

以全血细胞减少及顽固性低钠血症为表现的席汉综合征一例

雷荟融 刘尚勤

【关键词】 全血细胞减少； 席汉综合征； 低钠血症

患者,女,52岁,因“心慌、乏力半个月”于2017年8月22日入院。患者入院前半个月无明显诱因出现心慌、乏力,伴发热,体温最高达38℃,无咳嗽、咳痰等症状,于当地医院就诊,予以抗生素治疗(具体不详)后体温恢复正常,仍有心慌、乏力,为求进一步治疗遂来我院就诊。起病以来,患者精神、食欲、睡眠欠佳,饮食尚可,大小便正常,体力、体重无明显下降。既往史:患者1988年有产后大出血史,35岁出现闭经,后逐渐出现毛发稀疏。体格检查示:T 36.4℃,P 88次/分,R 16次/分,Bp 104/65 mmHg。贫血貌,皮肤黏膜未见出血及黄染,胸骨无叩痛,浅表淋巴结无肿大,心肺听诊无明显异常,肝脾未触及肿大。辅助检查:血常规:RBC计数 $2.6 \times 10^{12}/L$ (括号内为正常参考值范围,以下相同, $3.8 \sim 5.1 \times 10^{12}/L$),血红蛋白82.7 g/L($115.0 \sim 150.0$ g/L),红细胞压积23.9% ($35.0\% \sim 45.0\%$),WBC计数 $2.25 \times 10^9/L$ ($3.50 \sim 9.50 \times 10^9/L$),PLT计数 $113 \times 10^9/L$ ($125 \sim 350 \times 10^9/L$)。尿常规:尿比重1.008($1.003 \sim 1.030$)。电解质:钠116.4 mmol/L($137.0 \sim 145.0$ mmol/L),钾4.4 mmol/L($3.5 \sim 5.1$ mmol/L),氯84.9 mmol/L($98.0 \sim 107.0$ mmol/L),钙2.26 mmol/L($2.10 \sim 2.55$ mmol/L),粪便潜血试验、凝血功能、肝肾功能、心肌酶、血糖、血脂、自身抗体检查结果等未见明显异常。其他检查结果:网织红细胞百分比5.37% ($0.80\% \sim 2.00\%$),铁蛋白、血清铁、总铁结合力、转铁蛋白基本正常、叶酸、维生素B₁₂正常;直接抗人球蛋白试验阴性;骨髓穿刺细胞学结果提示骨髓三系增生伴增生性贫血,巨核细胞减少。入院后予患者补充铁、叶酸、维生素B₁₂等治疗,RBC计数波动在 $1.92 \sim 2.82 \times 10^9/L$,Hb波动在66.4~78.7 g/L,PLT计数波动在 $64 \sim 74 \times 10^9/L$ 。入院当天予患者静脉补充浓氯化钠15 g,复查血钠升至124.9 mmol/L后每日静脉补充浓氯化钠8 g,3天后复查血钠降至115.5 mmol/L,遂每日补充浓氯化钠15~30 g,复查血钠仍为122 mmol/L,补钠效果欠佳。进一步完善检查:尿电解质(24 h尿):尿钾40.9 mmol/d($51.0 \sim 102.0$ mmol/d),尿钠489.2 mmol/d($130.0 \sim 220.0$ mmol/d),尿氯553.8 mmol/d($170.0 \sim 210.0$ mmol/d),24 h尿量2 500 ml。结合患者病史,完善激素相关检查:醛固酮(卧位):310.2 pg/ml($30 \sim 160$ pg/ml),皮质醇(8:00 am)0.87 μg/dl($8.70 \sim 22.40$ μg/dl),促肾上腺皮质激素(8:00 am)18.29 pg/ml($6.00 \sim 40.00$ pg/ml),游离三碘甲状腺原氨酸1.86 pmol/L($3.21 \sim 6.50$ pmol/L),游离甲状腺素

2.74 pmol/L($10.20 \sim 21.88$ pmol/L),促甲状腺激素2.32 μIU/ml($0.30 \sim 4.60$ μIU/ml),甲状腺自身抗体阴性;雌二醇0.1 pg/ml($25.0 \sim 103.0$ pg/ml),睾酮0.1 nmol/L($0.14 \sim 3.40$ nmol/L),促黄体生成素4.4 IU/L($2.0 \sim 30.0$ IU/L),促卵泡生成素3.5 IU/L($5.0 \sim 21.0$ IU/L),泌乳素0.1 μg/ml($2.0 \sim 25.0$ μg/ml)。甲状腺超声及肾上腺MRI检查结果均正常;垂体MRI检查结果提示空泡蝶鞍,垂体缩小。诊断为:席汉综合征,全血细胞减少,低钠血症。于2017年8月31日予以患者甲泼尼龙片4 mg口服,每日1次,左甲状腺素片12.5 μg口服,每日1次,重组人促红细胞生成素10 000 IU皮下注射,隔日1次。继续补充氯化钠每日15 g,2日后患者血钠正常,停止补钠。2017年9月8日复查血常规:RBC计数 $2.43 \times 10^{12}/L$,Hb 79.4 g/L,WBC计数 $8.18 \times 10^9/L$,PLT计数 $103 \times 10^9/L$,血钠正常。患者症状好转出院,院外继续口服激素治疗(甲泼尼龙片每日早上4 mg,下午2 mg,每日1次;左甲状腺素片25 μg,每日1次),1个月后门诊复查血常规:RBC计数 $2.74 \times 10^{12}/L$,血红蛋白99.0 g/L,WBC计数 $4.92 \times 10^9/L$,PLT计数 $137 \times 10^9/L$,血钠正常。1年后复查血常规、血钠均正常。

讨 论

席汉综合征是指产后大出血所致的垂体缺血坏死,是除垂体瘤及其治疗外引起腺垂体功能减退的又一大病因。发病机制主要为产后大出血、低血压及垂体血管痉挛导致垂体缺血坏死,垂体门脉系统侧枝循环不充分、蝶鞍狭小、妊娠期间垂体增大、弥散性血管内凝血等也与疾病的发生有关,垂体坏死后继发的自身免疫反应可能与疾病的缓慢进展有关^[1]。其临床表现复杂多样,除产后无泌乳、继发性闭经等典型表现外,少数情况下可出现急性循环衰竭,严重低钠血症、低血糖或精神疾病^[2]。对于存在产后大出血病史的患者,同时测定垂体及靶腺的激素水平大多可明确腺垂体功能减退的诊断,仅部分情况下需行垂体激发试验。垂体MRI有助于最终确诊席汉综合征,初期组织坏死表现为长T1、长T2信号、增强无强化,晚期垂体前叶结构缩小或消失。

席汉综合征患者可出现血液系统表现,其中贫血发生率最高,为30%~87.2%之间,20%的患者出现WBC计数减少,9.2%的患者出现PLT计数减少^[3,4]。全血细胞减少较为罕见,目前仅有少量病例报道,其中包括9例患者,血细胞减少均为轻中度,贫血为正细胞正色素性,网织红细胞下降(除1例不详),骨髓穿刺细胞学检查结果示增生低下(除2例不详)^[4,5]。

席汉综合征引起全血细胞减少的机制尚未明确,多数患者骨髓增生低下提示可能主要与血细胞生成受到抑制有关。甲

状腺激素和糖皮质激素对 RBC 生成具有直接或间接效应。最初研究发现甲状腺激素通过增加非 RBC 产生促红细胞生成素 (EPO) 促进 RBC 生成^[6]。Grymula 等^[7]首次证实造血干/祖细胞可表达甲状腺激素受体,同时发现三碘甲腺原氨酸(T_3)浓度的升高和降低均会抑制红系爆裂型集落形成单位(BFU-E)的生长,非生理浓度的 T_3 还可诱导细胞凋亡,伴随抗凋亡基因 Bcl-2 和 Bcl-xL 下调,促凋亡基因 Bax 表达升高。Kawa 等^[8]进一步在甲减患者外周血 CD34 阳性细胞的培养中观察到 BFU-E 生长受到抑制,然而甲状腺功能亢进症患者 BFU-E 克隆潜能增加,可能与甲状腺激素促进 EPO 生成等其他体内调节机制有关。Flygare 等^[9]发现糖皮质激素也可刺激早期红系祖细胞的自我更新,并增加终分化红系细胞的产生。Zfp3612 是一种 RNA 结合蛋白,在 BFU-E 向红系分化的过程中通常表达下调,Zhang 等^[10]研究显示所有可刺激 BFU-E 自我更新的糖皮质激素受体激动剂均可维持 Zfp3612 表达,而敲除 Zfp3612 阻断了糖皮质激素诱导的 BFU-E 自我更新,可见 Zfp3612 可能是糖皮质激素诱导 BFU-E 自我更新的关键分子。Falchi 等^[11]研究显示 CD169 阳性巨噬细胞与原红细胞形成“红系造血岛”,建立相互作用,通过加速从 G_1 到 $S/G_2/M$ 的转变,缩短细胞周期的总长度而有利于红系增殖。地塞米松除了可直接促进 RBC 增殖外,还通过激活巨噬细胞相互作用所需整合素 fak 的表达及其上游元件的表达,刺激巨噬细胞的成熟和细胞分裂支持活性,间接刺激红系扩增^[11]。垂体及其靶腺激素对 WBC 和 PLT 生成的效应目前尚未明确。Ijaz 等^[12]认为甲状腺激素可能通过调节骨髓基质蛋白,如纤维连接蛋白增加巨核细胞数量,纤连蛋白可通过与整合素 $\alpha 4 \beta 1$ 相互作用影响巨核细胞成熟和 PLT 的生成。

虽然患者可出现多种靶激素水平的下降,但仅使用甲状腺激素和糖皮质激素替代治疗可达临床治愈的效果。上述 9 例患者均存在甲状腺轴、肾上腺轴及性腺轴受累,其中 7 例患者仅接受了甲状腺激素和糖皮质激素替代治疗,2 例同时接受了性激素替代治疗,20 天~4 个月内血象和骨髓象均恢复正常。

低钠血症是席汉综合征最常见的电解质紊乱症状之一,发生于 33%~69% 的患者^[2]。多种机制参与引起低钠血症。除直接作用外,糖皮质激素缺乏和甲状腺功能减退均可通过增强抗利尿激素的生成或释放间接引起低钠血症^[13-14]。其中糖皮质激素缺乏发挥主要作用,通常甲状腺激素水平低下不太可能导致低钠血症,除非严重甲状腺功能减退(促甲状腺激素 > 50 000 μ U/ml 或出现黏液水肿)^[15]。

本例患者席汉综合征诊断明确,血液系统表现为全血细胞减少,同时伴有低钠血症,激素替代治疗后电解质紊乱症状迅

速纠正,血常规逐渐恢复正常。全血细胞减少病因复杂,病种繁多,除常见造血系统疾病外,多种非造血系统疾病也可引起,席汉综合征可能是其罕见病因之一。对于临床上不明原因全血细胞减少患者,尤其伴难治性低钠血症时,要考虑到这类疾病可能。席汉综合征导致全血细胞减少的机制尚未明确,提高对这类疾病的关注可以提高诊断率,有助于该病的进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Dirir H, Karaca Z, Tanriverdi F, et al. Sheehan's syndrome: new insights into an old disease [J]. *Endocrine*, 2016, 51(1): 22-31.
- [2] Shivaprasad C. Sheehan's syndrome: Newer advances [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2011, 15 Suppl 3: S203-S207.
- [3] Laway BA, Mir SA, Bashir MI, et al. Prevalence of hematological abnormalities in patients with Sheehan's syndrome: response to replacement of glucocorticoids and thyroxine [J]. *Pituitary*, 2011, 14(1): 39-43.
- [4] Fatma M, Mouna E, Nabila R, et al. Sheehan's syndrome with pancytopenia: a case report and review of the literature [J]. *J Med Case Rep*, 2011, 5: 490.
- [5] Mustafa VD, Selçuk Y, Tuba ÖD, et al. A rare cause of pancytopenia: Sheehan's syndrome [J]. *Medical Journal of Dr. D. Y. Patil University*, 2015, 8(2): 265-266.
- [6] Fandrey J, Pagel H, Frede S, et al. Thyroid hormones enhance hypoxia-induced erythropoietin production in vitro [J]. *Exp Hematol*, 1994, 22(3): 272-277.
- [7] Grymula K, Paczkowska E, Dziedzic V, et al. The influence of 3,3', 5-triiodo-L-thyronine on human haematopoiesis [J]. *Cell Prolif*, 2007, 40(3): 302-315.
- [8] Kawa MP, Grymula K, Paczkowska E, et al. Clinical relevance of thyroid dysfunction in human haematopoiesis: biochemical and molecular studies [J]. *Eur J Endocrinol*, 2010, 162(2): 295-305.
- [9] Flygare J, Rayon EV, Shin C, et al. HIF1 α synergizes with glucocorticoids to promote BFU-E progenitor self-renewal [J]. *Blood*, 2011, 117(12): 3435-3444.
- [10] Zhang L, Prak L, Rayon-Estrada V, et al. ZFP3612 is required for self-renewal of early burst-forming unit erythroid progenitors [J]. *Nature*, 2013, 499(7456): 92-96.
- [11] Falchi M, Varricchio L, Martelli F, et al. Dexamethasone targeted directly to macrophages induces macrophage niches that promote erythroid expansion [J]. *Haematologica*, 2015, 100(2): 178-187.
- [12] Ijaz SH, Jamal SM, Qayyum R. Relationship Between Thyroid Hormone Levels and Mean Platelet Count and Volume: Quantitative Assessment [J]. *Cureus*, 2018, 10(10): e3421.
- [13] Lee MH, Calder GL, MacIsaac RJ, et al. Hyponatraemia and hypopituitarism: an easily missed entity [J]. *Med J Aust*, 2017, 207(7): 282-283.
- [14] Liamis G, Filippatos TD, Lontos A, et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Hypothyroidism-associated hyponatremia: mechanisms, implications and treatment [J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 176(1): R15-R20.
- [15] Pantalone KM, Hatipoglu BA. Hyponatremia and the Thyroid: Causality or Association? [J]. *J Clin Med*, 2015, 4(1): 32-36.

(收稿日期: 2019-03-27)

(本文编辑: 余晓曼)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于“黏”、“粘”的用法

黏: 黏是指像糨糊或胶水等具有能使一个物体附在另一个物体上的性质, 常作名词性词素。如黏土, 黏性(黏性土), 黏米, 黏膜, 黏液, 黏稠, 黏度(动力或运动黏度), 黏滞, 黏着(黏着力, 黏着系数), 发黏, 黏附, 黏合(黏合剂), 黏结(黏结力), 黏糊。

粘: 粘是用黏的东西附在物体上或用黏的东西使物体连接起来, 常作动词性词素。如粘连, 粘贴, 粘在一起, 不粘锅。