



河北医科大学第三医院  
The Third Hospital of hebei Medical University

# 原发性血色病病例分享

---

河北医科大学第三医院

赵素贤

# 血色病

## *Hemochromatosis*

肝脏、胰腺、心脏等器官大量铁沉积，导致功能损伤、结构破坏的疾病

### 原发性血色病（IHC）

- 常染色体隐性遗传性疾病
- 铁代谢相关基因突变
- 多器官铁沉积
- 分为血色病基因相关和非血色病基因相关

### 继发性血色病

- 铁过载性贫血
- 静脉补铁过多
- 慢性肝病
- 先天性铜蓝蛋白缺乏症
- 先天性转铁蛋白缺乏症

原发性血色病在我国少见

# 原发性血色病

---

- 全球流行率（18~70岁）为1.5~3/1000
- 主要分布于北欧地区，北欧人或凯尔特人，流行率1/250~1/220
- 80%~85%基因突变为C282Y
- 男性患病率约为女性3倍，男性多见于40~60岁，女性50岁以上
- 青少年型血色病，多于30岁前发病

# 原发性血色病分型

## *Hereditary Hemochromatosis, HH*

---

- 1 型:** HFE基因突变, 常见突变: C282Y, 多见于欧美及高加索人  
少见突变: H63D、S65C
- 2 型:** **2A** HJV基因突变  
**2B** HAMP基因突变
- 3 型:** TFR2基因突变
- 4 型:** **4A** SLC40A1基因突变  
**4B** 临床表现与基因1型相似
- 5 型:** FTH1突变, 日本人群常见

# 主诉-现病史-既往史-体格检查-辅助检查

---

- 患者郑XX，男，60岁，退休
- 主诉：肝功能异常2月半，腹胀1周
- 入院日期：2017.11.7

## 主诉-**现病史**-既往史-体格检查-辅助检查

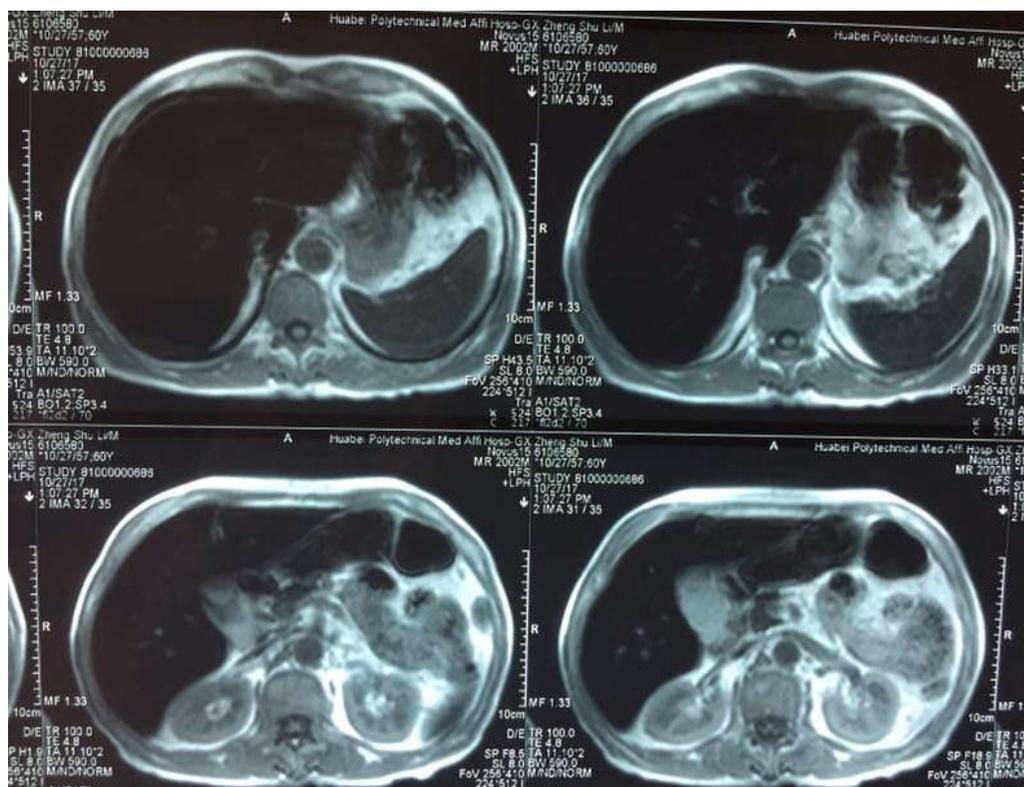
---

- 2月半前因行“结肠息肉”手术前检查发现肝功能异常，具体不详
- HBsAg阴性，肝胆超声示脂肪肝
- 无特殊不适，给予保肝治疗后未见好转
- 1周前出现腹胀，以上腹为主

# 主诉-**现病史**-既往史-体格检查-辅助检查

- 肝胆CT：肝脏密度增高，胆囊增大
- 肝胆核磁：肝实质信号普遍减低，T1 T2均呈低信号，胰腺信号减低，脾脏信号略减低，胆囊增大

## MRI检查



## 主诉-现病史-既往史-体格检查-辅助检查

---

- 2型糖尿病5个月；结肠息肉切除术后2月半
- 升主动脉瘤2月半
- 无“结核、伤寒、疟疾”等传染病史
- 无输血史，否认药物及其他过敏史，无特殊用药及环境毒物接触史
- 饮酒史40年，平均每日3两白酒，已戒2年
- 家族中无同类疾病患者

## 主诉-现病史-既往史-**体格检查**-辅助检查

---

- T 36.2°C P 72次/分 R 19次/分 Bp 119/85 mmHg
- **慢性肝病面容**，未见肝掌，无蜘蛛痣，皮肤巩膜无黄染
- 心肺查体未见异常
- 腹平坦，未见胃肠型及蠕动波，无腹壁静脉曲张，触软，无压痛、反跳痛及肌紧张，**肝肋下3cm可及，质中等，无触痛**，脾肋下未触及，无移动性浊音，莫非氏征阴性
- **四肢活动自如**，双下肢无水肿

## 病例特点

- 60岁男性，肝功能异常，肝大
- HBsAg阴性
- 饮酒史，超声示脂肪肝
- CT：肝脏密度增高
- MRI：肝脏密度减低



**提示哪类肝病？进一步检查？**

# 肝脏体积增大鉴别诊断

---

- 肝炎 脂肪肝
- 酒精性肝病：（脂肪肝、酒精性[肝炎](#)、[肝硬化](#)）
- 肝脏淤血：严重充血性心力衰竭 肝紫癜病 布加综合征
- 铁代谢障碍性疾病
- 肝脏浸润性病变：如肝淀粉样变性、骨髓纤维化
- 慢性髓性白血病
- 原发性及转移性肿瘤，如淋巴瘤

# 影像学鉴别诊断

<b>糖原沉积症</b>	<b>CT提示肝密度增高，合并脂肪肝时，密度可增高或减低，但脾脏信号正常；晚期，CT、MR均提示肝大</b>
<b>肝淀粉样变</b>	<b>弥漫性低密度区，增强扫描无明显强化，MRI表现为T2WI上肝内可见略高信号影</b>
<b>胺碘酮肝</b>	<b>胺碘酮的代谢产物脱乙基胺碘酮与肝脏亲和力大，长期摄入可使肝脏密度均匀性增高，但MR表现变化不大</b>
<b>肝豆状核变性</b>	<b>青少年多见，CT提示肝硬化、豆状核对称性密度减低；而MR表现为脂肪肝及肝硬化，可见再生结节等</b>
<b>血色病</b>	<b>继发性以肝、脾、胰及心肌、骨髓信号减低为主要表现，但原发性脾脏信号正常</b>

# 问题

- 诊断?
- 进一步检查?



# 主诉-现病史-既往史-入院情况-体格检查-辅助检查

---

## 入院后检查

- 血常规、血凝大致正常
- 肝脏生化：  
**ALT 579U/L**                      **AST 295U/L**  
**TB 24.29 $\mu$ mol/L**    **DB 9.88 $\mu$ mol/L**  
**ALP 145U/L**                      **GGT 308U/L**  
**GLU 9.93mmol/L**
- HBsAg、HCV-Ab、HAV-Ab、HEV-Ab，均阴性
- 自身抗体及免疫八项：均为正常
- 铜蓝蛋白：正常

# 主诉-现病史-既往史-入院情况-体格检查-**辅助检查**

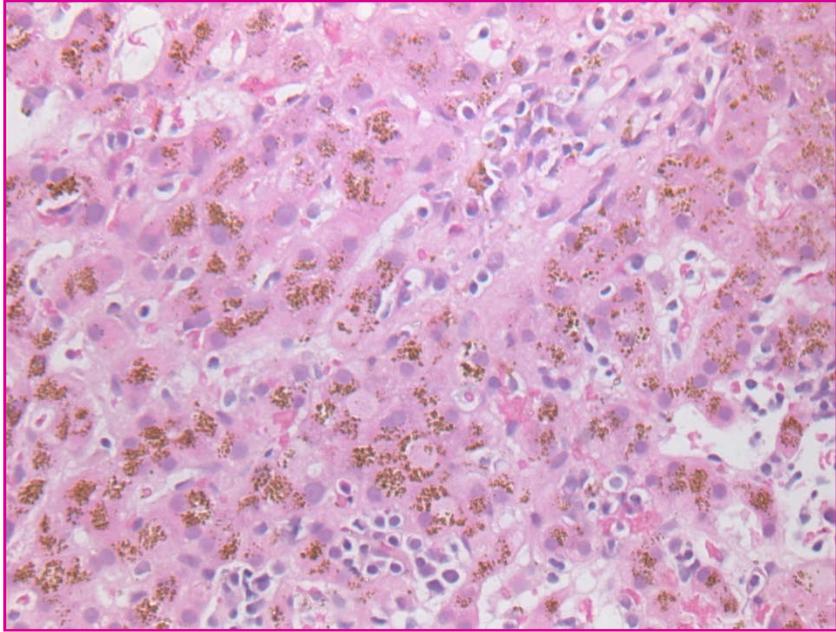
- 血清铁 **39.81**umol/L (10.6~36.7umol/L)
- 铁蛋白 **>1500**ng/ml (20~400 ng/ml)
- 不饱和铁结合力 **3.10**umol/L (31-51umol/L)
- 总铁结合力 **42.9**umol/L (45-75umol/L)
- 转铁蛋白 **1.80**g/L
- 转铁蛋白饱和度 **92.8%**
- ECG及心脏 超声 大致正常
- 肝脏硬度 **18.4KPA** 脂肪衰减 **221db/m**
- 肝胆超声 肝实质回声增粗

# 血色病诊断（肝脏病理 vs 基因检测）

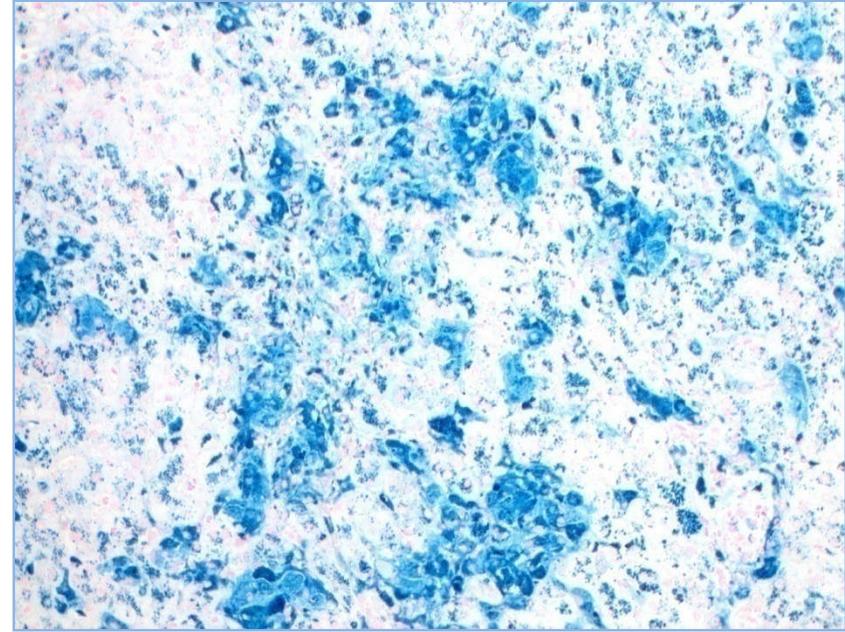
---

- 40岁以上，或伴有转氨酶升高、存在临床肝病证据、血清铁蛋白 $\geq 1000\text{ng/mL}$ 的C282Y纯合子，可确诊，但应行肝活检以明确肝纤维化的存在与否及程度
- C282Y / H63D杂合子，或铁沉积指标阳性的非HFE变异的患者，存在肝病临床或实验室检查证据时，推荐进行肝活检，以鉴别肝病病因

# 肝组织病理



HE 400X



铁染色 400X

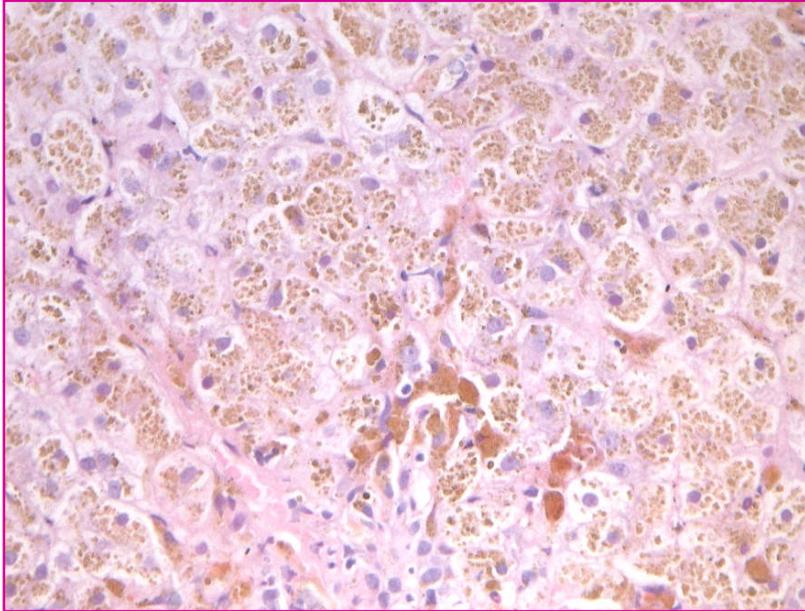
- 肝细胞内可见粗大颗粒沉积，毛细胆管面，呈弥漫性
- 铁染色：肝小叶内可见大量铁沉积
- 未见脂肪肝及肝硬化表现

# 肝组织病理

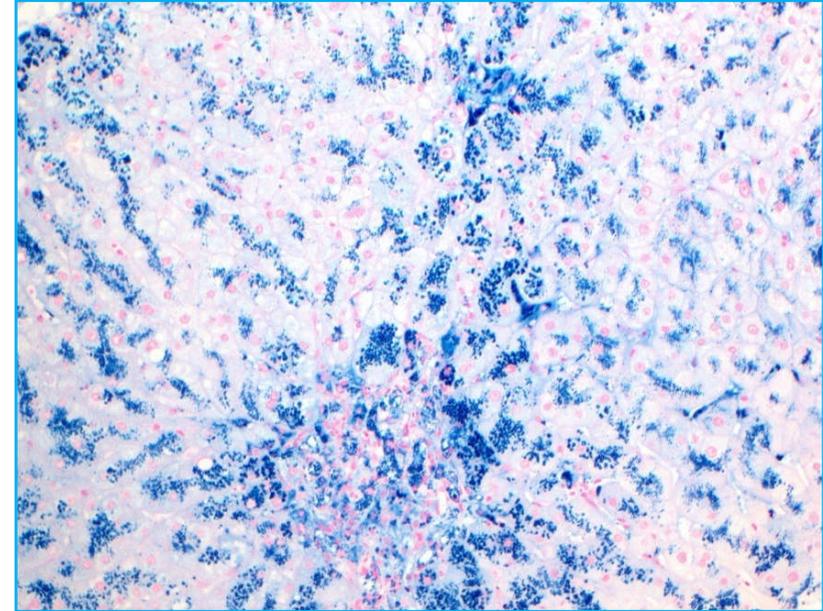
---

- 原发性血色病：肝细胞和胆管上皮细胞内大量铁颗粒沉积
  - 早期：**肝细胞内大量沉积**，小叶内弥漫性分布，门脉周围肝细胞为著，Kupffer细胞内铁沉着较少，出现汇管区纤维化，组织化学染色可显示含铁血黄色反应阳性
  - 晚期：**Kupffer细胞**吞噬坏死肝细胞，可见粗大铁颗粒纤维间隔中增生小胆管和巨噬细胞碎胞内亦可见铁沉积
- 继发性血色病：**网状内皮细胞内及肝细胞铁沉积**

# 继发性血色病肝组织病理



HE 400X



铁染色 400X

- **Kupffer细胞及肝细胞内可见大量色素颗粒沉积**
- **近汇管区铁沉积较多，远汇管区逐渐减少**
- **铁染色：肝小叶内可见大量铁沉积**

# 问题

- 血色病，原发or继发性？
- 进一步检查？



# 原发性血色病的实验室检查

检测	正常个体	遗传性血色病患者	
		无症状	有症状
血液			
血清铁水平 ( $\mu\text{g/dl}$ )	60~80	150~280	180~300
转铁蛋白饱和度 (Tsat) (%)	20~50	45~100	80~100
血清铁蛋白水平 (SF) ( $\mu\text{g/dl}$ )			
男性	20~200	150~1000	500~6000
女性	15~150	120~1000	500~6000
肝脏			
肝脏铁含量			
$\mu\text{g/g}$ 干重	300~1500	2000~10000	8000~30000
$\mu\text{mol/g}$ 干重	5~27	36~179	140~550
肝铁指数*	>1.0	>1.9	>1.9
肝脏组织学			
普鲁士蓝染色	0~1+	2+、3+、4++	3+, 4+

# 原发性血色病分型

---

## 基于基因突变类型，分为五型

- **1 型：HFE基因突变，欧美及高加索人群常见**
- **2A型：HJV基因突变**
- **2B型：HAMP基因突变**
- **3 型：TFR2基因突变**
- **4 型：SLC40A1基因突变**
- **5 型：FTH1突变**

# 主诉-现病史-既往史-入院情况-体格检查-辅助检查



国家消化系统疾病临床医学研究中心  
首都医科大学附属北京友谊医院  
基因组不稳定性与分子诊断研究室检查

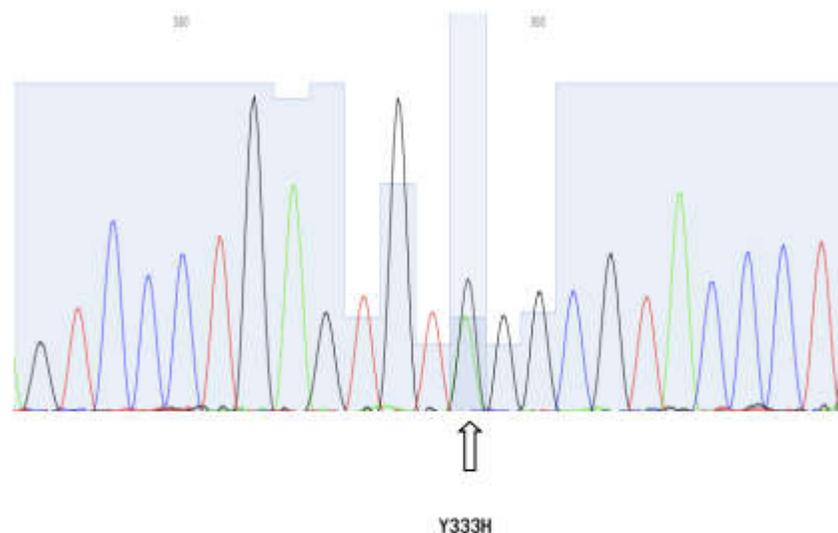
姓名：郑                      性别：男                      出生日期：  
年龄：60岁                      籍贯：  
送检医院：河北医科大学第三医院                      科室名称：中西肝病科  
采样日期：                      标本编号：H53  
临床疑诊：血色病  
检测项目：血色病相关基因突变检测

检测结果：

**SLC40A1 基因杂合突变 (Y333H)** (测序结果见附页)

综合意见：

该血液样本检出 4 型遗传性血色病基因突变，请结合临床，具体分析。



综合意见：

该血液样本检出 4 型遗传性血色病基因突变，请结合临床，具体分析。

# 诊断标准

---

- 临床三联征：色素沉着 肝大 糖尿病
- 筛选标准：血清铁升高，铁蛋白 $>500\mu\text{g/L}$   
血清铁/血清转铁蛋白 $>1.0$
- 肝或皮肤组织活检：含铁血黄素沉着症，伴纤维组织增生和或脏器功能损害
- 血色病相关基因检测

# 最终诊断

---

1. 原发性血色病 4型
2. 2型糖尿病
3. 升主动脉瘤
4. 结肠息肉切除术后

# 原发性血色病的治疗

- 未经基因检查确诊者，不建议直接行放血疗法
- 确诊HH，铁过载且宜行**放血疗法**者应每周 1 次（450-500ml ~200-250mg iron）
- 上述治疗目标：SF维持 20-30ng/mL及（Tsat）<50%，放血疗法过程中每周检测一次全血细胞计数，每月检测一次SF和（或）Tsat
- C282Y纯合子SF升高但<1000ug/L，伴或不伴肝酶异常，可直接行放血疗法，无需行肝穿刺活组织学检查
- 正常铁储备的纯合子突变及铁储备轻度升高的杂合子突变患者适合献血且需每年检测SF及Tsat

# 原发性血色病的治疗

- **HH合并肝硬化患者应遵循上述治疗方法，并应每6个月监测AFP及肝脏超声，监测肝癌**
- **HH进展为肝硬化和糖尿病之前行放血疗法，寿命不会缩短**
- **放血疗法期间不需要饮食调整，但应避免补充维生素C、铁剂**
- **铁超载患者伴红细胞生成障碍或慢性溶血性贫血不能耐受放血疗法时，应服用铁螯合剂治疗，如甲磺酸去铁胺或去铁斯若**
- **HH进展为失代偿期肝衰竭，考虑行原位肝移植**
- **维持阶段可定期献血，维持SF<50ng/L、Tsat<50%**

# 后续治疗

---

- 保肝
- 祛铁治疗
  - 放血疗法
  - 去铁胺



**放血+去铁胺治疗有效，证实诊断**

# 半年后随访

---

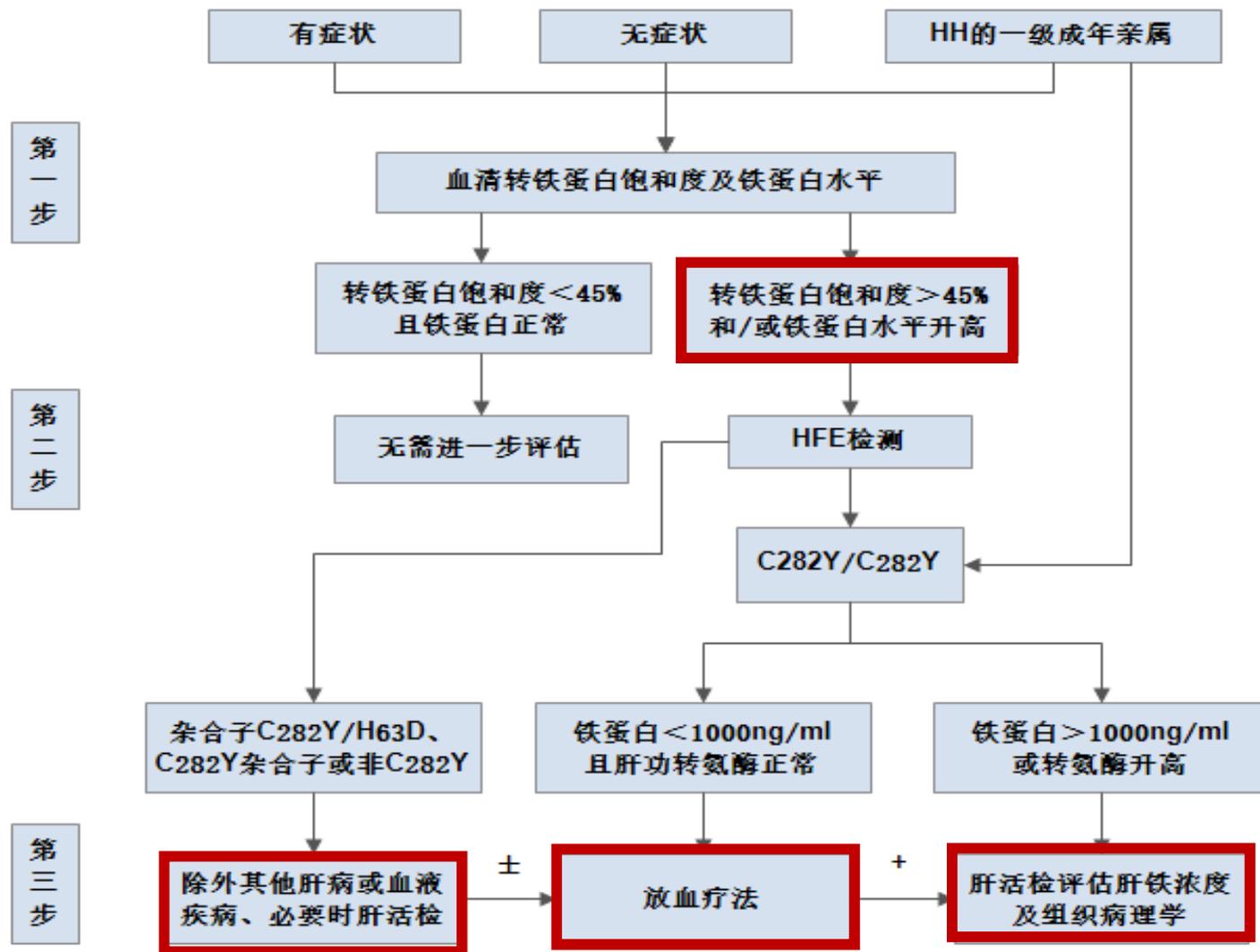
- 血清铁 45umol/L (7.9~35umol/L)
- 血清铁蛋白 (SF) 1356 ng/ml (20~400 ng/ml)
- 总铁结合力 47umol/L (46.4~69.6umol/L)
- 不饱和铁结合力 41umol/L (31~48 umol/L)
- 转铁蛋白饱和度 78%

# 原发性血色病

---

- 高加索人群中最常见，主要为HFE C282Y纯合突变，  
中国人群少见
- 我国以非HFE基因突变组合为主，不同于国外
- 临床三联征为色素沉着 肝大 糖尿病，可分为
  - 遗传易感期（携带血色病基因，无铁过载）
  - 铁过载期（铁指标异常，但无器官损害）
  - 器官损害期（出现肝功能异常、肝硬化、肝细胞癌、心脏病、糖尿病、性功能障碍等）

# 美国肝病学会血色病诊断流程



# 启示与思考

---

- 对于不明原因肝功能异常患者，排除常见肝病
- 应检查铁代谢相关：血清铁蛋白、转铁蛋白饱和度升高
- 进一步完善影像学检查，但不能完全依赖影像学
- 必要时行肝组织病理（铁铜染色）及基因检测
- 临床+生化学+病理+基因联合做出精准诊断
- 精准诊断是精准治疗前提

# 致敬 感谢

