

# 儿童肝炎相关再生障碍性贫血的临床特征

段彦龙 吴润晖 杨双 张蕊 张莉 周翔 姜锦 金眉

(首都医科大学附属北京儿童医院血液病中心,北京 100045)

**[摘要]** 目的 探讨儿童肝炎相关再生障碍性贫血(HAAA)临床特征。方法 回顾性地研究2007年1月至2008年12月该院诊治的HAAA患儿的临床资料,包括临床表现、血常规、骨髓象、病毒血清学、免疫功能指标及治疗和预后。结果 共收治HAAA患儿8例,占同期获得性再生障碍性贫血(再障)的4.9%;男7例、女1例;平均7.5岁(4.4~10.3岁)。肝炎病因不明。患肝炎后至血细胞减少的间隔时间中位数为6周。3例为重症再障(SAA),5例极重型再障(VSAA)。全部病例均有严重T细胞免疫紊乱,Ts细胞明显升高,Th细胞明显下降。4例免疫治疗有效,3例起病1个月内死亡,1例放弃治疗。结论 儿童HAAA发病率男性高于女性,学龄期多见。HAAA儿童存在严重T细胞免疫紊乱,早期死亡率高,免疫抑制治疗有效。

[中国当代儿科杂志,2010,12(8):609-612]

**[关键词]** 再生障碍性贫血;肝炎;临床特征;儿童

**[中图分类号]** R556.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2010)08-0609-04

## Clinical features of hepatitis-associated aplastic anemia in children

DUAN Yan-Long, WU Run-Hui, YANG Shuang, ZHANG Rui, ZHANG Li, ZHOU Xuan, JIANG Jin, JIN Mei. Hematological/Oncological Center, Beijing Children's Hospital, Beijing 100045, China (Email: duanyanlong@hotmail.com)

**Abstract: Objective** To study the clinical features of hepatitis-associated aplastic anemia (HAAA) in children. **Methods** The clinical data of the children with newly diagnosed HAAA from January 2007 to December 2008 were respectively studied, including clinical manifestations, and blood routine, bone marrow examination, viral serology and immune function results as well as treatment and prognosis. **Results** A total of 8 children were confirmed as HAAA, accounting for 4.9% in children with aplastic anemia. There were 7 males and 1 female. The median age was 7.5 years (range 4.4 to 10.3 years) at diagnosis. They had negative serologic results and the causes of hepatitis could not be identified. The median interval from hepatitis occurrence to blood cell reduction was 6 weeks. Three cases were diagnosed as severe aplastic anemia and 5 cases as very severe aplastic anemia. Severe T cell immune disorders were found in all 8 cases. The percentage of Ts cells increased and the percentage of Th cells decreased significantly in the 8 children with HAAA. Four children survived after immune suppress treatment, three children died within one month after diagnosis and one child required own discharge without treatment. **Conclusions** HAAA is more frequent in male school children. The children with HAAA have severe T cell immune disorders, with a higher early death rate. Immune suppress treatment is effective. [Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12(8):609-612]

**Key words:** Aplastic anemia; Hepatitis; Clinical feature; Child

肝炎相关再生障碍性贫血(hepatitis-associated aplastic anemia, HAAA)在欧洲和美国发病率约为再生障碍性贫血(简称再障)患者的2%~5%<sup>[1]</sup>。本病多发生于青年男性,病情凶险,儿童HAAA的临床特征报告较少。本研究总结了近两年本院诊治的HAAA病例资料,以探讨儿童HAAA的临床特征。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

2007年1月至2008年12月间在本院住院HAAA患儿,查自身抗体阴性除外自身免疫性肝炎。HAAA定义为发生在急性肝炎后6个月内发生的再障<sup>[1]</sup>。再障诊断及疗效评估按照《血液病诊断及疗效标准》<sup>[2]</sup>。急性重症再障(severe aplastic anemia, SAA)诊断标准为临床表现发病急、贫血进行性加

[收稿日期]2010-01-05;[修回日期]2010-02-01  
[作者简介]段彦龙,男,硕士研究生,主治医师。

剧,血象除血红蛋白下降外还具备至少以下两项:  
(1)网织红细胞小于1%,绝对值 $< 15 \times 10^9/L$ ;  
(2)中性粒细胞 $< 0.5 \times 10^9/L$ ;(3)血小板 $< 20 \times 10^9/L$ ;(4)多部位骨髓象增生减低,造血细胞明显减少。极重型再障(very severe aplastic anemia, VSAA)除满足以上条件外须有中性粒细胞 $< 0.2 \times 10^9/L$ 。肝炎诊断参照中华医学会肝炎防治方案<sup>[3]</sup>。急性黄疸型肝炎是指凡符合急性肝炎诊断条件,血清胆红素 $> 17.1 \mu\text{mol/L}$ ,或尿胆红素阳性,并排除其他原因引起的黄疸。

### 1.2 方法

详细调查患儿血细胞减少前6个月内的肝炎病情,即患肝炎时及入院后丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)的改变及恢复时间;观察患儿发生再障情况(外周血常规、多部位骨髓象);进行肝炎病原学检查(甲型、乙型、丙型、戊型肝炎病毒血清学以及巨细胞病毒、EB病毒、细小病毒B19-IgM,检测弓形虫、艾滋病抗体);应用流式细胞术检测总T淋巴细胞( $CD3^+/CD19^-$ )、总B淋巴细胞( $CD3^-/CD19^+$ )、

Th细胞( $CD3^+/CD4^+$ )、Ts细胞( $CD3^+/CD8^+$ )、NK细胞( $CD3^-/CD16^+/CD56^+$ )比例;记录治疗以及预后转归情况。

## 2 结果

共收治获得性再障患儿161例,其中HAAA患儿8例,占同期获得性再障的4.9%。男7例、女1例。年龄4岁5月至10岁4月,平均年龄7岁6月 $\pm$ 2岁2月。HAAA患儿临床特征见表1。

### 2.1 临床表现

8例HAAA在血细胞减少前6个月内均有明确急性黄疸型肝炎病史。均在肝炎恢复期起病,急起血细胞减少,患肝炎后至血细胞减少的间隔时间为3~16周,中位时间为6周;HAAA进展迅速,发现血细胞减少至中性粒细胞绝对值降至 $0.5 \times 10^9/L$ 以下的时间平均为2周。1例起病时肝酶不详,7例ALT、AST明显增高超过正常10倍以上,8例均于当地医院予护肝对症治疗肝炎好转。

表1 HAAA患儿临床特征

病例	性别	年龄(岁)	间隔时间(周)	ALT(IU/L)	网织红细胞( $\times 10^9/L$ )	ANC( $\times 10^6/L$ )	骨髓病理	治疗	并发症	预后
1	男	6.3	16	2 538	8.76	272	增生低下	CSA	无	随访1年PR
2	女	11.1	6	829	2.94	80	增生低下	对症	严重感染	放弃随访
3	男	6.3	6	2 245	8.50	120	极度低下	对症	真菌败血症	起病1月死亡
4	男	10.3	6	704	3.64	28	极度低下	对症	眼底出血严重感染	起病1月死亡
5	男	8.3	8	865	2.24	0	极度低下	对症	曲霉菌肺炎	起病1月死亡
6	男	4.9	6	不详	1.76	320	极度低下	ATG+CSA	颅内出血	随访2年3月CR
7	男	6.8	3	2 790	8.12	90	极度低下	ATG+CSA	曲霉菌肺炎	随访1年6月CR
8	男	7.3	12	681	18.62	448	增生低下	ATG+CSA	无	随访9月PR

间隔时间:患肝炎后至血细胞减少的时间;ANC:中性粒细胞绝对值;CSA:环孢菌素;ATG:抗胸腺细胞淋巴细胞球蛋白;CR:完全缓解;PR:部分缓解

### 2.2 病原学检测及肝功能情况

全部病例患黄疸型肝炎时均未明确病原。血细胞减少时查患儿乙肝表面抗原均阴性,其中例5、6、7 HBeAb及HBeAb均阳性,例6、8 CMV-IgM阳性,提示近期CMV感染。例4单纯疱疹病毒(HSV)及柯萨奇病毒(COX)IgM阳性,提示近期感染。其他病原学检查均为阴性。

### 2.3 血常规及骨髓细胞形态学改变

3例为SAA,5例为VSAA。全部患儿中性粒细胞绝对值(ANC) $< 0.5 \times 10^9/L$ ,其中5例 $< 0.2 \times 10^9/L$ ;血红蛋白 $69 \pm 19 \text{ g/L}$ (范围42~92 g/L);网织红细胞绝对值( $6.8 \pm 5.6$ ) $\times 10^9/L$ ,血小板( $17 \pm 14$ ) $\times 10^9/L$ (范围3~49 $\times 10^9/L$ )。全部患儿胸骨及髂后部位骨髓细胞形态学检查、髂骨骨髓病理学

检查均显示骨髓增生低下~极度低下,巨核细胞罕见。

### 2.4 细胞及体液免疫检查

全部病例均存在严重T细胞免疫紊乱(表2)。T细胞总数( $64.4 \pm 17.4$ )%,在正常范围;Th/Ts为 $0.25 \pm 0.15$ (正常范围0.7~2.8),明显减低;Th细胞比例为( $11.3 \pm 4.1$ )%(正常范围27%~51%);Ts细胞比例全部升高,达( $49.3 \pm 16.0$ )%(正常范围15%~44%)。B细胞比例略高,为( $23.6 \pm 16.3$ )%(正常范围5%~18%),其中4例升高、2例减低、2例正常;NK细胞比例为( $11.4 \pm 7.5$ )%(正常范围7%~40%),其中2例明显降低。体液免疫4例正常,例3及例5提示IgA、IgG及IgM均下降,例8 IgA下降,例7 IgG升高。

表2 HAAA 患儿细胞免疫功能

病例	总 T 细胞 (%)	Th/Ts	Th 细胞 (%)	Ts 细胞 (%)	总 B 细胞 (%)	NK 细胞 (%)
1	51.4	0.33	11.8	34.9	40.3	9.4
2	48.9	0.09	3.9	39.2	41.4	10.5
3	48.4	0.19	8.1	40.9	42.1	7.3
4	69.0	0.23	12.0	51.0	13.0	19.0
5	97.0	0.16	13.0	79.0	2.0	2.0
6	66.3	0.19	10.9	55.4	7.0	22.1
7	80.6	0.20	12.8	62.2	15.9	2.9
8	53.6	0.57	18.1	31.5	27.3	18.2

### 2.5 治疗及预后

例1为SAA,应用环孢菌素(CSA)免疫调节治疗1年,部分缓解;例2因病重放弃治疗;例3、例4、例5仅对症治疗,未经系统治疗,于起病1个月内死于严重感染;例6及例7应用抗胸腺细胞淋巴细胞球蛋白(ATG)联合CSA治疗,随访1年以上,完全缓解,CSA减量中;例8予更昔洛韦抗病毒治疗3个月无效,予ATG联合CSA治疗,随诊9个月,部分缓解。

### 3 讨论

Lorenz和Fomina于1955年先后报告了2例成人HAAA患者。目前认为其是一种少见的肝炎相关的骨髓衰竭综合征,在西方HAAA发病率占再障病人的2%~5%左右<sup>[4]</sup>,而在远东地区4%~10%不等<sup>[5]</sup>,本研究HAAA发生率为同期收治的获得性再障患儿的4.9%,与国外报道基本一致。

HAAA成人病例报告较多,通常青春期男孩以及年轻成人多发,多表现为肝炎后2~3个月内发生严重的全血细胞减少,儿童大宗报道较少。Kirsh等<sup>[6]</sup>随诊45例儿童爆发性肝炎,仅有36%有明确病因(包括药物、毒物、自身免疫性肝炎等),7%(3例)在肝炎发生1个月内发生了HAAA,其肝炎病因均不明确;Pongtanakul等<sup>[7]</sup>报道9例HAAA患儿,8例为SAA,1例为VSAA,全部患儿进行肝炎病毒甲、乙、丙及CMV、EBV、细小病毒B19血清学抗体均阴性,PCR方法检测疱疹病毒1型、2型,水痘-带状疱疹病毒、人疱疹病毒6型、7型均阴性。3例患儿因为肝炎进展迅速而进行了肝脏移植,其余6例未经治疗肝炎自行恢复;Savage等<sup>[8]</sup>报道5例HAAA,平均年龄14岁,肝炎后2个月内全部发生VSAA,病原学检查均阴性;Osugi等<sup>[9]</sup>报道日本44例HAAA,男28例,女16例,其中VSAA25例,SAA15例,患肝炎后至发生再障的间隔时间平均为30d。综上所述,

儿童HAAA特点为:起病急骤,通常为不明原因肝炎后2个月内、肝炎恢复期时发生重型再障。国外报道提示绝大多数儿童HAAA并非常见肝炎病毒感染,是由甲、乙及丙型肝炎病毒以外的其他肝炎病毒感染所致,而且嗜肝病毒以及肝炎病因多不明确。要能够证实任何一种肝炎病因与再障之间明确的因果关系,还须进行更进一步研究。本研究8例HAAA患儿结果提示:发病率男性高于女性,学龄期多见,平均年龄7.5岁,均为肝炎恢复期发病,均未发现明确肝炎病原学依据,3例为SAA,5例为VSAA。由此可见,我国儿童HAAA特征与国外报道基本一致,大部分引起HAAA的肝炎表现为自限性,病因多不明确,再障多为肝炎后恢复期2~3个月内发生,而且起病急骤,一旦发病即为SAA。

成人HAAA研究提示其外周血T细胞活性增加,肝脏组织中大量淋巴细胞浸润,因此推测其发病机制与免疫相关,病理生理学为免疫损伤。Brown等<sup>[4]</sup>研究发现10例HAAA患者T细胞亚群失调,且Ts细胞活性增高,随着免疫抑制治疗Ts细胞比例逐渐下降,在停止免疫抑制治疗时Ts细胞又复升。Lu等<sup>[10]</sup>检测了7例治疗前的HAAA患者的肝脏内淋巴细胞的T细胞受体β链的可变区亚家族,发现6例有β链第21可变区亚家族的偏态现象,与3例已被证实为病毒性肝炎感染患者的结果基本一致,与健康对照呈显著差异,提示HAAA具有受病毒抗原激活的T细胞克隆扩增,而在免疫抑制剂治疗成功以后T细胞逐渐恢复了正常。另外,HAAA患者淋巴细胞体外试验可以抑制患者及正常对照者的造血干细胞,而且,在骨髓中也发现了细胞毒性T细胞增加,其分泌的干扰素-γ等细胞因子表达亦增加<sup>[4]</sup>,因此推测HAAA患者中肝炎和骨髓衰竭机制均是细胞免疫介导的。而且临床免疫治疗的有效性也进一步证实这一推测。本研究8例HAAA患儿的结果提示:全部存在严重T细胞免疫紊乱,T细胞总数虽然正常,但Th/Ts比例低于正常值,Ts细胞明显升高;Th细胞明显下降,其中4例早期接受免疫治疗均有效,提示本研究中患儿发病与自身免疫紊乱相关。

一旦发生HAAA,早期死亡率高,预后差,不经治疗通常为致命性的。首选治疗为HLA全相合同胞供者造血干细胞移植,有报道其长期存活率甚至达到了90%,而多中心研究报道也达到了66%<sup>[4]</sup>。但由于供者来源有限,目前多应用ATG联合CSA强烈免疫抑制治疗;Brown等<sup>[4]</sup>应用免疫抑制治疗10例HAAA,7例治疗有效;Pongtanakul等<sup>[7]</sup>报道

9例HAAA患儿经ATG联合CSA治疗,其中5例仅接受1疗程ATG及CSA,4例达完全缓解、1例死于肺真菌感染,其余4例中2例因为首次ATG效果不佳接受第2疗程ATG治疗后缓解,2例部分缓解而逐渐发展为骨髓增生异常综合征,最终死亡;Savage等<sup>[8]</sup>应用大剂量环磷酰胺(每天50 mg/kg,共4 d)治疗的5例HAAA中,随诊1年4例缓解,ANC平均51 d恢复至 $500/\text{mm}^3$ 以上;Osugi等<sup>[9]</sup>报道日本44例HAAA分别接受ATG联合CSA或者大剂量环磷酰胺治疗,10年存活率达到了88.3%。本研究患儿4例早期接受免疫治疗,其中2例分别接受单独CSA和ATG联合CSA治疗,获得部分缓解,2例应用ATG联合CSA治疗1年时已达完全缓解,提示免疫抑制治疗有效。3例仅对症治疗、未予免疫治疗的患儿于起病1个月内死于严重感染,提示HAAA来势凶猛,早期死亡率高。

综上所述,我国儿童HAAA发生率与文献报道基本一致,男性发病率高于女性,学龄期起病,多为肝炎后恢复期2~3个月内发生,大部分肝炎为自限过程,找不到确切病原。血细胞减少起病急骤,患儿多存在严重T细胞免疫紊乱,免疫抑制治疗有效。一旦发生HAAA即应尽早进行强烈免疫治疗。如不及时治疗,早期死亡率高。

### [参 考 文 献]

- [1] Baumelou E, Guiguet M, Mary JY. Epidemiology of aplastic anemia in France: a case-control study. I. Medical history and medication use. The French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anemia [J]. *Blood*, 1993, 81(6):1471-1478.
- [2] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第3版. 北京:科学出版社, 2007: 19-23.
- [3] 中华医学会传染病与寄生虫病分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. *中华内科杂志*, 2001, 40(1): 62-68.
- [4] Brown KE, Tisdale J, Barrett AJ, Dunbar CE, Young NS. Hepatitis-associated aplastic anemia [J]. *N Engl J Med*, 1997, 336(15): 1059-1064.
- [5] Young NS, Issaragrisil S, Chieh CW, Takaku F. Aplastic anaemia in the Orient [J]. *Br J Haematol*, 1986, 62(1):1-6.
- [6] Kirsch R, Yap J, Roberts EA, Cutz E. Clinicopathologic spectrum of massive and submassive hepatic necrosis in infants and children [J]. *Human Pathol*, 2009, 40(4): 516-526.
- [7] Pongtanakul B, Das PK, Charpentier K, Dror Y. Outcome of children with aplastic anemia treated with immunosuppressive therapy [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 50(1): 52-57.
- [8] Savage WJ, DeRusso PA, Resar LM, Chen AR, Higman MA, Loeb DM, et al. Treatment of hepatitis-associated aplastic anemia with high-dose cyclophosphamide [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 49(7): 947-951.
- [9] Osugi Y, Yagasaki H, Sako M, Kosaka Y, Taga T, Ito T, et al. Antithymocyte globulin and cyclosporine for treatment of 44 children with hepatitis associated aplastic anemia [J]. *Haematologica*, 2007, 92(12): 1687-1690.
- [10] Lu J, Basu A, Melenhorst JJ, Young NS, Brown KE. Analysis of T-cell repertoire in hepatitis-associated aplastic anemia [J]. *Blood*, 2004, 103(12): 4588-4593.

(本文编辑:黄 榕)

### · 消息 ·

## 书 讯

由韩玉昆、杨于嘉、邵肖梅、周丛乐、朱小瑜主编,人民卫生出版社出版的《新生儿缺氧缺血性脑病》第二版已于2010年6月问世并在国内公开发行。第二版内容较第一版增加50%以上,如窒息复苏,MR影像学诊断,整合脑电图,高压氧治疗,亚低温治疗,神经干细胞治疗等均由国内著名专家执笔编写,并增加了早产儿脑损伤内容。全书645千字,硬面精装,道林纸印刷,图片清晰,是儿科、产科医生临床工作的高级参考书,也适合高等医学院校研究生阅读深造,欢迎广大读者选购。每本售价73元。