

## 先天性无运铁蛋白血症一例

林国珍 陈乐 王伟 李云珠 陈舜年

**【摘要】** 目的 对 1 例以重度贫血为主诉入院的疑难病例进行确诊。方法 根据患儿的症状、体征、特殊检查(骨髓活检、肝活检、运铁蛋白浓度测定)患儿父母血液检查结果及文献资料进行分析确诊。结果 患儿以严重贫血、肝脾肿大为主要表现,血浆 β 球蛋白量为 5% (正常 7% ~ 13%),运铁蛋白浓度为 0.0147 g/L (正常 2.52 ~ 4.29 g/L)。肝活检显示肝内大量含铁血黄素沉着(肝细胞和枯否细胞)和轻微纤维化。符合先天性无运铁蛋白血症。患者父亲的运铁蛋白浓度为 1.29 g/L,患者母亲的运铁蛋白浓度为 1.4 g/L,仅为正常人的一半。结论 确诊患儿为先天性无运铁蛋白血症,此症为常染色体隐性遗传,极其少见,应提高认识,以防漏诊。

**【关键词】** 贫血; 转铁蛋白; 含铁血黄素沉着症

**Congenital atransferrinemia: a case report** LIN Guozhen, CHEN Le, WANG Wei, LI Yunzhu, CHEN Shunian. Ruijin Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai, 200025 China

**【Abstract】 Objective** Congenital atransferrinemia (CAT) is an extremely rarely, recessively inherited disorder. To date, only eight cases have been reported in the published literatures of the world, and there is no report in China. The authors diagnosed a difficult and complicated case suffering from severe anemia for 3 years. **Methods** A thirteen-year-old boy was transferred to the Pediatric Department, Ruijin Hospital for recurrent anemia with significant hepatosplenomegaly three years. The child had required transfusion of whole blood and iron many times, but there was no benefit to the anemia. The child denied a family history of anemia, and his parents are normal. Diagnosis was confirmed according to the symptoms, signs, special laboratory examinations (liver biopsy, bone marrow biopsy, serum TRF, etc.) and the previously published papers of other authors. **Results** The patient manifested as severe anemia, hepatomegaly and splenectasis. The beta-globulin fraction was 5% (normal value: 7% ~ 13%) on serum protein electrophoresis, and assays for TRF showed 0.0147g/L (normal value: 2.52 ~ 4.29g/L). The liver biopsy revealed the significant deposition of hemosiderin within the hepatocytes and kupffer cells. The parent of the boy showed a low level of TRF. His father's TRF was 1.29g/L, and his mother's TRF was 1.4 g/L. CAT is an autosomal recessive disease. **Conclusion** The diagnosis of congenital atransferrinemia was established, which remind that doctors must pay a great attention to this rare disease.

**【Key words】** Anemia; Transferrin; Hemosiderosis

先天性无运铁蛋白血症 (congenital atransferrinemia, CAT) 是一种罕见的隐性遗传性疾病,到目前为止,世界文献只有 8 例报道,国内尚未有报道。我科最近收治一例以重度贫血为主诉入院的患儿,经检查确诊为先天性无运铁蛋白血症,现报告如下。

### 病例资料

患儿,13 岁,安徽籍,因发现贫血 3 年入院。否认有家族史,外院诊断缺铁性贫血给予多次输血、铁剂治疗均无效转至我院。

入院体检:明显贫血貌,无明显黄疸,生长发育欠佳,心率 98 次/min,心前区有 II 收缩期杂音,肝

肋下 2.5 cm,脾肋下 2 cm,其余阴性。

入院后化验及检查: Hb: 20 ~ 70 g/L,红细胞平均容积: 68 ~ 74 fL,红细胞平均血红蛋白浓度: 276 ~ 280 g/L,红细胞平均血红蛋白量: 20 ~ 21 pg,网织红细胞: 0.04 ~ 0.06, WBC: (2.9 ~ 5.2) × 10<sup>9</sup>/L, PLT: (180 ~ 270) × 10<sup>9</sup>/L。红细胞形态: 明显大小不一,部分呈泪滴形,可见破裂红细胞、裂片红细胞、椭圆形红细胞。大部分红细胞中央淡染区明显扩大。溶血系列检查: 胎儿型血红蛋白: 0.065 (正常 < 0.02),血清结合珠蛋白: 210 mg/L (正常 981 ~ 2740 mg/L),其余阴性。骨髓穿刺: 增生性贫血,粒系伴成熟障碍,骨髓活检: 骨髓造血细胞和脂肪细胞比例 0.8: 0.2,粒红比例倒置,红系增生,以中晚幼红细胞为主。粒系减少,巨核细胞可见。甲、乙、丙、戊型肝炎

作者单位: 200025 上海第二医科大学附属瑞金医院儿内科

等标志均阴性。巨细胞包涵体 IgG 阳性。巨细胞包涵体 IgM 阴性。抗核抗体阴性,铜氧化酶正常,血沉 6 mm/1 h,胃镜、肠镜检查正常,血叶酸、B<sub>12</sub>均正常,腹部 CT:肝脾肿大。多次大便潜血阴性,多次尿找含铁血黄素阴性。血浆蛋白电泳:β 区带 0.05 (正常 0.07~0.13),骨龄片:符合 10 岁左右男孩骨龄。肝功能:丙氨酸转氨酶:1 533.6~1 933.7 nmol/(s·L)[正常 <1 067 nmol/(s·L)],天冬氨酸转氨酶:1 484~1 600 nmol/(s·L)[正常 <583 nmol/(s·L)],碱性磷酸酶 2.84~4.0 μmol/(s·L)[正常 0.5~2.0 μmol/(s·L)],总胆红素 18~28 μmol/L(正常 2~18 μmol/L)。肝脏穿刺报告:肝小叶结构完整,小叶内见个别点、灶性坏死。血窦枯否细胞轻度增生,大多数肝细胞及一些枯否细胞内富含棕褐色颗粒。汇管区扩大,轻度炎性细胞浸润,纤维组织轻度增生,病变符合无运铁蛋白血症。普鲁兰染色大多数肝细胞阳性。患儿及其父母铁代谢化验结果见表 1。

表 1 各项血铁代谢指标的正常值及其在患儿及其父母的体内水平

指标	正常值	患儿	患儿父亲	患儿母亲
血红蛋白 (g/L)	120~140	20~70	146	132
血清铁 (μmol/L)	11~30	3.5	6.6	8.0
铁饱和度 (%)	20~50	8.8	14.3	15.0
总铁结合力 (μmol/L)	55~77	39.9	46.1	52.0
运铁蛋白 (g/L)	2.52~4.29	0.0147	1.29	1.40
铁蛋白 (μg/L)	20~300	1 500	114	103

## 讨 论

该患儿入院时拟诊为贫血待查,血红蛋白维持在 20~70 g/L,为小细胞、低色素性贫血,似乎考虑缺铁性贫血,但反复铁剂治疗无效。溶血指标无明显异常,又没有急慢性失血史,在大量实验室检查中,我们注意到患儿运铁蛋白(TRF)浓度极低,铁蛋白浓度明显增高,肝活检显示肝内大量含铁血黄素沉着(肝细胞和枯否细胞)和轻微纤维化。患者父母的运铁蛋白浓度均下降,确诊患儿为 CAT。此病少见,国内尚未有报道,故结合本例复习有关文献分析如下。

TRF 是一种分子量为 90 000 的糖蛋白,原发在肝脏合成,但网状内皮系统和一些内分泌腺体也有产生 TRF 的能力。它能够将铁转运铁到造血组织供合成血红蛋白之用并能将铁转运到贮铁组织。在血浆中,TRF 不仅与铁,也可同铜、锌、钙和钴结合,1 个 TRF 分子与 2 个分子铁和 1 个阴离子(通常是 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)结合。TRF 浓度可以通过比浊法和放射免疫扩散法测定。反映 TRF 水平的间接指标是测总铁结合力(TIBC),TIBC 是一个负性急性蛋白,在炎症、肿瘤时其水平会降低,此时其不能准确地反映 TRF 的水平。可引起血浆 TRF 水平下降的原因还有肝脏疾病(合成降低),肾脏、肠道疾病(丢失增加),当然,降至低水平或完全缺少是很少见,此时往往是先天性的。目前世界上只有 8 例报道,这些患儿有严重的小细胞、低色素性贫血,血清铁降低、总铁结合力降低,但血清铁蛋白水平却明显升高,TRF 水平从测不到至 0.09 g/L(见表 2)<sup>[1]</sup>。至目前为止。没有报道有什么综合征伴有这种疾病。除严重贫血,另外一个主要表现就是铁过量,即铁在肝脏和网状内皮系统沉积,采用输血和铁剂治疗病情反而加重,许多患者通过肝脏穿刺和肝活检得到确诊<sup>[2]</sup>。表明对于网状内皮细胞释放铁和从肠道粘膜吸收铁,血清 TRF 不是必须的<sup>[3]</sup>。事实上,Hershkoc 等<sup>[4]</sup>首次观察到,严重铁过量的患者血液中存在一种与运铁蛋白无关的能整合铁的低分子量物质,即在铁过量的患者血浆中存在非运铁蛋白铁,这可以通过超滤法等证实。正常小鼠口服<sup>59</sup>铁后,<sup>59</sup>铁主要聚集在骨骼和脾脏(红细胞生成场所),相反,用铁将 TRF 饱和(或)无 TRF 的小鼠,红细胞制造场所无<sup>59</sup>铁聚集,<sup>59</sup>铁却聚集在肝和胰腺<sup>[5]</sup>。所以,红细胞生成严格依赖可利用的运铁蛋白铁<sup>[2,6]</sup>。Raja 等<sup>[7]</sup>的一系列实验也证明,在小鼠中,决定铁的吸收,既不是血红蛋白,也不依赖十二指肠的氧浓度,而是 TRF 浓度。TRF 的浓度低,铁的吸收明显增加,主要是转运的增加(从粘膜到血浆)。肝内铁的过量主要是因为肠道铁的吸收明显增加,铁的吸收是特异性的,并不是肠道通透性的增加(其他金属如钴的吸收并不增加),吸收的铁快速选择性地沉积在肝脏,极少部分在红细胞生成的地方。近来有学者成功地克隆了血色素沉着症的基因(HFe),发现 HFe 蛋白和 TRF 受体能相互作用<sup>[8,9]</sup>,提示 TRF 可能控制铁的吸收。

引起 CAT 的确切病因还不是非常清楚,但是所有患儿的家长都有 TRF 的下降,同胞也有降低。但

表 2 各项指标在已报道的 8 例先天性或家族性无运铁蛋白血症(或低运铁蛋白血症)患儿中的情况

指标	例号							
	1	2	3	4	5	6	7	8
确诊年份	1961	1968	1969	1971	1972	1974	1974	1991
发病年龄	4 个月	2 个月	婴儿	婴儿	7 岁	2 岁	2 岁	2 岁
诊断年龄(岁)	7	11 月	6	7	7	6	3	2
血红蛋白(g/L)	91	48	33	91	64	41	79	50
血清铁(μg/L)	120	300	160	300	120	260	480	190
运铁蛋白(g/L)	0.044	0	0.09	0.03	0.03	0	0.062	0
总铁结合力(μg/L)	330	300	160	300	460	350	600	690
铁蛋白(μg/L)	未知	未知	未知	未知	1 200	未知	未知	未知
肝脏铁沉积	+++	++	++	+++	±	+++	+++	+++
治疗	全血→血浆	全血→血浆→运铁蛋白	全血→血浆→运铁蛋白	全血→运铁蛋白→不治疗	血浆	血浆	血浆	血浆
目前状态	死亡	含铁血黄素沉着	含铁血黄素沉着	死亡	含铁血黄素沉着	含铁血黄素沉着	含铁血黄素沉着	含铁血黄素沉着
基因形式	未知	未知	未知	未知	变异体和无效基因杂合子	未知	未知	未知

有报道, TRF 浓度在 0.1 ~ 0.2 g/L 以上就没有症状<sup>[1]</sup>。这似乎强有力地表明这是一种常染色体隐性遗传疾病, 携带者没有症状。事实上, 在小鼠中也发现和证实此种疾病, 并且证实了是第 9 条染色体紧连着 TRF 基因位点发生突变, 从而引起 mRNA 剪切错误(splicing defect), 导致运铁蛋白的异常而发生疾病<sup>[6,10]</sup>。但在人体尚未得到证实, 我们将进一步通过分子生物学的实验来进行基因定位。

用纯化的人类 TRF 治疗 CAT 是有效的, 国外已将其用于临床, 治疗后, 血红蛋白能明显上升, 而且 TRF 浓度大于 0.2 g/L, 临床上可以恢复正常<sup>[1]</sup>。但是制备 TRF 非常昂贵和困难, 我们也在着手做这方面的工作。其他的治疗有输注新鲜冰冻血浆和铁螯合剂的使用, 本患儿目前正在应用第二种方法治疗中。输注红细胞是不合适的, 因为它能增加铁的沉积。没有积极治疗的患者往往死于含铁血黄素沉着症和充血性心力衰竭。

志谢 感谢上海血液研究所的著名血液专家、工程院院士王振义教授的指导

参 考 文 献

1 Hayashi A, Wada Y, Suzuki T, et al. Studies on familial hypotrans-

ferrinemia: unique clinical course and molecular pathology. *Am J Hum and Genet* 1993, 53 :201-203.  
 2 Randy L, Hamill MD, Joseph C, et al. Congenital atransferrinemia. *Am J Clin Pathol*, 1991, 96:215-218.  
 3 Ponka P, Beaumont C, Richardson DR, et al. Function and regulation of transferrin and ferritin. *Semin Hematol*, 1998, 35:35-54.  
 4 Hershkoc C, Graham G, Bates GW, et al. Non-specific serum iron in thalassemia: an abnormal serum iron fraction of potential toxicity. *Br J Hematology*, 1978, 40:225-263.  
 5 Craven CM, Alexander T, Eldridge M, et al. Tissue distribution and clearance kinetics of nontransferrin-bound iron in the hypotransferrinemic mouse. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 84:3457-3461.  
 6 Bernstein SE. Hereditary hypotransferrinemia with hemosiderosis: a murine disorder resembling human atransferrinemia. *J Lab Clin Med*, 1987, 110:690-705.  
 7 Raja KB, Pountney DJ, Simpson RJ, et al. Importance of anemia and transferrin levels in the regulation of intestinal iron absorption in hypotransferrinemic mice. *Blood*, 1999, 94: 3185-3792.  
 8 Parkilla S, Waheed A, Britton RS, et al. Association of the transferrin receptor in human placenta with HFE: the protein defective in hereditary hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94:13198.  
 9 Feder JN, Penny DM, Irrinski A, et al. The hemochromatosis gene product complexes with the transferrin receptor and lowers its affinity for ligand binding. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 1998, 95:1472.  
 10 Huggenvik JI, Craven CM, Idzerda RL, et al. A splicing defect in the mouse transferrin gene leads to congenital atransferrinemia. *Blood*, 1989, 74: 482-486.

(收稿日期:2001-03-06)

(本文编辑:江澜)