

· 案例分析 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.18.049

妊娠期胆汁淤积症并发噬血细胞综合征 1 例并文献复习

张 瑜¹, 丁莎莎²

(1. 南京医科大学附属苏州医院/苏州市立医院北区检验科, 江苏苏州 215008;

2. 苏州大学附属第一医院血液病研究所, 江苏苏州 215008)

关键词: 妊娠; 胆汁淤积症; 噬血细胞综合征

中图分类号: R714.25

文献标志码: C

文章编号: 1672-9455(2018)18-2838-03

噬血细胞综合征(HPS)又称噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(HLH),是一组因遗传性或获得性免疫缺陷导致的以过度炎性反应为特征的疾病。分为原发性和继发性两类,前者为常染色体隐性遗传病,后者可由感染、免疫和肿瘤所致。婴儿或儿童 HPS 以原发多见,成人多为继发,病情凶险,预后不佳^[1]。妊娠期继发 HPS 病例更为少见。本研究报道妊娠期胆汁淤积症继发 HPS 1 例,分析其疾病进展及经验教训,希望能够尽早诊断,为治疗提供时机,增加母体及胎儿的存活率。

1 临床资料

1.1 一般资料 患者王某,女,35 岁,孕 23⁺4 周,门诊拟“发热伴胎心加快 4 d”于 2017 年 7 月 31 日收住入院。患者末次月经 2017 年 2 月 18 日,妊娠后在某国外医院建卡行常规妊娠监督,无特殊不适。2017 年 5 月起自觉皮肤瘙痒,四肢较严重,日光照射后加重,自觉全身皮肤黏膜、巩膜轻度黄染,大便无异,未诊。

1.2 病程 2017 年 7 月 30 日无明显诱因发热,腋下温度最高达 39.5℃,伴寒战,无鼻塞、流涕,无胸闷、气急,无恶心呕吐,无腹泻、无尿痛尿急,白细胞计数: $5.71 \times 10^9/L$ (中性粒细胞百分比: 54.3%,淋巴细胞百分比: 30%); 红细胞计数: $3.61 \times 10^{12}/L$; 血红蛋白: 102 g/L,血小板计数: $132 \times 10^9/L$; C 反应蛋白: 26 mg/L; 尿胆原(4+),尿胆红素(3+); 超声检查: 单活胎,臀位,双顶径 60 mm,胎心率 158~164 次/分钟。胎盘位置为后壁,羊水成熟度 0 级,羊水深度 57 mm。拟病毒性急性上呼吸道感染,予头孢丙烯、清开灵、对乙酰氨基酚口服,体温下降,后体温又上升。2017 年 8 月 1 日门诊复诊,血常规: 白细胞计数 $6.57 \times 10^9/L$ (中性粒细胞百分比 62%,淋巴细胞百分比 24%); C 反应蛋白: 40 mg/L。尿常规: 尿胆原(+),尿胆红素(+). 测体温 38.9℃,予头孢西丁抗炎、补液治疗,效果欠佳,后收住入院。入院查体: 体温,38.9℃; 血压,124/79 mm Hg; 脉搏,108 次/分钟; 呼吸,20 次/分钟。神清、精神可。全身未及明显淋巴结肿大、皮肤无瘀点瘀斑,双下肢可见陈旧性皮疹,心、肺及妇科等查体未见阳性体征。入院完善各项常规指标,生化

指标: 钾 3.05 mmol/L、丙氨酸氨基转移酶 366 U/L、天门冬氨酸氨基转移酶 646 U/L、乳酸脱氢酶 734 U/L、羟丁酸脱氢酶 410 U/L、总胆红素 113.2 $\mu\text{mol}/L$ 、直接胆红素 55 $\mu\text{mol}/L$ 、总蛋白 40.8 g/L、清蛋白 22.9 g/L、总胆汁酸 21.4 $\mu\text{mol}/L$ 、C 反应蛋白 33.4 mg/L; 甘胆酸 495 $\mu\text{g}/\text{dL}$; 凝血指标无异常; 肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒(HIV)抗体、梅毒抗体筛查均阴性; 抗核抗体初筛及自身抗体阴性; 病原体血清学检测(巨细胞病毒、风疹病毒、单纯疱疹病毒、弓形虫抗体)阴性、EBV-IgM 阴性、EBV-IgA 阴性、EBV-IgG 阳性; 肥达反应阴性; 血培养阴性; T-SPOT 阴性; $\text{CD}3^+$ $\text{CD}8^+$ T 淋巴细胞占 45.2%; 分泌物培养: 解脲支原体菌量 $\geq 10^4$ cfu/L。入院拟诊: “妊娠期胆汁淤积症、发热待查”。治疗上监测体温、血压、胎心胎动,予注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸 1.0 每天 1 次静滴保肝,熊去氧胆酸胶囊每次 500 mg,每天口服 2 次降胆酸、枸橼酸钾口服补钾、泰诺林口服加地塞米松静滴退热。期间体温最高达 39.5℃,治疗后下降,体温升降反复。期间外周血细胞数出现持续迅速下降,2017 年 8 月 2 日查血常规,白细胞总数下降至 $1.46 \times 10^9/L$,人工复片见形态异型淋巴细胞占 18%,血红蛋白下降至 91 g/L。2017 年 8 月 5 日白细胞总数 $1.0 \times 10^9/L$,血红蛋白 85 g/L。2017 年 8 月 6 日起输注白蛋白及人免疫球蛋白,并输注悬浮少白红细胞悬液,2017 年 8 月 7 日白细胞总数 $0.75 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 105 g/L。同时继续予还原型谷胱甘肽、注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸、复方甘草酸苷保肝退黄,皮下注射重组人粒细胞因子注射液等升白细胞,比阿培南抗感染,血象未见明显好转。2017 年 8 月 11 日检查显示铁蛋白大于 1 000 ng/mL; 骨髓穿刺涂片见噬血细胞。怀疑 HPS 转入苏州大学附属第一医院血液科继续治疗并进一步完善相关检查。免疫球蛋白 G 11.4 g/L、免疫球蛋白 M 0.3 g/L、免疫球蛋白 A 0.5 g/L、B 因子 12.3 mg/mL、Kappa 轻链 647 mg/mL、Lambda 轻链 466 mg/mL、补体 4 0.18 g/L、补体 3 0.85 g/L; CART 细胞因子: IL-6 6.6 pg/mL、IL-10 26.9 pg/mL、IL-4 4.2 pg/mL、IL-2 2.4 pg/mL、IL-17A 3.9 pg/mL、IF-

NR 4.3 pg/mL、肿瘤坏死因子(TNF)- α 1.6 pg/mL; CMV-DNA 阴性、EBV-DNA 阴性。PET-CT 结果无特殊异常;复查骨髓涂片见噬血细胞(图 1);淋巴瘤免疫分型及染色体检查阴性;NK 细胞活性缺失。根据组织细胞学会 2004 HPS 诊断标准,该患者符合其中 5 条,HPS 诊断成立。治疗上继续保肝退黄,予头孢哌酮钠和舒巴坦钠抗感染、阿昔洛韦抗病毒,皮下注射重组人粒细胞因子注射液升白细胞,补充清蛋白及人免疫球蛋白,输注悬浮少白红细胞悬液等支持治疗,患者外周血象逐渐改善。由于治疗上相关药物可能对胎儿发育产生影响,家属表示理解,优先诊治孕妇,待病情稳定,于 2017 年 8 月 21 日行引产术,2017 年 8 月 25 日,病情稳定出院。

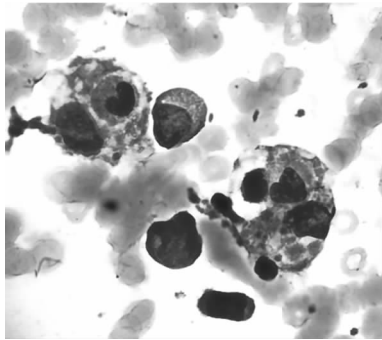


图 1 骨髓中的噬血细胞($\times 100$)

2 讨论

本病例青年女性,孕 23⁺ 周,“发热伴胎心加快 4 d”入院,患者皮肤瘙痒、肝功能异常、胆汁酸水平升高、甘胆酸水平升高,确诊妊娠期胆汁淤积症无异议^[2]。且以发热、持续性血细胞减少为主要首发症状,入院后积极寻找发热原因,常见病原体检测阴性,风湿系统检查阴性,PET-CT 检查无特殊异常,淋巴瘤免疫分型及染色体检查阴性。该患者发热持续一周以上,最高体温 39.5 $^{\circ}\text{C}$;血细胞减少;骨髓中见噬血细胞;铁蛋白升高大于 1 000 ng/mL;NK 细胞活性缺失等 5 项符合 HPS 诊断标准,确诊 HPS。

目前,认为 HPS 或 HLH 是由不同原因导致的以过度炎症反应综合征为共同临床表现的一组疾病^[3-5]。HLH 可分为两大类,即原发性和继发性 HLH。原发性 HLH 包括家族性 HLH、Chediak Higashi 综合征、Griscelli 综合征、X 连锁淋巴增殖性(XLP)疾病、Wiskott-Aldrash 综合征(WAS)等,且目前已有相关基因可检测,如 perforin (PRF1)、Munc13-4 (UNC13D)、Syntaxin11 (STX11)、Munc19-2 (STXB2)、STXP1、RAB27A 等^[6-7]。继发性 HLH 通常指多种因素导致的具有 HLH 临床特征的疾病群,多见于病毒等病原体感染、自身免疫性疾病及恶性肿瘤。

HLH 在儿科发病率较高,因此目前针对儿童 HLH 的基因学发病机制已经被很好的研究,而成人

HLH,尤其是妊娠期继发 HLH 依然是各方研究的一个方向^[7]。经文献查询,2015 年 NOR 等^[6]报道了 14 例,到目前已知有报道的病例新增 14 例。对这些病例进行统计发现妊娠期继发 HLH 的诱发原因为:(1)感染类共 11 例,分别是 EB 病毒 4 例、单纯疱疹病毒-2 共 2 例、HIV/疟疾 1 例、微小病毒 B19 共 2 例、巨细胞病毒 1 例、结核分枝杆菌 1 例。(2)自身免疫性疾病共 7 例,分别是系统性红斑狼疮 3 例,盘状红斑狼疮 1 例、成人 Still's 病 1 例、自身免疫性溶血性贫血 1 例、原发性干燥综合征 1 例。(3)血液肿瘤 1 例。(4)其他原因及诱因不明的共 9 例。目前 2004 版诊断标准一直被广泛采用,且主要是被推荐于儿科 HLH 的诊断,然而对于成人继发性 HLH,尤其是妊娠期继发 HLH 是否需要提出其他的诊断标准来补充就显得非常必要了^[5]。由于妊娠期继发 HLH 的病例非常少见,并且妊娠继发 HLH 与妇产科其他疾病例如 HEELP 综合征(溶血、肝酶升高、血小板减少)有某些相似的临床表现,导致妊娠期继发 HLH 的早期诊断更加困难^[3,6]。在妊娠期继发 HLH 的诊断中,骨髓涂片检查是非常必要的,骨髓中见到噬血细胞是诊断的一个重要证据。

然而,由于骨髓检查的敏感性不高,并且在一些原发性病例标本中不一定都能找到噬血细胞,因此并不能仅凭这一项检查作出决定性的诊断,因此在临床实际工作中对高度怀疑该病的患者应多次不同部位穿刺。而且 NK 细胞活性及可溶性 CD25 检测并不是所有医院都有开展,这对妊娠期继发 HLH 的早期诊断提出了更多的挑战^[5]。分析本病例,从患者开始发热到行骨髓穿刺涂片检查,中间经历了 12 d,如果能够对妊娠期继发 HLH 有一定的警惕,是否可以更早地做出诊断从而尽早相应的治疗,获得更好的预后呢?该患者处于妊娠这一特殊时期,因此治疗过程中仅使用了糖皮质激素,成功控制了疾病的进展使得产妇得以存活。有研究认为,尽管继发性 HLH 准确的病理机制仍然不是很清楚,但是原发性 HLH 与继发性 HLH 都是对细胞毒性 T 细胞及 NK 细胞功能产生损伤,以及 T 淋巴细胞的过度活化。可溶性 CD25 就是反映了 T 细胞的活性。MAYAMA 等^[5]在外周血涂片中发现了一些异型淋巴细胞,可以解释为巨细胞病毒感染后刺激所致。

回顾本病例,同样也在外周血涂片中发现一些异型淋巴细胞,虽然常见病原体检查阴性,但是由此可以猜测虽然没有感染常见病原体,但并不能完全排除其他病原体感染,因此疾病初期抗病毒治疗不应放松。WAHBI 等^[8]报道微小肝脂肪变性诱发了妊娠期 HLH,据此回顾分析本病例患者长时间患有妊娠期胆汁淤积症而未诊治,可能诱发了本次妊娠相关

HLH的发生,这需要更多的病例及研究来证实。许多患者在疾病初期的临床表现可能并不完全符合诊断标准,但随着疾病的进展会相继出现,因此对临床高度怀疑本病的患者,不应拘泥于诊断标准,必要时可早期给予相应的治疗,以防止病情进展至不可逆转的阶段。比如 MAYAMA 等^[5]报道的病例仅符合了4条标准,但是由于迅速处理,及时给予泼尼松等类固醇激素及其他相应的支持治疗,使母亲和胎儿都获得了较好的预后。这些病例表明妊娠期继发 HLH 的早期诊断有一定困难,因此对不明原因的发热、血细胞减少、高铁蛋白血症患者应保持对 HLH 的警惕性,早诊断早治疗。

参考文献

- [1] 张之南. 血液病诊断与疗效标准[M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2007: 254-256.
- [2] 乐杰. 妇产科学[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 107-108.
- [3] CHIN C T, LEE F J, LUK H N, et al. Agement for Anesthetic man cesarean belivery in a parturient with exacerbated hemophagocytic syndrome[J]. Inter J Obst Anest, 2009(18): 413-416.

- [4] GOULDING E A, BARNDEN K R. Disseminated herpes simplex virus manifesting as pyrexia and cervicitis and leading to reactive hemophagocytic syndrome in pregnancy[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014, 180(2014): 198-199.
- [5] MAYAMA M, YOSHIHARA M, KOKABU T, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with a parvovirus B19 infection during pregnancy[J]. Obstet Gynecol, 2014(124): 438-441.
- [6] TUMIAN N R, WONG C L. Pregnancy-related hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with cytomegalovirus infection: A diagnostic and therapeutic challenge[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2015, 54(4): 432-437.
- [7] SAMRA B, YASMIN M, ARNAOUT S, et al. Idiopathic hemophagocytic lymphohistiocytosis during pregnancy treated with steroids[J]. Hematol Rep, 2015, 7(3): 6100.
- [8] WAHBI A, GRAVELEAU J, NÉEL A, et al. Stéatose hépatique macrovésiculaire majeure révélant un syndrome d'activation lymphohistiocytaire postgravidique [J]. La Revue De Médecine Interne, 2015, 36(8): 555-557.

(收稿日期: 2018-02-20 修回日期: 2018-05-06)

· 案例分析 · DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 18. 050

长期生存的重型 β 地中海贫血 1 例报道并文献回顾

李颖, 何益春, 杜芳, 李琴, 唐加, 苏庸春[△]
(重庆市渝北区人民医院儿科 401120)

关键词: 地中海贫血; 预防; 治疗; 并发症

中图分类号: R725.5

文献标志码: C

文章编号: 1672-9455(2018)18-2840-03

地中海贫血, 又称海洋性贫血或珠蛋白生成障碍性贫血, 是由于珠蛋白基因缺陷造成珠蛋白肽链异常, 导致血红蛋白(Hb)组成改变而引起的一组遗传性溶血性贫血。 β 地中海贫血是调控 β 珠蛋白链的基因缺陷, 使 β 珠蛋白合成障碍所致的慢性溶血性贫血。其中间型和重型患者均较早出现明显的贫血症状, 依赖持续输血维持生命。我国长江以南广大地域是地中海贫血的高发区, 根据《中国地中海贫血防治蓝皮书(2015)》的数据显示, 该病发病率高达7%~20%以上; 随着人口流动和迁徙, 北方也逐渐有病例出现, 影响范围广、危害较大。因此, 对地中海贫血的预防及对重型患者的规范化管理尤为重要。现通过1例长期生存的重型 β 地中海贫血患儿的诊断、输血、去铁、移植治疗经过和临床表现, 就重型地中海贫血的疾病预防、规范治疗、疾病本身及治疗相关并发症

及应对措施进行探讨。

1 临床资料

患儿女, 重庆籍, 2002年1月底出生。于6⁺月龄时家属开始发现其面色苍白, 自行补铁治疗后, 家属自觉面色有所好转, 未及时诊治。约1岁8个月时, 因进行性面色苍白就诊, 查血常规呈小细胞低色素性贫血, Hb 63 g/L, 抗碱 Hb(HbF) 95.5%, 地中海贫血基因检查显示 β 珠蛋白基因密码子17(A-T)突合并起始位点上游分离(A-G)核苷酸突变。父母经基因检测均为轻型 β 地中海贫血患者。

患儿确诊后, 规避治疗, 一直未输血。至2004年8月, 患儿2岁6个月时, 因呼吸道感染后面色苍白加重第1次接受输血治疗, 测得Hb 61 g/L, 地中海贫血特殊面容已开始显现, 肝脏肋下2.5 cm, 脾脏肋下2.5 cm。出院后又未再输血治疗。2007年4月, 患儿5岁

[△] 通信作者, E-mail: yongchun_su@163.com。