

• 个案分析 •

伴 SPTA1、SPTB 基因阳性的遗传性椭圆形红细胞增多症 1 例*

王荣荣, 祁小飞, 王文娟, 张 日[△]
苏州大学附属第一医院血液科, 江苏苏州 215000

关键词: 遗传性椭圆形红细胞增多症; 基因表达; SPTA1 基因; SPTB 基因
DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2021. 23. 027 中图法分类号: R555+. 1
文章编号: 1673-4130(2021)23-2940-03 文献标志码: C

遗传性椭圆形红细胞增多症(HE)是一种以外周血中椭圆形红细胞增多为主要表现的红系遗传病,其诊断主要依靠病史、外周血与涂片及十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳等,但是由于不同患者间临床表现的异质性较大,导致部分患者仅凭上述检查很容易出现漏诊。随着高通量测序方法的问世,基因系列检查可以从分子水平上提高确诊率并研究其患病机制。本文报道 1 例国内罕见伴 SPTA1 和 SPTB 基因表达阳性的 HE 患者及其父母的相关资料。

1 临床资料

1.1 一般资料 患者,男,20 岁,出生时即有贫血与黄疸表现,后逐渐出现胆囊结石,当地医院血常规检查结果如下:白细胞计数 $6.36 \times 10^9/L$,血红蛋白(Hb)136 g/L,网织红细胞比率 4.59%,平均红细胞体积 91.1 fL,血小板计数 $264 \times 10^9/L$;生化检查示:总胆红素(TBIL)明显增高,达 $81.6 \mu\text{mol/L}$,其中以间接胆红素(IBIL)增高为主,达 $71.6 \mu\text{mol/L}$,尿酸(UA) $465.0 \mu\text{mol/L}$,乳酸脱氢酶(LDH) 307.0 U/L ;溶血全套检查阴性。为进一步检查确诊及治疗,该患者于 2020 年 8 月 11 日就诊于本院血液科。患者神志清楚,全身皮肤黏膜无出血点,但躯干及巩膜可见轻度黄染,全身未触及浅表淋巴结肿大,肝肋下未触

及,胆囊区无触痛,脾肋下可及边,无压痛。

1.2 实验室检查

1.2.1 骨髓细胞形态学检查 患者骨髓增生活跃,粒系占 38%,其中原始及早幼比例均在正常范围内,单核细胞占 2%,浆细胞占 1%,淋系占 13%;红系占 45%,除偶见双核红细胞外,其余形态大致正常;巨核细胞大于 200 个,血小板散在小/中/大簇可见(图 1)。细胞内铁 38%阳性。

1.2.2 生化检查 TBIL $78.6 \mu\text{mol/L}$,IBIL $72.8 \mu\text{mol/L}$,UA $525.1 \mu\text{mol/L}$,LDH 336.3 U/L , α -羟丁酸脱氢酶 321.8 U/L 。

1.2.3 高通量测序检查 患者红系相关造血系统疾病基因:SPTA1 有 1 个杂合突变:1q23.1 c.1391T>C p. Leu464Pro 突变比例为 49.1%;SPTB 有 1 个杂合突变:14q23.3 c.2431G>A p. Glu811Lys 突变比例为 49.1%;UGT1A1 有 1 个杂合突变:2q37.1 c.1352C>T p. Pro451Leu 突变比例为 50.2%。见表 1。家系验证患者母亲:SPTA1 基因上 c.1391T>C 杂合变异,SPTB 基因上 c.2431G>A 杂合变异;患者父亲:SPTA1 基因上 c.1391T>C 和 SPTB 基因上 c.2431G>A 均无变异。见表 2。结合患者临床症状、体征及实验室相关检查,诊断为 HE。

表 1 患者红系相关造血系统疾病基因检测结果

基因名称	染色体位置	转录本号	外显子	核苷酸改变	氨基酸改变	突变比例(%)
SPTA1	1q23.1	NM-003126.4	11	c.1391T>C	p. Leu464Pro	49.1
SPTB	14q23.3	NM-001024858.3	13	c.2431G>A	p. Glu811Lys	49.1
UGT1A1	2q37.1	NM-00463.3	5	c.1352C>T	p. Pro451Leu	50.2

1.2.4 外周血常规及细胞形态学检查 患者中性粒细胞 69%,嗜酸性粒细胞 1%,嗜碱性粒细胞 1%,淋

巴细胞 26%,单核细胞 3%,且见大量椭圆形红细胞,未见原始细胞(图 2A)。患者母亲:血常规未见异常,

* 基金项目:国家血液系统疾病临床医学研究中心转化研究课题(2020ZKPC01);江苏省“333 工程”(BRA2020398)。
[△] 通信作者,E-mail:zhang-r-i@163.com。
本文引用格式:王荣荣,祁小飞,王文娟,等.伴 SPTA1、SPTB 基因阳性的遗传性椭圆形红细胞增多症 1 例[J].国际检验医学杂志,2021,42(23):2940-2942.

白细胞分类涂片可见少部分卵圆形红细胞, 偶见椭圆形红细胞, 未见原始细胞。患者及母亲为 HE, 父亲正常。家系图谱分析符合常染色体显性遗传(图 2B)。患者父亲: 血常规未见异常, 白细胞分类涂片仅见红细胞轻度大小不一, 未见椭圆形红细胞。患者及家系血常规资料见表 3, 其中红细胞计数(RBC)参考范围: $(4.30 \sim 5.80) \times 10^{12}/L$; Hb 参考范围: $130 \sim 175$ g/L; 平均红细胞体积(MCV)参考范围: $82.0 \sim 100.0$ fL; 红细胞平均血红蛋白含量(MCH)参考范围: $27.0 \sim 34.0$ pg; 红细胞平均血红蛋白浓度(MCHC)

参考范围: $316 \sim 354$ g/L; 红细胞分布宽度(RDW)参考范围: $10.6 \sim 15.0\%$; 网织红细胞(Ret) 参考范围: $0.5\% \sim 1.5\%$ 。

表 2 患者家系验证结果

姓名	基因	变异类型	检测结果
患者父亲	SPTA1	c. 1391T>C	无变异
	SPTB	c. 2431G>A	无变异
患者母亲	SPTA1	c. 1391T>C	杂合变异
	SPTB	c. 2431G>A	杂合变异

表 3 患者及家系血常规资料

姓名	性别	年龄(岁)	RBC($\times 10^{12}/L$)	Hb(g/L)	MCV(fL)	MCH(pg)	MCHC(g/L)	RDW(%)	Ret(%)
患者	男	20	4.19	130	88.1	31.0	352	15.5	6.7
患者父亲	男	45	5.10	155	86.9	30.4	350	12.0	2.2
患者母亲	女	44	4.56	133	82.5	29.2	354	13.8	2.0

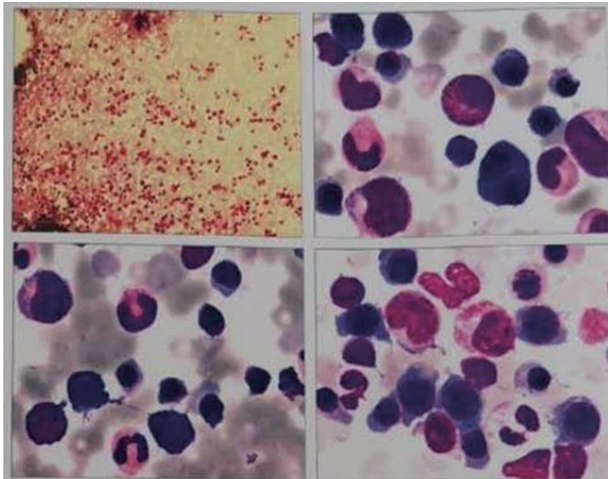
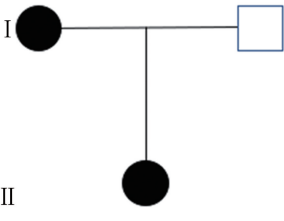
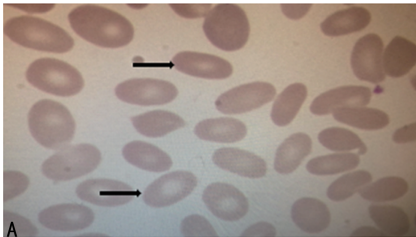


图 1 患者骨髓细胞形态学检查(瑞姬氏染色, $\times 1\,000$)



注: A 为 HE 患者外周血涂片(瑞氏染色, $\times 100$), 黑色表示椭圆形红细胞。B 为患者家系图谱: ●表示患有 HE, I ●表示患者母亲(SPTB, SPTA1 杂合子), I □表示患者父亲, II ●表示患者(SPTB, SPTA1 杂合子)。

图 2 患者外周血细胞形态学检查及家系图谱

2 讨 论

HE 是一种临床上少见的以红系造血异常为特征的常染色体遗传性疾病^[1-2], 其典型临床表现为贫血、黄疸、脾脏肿大, 且临床表现具有高度异质性。大部分患者表现为无症状, 部分轻症患者可在感染、妊娠或 VitB₁₂ 缺乏时出现一过性溶血性贫血, 溶血性贫血反复发作者可能出现脾脏肿大、胆结石、下肢溃疡、前额突出等表现, 病情严重者甚至可危及生命^[3]。目前大多数观点认为, HE 患者临床表现的差异与其基因突变位点和被修饰等位基因的多样性有关^[3-4]。已有文献报道, HE 分子层面的发病机制主要是由于 SPTA1、SPTB 和 EPB41 的基因突变, 其分别编码 α -血影蛋白、 β -血影蛋白和 4.1 蛋白, 其变异造成椭圆形红细胞膜表面骨架失去稳定性, 继而被阻滞在脾脏系统内, 从而出现溶血、胆红素增高等异常表现^[5-6]。HE 最常见的致病基因为 SPTA1^[2]。一般来说, 携带单个杂合突变的患者无明显溶血指征, 携带多个杂合突变或者纯合突变更容易出现溶血症状^[7]。也有学者认为, 血影蛋白水平和二聚体血影蛋白百分比与溶血程度有关^[7]。

本例患者及母亲均有黄疸、脾脏肿大等临床表现, 外周血可见椭圆形红细胞, 均符合 HE 的临床特点, 进一步通过高通量测序检查到患者及母亲均具有 SPTA1 和 SPTB 共同变异, 且各自的变异位点均为新的变异位点。SPTA1 为 11 号外显子上的 c. 1391T>C 杂合变异, 且突变比例为 49.1%, 经检索数据库资料, 在 1 000 Genomes Project 及 ESP6500 等数据库中未见东亚人群携带该变异的报道, 在 Clinvar 及 HGMD 数据库也未见此变异的致病性报道;

SPTB 为 13 号外显子上的 c. 2431G>A 杂合变异,该变异在 ESP6500 数据库的东亚人群中携带率为 1/10 000,而 Clinvar 及 HGMD 数据库中也未检索到此变异的致病性报道。因此本研究认为,该患者及母亲检测到的基因突变类型为国内较罕见的突变类型,还检测到该患者合并存在 UGT1A1 基因 p. Pro451Leu 变异,变异比例为 50.2%,此为胚系变异的可能性较大,该变异在 1 000 Genomes Project 数据库的东亚人群中携带率约为 7%,SFIT 和 Polyphen 数据库资料显示,此变异可影响蛋白质的结构或功能,但 ClinVar 数据库则认为该变异的致病性不明。根据患者的高通量测序检查结果与数据库资料,结合患者的家族史、家系图谱及临床表现,可以明确患者 SPTB 和 SPTA1 变异来自其母亲。

目前,在世界各国均可见 HE 病例,但不同地区的发病率有明显差异。有报道显示,美国 HE 发病率为 0.03%~0.05%,非美国裔人发病率更高,在相对落后地区尤其是在疟疾流行地区 HE 更为常见^[8-9]。

综上所述,尽管红细胞形态的观察是诊断 HE 的基础,但结合高通量测序检查,可提高该病诊断的精准性,减少其漏诊率^[10],也有助于 HE 的鉴别诊断,并为将来进一步探讨其发病机制和制订精准的治疗策略提供帮助。

参考文献

- [1] GALLAGHER P G. Hereditary elliptocytosis: spectrin and protein 4. 1R[J]. Semin Hematol, 2004, 41(2): 142-164.
- [2] AN X, MOHANDAS N. Disorders of red cell membrane • 个案分析 •

- [J]. Br J Haematol, 2008, 141(3): 367-375.
- [3] JANG W, KIM J, CHAE H, et al. Hereditary spherocytosis caused by copy number variation in SPTB gene identified through targeted next-generation sequencing[J]. Int J Hematol, 2019, 110(2): 250-254.
- [4] ANDOLFO I, RUSSO R, GAMBALE A, et al. New insights on hereditary erythrocyte membrane defects[J]. Haematologica, 2016, 101(11): 1284-1294.
- [5] MA S, QIN J, WEI A, et al. Novel compound heterozygous SPTA1 mutations in a patient with hereditary elliptocytosis[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(4): 5903-5911.
- [6] FARIAS M G. Advances in laboratory diagnosis of hereditary spherocytosis[J]. Clin Chem Lab Med, 2017, 55(7): 944-948.
- [7] 马诗玥, 林发全. 遗传性椭圆形红细胞增多症的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(20): 3336-3339.
- [8] ITTIWUT C, NATESIRINILKUL R, TONGPRASERT F, et al. Novel mutations in SPTA1 and SPTB identified by whole exome sequencing in eight thai families with hereditary pyropoikilocytosis presenting with severe fetal and neonatal anaemia[J]. Br J Haematol, 2019, 185(3): 578-582.
- [9] NAKANISHI H, WADA H, SUEMORI S, et al. Hereditary red cell membrane disorders in Japan: comparison with other countries[J]. Rinsho Ketsueki, 2015, 56(7): 760-770.
- [10] 王彩丽, 张景荣, 梁筱灵, 等. 遗传性椭圆形红细胞增多症 1 例并家系分析[J]. 贵州医药, 2020, 44(2): 238-239.

(收稿日期: 2021-04-27 修回日期: 2021-08-18)

胆总管囊肿合并胆囊炎患者 CA199 水平异常升高 1 例

孟 强, 唐子毅, 张前名, 何 川, 黄 英, 姚 磊[△]

贵黔国际总医院检验科, 贵州贵阳 500018

关键词: 糖类抗原 199; 胆总管囊肿; 胆囊炎; 消化道疾病

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2021. 23. 028

文章编号: 1673-4130(2021)23-2942-03

中图法分类号: R657. 4+1; R446. 1

文献标志码: C

糖类抗原 199(CA199)是一种低聚糖肿瘤相关抗原,以唾液黏蛋白形式存在于人体血清中,分布于胰腺、胆管上皮等处。CA199 一直被视为是对胰腺癌敏感性最高的肿瘤标志物^[1]。CA199 水平与肿瘤密切

相关已经成为共识^[2],但是,近年来的一些研究报道却有了新的发现,在其他消化道肿瘤、肝胆良性疾病及胃肠道疾病中,CA199 水平也可能升高^[3-4]。本院近期收治的 1 例胆总管囊肿合并胆囊炎患者在治疗

[△] 通信作者, E-mail: xqjyk@netease. com。