

12 例遗传性口型红细胞增多症的临床特征

邵英起 聂能 黄金波 黄振东 葛美丽 张静 李星鑫 施均 郑以州

Clinical features of hereditary stomatocytosis: 12 cases report and literatures review

Shao Yingqi, Nie Neng, Huang Jinbo, Huang Zhendong, Ge Meili, Zhang Jing, Li Xingxin, Shi Jun, Zheng Yizhou

Corresponding author: Zheng Yizhou, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China. Email: zheng_yizhou@hotmail.com

遗传性口型红细胞增多症 (hereditary stomatocytosis, HST) 是一种常染色体显性遗传性溶血性疾病, 特点为外周血出现较多口型红细胞。Lock 等^[1]于 1961 年首次报道并命名, HST 发病率不详, 我国自 1983 年以来有少数病例报告^[2]。HST 临床上表现为黄疸、脾脏大及不同程度的贫血, 其红细胞形态特点容易被忽视, 造成误诊和漏诊。笔者总结我院 2011 年 1 月至 2015 年 12 月收治的 12 例 HST 患者的临床特征, 报道如下。

病例与方法

1. 病例: 2011 年 1 月至 2015 年 12 月我院明确诊断的 HST 患者 12 例, 诊断标准参照文献^[3], 满足以下条件: ①具有不同程度的贫血、黄疸及脾脏肿大; ②血常规和骨髓象符合溶血性贫血, 外周血涂片可见较多口型红细胞 (占红细胞 5% 以上); ③排除其他可伴口型细胞的疾病: 地中海贫血、肝脏疾病、肌强直症、氯丙嗪、奎尼丁、长春碱等药物治疗后, 铅中毒, 酒精中毒等。

2. 血象及骨髓象检查: 包括全血细胞计数、外周血涂片, 所有患者均行骨髓涂片及骨髓活检检查。

3. 溶血相关检查: 生化全套、红细胞渗透脆性 (EOF) 试验、酸化甘油溶血试验 (AGLT₅₀)、Coombs' 试验、Ham 试验、冷凝集素试验、变性珠蛋白小体 (Heinz)、HbA₂ 及 HbF 检测、血红蛋白电泳、血红蛋白醋酸纤维膜电泳及消化系统超声检查。

4. 红细胞酶水平测定: 参照国际血液学标准化委员会 (ICHS) 推荐方法^[4]测定红细胞嘧啶 5-核苷酸酶 (P5'N)、PK 及葡萄糖 6 磷酸脱氢酶 (G-6-PD) 活性。

结果

1. 一般资料: 12 例 HST 患者中男性 4 例, 女性 8 例, 中位发病年龄 20.5 (1~35) 岁 (表 1)。1 例有阳性家族史; 1 例有短暂输血史。

2. 临床表现: 12 例患者均有不同程度皮肤、巩膜黄染及脾脏肿大, 10 例患者起病时有不同程度乏力、尿色加深, 其他症状包括: 胆结石 (4 例), 腹痛、腹胀 (2 例), 2 例行脾切除术。

3. 实验室检查特征: 12 例患者中 10 例患者贫血, 中位 HGB 106 (66~141) g/L, 白细胞及血小板计数均在正常值范围, 中位网织红细胞比例 0.094 (0.028~0.250), 中位网织红细胞绝对计数 304.3 (102.7~531.5) × 10⁹/L, 中位平均红细胞体积 (MCV) 98.5 (91.9~132.4) fL, 中位红细胞平均血红蛋白量 (MCH) 34.2 (31.0~55.9) pg, 中位红细胞平均血红蛋白浓度 (MCHC) 335.5 (300~422) g/L, 中位总胆红素 (TBIL) 88.8 (26.4~170.1) μmol/L, 中位间接胆红素 (IBIL) 47.8 (15.9~155.1) μmol/L, 红细胞渗透脆性试验 (EOF) 增高 5 例, AGLT₅₀ 缩短 7 例 (40~230 s), 游离血红蛋白增高 2 例 (分别为 53.8、74.8 g/L), 结合珠蛋白减低 11 例 (0.125~0.375 g/L), Coombs 试验、Ham 试验、血红蛋白醋酸纤维膜电泳以及红细胞 P5'N、PK 与红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (G-6-PD) 活性均正常。详见表 1。

4. 外周血涂片红细胞形态学特征: 外周血红细胞大小不等, 口型红细胞比例 10%~65%, 部分病例可见少量小球形红细胞 (图 1)。

讨论

HST 其特点为外周血出现较多口型红细胞, 1961 年 Lock 首次报道并命名^[1,5], 其后陆续报道显示 HST 呈常染色体显性遗传模式, 有家族发病倾向, 男女均可患病。HST 无具体发病率报道, 世界各地均有发现, 我国仅有极少数病例报道, 无发病率方面资料。

HST 是一种特殊的红细胞膜异常性疾病, 与其他红细胞膜异常所致的溶血性贫血不同, HST 的红细胞并非由红细胞膜骨架蛋白编码基因缺陷所致, 目前机制尚不清楚。生化研究显示 HST 病变在于红细胞膜阳离子通透性异常^[2,5], 具体可分为 3 类: ①水肿细胞型: 细胞内 Na⁺ 含量显著增高, K⁺ 轻度降低, 细胞内 Na⁺ 的通透性增加, 促使 Na⁺ 从细胞外持续渗入细胞内, 造成 Na⁺ 内漏, 导致细胞水肿, 使细胞呈现“宽横向裂缝口”型, 此型患者红细胞渗透脆性明显增高, MCV 增大, MCHC 下降; ②脱水型/干瘪细胞型: 细胞内 K⁺ 大量外渗,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.07.019

基金项目: 天津市应用基础与前沿技术研究计划青年基金项目 (14JCQNJC10700)

作者单位: 300020 天津, 中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院

通信作者: 郑以州, Email: zheng_yizhou@hotmail.com

表1 12例遗传性口型红细胞增多症的临床特征

例号	性别	年龄 (岁)	HGB (g/L)	Ret (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/L)	TBIL (μmol/L)	IBIL (μmol/L)	AGLT ₅₀ (s)	脾脏长径 (cm)
1	女	18	95	23.31	130.3	41.7	320	127.9	72.0	290	/
2	男	24	76	25.03	132.4	55.9	422	88.8	41.8	50	11.4
3	女	14	107	11.40	99.4	34.0	342	51.4	40.3	290	16.7
4	女	30	66	17.08	122.2	36.7	300	/	/	70	15.9
5	女	4	88	12.30	95.6	32.2	337	26.4	15.1	290	8.1
6	男	31	141	6.89	109.8	34.4	313	93.5	80.1	290	15.4
7	男	36	104	6.79	90.3	32.5	360	29.9	18.3	70	13.8
8	女	19	106	6.98	95.0	35.0	368	167.1	155.9	40	13.6
9	女	23	106	8.73	91.9	30.7	334	95.1	49.0	90	14.1
10	女	19	119	3.59	97.8	32.5	332	66.6	33.1	290	15.4
11	女	37	114	2.79	96.5	31.0	321	58.8	47.8	230	13.4
12	男	52	127	10.13	99.2	34.4	347	101.9	89.0	60	17.3

注:Ret:网织红细胞;MCV:平均红细胞体积;MCH:红细胞平均血红蛋白量;MCHC:红细胞平均血红蛋白浓度;TBIL:总胆红素;IBIL:间接胆红素;AGLT₅₀:酸化甘油溶血试验。/:无数据

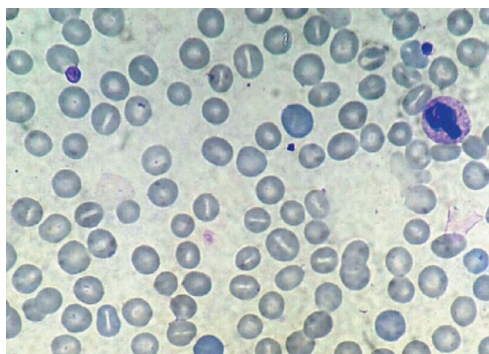


图1 口型红细胞增多症外周血涂片形态(瑞氏染色,高倍镜)

不伴成比例的Na⁺内流,造成细胞内阳离子、水含量均降低,呈现细胞脱水表现,此型患者红细胞渗透脆性减低,MCV正常或略增大、MCHC增加;③其他类型:包括2,3DPG浓度减低型、GSH减低型、伴冷溶血型口型红细胞增多、Rh抗原缺乏型等特殊类型,这些类型除有细胞内阳离子含量减少以外,尚分别伴有2,3DPG浓度减低、GSH减低、带3蛋白异常、Rh血型抗原缺乏,呈现不同的生化与临床特征。

HST患者的临床表现呈现明显异质性。多数患者可有黄疸、脾脏肿大,由于骨髓造血功能的代偿,可以从无贫血到中度、重度贫血,但多数患者为轻度贫血,仅少数患者出现中、重度贫血。脱水型/干瘪细胞型HST可出现假性高钾血症、围产期水肿等特殊表现,部分病例可以合并铁过载。

HST的分子机制尚未阐明。近年由于新基因技术的开展,尤其是二代高通量基因测序技术的建立,全外显子、甚至全基因组测序广泛应用于临床,HST分子机制上有了一定突破。基于脱水型HST家系的研究^[6-7],发现并证实PIEZO1(FAM38A)基因与脱水型口型HST有关,发现PIEZO1基因突变(主要为错义突变或周期性重复)影响了阳离子通道PIEZO1蛋白的功能,改变红细胞膜对钾离子通透性,导致脱水型HST的发生,并同时发生假性高钾血症。另有研究发

现SLC4A1、ACBC6、KCNN4等基因也参与HST的发病^[8-10]。

综合本组患者病例资料并复习文献,HST具有以下临床特征:①不同程度黄疸、脾脏肿大;②不同程度的大细胞性贫血或正细胞贫血伴网织红细胞比例增高(HGB可正常);③外周血涂片可见口型红细胞增多(>5%),可伴球形或靶型红细胞;④EOF可正常或增高,AGLT₅₀试验多数缩短;⑤采用SDS-PAGE法分析,可以检测到红细胞膜蛋白异常,具有鉴别诊断价值;⑥部分病例可检出PIEZO1、SLC4A1、KCNN4基因突变,对于那些没有典型形态特征和(或)在溶血检查中缺少阳性发现的病例,基因筛查有助于疾病诊断和鉴别^[3,11]。

HST诊断主要依赖于血涂片中见到5%以上口型红细胞^[3],家系调查发现类似患者有助于诊断。EOF试验、AGLT₅₀阳性具有一定诊断和鉴别诊断价值。口型红细胞尚可出现于地中海贫血、肝脏疾病、肌强直症以及氯丙嗪、奎尼丁、长春碱等药物治疗后、铅中毒或酒精中毒等疾病,但较少见,同时这些疾病各有其自身特点,因此不难鉴别。

无贫血或轻度贫血的HST患者,对健康影响不大,一般不须特殊治疗。溶血和贫血较重的病例,若为水肿细胞型,因红细胞在脾脏破坏,脾脏切除疗效佳。若为干瘪细胞型,红细胞主要在脾脏外单核巨噬细胞系统破坏,脾切除术通常无效,而且存在脾切除术后血栓风险^[5,12]。有学者主张先进行同位素检查,提示红细胞在脾脏中滞留明显者才考虑切脾,脾切除后仅部分患者血红蛋白升高。推荐切除脾脏年龄参照遗传性球形红细胞增多症(一般为6岁以后进行)^[12]。脾切除前可接种肺炎球菌、嗜血杆菌、脑膜炎球菌疫苗,以减少脾切除术后感染的发生。

参考文献

[1] Lock SP, Smith RS, Hardisty RM, et al. Stomatocytosis: a hereditary red cell anomaly associated with haemolytic anaemia [J].

- Br J Haematol, 1961, 7:303-314.
- [2] 张之南, 郝玉书, 赵永强, 等. 血液病学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2011:349-352.
- [3] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2007:49-51.
- [4] Beutler E, Blume KG, Kaplan JC, et al. International Committee for Standardization in Haematology: recommended methods for red-cell enzyme analysis [J]. Br J Haematol, 1977, 35 (2):331-340.
- [5] Delaunay J, Stewart G, Iolascon A. Hereditary dehydrated and overhydrated stomatocytosis: recent advances [J]. Curr Opin Hematol, 1999, 6(2):110-114.
- [6] Zarychanski R1, Schulz VP, Houston BL, et al. Mutations in the mechanotransduction protein PIEZO1 are associated with hereditary xerocytosis [J]. Blood, 2012, 120 (9):1908-1915. DOI: 10.1182/blood-2012-04-422253.
- [7] Albuissou J, Murthy SE, Bandell M, et al. Dehydrated hereditary stomatocytosis linked to gain-of-function mutations in mechanically activated PIEZO1 ion channels [J]. Nat Commun, 2013, 4: 1884. DOI: 10.1038/ncomms2899.
- [8] Flatt JF, Bruce LJ. The hereditary stomatocytoses [J]. Haematologica, 2009, 94 (8):1039-1041. DOI: 10.3324/haematol.2009.010041.
- [9] Andolfo I, Alper SL, Delaunay J, et al. Missense mutations in the ABCB6 transporter cause dominant familial pseudohyperkalemia [J]. Am J Hematol, 2013, 88 (1):66-72. DOI: 10.1002/ajh.23357.
- [10] Glogowska E, Lezon-Geyda K, Maksimova Y, et al. Mutations in the Gardos channel (KCNN4) are associated with hereditary xerocytosis [J]. Blood, 2015, 126 (11):1281-1284. DOI: 10.1182/blood-2015-07-657957.
- [11] Russo R, Andolfo I, Iolascon A. Next generation research and therapy in red blood cell diseases [J]. Haematologica, 2016, 101 (5):515-517. DOI: 10.3324/haematol.2015.139238.
- [12] Bolton-Maggs PH, Langer JC, Iolascon A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis--2011 update [J]. Br J Haematol, 2012, 156 (1):37-49. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08921.x.

(收稿日期:2016-12-09)

(本文编辑:徐茂强)

以脊髓压迫症为首发表现的非霍奇金淋巴瘤 25例临床分析

田卫伟 田磊 赵伟 万伟 高锦洁 胡凯 克晓燕

Clinical characterization and outcome of non-Hodgkin lymphoma presenting with initial spinal cord compression: a retrospective study of 25 patients Tian Weiwei, Tian Lei, Zhao Wei, Wan Wei, Gao Jinjie, Hu Kai, Ke Xiaoyan
Corresponding author: Ke Xiaoyan, Department of Hematology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China. Email: xykbysy@163.com

恶性脊髓压迫症(SCC)是指脊椎或椎管内占位性病变(肿瘤转移或原发)引起脊髓、脊神经根及其供应血管受压,造成脊髓及脊神经根功能缺陷的临床综合征^[1]。若得不到及时诊治,常常发生截瘫、大小便困难等不可逆的神经损害,

严重影响患者生活质量。以SCC为首发表现的非霍奇金淋巴瘤(NHL)发病率极低,占NHL的6.5%^[2],弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)是最常见类型^[3]。由于发病率低,该病早期诊断、治疗方式仍在探索中。本研究我们回顾性分析25例以SCC起病的NHL患者临床特征、治疗和预后,现报道如下。

病例与方法

1. 病例资料:纳入2001年4月至2015年3月在我科住院治疗且资料完整的以SCC为首发表现的NHL患者25例。诊断符合2008年WHO造血和淋巴组织肿瘤分类标准。根据Hans模型分为生发中心来源(GCB型)和非生发中心来源(non-GCB型)。收集的临床资料包括性别、年龄、首发症状、发病部位、有无B症状(发热、盗汗、体重减轻)、实验室检查、影像学及病理学资料、临床分期、治疗方案、治疗反应及生存期等。

2. 分期和疗效评价:按Ann Arbor临床分期标准进行分期。采用淋巴瘤疗效评定标准^[4]进行疗效评价,包括完全缓

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.07.020

作者单位:100191 北京大学第三医院血液科[田卫伟(现在山西医科大学附属山西大医院)、田磊、赵伟、万伟、高锦洁、胡凯、克晓燕]

通信作者:克晓燕,Email:xykbysy@163.com