

妊娠合并遗传性球形红细胞增多症1例并文献复习

刘丽丽, 牛兆园*, 刘婷婷, 杨晶

青岛大学附属医院妇科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年7月1日; 录用日期: 2023年7月25日; 发布日期: 2023年8月1日

摘要

遗传性球形红细胞增多症(Hereditary spherocytosis, HS)是以反复发生的血管外溶血性贫血、间歇性黄疸和脾大为主要临床表现的血液系统疾病,是最常见的遗传性红细胞膜缺陷性疾病。目前认为其发病机制为红细胞膜骨架蛋白基因突变,导致红细胞网状结构的竖向结构发生变化,导致红细胞变为球形。因其临床表现轻重不一,症状不典型,常规实验室检查不易发现,常常导致误诊、漏诊。妊娠合并遗传性球形红细胞增多症的病例报道较少,本文报道1例遗传性球形红细胞增多症的孕妇,结合文献进行分析,为临床上妊娠合并遗传性球形红细胞增多症的患者诊疗提供了临床依据。

关键词

球形红细胞增多症, 遗传性, 妊娠

Pregnancy Complicated with Hereditary Spherocytosis: A Case Report and Literature Analysis

Lili Liu, Zhaoyuan Niu*, Tingting Liu, Jing Yang

Department of Gynaecology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jul. 1st, 2023; accepted: Jul. 25th, 2023; published: Aug. 1st, 2023

Abstract

Hereditary spherocytosis, a hematologic disorder characterized by recurrent extravascular he-

*通讯作者。

文章引用: 刘丽丽, 牛兆园, 刘婷婷, 杨晶. 妊娠合并遗传性球形红细胞增多症 1 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2023, 13(8): 12226-12229. DOI: 10.12677/acm.2023.1381712

molytic anemia, intermittent jaundice, and splenomegaly as the main clinical manifestations, is the most common inherited RBC membrane defect. At present, it is believed that the pathogenesis of RBCs is caused by mutations in the gene for the membrane skeleton protein of RBCs, which leads to the finding of changes in the vertical structure of the RBC's reticulum, resulting in RBCs becoming spherical. Due to its clinical manifestations, which are of varying severity, symptoms are atypical, routine laboratory tests are not easy to detect, and often lead to misdiagnosis and missed diagnosis. There are few cases of pregnancies complicated by hereditary spherocytosis, and in this paper, we report a case of pregnant woman with hereditary spherocytosis, combined with an analysis of the literature, to provide a clinical basis for the management of patients with pregnancies complicated by hereditary spherocytosis.

Keywords

Spherocytosis, Heredity, Pregnancy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

遗传性球形红细胞增多症(hereditary spherocytosis, HS)与其他溶血性贫血临床表现类似, 是一种以贫血、黄疸、脾肿大、胆结石、外周血球形红细胞显著增多、红细胞渗透脆性增加和慢性贫血过程伴急性溶血发作为特征的疾病。HS 在北欧、北美国家属于最常见的遗传性溶血性疾病, 其发病率为 1/2000 [1], 但国内研究报道发病率不同。

妊娠合并遗传学球形红细胞增多症是一种复杂的涉及血液系统的、严重危及母儿生命安全的疾病, HS 可增加母体发生产后抑郁、产褥期感染、胎膜早破、妊高症的风险, 可加大新生儿和胎儿发生缺血缺氧性脑病、窒息、早产、死产、死胎、羊水减少、胎儿缺氧、生长受限的风险。HS 严重程度直接关系到妊娠分娩不良结局, 因此确诊后应给予科学、有效的治疗。本文就本院 1 例妊娠合并遗传学球形红细胞增多症患者的临床资料结合相关文献进行分析, 现详细报告如下。

2. 病历资料

患者钟某某, 30 岁, G2P1, LMP: 2021 年 03 月 09 日。因“发现贫血、脾大 5 年, 停经 38 周 1 天”于 2021 年 12 月 03 入院, 患者停经 12 周时因“胆红素升高”入院对症治疗好转后出院。现停经 38 周 1 天, 皮肤巩膜黄染, 无阴道流血流液, 无下腹部疼痛, 无皮肤瘙痒, 大小便无明显异常。既往史: 5 年前因“乏力”发现遗传性球形红细胞增多症, 未诊治。3 余年前因“巩膜、皮肤黄染”发现胆囊结石, 后因“胆管阻塞”于我院消化内科住院, 予解痉、保肝等保守治疗, 好转后出院。手术史: 6 年前足月时因羊水 III 污染行剖宫产术, 娩一男婴, 体重 3000 g 现体健。家族史: 其母有脾大病史, 具体不详; 父亲因“肺癌”去世。查体: 皮肤巩膜黄染, 脾大; 专科查体: 宫高 32 cm, 腹围 104 cm, 显露头, 胎方位 ROA, 胎心 145 次/min。入院后完善相关辅助检查, 2021 年 12 月 04 日血常规示: 红细胞 $3.14 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 99 g/L, 血小板 $156 \times 10^9/L$; 肝功: 总胆红素 61.03 $\mu\text{mol}/L$, 直接胆红素 19.84 $\mu\text{mol}/L$; 消化系统超声示: 胆囊大小 8.4×2.6 cm, 壁厚 0.2 cm, 尚光滑, 腔内见多个颗粒状的强回声, 较大堆积范围约 $2.1 \text{ cm} \times 0.8 \text{ cm}$, 后伴声影, 可移动; 脾厚径 8.3 cm, 长径 21.3 cm, 肋下 10.0 cm, 内回声欠均匀, 未见

明显占位。2021年12月06日血常规示：血红蛋白88 g/L。入院诊断：孕38周1天G2P1；妊娠合并轻度贫血；脾大；妊娠合并胆囊结石；妊娠合并子宫瘢痕。

患者既往HS病史5年，因其脾大及合并子宫瘢痕，经多学科会诊后决定行择期剖宫产术终止妊娠，由于患者脾脏肿大，如术中出现脾脏破裂，则行脾脏切除术。2021年12月06日复查羊水示：羊水指数4.93 cm，遂在连续硬膜外麻醉下行急诊剖宫产术，娩一男婴，体重3250 g，Apgar评分10分，胎盘胎膜娩出完整，胎盘剥离面见早剥部分面积约1/5，可见暗红色血迹。新生儿术后因HS待排，转新生儿科定期检测胆红素，生后第二天经皮胆红素：6.1 mg/dl、生后第三天经皮胆红素：11.7 mg/dl；生后第三天因患儿颜面部及躯干部皮肤黄染，经皮胆红素数值达到干预值，给予蓝光退黄治疗；生后第四天后复查经皮胆红素：5.5 mg/dl、生后第五天经皮胆红素：10.6 mg/dl、生后第六天经皮胆红素：5.7 mg/dl，新生儿胆红素下降后出院。患者术后第一天总胆红素47.61 $\mu\text{mol/L}$ ，黄疸略消退，术后恢复好，血红蛋白升至91 g/L，于术后第5日出院。

3. 讨论

3.1. 临床表现

HS可表现为血管外溶血性贫血。贫血的严重程度反映了溶血的程度和脾脏的大小。妊娠期间部分未切除脾脏的孕妇会出现严重贫血，此时需要输注红细胞进行治疗[2][3]；间歇性黄疸；脾大。

3.2. 诊断

典型HS患者多有慢性病程伴溶血性贫血急性发作，典型的临床表现(黄疸、脾大)，有HS家族史和实验室检查的改变(球形红细胞、MCHC升高、网织红细胞计数增多)可确诊为HS；如诊断困难时，可选用冷冻溶血试验和EMA结合试验。非典型的HS患者临床表现轻型或无症状，往往没有家族史，但可选择红细胞膜凝胶电泳试验分析来诊断[4]。

3.3. 妊娠期管理

在妊娠过程中，母体因生理性血浆增加，可出现生理性血红蛋白降低[5]。在妊娠期生理性贫血和HS的作用下，HS的孕妇贫血症状较正常孕妇严重，贫血会增加母体发生胎盘早剥、产褥期感染、胎膜早破、妊高症的风险，Shi [6]等人通过回顾性队列研究表明，与非贫血孕妇相比，中重度贫血可增加孕妇休克风险、ICU入住率及孕产妇死亡率，并且对新生儿及胎儿也产生了严重的危害，可能增加新生儿和胎儿发生缺血缺氧性脑病、窒息、早产、死产、死胎、羊水减少、胎儿缺氧、生长受限等风险[7]。

轻度的HS患者不需要治疗；中度患者需给予叶酸5 mg/d对症支持治疗并定期监测；重度患者需要更加频繁的血液学监测和脾切除治疗。严重贫血是脾脏功能亢进的表现，而脾大并不是切脾的指征[2][8][9]。有研究表明，大部分遗传性球形红细胞增多症不增加妊娠期并发症，只有约1/3未进行脾脏切除的HS孕妇会出现严重并发症，如溶血危象。妊娠期合并HS首选在孕中期行脾脏切除术，因为在孕早期应用麻醉剂等药物可能增加胎儿畸形的风险，而孕晚期增大的子宫会遮挡手术视野，并且会增加早产的风险[2]。在重度HS患者中，脾切除术后发生黄疸、贫血及胆囊结石的概率将大大降低，并且不再发生溶血危象和再生障碍危象。Rice等[10]在HS全脾切除术后随访患者中发现，术后均有血红蛋白增加、网织红细胞计数减少和胆红素降低等指标变化。Kimura等[11]报道的HS患者行脾切除术虽有上述裨益，但术后出现PLT升高也更显著，相应出现血栓等风险也可能增加。同时在轻症HS患者中上述症状则能消失，但发生败血症、围手术期并发症及血栓形成的风险将大大增加[12]。因此应严格掌握适应证，适时终止妊娠。如需手术切除脾脏，目前多数学者推荐腹腔镜手术，因其术后疼痛程度和肠梗阻发生率减少，

并且具有住院时间短、恢复快等特点[2] [13]。

在临床上, HS 的治疗可由一般治疗、防治高胆红素血症、输注红细胞及脾脏切除几部分组成。在本文报道的病例中, 该患者妊娠期溶血性贫血的症状不明显, 孕晚期血常规示轻度贫血, 胆红素无明显升高, 口服补血及降低胆红素等药物对症治疗即可, 目前没有输注红细胞的指征; 该患者因羊水过少, 合并瘢痕子宫, 急症行剖宫产术终止妊娠。该患者终止妊娠后可考虑行脾脏切除术治疗 HS, 但术后密切随访, 该患者拒绝行脾脏切除术, 血清学指标无显著升高后续定期复查。因此 HS 的治疗应针对不同患者的个体差异及病情发展变化, 应采取个体化的管理与治疗方案, 以期改善不良结局。

参考文献

- [1] An, X. and Mohandas, N. (2008) Disorders of Red Cell Membrane. *British Journal of Haematology*, **141**, 367-375. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07091.x>
- [2] Bolton-Maggs, P.H., Langer, J.C., Iolascon, A., et al. (2012) Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Spherocytosis—2011 Update. *British Journal of Haematology*, **156**, 37-49. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08921.x>
- [3] Rocha, S., Costa, E., Catarino, C., et al. (2005) Erythropoietin Levels in the Different Clinical Forms of Hereditary Spherocytosis. *British Journal of Haematology*, **131**, 534-542. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05802.x>
- [4] King, M.J., Garçon, L., Hoyer, J.D., et al. (2015) ICSH Guidelines for the Laboratory Diagnosis of Nonimmune Hereditary Red Cell Membrane Disorders. *International Journal of Laboratory Hematology*, **37**, 304-325. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12335>
- [5] Sun, D., Mcleod, A., Gandhi, S., et al. (2017) Anemia in Pregnancy: A Pragmatic Approach. *Obstetrical & Gynecological Survey*, **72**, 730-737. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000510>
- [6] Shi, H., Chen, L., Wang, Y., et al. (2022) Severity of Anemia during Pregnancy and Adverse Maternal and Fetal Outcomes. *JAMA Network Open*, **5**, e2147046. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.47046>
- [7] Radlowski, E.C. and Johnson, R.W. (2013) Perinatal Iron Deficiency and Neurocognitive Development. *Frontiers in Human Neuroscience*, **7**, Article No. 585. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00585>
- [8] Bolton-Maggs, P.H., Stevens, R.F., Dodd, N.J., et al. (2004) Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Spherocytosis. *British Journal of Haematology*, **126**, 455-474. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05052.x>
- [9] Da Costa, L., Galimand, J., Fenneteau, O., et al. (2013) Hereditary Spherocytosis, Elliptocytosis, and Other Red Cell Membrane Disorders. *Blood Reviews*, **27**, 167-178. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2013.04.003>
- [10] Rice, H.E., Englum, B.R., Rothman, J., et al. (2015) Clinical Outcomes of Splenectomy in Children: Report of the Splenectomy in Congenital Hemolytic Anemia Registry. *American Journal of Hematology*, **90**, 187-192. <https://doi.org/10.1002/ajh.23888>
- [11] Kimura, F., Ito, H., Shimizu, H., et al. (2003) Partial Splenic Embolization for the Treatment of Hereditary Spherocytosis. *AJR American Journal of Roentgenology*, **181**, 1021-1024. <https://doi.org/10.2214/ajr.181.4.1811021>
- [12] Abdullah, F., Zhang, Y., Camp, M., et al. (2009) Splenectomy in Hereditary Spherocytosis: Review of 1,657 Patients and Application of the Pediatric Quality Indicators. *Pediatric Blood & Cancer*, **52**, 834-837. <https://doi.org/10.1002/pbc.21954>
- [13] Allran, C.F., Weiss, C.A. and Park, A.E. (2002) Urgent Laparoscopic Splenectomy in a Morbidly Obese Pregnant Woman: Case Report and Literature Review. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques Part A*, **12**, 445-447. <https://doi.org/10.1089/109264202762252730>