

间断黄疸加重伴贫血一例

曾慧慧, 陈志海, 兰孟东, 董小冬, 徐艳利, 卢联合, 杨洪铃 (首都医科大学传染病学研究所 北京地坛医院, 北京 100015)

1 病例摘要

患者女, 41岁, 因“间断皮肤黄染12年, 加重伴乏力1个月”入院。患者于12年前自觉皮肤色黄, 当地医院检查血胆红素升高(具体值不详), 未作治疗。此后仍经常自觉皮肤色黄。2年前再次检查, 血胆红素仍高(具体值亦不详), 患者无不适症状, 未进一步治疗。1个月前患者无明显诱因出现皮肤黄染加重, 伴乏力、纳差。18日前检查血ALT、AST正常, 胆红素明显升高, 腹部超声提示胆囊结石, 为进一步诊治入住本院。患者自发病以来, 生命体征平稳。患者11岁时曾患急性黄疸性肝炎, 在当地住院治疗痊愈。患者有1个同胞妹妹有发作性黄疸病史, 未治疗, 具体诊断不清。

入院体格检查: 全身皮肤中度黄染, 肝掌(—), 蜘蛛痣(—), 腹壁无静脉曲张, 无压痛及反跳痛, 肝上界位于右锁骨中线第5肋间, 肋下未触及, 脾肋下4 cm, 质软, 无触痛, 肝脾区均无叩痛, 移动性浊音(—), 双下肢无浮肿, 余查体未及异常。

辅助检查: (1)血常规: Hb 77 g/L, RBC $3.53 \times 10^{12}/L$, HCT 26.3%, PLT $99 \times 10^9/L$, 网织红细胞百分比1.2%, 入院3天后复查网织红细胞2.36%; (2)尿常规: BLD (+/-), URO (+/-); (3)肝功能: ALT 27.8 U/L, AST 23.2 U/L, TBil 95.6 $\mu\text{mol}/L$, DBil 8.2 $\mu\text{mol}/L$, ALB 45.5 g/L, GGT 12.6 U/L, CHE 4589 U/L; (4)铁系列: Fe 16.9 mol/L, TIBC 44.0 mol/L, UIBC 27 mol/L, 铁蛋白180 ng/L; (5)肝炎病毒学检查: 无异常; (6)腹部彩超: 肝回

声偏粗, 肝内门管鞘系统回声增强, 胆囊结石, 脾脏增大; (7)骨髓病理学常规检查: 考虑增生性贫血(图1); 外周血涂片见成熟红细胞大小不等, 部分呈小细胞低色素, 部分胞体偏大, 点彩红细胞易见, 可见异型红细胞、晚幼红细胞, 高色素球形红细胞占27%。血小板正常范围低限, 异型血小板易见(图2), 10日后复查血涂片未见高色素球形红细胞; (8)肝组织病理学检查: 肝小叶弥漫性肿胀、胞浆内可见细小色素颗粒沉积, 尤其在小叶III区明显, 肝窦内偶见巨核细胞, 汇管区轻度扩大, 少量炎性细胞浸润, 胆管形态大致正常, 汇管区轻度纤维化, 小叶内可见窦周围纤维化(图3); (9)肝组织免疫组化检测: HBsAg(—), HBcAg(—), Pre-S1(—), CMV(—), HCV(—), EBV(—), CAR(—), CK19(—)。

2 临床讨论

主任医师甲: 临床上出现黄疸、血胆红素增高, 可以通过下面几个方面来考虑: (1)胆红素的生成: 若发生溶血, 原因有很多种, 引起胆红素生成明显增加, 临床上表现为间接胆红素增多及贫血, 转氨酶基本正常; (2)胆红素摄入及转化障

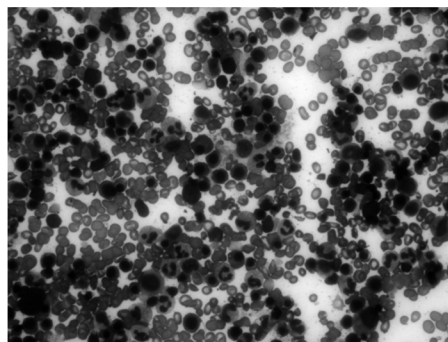


图1 骨髓涂片显示为增生性贫血(瑞-姬氏染色, 200×)

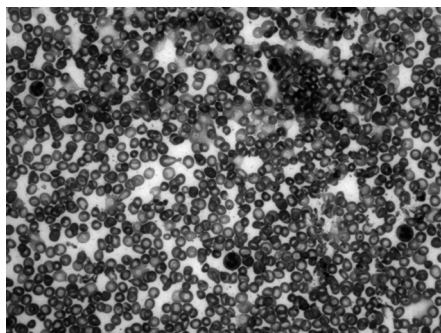


图2 血液涂片显示异常红细胞及血小板(瑞-姬氏染色, 200×)

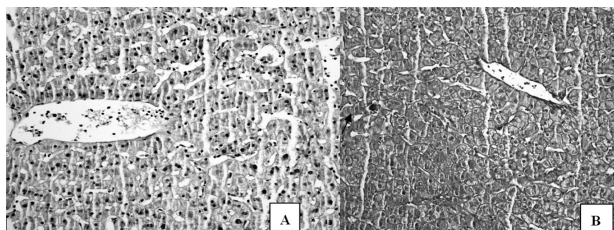


图3 肝组织病理学检查

注: A为肝中央静脉周围散在细小色素沉着(HE染色, 200×); B为肝窦内可见巨核细胞(箭头所指)(Masson染色, 200×)

碍:一般为遗传代谢性疾病,临床上与第1种情况相似,但没有贫血表现;(3)肝细胞损伤引起的胆红素升高:表现为直接、间接胆红素双相增多,以直接胆红素为主,肝功能异常,临床上常伴有乏力、食欲下降、尿黄等;(4)胆红素排泄障碍:为淤胆性黄疸,临床上表现为直接胆红素增多及胆管酶GGT、ALP异常,直接胆红素的比值可达75%甚至80%以上。淤胆性黄疸又有两种情况,如果胆汁排泄障碍为小胆管炎症所致,常称为胆汁淤积性黄疸。如果为肝脏、胆道、胆囊、胰腺或十二指肠壶腹部等部位占位性病变阻塞所致,则称为梗阻性黄疸。

该患者为中重度黄疸,间接胆红素比例为91.4%,转氨酶正常,中度贫血,脾脏增大。第1日血象网织红细胞正常,3日后复查血象网织红细胞2.36%,明显升高。以上特点符合溶血性黄疸表现,目前需要解决的问题是查明溶血的原因。

主任医师乙:无论内在或外在的原因,如果引起红细胞膜渗透性改变,外周血涂片就有可能看到球形红细胞。红细胞在脾脏内被破坏,则会出现异型红细胞及血小板。临床上常见的溶血性贫血包括以下疾病:(1)自身免疫性溶血性贫血

(autoimmune hemolytic anemia, AIHI):临床表现为急性或慢性溶血的过程,Coombs实验可以帮助确诊,阴性者不排除患病可能;(2)地中海贫血(thalassemia):血红蛋白中一种或几种蛋白肽链合成异常,临床上形成小细胞低色素性贫血、血管内溶血及血管外溶血。该病分多型,需依靠血红蛋白电泳确诊,家系调查和基因分析可协助诊断;(3)遗传性球形红细胞增多症(hereditary spherocytosis, HS):临床表现为不同程度贫血、黄疸、脾肿大、球形红细胞增多及红细胞渗透脆性增加。诊断标准为球形红细胞增多,达10%~40%或更多。有阳性对照的渗透脆性实验为诊断所必需,家族史有助于诊断;(4)阵发性睡眠性血红蛋白尿:由于红细胞对补体敏感而出现的溶血,临床上出现血红蛋白尿,睡眠时加重,临床表现轻重不一。对CD55和CD59进行检查具有高度的敏感性和特异性;(5)葡萄糖6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症:由于G6PD缺乏导致还原性谷胱甘肽不足,临床上出现急性血管内溶血性贫血。G6PD活性是确诊的重要依据。

该患者临床上表现为溶血性贫血、小细胞低色素性贫血、血管外溶血征象,需要完善Coombs实验、血红蛋白电泳、红细胞脆性实验、G6PD活性试验、CD55和CD59等相关检查,以帮助鉴别诊断。

主任医师丙:该患者相关检查结果如下,(1)红细胞渗透脆性实验:开始溶血0.44%,对照0.48%,完全溶血0.24%,对照0.28%,提示红细胞渗透脆性无增加,反而有轻度下降,不支持遗传性球形红细胞增多症;(2)人G6PD活性试验(定量比值法):1.2 IU/gHb(参考值1.00~1.65),除外G6PD缺乏症;(3)Coombs试验:IgG(-),IgM(-),补体C3(-),不支持自身免疫性溶血性贫血;(4)流式细胞计数:(单克隆抗体衰变加速因子DAF)CD55⁺占中性粒细胞0.3%,占红细胞0.36%(参考值≤5%), (反应性溶血的膜抑制物MRIL)CD59⁺占中性粒细胞3.2%,占红细胞比例为0(参考值≤5%),不考虑阵发性睡眠性血红蛋白尿;(5)血红蛋白电泳:HbA 92.3%

(参考值96.8%~97.8%), HbA2 4.7% (参考值2.2%~3.2%), HbF 3.0% (参考值0~0.5%)。HbA2和HbF轻度升高,提示该患者诊断为 β -地中海贫血轻型。

病理科主任:本病例为血液系统疾病,因黄疸疑为肝炎前来诊治。为了排除肝脏疾病,行肝组织病理学检查,既往国内外较少有上述方面的资料。Mancosu等报告中间型 β -地贫患者(均未输过血)的肝组织病理学检查结果显示,肝细胞内储存大量含铁血黄素,同时发现大量铁在肝脏中沉积,但肝脏纤维化改变少见^[1]。国外还有文献报道,重度地中海贫血病例铁负荷过重,肝脏出现纤维化^[2],国内文献也有类似报道^[3],进一步的研究认为地中海贫血患儿肝内铁沉积程度与血清铁蛋白(SF)水平呈明显正相关^[4]。

此患者肝组织病理学检查为肝小叶弥漫性肿胀、胞浆内可见细小色素颗粒沉积,尤其在小叶III区明显,肝窦内偶见有巨核细胞,汇管区轻度扩大,少量炎性细胞浸润,胆管形态大致正常,汇管区有轻度纤维化,小叶内可见窦周围纤维化。免疫组化显示HBV、HCV、CMV、EBV等病毒检查均为阴性,仅CK19(+) (图3)。根据临床各项依据,该病例可以排除肝脏相关疾病。

出院后病例随访情况:该患者经对症支持治疗后,血红蛋白逐渐稳定,溶血停止,黄疸消退,出院门诊随访。出院后患者生命体征平稳,出院1周时血涂片球形红细胞消失。出院5个月后随访,未再出现黄疸。其子女无黄疸及贫血发作。因经济因素和心理因素,其子女及其妹妹和未进行医学检查。

主任医师甲:本病例明确诊断为 β -地中海贫血轻型,诊断依据充分,诊断明确,如能够完成基因诊断将会更加完善。本病的相关基础知识及进展汇报如下。

地中海贫血是一种少见的血红蛋白病(hemoglobinopathy),因珠蛋白基因缺陷使一种或几种珠蛋白肽链合成减少或不能合成,导致的遗传性溶血性贫血。国际血红蛋白信息中心(IHIC)最新统计资料表明,全世界发现导致地

中海贫血的突变已超过300种^[5]。珠蛋白基因分为 α 、 β 、 γ 、 δ ,其中 α 珠蛋白基因定位于16pter13.3,共有4个 α 珠蛋白基因; β 珠蛋白基因定位于11p15.5,共有2个 β 珠蛋白基因。不同的基因转录生成相应的珠蛋白肽链,临床上地中海贫血分为 α 、 β 、 γ 、 δ 等4种类型,其中以 α 、 β 地中海贫血为常见。

α -地中海贫血(α -Thalassemia)是由 α 珠蛋白基因缺失或者缺陷使 α 珠蛋白链(简称 α 链)的合成受到抑制而引起的溶血性贫血。临床分为三种类型:(1)静止型:1个 α 基因缺失或缺陷;(2)轻型(标准型):2个 α 基因缺失或缺陷;(3)重型(Hb Barts):4个 α 基因缺失或缺陷,合成大量HbBarts,会造成胎儿水肿综合征。

β -地中海贫血是由于 β 珠蛋白基因的缺失或者缺陷使 β 珠蛋白链合成受到抑制而引起的溶血性贫血。临床上分为4种主要类型:(1)重型:HbF增高40%~80%,起病早,表现为慢性进行性贫血(重~极重度贫血)、黄疸,肝脾明显肿大;(2)中间型:临床表现介于轻型和重型之间,发病较晚,多于4~5岁发病,中度贫血,HbF增高,HbA2稍高、正常或降低;(3)轻型:临床症状较轻,呈轻度贫血,HbA2升高4%~8%,和(或)HbF升高;(4)遗传性胎儿红细胞增多症(hereditary persistence of fetal hemoglobin, HPFH):患儿HbF($\alpha_2\gamma_2$)含量持续增多,如发育到成人阶段,仍然持续较高水平。

由起病年龄、籍贯、家族史、慢性进行性溶血性贫血、进行性肝脾肿大、异常血红蛋白检查结果及相关疾病鉴别等依据即可诊断。实验室阳性检查结果包括小细胞低色素性贫血象、溶血性骨髓象(细胞内外铁均增加)、红细胞渗透脆性减低、异常血红蛋白检查、HbF测定、Hb电泳检查、珠蛋白基因分析。新的实验室诊断方法正在不断丰富中,如毛细电泳仪系统可以对地中海贫血等血红蛋白疾病进行快速诊断^[6]。

β -地中海贫血的治疗原则:轻型病例不需治疗;中间型病例出现严重贫血和溶血危象时,积极对症治疗。重型病例的治疗目标则是维持一定

Hb浓度,保持较好生存生长及防治铁过度负荷。造血干细胞移植(HSCT)可以治愈该病。基因治疗为该病治疗的发展方向。最新研究认为,胎儿血红蛋白化学诱导剂有望治疗包括地中海贫血在内的血红蛋白病,并已经在临床上取得一定进展^[7]。

主任医师乙:Fucharoen等研究认为,部分临床症状轻微的 β -地中海贫血并不具备目前已知的基因异常,提示可能存在一些与症状轻微有关联的附加因子^[8]。需要注意的是,轻型地中海贫血临床症状不明显,临床上容易漏诊误诊。当溶血发作时,多因程度不重被误诊为缺铁性贫血;在门诊碰到轻~中度贫血的患者,需注意本病的可能,积极完善检查以鉴别。对铁蛋白的变化进行分析可以帮助鉴别诊断,缺铁性贫血者铁蛋白降低,本病铁蛋白正常或升高。试验性铁剂治疗也可以协助鉴别,缺铁性贫血的病例铁剂治疗有效,对于地中海贫血患者而言,铁剂治疗无效。

主任医师丙:该病例中有几个有趣的现象值得注意:(1)球形红细胞参与轻型地中海贫血溶血发作。一般而言,异常血红蛋白形成的包涵体导致 β -地中海贫血患者的红细胞膜变硬,容易在脾脏中被破坏而形成溶血。本病例患者外周血出现过一过性球形红细胞增多。提示在地中海贫血溶血发作时,红细胞形态的改变也在溶血的发生发展中扮演了重要的角色;(2)肝脏变化在患者贫血发作中的作用,尚有待商榷。此患者的肝脏病理表现提示在轻型地中海贫血溶血发作时,肝脏有炎症表现及轻度纤维化。该患者在给予非特异性保肝治疗后,溶血停止,黄疸逐渐减轻,球形红细胞消失。既往在临床治疗地中海贫血时,轻症患者一般不予以治疗。本病例提示对于轻型的

β -地中海贫血患者出现溶血发作,保肝治疗可能有益于病情的恢复。

溶血性黄疸多见于综合医院血液科,在传染病专科医院并不多见,诊断治疗经验并不充足,且易与营养性贫血相混。对溶血性黄疸进行鉴别需要对血液学相关知识有较深入的了解。除了掌握引起溶血性黄疸常见疾病的典型表现外,尚需了解少见的致溶血性黄疸疾病的病种。同时,对同一疾病不同型别的临床特点也需要有一定了解,以免误诊漏诊。可以借鉴血液专科对溶血性黄疸的思维流程^[9],以供今后应用。

参考文献

- [1] Mancosu MG, Galanello R, Ambu R, et al. Histological picture of liver disease in thalassemia intermedia [J]. *Pathologica*, 2000, 92: 241-248.
- [2] Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343: 327-331.
- [3] 徐宏贵, 方建培, 黄绍良, 等. 小儿重型 β -地中海贫血肝穿刺活检病理特点及评价 [J]. *中国优生优育*, 2001, 12, 123-125, 130.
- [4] 徐宏贵, 方建培, 朱佳, 等. 小儿重型 β -地中海贫血肝活检63例临床分析 [J]. *临床儿科杂志*, 2008, 26, 213-216.
- [5] Sonati Mde F, Costa FF. The genetics of blood disorders: hereditary hemoglobinopathies [J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2008, 84(4 Suppl): S40-51.
- [6] Winichagoon P, Svasti S, Munkongdee T, et al. Rapid diagnosis of thalassemias and other hemoglobinopathies by capillary electrophoresis system [J]. *Transl Res*, 2008, 152: 178-184.
- [7] Testa U. Fetal hemoglobin chemical inducers for treatment of hemoglobinopathies [J]. *Ann Hematol*, 2009, 88: 505-528.
- [8] Fucharoen S, Winichagoon P, et al. Thalassemia and abnormal hemoglobin [J]. *Int J Hematol*, 2002, 76 Suppl 2: 83-89.
- [9] 陈赛娟主译. 简明血液病 [M]. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2004. 6.

收稿日期: 2009-12-29