

• 论 著 •

遗传性球形红细胞增多症长期误诊分析

钟辉秀, 章梁君

(四川省自贡市第一人民医院检验科, 四川自贡 64300)

**摘 要:****目的** 为了提高临床医生及检验人员对遗传性球形红细胞增多症的认识,减少漏诊、误诊,提高诊治水平。**方法** 回顾性分析该院确诊的 4 例遗传性球形红细胞增多症患者资料,并对其误诊原因进行分析。**结果** 4 例患者被误诊为珠蛋白生成障碍性贫血(又称地中海贫血)2 例,溶血性贫血 1 例,血红蛋白病 1 例。**结论** 正确掌握诊断要点、加强检验与临床的沟通交流、重视显微镜下红细胞形态检查及高水平的血细胞形态学诊断能力是减少漏诊、误诊、提高诊断正确率的重要手段。

**关键词:**遗传性球形红细胞增多症; 误诊分析; 诊断正确率  
**DOI:**10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 24. 031 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2015)24-3581-03

Analysis on long term misdiagnosis of hereditary spherocytosis

Zhong Huixiu, Zhang Liangjun

(Department of Clinical Laboratory, Zigong Municipal First People's Hospital, Zigong, Sichuan 643000, China)

**Abstract: Objective** To increase the recognition of the clinicians and laboratorians to hereditary spherocytosis for reducing the misdiagnosis and missed diagnosis, and improving the diagnostic level. **Methods** The data in 4 cases of definitely diagnosed hereditary spherocytosis in our hospital were retrospectively analyzed, and the misdiagnosis reasons were analyzed and summarized. **Results** In 4 cases, 2 cases were misdiagnosed as Mediterranean anemia, 1 case was misdiagnosed as hemolytic anemia and 1 case as hemoglobin disease. **Conclusion** Correctly mastering the key points of the diagnosis, strengthening the communication between the laboratorians and clinicians, paying attention to the red blood cells morphologic examination under microscope and high level diagnosis ability of blood cell morphology are the important means to reduce the misdiagnosis and missed diagnosis and improve the diagnostic accuracy rate.

**Key words:** hereditary spherocytosis; misdiagnosis analysis; diagnostic accuracy rate

遗传性球形红细胞增多症(HS)是一种遗传性溶血性疾病,在临床上并不罕见,但在临床实践中,其确诊率却不高,患者长期诊断不明或被误诊为其他疾病,回顾分析本院确诊的 4 例 HS 病例,4 例均被长期误诊,经历了不少曲折的过程才被确诊,现报道如下。

1 临床资料

**1.1 一般资料** 患者均为本院 2008 年 6 月至 2014 年 11 月确诊的 HS 患者,其中男 1 例,女 3 例,3 例女性患者中有 2 例为母女,确诊时最小年龄为 17 岁,最大年龄为 55 岁,4 例患者中 3 例是由骨髓检验人员在骨髓涂片中发现较多球形红细胞(RBC),进而完善 HS 相关检查而被确诊,另 1 例则是其母亲确诊后再对其完善 HS 相关检查而被确诊,诊断标准参照《血液病诊断及疗效标准(第 3 版)》<sup>[1]</sup>。

**1.2 误诊情况** 4 例患者均因“不同程度贫血、黄疸”长期就診于多家医院,均被长期误诊或诊断不明,其中病例 1 被误诊为“珠蛋白生成障碍性贫血(又称地中海贫血)”,病例 2 被误诊

为“地中海贫血、巨幼红细胞贫血”,病例 3 被误诊为“血红蛋白病、缺铁性贫血”,病例 4 被诊断为“溶血性贫血”,但原因不明。

2 结 果

**2.1 确诊时临床表现** 4 例患者均有不同程度贫血、黄疸及脾肿大,其中 1 例为巨脾,2 例患者有胆结石病史及手术史,均无肝大、淋巴结肿大及出血等症状。见表 1。

**2.2 确诊时各实验室检查结果** 4 例患者确诊时均完善了 HS 相关检查及其他溶血性贫血指标检查,其结果为:白细胞(WBC)及血小板(PLT)计数均正常,而 RBC 及血红蛋白(Hb)均不同程度降低,红细胞平均体积(MCV)正常或轻度增高,红细胞分布宽度(RDW)、网织 RBC、球形 RBC、红细胞渗透脆性试验(OF)、骨髓红细胞系统比例均明显升高,血清总胆红素、间接胆红素呈不同程度增高,而血清钾离子(K<sup>+</sup>)降低,其他溶血指标如葡萄糖 6 磷酸脱氢酶(G6PD)、Hb 电泳、抗人球蛋白试验、阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)及直接抗人球蛋白试验(Coombs 试验)等相关指标检查均正常,见下表 2~3。

表 1 4 例患者主要临床资料

编号	性别	年龄(岁)	贫血	黄疸	脾大	胆结石	肝大	淋巴结肿大	出血	双下肢水肿
病例 1	女	55	中度贫血貌	有	巨脾	有	无	无	无	无
病例 2	女	29	中度贫血貌	有	肋下 3 cm	有	无	无	无	无
病例 3	男	17	轻度贫血貌	有	肋下 5 cm	无	无	无	无	无
病例 4	女	26	轻度贫血貌	有	肋下 4 cm	无	无	无	无	无

作者简介:钟辉秀,女,主任检验技师,主要从事血液学检验工作。

表 2 4 例患者确诊时的血液分析结果

编号	WBC (×10 <sup>9</sup> /L)	RBC (×10 <sup>12</sup> /L)	Hb (g/L)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/L)	RDW-SD (%)	RDW-CV (%)	Ret (%)	Ret 绝对值 (×10 <sup>12</sup> /L)	球形 RBC (%)
病例 1	6.75	1.37	46	114.6	33.6	293.0	106.5	28.5	13.6	0.1859	58.0
病例 2	5.48	1.61	49	101.3	31.6	312.0	95.9	27.8	13.1	0.2985	55.0
病例 3	8.72	3.03	95	94.6	31.5	333.0	72.8	21.4	15.4	0.5138	68.0
病例 4	9.31	3.16	93	92.7	29.4	317.0	95.2	30.8	14.8	0.4667	62.0

表 3 4 例患者确诊时的其他检验结果

编号	TBIL (μmol/L)	IBIL (μmol/L)	K <sup>+</sup> (mmol/L)	骨髓红系 比例(%)	开始溶血 (g/L)	完全溶血 (g/L)	G6PD	Hb 电泳	Coombs 试验	血清铁 (ng/mL)	叶酸 (nmol/L)	维生素 B <sub>12</sub> (pmol/L)
病例 1	104.8	95.1	3.2	67.0	8.0	5.0	正常	正常	阴性	656.1	正常	正常
病例 2	62.0	56.7	2.9	59.5	7.5	4.5	正常	正常	阴性	530.4	4.2	正常
病例 3	107.9	95.1	3.1	64.5	6.5	4.0	正常	正常	阴性	660.0	正常	正常
病例 4	98.5	82.4	2.9	63.2	8.0	5.0	正常	正常	阴性	546.0	正常	正常

3 讨 论

HS 是一种 RBC 膜蛋白结构异常所致的遗传性溶血病,外周血网织 RBC 升高和出现较多小球形 RBC 是主要特点,诊断主要依据临床表现、阳性家族史及实验室检查进行,典型病例具有贫血、黄疸、脾肿大、阳性家簇史、外周血球形 RBC 增多、RBC 渗透脆性试验增加等,诊断应该不难,但临床上却有不少病例被误诊、漏诊,国内文献报道儿童误诊、漏诊率达 69.2%,有的甚至被长期漏诊、误诊<sup>[2]</sup>,本文 4 例患者均被长期误诊,原因可能为:(1)临床医生认识不够、临床经验不足是导致误诊的一个重要原因。该病遗传特性、分子基础、发病年龄及临床表现均有明显异质性,临床医生发现贫血、间接胆红素升高,未进一步做溶血性疾病相关检查,导致漏检、误诊<sup>[3]</sup>,本文 4 例患者中有 2 例是因临床医生没考虑到 HS,也未进行 HS 相关检查,从而导致误诊;(2)检验人员忽略外周血涂片显微镜检查及细胞识别能力不够是 HS 误诊的另一个重要原因。随着自动化血液分析仪的普及,检验人员过分依赖仪器,忽略显微镜检查,有的甚至根本不镜检,即使进行镜检,也只进行 WBC 分类计数和形态的观察,而忽略 RBC 形态的观察,且部分检验人员基本功欠缺,细胞形态识别能力差,导致不少有价值的病理细胞(包括球形 RBC)被漏检而误诊,本文 4 例患者中有 3 例均未进行显微镜检查,另 1 例进行了镜检,却未检查出球形 RBC;(3)部分单位检测能力和水平不高也是导致误诊的原因之一。本文中 2 例患者确诊前均在其他医院住院,并将标本外送至一些独立实验室进行了各溶血指标检查,但其 HS 相关指标均未能检测出异常结果,误导了临床的诊治;(4)部分病例不典型也易导致误诊。患者长期溶血,致叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 缺乏,影响 RBC 形态,或合并其他贫血性疾病,造成诊断困难<sup>[3]</sup>;(5)临床与检验的沟通交流不足也是误诊原因之一。临床医生在进行检查时未给检验人员提供必要的临床资料,怀疑 HS 时也没要求检验人员进行显微镜检查,从而导致球形 RBC 的漏检,检验人员发现了球形 RBC,也未与临床交流而导致有价值的诊断指标漏报。(6)未进行骨髓细胞形态学检查也是造成误诊的一个原因。本文中有 3 例是进行骨髓涂片检查时首先发现球形 RBC 而被确诊,而另 1 例入住本院 2 次均被误诊,2 次均未进行骨髓涂片分析。

相关文献显示如果用先进的激光技术筛查 HS,男性发病率为 1/150,女性为 1/800<sup>[4]</sup>。在新生儿严重黄疸患者中,约 1% 为 HS 引起,可见 HS 临床上发病率并不低,应引起广大医务人员的高度重视,提高 HS 的诊断水平,具体应注意以下几个方面:(1)提高对 HS 的认识。如遇有贫血、黄疸、脾大的患者,均应进一步行溶血相关检查,若明确为溶血性疾病,且抗人球蛋白阴性,则要进行 HS 的筛查,而不能只想到常见的地中海贫血和 G6PD 酶缺陷疾病的筛查;(2)重视外周血常规检查,并重视其 RBC 参数分析。相关文献报道,当 MCV<80 fL, MCHC>354 g/L, RDW>14% 诊断 HS 灵敏度为 63%,特异度为 100%<sup>[5]</sup>,综合分析血常规中各 RBC 参数,有利于进一步行 HS 相关检查提供线索;(3)应重视显微镜检查,并提高细胞形态识别能力。涂片显微镜检查是诊断 HS 最直接、经典的方法,检验人员应高度重视,凡 RBC 参数明显异常者、临床不明原因贫血者或临床高度疑为 HS 者等均必须进行显微镜下 RBC 形态检查,并不断提高细胞形态识别能力,提高异常细胞如球形 RBC 的检出率;(4)应加强临床与检验的沟通交流。临床医生疑诊时,应要求检验人员进行显微镜复检,并尽量提供主要的临床症状和体征,以利于检验人员有目的地进行分析和检查,本文病例 1 的确诊就要归功于临床医生告诉了笔者“重度贫血、巨脾”的症状和体征,引起了笔者的高度重视,特别留意了 RBC 形态,从而使患者被确诊。(5)应重视骨髓细胞形态学检查。临床上从事骨髓细胞形态学检查的人员均具有较强的细胞识别能力和较丰富的经验,能够主动发现一些有利于疾病诊断的线索,从而弥补外周血常规检验人员的不足,减少漏诊、误诊。本文 4 例中 3 例均是行骨髓检查时被抓住而确诊,另 1 例住院时未进行骨髓检查而误诊,因此临床医生应掌握骨髓细胞形态学检查的适应证,该进行骨髓细胞形态学检查者一定要进行,不能抱侥幸心理。(6)应重视家簇史的调查。阳性家簇史对本病的诊断较为重要<sup>[6]</sup>,半数以上患者有家簇史,要加强医患沟通,让患者能够提供可靠的病史、家簇史,并积极配合检查与治疗,这对疾病的及时准确诊断很有帮助,本文病例 2 就是其母亲被确诊后提供了阳性家簇史,然后再对其进行 HS 相关检查而被确诊;(7)要重视不典型患者的诊断。对于症状轻、阳性家簇史不明确、球形 RBC 比例(下转第 3585 页)

支持本观点<sup>[9]</sup>。无药敏检测指导的三联或者四联方案不但有效率低,而且可能进一步导致抗菌药物耐药的发生。

本研究临床分离的 Hp 菌株双重耐药率由低到高依次为:左氧氟沙星+甲硝唑耐药率(3.0%)、克拉霉素+甲硝唑(7.5%)和克拉霉素+左氧氟沙星(10.4%)。Maastricht-IV 共识推荐在克拉霉素高耐药(15%~20%)的地区,一线方案为铋剂四联疗法,二线方案为左氧氟沙星三联疗法。本地区临床分离的 Hp 菌株对克拉霉素耐药率为 41.8%,含克拉霉素双重耐药率为 18%,属于克拉霉素耐药高的地区,因此基于克拉霉素的标准三联方案不应为本地区的一线治疗方案。本地区 Hp 对左氧氟沙星耐药率低于克拉霉素和甲硝唑,尤其左氧氟沙星+甲硝唑双重耐药率也比较低。桂西地区的研究发现左氧氟沙星+甲硝唑双重耐药率仅 1.7%,也支持这一结果<sup>[10]</sup>。因此本地区可选择含左氧氟沙星的 Hp 根除治疗为一线方案。

前期研究表明 23S rRNA V 区基因点突变导致 Hp 对大环内酯类抗菌药物耐药,常见突变位点为 2142 和 2143<sup>[11]</sup>。本研究发现 A2143G 突变率为 77.8%,其他突变方式为 A2174G(5.6%)、A2187G(3.7%)、A2223G(7.3%)等,未见 2142 位点突变,提示青岛地区 23S rRNA 基因 A2143G 为克拉霉素耐药的主导因素。编码 DNA 螺旋酶亚单位 *gyrA* 基因的喹诺酮类耐药决定区(QRDR)基因突变可导致 Hp 对左氧氟沙星耐药,常见耐药位点为 86~88、91<sup>[12]</sup>。本研究发现 *gyrA* 基因突变最常见的突变方式为 N87K,与之前报道一致<sup>[13]</sup>。*rdxA* 基因突变引起的酶活性丧失是 Hp 对甲硝唑耐药的主要因素<sup>[14]</sup>。本研究发现耐甲硝唑 Hp 菌株的 *rdxA* 基因第 20、32 位点核苷酸插入 A 产生移码突变,突变率为 44.8%,为本地区 Hp 对甲硝唑耐药的主导因素。

综上所述,青岛地区 Hp 多重耐药率高,应根据药敏检测结果选择有效抗菌药物。左氧氟沙星可作为本地区根除治疗方案的一线用药,其临床疗效有待于进一步验证。

参考文献

[1] Qi D, Wang LL, Tian ZB, et al. Reduced genome size of *Helicobacter pylori* originating from East Asia[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(19): 5666-5671.

[2] Yoon KH, Park SW, Lee SW, et al. Clarithromycin-based standard tripletherapy can still be effective for *Helicobacter pylori* eradication in some parts of the Korea[J]. *J Korean Med Sci*, 2014, 29(9): 1240-1246.

[3] 梁晓萍, 杨焕丽, 张粉娟, 等. 咸阳地区上消化道疾病患者幽门螺

杆菌感染状况分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(16): 2191-2192.

[4] Glupczynski Y, Broutet N, Cantagrel A, et al. Comparison of the E test and agar dilution method for antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori* [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2002, 21(3): 549-552

[5] 刘文忠, 萧树东. 幽门螺杆菌新国际共识解读[J]. *胃肠病学*, 2012, 17(1): 1-4.

[6] 周晴接, 潘杰. 浙江地区幽门螺杆菌临床分离株的耐药性[J]. *世界华人消化杂志*, 2014, 22(23): 3552-3556.

[7] 林永辉, 杨行堂, 张丽, 等. Hp 临床分离株对 5 种抗生素的耐药性分析[J]. *同济大学学报: 医学版*, 2009, 30(5): 86-89.

[8] Malfertheiner P, Megraud F, O'morain CA, et al. Management of *helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence consensus report[J]. *Gut*, 2012, 61(5): 646-664.

[9] Park CS, Lee SM, Park CH, et al. Pretreatment antimicrobial Susceptibility-Guided Vs. Clarithromycin-Based triple therapy for *helicobacter pylori* eradication in a region with high rates of multiple drug resistance[J]. *American Journal of Gastroenterology*, 2014, 109(10): 1595-1602.

[10] 李晓华, 黄赞松, 黄衍强, 等. 桂西地区幽门螺杆菌多重耐药现状和治疗方案分析[J]. *重庆医学*, 2013, 42(14): 1578-1579.

[11] Barile KA, Silva AL, Xavier JN, et al. Characterization of 23S rRNA domain V mutations in gastric biopsy patients from the eastern Amazon[J]. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2010, 105(3): 314-317.

[12] Wang LH, Cheng H, Hu FL, et al. Distribution of *gyrA* mutations in fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* strains[J]. *World J Gast*, 2010, 16(18): 2272-2277.

[13] 王松松, 苏艳华, 战淑慧, 等. 青岛地区幽门螺杆菌对左氧氟沙星耐药性及 *gyrA* 基因突变分析[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2013, 22(5): 428-430.

[14] Han F, Liu S, Ho B, et al. Alterations in *rdxA* and *frxA* genes and their upstream regions in metronidazole-resistant *Helicobacter pylori* isolates[J]. *Res Microbiol*, 2007, 158(2): 38-44.

(收稿日期: 2015-08-16)



(上接第 3582 页)

小于 10%者,不可轻易否定 HS 的诊断,必要时进行 RBC 膜蛋白测定以确诊<sup>[7]</sup>; (8) 注意鉴别诊断。既要与可出现球形 RBC 的自身免疫性溶血性贫血鉴别,又要与地中海贫血、G6PD 酶缺陷等遗传性溶血性疾病鉴别。

随着科学技术的发展,一些先进的技术应用于 HS 的检测,其诊断率不断提高,但很多尚未普及,目前大多数医院仍然使用传统的检测方法,医务人员应正确掌握诊断要点、加强检验与临床的沟通交流、重视显微镜下红细胞形态检查及提高红细胞形态识别能力,使患者早期诊断,早期治疗,避免出现胆结石、再障危象等并发症,减少患者的经济负担和精神痛苦。

参考文献

[1] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版

社, 2007: 43-46.

[2] 徐龄, 李以贵. 成人遗传性球形红细胞增多症 2 例[J]. *海南医药*, 2013, 24(5): 758-759.

[3] 谭地清, 彭贤贵, 孔佩慈, 等. 遗传性球形红细胞增多症长期误诊原因分析[J]. *西部医学*, 2013, 25(2): 256-258.

[4] 王小钦, 林果为. 提高遗传性球形红细胞增多症的诊断水平[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2009, 32(6): 488-489.

[5] 何清, 薛军. 成人遗传性球形红细胞增多症临床分析[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(8): 603-605.

[6] 毕慧, 何勤, 王旭, 等. 遗传性球形红细胞增多症 15 例临床分析[J]. *临床血液学杂志*, 2010, 23(1): 41-43.

[7] 丘玉铃, 林发全. 遗传性球形红细胞增多症研究进展[J]. *广东医药*, 2010, 31(13): 1761-1762.

(收稿日期: 2015-08-13)