

恶性贫血合并免疫性血小板减少症 1 例

何虹秀, 林晓静

(川北医学院附属医院血液内科, 四川 南充 637000)

【关键词】恶性贫血; 免疫性血小板减少症; 自身免疫性胃炎

【中图分类号】R556

【文献标志码】B

1 病例资料

患者, 女, 57 岁, 因“腹痛、乏力 1 月, 发现血小板减少 20 d”于 2022 年 2 月 18 日入川北医学院附属医院血液内科。患者 1 个月前无明确诱因出现上腹间断疼痛, 伴乏力, 偶有头晕。20 d 前患者外院行血常规示血小板 $44 \times 10^9/L$, 血红蛋白 120 g/L, 总胆红素 42.2 $\mu\text{mol/L}$, 间接胆红素 30.9 $\mu\text{mol/L}$, 以急性胃肠炎治疗后腹痛减轻, 但仍有间断腹痛, 复查血常规示血小板 $29 \times 10^9/L$, 血红蛋白 115 g/L, 院外予以升血小板胶囊疗效不佳故收治入院。患者无素食及偏食习惯, 长期便秘, 体质量无明显变化, 胃炎病史 10+ 年, 平素有反酸、打嗝、烧心、腹胀, 近 1 年进食时感舌头痛、焦虑、失眠, 曾有自杀倾向, 偶有全身多处关节疼痛及指端麻木。入院查体: 36.6 $^{\circ}\text{C}$, 脉搏: 78 次/min, 呼吸: 20 次/min, 血压 130/89 mmHg, 身高: 158 cm, 体质量: 45 kg, 轻度贫血貌, 全身皮肤粘膜未见黄染, 全身浅表淋巴结未触及肿大, 睑结膜稍苍白, 巩膜无黄染, 舌面光滑, 舌苔明显减少, 伸舌居中, 甲状腺无肿大, 双肺呼吸音清晰, 未闻及干湿性啰音。心前区无隆起, 律齐, 心音正常, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹部平软, 剑突下轻压痛, 肝、脾肋缘下未触及, 双下肢无浮肿。

实验室检查: 网织红细胞 + 血常规: 白细胞 $3.73 \times 10^9/L$ (参考值: $3.5 \sim 9.5 \times 10^9/L$), 中性粒细胞绝对值 $1.35 \times 10^9/L$ (参考值: $1.4 \sim 7.1 \times 10^9/L$), 红细胞 $3.60 \times 10^{12}/L$ (参考值: $3.8 \sim 5.1 \times 10^{12}/L$), 血小板 $45 \times 10^9/L$ (参考值: $100 \sim 300 \times 10^9/L$), 血红蛋白 97 g/L (参考值: 115 ~ 150 g/L), 平均红细胞血红蛋白含量 26.80 pg (参考值: 27 ~ 34 pg), 平均红细胞血红蛋白浓度 313.0 g/L (参考值: 316 ~ 354 g/L), 网织红细胞计数绝对值 $0.0158 \times 10^{12}/L$ (参考值: $0.02 \sim 0.1 \times 10^{12}/L$), 红细胞分布宽度变异 14.7% (参考值: 10.1% ~ 16.0%); 生化:

总胆红素 12.8 $\mu\text{mol/L}$ (参考值: 1.7 ~ 21 $\mu\text{mol/L}$), 间接胆红素 7.7 $\mu\text{mol/L}$ (参考值: 1.7 ~ 17 $\mu\text{mol/L}$), 尿酸 122.8 $\mu\text{mol/L}$ (参考值: 150 ~ 370 $\mu\text{mol/L}$), 同型半胱氨酸 77.6 $\mu\text{mol/L}$ (参考值: 1 ~ 15 $\mu\text{mol/L}$); 乳酸脱氢酶 192 U/L (参考值: 120 ~ 250 U/L), 直接抗人球蛋白试验及不规则抗体筛查阴性; 铁蛋白 + EPO + VitB12 + Folate: 促红细胞生成素 32.21 mIU/mL (参考值: 2.59 ~ 18.5 mIU/mL), 维生素 B12 20 pg/mL (参考值: 174 ~ 878 pg/mL), 叶酸 16.62 ng/mL (参考值: 5.9 ~ 24.8 ng/mL), 铁蛋白 107.5 ng/mL (参考值: 10 ~ 291 ng/mL); 结缔组织相关抗体定量: 抗核抗体 1:100 + -; 粪便常规 + 隐血试验 + 寄生虫镜检: 隐血 (免疫法) 阳性; 骨髓形态学: (1) 取材、涂片好, 染色佳。小粒 (+), 油滴 (+)。(2) 骨髓增生活跃, $G = 37\%$, $E = 19\%$, $G/E = 1.95:1$ 。(3) 粒系比例减低, 细胞形态大致正常。(4) 红细胞比例正常, 以中晚幼红细胞为主。成熟红细胞形态大致正常。(5) 淋巴细胞比例增高, 为成熟淋巴细胞。(6) 全片见巨核细胞 18 个, 其中原始巨核细胞 1 个, 幼巨核细胞 1 个, 颗粒巨核细胞 12 个, 产板巨核细胞 3 个, 裸核巨核细胞 1 个。血小板单个, 小堆分布, 可见。意见: 此部位有核细胞增生活跃, 粒系比例减低, 红系比例正常, 巨核细胞产板不良骨髓象。淋巴瘤免疫分型: 本次检测范围内, 未见明显异常淋巴瘤细胞。消化系肿标: 胃蛋白酶原 I (pepsinogen I) 5.6 ng/mL (参考值: 70 ~ 200 ng/mL), 胃蛋白酶原 II (pepsinogen II) 5.1 ng/mL (参考值: 0 ~ 15 ng/mL), pepsinogen I / II 1.10; DIC、FT3 + FT4 + hTSH、反 T3、免疫输血全套、PNH、尿常规、心电图未见异常。腹部彩超: 未见明显异常。胸部 CT: (1) 双肺上述结节, 多系炎性结节, 建议随诊。(2) 双肺多发钙化灶。碳 13 呼气试验阳性。胃镜: 慢性萎缩性胃炎 (C2), 描述: 胃底呕吐后粘膜糜烂, 表面有新鲜血迹, 胃体: 充血水肿、色泽红

白相间。胃体下部小弯侧 RAC 消失。胃体小弯粘膜变薄,粘膜呈花斑样改变。胃窦:粘膜充血,红白相间,以白为主,呈花斑样改变。肠镜:直肠及全结肠、末端回肠可见部位未见异常。胃窦黏膜活检:“胃窦”粘膜轻度慢性炎症,萎缩(-),肠化(-),活动度(-),内因子抗体 32RU/ml 弱阳性(<20 RU/mL),抗胃壁细胞抗体 1:320 阳性(<1:20)。

临床诊断:恶性贫血;免疫性血小板减少;A 型萎缩性胃炎;幽门螺旋杆菌感染;舌炎;焦虑抑郁状态;高同型半胱氨酸血症。

临床治疗:维生素 B12 注射液肌注 0.5 mg/d;叶酸片 5 mg 口服,3 次/d;治疗期间患者 HP 阳性,故予以抗幽门螺旋杆菌治疗。

结局和随访:10 d 后复查网织红细胞+血常规:血红蛋白水平从 89 g/L 上升至 107 g/L,血小板水平从 $40 \times 10^9/L$ 上升至 $109 \times 10^9/L$,网织红细胞计数从 $0.0158 \times 10^{12}/L$ 上升至 $0.1085 \times 10^{12}/L$ 。予以长期肌注维生素 B12 治疗后患者血象恢复正常,舌痛好转,精神好转。

2 讨论

恶性贫血和免疫性血小板减少症均存在自身免疫的基础,两种疾病常与其他自身免疫病共存,但对共存的情况知之甚少。本病例不仅呈现了此罕见临床实体,还系统描述了其特征性临床表现。该患者以血小板减少为主要表现,起初血红蛋白水平尚可,但骨髓中见巨核细胞成熟障碍,骨髓中未见红系巨幼样变,结合骨髓检查考虑免疫性血小板减少,但患者住院期间血红蛋白进行性下降,结合患者半胱氨酸升高,且合并舌炎及精神症状,经完善检查证实维生素 B12 明显降低,后根据患者有胃炎病史,长期合并反酸、打嗝、烧心、腹胀等症状,故考虑为恶性贫血合并 A 型萎缩性胃炎,故积极完善内因子抗体及抗壁细胞抗体均提示阳性,胃镜提示萎缩性胃炎,故考虑合并自身免疫性胃炎、恶性贫血,结合患者后期予以补充维生素 B12 治疗后血象明显恢复,符合恶性贫血合并免疫性血小板减少症诊断。

自身免疫性胃炎是由于免疫系统产生抗体攻击胃壁细胞和内因子,影响胃酸和内因子的分泌从而导致胃黏膜萎缩^[1]。而恶性贫血是由于内因子抗体产生导致内因子缺乏,从而阻碍维生素 B12 吸收而导致的巨幼细胞性贫血。故自身免疫性胃炎常可引发恶性贫血,同时自身免疫性胃炎和恶性贫血均涉及自身免疫反应发生^[2]。自身免疫性萎缩性胃炎不能从特异性治疗中获益,故自身免疫性萎缩性胃炎患者的管理旨在纠正维生素 B12 缺乏。因此,

对于怀疑自身免疫性萎缩性胃炎的患者需尽早行血清学及胃镜检查以早期诊断,从而长期及时补充维生素 B12 治疗^[3]。

Juncà 等^[4]调查了免疫性血小板减少症患者并发恶性贫血的流行趋势,对 179 例诊断为 ITP 的成人患者进行了随访。采用自身免疫性胃炎最敏感的标记物-血清胃蛋白酶原 I 作主要参数判断有无并发隐匿性 PA,最终结果证实恶性贫血和免疫性血小板减少症可以共存,且认为 ITP 合并 PA 的例子较以前估计的更为多见。

早在 1999 年,在 Kondo 的病例中即报告了一例患有 1 型糖尿病的 75 岁女性患者因血小板减少入院诊断为 ITP,其初诊时血红蛋白 103 g/L,MCV 正常,住院期间发现维生素 B12 水平低(140 pg/mL),经完善内因子抗体及抗壁细胞抗体均阳性,故确诊为 PA。经补充维生素 B12 治疗 6 d 后网织红细胞计数达高峰,治疗 7 d 后血小板计数达正常水平^[5],与本例病人经补充维生素 B12 治疗后血小板、血红蛋白及网织红细胞计数快速上升相符,且与本例病人相符的是在该病例中患者贫血不重,MCV 正常,维生素 B12 缺乏所致贫血常呈大细胞性贫血,故此类病人常容易漏诊、误诊。在一项研究^[6]中纳入了 100 例确诊维生素 B12 缺乏的患者,表明抗内因子抗体阳性和(或)Schilling 试验阳性的患者仅 29% 的患者存在贫血,仅 36% 的患者 MCV > 100 fL。另外在一个参与弗雷明汉心脏研究^[7]的健康老年人队列中,群体筛查所示维生素 B12 或叶酸实验室检测值较低的个体大多 MCV 正常,表明维生素 B12 缺乏者可表现为正细胞性贫血。

恶性贫血常常继发于自身免疫性胃炎。有研究^[8]证实,幽门螺杆菌(*H. pylori*, HP)可能诱发自身免疫性胃炎和恶性贫血;也有研究^[9]证实,HP 可触发免疫性血小板减少。所以恶性贫血和免疫性血小板减少症均可能与 HP 感染有关。在 Nafil 等^[10]的研究中回顾性分析了 121 例维生素 B12 缺乏性贫血患者,其中 43% 维生素 B12 缺乏的病因是恶性贫血,且 28% 患者合并血小板减少症,幽门螺杆菌(HP)感染见于 72.7% 的病例,胃肠外给予维生素 B12 大约 8 d 可致网织红细胞上升,平均在 51 d 内所有患者的血细胞计数恢复正常,在 HP 感染患者中,根除治疗可治愈约 90% 的病例。故对于 PA 及 ITP 的病人,推荐常规行 HP 检测,对于阳性者应积极抗 HP 治疗。

对于本病例,患者患有自身免疫性胃炎、恶性贫血、免疫性血小板减少,同时合并幽门螺杆菌阳性,我们经积极补充维生素 B12 及抗 HP 治疗后患者血

小板快速恢复正常,对于患者血小板上升原因需考虑以下两个方面:(1)补充维生素 B12 促进了血小板生成;(2)抗 HP 治疗后促进维生素 B12 吸收,同时减少了免疫反应对血小板的破坏。因抗 HP 治疗疗程长,患者早期血小板短期内迅速恢复,考虑可能是血小板早期快速上升系补充维生素 B12 所致,故对于维生素 B12 缺乏所致血小板减少应早期补充维生素 B12 治疗,而不应启动免疫治疗,对于合并 HP 阳性者,应启动抗 HP 联合治疗以进一步减少免疫反应对血小板的破坏。

参考文献

[1] Toh BH. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis[J]. *Autoimmunity Reviews*, 2014, 13(4-5):459-462.

[2] Lahner E, Annibale B. Pernicious Anemia; new insights from a gastroenterological point of view[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2009, 15(41):5121-5128.

[3] Castellana C, Eusebi LH, Dajti E, et al. Autoimmune atrophic gastritis; a clinical review[J]. *Cancers*, 2024, 16(7):1310.

[4] Juncà J, Flores A, Granada ML, et al. The relationship between idi-

opathic thrombocytopenic Purpura and pernicious anaemia[J]. *British Journal of Haematology*, 2000, 111(2):513-516.

[5] Kondo H, Imamura T. Pernicious Anemia (PA) subsequent to insulin-dependent diabetes mellitus and idiopathic thrombocytopenic Purpura, and effects of oral cobalamin on PA[J]. *American Journal of Hematology*, 1999, 62(1):61-62.

[6] Pruthi RK, Tefferi A. Pernicious Anemia revisited[J]. *Mayo Clinic Proceedings*, 1994, 69(2):144-150.

[7] Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, et al. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population[J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1994, 60(1):2-11.

[8] Hershko C, Ronson A, Souroujon M, et al. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion[J]. *Blood*, 2006, 107(4):1673-1679.

[9] Stasi R, Provan D. Helicobacter pylori and chronic ITP[J]. *Hematology American Society of Hematology Education Program*, 2008:206-211.

[10] Nafil H, Tazi I, Sifessalam M, et al. Clinical, biological and therapeutic profile of Anemia by vitamin B12 deficiency in the department of hematology of Marrakech (Morocco) [J]. *Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique* (1990), 2013, 106(2):83-88.

(收稿日期:2024-11-21 修回日期:2025-03-27)

(上接第 930 页)

[3] Lander S, Lander E, Gibson MK. Esophageal cancer: overview, risk factors, and reasons for the rise[J]. *Current Gastroenterology Reports*, 2023, 25(11):275-279.

[4] 刘应青, 李嵘, 张恒, 等. 西妥昔单抗联合 FP 方案对中晚期食管癌的效果[J]. *西北药学杂志*, 2024, 39(5):152-157.

[5] Inada M, Nishimura Y, Ishikawa K, et al. Outcome of chemoradiotherapy using intensity-modulated radiation therapy for cervical esophageal cancer: a single institute experience [J]. *Esophagus*, 2021, 18(3):638-644.

[6] Chen D, Kong M, Sun J, et al. Prognostic value of recurrence pattern in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: Results from the phase III trial NEOCRTEC5010[J]. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2023, 165(3):888-897.

[7] 谷锦锦, 任铁军, 王定伟. 安罗替尼联合特瑞普利单抗二线治疗晚期食管鳞癌的疗效[J]. *西北药学杂志*, 2024, 39(2):170-175.

[8] 张萌, 李振江, 尹勇. 食管癌新辅助放化疗预后影响因素和复发模式预测研究进展[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2022, 29(20):1508-1516.

[9] 王程浩, 韩泳涛. 2020 年中国临床肿瘤学会《食管癌诊疗指南》解读[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2020, 33(4):285-290.

[10] Iannessi A, Beaumont H, Liu Y, et al. RECIST 1.1 and lesion selection; How to deal with ambiguity at baseline[J]. *Insights Imaging*, 2021, 12(1):36-40.

[11] Takeuchi H, Ito Y, Machida R, et al. A single-arm confirmatory study of definitive chemoradiation therapy including salvage treatment for clinical stage II/III esophageal squamous cell carcinoma

(JCOG0909 study) [J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2022, 114(3):454-462.

[12] Deng W, Zhang X, Su J, et al. Efficacy and safety of simultaneous integrated boost intensity-modulation radiation therapy combined with systematic and standardized management for esophageal cancer[J]. *Frontiers in Surgery*, 2022, 9:9056-9078.

[13] Ristau J, Thiel M, Katayama S, et al. Simultaneous integrated boost concepts in definitive radiation therapy for esophageal cancer: outcomes and toxicity[J]. *Radiation Oncology*, 2021, 16(1):23.

[14] 孟丽, 李海迎, 马兆龙, 等. GSTP1 基因多态性与局部晚期食管癌同步放化疗疗效及预后相关性研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27(12):969-973.

[15] 沈文斌, 高红梅, 许金蕊, 等. 肿瘤局部相关因素对 N0 期食管癌 IMRT 预后影响[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2020, 29(2):96-101.

[16] 李巧芳, 邓文钊, 赵彦, 等. 食管癌根治性调强放疗+化疗照射靶区范围对预后的影响[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2020, 29(7):513-518.

[17] 王菁, 成超, 贾雪丽, 等. 基于倾向性评分匹配分析血小板淋巴细胞比值对食管癌患者预后的预测价值[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2023, 43(12):974-978.

[18] 李润霄, 沈文斌, 曹彦坤, 等. 食管癌术后淋巴结跳跃性转移的影响因素及与预后的关系[J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(9):1665-1671.

[19] 傅立, 毛友生. 食管癌淋巴结转移与预后关系研究进展[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2024, 27(1):84-91.

(收稿日期:2024-12-19 修回日期:2025-01-27)