

# 以平均紅血球血紅素濃度作鑑別診斷依據之重要性 一

## 案例報告：冷凝集素綜合症

樂台生\* 解光輝

光田綜合醫院 檢驗科

### 摘要

全套血球計數是檢驗科最常為醫師選用之檢查，包含了血色素、紅血球、白血球、血球容積比、血小板及白血球分類，可提供各種血液學訊息，協助臨床醫師診斷如自體免疫溶血性貧血、感染、白血病、血小板減少...等之重要疾病。除了以上血球計數之數據外，另提供了平均紅血球體積、平均血紅素含量及平均紅血球血紅素濃度等之分析數據，其中以平均紅血球血紅素濃度最為重要，因其除了可作為全套血球計數檢查之品質控管外，更可協助鑑定冷凝集素綜合症(cold agglutinin disease, CAD)，以確保病患之輸血安全。本文舉一CAD病例，藉此探討平均紅血球血紅素濃度協助鑑定冷凝集素綜合症之應用與重要。

關鍵字：全套血球計數，平均紅血球血紅素濃度，冷凝集素綜合症，自體免疫溶血性貧血

### 前言

冷凝集素綜合症(cold agglutinin disease, CAD)為自體免疫溶血性貧血(autoimmune hemolytic anemia, AIHA)之冷型(cold type)，病患血液中產生屬於IgM的冷凝集素，此種自體抗體會活化補體，使得C3、C4最後成為C3d之複合物，進而與紅血球產生自體凝集。因此在輸血前進行血型檢查之血球型(forward typing)與血清型(reverse typing)分型時常產生矛盾結果(1)，而無法順利鑑定出血型，而在O

型篩選細胞(screening cell) I、II、III結果皆呈陽性，直接抗球蛋白試驗(direct antiglobulin test, DAT) (2) 呈陽性；而在室溫作自體對照(auto-control)交叉試驗(cross-matching test)亦呈現陽性反應；此時輸血前檢查便遭遇無法判斷的困境。平均紅血球血紅素濃度(mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC)是全套血球計數檢查中各項數據中作為品質管控最好的指標，依據各種文獻指出MCHC常介於31-37%之間，不受臨床各種疾病之影響。

\*通訊作者

收件日期：2007年1月10日；接受日期：2007年2月15日

在CAD，MCHC常大於37%(3)，同時MCV及MCH皆高於正常值。此時將檢體置於37°C 10分鐘，再重新上機計數，若MCHC降低回復至31-37%之間，且平均紅血球體積(mean corpuscular volume, MCV)、平均紅血球血紅素濃度(MCHC)、紅血球平均血紅素(mean corpuscular hemoglobin, MCH)皆下降，即可強烈推測其為CAD(4)，再配合輸血前檢查即可在最短時間內完成血型鑑定及輸血前檢查，提供最安全可靠之輸血服務。

### 案例報告

病患為87歲男性因高血壓、心律不整於95年12月19日住院，血液檢查報告為：血色素(hemoglobin, Hb) 7.8g/dl、紅血球(red blood cell, RBC) 187萬/cmm、白血球(white blood cell, WBC) 7110/cmm、Hct 19.8%、MCV 105.9fl、MCH 41.7pg、MCHC 39.4%、血小板(Platelet) 244,000/cmm，醫師申請血型鑑定與輸注2單位紅血球濃厚液(packed RBC)。經輸血前檢查發現血球型血型為AB型(Anti-A: 4+, Anti-B: 4+, Anti-D: 4+)而血清型卻呈現O型(A cell: 3+, B cell: 3+)，顯然血球型與血清型結果矛盾不相吻合，同時screening cell I、II、III皆呈陽性，auto-control及DAT(4)皆為陽性反應。由此上輸血前檢查結果懷疑病患為AIHA，血中可能存在有自體抗體，並從報告中發現MCV、MCH、MCHC三者皆大於正常值，而MCHC>37%高達39.4%，因此懷疑為AIHA中之CAD，因此將血液檢體和血型試劑及其它相關試劑先在37°C恆溫水槽中靜置10分鐘後，重新進行血液檢驗和輸血前檢查，血液檢驗報告為：MCV 100.8fl、MCH 32.4pg、MCHC 32.2%，三者皆明顯下降且MCHC<37%；血球型血型為：B型(Anti-A: (-), Anti-B: 4+, Anti-D: 4+)而

血清型呈現(A cell: 3+, B cell: (-), Anti-D: 4+)，血球型與血清型相吻合，因此血型鑑定為B型，而其它試驗在37°C操作下皆呈現陰性(表一)，因此在發血之報告單上註明DAT: (+)，冷凝集: (+)，並請緩慢輸注之警語，完成輸血前作業。

### 血液加溫

沒有證據表明在輸注速度不快的情況下，血液加溫(5)會給患者帶來好處。病例研究表明，當輸注速度大於100ml/min時，血液溫度低可成為導致心臟驟停的一個因素。然而，給患者保溫可能比給血液加溫更加重要。以下是最常需要進行血液加溫的情況：

- 大量快速輸血
  - 成人：大於50ml/(kg/h)
  - 兒童：大於15ml/(kg/h)
- 嬰兒換血
- 患者體內存在具有臨床意義的冷凝集素

血液加溫應該僅在專用血液加溫器中進行。血液加溫器應該有一個可以觀察溫度的溫度計和一個可發出聲音的警報器，並得到良好的維護。老式血液加熱器可能會使輸注速度降低。不得在裝有熱水的容器中對血液進行加溫，因為這可以導致紅血球溶血，並釋放出可致患者死亡的鉀離子。

### 文獻回顧 — 冷凝集素綜合症

冷凝集素綜合症(6)係由寒冷刺激所引起的手足發紺、周圍血管收縮等現象，偶有血紅蛋白尿。CAD於1953年由Schudotes首先命名，並闡明該症與其他疾病的不同特點。本症在AIHA中較少見，僅占10%~20%。



(表一：室溫與37°C靜置10分鐘後輸血前檢查結果之比較)

項目	MCV	MCH	MCHC	血球型 (forward typing)			血清型 (reverse typing)		篩選細胞 I,II,III	自體交換 (auto-control)	血球型 與 血清型
				Anti-A	Anti-B	Anti-D	A cell	B cell			
室溫	105.9fl	41.7pg	39.4%	4+	4+	4+	3+	3+	2+	2+	矛盾
				AB型			O型				
37°C	100.8fl	32.4pg	32.2%	—	4+	4+	3+	—	—	—	相符
10分 鐘				B型			B型				

### 一、分類和病因

CAD臨床分為急性和慢性。急性CAD主要繼發於黴漿菌肺炎或傳染性單核細胞增多症，大多為年輕患者。慢性CAD多為老年人，主要在淋巴系統增生性疾病基礎上發生的。所謂“特發性CAD”幾乎都發生在50歲以上患者，該類患者也有以後持續發生淋巴系統增生性疾病，所以實質上很難區分特發抑或繼發的。

引起CAD的自身抗體稱為冷凝集素，主要為19S IgM，少數報導有IgG或IgA，後兩者有時與IgM共存。該項免疫球蛋白可能為多株(polyclonal)，也可為單株(monoclonal)。多株冷凝集素常見於黴漿菌肺炎及傳染性單核球增多症，此外也發生在巨細胞病毒感染、亞急性細菌性心內膜炎、梅毒、瘧疾、錐蟲病、熱帶性嗜酸白血球增多症及結締組織疾病等。單株冷凝集素則見於原因不明的巨球蛋白血症、淋巴系統增生性疾病、Kaposi肉瘤、多發性骨髓瘤等，偶見於黴漿菌肺炎。

### 二、實驗室檢查

靜脈抽血時發現有紅血球自凝現象，常促使考慮CAD的可能性。患者多有慢性相對穩定的輕至中等度貧血。貧血的發生與冷接觸密切相關。紅血球無明顯畸形及大小不一。溶血發作期白血球輕度增多，血小板多正常。血清膽紅素輕度增高，有血紅蛋白尿史者可有含鐵血黃素尿。

冷凝集素試驗陽性，效價可高至1：1000，甚至1：16000(正常人<1：64)。Petz認為在4°C時效價較高，並不一定提示有CAD；如果在30°C白蛋白或生理鹽水介質內凝集素效價仍然較高，即具有CAD的診斷價值。

### 三、診斷

冷凝集素效價顯著增高，直接抗球蛋白試驗C3及C4陽性，結合臨床表現，可診斷本症。本症必須與C3陽性的其他免疫性溶血相鑑別。手足發紺應與Raynaud症及冷球蛋白血症相區別。

#### 四、治療

治療以保暖為主。腎上腺皮質激素及脾切除效果不佳。大劑量腎上腺皮質激素對嚴重病危者可能有效，也可用血漿置換以減少補體，對控制溶血有利。輸血時以提供多次鹽水清洗之洗滌紅血球(washed RBC)為妥，以防混入補體，導致溶血。

#### 五、預後

CAD預後較溫抗體AIHA為好。大多數患者能耐受輕度貧血，病程相對良性，均能長期存活，對勞動力影響較少。極少數死於感染或嚴重貧血。

#### 討論

1.自體凝集除了發生在CAD外，其它尚有如AIHA之溫型(warm type)其病患血中帶有屬於IgG之自體抗體，此種病患之MCHC不會大於37%。

2.亦有少數比例之AIHA，是同時溫型與冷型混合，此時輸血前檢查更加具挑戰性。

3.除了AIHA造成自體凝集外，當有其它如多重凝集(polyagglutination)(7)、異體抗體(alloantibody)、縉錢狀聚集(rouleaux formation)等影響輸血前檢查之凝集因素，須一一排除。

4.血型檢查之血球型與血清型分型時產生矛盾結果，除了CAD和縉錢狀聚集外，尚有如亞型血型之凝集因素(1)，須一一排除。

5.利用MCHC常介於31-37%之間，可控管報告品質

(1)當MCHC<31%時，如果MCV亦小於80fL，則可能為缺鐵性貧血(iron-deficiency anemia, IDA)或地中海型貧血(thalassemia)，此時則以紅血球分佈寬度(red blood cell

distribution width, RDW)區分，若RDW>14%則可能為IDA，RDW<14%則可能為thalassemia。

(2)MCHC>37%時，除考慮CAD外，尚有如檢體嚴重溶血、乳糜或凝固。

#### 結論

以MCHC最常介於31-37%之間，作為控管報告品質是一個簡易實用之工具，當任何潛在之變異來源，如檢體凝固、量不足甚而血球凝集皆能在當下立即發現，尤其用於自體凝集如CAD等病患之輸血前檢查，更可提昇檢驗品質與正確性，以提供安全之輸血服務。

#### 致謝

感謝 檢驗科全體同仁協助，尤其是林玉琳小姐在文書處理的協助，謹此致謝！

#### 參考文獻

1. 雍建輝：近世輸血醫學·台北：藝軒圖書出版社2000：341。
2. Miki O, Hiroyuki M, Keiko M, Masao D, Masao K.Low-Titer Cold Agglutinin Disease with Systemic Sclerosis . Intern Med 2004 ; 2 : 139 - 142.
3. Hiroto I, Terrence LG, Olga EL, Winfred CW. A case of hemoglobin SC disease with cold agglutinin-induced hemolysis . Am J hematol 2005 ; 78 : 37 - 40.
4. Finola J, MT(ASCP). Cold Agglutinin Syndrome . Lab Med 2002 ; 33 : 1- 4.
5. 高峰 主譯：臨床用血·北京：人民衛生出版社，世界衛生組織 2003：86。



6. 張之南，李蓉生：紅細胞疾病基礎與臨床。北京：科學出版社 2000：222 - 224。
7. 林媽利：輸血醫學 第三版·台北：健康文化事業股份有限公司 2005：131-136。

## **Case Study of Cold Agglutinin Disease : the Importance of Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration in the Differential Diagnosis**

*Tai-Sheng Luan \* and Kuang-Hui Hsieh*

*Department of Clinical Laboratory , Kuang-Tien General Hospital , Taichung , Taiwan.*

### **Abstract**

Complete blood count (CBC) is the most commonly selected inspection tools for the medical doctors. The whole parameters offer many hematology information including the number of hemoglobin, red blood cell, white blood cell, blood cell volume ratio (Hct), blood platelet (Platelet) and the differential count of white blood cell, which are helpful in diagnosing certain diseases, like anemia, infection, leukemia, and thrombocytopeniaetc. In addition, CBC also provides the data of mean corpuscular volume, mean corpuscula hemoglobin and mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), which not only could be a standard of quality control of CBC but also increase the security of blood transfusion from the diagnosis of cold agglutinin disease (CAD).

Through a CAD case study, we therefore would like to discuss the application and the importance of the diagnosis of CAD from the assistance of MCHC.

**Key words:** Complete blood count , Mean corpuscular haemoglobin concentration ,Cold agglutinin disease, Autoimmune hemolytic anemia.

---

*\*Corresponding author*

*Received : 10 Jan 2007 ; Accepted:15 Feb 2007*