

先天性红细胞生成异常性贫血Ⅱ型 SEC23B基因新发突变位点一例 报告及文献复习

常丽贤¹ 竺晓凡¹ 王永伟² 董树旭¹ 赵轶轩¹ 茹永新¹

¹中国医学科学院血液病医院(血液学研究所),天津 300020;²生物大分子国家重点实验室,中国科学院生物物理研究所,北京 100101

通信作者:茹永新,Email:ruyongxin@ihcams.ac.cn

【摘要】 目的 报道1例携带SEC23B新发突变位点并经异基因全相合造血干细胞移植成功治疗的先天性红细胞生成异常性贫血(congenital dyserythropoietic anemia, CDA)Ⅱ型病例,丰富此类疾病的基因突变位点及治疗经验。**方法** 对1例血红蛋白降低3个月的CDAⅡ型婴儿及其家系进行SEC23B基因检测,报道该例患儿临床诊疗过程并对相关文献进行复习。**结果** 患儿,女性,5月龄,因“发现血红蛋白降低3个月”就诊。血常规示HGB 44 g/L,酸溶血试验(Ham试验)阳性。骨髓象示红系占0.690,以中晚幼红细胞为主,可见双核及奇数核红细胞,有核红细胞偶见核碎裂及核出芽;骨髓透射电镜可见有核红细胞典型的双层膜结构。SEC23B基因存在两个未报道的新发突变位点,分别为c.1504 G>C/wt, c. 2254-2255 insert A/wt,两个突变分别来源于患儿父亲与母亲。患儿接受异基因全相合造血干细胞移植治疗后原有突变转阴。**结论** 该例患者为国内首次报道SEC23B基因插入突变CDAⅡ型病例,异基因全相合造血干细胞移植可作为CDAⅡ型的治疗选择。

【关键词】 先天性红细胞生成异常性贫血; SEC23B基因; 造血干细胞移植

基金项目: 国家自然科学基金(81500156、81170470、81670112); 国家重点研发计划(2016YFC0901503)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.04.010

New mutation site of SEC23B gene in type II congenital erythrocythememia anemia: one case report and literatures review

Chang Lixian¹, Zhu Xiaofan¹, Wang Yongwei², Dong Shuxu¹, Zhao Shixuan¹, Ru Yongxin¹

¹ Institute of Hematology, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300020, China; ² State Key Laboratory of Biological Macromolecules, Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

Corresponding author: Ru Yongxin, Email: ruyongxin@ihcams.ac.cn

【Abstract】 Objective To enrich the gene mutation sites and accumulate treatment experience of congenital dyserythropoietic anemia (CDA) type II by reporting one case of CDA patient with new mutation site of SEC23B and was successfully treated by homozygous allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). **Methods** The mutation within SEC23B gene in a child case with the reduced hemoglobin for more than 3 months, and his family were analyzed in combination with literatures review. **Results** A 3-day 5-month female child was admitted due to “decreasing hemoglobin for more than 3 months”, blood routine test showed HGB 44 g/L, positive for acid hemolysis test (Ham test). Bone marrow showed that the proportion of erythroid line was 69%, mainly middle and late juvenile erythrocytes, binuclear and odd nucleated erythrocytes could be observed, and nuclear fragmentation and nuclear budding could be seen occasionally in nucleated erythrocytes, transmission electron microscopy disclosed that bone marrow harbored the typical double-layer membrane structure of nuclear erythrocytes. There were two unreported new mutation sites in the SEC23B gene, including 1504 G>C/wt and c. 2254-2255 insert A/wt. The two mutations were derived from the father and mother of the child respectively. At the late stage, the child was successfully treated with allo-HSCT, the original mutation turned negative.

Conclusion This study reported the mutation type of SEC23B gene insertion for the first time in China. Allo-HSCT could be utilized as a treatment for CDA.

【Key words】 Congenital dyserythropoietic anemia; Gene, SEC23B; Hematopoietic stem cell transplantation

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81500156, 81170470, 81670112); The National Key Research and Development Program of China (2016YFC0901503)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.04.010

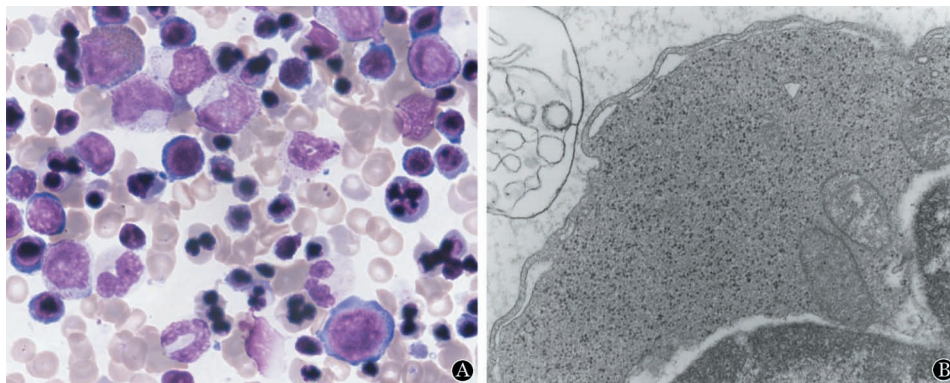
先天性红细胞生成异常性贫血 (congenital dyserythropoietic anemia, CDA) 是一组少见的遗传性疾病, 以骨髓无效造血和显著的幼稚红细胞形态学异常为特征, 根据骨髓幼稚红细胞形态改变和血生化特征可分为 I、II、III、IV (II 型变异型)、V、VI 型及 VII 型。CDA 的治疗方式包括输血支持、去铁、脾切除术及干扰素等, 异基因造血干细胞移植亦成功应用于治疗重型 CDA^[1]。1990 年国内报道首例 CDA II 型患者^[2], 2001 年国际上首次报道骨髓移植治疗重型 CDA II 型^[3], 至今我国尚无造血干细胞移植治疗 CDA 的报道。目前已报道的 CDA II 型 SEC23B 基因突变位点有 80 个, 但临床仍不断发现有新发突变位点。本文我们首次报道 1 例携带 SEC23B 新发突变位点并经异基因全相合造血干细胞移植成功治疗的 CDA II 型病例。

病例资料

患儿, 女, 5 月龄, 主因“发现血红蛋白降低 3 个月”就诊, 患儿出生后 42 d 发现“血红蛋白降低”, 多次查血常规提示“正细胞正色素性贫血”, 多次输血治疗, HGB 43~140 g/L。2016 年 3 月为进一步诊治就诊于我院。入院查体: 神志清, 精神可, 营养中等, 呼吸平稳, 全身皮肤苍黄, 未见皮疹、瘀点及瘀斑, 全身浅表淋巴结无肿大, 口唇稍苍白, 咽无充血, 双侧扁桃体未见肿大, 双肺呼吸音清, 未闻及干

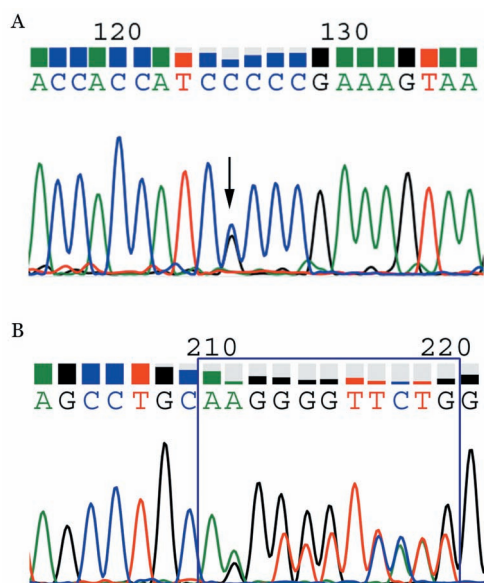
湿啰音, 心音有力, 律齐, 各瓣膜听诊区未闻及杂音, 腹软, 肝肋缘下 2 cm, 脾肋缘下未触及, 四肢活动自如, 双下肢无水肿, 神经系统查体未见异常。血常规示 HGB 44 g/L, 余正常。肝功能示: 总胆红素 15 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素 5 $\mu\text{mol/L}$, 间接胆红素 10 $\mu\text{mol/L}$, 均在正常范围。酸溶血试验阳性。骨髓象: 增生活跃, 粒系各阶段细胞构成相对减低, 个别中、晚幼粒细胞可见核质发育不平衡, 部分成熟中性粒细胞胞质内可见中毒颗粒; 红系增生活跃, 红系 0.690, 以中晚幼红细胞为主, 可见双核及奇数核红细胞 (图 1A), 有核红细胞偶见核碎裂及核出芽, 粒红比值减低, 为 0.31:1, 成熟红细胞可见大小不等、变形; 巨核细胞及血小板正常。染色体核型: 46, XX[20]。骨髓透射电镜可见有核红细胞呈双层膜结构 (图 1B)。利用一代测序技术对患儿 CDA II 型 SEC23B 基因进行检测, 筛查结果示 c. 1504 G > C/wt, c. 2254-2255 insert A/wt 位点突变阳性, 为复合杂合型突变 (图 2)。进行家系基因验证发现患儿祖父、父亲携带 SEC23B 基因 c. 1504 G > C/wt 位点突变, 患儿外祖母、母亲携带 SEC23B 基因 c. 2254-2255 insert A/wt 位点突变 (图 3)。综合以上检查结果明确诊断为 CDA II 型。

因患儿为重度贫血, 输血依赖, 经中华骨髓库寻找到一例异基因全相合供者 (男供女, B 供 A, HLA 10/10), 患儿于 2 岁时行异基因全相合造血干细



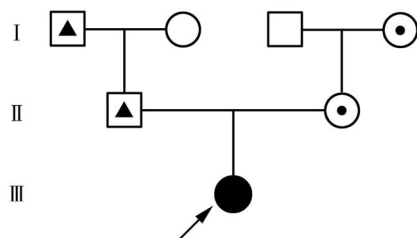
A: 骨髓象可看到双核、三核及其他多分叶核红细胞 (1 000 \times , 瑞氏染色); B: 电镜下骨髓红细胞呈双层膜结构

图1 先天性红细胞生成异常性贫血 II 型患儿骨髓象及电镜特征



箭头示 c.1504 G>C/wt 杂合突变, 方框所示部位为 c.2254-2255 insert A/wt 插入突变, 可见其后碱基均出现了错峰

图2 先天性红细胞生成异常性贫血Ⅱ型患儿 SEC23B 基因 c.1504 G>C/wt(A) 及 c.2254-2255 insert A/wt(B) 突变位点



↗: 先证者, SEC23B 基因 c.1504 G>C/wt、c.2254-2255 insert A/wt 复合杂合型突变; ▲: SEC23B 基因 c.1504 G>C/wt 位点突变携带者; ●: SEC23B 基因 c.2254-2255 insert A/wt 位点突变携带者

图3 先天性红细胞生成异常性贫血Ⅱ型患儿家系图

胞移植。移植预处理方案:环磷酰胺 $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, -10 d、-9 d;白消安 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, -8 d~-5 d;抗胸腺细胞球蛋白(ATG) $5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, -4 d、-1 d。回输 $\text{CD}34^+$ 细胞 $34.5 \times 10^6/\text{kg}$, 单个核细胞 $17.6 \times 10^8/\text{kg}$, 移植后第1、3、6、11天予甲氨蝶呤预防急性GVHD;甲泼尼龙预防ATG不良反应,环孢素A(CsA)、霉酚酸酯预防GVHD,复方磺胺甲噁唑预防卡氏肺孢子虫肺炎,氟康唑胶囊预防真菌感染,前列地尔针预防肝小静脉闭塞病,后患儿因血压升高明显停用CsA,予以他克莫司联合霉酚酸酯预防GVHD,并予以硝苯啶控制血压。移植后患儿出现腹泻伴发热,予以亚胺培南西司他丁、美罗培南、阿奇霉素、阿昔洛韦抗感染治疗后好转,患儿肝酶、APTT反复升高,予以复方甘草酸苷、还原性谷胱甘肽、维生素K等对症治疗后肝酶及APTT下

降。+10 d粒系植入,+11 d巨核系植入。现患儿移植后13个月,血压、肝功能正常,HGB 135 g/L,WBC及PLT正常。无皮肤等组织的GVHD反应,STR供者细胞嵌合率为99.8%,经二代测序技术检测其原有突变为阴性。

讨 论

CDA是一类红细胞生成异常的先天性疾病,其中CDAⅡ型在CDA中相对常见,临床主要表现为正细胞性贫血、黄疸和肝脾肿大。贫血程度由轻度至重度,部分患者无贫血,10%患者在婴幼儿和儿童期依赖输血,但大多数在成年后可脱离输血^[4],故行造血干细胞移植治疗的患儿甚少。65%的患者存在脾大,胆结石是最常见的并发症,部分未曾输血患者也会表现铁过载,其血清铁蛋白可进展性增加,其进展速度存在个体差异,20岁以后,多数患者出现铁过载,可出现继发性肝硬化、糖尿病及心力衰竭^[5]。此类患儿骨髓象中红细胞形态以中晚幼红细胞最为明显,细胞质可见嗜碱性点彩和Howell-Jolly小体,核染色质明显疏松、核碎裂和核间桥等畸形核,部分呈巨幼样变及巨大红细胞,而粒系及巨核细胞形态均正常。CDAⅡ型骨髓中双核幼红细胞明显增多(超过10%),电镜检查可见典型的双层膜结构,染色体无异常。酸溶血试验阳性是CDAⅡ型特征性改变,这是因为CDAⅡ型红细胞膜表面存在HEMPAS抗原,抗原-抗体反应激活经典补体途径所致。CDA的诊断参照2004年Heimpel提出的诊断标准,必须符合以下全部4项条件:①先天性或遗传性贫血/黄疸证据;②骨髓无效性红细胞生成;③骨髓幼红细胞典型形态改变;④除外已知的符合以上①、②条件的其他先天性贫血(如地中海贫血、某些类型血红蛋白病和遗传性铁粒幼细胞性贫血等)。满足这些条件,同时酸溶血试验阳性者诊断为CDAⅡ型。骨髓幼红细胞形态学符合Ⅱ型而酸溶血试验阴性者,诊断为CDAⅣ型(又称为CDAⅡ型变异型)。

CDAⅡ型的致病基因是SEC23B,位于染色体20p11.23。目前在ClinVar数据库能够查到的SEC23B已知突变位点共80个。本例患儿出生时即出现贫血,骨髓红系增生活跃,以中晚幼红细胞为主,可见双核及奇数核红细胞,有核红细胞偶见核碎裂及核出芽,电镜可见典型的双层膜结构,酸溶血试验阳性,由于患儿病史短,故无明显胆结石或黄疸,基因检测可见SEC23B基因突变,根据患儿病

史、骨髓象、电镜及基因检查结果可确诊为CDA II型。通过查询ClinVar数据库发现,本例患儿c.1504 G>C/wt,c.2254-2255 insert A/wt两个突变位点均为新发突变位点,曾有SEC23B基因c.1503C>T的报道,与本例患儿突变位点相邻,提示患儿突变位点具有致病性。经检索万方、维普数据库,我国目前已报道CDA I型患儿8例、CDA II型患儿9例、CDA IV型患儿4例^[6-15],其中CDA II型有突变基因的报道仅4篇^[6-8,10],突变位点与本例患儿不同,分别为:错义突变c.1352G>T与c.1831C>T^[6]、错义突变c.1727T>C与c.1831C>T^[7]、错义突变c.53G>A与c.1831C>T^[8]、无义突变c.71G>A与错义突变c.74C>A^[10]。根据这些突变可以看出,我国已有报道的SEC23B基因突变的患儿均为复合杂合突变类型,有3例患儿同时发生c.1831C>T的突变,提示此突变位点可能在我国为高发突变位点。在现有的突变类型中,错义突变最常见,本例患儿为新发突变位点,且在国内首次报道了插入的突变类型。

造血干细胞移植是CDA的治疗选择之一,2001年首次报道骨髓移植治疗重型CDA II型^[3],我国尚无造血干细胞移植治疗CDA的报道。在Pubmed数据库检索后发现,目前CDA患儿行造血干细胞移植的报道仅有5例,均为个案报道,其中3例为同胞全相合移植,2例为非亲缘全相合移植^[3,16-19]。我们报道的为第3例非亲缘全相合移植,且取得成功,提示对于无同胞供者的CDA II型患儿,全相合异基因造血干细胞移植是可行方案。

参考文献

- [1] Christoforidou A, Fasoulakis Z, Kontomanolis EN. Diagnosis and management of congenital dyserythropoietic anaemia type II in a secundigravida [J]. *Cureus*, 2017, 9(10):e1811. DOI: 10.7759/cureus.1811.
- [2] 李津婴,许燕群,黄正霞,等. II型先天性红细胞生成异常性贫血患者红细胞膜超微结构和膜蛋白变化[J]. *中华内科杂志*, 2004, 43(6): 426-428. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2004.06.011.
- [3] Iolascon A, Sabato V, de Mattia D, et al. Bone marrow transplantation in a case of severe, type II congenital dyserythropoietic anaemia (CDA II) [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2001, 27(2): 213-215. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702764.
- [4] Wickramasinghe SN, Wood WG. Advances in the understanding of the congenital dyserythropoietic anaemias [J]. *Br J Haematol*, 2005, 131(4):431-446. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05757.x.
- [5] Denecke J, Marquardt T. Congenital dyserythropoietic anemia type II (CDAII/HEMPAS): where are we now? [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1792(9): 915-920. DOI: 10.1016/j.bbadis.2008.12.005.
- [6] 吴圆圆,黄薇,李伟,等. SEC23B基因突变先天性红细胞生成异常性贫血II型一例[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(6):522. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.06.019.
- [7] 李栋梁,李博伦,瞿姗姗,等. 一个II型先天性红细胞生成异常性贫血家系的SEC23B基因型及表型分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2017, 34(6): 874-878. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2017.06.020.
- [8] 李思璐,王小勤,冒青,等. 基因诊断先天性红细胞生成异常性贫血一例[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(11):860-861. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.11.015.
- [9] 陈姣,张乐萍,程翼飞. 先天性红细胞生成异常性贫血I型1例[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29(20):1591-1592. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2014.20.021.
- [10] 王璐,刘罡,张倩,等. 一个先天性红细胞生成异常性贫血家系SEC23B及HFE2基因突变研究[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(8):704-708. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.08.013.
- [11] 李园,赵馨,周康,等. 先天性红细胞生成异常性贫血II型一例报告并文献复习[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(4):270-273. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.04.004.
- [12] 王慧君,张莉,周康,等. 先天性红细胞生成异常性贫血I型临床及血液学特征[J]. *中华血液学杂志*, 2009, 30(6):377-380. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2009.06.006.
- [13] 马宏浩,张蕊,吴润晖,等. 先天性红细胞生成异常性贫血I型——1例报告暨文献复习[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2009, 14(5):216-220.
- [14] 刘源,刘琼,原平飞,等. 先天性红细胞生成异常性贫血I例(附文献复习) [J]. *山西医科大学学报*, 2006, 37(7):770-773. DOI: 10.3969/j.issn.1007-6611.2006.07.030.
- [15] 陈英,张国平,曹励之,等. 两同胞兄弟共患先天性红细胞生成异常性贫血[J]. *中华儿科杂志*, 2005, 43(12):944-945. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1310.2005.12.019.
- [16] Modi G, Shah S, Madabhavi I, et al. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation of a patient suffering from Type II congenital dyserythropoietic anemia a rare case report from Western India [J]. *Case Rep Hematol*, 2015, 2015:792485. DOI: 10.1155/2015/792485.
- [17] Unal S, Russo R, Gumruk F, et al. Successful hematopoietic stem cell transplantation in a patient with congenital dyserythropoietic anemia type II [J]. *Pediatr Transplant*, 2014, 18(4):E130-133. DOI: 10.1111/ptr.12254.
- [18] Braun M, Wöfl M, Wiegering V, et al. Successful treatment of an infant with CDA type II by intrauterine transfusions and postnatal stem cell transplantation [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(4):743-745. DOI: 10.1002/pbc.24786.
- [19] Buchbinder D, Nugent D, Vu D, et al. Unrelated hematopoietic stem cell transplantation in a patient with congenital dyserythropoietic anemia and iron overload [J]. *Pediatr Transplant*, 2012, 16(3):E69-73. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2010.01414.x.

(收稿日期:2018-10-13)

(本文编辑:刘爽)