

壁细胞抗体阳性的重度缺铁性贫血一例

王冲 庄震 李月红

[关键词] 贫血; 自身免疫性疾病; 胃炎; 抗体; 壁细胞

患者,女,45岁,因“纳差、乏力半年,加重伴黑朦1周”于2018年9月4日就诊于我院。患者半年前无明显诱因出现纳差、乏力,于当地医院诊断为“贫血(具体不详)”,予铁剂口服1个月后因症状未缓解自行停用,上述症状进行性加重。1周前出现黑朦,呈反复发作,否认心悸、胸闷、胸痛、晕厥等症状。既往有“甲状腺功能减退”病史,未用药及监测甲状腺功能。月经婚育史:初潮16岁,月经周期28~30天,月经期2~3天,末次月经时间2018年8月22日,平素月经规律,月经量偏少,色鲜红。22岁结婚,孕1产1,丈夫及女儿身体健康。家族史:母亲30岁左右患“贫血(具体不详)”,仍健在。入院体格检查:T 36.3℃,R 16次/分,P 68次/分,Bp 128/72 mmHg,神志清楚,精神可,睑结膜、口唇及甲床苍白,舌质淡红,舌边缘可见齿痕,甲状腺I度肿大,质韧,未触及压痛、结节及震颤,心、肺、腹体格检查未见明显异常。实验室检查结果:血红蛋白36.0 g/L(115~150 g/L,括弧内为正常参考值范围,以下相同),平均红细胞体积62.6 fL(82~100 fL),平均血红蛋白含量15.3 pg(27~34 pg),红细胞体积分布宽度46.3 fL(39.0~46.0 fL);网织红细胞百分比2.28%(0.80%~2.00%);大便潜血阴性;血清铁13.9 μg/dl(50.0~170.0 μg/dl),总铁结合力408.1 μg/dl(300.0~430.0 μg/dl),血清铁饱和度3.41%(20%~50%),铁蛋白4.27 μg/L(4.63~204.00 μg/L);血清叶酸9.8 μg/L(3.1~20.5 μg/L),维生素B₁₂180.3 ng/L(187.0~883.0 ng/L);胃壁细胞抗体(PCA)(+),内因子抗体(-),血清胃泌素-173.18 pmol/L(1.00~15.00 pmol/L);游离甲状腺素11.71 pmol/L(11.50~22.70 pmol/L),游离三碘甲腺原氨酸3.61 pmol/L(2.80~7.10 pmol/L),促甲状腺激素6.876 mIU/L(0.270~4.200 mIU/L),甲状腺球蛋白抗体186.1 KU/L(<60.0 KU/L),甲状腺髓过氧化物酶抗体>1300.0 KU/L(<60.0 KU/L);地中海贫血(α/β)基因检测未见缺失及突变;血细胞形态学分析提示小细胞低色素贫血(图1);骨髓细胞形态检查提示缺铁性贫血(图2)。心电图、胸部X线片、腹部超声检查未见异常,甲状腺超声检查提示甲状腺肿大并弥漫性病变。胃镜检查提示慢性萎缩性胃炎(图3),内镜下取活组织行病理检查示:胃体黏膜轻度慢性炎症(图4),幽门螺杆菌(Hp)(-)。最终诊断:重度缺铁性贫血(IDA),自身免疫性胃炎(AIG),自身免疫性甲状腺病。给予蔗糖铁注射液0.2 g(3次/周)静脉滴注,间断输注悬

浮红细胞(共6个单位)等治疗。治疗10天后复查血红蛋白88.0 g/L,平均红细胞体积76.7 fL,平均血红蛋白含量21.8 pg,患者贫血改善,食欲恢复,乏力、黑朦较前明显好转。出院后规律输注铁剂,2周后复诊上述症状消失,复查血常规示:血红蛋白108.0 g/L,平均红细胞体积84.1 fL,平均血红蛋白含量22.5 pg。

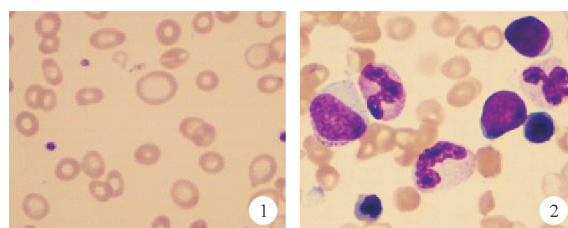


图1 患者外周血涂片检查结果:红细胞大小不等,以小细胞为主,部分形态不规则,中心淡染区扩大(瑞特-姬姆萨染色,×100) 图2 患者骨髓涂片检查结果:骨髓增生活跃,粒红比为0.78:1,中、晚幼红细胞比例升高,可见花瓣核红细胞及红细胞脱核障碍现象,红细胞体积偏小,中心淡染区扩大(瑞特-姬姆萨染色,×100)

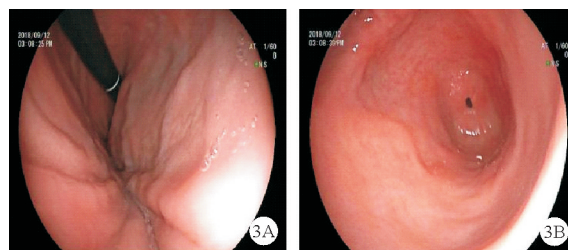


图3 患者胃镜检查结果:A:胃体黏膜萎缩;B:胃窦黏膜红白相间,以白为主

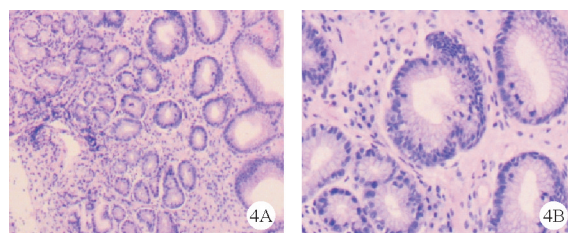


图4 患者内镜下取活组织行病理检查结果:A:胃体黏膜轻度慢性炎症[苏木素-伊红(HE)染色,×20];B:腺体轻度肠化生(HE染色,×40)

讨论

本例患者为中年女性,有半年贫血病史,无化学物品及有毒有害物质接触史,无偏食及特殊饮食习惯,无慢性失血因素,曾口服铁剂治疗症状无改善。因纳差、乏力、黑朦、重度贫血就

诊,入院后完善胃镜、病理等相关检查后,诊断为 AIG、重度 IDA,予静脉补充铁剂、输血等治疗,贫血明显改善。患者 PCA 阳性,胃镜和病理检查发现胃体黏膜萎缩,AIG 诊断成立。患者无显性或隐性失血,无铁摄入不足,口服补铁无效,铁缺乏原因考虑与 AIG 引起胃酸减少致胃肠道铁吸收不良有关。

铁缺乏是全世界导致贫血的首位原因,187 个国家 1990 ~ 2010 年疾病负担的数据证实铁缺乏影响了全世界超过 20 亿人^[1]。因此,铁缺乏的诊断、预防和治疗是重大的公共卫生目标,尤其在中低收入国家。近年来,随着生活水平的提高及医疗保健服务的改善,我国 IDA 患病率较前明显下降^[2],且低于全球平均水平^[3],因铁缺乏导致的重度贫血在临床中更为少见。IDA 是一种临床表现,往往隐藏着其他疾病^[4]。铁缺乏的病因诊断尤为重要,明确病因,IDA 才可能根治。铁缺乏的主要原因为显性或隐性失血^[5]。显性失血是指明显的、易于发现的失血,通过病史可发现,如严重创伤、呕血、黑便、咯血、月经量过多等;隐性失血一般很难被发现,通常因胃肠道丢失,由隐匿性肿瘤或出血性肠道病变所致;另外,饮食中铁摄入不足和胃肠道铁吸收减少也可引起铁缺乏。本例患者无显性或隐性失血表现,无饮食中铁摄入不足,铁缺乏原因难以解释。对于这种寻找临床线索较为困难的铁缺乏患者,应考虑可能是胃肠道的原因所致,特别是口服铁剂治疗无效时^[6]。胃肠道铁吸收不良(如 AIG、Hp 感染、乳糜泻)是铁缺乏不常见的病因,需引起临床医师足够的重视^[7-8]。胃酸通过将三价铁转换为更易吸收的亚铁,以及将与膳食铁结合的蛋白质消化变性,促进铁的吸收;患者的胃酸过少/无胃酸及消化活动减弱可降低铁的生物利用度,导致铁吸收不良和铁缺乏。该患者 AIG 诊断成立,口服补铁无效,故铁缺乏考虑与 AIG 引起胃酸减少,导致胃肠道铁吸收不良有关。

AIG 又称 A 型慢性萎缩性胃炎,是以胃黏膜炎症和萎缩为病理特征的胃炎,是由 CD4⁺ T 淋巴细胞介导的自身免疫性疾病,发病机制尚未完全阐明。AIG 在我国并不少见^[9],但尚缺乏大规模临床流行病学资料,其临床发病过程概括为^[10]:各种有害因素引起胃黏膜损伤,壁细胞抗原释放并致敏免疫细胞引起免疫反应,造成胃黏膜慢性炎症,继而通过体液免疫产生 PCA,PCA 的靶点为壁细胞 H⁺-K⁺ ATP 酶 α 和 β 亚基;因胃体腺和壁细胞被破坏,胃酸功能明显降低甚至无胃酸分泌,引起血清胃泌素水平反馈性升高;胃底、胃体黏膜萎缩,可出现肠化生或异型增生,胃癌的发生率增高;胃酸缺乏影响铁的吸收,导致 IDA;部分患者可检出内因子抗体,内因子缺乏影响维生素 B₁₂ 的吸收,最终导致恶性贫血。主细胞的破坏可致胃蛋白酶原 I 水平降低。AIG 的主要特点为 PCA 阳性,胃体萎缩而胃窦不受累,可发展为恶性贫血。以下指标有助于 AIG 的诊断^[11]:(1)血清 PCA 或抗内因子抗体阳性,后者具有特异性;(2)胃酸分泌功能测定显示无胃酸分泌;(3)胃镜检查提示胃体

部萎缩明显;(4)血清胃泌素水平较高(≥ 500 ng/L);(5)血清维生素 B₁₂ 含量降低;(6)胃蛋白酶原 I 或胃蛋白酶原 I/II 比值降低可定位诊断胃体萎缩;(7)常伴发 1 型糖尿病和自身免疫性甲状腺病等其他自身免疫性疾病。

结合本例患者的特点,AIG 起病隐匿,早期症状缺乏特异性,贫血并非均为巨幼细胞性贫血,也可以 IDA 为首发表现^[12]。AIG 在临床上逐渐从 IDA(可能由胃酸过少/无胃酸引起铁吸收不良所致)进展至巨幼细胞性贫血。对于长期消化不良伴口服补铁无效的 IDA 患者,应警惕是因 AIG 所致胃酸分泌减少、铁吸收不良引起。临床上部分患者虽有典型 AIG 临床表现,内镜活检病理检查却未见明显胃体萎缩,主要原因为胃酸黏膜的萎缩是一个渐进过程,未完全萎缩阶段可缺乏典型的病理表现^[13]。此外,内镜活检取材、切片、读片等因素也会影响病理诊断结果。AIG 易合并自身免疫性甲状腺病,需完善甲状腺球蛋白抗体和甲状腺髓过氧化物酶抗体检查以免漏诊。

参 考 文 献

- [1] Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010 [J]. *Blood*, 2014, 123(5): 615-624.
- [2] 张桂婷, 谭婧, 齐亚娜, 等. 中国西南地区孕妇缺铁性贫血的社会人口学因素分析[J]. *中国卫生事业管理*, 2018, 35(5): 380-383, 393.
- [3] 马秋月, 张世琨, 刘珏, 等. 2012 年中国农村育龄妇女贫血状况调查[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(26): 2115-2119.
- [4] 俞媛洁, 谭诗云. 以重度贫血为首发表现的小肠非霍奇金淋巴瘤一例[J]. *临床内科杂志*, 2018, 35(11): 785-786.
- [5] Camaschella C. Iron-deficiency anemia [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(19): 1832-1843.
- [6] Dahlerup JF, Eivindson M, Jacobsen BA, et al. Diagnosis and treatment of unexplained anemia with iron deficiency without overt bleeding [J]. *Dan Med J*, 2015, 62(4): C5072.
- [7] Villanacci V, Casella G, Lanzarotto F, et al. Autoimmune gastritis: relationships with anemia and *Helicobacter pylori* status [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2017, 52(6-7): 674-677.
- [8] Mahadev S, Laszkowska M, Sundström J, et al. Prevalence of Celiac Disease in Patients With Iron Deficiency Anemia-A Systematic Review With Meta-analysis [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(2): 374-382, e1.
- [9] 田珂, 刘玉兰. 自身免疫性胃炎的临床特点 [J]. *中华消化杂志*, 2013, 33(1): 28-32.
- [10] 田珂, 王晶桐. 自身免疫性胃炎诊治进展 [J]. *胃肠病学*, 2010, 15(9): 515-517.
- [11] 董肖藤, 白云, 郑吉敏, 等. 自身免疫性胃炎并亚急性脊髓联合变性一例 [J]. *中华消化杂志*, 2018, 38(7): 491-492.
- [12] Cavalcoti F, Zilli A, Conte D, et al. Micronutrient deficiencies in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis: A review [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(4): 563-572.
- [13] Torbenson M, Abraham SC, Boitnott J, et al. Autoimmune gastritis: distinct histological and immunohistochemical findings before complete loss of oxyntic glands [J]. *Mod Pathol*, 2002, 15(2): 102-109.

(收稿日期:2019-03-04)

(本文编辑:周三凤)