

105 例儿童自身免疫性溶血性贫血的病因分析

赵伟莹,徐酉华[△]

(重庆医科大学附属儿童医院血液科/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿科学重庆市重点实验室/重庆市儿童发育重大疾病诊治与预防国际科技合作基地 400014)

[摘要] **目的** 探讨儿童自身免疫性溶血性贫血(AIHA)的病因。**方法** 回顾性分析该院 2007 年 7 月至 2013 年 7 月收治住院的 105 例 AIHA 患儿的临床资料。**结果** 原发性 AIHA 25 例,继发性 AIHA 80 例。继发感染 40 例(38.1%),继发结缔组织疾病 16 例(15.2%),继发原发免疫缺陷病 8 例(7.6%),造血干细胞移植术后发生 AIHA 4 例(3.8%),川崎病并发 AIHA 3 例(2.8%),继发于自身免疫性肝炎、慢性乙型肝炎、巨细胞病毒肝炎、朗格汉斯细胞组织细胞增生症、急性前 B 淋巴细胞白血病各 1 例(0.9%),4 例合并地中海贫血(3.8%)。**结论** 感染是儿童 AIHA 的主要病因,其次为结缔组织疾病、免疫缺陷病、造血干细胞移植术后等。

[关键词] 自身免疫性溶血性贫血;病因;儿童**[中图分类号]** R556.6+1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)07-0931-03

Etiology analysis of autoimmune hemolytic anemia in 105 children

Zhao Weiyin, Xu Youhua[△]

(Department of Hematology, Children's Hospital of Chongqing Medical University/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/Key Laboratory of Pediatrics in Chongqing/Chongqing International Science and Technology Cooperation Center for Child Development and Disorders, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective** To explore the causes of autoimmune hemolytic anemia(AIHA) in children. **Methods** Clinical data of 105 children with AIHA in Children's Hospital of Chongqing Medical University from July 2007 to July 2013 were retrospectively reviewed. **Results** Twenty-five primary AIHA and 80 secondary AIHA. 40 patients (38.1%) were secondary to infection, 6 patients(15.2%) were connective tissue diseases, 8 patients(7.6%) were primary immunodeficiency diseases, 4 patients(3.8%) were hematopoietic stem cell transplantation, 3 patients(2.8%) were Kawasaki disease, autoimmune hepatitis, chronic hepatitis B, langerhans' cell histiocytosis(LCH), pre-B acute lymphoblastic leukemia each 1 patient(2.8%); 4 patients(3.8%) combine with thalassemia. **Conclusion** Infection is the main cause of AIHA in children. The second causes are connective tissue diseases, primary immunodeficiency diseases, hematopoietic stem cell transplantation etc.

[Key words] autoimmune hemolytic anemia; cause; children

自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia, AIHA)是一组自身免疫性疾病,是由于各种原因刺激人体产生抗自身红细胞抗体导致红细胞寿命缩短或破坏加速所引起溶血性贫血。儿童及成人均可发病,国外报道人群中的发病率约为 1/100 000~3/100 000^[1],中国尚无确切数据。根据其发病病因,分为原发性和继发性。目前,AIHA 的病因尚未完全明确,随着诊断水平的提高及新的医疗技术发展,继发性所占比例不断升高。现对本院 2007 年 7 月至 2013 年 7 月收治的 105 例 AIHA 患儿的病因进行分析报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 105 例 AIHA 患儿,诊断按张之南《血液病诊断及疗效标准》^[2]进行判定。其中,男 63 例,女 42 例,男女比例约为 1.5:1.0。年龄 1 个月至 14 岁 7 个月,平均 4 岁 11 个月,中位年龄 3 岁 7 个月;其中,小于 6 个月 14 例(13.3%),6 个月至 1 岁 16 例(15.2%),1~5 岁 36 例(34.3%),5~10 岁 18 例(17.1%),>10 岁 21 例(20.0%)。贫血 105 例(占 100.0%),黄疸 55 例(占 52.4%),葡萄酒色及酱油色尿 51 例(占 48.6%)。并发溶血危象 6 例,再生障碍性贫血危象 2 例。肝脏肋下小于或等于 2 cm 47 例,2~4 cm 44 例,>4 cm 14

例;脾脏肿大者 60 例,其中,小于或等于 2 cm 29 例,2~4 cm 22 例,>4 cm 9 例,其中,巨脾 4 例。57 例行骨髓检查,其中,溶血性骨髓象 40 例(70.2%),刺激性骨髓象 8 例(14.0%),增生性骨髓象 4 例(7.0%),感染性骨髓象 2 例(3.5%),纯红再障骨髓象 2 例(3.5%),另有 1 例(1.8%)提示粒红两系均有巨幼变。105 例中 Coombs 试验阳性者 100 例(95.2%),5 例为阴性(4.8%)。对照组为同期住院的缺铁性贫血患儿 30 例,其中,男 18 例,女 12 例,男女之比为 1.5:1.0,年龄 2 个月至 11 岁 1 个月。

1.2 方法 回顾性分析 105 例患儿的年龄、性别、病因、临床表现、实验室特征。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计分析,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,组间比较采用 *t* 检验或方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病因分析 原发性者 25 例,继发性者 80 例,具体情况见表 1。感染继发的 40 例 AIHA 中 24 例行血清巨细胞病毒(CMV)IgM 或尿巨细胞病毒 PCR 检查发现有 10 例阳性。13 例行血清微小病毒 B19(HPVB19)IgM 检查发现 4 例阳性。15

例行血清 Epstein-Barr 病毒 (EBV) 抗体或血清 EB 病毒 PCR 检查 2 例阳性, 其中, 1 例诊断传染性单核细胞增多症。10 例行支原体血清学检查均为阴性。柯萨奇病毒感染 2 例, 副流感病毒、肺炎链球菌、副流感嗜血杆菌、大肠埃希菌、产酸克雷伯杆菌、人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染各 1 例。

2.2 两组血清病毒抗体阳性率比较 CMV、HPVB19、EBV 感染阳性率分别为 41.7%、30.8%、13.3%, 均高于对照组 ($\chi^2=7.315, 4.388, 4.186; P=0.007, 0.036, 0.041$)。

2.3 病因与发病年龄的关系 继发感染者 40 例, 发病年龄为 2 个月至 13 岁 4 个月, 平均 2 岁 11 个月; 继发结缔组织疾病者 16 例, 发病年龄为 2 岁 10 个月至 13 岁 6 个月, 平均 8 岁 8 个月; 继发免疫缺陷病者 8 例, 发病年龄为 1 个月至 10 岁 7 个月, 平均 5 岁 1 个月。结缔组织疾病与感染和免疫缺陷病所致 AIHA 在年龄方面比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 而感染和免疫缺陷病所致 AIHA 在年龄方面比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 1 105 例儿童 AIHA 病因分析 [$n(\%)$]

病因	百分比
病因不明	25(23.8)
感染(病毒、细菌)	40(38.1)
结缔组织疾病	16(15.2)
系统性红斑狼疮(SLE)	13(12.4)
类风湿性关节炎(JRA)	3(2.8)
原发免疫缺陷病	8(7.6)
Wiskott-Aldrich 综合征	3(2.8)
普通变异性免疫缺陷病(CVID)	2(1.9)
联合免疫缺陷病	2(1.9)
Chediak-Higashi 综合征	1(0.9)
造血干细胞移植术后	4(3.8)
骨髓移植	2(1.9)
异基因脐血干细胞移植	2(1.9)
其他	13(12.4)
川崎病	3(2.8)
自身免疫性肝炎	1(0.9)
慢性乙型肝炎	1(0.9)
巨细胞病毒肝炎	1(0.9)
朗格汉斯细胞组织细胞增生症	1(0.9)
急性前 B 淋巴细胞白血病 L1	1(0.9)
β 地中海贫血	4(3.8)

3 讨论

AIHA 患儿各个年龄均可发病, 本研究统计发现 5 岁以下占 62.8%, 男女比例为 1.5:1.0, 与文献报道基本相符^[1]。感染和免疫缺陷病所致 AIHA 在年龄方面比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 大部分发生在幼儿和学龄前儿童。而结缔组织疾病所致 AIHA 与感染和免疫缺陷病在年龄方面比较, 差异有统计学意义 (均 $P<0.05$), 主要发生于青春期儿童。

AIHA 根据病因分为原发性和继发性。本文中继发者 80

例 (占 76.2%), 其中, 感染性疾病 40 例 (占 38.1%)。感染是儿童 AIHA 的主要病因, 包括 CMV、HPVB19、EBV、柯萨奇病毒、链球菌、HIV 等。在所检测的病毒中, 以 CMV 的检出率及感染率最高, 说明 CMV 感染是引起 AIHA 的主要原因之一, 其在 AIHA 的发病中是不容忽视的一个因素, 与文献报道一致^[3-4]。大量研究资料已证实, 支原体感染可引起 AIHA^[5]。本文 10 例支原体抗体检查均阴性, 不能排除与病原检测数量少有关。Aladjidi 等^[4]研究发现, 起初明确定义为感染继发的 AIHA 中 50% 的患儿经过长期随访证实为一些免疫性疾病或其他慢性疾病。本文中 2 例起初诊断为感染继发 AIHA, 分别经过 3 年和 5 年随访确诊为免疫缺陷病, 且随访期间患儿有反复感染后复发 AIHA 表现。感染可能只是诱发因素, 而不是其根本病因。所以, 对于继发感染的 AIHA 患儿且存在反复感染后复发者需警惕免疫缺陷病或其他慢性病的发生。

其他的自身免疫性疾病可引起 AIHA。本文中以结缔组织疾病 (主要为 SLE)、原发免疫缺陷病多见。国外有研究发现 SLE 患儿 AIHA 的发生率为 5%~10%^[6], 且 AIHA 主要发生在 SLE 确诊前或确诊时^[7]。本文中有 4 例 (31%) AIHA 发生于 SLE 确诊之前, 8 例 (61%) 与 SLE 同时确诊, 1 例 (8%) 发生在 SLE 确诊后且正规治疗后 14 个月出现 AIHA, 与相关报道基本符合。因此, 大部分 AIHA 与 SLE 同时发生, 当一方确诊时应警惕另一方的发生。31% AIHA 发生于 SLE 确诊前, 本文中有 1 例原发性 AIHA 患儿经 6 年才确诊, 可见原发性 AIHA 患儿需要长期随访并且定期复查免疫学等指标以及早明确诊断。

AIHA 在儿童非血缘异基因造血干细胞移植后 1 年内的发生率为 6%^[8], 其主要由于供体免疫系统产生的抗体破坏供体来源的红细胞导致溶血发生。导致异基因造血干细胞移植后发生 AIHA 最重要的危险因素是非血缘关系的供者及发生的慢性移植物抗宿主病^[9]。一些学者认为 AIHA 可能是慢性移植物抗宿主病的一种形式^[10-11]。供、受者 A、B、O 血型不合的移植病例易发生 AIHA, 其可能原因为输入造血干细胞同时输入的淋巴细胞迅速增殖, 并产生抗体, 形成所谓“旅客淋巴细胞综合征”^[12]。本文中 2 例脐血干细胞移植病例均为非血缘关系的供者移植且均发生慢性移植物抗宿主病, 其中 1 例存在供受血型不合, 此 2 例患儿均发生难治性 AIHA^[13]; 而 2 例同胞骨髓移植患儿未发生移植物抗宿主病, 激素治疗效果良好。

本地区为地中海贫血的高发区, 地中海贫血患儿可在感染诱发下发生 AIHA。本文中 4 例 β 地中海贫血 (1 例中间型, 3 例重型) 发病前均存在感染, 其中 3 例未找到病原体, 1 例合并败血症。地中海贫血患儿由于慢性溶血性贫血, 生长发育落后, 免疫力低下, 容易并发感染。感染一方面加重 β 地中海贫血溶血, 另一方面可引起继发性 AIHA, 使红细胞致敏^[14]。因此, 对于地中海贫血患儿 (尤其其中重型 β 地中海贫血) 发生感染时应警惕 AIHA 发生。

许莹等^[15]报道 63 例 AIHA 中, 恶性淋巴瘤所致 AIHA 占 9.5%。而本文未发现 AIHA 继发于恶性淋巴瘤的患儿, 同样本院 142 例恶性淋巴瘤研究分析未发现 AIHA 患儿。国外报道 265 例 AIHA 患儿也均未发现继发淋巴瘤者^[4], 因而恶性淋巴瘤所致 AIHA 可能只在成人发病, 儿童发病可能性小。

参考文献

[1] Michel M. Classification and therapeutic approaches in au-

- toimmune hemolytic anemia; an update[J]. *Expert Rev Hematol*, 2011, 4(6): 607-618.
- [2] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2011: 68-75.
- [3] Murray JC, Bernini JC, Bijou HL, et al. Infantile cytomegalovirus-associated autoimmune hemolytic anemia [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2001, 23(5): 318-320.
- [4] Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia; a French national observational study of 265 children[J]. *Haematol*, 2011, 96(5): 655-663.
- [5] Khan FY, Ayassin M. Mycoplasma pneumoniae associated with severe autoimmune hemolytic anemia; case report and literature review[J]. *Braz J Infect Dis*, 2009, 13(1): 77-79.
- [6] Sultan SM, Begum S, Isenberg DA. Prevalence, patterns of disease and outcome in patients with systemic lupus erythematosus who develop severe haematological problems [J]. *Rheumatology*, 2003, 42(2): 230-234.
- [7] Duran S, Apte M, Alarcon GS, et al. Features associated with, and the impact of, hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus; LX, results from a multi-ethnic cohort [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 59(9): 1332-1340.
- [8] O'Brien TA, Eastlund T, Peters C, et al. Autoimmune haemolytic anaemia complicating haematopoietic cell transplantation in paediatric patients; high incidence and significant mortality in unrelated donor transplants for non-malignant diseases[J]. *Br J Haematol*, 2004, 127(1): 67-75.
- [9] Rovira J, Cid J, Gutiérrez-García G, et al. Fatal immune hemolytic anemia following allogeneic stem cell transplantation; report of 2 cases and review of literature [J]. *Transfus Med Rev*, 2013, 27(3): 166-170.
- [10] Godder K, Pati AR, Abhyankar SH, et al. De novo chronic graft-versus-host disease presenting as hemolytic anemia following partially mismatched related donor bone marrow transplant [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1997, 19(8): 813-817.
- [11] Sevilla J, Gonzalez-Vicent M, Madero L, et al. Acute autoimmune hemolytic anemia following unrelated cord blood transplantation as an early manifestation of chronic graft-versus-host disease [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2001, 28(1): 89-92.
- [12] 李文益. 自身免疫性溶血性贫血研究进展[J/CD]. *中华妇幼临床医学杂志: 电子版*, 2008, 4(3): 168-171.
- [13] 黄科, 方建培, 周敦华, 等. 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]. *临床血液学杂志*, 2005, 18(1): 3-6.
- [14] Pefialver FJ, Alvarez-Larran A, Diez-Matin JL, et al. Rituximab is an effective and safe therapeutic alternative in adults with refractory and severe autoimmune hemolytic anemia [J]. *Ann Hematol*, 2010, 89(11): 1073-1080.
- [15] 许莹, 张之南, 吕照江. 63 例自身免疫性溶血性贫血的病因探讨[J]. *中华血液学杂志*, 1996, 17(8): 428-429.

(收稿日期: 2014-10-08 修回日期: 2014-12-11)

(上接第 930 页)

- 病患者的瓣膜置换术 65 例临床分析[J]. *重庆医学*, 2010, 39(13): 1687-1688.
- [2] Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, et al. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery [J]. *Circulation*, 2007, 116(22): 2544-2552.
- [3] 邓硕增. 血液保护与节约用血[J]. *中国输血杂志*, 2002, 15(3): 294-298.
- [4] Levy JH. Pharmacologic preservation of the hemostatic system during cardiac surgery [J]. *Ann Thoracic Surg*, 2001, 72(5): S1814-1820.
- [5] 吴新锁, 康迎秀, 霍霄霆, 等. 心内直视术采自体血体外循环管理及临床应用[J]. *中国体外循环杂志*, 2004, 2(4): 207-209.
- [6] 张幼君, 张光新, 闵苏. 术中自体血回收的临床探讨[J]. *重庆医学*, 2003, 32(9): 1234-1235.
- [7] 李少民, 李二田, 韩梅宁, 等. 体外循环手术血液综合利用的回顾性研究[J]. *中国体外循环杂志*, 2005, 3(2): 79-81.
- [8] 牛新华, 蔡建辉, 张慧新, 等. 利用人工心肺机行自体血液回收的临床观察[J]. *中国体外循环杂志*, 2003, 1(4): 244-245.
- [9] 李丹, 闫玉生, 蒙华, 等. 在心脏手术中采用自体血回收能否节约用血[J]. *透析与人工器官*, 2011, 22(1): 14-18.
- [10] 朱合, 高藜莉. 自体-3000P 型血液回收机回收血液质量评价[J]. *临床输血与检验*, 2011, 13(1): 49-50.
- [11] 李景文, 龙村, 孙鹏, 等. 经白细胞滤器过滤后的体外循环余血回输对患者炎性细胞因子的影响[J]. *中国体外循环杂志*, 2010, 8(2): 94-96.
- [12] 梁友君, 林丽珠, 范海鸥, 等. 自体血回输技术在心脏瓣膜置换术中的应用研究[J]. *中国体外循环杂志*, 2012, 10(1): 13-15.
- [13] 孙磊, 李蕾, 程庆好. 自体血液回输在心脏瓣膜置换术中的应用[J]. *中国心血管病研究*, 2010, 8(6): 416-418.
- [14] Waters JH. Red blood cell recovery and reinfusion [J]. *Anesthesiol Clin North America*, 2005, 23(2): 283-294.
- [15] 刘玉妍, 刘琴湘. 心脏瓣膜置换术中自体血回收对患者凝血功能的影响[J]. *广东医学*, 2008, 29(6): 961-962.

(收稿日期: 2014-10-08 修回日期: 2014-12-10)