

VHL 胚系突变所致家族性红细胞增多症 2 型 1 例报告并文献复习

柳宁宁^{1,2} 潘丽娟^{1,2} 肖志坚^{1,2} 徐泽锋^{1,2}

¹中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),血液与健康全国重点实验室,国家血液系统疾病临床医学研究中心,细胞生态海河实验室,天津 300020;²天津医学健康研究院,天津 301600

通信作者:徐泽锋,Email:xuzefeng@ihcams.ac.cn

DOI:10.3760/cma.j.cn121090-20241011-00390

【摘要】 目的 加深对 VHL 基因复合杂合突变导致的家族性红细胞增多症 2 型(ECYT2)疾病的认识。方法 回顾性分析 1 例 ECYT2 患者的病例资料,探讨 ECYT2 的发病机制、临床特点、诊治及预后,并对相关文献进行复习。结果 男,31 岁,因“颜面部和双手潮红 29 年”入院,全外显子组测序检出 VHL p.P81L 和 p.N90T 复合杂合突变,其父母均只携带其中 1 个杂合突变,为正常表型。结合患者血液学相关化验检查,明确诊断 ECYT2,予以红细胞单采术和阿司匹林 100 mg/d 治疗后,患者因血液淤滞造成的头晕、头痛症状缓解,期间无血栓及出血事件发生。结论 ECYT2 是一类少见的常染色体隐性遗传性疾病,本例 VHL 基因复合杂合突变所致 ECYT2 为国内首次报道。其临床特点为红细胞容量升高,血清促红细胞生成素水平正常或升高以及血红蛋白氧亲和力水平正常,易引起血栓和出血性并发症,导致早期死亡。

【关键词】 遗传性红细胞增多症; 家族性红细胞增多症 2 型; VHL 基因; 胚系突变

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2022-I2M-1-022);国家自然科学基金(82170139、82070134);国家血液系统疾病临床医学研究中心第一批临床研究基金(2023NCRCA0117、2023NCRCA0103)

Familial erythrocytosis type 2 due to VHL germline mutations: a case report and literature review

Liu Ningning^{1,2}, Pan Lijuan^{1,2}, Xiao Zhijian^{1,2}, Xu Zefeng^{1,2}

¹State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China; ²Tianjin Institutes of Health Science, Tianjin 301600, China

Corresponding author: Xu Zefeng, Email: xuzefeng@ihcams.ac.cn

【Abstract】 To enhance the understanding of familial erythrocytosis type 2 (ECYT2) resulting from compound heterozygous mutations in the VHL gene. **Methods** We conducted a retrospective analysis of the case data from a patient with ECYT2 to investigate its pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment options, as well as prognosis, while also reviewing the relevant literature. **Results** A 31-year-old man was admitted to the hospital due to facial and hand flushing that had persisted for 29 years. Whole exome sequencing revealed compound heterozygous mutations in VHL p.P81L and p.N90T. Both of his parents were found to carry only one of these heterozygous mutations, yet they exhibited normal phenotypes. Based on the patient's hematological tests, a clear diagnosis of ECYT2 was established. Following treatment with erythrocytapheresis and daily administration of aspirin at a dosage of 100 mg, the patient experienced relief from dizziness and headaches associated with blood hyperviscosity, without any thrombotic or bleeding complications during this period. **Conclusions** ECYT2 is a rare group of autosomal recessive genetic disorders. This case of ECYT2, resulting from compound heterozygous mutations in the VHL gene, represents the first report in China. Clinically, it is characterized by elevated red cell mass, normal or increased serum erythropoietin levels, and normal hemoglobin oxygen affinity levels. These factors contribute to thrombotic and bleeding complications that can lead to early mortality.

【Key words】 Hereditary erythrocytosis; Familial erythrocytosis type 2; VHL gene; Germline mutation

Fund program: CAMS Initiative Fund for Medical Sciences (2022-I2M-1-022); National Natural Science Foundation of China (82170139, 82070134); Clinical research fund from National Clinical Research Centre for Blood Diseases (2023NCRC0117, 2023NCRC0103)

红细胞增多症可分为原发性和继发性,继发性红细胞增多症多由促红细胞生成素(EPO)增多引起,可进一步分为遗传性和获得性^[1]。特发性红细胞增多症是除外已知的原发性或继发性红细胞增多症的异质性疾病,发病机制尚不明确^[1-2]。HIF-PHD-VHL 信号转导通路异常所致的红细胞增多症为遗传性红细胞增多症。其中,家族性红细胞增多症 2 型(ECYT2)是 VHL 双等位基因胚系突变所致的常染色体隐性遗传性疾病[在线人类孟德尔遗传(OMIM)IDs: 263400],以 VHL c.598C>T (p.R200W)纯合突变的 Chuvash 红细胞增多症(CP)最为典型^[3]。国外 VHL 基因复合杂合突变所致 ECYT2 少见,国内尚未见报道。我们新近发现 1 例,现报道如下并对相关文献进行复习。

病例资料

患者,男,31 岁,主因“颜面部和双手潮红 29 年”于 2022 年 7 月入我院。患者 1993 年 7 月无明显诱因出现颜面部和双手潮红,偶有头晕、头痛,在当地医院查血常规示 RBC 增多, WBC 和 PLT 正常(具体不详),腹部超声提示脾脏肿大(具体不详),当地考虑为“红细胞增多症”,先后予阿司匹林、高三尖杉酯碱、干扰素、静脉放血、红细胞单采术等治疗,头晕、头痛等不适症状在静脉放血或红细胞单采术后可缓解,血常规波动情况:WBC $(5.00 \sim 6.00) \times 10^9/L$, HGB 180 ~ 250 g/L,红细胞压积(Hct) 55.0% ~ 75.0%, PLT $(100 \sim 200) \times 10^9/L$ 。2021 年 10 月,患者再次就诊于当地医院,查血常规:WBC $5.00 \times 10^9/L$, RBC $9.09 \times 10^{12}/L$, HGB 194 g/L, Hct 67.6%, PLT $200 \times 10^9/L$ 。EPO: 618 U/L(正常参考值 2.59 ~ 18.50 U/L)。髂骨穿刺骨髓涂片分类:增生活跃,粒系比例 0.390,红系比例 0.355,淋巴细胞比例 0.220,全片见巨核细胞 63 个。骨髓组织病理学检查示:骨髓增生大致正常(60%),粒红比例略减小,粒红系细胞均以偏成熟阶段为主,巨核细胞数量及形态大致正常,以分叶核为主;少量淋巴细胞。网状纤维染色 MF-0 级。BCR::ABL 融合基因阴性。应用二代测序(NGS)对髓系肿瘤基因突变(包括:JAK2 V617F、JAK2 exon12、CALR exon9 和 MPL exon10)进行筛查:均阴性。腹部超声:脾脏肿大(长 13.3 cm,厚 4.9 cm)。肾上腺 CT 未见异常。未明确诊断。予

羟基脲 1.0 g/d 和阿司匹林 100 mg/d 口服治疗,入我院前的近半年,监测血常规波动情况:WBC $(5.00 \sim 6.00) \times 10^9/L$, HGB 173 ~ 202 g/L, Hct 67.0% ~ 69.0%, PLT $(100 \sim 200) \times 10^9/L$ 。为明确诊断来我院就诊。

患者既往有“甲状腺功能亢进病史”5 年,规律口服甲疏咪唑 2.5 mg/d,无血栓及出血病史。患者两系三代中无近亲结婚;祖父及舅舅有腔隙性脑梗死病史,血常规无异常;无类似家族病史。无吸烟、饮酒史。入院查体:生命体征平稳,体格发育正常,双眼矫正视力 0.5,颜面部及双手潮红,肝肋缘下未触及,脾下缘在左锁骨中线与左肋缘交点下 3 cm,余未见明显异常。入院时血常规:WBC $5.34 \times 10^9/L$, RBC $7.21 \times 10^{12}/L$, HGB 178 g/L, Hct 59.2%, PLT $214 \times 10^9/L$ 。血生化检查:肝肾功能大致正常,乳酸脱氢酶 235.1 U/L(正常参考值 0 ~ 247 U/L),尿酸 573.9 $\mu\text{mol/L}$ (正常参考值 208.3 ~ 428.4 $\mu\text{mol/L}$)。凝血功能大致正常。血清铁 5.86 $\mu\text{mol/L}$ (正常参考值 8.9 ~ 32.3 $\mu\text{mol/L}$),转铁蛋白饱和度 0.09(正常参考值 0.25 ~ 0.50),总铁结合力和未饱和铁正常。铁蛋白 6.6 $\mu\text{g/L}$ (正常参考值 23.9 ~ 336.2 $\mu\text{g/L}$),EPO 1 100.96 U/L(正常参考值 2.59 ~ 18.50 U/L)。EPO 依赖性红系爆式集落形成单位(BFU-E) $20/10^5$ BMMNC[正常参考值(25 ~ 37)/ 10^5 BMMNC],非 EPO 依赖性 BFU-E $0/10^5$ BMMNC(正常参考值 $0/10^5$ BMMNC)。细胞因子(流式检查):IL-6 5.86 ng/L(正常参考值 ≤ 5.3 ng/L),TNF- α 4.81 ng/L(正常参考值 ≤ 4.6 ng/L)。髂骨穿刺骨髓涂片分类:增生活跃,粒系比例 0.335,红系比例 0.460,成熟淋巴细胞比例 0.195,单核细胞比例 0.010,全片共见巨核细胞 29 个。免疫组织化学染色(CD41):全片巨核细胞 19 个,正常巨核细胞 18 个,双核巨核细胞 1 个。骨髓组织病理学检查:增生大致正常(40% ~ 50%),粒红比例略减小,粒系各阶段细胞可见,红系以中晚幼红细胞为主,巨核细胞散在分布,分叶核为主,网状纤维染色 MF-1 级。染色体核型:46,XY[20]。全外显子组测序(血液系统疾病方向),外周静脉血标本检测到 VHL exon1 c.242C>T (p.P81L)和 exon1 c.269A>C (p.N90T)复合杂合突变。对先证者及其父母进行家系验证,确认 c.242C>T 来自其父,c.269A>C 来自其母,其父母均只携带其中 1 个杂合突变,为正常表型。参考美国医学遗

传学与基因组学会(ACMG)和分子病理学协会(AMP)发布的遗传变异解读及报告指南^[4],上述突变均为可疑致病性/病理性突变。患者肿瘤标志物、ENA 抗体谱、血红蛋白组分分析等其他化验检查无异常发现。腹部超声:胆囊多发结石,脾脏中度肿大(长 15.3 cm,厚 5.4 cm,肋缘下 4.3 cm×3.0 cm)。泌尿系超声:双肾未见明显异常。超声心动图:二尖瓣前叶瓣尖略增厚(建议随诊),三尖瓣少量反流(流速正常范围内),无肺动脉高压。诊断:ECYT2。予红细胞单采术去除体内过多的红细胞,口服阿司匹林 100 mg/d 预防血栓。出院后继续口服阿司匹林 100 mg/d,出现头晕、头痛等不适时行红细胞单采,末次红细胞单采时间为 2022 年 7 月 13 日。截至 2024 年 6 月末次随访时,患者无血栓及出血事件发生,血常规波动情况:WBC (5.00~7.00)×10⁹/L, HGB 150~170 g/L, Hct 50.0%~65.0%, PLT (200~300)×10⁹/L。

讨论及文献复习

ECYT 相较于真性红细胞增多症(PV)而言是一类少见的遗传性疾病, OMIM (<https://www.omim.org/>)数据库根据其突变的基因不同将其分为 8 种亚型, ECYT1 (OMIM IDs: 133100)是促红细胞生成素受体(EPOR)基因杂合突变所致。ECYT 2~5 (OMIM IDs: 263400、609820、611783 和 617907)分别是 VHL、EGLN1、EPAS1 和 EPO 基因突变所致。ECYT 6~8 (OMIM IDs: 617980、617981 和 222800)的病因是血红蛋白β(HBB)、血红蛋白α-1/2(HBA1/HBA2)和 BPGM 基因突变导致血红蛋白对氧气的亲和力增加。除 VHL 和 BPGM 基因突变相关的 ECYT2 和 ECYT8 是常染色体隐性遗传外,其余 ECYT 都是常染色体显性遗传。美国梅奥诊所从 446 例 JAK2 (exon12~15)突变阴性的红细胞增多症患者中筛查出 7 例(1.6%)伴 VHL 胚系突变^[5]。Chandrasekhar 等^[6]对来自印度南部的 65 例 JAK2 (exon12 和 14)突变阴性的红细胞增多症患者进行筛查,伴 VHL 胚系突变共有 6 例(9.2%)。Lee 等^[7]韩国学者从 21 例 JAK2 (exon12~14)突变阴性的红细胞增多症患者中筛查出 1 例(4.8%)伴 VHL 胚系突变。而我国对于 ECYT2 仅有 1 例病例报道^[8]。

人类 VHL 基因位于染色体 3p25-26, 包含 3 个外显子(E1、E2 和 E3)和 1 个隐性外显子(E1'), 编码 4 种不同的蛋白异构体(pVHL-213、pVHL-160、pVHL-172 和 pVHL-X1)^[9]。EPO 基因的表达受 HIF

的调节, HIF 是一种异源二聚体蛋白, 由 HIF-1α、HIF-2α、HIF-3α 亚基和 HIF-1β 亚基组成, 在氧气正常条件下, PHD 通过将氧原子插入脯氨酸残基(人类 HIF-1α 的 Pro 402 或 Pro 564)中来修饰 HIF-α 亚基, 羟化后的 HIF-α 亚基和 VHL 蛋白结合, 后者靶向 HIF-α 亚基泛素化和蛋白酶体降解, 从而减少 EPO 的产生^[10], 而在缺氧条件下, PHD 活性降低使 HIF-α 羟化减少, 阻碍其与 VHL 蛋白结合, HIF 积聚导致包括 EPO 在内的多个下游靶基因表达增强^[3]。此外, VHL p.R200W 突变导致 VHL 蛋白构象发生改变, 增强与 SOCS1 的结合, 从而抑制 JAK2 结合和降解, 导致 JAK2/STAT5 信号通路过度激活, 这也是 CP 患者的红系祖细胞对 EPO 超敏感的原因^[11]。

VHL 基因作为一种抑癌基因, 通过参与 HIF 的降解抑制肿瘤的生长、侵袭和转移, VHL 基因突变导致 ECYT2 和多种血管性肿瘤(如 VHL 综合征, OMIM IDs: 193300)的发生^[12]。当存在 VHL 基因突变时, 应仔细鉴别 ECYT2 和 VHL 综合征。ECYT2 是 VHL 双等位基因胚系突变引起 HIF-PHD-VHL 信号转导通路异常所致, 为常染色体隐性遗传性疾病, 其中 CP 最具有代表性。1974 年有学者首次描述了 Chuvash 出现的家族性红细胞增多症, 随后于 2002 年发现 3 号染色体短臂 2 区上的 VHL 基因错义突变导致第 200 位的精氨酸被色氨酸取代(p.R200W)是 CP 的分子遗传学基础^[3,13]。VHL 综合征为常染色体显性遗传性疾病, 其亦是由 VHL 基因突变所致, 常表现为各种良性和恶性肿瘤(如视网膜毛细血管瘤、小脑和脊髓血管母细胞瘤、肾细胞癌、嗜铬细胞瘤和胰腺肿瘤), 与 Knudson 提出的“二次打击”学说有关, 即 VHL 基因的首次突变发生于生殖细胞, 使个体具有遗传易感性; 第二次突变发生于体细胞, 促进肿瘤的发生发展^[14]。而几乎所有的 ECYT2 患者都存在 VHL 双等位基因胚系突变, 这可能是同为 VHL 基因突变为何会出现两种截然不同表型的原因。除此之外, 二者在临床表现上也大不相同。VHL 综合征中红细胞增多少见, 与具有分泌功能的肿瘤产生 EPO 有关^[15-16]; ECYT2 患者罹患 VHL 综合征相关肿瘤的概率极低, 仅见于少数病例报道^[17-18]。ECYT2 通常无眼部病变, 而 VHL 综合征的眼部病变多为视网膜毛细血管瘤, 极少数也可为视神经成血管细胞瘤, 病变多为单侧, 患者出现视力下降, 眼底检查可见视神经萎缩^[19-20]。本例患者自幼视物模糊, 双眼矫正视力为 0.5, 无视物变形, 眼科完善检查提示视神经发育不良。与上述 VHL

综合征眼部病变不符,视力问题首先应考虑为先天性眼底发育异常。

ECYT2 的特征是红细胞容量(Red cell mass, RCM)升高,血清 EPO 水平正常或升高以及血红蛋白氧亲和力水平正常,易引起血栓和出血性并发症,导致早期死亡^[21]。其具有与原发性红细胞增多症相一致的红系造血祖细胞对 EPO 超敏感的特点^[3],同时也具有类似于继发性红细胞增多症的 EPO 水平正常或升高的特点^[22]。部分患者可出现脾脏肿大^[23-25],既往对 VHL^{R200W/R200W} 突变小鼠研究发现 VHL p.R200W 突变促进了红系分化,且脾脏而非骨髓是此类小鼠红细胞生成增多的主要来源,这可能是部分患者会出现脾脏肿大的原因^[26]。虽然 CP 患者红系祖细胞对 EPO 超敏感,但亦有报道 p.H191D 和 p.D126N 等纯合突变的 ECYT2 患者红系祖细胞对 EPO 不敏感^[27-28]。

ECYT2 最常见的胚系突变是 VHL p.R200W, Liu 等^[29]为了探究此突变是否发生在同一祖先或是由于重复发生的突变事件,对来自不同国家共 101 例 VHL p.R200W 突变者和 447 例健康对照者的样本进行了单倍型分析,得出 VHL p.R200W 突变起源于 14 000 ~ 62 000 年前的同一祖先。但随后 Cario 等^[30]发现 VHL p.R200W 突变并非仅由同一祖先传播,土耳其一个红细胞增多症家系的 VHL p.R200W 突变为独立发生。部分 ECYT2 为 VHL p.R200W 与其他 VHL 突变形成的复合杂合子(如 p.V130L、p.G144R、p.L188V 和 p.P192A)^[22,31-32],也可为除 VHL p.R200W 之外的纯合子(如 p.D126N、p.P138L 和 p.H191D)^[22,28,33]或复合杂合子(如 p.R79C/p.L188V 和 p.T124A/p.L188V)^[34-35]。曾有学者报道少数 ECYT2 仅有一个 VHL 等位基因突变,如在一个乌克兰家系中,检出父亲和有红细胞增多的姐弟二人均为 VHL p.D126Y 等位基因胚系突变,其父亲没有红细胞增多,随后也排除了该姐弟 2 人从其母亲处遗传无效 VHL 等位基因的可能,其导致红细胞增多表型的分子机制有待进一步研究^[31]。本例患者存在 VHL p.P81L 和 p.N90T 胚系突变,为少见的非 p.R200W 复合杂合突变。p.P81L 在既往的 VHL 综合征相关文献中报道过,表现为肾细胞癌和嗜铬细胞瘤,其中的病例均无红细胞增多表现^[36-37];而 p.N90T 既往未见相关文献报道。

目前尚无特殊手段治疗 ECYT2,在一项 CP 组(155 例)和对照组(154 例)患者年龄、性别、居住地匹配的前瞻性研究^[38]中,CP 患者新发血栓事件率

[23.9% (37/155)] 高于对照组 [3.2% (5/154)]; 多因素分析中,年龄更大、发生过血栓事件和接受过静脉放血治疗是 CP 患者更容易新发血栓事件的独立预测因素;且在新发血栓事件的 CP 患者中,近半数患者 [45.5% (15/33)] 入组后口服阿司匹林 75 mg/d,与无新发血栓事件的 CP 患者中口服阿司匹林人数 [36.1% (44/122)] 相比,差异无统计学意义 ($P=0.52$),表明低剂量阿司匹林对 CP 患者并无显著保护作用。但对于非 VHL p.R200W 突变的 ECYT2 患者来说,目前尚无研究表明阿司匹林无法预防血栓。Gangat 等^[21]认为对于 HIF-PHD-VHL 信号转导通路异常所致的红细胞增多症患者同样应严格控制心血管风险和抗血小板治疗,故本例 ECYT2 患者我们给予常规口服阿司匹林预防血栓。另一项研究中,CP 组患者的总死亡率 [46.9% (45/96)] 高于 PV 组患者 [18.5% (225/1213)] ($P<0.001$)。尽管与 PV 组患者相比,CP 组患者的中位年龄更小(16 岁对 60 岁),但 CP 组患者中因脑血管事件或外周血栓事件而死亡的比例却更高 [46.7% (21/45) 对 21.9% (42/192), $P=0.001$]。需要注意的是,CP 组患者随访时间皆超过 23 年,而 90% 的 PV 组患者随访时间短于 20 年^[23]。该研究中 78.2% (68/87) 的 CP 组患者接受了静脉放血治疗,但相关回归分析表明其与降低血栓风险 ($P=0.12$) 和死亡率 ($P=0.2$) 无关,这表明血栓事件可能与 Hct 升高以外的因素有关^[23]。既往对 CP 的小鼠模型进行研究发现肺动脉高压可能与 HIF-2 α 的活性增加导致肺部血管重塑有关^[26],并且 HIF- α 的负性调控因子 PHD 的活性需要铁的作用^[39]。有研究者对 CP 患者行超声心动图检查,发现与对照组(27 例)相比,CP 组患者(82 例)的确具有更高的肺动脉压力[三尖瓣反流速度 (2.50 ± 0.03) m/s 对 (2.30 ± 0.05) m/s, $P=0.005$],较低的铁蛋白水平与静脉放血有关,是更高的肺动脉压力的独立预测因素 ($\beta=0.29$, $P=0.009$)^[40]。尽管静脉放血治疗对 CP 患者无益甚至可能会引起血栓和使肺动脉压力升高,但它仍是缓解因 Hct 升高而出现头痛、肌肉痉挛等不适的主要措施^[41]。细胞毒性药物亦可用于降低 Hct,但其有白血病转化风险,故静脉放血治疗仍为优先考虑,且与 PV 的治疗不同的是,放血时不应追求 Hct 下降程度,应以患者症状减轻程度为准^[21,42]。如前所述,VHL 突变会导致 JAK2/STAT5 通路的过度激活,有学者构建了 VHL^{R200W/R200W} 突变小鼠,并对小鼠使用高选择性 JAK2 抑制剂 TG101209,结果显示,与空白对照组相比,用

TG101209 治疗 5 周的小鼠 Hct 水平更低 (35.4% 对 49.4%, $P < 0.05$), 小鼠的脾脏明显小于对照组, 用药组小鼠脾脏中的巨核细胞数量也明显少于空白对照组 ($P < 0.005$)^[11]。据此, Zhou 等^[43] 尝试用 JAK2 抑制剂芦可替尼治疗 3 例 CP 患者, 患者的血液学和头痛、腹痛等不适症状均有所改善, 且无重大安全问题或严重不良反应, 但对血栓事件和生存的影响目前尚不明确。上述结果表明, 多数情况下 ECT2 可不用治疗, 只有当红细胞增多出现不适症状时, 可谨慎尝试静脉放血或红细胞单采术治疗, 且应以症状改善而非 Hct 下降为目标。此外, JAK2 抑制剂芦可替尼可能对改善 ECT2 患者的血液瘀滞所致症状和缩小脾脏有效, 但尚需多中心、大样本量的临床研究来进一步验证其疗效和安全性。

本例伴 VHL 胚系突变的 ECT2 青年患者, 无红细胞增多的家族史, 幼时起病, 有脸红、手红、头晕和头痛等红细胞增多所致的临床表现, 发病时为红细胞增多, Hct 及 HGB 升高, 血清 EPO 水平升高, 红细胞祖细胞对 EPO 不敏感。患者存在 VHL p.P81L 和 p.N90T 复合杂合突变, 其父母分别携带其中 1 个杂合突变且表型正常, 为隐性遗传。ECT2 诊断明确。考虑到本例患者有血液瘀滞所致的头晕和头痛等不适症状, 予其行红细胞单采术缓解症状并口服阿司匹林 100 mg/d 预防血栓。该患者出院后密切监测血常规, 长期口服阿司匹林, 间断行红细胞单采术缓解不适症状, 至今未出现血栓及出血事件。若该患者后期出现脾脏肿大进行性加重和体质性症状, 可应用芦可替尼治疗。

综上所述, ECT2 是少见的常染色体隐性遗传性疾病, VHL p.R200W 纯合突变所致 CP 占多数, 具有地方性特点。我们报道了国内首例 VHL 基因 p.P81L 和 p.N90T 复合杂合突变导致 ECT2 的病例, 其中 p.N90T 既往未见报道。ECT2 患者只有在出现血液瘀滞所致相关症状时, 可谨慎考虑静脉放血或红细胞单采治疗。与 PV 患者相比, ECT2 患者无论是总死亡率还是血栓致死率皆更高, 提示临床医师对 ECT2 患者应密切监测, 进行严格的心血管风险管理和抗血小板治疗, 且对其发生血栓事件的相关因素需做进一步的探索。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 柳宁宁: 资料收集、文章撰写; 潘丽娟: 资料收集、写作指导; 肖志坚、徐泽锋: 写作指导及文章审核

参考文献

[1] Mallik N, Das R, Malhotra P, et al. Congenital erythrocytosis

[J]. Eur J Haematol, 2021, 107 (1): 29-37. DOI: 10.1111/ejh.13632.

[2] 崔蕊. 特发性红细胞增多症的认识现状[J]. 国际输血及血液学杂志, 2011, 34 (3): 209-212. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-419X.2011.03.005.

Cui R. The State of Idiopathic Erythrocytosis [J]. Int J Blood Transfus Hematol, 2011, 34 (3): 209-212. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-419X.2011.03.005.

[3] Ang SO, Chen H, Hirota K, et al. Disruption of oxygen homeostasis underlies congenital Chuvash polycythemia [J]. Nat Genet, 2002, 32 (4): 614-621. DOI: 10.1038/ng1019.

[4] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology [J]. Genet Med, 2015, 17 (5): 405-424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.

[5] Gangat N, Oliveira JL, Porter TR, et al. Erythrocytosis associated with EPAS1 (HIF2A), EGLN1 (PHD2), VHL, EPOR or BPGM mutations: The Mayo Clinic experience [J]. Haematologica, 2022, 107 (5): 1201-1204. DOI: 10.3324/haematol.2021.280516.

[6] Chandrasekhar C, Pasupuleti SK, Sarma P. Novel mutations in the EPO-R, VHL and EPAS1 genes in the Congenital Erythrocytosis patients [J]. Blood Cells Mol Dis, 2020, 85: 102479. DOI: 10.1016/j.bcmd.2020.102479.

[7] Lee Y, Seo SH, Kim J, et al. Diagnostic Approaches to Investigate JAK2-Unmutated Erythrocytosis Based on a Single Tertiary Center Experience [J]. Mol Diagn Ther, 2024, 28 (3): 311-318. DOI: 10.1007/s40291-024-00703-3.

[8] 张伟, 包慎, 蒋丽君, 等. VHL 基因突变所致家族性红细胞增多症 2 型一例及文献复习 [J]. 中华血液学杂志, 2020, 41 (12): 1047-1049. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.12.015.

Zhang W, Bao S, Jiang LJ, et al. A case of familial erythrocytosis type 2 caused by VHL gene mutation [J]. Chin J Hematol, 2020, 41 (12): 1047-1049. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.12.015.

[9] Lenglet M, Robriquet F, Schwarz K, et al. Identification of a new VHL exon and complex splicing alterations in familial erythrocytosis or von Hippel-Lindau disease [J]. Blood, 2018, 132 (5): 469-483. DOI: 10.1182/blood-2018-03-838235.

[10] Semenza GL. The Genomics and Genetics of Oxygen Homeostasis [J]. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2020, 21: 183-204. DOI: 10.1146/annurev-genom-111119-073356.

[11] Russell RC, Sufan RI, Zhou B, et al. Loss of JAK2 regulation via a heterodimeric VHL-SOCS1 E3 ubiquitin ligase underlies Chuvash polycythemia [J]. Nat Med, 2011, 17 (7): 845-853. DOI: 10.1038/nm.2370.

[12] Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease [J]. Lancet, 2003, 361 (9374): 2059-2067. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13643-4.

[13] Poliakov LA. Familial erythrocytosis among the residents of the Chuvash ASSR [J]. Probl Gematol Pereliv Krovi, 1974, 19 (10): 30-33.

[14] Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1971, 68 (4): 820-823. DOI: 10.1073/pnas.68.4.820.

[15] Krieg M, Marti HH, Plate KH. Coexpression of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in nervous system tumors associated with von Hippel-Lindau tumor suppressor gene loss of function [J]. Blood, 1998, 92 (9): 3388-3393.

- [16] Da Silva JL, Lacombe C, Bruneval P, et al. Tumor cells are the site of erythropoietin synthesis in human renal cancers associated with polycythemia[J]. *Blood*, 1990, 75(3):577-582.
- [17] Capodimonti S, Teofili L, Martini M, et al. Von hippel-lindau disease and erythrocytosis[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(13):e137-139. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.6797.
- [18] Núñez-Martínez PM, Taja-Chayeb L, Ramírez-Otero MA, et al. Familial erythrocytosis 2 and von Hippel-Lindau disease in the same pediatric patient[J]. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 2021, 78(4):341-345. DOI: 10.24875/BMHIM.20000129.
- [19] Darbari S, Meena RK, Sawarkar D, et al. Optic Nerve Heman-gioblastoma: Review[J]. *World Neurosurg*, 2019, 128:211-215. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.04.224.
- [20] 杨艳, 孙心铨. von Hippel-Lindau 综合征眼部病变的研究进展[J]. *国际眼科纵览*, 2009, 33(2):130-134. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2009.02.014.
Yang Y, Sun XQ. Ocular von Hippel-Lindau disease[J]. *Int Rev Ophthalmol*, 2009, 33(2): 130-134. DOI: 10.3760/cma. j. issn.1673-5803.2009.02.014.
- [21] Gangat N, Szuber N, Tefferi A. JAK2 unmutated erythrocytosis: 2023 Update on diagnosis and management[J]. *Am J Hematol*, 2023, 98(6):965-981. DOI: 10.1002/ajh.26920.
- [22] Pastore Y, Jedlickova K, Guan Y, et al. Mutations of von Hippel-Lindau tumor-suppressor gene and congenital polycythemia[J]. *Am J Hum Genet*, 2003, 73(2):412-419. DOI: 10.1086/377108.
- [23] Gordeuk VR, Sergueeva AI, Miasnikova GY, et al. Congenital disorder of oxygen sensing: association of the homozygous Chuvash polycythemia VHL mutation with thrombosis and vascular abnormalities but not tumors[J]. *Blood*, 2004, 103(10):3924-3932. DOI: 10.1182/blood-2003-07-2535.
- [24] Oliveira JL, Coon LM, Frederick LA, et al. Genotype-Phenotype Correlation of Hereditary Erythrocytosis Mutations, a single center experience[J]. *Am J Hematol*, 2018. DOI: 10.1002/ajh.25150.
- [25] Gordeuk VR, Prchal JT. Vascular complications in Chuvash polycythemia [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2006, 32(3): 289-294. DOI: 10.1055/s-2006-939441.
- [26] Hickey MM, Lam JC, Bezman NA, et al. von Hippel-Lindau mutation in mice recapitulates Chuvash polycythemia via hypoxia-inducible factor-2alpha signaling and splenic erythropoiesis [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(12): 3879-3889. DOI: 10.1172/JCI32614.
- [27] Tomasic NL, Piterkova L, Huff C, et al. The phenotype of polycythemia due to Croatian homozygous VHL (571C>G:H191D) mutation is different from that of Chuvash polycythemia (VHL 598C>T: R200W) [J]. *Haematologica*, 2013, 98(4): 560-567. DOI: 10.3324/haematol.2012.070508.
- [28] Sarangi S, Lanikova L, Kapralova K, et al. The homozygous VHL (D126N) missense mutation is associated with dramatically elevated erythropoietin levels, consequent polycythemia, and early onset severe pulmonary hypertension [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(11): 2104-2106. DOI: 10.1002/pbc.25056.
- [29] Liu E, Percy MJ, Amos CI, et al. The worldwide distribution of the VHL 598C>T mutation indicates a single founding event[J]. *Blood*, 2004, 103(5):1937-1940. DOI: 10.1182/blood-2003-07-2550.
- [30] Cario H, Schwarz K, Jorch N, et al. Mutations in the von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor gene and VHL-haplotype analysis in patients with presumable congenital erythrocytosis [J]. *Haematologica*, 2005, 90(1):19-24.
- [31] Pastore YD, Jelinek J, Ang S, et al. Mutations in the VHL gene in sporadic apparently congenital polycythemia [J]. *Blood*, 2003, 101(4):1591-1595. DOI: 10.1182/blood-2002-06-1843.
- [32] Percy MJ, Lappin TRJ, Jones FGC, et al. Mutations in the VHL Gene Are the Major Identified Cause of Inherited Erythrocytosis [J]. *Blood*, 2005, 106(11): 569. DOI: 10.1182/blood.V106.11.569.569.
- [33] Lanikova L, Lorenzo F, Yang C, et al. Novel homozygous VHL mutation in exon 2 is associated with congenital polycythemia but not with cancer[J]. *Blood*, 2013, 121(19):3918-3924. DOI: 10.1182/blood-2012-11-469296.
- [34] Bento MC, Chang KT, Guan Y, et al. Congenital polycythemia with homozygous and heterozygous mutations of von Hippel-Lindau gene: five new Caucasian patients [J]. *Haematologica*, 2005, 90(1):128-129.
- [35] Lorenzo FR, Yang C, Lanikova L, et al. Novel compound VHL heterozygosity (VHL T124A/L188V) associated with congenital polycythemia [J]. *Br J Haematol*, 2013, 162(6): 851-853. DOI: 10.1111/bjh.12431.
- [36] Lessi F, Mazzanti CM, Tomei S, et al. VHL and HIF-1α: gene variations and prognosis in early-stage clear cell renal cell carcinoma[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(3):840. DOI: 10.1007/s12032-014-0840-8.
- [37] Formenti F, Beer PA, Croft QP, et al. Cardiopulmonary function in two human disorders of the hypoxia-inducible factor (HIF) pathway: von Hippel-Lindau disease and HIF-2alpha gain-of-function mutation[J]. *FASEB J*, 2011, 25(6):2001-2011. DOI: 10.1096/fj.10-177378.
- [38] Gordeuk VR, Miasnikova GY, Sergueeva AI, et al. Thrombotic risk in congenital erythrocytosis due to up-regulated hypoxia sensing is not associated with elevated hematocrit[J]. *Haematologica*, 2020, 105(3): e87-e90. DOI: 10.3324/haematol.2019.216267.
- [39] Kaelin WG Jr, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway[J]. *Mol Cell*, 2008, 30(4):393-402. DOI: 10.1016/j.molcel.2008.04.009.
- [40] Sable CA, Aliyu ZY, Dham N, et al. Pulmonary artery pressure and iron deficiency in patients with upregulation of hypoxia sensing due to homozygous VHL (R200W) mutation (Chuvash polycythemia) [J]. *Haematologica*, 2012, 97(2):193-200. DOI: 10.3324/haematol.2011.051839.
- [41] Perrotta S, Roberti D, Bencivenga D, et al. Effects of Germline VHL Deficiency on Growth, Metabolism, and Mitochondria[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(9): 835-844. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1907362.
- [42] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 真性红细胞增多症诊断与治疗中国指南(2022年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(7): 537-541. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0253-2727.2022.07.002.
Leukemia and Lymphoma Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese guideline for the diagnosis and treatment of polycythemia vera (2022) [J]. *Chin J Hematol*, 2022, 43(7):537-541. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.07.002.
- [43] Zhou AW, Knoche EM, Engle EK, et al. Clinical Improvement with JAK2 Inhibition in Chuvash Polycythemia [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(5):494-496. DOI: 10.1056/NEJMc1600337.

(收稿日期:2024-10-11)

(本文编辑:刘爽)