

# 海蓝组织细胞增多症伴肝损害4例并文献复习

孔练花,艾宇洁,李爽,董莉,李军,刘源\*

南京医科大学第一附属医院感染病科,江苏 南京 210029

[关键词] 海蓝组织细胞增多症;肝损害;骨髓检查

[中图分类号] R596.1

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2018)12-1764-02

doi: 10.7655/NYDXBNS20181227

海蓝组织细胞增多症(sea-blue histiocytosis, SBH)是一种家族性常染色体隐性遗传的脂质代谢性疾病,病理上表现为组织细胞内蜡样脂或神经鞘磷脂和脑苷脂的过度贮积。临床上,该病主要表现为肝脾肿大、血小板减少,骨髓中出现大量的海蓝组织细胞。现对本科收治的4例SBH患者临床资料进行总结并结合文献分析报道如下。

## 1 临床资料

病例1:男,36岁,主因“纳差、尿黄2月余,腹胀进行性加重20 d”初步诊断考虑酒精性肝硬化失代偿期所致胆汁淤积性黄疸于2013年1月14日入院。患者既往有饮酒史20年。入院查体:全身皮肤黏膜黄染,巩膜黄染,腹膨,腹软,轻压痛,Murphy征阳性,移动性浊音阳性,双下肢凹陷性水肿。相关辅助检查结果,血常规:白细胞(white blood cell, WBC)31.89×10<sup>9</sup>/L,中性粒细胞百分比(neutrophil%, N%)88.20%,血红蛋白(haemoglobin, Hb)98 g/L,血小板(platelet, Plt)207×10<sup>9</sup>/L;生化:丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)44.7 U/L,天门冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)111.9 U/L,γ-谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transpeptidase, GGT)258.6 U/L,碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)176.4 U/L,总胆红素(total bilirubin, TB)296.3 μmol/L,直接胆红素(direct bilirubin, DB)226.6 μmol/L,白蛋白(albumin, ALB)22.6 g/L;腹部B超:肝区回声密度欠均,胆囊壁水肿,胆囊结石可能性大,腹腔积液;

骨髓穿刺细胞学检查:粒系、红系、巨核系增生活跃,血小板小簇可见,可见组织细胞及吞噬组织细胞,易见海蓝组织细胞(图1A)。住院过程中予保肝、利尿、抗感染、调节代谢等治疗。1个月后复查骨髓细胞学检查:粒系、巨核系增生活跃,红系增生尚活跃,血小板成簇可见,可见海蓝组织细胞。

病例2:女,19岁,主因“上腹部间断疼痛1月,尿黄10 d”初步诊断考虑溶血性黄疸于2013年5月14日入院。患者姑姑因不明原因肝脾肿大去世;父亲及祖母均有口唇紫绀表现。入院查体:形体瘦小,全身皮肤黏膜黄染,巩膜黄染,口唇及手指末梢发绀,腹平坦,腹壁稍紧张,上腹部及右肋部压痛,Murphy征阳性,右肾区叩击痛。相关辅助检查结果,血常规:WBC 3.90×10<sup>9</sup>/L, N% 36.30%, Hb 113.00 g/L, Plt 188×10<sup>9</sup>/L;生化:ALT 267.70 U/L, AST 49.70 U/L, GGT 95.40 U/L, ALP 132.20 U/L, TB 73.10 μmol/L, DB 16.5 μmol/L;上腹部CT:胆囊细小结石、胆囊炎,脾大,腹腔内及后腹膜小淋巴结;红细胞孵育脆性试验、红细胞渗透脆性试验均升高;骨髓穿刺细胞学检查:粒系增生减低,红系、巨核系增生明显活跃,血小板成簇可见,易见海蓝细胞(图1B)。住院期间进食油腻食物后出现发作性右上腹痛伴恶心2次。建议行肝穿刺活检以进一步明确肝脏病理,患者及其家属拒绝。入院后给予抗感染及保肝治疗,患者肝功能改善后出院。

病例3:男,63岁,主因“发热伴上腹痛、尿黄5 d”初步诊断考虑胆总管结石所致胆源性肝损害于2016年3月1日入院。患者入院前5 d开始出现发热,体温最高38℃,伴畏寒及尿黄,当地医院生化提示转氨酶及胆红素升高,B超提示脾肿大及胆总管上段扩张,给予抗感染及解痉治疗,腹痛有所缓解,

[基金项目] 国家自然科学基金(81603092);江苏省卫计委“科教强卫工程”青年医学人才项目(QNRC2016606)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: liuyuan@jssph.org.cn

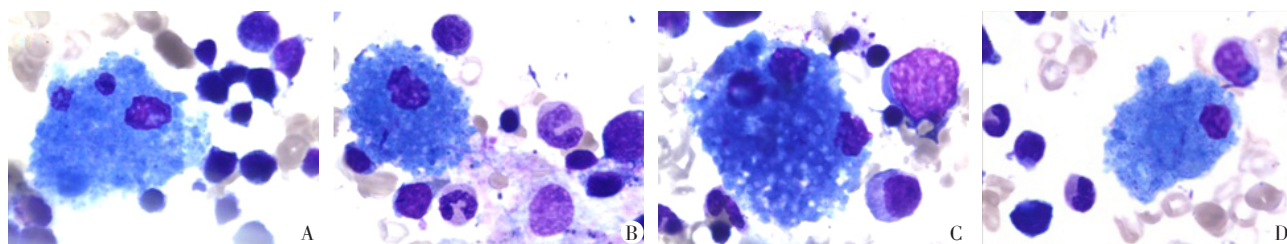
但黄疸消退不明显。1年前曾因胆总管结石行切开取石术,2个月前发现“脾大、脾功能亢进”。入院查体:全身皮肤黏膜轻度黄染,巩膜轻度黄染,腹软无压痛。相关辅助检查结果,血常规:WBC  $6.54 \times 10^9/L$ , N% 76.6%, Hb 87 g/L, Plt  $25 \times 10^9/L$ ;生化:ALT 11.5 U/L, AST 17.6 U/L, GGT 57.4 U/L, ALP 112.6 U/L, TB 28.7  $\mu\text{mol/L}$ , DB 15.3  $\mu\text{mol/L}$ ;CT及磁共振胰胆管造影提示胆总管远端结石伴扩张,脾大;骨髓细胞学:骨髓增生明显活跃,偶见组织细胞及吞噬组织细胞,易见海蓝细胞(图1C)。在提升血小板水平后予以内镜下取出泥沙样结石,患者症状改善好转出院。

病例4:男,51岁,主因“皮肤黄染20余天”初步诊断考虑胆汁淤积性黄疸于2018年1月9日入院。患者在腰椎微创手术后第3天便出现牙龈出血、尿血及便血,查血常规示血小板下降至  $4 \times 10^9/L$ ;血生化提示胆红素异常升高, TB 355.99  $\mu\text{mol/L}$ , DB 234.32  $\mu\text{mol/L}$ ,同时患者出现休克、意识障碍,在当地重症监护病房经气管插管及成分输血等治疗后休克改善,神智转清,但每日体温波动在  $38^\circ\text{C}$  左右。既往有“糖尿病”史5年,血糖控制欠佳;有“乙

肝病毒携带”史十余年。入院查体:神志欠清,双耳听力下降,双目视物模糊。皮肤及巩膜明显黄染,皮肤有散在出血点,两肺可及湿罗音,腹软无压痛。入院后查血常规:WBC  $5.17 \times 10^9/L$ , N% 87.2%, Hb 87 g/L, Plt  $92 \times 10^9/L$ ;生化:ALT 150 U/L, AST 266.4 U/L, GGT 377.5 U/L, ALP 1127 U/L, TB 205.6  $\mu\text{mol/L}$ , DB 145.6  $\mu\text{mol/L}$ ;凝血功能示:凝血酶原时间 14.9 s,活化部分凝血活酶时间 39.30 s,铁蛋白 5151.1 ng/mL;乙肝病毒的脱氧核糖核酸阴性;血培养提示铜绿假单胞菌;胸腹部CT:两肺多发病灶伴空洞样改变,两侧胸腔积液,肝肿大,胆囊增大;头颅磁共振:左额叶斑片状异常信号,急性期病灶;骨髓穿刺细胞学检查及骨髓活检病理:骨髓增生明显活跃,阅片易见海蓝细胞(图1D)。入院后经积极抗感染、控制血糖及保肝治疗,患者体温恢复正常、血清胆红素下降好转出院。随访至目前该患者肝功能基本恢复正常,但遗留双耳听力下降及视物模糊。

## 2 讨论

SBH于1954年由Sawitsky首先报道<sup>[1]</sup>,1970年



A:病例1;B:病例2;C:病例3;D:病例4。

图1 4例海蓝组织细胞增多症伴肝损害患者的骨髓细胞学检查

由西尔弗斯坦等人首次命名,其主要特点为骨髓、肝、脾等脏器中存在大量泡沫状巨噬细胞,瑞氏-姬姆萨染色时在上述细胞胞质内有特异性蓝染或者蓝绿染的颗粒<sup>[2]</sup>。SBH分为原发性和继发性。原发性十分罕见,常有一定的家族倾向,诊断时需排除继发因素;继发性相对较为多见,它可继发于特发性血小板减少性紫癜、慢性粒细胞性白血病、骨髓增生异常综合征、系统性红斑狼疮、海洋性贫血、高脂血症、肝硬化、某些感染性疾病等疾病<sup>[3-5]</sup>。

既往有文献报道乙型肝炎肝硬化合并SHB<sup>[6]</sup>、不明原因肝脾肿大及肝损多年的SHB<sup>[7]</sup>、突出表现为门静脉高压的SHB<sup>[8]</sup>。本研究中病例1为中年男性,有长期饮酒史,无遗传病家族史,诊断考虑酒精性失代偿性肝硬化合并继发性SBH。肝脏是脂肪运输的枢纽,还是体内脂肪酸、胆固醇、磷脂合成的

主要器官之一,但肝硬化如何导致SBH的具体机制尚需进一步研究。病例2为年轻女性,其父亲及祖母均有口唇发绀表现,姑姑因不明原因肝脾肿大去世,根据红细胞脆性试验等检查结果,结合既往已有文献报道该病可表现出遗传倾向呈家族性发病<sup>[9]</sup>,考虑患者存在遗传性血红蛋白病的基础,海蓝组织细胞增多症为原发性可能性大。海蓝组织细胞增多可引起肝脏脂质沉积,病情可进展出现肝硬化、肝衰竭等,早期肝活检亦可帮助明确病因、及时治疗。遗憾的是,患者及其家属未同意该项诊治措施,亦未行染色体检查确定疾病类型。病例3、4均为感染、肝损害合并存在SBH,但是由SBH继发了感染、肝损害,还是因为反复或严重的炎症导致肝脏等的代谢异常进而继发SBH,囿于既往临床资料

(下转第1796页)

- enterol, 2018, 24(9): 1035-1045
- [5] Moran CJ. Very early onset inflammatory bowel disease [J]. *Semin Pediatr Surg*, 2017, 26(6): 356-359
- [6] 赵小静, 马晶晶, 朱云娟, 等. 克罗恩病患者外周血 Th17/Treg 细胞比例、血清炎症活动指标改变及其临床意义 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(8): 1000-1004
- [7] Shah N, Kammermeier J, Elawad M, et al. Interleukin-10 and interleukin-10-receptor defects in inflammatory bowel disease [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2012, 12(5): 373-379
- [8] 姜毅, 陈东晖, 刘黎黎, 等. 白细胞介素 10 受体 A 基因缺陷致新生儿极早发炎症性肠病五例分析 [J]. *中华新生儿科杂志(中英文)*, 2017, 32(2): 105-109
- [9] Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(21): 2033-2045
- [10] 许永彬, 陈玉冰, 曾萍, 等. 白细胞介素 10 受体突变引起新生儿期炎症性肠病的发病机制及基因诊断 [J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(5): 348-354
- [11] 施颖琦, 于成功. 姜黄素对 TNF- $\alpha$  诱导的 HUVEC 表达 ICAM-1 的调节作用 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2014, 34(11): 1476-1480
- [12] Hutchins AP, Diez D, Miranda-Saavedra D. The IL-10/STAT3-mediated anti-inflammatory response: recent developments and future challenges [J]. *Brief Funct Genomics*, 2013, 12(6): 489-498
- [13] Kotlarz D, Beier R, Murugan D, et al. Loss of interleukin-10 signaling and infantile inflammatory bowel disease: implications for diagnosis and therapy [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(2): 347-355
- [14] 彭凯玥, 钱晓文, 吴冰冰, 等. 脐血干细胞移植治疗白细胞介素 10 受体 A 基因突变导致的极早发型炎症性肠病 1 例病例报告并文献复习 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2016, 11(3): 171-176

[收稿日期] 2018-04-30

(上接第 1765 页)  
的缺乏尚不能明确。

SBH 的预后多与患者基础疾病相关, 一般预后良好, 少数病情严重患者多死于肝硬化、肝衰竭、肺部病变等。原发性 SBH 目前无特殊治疗方法, 继发性 SBH 则应积极治疗原发病。同时, 无论是原发性还是继发性, 都需根据病情予对症治疗, 如有脾大、脾功能亢进的患者可行脾切除术提升血细胞水平降低出血风险。此外, 骨髓移植、干细胞移植等对同为脂质代谢异常性疾病的尼曼匹克病有一定疗效<sup>[11-12]</sup>, SBH 的治疗是否可借鉴上述方法还有待进一步研究。

## [参考文献]

- [1] Sawitsky A, Hyman GA, Hyman JB. An unidentified reticuloendothelial cell in bone marrow and spleen; report of two cases with histochemical studies [J]. *Blood*, 1954, 9: 977-985
- [2] Silverstein MN, Ellefson RD, Ahern EJ. The syndrome of the sea-blue histiocyte [J]. *N Engl J Med* 1970; 282(1): 1-4
- [3] Bermejo N, Prieto J, Arcos MJ. Sea-blue histiocytosis in bone marrow of a patient with chronic thrombocytopenia [J]. *Acta Haematol.*, 2015, 133(3): 277-278
- [4] Saad Eldeen Bakheet O, Yusof N, Raja Zahratul A, et al. Secondary sea-blue histiocytosis in a patient with transfusion dependent HbE-beta thalassaemia and osteosarcoma [J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2016, 32 (Suppl 1): 262-266
- [5] Wu TF, Hoff DS. Fish oil lipid emulsion-associated sea-blue histiocyte syndrome in a pediatric patient [J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2015, 20(3): 217-221
- [6] 李惠珍, 白莹, 杨生义, 等. 乙型肝炎肝硬化合并海蓝组织细胞增生症 1 例报告 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2013, 16(6): 565-566
- [7] 张楠, 颜学兵, 郝俊贵, 等. 不明原因肝脾肿大及肝损多年的海蓝细胞增多症 1 例 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2014, 22(11): 877-878
- [8] 刘素英, 季慧范, 金晶兰, 等. 以门静脉高压为特点的海蓝组织细胞增多症 1 例 [J]. *中华消化杂志*, 2014, 34(6): 419-420
- [9] 文川, 党西强, 万伍卿. 同胞姐弟同患海蓝组织细胞综合征 2 例报告并文献复习 [J]. *中国误诊学杂志*, 2006, 6(14): 2670-2672
- [10] Breen C, Wynn RF, O'Meara A, et al. Developmental outcome post allogenic bone marrow transplant for Niemann Pick Type C2 [J]. *Mol Genet Metab*, 2013, 108(1): 82-84
- [11] Quarello P, Spada M, Porta F, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Niemann-Pick disease type B monitored by chitotriosidase activity [J]. *Pediatr Blood Cancer.*, 2018, 65(2): 1-4

[收稿日期] 2018-07-17