

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。

2 个月时,再次因感染后贫血加重伴神萎乏力入院,当时 Hb 最低至 26 g/L,查体可见额骨、颧骨突出、眼距增宽、鼻梁塌陷等典型地中海贫血特殊面容,肝脏肋下 4.5 cm,脾脏肋下 2.5 cm,心界扩大,心前区可闻及 2/6 级收缩期杂音,考虑合并贫血性心脏病。

此后患儿开始定期输血,约每月 1 次,输血前 Hb 在 46~97 g/L,多为 60~90 g/L,输血后 Hb 在 94~169 g/L,多能达到 120~140 g/L。

期间于 2008 年 9 月在某医院行父供女骨髓造血干细胞移植(HSCT)治疗,移植后 70 d 查 STR 恢复受者造血,骨髓 FISH“XX 100%,XY 0%”,植入失败。移植术后约每 2 个月输血 1 次,Hb 水平维持在 70~80 g/L,至 2009 年 9 月,恢复约每 1~2 个月输血 1 次至今。

患儿反复输血后出现铁负荷过载,铁蛋白最高达 5 508 ng/mL。移植前患儿偶于住院输血期间使用注射用甲磺酸去铁胺静脉滴注去铁,移植后去铁治疗 2 次,至 2009 年 12 月方开始规范去铁治疗,在家长期使用去铁胺皮下泵入及去铁酮口服交替。规范去铁治疗约一年半后,患儿铁蛋白开始逐渐降低至 1 000 ng/mL 以下。

2 讨论

根据以上临床资料可以看出,该重型 β 地中海贫血病例虽得以长期生存,但在其诊断和治疗中仍有诸多需要改进的方面。现结合该病例的诊治情况,并回顾相关文献,对重型地中海贫血的疾病预防、规范治疗、并发症及其处理措施进行进一步的探讨。

2.1 诊治中需要改进的方面 未及早诊断干预、父母均为轻型 β 地中海贫血患者却未能避免下一代重型地中海贫血的发生:该患儿于婴儿期即发病,未能引起家长足够重视及时就诊干预,延迟至幼儿期方才确诊。父母均为 β 地中海贫血基因携带者,却未能作为先证者被早期发现,而是通过重型 β 地中海贫血患儿出生确诊后再追溯确诊。在地中海贫血高发地区,预防和保健工作未能及时确诊轻型地中海贫血患者,极易导致下一代重型地中海贫血的发生;对儿童贫血的重视不足也导致诊治延误或漏诊。地中海贫血是一种常染色体隐性遗传的单基因遗传病,主要分布在我国长江以南地区,广西、海南、云南地区人群中地中海贫血基因携带率甚至高达 20% 以上。保守估计全国每年重型 β 地中海贫血出生例数在 10 000 例以上,严重影响整体人口素质^[1]。根据 WHO 资料,地中海沿岸塞浦路斯和撒丁岛通过加强预防工作,基本消除了重型地中海贫血患儿的出生。因此对于轻型地中海贫血的及时早期确诊、规范遗传指导或在妊娠期进行必要的干预非常必要。加强我国地中海贫血的预防工作,应从以下几个方面着手:群体普查、婚前和孕

前检查、新生儿筛查、产前诊断和胚胎植入前筛查^[1-2]。群体普查、婚前和孕前检查可让基因携带者尽早知道、在婚配中注意,并在婚姻和生育中正确面对和处理;针对夫妻双方均为轻型或静止型地中海贫血基因携带者,在孕早期对胎儿进行地中海贫血早期诊断,可以防止中、重型地中海贫血胎儿出生,从而降低出生缺陷率。

未规范输血治疗:该患儿确诊后直至学龄前期方开始定期输血治疗,且输血前 Hb 水平大多在 90 g/L 以下,持续处于中重度贫血状态。重型 β 地中海贫血终身依赖输血,但规范输血并不等同于定期输血^[3]。研究表明,维持 Hb > 90~105 g/L 才能基本保证患儿的正常生长发育和日常活动,减少并发症的发生,并将铁负荷控制在最低限度。确诊为重型 β 地中海贫血的患儿,当 Hb < 90 g/L 时应立即启动规范高量输血治疗,每次输浓缩红细胞 0.5~1.0 单位/10 kg,每次输血时间大于 3~4 h,每 2~5 周输血 1 次,维持输血前 Hb 90~105 g/L,输血后 Hb 达 140~150 g/L。

未及时规范去铁治疗:该患儿规范去铁治疗启动时间延误,直至定期输血后约 2 年 8 个月才开始。规范的去铁治疗方案是指:2 岁以上正规高量输血次数 $\geq 10 \sim 20$ 次,或血清铁蛋白 > 1 000 ng/mL 时即应开始去铁治疗,之后每 3 个月监测 1 次铁蛋白,血清铁蛋白长期 > 1 000 ng/mL、年龄 10 岁以上患者每年应进行 1 次肝脏铁或 MRI 心脏铁检测,当铁蛋白 < 500~1 000 $\mu\text{g/L}$ 可暂停使用铁螯合剂^[3]。

2.2 疾病及治疗相关的并发症 疾病相关的并发症:由于该患儿诊治的延误、输血及去铁治疗的不规范,疾病过程中出现了扁骨变形的特殊面容、肝脾肿大、贫血性心脏病、反复感染等并发症的发生。贫血和铁沉积造成的骨骼变形、脏器损害、生长发育障碍和免疫力低下等,是重型 β 地中海贫血的并发症,严重者出现心力衰竭,是致死的主要原因。已有临床研究表明,输血前 Hb 水平是影响心脏房室扩大的唯一独立因素,输血和去铁治疗依从性的提高有助于降低患儿并发症的发生率、改善地中海贫血患儿的心功能^[4-6]。定期输血及去铁治疗后,该患儿地中海贫血面容改善,肝脾肿大无进行性加重,但心脏杂音持续存在,随访心脏彩超提示左室稍大,心脏收缩功能尚正常。长期正规输血及规范去铁的重要性不仅在于维持患儿的正常生长发育,避免慢性缺氧及铁沉积导致的各种并发症,还有助于提高移植治疗的成功率^[7]。

治疗相关的并发症:除重型 β 地中海贫血疾病本身引起的并发症外,在其输血、去铁及移植治疗的过程中,也存在着治疗相关的并发症,例如免疫性的溶血性贫血、去铁剂的不良反应、移植后移植物抗宿主

病(GVHD)等,严重者亦可危及生命,需引起重视。

免疫性溶血性贫血一般发生在反复多次输血后,也可以发生在移植治疗后。重型 β 地中海贫血输血后并发的急性免疫性溶血性贫血,包括 Rh 系统急性溶血和自身免疫性溶血性贫血(AIHA),进一步加重机体贫血和铁负担^[8]。AIHA 多由感染诱发,也可因反复输血导致发生交叉免疫反应。移植后的免疫性溶血可因供、受者 ABO 血型不合导致,常发生于输注干细胞时或移植后前几周,且为自限性过程;而移植后 AIHA 主要是由供者免疫系统产生抗体对抗供者红细胞,一般发生在移植后较晚期,多为难治性,病死率高^[9]。

地中海贫血的 HSCT 治疗不需要移植物抗白血病效应, GVHD 的发生只会增加移植相关病死率,因此慢性 GVHD、肝静脉闭塞病(VOD)是地中海贫血移植后最严重的并发症之一。HSCT 长期的不良反应还包括损害内分泌功能,如生长缺陷、进入青春期延迟、甲状腺功能低下等。

去铁治疗在改善重型 β 地中海贫血的铁过载状态方面至关重要,但随着使用时间延长,去铁剂的药物不良反应也可能逐步显现,包括腹痛、呕吐等胃肠道反应、关节肿痛、粒细胞减少、听力视力影响及皮疹等。

治疗相关并发症的处理:(1)免疫性溶血治疗上应积极控制诱因,如感染;使用激素控制急性免疫性溶血性反应,重症病例可联合应用两种球蛋白以中和游离抗体并抑制免疫反应;部分病例还需加用免疫抑制剂。发作急性期尽量不输血,若贫血严重 Hb < 60 g/L、有重要脏器受累、可能危及生命时,输注经严格配型的洗涤红细胞。(2)移植后 GVHD 的治疗仍然依赖激素和免疫抑制剂。近年来,间充质干细胞因其多向分化潜能、低免疫原性、较强的免疫调节及抗微生物作用,被认为有助于移植后造血和免疫重建,并可抑制移植后 GVHD 的发生。(3)去铁剂的不良反应,临床上常用的铁螯合剂包括去铁胺、去铁酮和地拉罗司,在使用铁螯合剂时要权衡利弊,把握好药物有效性和毒性之间的尺度。不同种类去铁剂联合治疗可降低患儿铁蛋白水平、防止并发症、减少不良反应发生。

2.3 HSCT 的选择 本例患儿虽因父供女单倍体 HSCT 治疗植入失败,但诸多国内外临床学者已研究证实,异基因造血干细胞移植仍是目前根治重型地中海贫血唯一的治疗方法。

移植供体的选择、移植前预处理方案和移植后 GVHD 的防治,是移植成功的关键。HLA 相合的同胞供者具有很高的治愈率,较低的移植相关并发症及病死率。近年来 HSCT 治疗地中海贫血已经取得了显著的进步,尽管如此,但由于供者来源不足、费用昂

贵、移植相关并发症等各种因素的存在,临床上 HSCT 治疗的全面开展仍然受到制约。

2.4 重型地中海贫血的基因治疗 目前重型地中海贫血的治疗方法除上述的规范输血、去铁及 HSCT 治疗外,基因治疗也在研究中。珠蛋白链的分子结构及合成是由基因决定的,地中海贫血作为一种单基因缺陷遗传病,理论上是基因治疗的理想模型,治疗目的在于恢复 α 珠蛋白和非 α 珠蛋白之间的平衡。包括药物诱导基因表达的基因调控治疗,如 5-氮胞苷、羟基脲、丁酸盐类,以及基因编辑后干细胞的基因矫正治疗,但离临床应用还有很长一段距离,目前仍处于研究探索阶段。

3 小 结

重型地中海贫血是一组珠蛋白生成障碍性慢性溶血的单基因遗传病。通过群体普查、婚前和孕前检查、新生儿筛查、产前诊断和胚胎植入前筛查等地中海贫血的预防工作,可以减少和消除重型地中海贫血患儿的出生。HSCT 前规范输血和去铁治疗是重型地中海贫血治疗的“基石”。规范治疗过程中亦存在各种治疗相关并发症,须及时对症处理,避免和减少对患儿造成进一步的损害。

参考文献

- [1] 李文益. 加强地中海贫血的预防工作[J]. 中华妇幼临床医学杂志, 2013, 9(4): 365-368.
- [2] 王远流, 刘百灵, 樊钰辰. 地中海贫血干预措施预防出生缺陷的效果分析[J]. 广西医学, 2013, 35(12): 1626-1628.
- [3] 何志旭, 金皎. 地中海贫血的规范化管理[J]. 中华实用儿科杂志, 2017, 32(3): 168-172.
- [4] 禹岳华, 张登峰, 胡孝贞, 等. 重型 β 地中海贫血患者的心脏房室扩大及其影响因素[J]. 广东医学, 2011, 32(9): 1114-1116.
- [5] 陈秋如, 郑虹, 王威, 等. 输血和去铁治疗依从性对重型 β 地中海贫血患者心脏功能的影响分析[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(9): 1302-1304.
- [6] VOSKARIDOU E, KOMNINAKA V, KARAVAS A, et al. Combination therapy of deferasirox and deferoxamine shows significant improvements in markers of iron overload in a patient with β -thalassemia major and severe iron burden[J]. Transfusion, 2014, 54(3): 646-649.
- [7] 阮永胜. 移植前铁蛋白水平对儿童重型 β 地中海贫血造血干细胞移植的影响[D]. 广州: 南方医科大学, 2015.
- [8] 李静. 10 例重型 β 地中海贫血并发急性免疫性溶血的临床分析[J]. 中国医药指南, 2014, 12(12): 189-190.
- [9] 吴德金, 杜欣, 黄梓伦, 等. 异基因造血干细胞移植后免疫性溶血[J]. 国际输血及血液学杂志, 2009, 32(2): 114-116.