

## 不稳定血红蛋白病 Hb Alesha 一例报告并文献复习

张钦 时洪川 刘楠

解放军海军第九七一医院血液病科, 青岛 266071

通信作者: 刘楠, Email: lnn401@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.02.012

### Hb Alesha of unstable hemoglobinopathy: a case report and literature review

Zhang Qin, Shi Hongchuan, Liu Nan

Department of Hematology, No.971 Hospital of PLA Navy, Qingdao 266071, China

Corresponding author: Liu Nan, Email: lnn401@163.com

不稳定血红蛋白病(unstable hemoglobinopathy, UHb)是一类由于珠蛋白结构异常引起血红蛋白不稳定的疾病。90%以上的结构异常是由于编码珠蛋白基因单个核苷酸替代导致的错义突变,引起相应氨基酸的改变,使血红蛋白不稳定,红细胞易于被破坏。目前全球报道了150余种UHb<sup>[1]</sup>,大部分属常染色体显性遗传,但也有不少患者无家族史。本文报道不稳定血红蛋白病Hb Alesha 1例并总结复习相关文献,以提高对该病的认识。

#### 病例资料

患儿,男,5岁5个月,因“反复面色苍白、酱油色尿5年余”入院。患儿生后3个月出现面色苍白、酱油色尿,血常规:WBC  $7.11 \times 10^9/L$ , HGB 80 g/L,红细胞平均体积(MCV) 88.51 fl,网织红细胞计数  $0.427 \times 10^{12}/L$ , PLT  $297 \times 10^9/L$ 。生化:LDH 737U/L,总胆红素 38.1  $\mu\text{mol}/L$ ,血浆游离血红蛋白 498.1 mg/L,血浆结合珠蛋白 <0.125 g/L。直接、间接Coombs 试验(-)。外周血涂片见红细胞形态大小不均,可见嗜多色红细胞,偶见球形红细胞及红细胞碎片。红细胞丙酮酸激酶(PK)、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)、葡萄糖磷酸异构酶(GPI)、嘧啶5'-核苷酸酶(P5'N)活性均正常,酸化甘油试验正常、红细胞渗透脆性试验正常。初步诊断溶血性贫血。未予特殊治疗。

后患儿贫血逐渐加重,10月龄时HGB最低至58 g/L,并出现肝脾肿大。查体:贫血貌,骨骼发育无畸形,皮肤、眼结膜苍白,巩膜轻度黄染,脾肋缘下3 cm。再次行血细胞涂片:红细胞体积大小不一,浅染并存在深染,异形细胞多,见棒状、椭圆、棘形、点彩、口形、靶形红细胞。血红蛋白电泳:Hb A 72.1%、Hb A<sub>2</sub> 6.9%、Hb F 21%,未见异常区带。异丙醇试验(+)。后行珠蛋白基因测序:未检测出 $\alpha$ 、 $\beta$ 地中海贫血(地贫)突变类型,检出 $\beta 67(E11)Val \rightarrow Met(HBB:c.202G > A)$ 杂合突变,明确诊断不稳定血红蛋白病Hb Alesha。经家系调查,患儿无家族史,父母血常规无异常,珠蛋白基因测序均正常。诊断明确后予以规律输血治疗,平均每3周输注红

细胞2 U, HGB 维持在90 g/L左右。2年前查血清铁蛋白(SF) > 2 000  $\mu\text{g}/L$ ,开始口服地拉罗司去铁治疗,患儿目前脾脏明显回缩至肋缘下1 cm, SF降至1 000  $\mu\text{g}/L$ 。定期评估生长发育与同龄儿无显著差异。

#### 讨论及文献复习

红细胞自身异常是引起先天性溶血性贫血的重要原因,常见的病因依次为红细胞膜病、血红蛋白病和红细胞酶病<sup>[2]</sup>。血红蛋白病通常分为血红蛋白数量异常(地贫)及结构异常(异常血红蛋白病)两类。当基因突变发生在氨基酸序列的关键位置,直接影响肽链结构的稳定性,就会引起UHb。UHb主要以溶血性贫血为主要表现,严重性与疾病成因及其对血红蛋白稳定性的影响程度密切相关。另外,某些基因突变还可对血红蛋白氧亲和力造成影响,改变血红蛋白氧解离曲线,引起缺氧表现。本文我们报道一例先天性溶血性贫血病例,经细胞形态学、酶活性测定、溶血试验及基因检测,确诊为不稳定血红蛋白病Hb Alesha。

Hb Alesha是 $\beta$ 珠蛋白基因的单个碱基突变,导致67号密码子缬氨酸(Val)变为蛋氨酸(Met)<sup>[3]</sup>。其最早被命名为Hb Bristol<sup>[4]</sup>,后来发现HBB:c.202G > A基因突变形成的蛋氨酸通过临近侧链及血红素的相互作用,在H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>及酶的诱导催化下,进一步被修饰为天冬氨酸(Asp)<sup>[5-6]</sup>。这种极性亲水性残基的引入,破坏了珠蛋白与血红素之间的疏水性连接,将水分子带入血红蛋白分子内,使得血红蛋白被氧化,在细胞内聚集和沉淀,并于细胞膜结合,形成变性珠蛋白小体(Heinz小体)。红细胞的形变能力减弱而渗透性增强<sup>[7]</sup>,变性的红细胞易于被脾脏滞留和破坏,发生溶血反应。

由于Hb Alesha是 $\beta$ 珠蛋白UHb,因此临床症状多发生在生后3~6个月,当婴儿体内的Hb F逐渐被Hb A取代,溶血症逐渐显现。大部分患者以血红蛋白尿、黄疸、面色苍白为首表现,并可引起生长发育延迟及骨骼变化。实验室检查呈中至重度贫血,多为正细胞性 or 大细胞性。外周血涂片红细胞嗜多色性、大小不均和异形性,可见嗜碱性点彩,并常

见幼红细胞。煌焦油蓝染色虽可见红细胞内的Heinz小体,但Heinz小体并不是Uhb特异性产物,亦可见于酶缺陷性疾病和地贫。血红蛋白电泳或高效液相色谱法并不能诊断出所有的Uhb,因为在检测过程中大部分不稳定蛋白在胞内会迅速变性降解,仅存留正常血红蛋白<sup>[8]</sup>。故Uhb的诊断并不能依靠血红蛋白电泳。热稳定性试验及异丙醇试验对于Uhb特异性及敏感性较高,可作为初筛试验。最终确诊需要依靠基因检测。由于先天性溶血性贫血病因复杂多样,不同病因的患者常具有相似的表现,如何快速准确的找到溶血病因是该类疾病诊断中的难题。本例患儿生后3个月即出现酱油色尿、面色苍白,后逐渐出现黄疸、肝脾肿大等症状,血常规提示正细胞性贫血,网织红细胞、游离血红蛋白、LDH、胆红素明显升高,Coombs试验阴性,初步诊断先天性非免疫性溶血性贫血。进一步检测G6PD、PK、GPI等酶活性均正常,血涂片见大量大小不一及异形红细胞,血红蛋白电泳HbF明显升高,考虑为血红蛋白病。行异丙醇试验阴性,高度怀疑Uhb。后行基因检测排除地贫,检出Hb Alesha杂合突变,最终确诊。

目前世界各地陆续报道了十余例散发Hb Alesha病例,我国已报道2例(表1)<sup>[3,4,9-16]</sup>。本例患儿父母均无珠蛋白基因突变,考虑患儿为原发性体细胞基因突变引起。现已报道的所有Hb Alesha病例虽种族地域不同,但均无家族史,预示着Hb β67密码子可能是发生原发性基因突变的热点区域<sup>[14]</sup>。因此,不能仅凭家族史除外Uhb。

Uhb临床表现轻重不一,中重度贫血的患者从婴儿期开始应进行规律输血治疗,以维持正常生长发育和日常活动。一般维持HGB在90~100 g/L以上,尽量选用滤白红细胞或洗涤红细胞<sup>[17]</sup>。长期输血依赖,常引起铁过载。临床上常选用铁蛋白、肝脏及心脏MRI作为铁代谢的监测方法,及时去铁治疗,避免铁过载引起的脏器功能损害。本例患者接受规律输血及去铁治疗,目前生长发育、活动耐量较同龄儿无明显差异,定期复查各脏器功能无明显异常。由于氧化应激可

诱发溶血危象,使病情加重,本病患者还应注意预防感染和避免服用磺胺类及其他氧化型药物。

综上所述,Uhb较为罕见,仍是引起先天性非免疫性溶血性贫血的重要原因,容易被误诊。临床上,血常规参数及红细胞形态可以对溶血原因进行病种分类并起到一定的提示作用,考虑血红蛋白病时应选择针对病因的特异试验,同时行家系调查,借助基因诊断技术,使患者尽早得到正确处理。规范性输血和去铁治疗仍是主要治疗手段。

### 参考文献

- [1] Giardine B, Borg J, Viennas E, et al. Updates of the HbVar database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations [J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42 (Database issue): D1063-1069. DOI: 10.1093/nar/gkt911.
- [2] 李津婴, 顾海慧, 郑素娟, 等. 溶血病因系统分析在遗传性溶血性贫血诊断和鉴别诊断中的应用[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37 (6): 512-516. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.06.014.
- [3] Molchanova TP, YuV P, Pobedimskaya DD, et al. Hb Alesha or alpha 2 beta (2) 67 (E11) Val-->Met: a new unstable hemoglobin variant identified through sequencing of amplified DNA [J]. *Hemoglobin*, 1993, 17 (3):217-225. DOI: 10.3109/03630269308998896.
- [4] Steadman JH, Yates A, Huehns ER. Idiopathic Heinz body anaemia: Hb-Bristol (beta67 (E11) Val to Asp) [J]. *Br J Haematol*, 1970, 18 (4):435-446. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1970.tb01457.x.
- [5] Crowley MA, Mollan TL, Abdulmalik OY, et al. A hemoglobin variant associated with neonatal cyanosis and anemia [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364 (19):1837-1843. DOI: 10.1056/NEJMoa1013579.
- [6] Strader MB, Hicks WA, Kassa T, et al. Post-translational transformation of methionine to aspartate is catalyzed by heme iron and driven by peroxide: a novel subunit-specific mechanism in

表1 全球已报道Hb Alesha病例临床特征

文献	发表时间	国家	初诊月龄	性别	HGB (g/L)	MCV (fl)	输血情况	是否切脾	生长发育情况	其他特殊表现
Steadman等 <sup>[4]</sup>	1970	英国	16	男	70	140	输血依赖	是	正常	溶血危象,蛛网膜下腔出血,风湿热
Ohba等 <sup>[9]</sup>	1985	日本	7	男	70~80	111	每2个月1~1.5 U	是	正常	胆石症
			NR	男	50~60	107.5	每月4 U	否	<第5百分位数	胆石症
Molchanova等 <sup>[3]</sup>	1993	俄罗斯	2	男	80~90	126	每年6~8次	是	发育迟缓	骨骼改变
Kano等 <sup>[10]</sup>	2004	日本	6	男	50~60	108.6	每月2 U	是	<第10百分位数	溶血/再生障碍危象
Brockmann等 <sup>[11]</sup>	2005	德国	4	女	50~60	正常	每月1次	部分切除	NR	中枢性紫绀、烟雾病
Eberle等 <sup>[12]</sup>	2007	阿根廷	6	女	84	128.9	输血依赖	是	发育迟缓	骨骼改变
Jiang等 <sup>[13]</sup>	2016	中国	3	女	56	94.7	输血依赖	否	发育迟缓	无
Pedroso等 <sup>[14]</sup>	2017	巴西	6	女	46	114.9	每月1次	否	NR	骨骼改变
Su等 <sup>[15]</sup>	2019	中国	4	男	61	96.4	每2周1 U	否	正常	无
Hamid等 <sup>[16]</sup>	2019	伊朗	NR	男	65	108.6	输血依赖	否	NR	无

注:MCV:红细胞平均体积;NR:未报道

- hemoglobin [J]. J Biol Chem, 2014, 289 (32):22342- 22357. DOI: 10.1074/jbc.M114.568980.
- [7] Thom CS, Dickson CF, Gell DA, et al. Hemoglobin variants: biochemical properties and clinical correlates [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2013, 3 (3): a011858. DOI: 10.1101/cshperspect.a011858.
- [8] Gallagher PG. Diagnosis and management of rare congenital nonimmune hemolytic disease [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2015, 2015:392- 399. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.392.
- [9] Ohba Y, Matsuoka M, Miyaji T, et al. Hemoglobin Bristol or beta 67(E11) Val----Asp in Japan [J]. Hemoglobin, 1985, 9(1): 79-85. DOI: 10.3109/03630268508996986.
- [10] Kano G, Morimoto A, Hibi S, et al. Hb Bristol-Alesha presenting thalassemia-type hyperunstable hemoglobinopathy [J]. Int J Hematol, 2004, 80(5):410-415. DOI: 10.1532/ijh97.04048.
- [11] Brockmann K, Stolpe S, Fels C, et al. Moyamoya syndrome associated with hemolytic anemia due to Hb Alesha [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2005, 27(8):436-440. DOI: 10.1097/01.mph.0000175409.21342.ea.
- [12] Eberle SE, Noguera NI, Sciuccati G, et al. Hb Alesha [beta67 (E11) Val-->Met, GTG-->ATG] in an Argentinean girl [J]. Hemoglobin, 2007, 31 (3): 379- 382. DOI: 10.1080/03630260701459408.
- [13] Jiang H, Yan JM, Zhou JY, et al. Hb Alesha [beta67 (E11) Val->Met (GTG>ATG); HBB: c.202G>A] Found in a Chinese Girl [J]. Hemoglobin, 2016, 40 (6): 420- 421. DOI: 10.1080/03630269.2016.1273233.
- [14] Pedroso GA, Kimura EM, Santos M, et al. Coinheritance of Hb Bristol-Alesha [beta67 (E11) Val->Met; HBB: c.202G>A] and the alpha212 Patchwork Allele in a Brazilian Child with Severe Congenital Hemolytic Anemia [J]. Hemoglobin, 2017, 41 (3): 203-208. DOI: 10.1080/03630269.2017.1340305.
- [15] Su Q, Chen S, Wu L, et al. Severe Thalassemia Caused by Hb Zunyi [beta147 (HC3) Stop->Gln; HBB: c.442T>C] on the beta-Globin Gene [J]. Hemoglobin, 2019, 43(1):7-11. DOI: 10.1080/03630269.2019.1582430.
- [16] Hamid M, Zargan Nezhad E, Galehdari H, et al. A First Report of Hb Alesha [beta67 (E11) Val>Met, GTG>ATG] in an Iranian Patient [J]. Iran Biomed J, 2019, 23(6):429-431.
- [17] 赖永裕. 我如何治疗地中海贫血 [J]. 中华血液学杂志, 2018, 39 (11): 892- 894. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253- 2727.2018.11.003.

(收稿日期:2020-08-14)

(本文编辑:刘爽)

## ·读者·作者·编者·

## 2021 年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

血红蛋白 HGB	辅助性 T 淋巴细胞 Th 细胞	半乳甘露聚糖检测 GM 试验
红细胞计数 RBC	调节性 T 淋巴细胞 Treg 细胞	酶联免疫吸附实验 ELISA
白细胞计数 WBC	细胞毒性 T 淋巴细胞 CTL 细胞	噻唑蓝实验 MTT 实验
血小板计数 PLT	自然杀伤细胞 NK 细胞	磷酸盐缓冲液 PBS
中性粒细胞绝对计数 ANC	白细胞介素 IL	胎牛血清 FBS
丙氨酸转氨酶 ALT	嵌合抗原受体 T 细胞 CAR-T 细胞	乙二胺四乙酸 EDTA
天冬氨酸转氨酶 AST	肿瘤坏死因子 TNF	二甲基亚砷 DMSO
谷氨酰转氨酶 GGT	干细胞生长因子 SCF	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 SDS-PAGE
碱性磷酸酶 ALP	粒细胞集落刺激因子 G-CSF	美国国家综合癌症网络 NCCN
乳酸脱氢酶 LDH	粒-巨噬细胞集落刺激因子 GM-CSF	国际预后积分系统 IPSS
凝血酶原时间 PT	巨噬细胞集落刺激因子 M-CSF	国际预后指数 IPI
部分激活的凝血活酶时间 APTT	粒-巨噬细胞集落形成单位 CFU-GM	异基因造血干细胞移植 allo-HSCT
红细胞生成素 EPO	弥散性血管内凝血 DIC	自体造血干细胞移植 auto-HSCT
血小板生成素 TPO	实时荧光定量 PCR RQ-PCR	移植物抗宿主病 GVHD
乙型肝炎病毒 HBV	磁共振成像 MRI	人类白细胞抗原 HLA
丙型肝炎病毒 HCV	正电子发射断层扫描 PET	受试者工作特征曲线 ROC 曲线
人类免疫缺陷病毒 HIV	荧光原位杂交 FISH	常见不良反应事件评价标准 CTCAE
核因子-kB NF-kB	(1,3)-beta-D 葡聚糖检测 G 试验	本刊编辑部