

· 论著 ·

儿童特发性肺含铁血黄素沉着症一例并文献复习

钱冰涛 曲文涵 王萌 刘芳 宋庆*
航天中心医院儿科(北京 100049)

【摘要】目的 本次回顾性报道1例特发性肺含铁血黄素沉着症，搜集其他文献临床资料归纳总结本病特点。方法 结合文献分析1例特发性肺含铁血黄素沉着症的临床表现、辅助检查、治疗效果及随访。结果 本患儿临床表现不典型，肺部病变较轻，经糖皮质激素治疗后症状缓解，仍需长期随访监测病情复发，及是否发展为全身性自身免疫病。结论 儿童特发性肺含铁血黄素沉着症临床表现不典型，容易出现误诊，遇到可疑病例应积极完善检查帮助诊断。激素治疗是本病的一线治疗方法。本病需长期随访，预防疾病复发进展，并评估是否继发免疫相关疾病。

【关键词】特发性肺含铁血黄素沉着症；儿童

【中图分类号】R563.7

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.3.002

A Case Report and Literature Review of Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis

QIAN Bing-tao, QU Wen-han, WANG Meng, LIU Fang, SONG Qing*.
Pediatric Department of Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China

Abstract: *Objective* We reported one case of idiopathic pulmonary hemosiderosis (IPH) to discussed the clinical features of IPH combined with other literatures. *Methods* Combined with literatures, the clinical manifestations, auxiliary examinations, treatment and follow-up of a case of IPH were analyzed. *Results* The manifestations of this case were atypical, pulmonary lesions were mild. The patient was relieved after treatment with GCs. However, long-term follow-up is still needed to evaluate whether IPH recurs and whether it develops into systemic autoimmune disease. *Conclusion* IPH in children is easy to be misdiagnosed because of its atypical manifestations, and relevant examinations should be actively performed to help diagnose of suspected cases.

Keywords: Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis; Children

特发性肺含铁血黄素沉着症(idiopathic pulmonary hemosiderosis, IPH)是一种罕见的、病因不明的肺泡毛细血管出血性疾病^[1]。以肺间质含铁血黄素沉着为主要特点。其临床表现多样且不特异，常以反复咳嗽、咯血、贫血为主要症状就诊，易被误诊、漏诊。特发性肺含铁血黄素沉着症为罕见病，多见于儿童，特征为反复发作的弥漫性肺泡出血(diffuse alveolar hemorrhage, DAH)。当DAH反复发作且找不到基础原因时称为IPH^[2]。在IPH患者中，肺泡反复出血最终可导致肺含铁血黄素沉着和纤维化。

1 临床资料

1.1 病例来源 北京航天中心医院儿科住院诊断为特发性肺含铁血黄素沉着症临床资料进行回顾性分析，本研究通过航天中心医院医学伦理委员会批准，临床病例资料均有监护人签署知情同意书。随访：通过来院门诊复查或电话随访。

1.2 临床资料 女性，14岁，主因“长吸气时胸痛2天”入院。无明显诱因出现长吸气时胸痛，胸闷，憋气，无咳嗽，无喘息，无发热，无呕吐、腹泻、腹痛，无头晕、头痛，未就治疗，患儿病情无好转。患儿自发病以来，乏力，精神可，饮食可，体重无明显下降，大便正常，小便正常。既往史、家族史、个人史无特殊。查体：贫血貌，双肺呼吸音清，未闻及湿啰音，心腹查体未见明显异常，神经系统查体阴性。

1.3 辅助检查 血常规：C反应蛋白:4.61mg/L;白细胞:5.22×10⁹/L;血红蛋白:77g/L;红细胞压积:28.3%;平均红细胞体积:61.0fL;平均血红蛋白含量:16.7pg;平均血红蛋白浓度:274.0g/L;血小板:402×10⁹/L。心肌损伤3项：均正常。生化全套：电解质、肝肾功能、心肌酶均正常。心脏超声：心内结构及血流未见明显异常。胸部CT:胸廓对称，气管居中。双肺可见散在小索条及小结节，结节较大者位于左肺下叶，约4mm。左肺下叶前内基底段少许气胸改变。双肺散在小

结节。左肺下叶少许气胸改变。纵隔气肿。见图1。

骨髓穿刺刺激活检术：骨髓细胞学检查：骨髓增生Ⅲ级。粒系占48.4%，各阶段细胞可见，比例大致正常。红系占36.8%，各阶段细胞可见，晚幼红比例增高。可见分裂相，核畸形。成熟红细胞呈多形性改变，可见棘形、梭形、长条形、泪滴形及红细胞裂片。骨髓细胞铁染色：含铁粒幼细胞阳性率:1%(正常值:15%~46%)含铁颗粒数：1个(正常值:17~76个)环核铁粒幼:0%。骨髓流式细胞术：每管收取65万余个细胞，淋巴细胞比例减低占11.41%，粒细胞占57.04%，红系比例增高占21.17%，未见明显异常表型细胞。骨髓穿刺病理诊断：骨髓长0.4cm，造血组织占髓腔比约30%~40%，三系均可见，比例大致正常，未见肿瘤性病变。免疫组化结果：CD34(-)，MPO(髓系+)，CD117(-)，CD61(巨核系+)，CD235a(红系+)，CD163(单核+)，Ki-67(>75%)，CD3(T细胞+)，CD20(B细胞+)，CD38(浆细胞+)。

纤维支气管镜记录：患儿局部麻醉下，行纤维支气管镜，结果：声门未见异常，气管黏膜光滑，软骨环清晰，隆突锐利。双肺各叶段支气管开口通畅，黏膜光滑，极少黏膜充血水肿，未见溃疡新生物。见图2。右肺中叶以及左肺舌叶行肺泡灌洗100mL，回收42mL。灌洗液真菌培养:白念珠菌;可疑白色念珠菌感染。肺泡灌洗液培养：生长甲链球菌(正常菌群);条件致病菌。肺泡灌洗液普通细菌涂片及染色:未发现细菌和真菌。抗酸杆菌涂片检查:未找到抗酸杆菌。

纤维支气管镜灌洗液含铁血黄素试验:阳性。痰含铁血黄素试验:阳性。尿含铁血黄素试验:阳性。见图3。

肺功能：(1)通气功能正常；(2)F-V曲线正常；(3)残气量增加；(4)弥散量减少；(5)MVV正常。

因贫血严重，为除外腹腔脏器出血，完善腹部超声：肝脏、胆囊、胰腺、脾脏未见明显异常。妇科超声：前位子宫大小形态正常，肌层回声均匀，宫腔线居中，内膜厚度1.5cm，

【第一作者】钱冰涛，女，副主任医师，主要研究方向：儿内科。Email: 18511696890@163.com

【通讯作者】宋庆，女，主任医师，主要研究方向：儿内科。Email: sq19700607@126.com

宫腔内未见明显异常回声。盆腔偏右侧可见囊性包块,大小约12.3cm×12.0cm,边界清,形态尚规则,内可见多发分隔,周边可见少许血流信号。子宫内膜增厚性改变。盆腔偏右侧多房囊性包块,考虑卵巢来源可能(囊腺瘤?)。请妇科专家会诊后,为了除外子宫内膜异位症、卵巢肿瘤等妇科疾病,完善糖类抗原CA-125、CA-199、人附睾蛋白均正常。查盆腔核磁:左附件区可见多发囊状异常信号,T₁WI呈低信号,DWI低信号,ADC高信号,T₂WI呈高信号,边界清,可见多发纤维分隔,大小约为11.0cm×11.1cm×8.5cm,右侧附件区未见异常信号。盆腔未见肿大淋巴结;可见积液。盆腔左侧占位,附件来源可能大,囊腺瘤?子宫内膜生理性增厚。盆腔积液。

1.4 诊断及治疗 经专家讨论拟诊断为特发性肺含铁血黄素沉着症(合并中度贫血,缺铁性贫血),左侧卵巢囊肿,肺内结节、气胸、纵隔气肿。诊断性治疗:泼尼松片60mg,1次/日,监测血压、补钙,并予蛋白琥珀酸铁口服溶液补铁对症治疗,用药后患

儿胸痛、憋气症状好转。贫血好转后妇科行手术切除卵巢囊肿,病理回报良性。

1.5 随访 因本患儿肺部病变较轻,家长担心激素副作用,故出院后泼尼松片1月内逐渐减停。复查肺部CT气胸及纵隔气肿消失,仍有双肺结节。复查尿、痰含铁血黄素试验:阴性。复查血常规血红蛋白逐渐上升至100g/L。患儿于2022年7月底于航天中心医院妇科住院行卵巢肿物切除术,术中肿物无出血,术后病理回报为黏液性囊腺瘤。2022年10月患儿无明显诱因出现憋气,无胸痛、咳嗽等症状,化验CRP升高、尿含铁血黄素定型试验弱阳性,考虑上呼吸道感染,予阿奇霉素抗感染治疗,症状好转后复查尿含铁血黄素定性试验弱阳性,患儿随后于北京儿童医院进一步完善相关检查,肺部影像学无明显异常,仍有轻度贫血,呈小细胞低色素性贫血,血清铁低于正常,考虑患者未出现明显肺部症状及相关影像学改变,继续补铁治疗。随访至2023年1月,患儿铁剂治疗效果不佳,仍存在轻度贫血患者未出现胸痛、憋气症状。

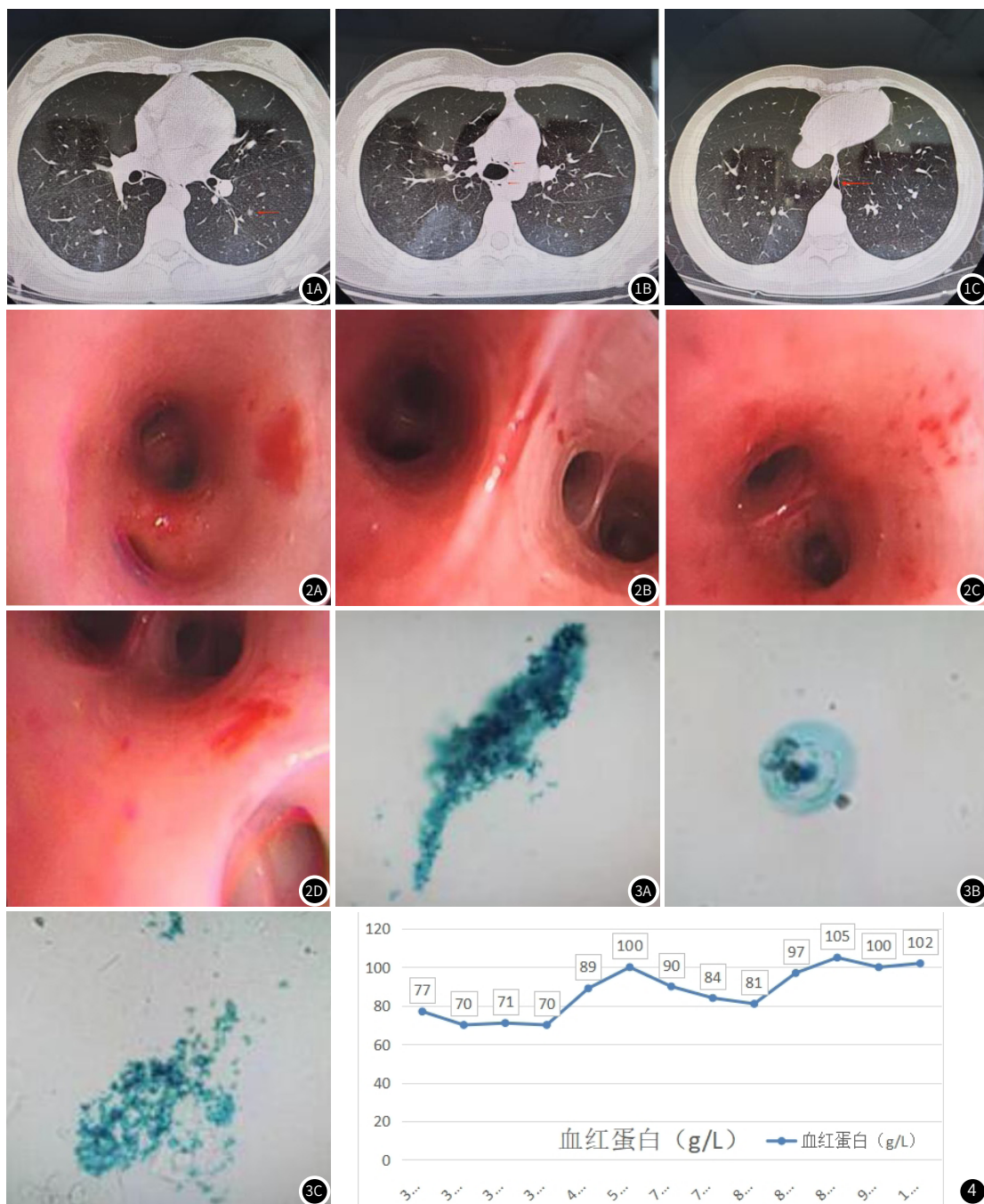


图1A 较大肺结节。图1B 纵隔气肿。图1C 少许气胸改变。图2A-图2D 纤维支气管镜检查。图3A-图3C 肺含铁血黄素细胞检查。图4 血红蛋白变化趋势。

2 讨论

特发性肺含铁血黄素沉着症在1864年由Rudolph Virchow首次报道,是临床中较为少见的一个疾病,大部分患者为儿童,是中国儿童弥漫性肺间质性疾病的主要病因,当临床表现不典型时,极易漏诊或误诊。目前尚无关于IPH确切的发病率调查研究,儿童发病率大约在每年每百万人0.24~1.23例间。任何年龄段均可发生IPH,但大约80%的病例均为儿童,且通常在10岁前出现。IPH成人患者大多在20~40岁被发现,但任何年龄均可发生^[3]。

关于IPH的发病机制有诸多假说,包括遗传、环境、过敏以及自身免疫性疾病等。遗传因素在IPH的发生中起了一定的作用,既往有患者家庭成员患IPH的报道,唐氏综合征也可能是IPH的危险因素。环境因素可能导致了某些有遗传易感性的个体发生为IPH。暴露于室内霉菌(尤其是黑葡萄穗霉)可能是IPH的潜在危险因素。一些IPH患者对牛奶蛋白过敏(Hei-ner综合征),给予免牛乳蛋白饮食后可显著改善症状^[1]。自身免疫机制是假说中被广泛接受的一种,有学者提议将特发性肺含铁血黄素沉着症更名为免疫介导的肺含铁血黄素沉着症(immune-mediated pulmonary hemosiderosis, ImPH)。一些研究结果有力地指出了IPH的自身免疫发病机制。一些IPH患者在最初诊断或后续随访中发现存在自身抗体,也有报道称一些IPH患者后续会发展为系统性自身免疫疾病。使用抗炎药物及免疫制剂能够带来有效的临床反应。唐氏综合征为IPH以及自身免疫疾病的共同危险因素。IPH常与一种自身免疫性疾病-乳糜泻相关,即Lane-Hamilton综合征,一些患者在无谷蛋白饮食后症状缓解。肺移植后IPH仍会复发。以上发现都为免疫假说提供了有力证据。然而肺活检缺乏血管炎及免疫复合物沉积的表现^[4],早期有研究通过透射电子显微镜检查IPH患者肺活检,尽管发现了毛细血管及基底膜损伤,且儿童损伤较成人更为严重,但未发现电子致密物沉积^[5]。近期也有研究认为,IPH发病与被迟发型超敏反应激活的淋巴细胞相关,吸入抗原如谷蛋白抗原及其他未知抗原后,淋巴细胞激活,进一步激活嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、肥大细胞及巨噬细胞,释放组胺、嗜酸粒细胞阳离子蛋白、血管内皮生长因子等生物活性分子^[6]。

IPH患者典型的临床表现包括咯血(咯血量差异显著)、胸部放射影像学异常和缺铁性贫血。然而,很少有患者出现典型表现,患者可能表现为其他呼吸道症状,如干咳、胸痛或呼吸短促,乏力、发热也十分常见^[4]。个别患儿临床上仅有贫血症状或黄疸、皮疹、发绀、喘息等。一多中心研究回顾性研究54例诊断为IPH的患者,仅不到24例(47.1%)患者表现为贫血、咯血、肺部浸润的三联征,41例患者曾被误诊,最常见的为缺铁性贫血、肺炎^[9]。一篇文章回顾性报道27例IPH患儿,仅13例患者存在咯血表现,其中23例患儿在确诊IPH前存在不同程度的误诊,常见疾病为肺炎、贫血、自身免疫性疾病等^[7]。Koker等报道了5例仅以缺铁性贫血作为首发表现,而缺乏呼吸道症状的IPH病例,他们在诊断为缺铁性贫血后经铁剂治疗疗效不佳,胸部影像学可见异常表现,支气管肺泡灌洗液、胃液中可找到含铁血黄素巨噬细胞^[10]。当患者反复出现不能解释的缺铁性贫血、铁剂治疗无效,或胸片见云絮状影或弥漫性点状影,以肺炎不能完全解释时应警惕IPH可能性,完善肺含铁血黄素细胞检查以帮助诊断^[1]。

IPH的胸部影像学变化缺乏特异性,主要取决于疾病的活动程度及严重程度。最常见的CT表现为双侧肺泡浑浊,包括毛玻璃样改变,有90%的患者出现,约40%的患者出现间质浑浊。也可见胸内淋巴结改变及小叶间隔增厚。肺囊肿、肺气肿也在一些患者中被发现,其形成原因可能与末端细支气管中铁蛋白及含铁血黄素沉积导致闭塞性毛细支气管炎相关^[8]。治疗上,糖皮质激素为本病急性发作期的一线治疗药物,待症状完全缓解后逐渐减量至最低维持量,必要时可联合应用免疫抑制剂如硫唑嘌呤预防疾病的急性加重^[1]。如存在急性肺泡大出血,可采用大剂量糖皮质激素冲击治疗。也有使用利妥昔单抗和环磷酰胺治疗难治性病例的报道。近期一些实验性治疗方法也被用来尝试治疗儿童IPH患者,如间充质干细胞(MSC)移植,支气管动脉栓塞、脂质体治疗^[7]。通过患者控制疾

病的急性发作,减少复发可明显改善疾病的预后,有报道称使用长期低剂量使用糖皮质激素可预防IPH的急性加重,延长患者生存期^[9]。近期一篇综述报道,儿童IPH患者的总体生存率为92.6%,略高于成人患者(82%),其原因可能与儿童患者普遍使用免疫抑制治疗相关。LHS患者相比于非LHS患者有更低的复发风险及更高的生存率^[7]。IPH患者死亡常因肺出血或呼吸衰竭导致^[8,10]。IPH长期未控制可能导致肺纤维化。一项纳入54例IPH患者的多中心研究结果表明,最初疾病发作时存在缺氧可能是疾病复发的独立危险因素,ANA阳性的患者预后较差^[12]。也有研究发现自身抗体阳性的患者预后欠佳^[8,11]。此外,多个研究表明IPH患者随访期间可能新出现自身抗体或出现自身免疫疾病相关症状。一篇研究随访的25例IPH患者中6例在随访期间出现了额外的自身抗体^[12]。而另一篇研究报告25例IPH患者,患儿在最初就诊误诊时间长达1年的共有23例(60%),肾上腺皮质激素治疗可有效改善临床症状。部分患儿多年以后可发生类风湿性关节炎^[13]。

3 结论

儿童特发性肺含铁血黄素沉着症临床表现不典型,容易出现误诊,临床遇见可疑病例应积极行相关检查帮助诊断。糖皮质激素治疗是本病的一线治疗方法,本病预后差,需长期随访,减缓肺部病情,预防疾病急性发作及防止肺部纤维化,提高患者生存质量。归纳文献发现部分患儿病程中存在自身免疫抗体异常,随访中可出现风湿免疫相关疾病,更需严密监测病情。本患儿表现为长吸气时胸痛,有呼吸困难症状,考虑为纵隔气肿、气胸引起,咳嗽症状不明显,无咯血,临床表现不典型,肺部病变较轻,胸部影像学渗出不明显,仅有散在的小索条及结节改变及纵隔气肿,但有中度缺铁性贫血,应用糖皮质激素治疗后症状缓解,仍需长期随访评估,监测疾病进程,预防复发、进展,并监测是否继发其他免疫相关疾病。

参考文献

- [1] 诸福棠实用儿科学(第8版)[J]. 中国医刊, 2015.
- [2] Yao TC, Hung IJ, Wong KS, et al. Idiopathic pulmonary haemosiderosis: an Oriental experience[J]. Journal of Paediatrics and Child Health, 2003, 39(1): 27-30.
- [3] Lara A R, Schwarz M I. Diffuse alveolar hemorrhage[J]. Chest, 2010, 137(5): 1164-1171.
- [4] Saha Biplab K. Is it time to call idiopathic pulmonary hemosiderosis by the correct name? Immune-mediated pulmonary hemosiderosis[J]. The American Journal of the Medical Sciences, 2021, 361(6): 809-811.
- [5] Corrin B, Jagusch M, Dewar A, et al. Fine structural changes in idiopathic pulmonary haemosiderosis[J]. The Journal of Pathology, 1987, 153(3): 249-256.
- [6] Saha Biplab K, Aiman Alexis, Chong Woon Hean, et al. Updates in idiopathic pulmonary hemosiderosis in 2022: a state of the art review[J]. Pediatric Pulmonology, 2023, 58(2): 382-391.
- [7] 刘满菊, 李园园. 27例儿童特发性肺含铁血黄素沉着症临床分析[J]. 临床研究, 2021, 29(4): 15-17.
- [8] Koker SA, Gözmen S, Oymak Y, et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis mimicking iron deficiency anemia: a delayed diagnosis?[J]. Hematology Reports, 2017, 9(2): 7048.
- [9] Kiper N, Göçmen A, Özçelik U, et al. Long-term clinical course of patients with idiopathic pulmonary hemosiderosis (1979-1994): prolonged survival with low-dose corticosteroid therapy[J]. Pediatric Pulmonology, 1999, 27(3): 180-184.
- [10] Hizal Mina, Eryilmaz Polat Sanem, Ramasli Gursay Tugba, et al. Risk Factors for Recurrent Pulmonary Exacerbation in Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis[J]. Pediatric Pulmonology, 2021, 56(5): 1060-1068.
- [11] Le Clainche L, Le Bourgeois M, Fauroux B, et al. Long-term outcome of idiopathic pulmonary hemosiderosis in children[J]. Medicine, 2000, 79(5): 318-326.
- [12] Taytard J, Nathan N, de Blic J, et al. New insights into pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis: the French respirare(R) cohort[J]. Orphanet J Rare Dis, 2013, 8: 161.
- [13] 耿俊云, 曹玲, 黄荣妍, 等. 儿童特发性肺含铁血黄素沉着症25例[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(22): 1723-1725.

(收稿日期: 2023-02-14)

(校对编辑: 江丽华)