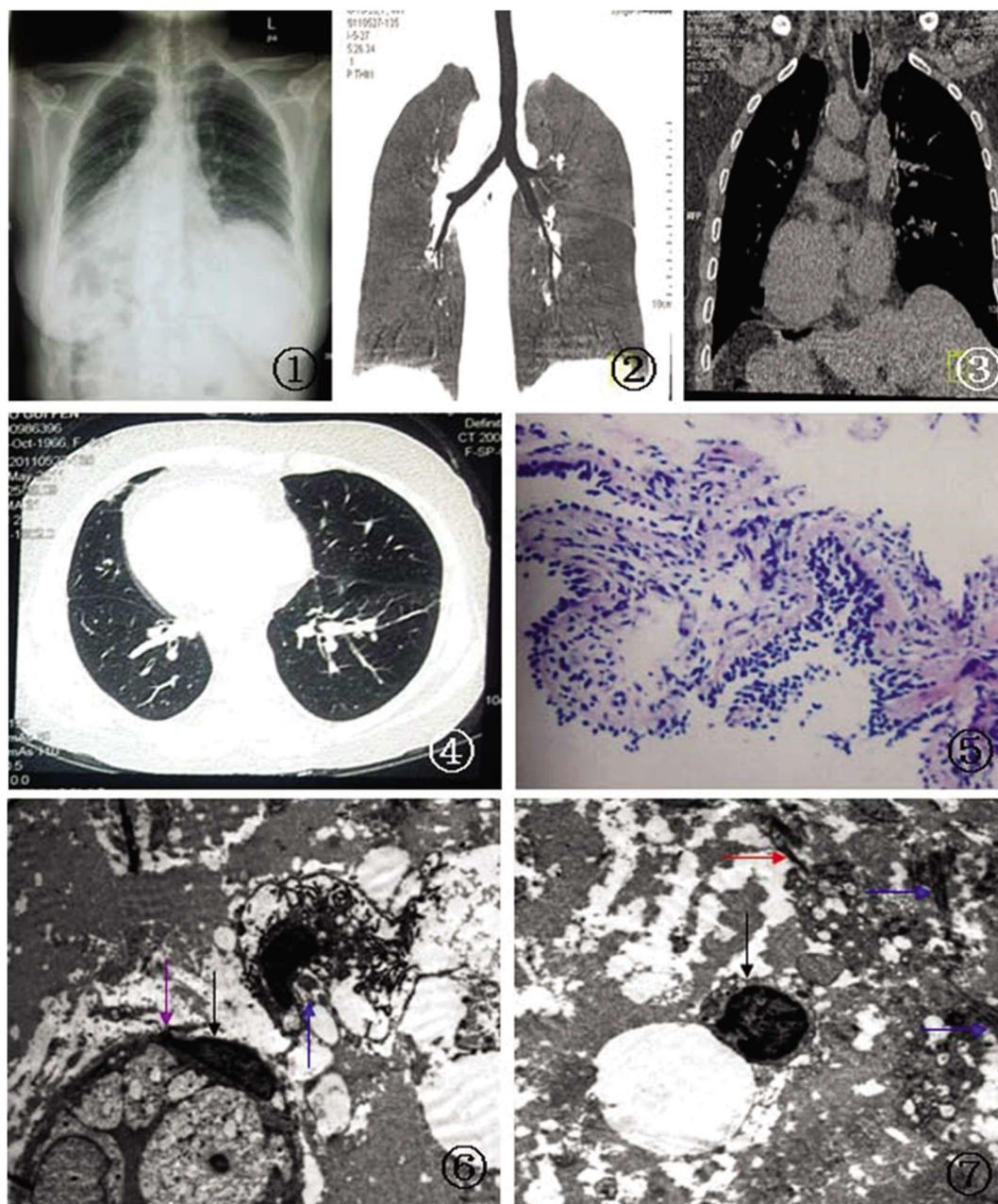


图 1-4 右下肺感染,心脏、主动脉、腔静脉、肺及腹腔脏器全反位;

图 5 支气管黏膜慢性炎性改变 HE 高倍放大;

图 6 超微病理显示上皮组织表面及周边大量不定形均质物(粘液分泌物);上皮细胞扁平(→),表面纤毛缺失,微绒毛稀少(→);可见退变的纤毛上皮细胞(→),其表面纤毛排列紊乱,极性消失,胞核浓缩 电子显微镜 × 5 000;

图 7 超微病理显示上皮细胞胞浆水肿,上皮细胞纤毛倒伏紊乱(→),出现细胞内纤毛(→),上皮见坏死、水肿组织,可见炎性细胞(→) 电子显微镜 × 5000。

Fig.1-4 Infection of the lower right lung and all trans of the heart, aorta, vena cava, lung and abdominal viscera.

Fig. 5 The changes of bronchial mucosal chronic inflammatory change.(HE)

Fig.6 The epithelial cell surface was observed by ultrastructural electron microscopy. Flattened epithelial cell (→),lacking of surface cilia and microvilli scarce (→);The degeneration of ciliated epithelial cell(→). (× 5 000).

Fig. 7 The ultrastructural observation of electron microscopy. Cytoplasm edema and cilia lodging disorders of epithelial cell (→),cilia was inside cells (→).necrosis and edema in epithelial, inflammatory cells (→). (× 5 000)

多数 PCD 患者幼年即发病,本例患者发病较晚,可能与其临床表型不典型、未出现支气管扩张、鼻窦炎等有关。由于目前针对 PCD 尚无特效药物,所以早期诊断和有效预防并发症对

于提高患者的生活质量至关重要。诊断 PCD 最直接、最客观的方法是电子显微镜观察纤毛超微结构。由于超微结构检测的难度较大,一方面需要进行有创检查如支气管黏膜或鼻黏膜活

检,另一方面只有大型医疗机构才具备进行超微病理诊断的设备和能力,加之费用不菲,所以国内目前确诊的PCD并不多见。金贝贝等对我国1994至2009年报道的178例PCD患者进行分析,发现仅1例进行了支气管或鼻黏膜活检电镜病理检查^[10]。尽管PCD属于少见病,但我国人口基数大,此类病人的数量可能不容忽视,尤其对于呼吸道感染迁延不愈并发内脏反位者,应当及时进行纤毛超微病理学检查及相关基因检测。

总之,目前PCD无根治方法,以对症治疗为主,通过抗感染治疗和精心的护理可延缓肺部疾病的进展。结合本例PCD患者临床、病理等相关资料与相关文献进行分析总结,在临床工作中,对于呼吸道感染迁延不愈并发内脏反位者,无论有无鼻窦炎和支气管扩张,均应考虑PCD存在可能,应当及时进行呼吸道黏膜超微病理学检查及相关基因检测,以便尽早进行诊断和干预,减少和延缓并发症的发生。

参考文献(References)

- [1] Kuehni CE, Frischer T, Strippoli MP, et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children [J]. *Eur Respir J*, 2010, 36(6): 1248-1258
- [2] Lucas JS, Walker WT, Kuehni CE, et al. primary ciliary dyskinesia. In: Courdier J-F, ed. *Orphan lung disease* [J]. *European Respiratory Monograph*, 2011, 201-217
- [3] Bi J, Bai C, Qiao R. A 27-year-old Chinese man with recurrent respiratory infections[J]. *Chest*, 2010, 137(4): 990-993
- [4] Kennedy MP, Omran H, Leigh MW, et al. Congenital heart disease and other heterotaxic defects in a large cohort of patients with primary ciliary dyskinesia[J]. *Circulation*, 2007, 115(22): 2814-2821
- [5] Sleight MA. Primary ciliary dyskinesia[J]. *Lancet*, 1981, 2(8244): 476
- [6] Ortega HA, Vega Nde A, Santos BQ, et al. Primary ciliary dyskinesia: considerations regarding six cases of Kartagener syndrome. *J Bras Pneumol*, 2007, 33(5): 602-608
- [7] Knowles MR, Daniels LA, Davis SD, et al. Primary ciliary dyskinesia [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188: 913-922
- [8] Kennedy MP, Noone PG, Leigh MW, et al. High-resolution CT of patients with primary ciliary dyskinesia[J]. *Am J Roentgenol*, 2007, 188(5): 1232-1238
- [9] McManus IC, Mitchison HM, Chung EM, et al. Primary ciliary dyskinesia (Siewert's/Kartagener's syndrome): Respiratory symptoms and psychosocial impact[J]. *BMC Pulm Med*, 2003, 3(4): 321-324
- [10] 金贝贝, 田欣伦, 郑姝颖, 等. 原发性不动纤毛综合征四例并文献复习[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2010, 33(3): 197-201
- Jin Bei-bei, Tian Xin-lun, Zheng shu-yin, et al. Clinical analysis of four cases of primary ciliary dyskinesia and literature review[J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2010, 33(3): 197-201
- [11] Kurkowiak M, Zietkiewicz E, Witt M. Recent advances in primary ciliary dyskinesia genetics[J]. *J Med Genet*, 2015, 52(1): 1-9
- [12] Werner C, Onnebrink JG, Omran H. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia[J]. *Cilia*, 2015, 4(1): 2
- [13] Narayan D, Krishnan SN, Upender M, et al. Unusual inheritance of primary ciliary dyskinesia (Kartagener's syndrome) [J]. *J Med Genet*, 1994, 31(6): 493-496
- [14] Halbert SA, Patton DL, Zarutskie PW, et al. Function and structure of cilia in the fallopian tube of an infertile woman with Kartagener's syndrome[J]. *Hum Reprod*, 1997, 12(1): 55-58
- [15] Munro NC, Currie DC, Lindsay KS, et al. Fertility in men with primary ciliary dyskinesia presenting with respiratory infection [J]. *Thorax*, 1994, 49(7): 684-687
- [16] Horani A, Brody SL, Ferkol TW. Picking up speed: advances in the genetics of primary ciliary dyskinesia [J]. *Pediatr Res*, 2014, 75(1-2): 158-164
- [17] Djakow J, Svobodová T, Hrach K, et al. Effectiveness of sequencing selected exons of DNAH5 and DNAI1 in diagnosis of primary ciliary dyskinesia[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2012, 47(9): 864-875
- [15] Zhang Z, Feng Y, Ye D, et al. Clinical and molecular genetic analysis of a Chinese family with congenital X-linked adrenal hypoplasia caused by novel mutation 1268delA in the DAX-1 gene[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2015, 16: 963-968
- [16] Korman E, Hendlin K, Chotikawanich E, et al. Comparison of small diameter stone baskets in an in vitro caliceal and ureteral model[J]. *Journal of endourology*, 2011, 25(1): 123-127
- [17] Stavros Sfoungaristos, Adamantios Kavouras, Petros Perimenis, et al. Predictors for spontaneous stone passage in patients with renal colic secondary to ureteral calculi[J]. *International Urology and Nephrology*, 2012, 44(1): 71-79
- [18] Tang Z, Li D, Xiao L, et al. Re: Intracaval migration: An uncommon complication of ureteral Double-J stent placement [J]. *Journal of endourology*, 2012, 26(8): 1100-1101
- [19] Markic D, Valencic M, Grskovic A, et al. Extracorporeal shockwave lithotripsy of ureteral stone in a patient with en bloc kidney transplantation: a case report [J]. *Transplantation Proceedings*, 2011, 43(5): 2110-2112
- [20] Cao P, Huang G, Yang Q, et al. The effect of chitooligosaccharides on oleic acid-induced lipid accumulation in HepG2 cells [J]. *Saudi Pharm J*, 2016, 24(9): 292-298

(上接第3680页)