

· 临床经验 ·

小儿镰状细胞病 210 例临床分析

马学路¹ PONCE²

(1. 天津医科大学第二医院儿科, 天津 300211; 2. 中刚友好医院, 布拉荣 999059)

【摘要】 目的 探讨小儿镰状细胞病的临床特点。方法 总结 2009 年 2 月至 2015 年 7 月刚果(布)首都医院儿科收治的 210 例镰状细胞病患儿的临床特点。结果 溶血性贫血、急性胸部综合征和疼痛危象为小儿镰状细胞病的常见症状。结论 贫血是镰状细胞病的首发症状,急性胸部综合征是镰状细胞病的主要死亡原因之一,疼痛危象是患儿就诊的主要原因之一。

【关键词】 小儿; 镰状细胞病; 贫血; 急性胸部综合征; 疼痛危象

镰状细胞病是一种常染色体显性遗传性疾病,是血红蛋白(Hb)β链第6位上的谷氨酸被缬氨酸替代形成镰状血红蛋白(HbS),取代了正常血红蛋白(HbA)而导致的一种疾病^[1]。HbS和HbA理化性质不同,缺氧时Hb构型改变,红细胞(RBC)膜变成镰刀状,使得RBC顺应性降低,难以通过毛细血管并在血管内凝集,阻塞血流,造成各器官功能障碍,从而出现一系列临床表现。镰状细胞病多见于非洲及美洲各地的黑色人种和混血儿,西非有些国家的发病率高达20%~30%,小儿发病率更高,国内罕见,极易误诊^[2]。了解非洲儿科疾病的特点,对我国援外医疗的实施非常重要。对2009年2月至2015年7月在非洲刚果(布)首都医院儿科工作期间诊治的经血液检查确诊的210例镰状细胞病患者进行总结,报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料: 选择2009年2月至2015年7月刚果(布)首都医院儿科收治的210例资料完整的镰状细胞病患者。所有病例末梢血象中RBC镰变试验阳性,经Hb电泳检查确定为HbS。男性116例,女性94例;年龄分布:<1岁40例,1~3岁44例,4~7岁71例,8~14岁55例;轻度贫血(Hb 90~110 g/L)46例,中度贫血(Hb 60~89 g/L)73例,重度贫血(Hb<60 g/L)91例。

1.2 诊断依据: ①本病高发地区;②有家族遗传史;③临床表现为黄疸、肝脾肿大、骨关节及胸腹疼痛,伴有贫血;④RBC镰变试验阳性;⑤Hb电泳分析HbS为主要成分。有上述表现可确定诊断镰状细胞病。

1.3 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,取得患儿或家属知情同意。

1.4 临床表现(表1): <1岁的患儿由于年龄太小,对胸腹痛不能准确描述,所以本年龄段患儿没有出现胸腹痛病例。在有肢体骨关节肿痛的119例患儿中,髋关节和大腿痛32例,膝关节和小腿痛33例,上肢疼痛39例,足背、手背肿痛15例;好发在年幼患儿,局部多无红肿。X线检查发现异常94例,X线表现主要为骨髓炎;骨坏死;骨髓增生。腹痛患儿中有44例表现为急性腹痛,以弥漫性疼痛为主,酷似外科急腹症。死亡27例,死亡原因为重度贫血15例,急性胸部综合征12例。

1.5 治疗方法及结果: 治疗的关键是纠正贫血、缓解疼痛和防止并发症。91例重度贫血者给予输血以纠正RBC生成危象,剂量为每次10~20 mL/kg;其中有63例输血1次,28例输血2次,治疗后76例临床症状得到缓解,贫血得到纠正;死亡15例。轻、中度贫血者补充叶酸,剂量为5 mg/d。64例急性胸部综合征患儿静脉滴注(静滴)地塞米松,每次0.25~0.50 mg/kg缓解病情;合并感染者应用抗菌药物青霉素、头孢菌素等。对于轻微疼痛者给予扑热息痛、布洛芬或阿司匹林口服;中等疼痛给予非甾体类抗炎药,曲马多或口服小剂量阿片类药物,如可待因、吗啡;如果疼痛加剧,可加大口服阿片类药物的剂量或皮下注射吗啡以缓解疼痛。

2 讨论

2.1 发病机制: 正常Hb是由4个亚铁血红素分子和一个珠蛋白分子结合而成;每个珠蛋白分子又由两条α多肽链和两条非α多肽链组成。RBC中的Hb主要是HbA(α₂β₂),另有少量HbA₂(α₂δ₂)、HbA₃(α₂β₂-糖基)及微量的HbF(α₂γ₂)。镰状细胞病又称镰状细胞贫血或

表1 210例不同年龄段镰状细胞病患者主要临床表现

年龄	例数 (例)	临床表现(例)									
		发热	肢体肿痛	胸疼	腹痛	呼吸困难	贫血	皮肤黏膜苍白	黄疸	肝脏肿大	脾脏肿大
<1岁	40	26	15	0	0	7	40	40	30	40	40
1~3岁	44	33	18	14	27	10	44	44	31	42	44
4~7岁	71	51	58	38	48	30	71	71	61	67	71
8~14岁	55	31	28	31	20	17	55	55	35	41	55
合计(例)		141	119	83	95	64	210	210	157	190	210
百分率(%)		67.14	56.67	39.52	45.24	30.48	100.00	100.00	74.76	90.48	100.00

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.06.029

通讯作者: 马学路, Email: tjszhsh@163.com

血红蛋白 S 病,是 RBC 内 Hb 异常的一种常染色体显性遗传性疾病,是 HbS 基因的纯合子状态,而纯合子的镰状细胞病患者 HbS 含量高达 95%。带有 HbS 基因的患者合成一种结构异常的 β 链,从而形成 HbS。HbS 的溶解度比 HbA 低 5 倍,在缺氧情况下使 RBC 发生镰变,镰状细胞较为僵硬,易被网状内皮细胞瓦解。杂合子状态称为镰状细胞特征, HbS 约占 35%,其 Hb 的动脉血氧饱和度(SaO₂)降至 0.40 时, RBC 才发生镰变,一般不引起临床症状;研究表明纯合子状态在 Hb 的 SaO₂ 降至 0.85 时, RBC 就发生镰变;可引起严重的镰状细胞病^[3-4]。非洲、美洲黑人常患此疾病,其次是印度、土耳其、希腊等国的有色人种或有上述民族血统的混血儿,发病率以热带非洲黑人最高,尤其是儿童,其种族性和家族性特征较明显。

2.2 贫血:贫血是镰状细胞病的首发症状,多发生在出生 6 个月以后^[2,5]。两种常见急症是溶血危象和再生障碍危象,溶血危象以寒战、黄疸、贫血为表现;再生障碍危象是因某些感染等抑制了骨髓造血而引起的进行性贫血^[1,5]。本病死亡的主要原因为感染及严重贫血。对贫血严重、缺氧明显者,应给予输血,最好是输入洗涤的红细胞。如患儿 Hb 迅速减少 25% 时,预示会发生严重呼吸衰竭(呼衰),应及时采取措施。当患儿血氧浓度进行性下降,肺部浸润明显时,亦可考虑采用换血疗法,可使 HbS 浓度降低 20%~30%,血细胞比容(HTC)保持在 0.30 左右,以减轻患儿症状。本组 91 例重度贫血者均经输血治疗,其中 28 例输血 2 次以上,死亡 15 例(占 16.48%)。

2.3 急性胸部综合征:急性胸部综合征是镰状细胞病的主要死亡原因之一,大部分患儿最初住院是由于其他原因。顾建辉^[6]认为,当患儿突然出现高热、咳嗽、呼吸困难、胸痛、双肺实变征,肺部 X 线表现为浸润性改变并呈进行性加重,结合 WBC 增高、Hb 进行性下降、胆红素升高等即可诊断,最常见病因是肺栓塞和感染性支气管肺炎,严重者可发展成呼吸衰竭(呼衰)。输血和给予支气管扩张药以改善氧合,给予地塞米松抗炎、抗内毒素和抗休克、抑制免疫、增强应激反应,使临床症状得到改善。本组 64 例患儿发生急性胸部综合征,经治疗 52 例缓解,死亡 12 例(占 16.75%)。

2.4 疼痛危象:疼痛危象是患儿就诊的主要原因之一,出现疼痛危象时患儿表现为哭闹不安。在缺氧、脱水等情况下 RBC 发生镰变, HbS 相互聚集,形成多聚体;镰变的 RBC 还可使血液黏滞性增加,血流缓慢,加之变形性差,阻塞毛细血管,破坏正常的血液循环,并导致急性组织缺血和继发性炎症,进一步可造成肌肉、骨骼、四肢关节、胸腹部的梗死,致使相应部位产生疼痛危象^[6-7]。本组资料中最常见的是肢体肿痛 119 例(56.67%),胸痛 83 例(39.52%),腹痛 95 例(45.24%),与文献报道^[2]一致。X 线表现主要有:① 镰状细胞病骨髓炎是镰状细胞病骨骼的主要 X 线征象:长骨干皮质内纵裂,丰富的长形骨包壳形成,累及多处骨干甚至对称性病灶。在黑人儿童中见上述 X 线表现,可以考虑诊断为镰状细胞病。② 骨坏死为镰状细胞病常见 X 线征象,多累及长骨干骺端,最常见于股骨上、下干骺端和胫骨干骺端。

③ 镰状细胞病容易导致骨髓明显增生管骨为骨质疏松,髓腔增宽,骨干轻中度膨胀,皮质变薄。

2.5 诊断:有下列情况即可确定诊断,① 高发地区。② 家族遗传史。③ 临床表现有黄疸、肝脾肿大、骨关节及胸腹疼痛,伴有贫血者。④ RBC 镰变试验阳性。⑤ Hb 电泳分析 HbS 为主要成分^[1]。本病的临床表现与 X 线表现复杂多变,很容易误诊为营养不良性贫血、风湿病、心肌病、肝炎、骨髓炎、骨关节炎、地中海贫血等,要加以鉴别。

2.6 治疗:镰状细胞特征无需治疗。对镰状细胞病目前尚无特效疗法,一般采用综合对症治疗,关键是纠正贫血,缓解疼痛及防止并发症。溶血危象和再生障碍危象发作、Hb<60 g/L 者应输血以纠正 RBC 生成危象。由于补充叶酸能降低增高的半胱氨酸水平,改善血管内皮功能,所以应常规应用叶酸(剂量为 5 mg/d)以纠正贫血和缓解疼痛。对疼痛危象患儿的处理应根据病情的轻重,合理使用镇痛药物。药物方面包括:① 钾盐、钠盐、丁二酸及其衍生物等影响 HbS 聚合的药物,要想结合全部 HbS,就需要摄入大量药物,但这些药物的不良反应限制了其在临床的应用。② 氯三苯甲咪唑等降低细胞 HbS 浓度的药物,能降低 HbS 浓度,使病情得到缓解。③ 诱导 HbF 合成的药物, HbF 增加能使溶血减轻, Hb 浓度略有提高,抑制红细胞镰变的起始反应,使 RBC 同血管内皮粘连的可能性减小,大大降低疼痛危象的发生率及严重程度。因羟基脲能促进 HbF 的合成,使 HbF 浓度升高,可用于治疗镰状细胞病。Montalembert^[2]研究证实以上药物治疗的效果不确切。

综上所述,本组资料显示,对重度贫血患儿给予输血治疗,减轻疼痛,大多数患儿疼痛症状可以得到缓解。地塞米松具有抗炎、抗内毒素、抑制免疫、抗休克和增强应激反应等药理作用,急性胸部综合征患儿每次静滴地塞米松 0.25~0.50 mg/kg 能缓解病情。合并感染者应用抗菌药物青霉素、头孢菌素等。对于轻微疼痛者给予扑热息痛、布洛芬或阿司匹林口服;中等程度疼痛给予非甾体类抗炎药、曲马多或口服小剂量阿片类药物,如可待因、吗啡;如果疼痛加剧,可以加大口服阿片类药物的剂量或皮下注射吗啡。叶酸能改善血管内皮功能,在治疗贫血和减轻疼痛方面有一定作用。也有人主张给予维生素 E 及维生素 C 等抗氧化剂减少镰状细胞膜的过氧化反应,缓解疼痛。

参考文献

- [1] Gini Ehungu. Cours de pédiatrie [M]. Kinshasa: Issablaise, 2011: 91-93.
- [2] Montalembert Md. Échanges érythrocytaireschez les patients drépanocytaires [J]. Hématologie, 2007, 13(4): 243-249.
- [3] Tounian P. Pédiatrie [M]. Kinshasa: Curie, 2010: 239-245.
- [4] Weber. Dictionnaire de thérapeutique pédiatrique [M]. Kinshasa: Maison d'édition de boeck, 2011: 78.
- [5] Bertrand Chevallier, Jean-Baptiste Armengaud, Emmanuel Mahe. Le livre de l'interne Pédiatrie [M]. Paris: Flammarion SA, 2011: 133-143.
- [6] 顾建辉, Steve MA. 圭亚那儿童镰状细胞贫血疼痛危象 34 例临床分析 [J]. 交通医学, 2013, 27(6): 686-688.
- [7] 姚彦文, 陆秀伟, 徐莉萍, 等. 镰状细胞病 33 例骨骼 X 线表现 [J]. 疑难病杂志, 2014, 13(3): 305-307.

(收稿日期: 2016-10-20)
(本文编辑: 邱美仙 李银平)