

非活动性HBsAg携带者合并遗传性球形红细胞增多症1例并文献复习

刘丽改, 丁蕊, 王琦, 王艳斌, 张婷, 范颖, 曹颖, 王京京, 程澄, 谢雯 (首都医科大学附属北京地坛医院 肝病一科, 北京 100015)

摘要: 慢性乙型肝炎免疫清除或活动引起的肝细胞或胆管细胞损伤表现为胆红素升高时, 以直接胆红素升高为主。遗传性球形红细胞增多症 (hereditary spherocytosis, HS) 临床表现差异较大, 需结合实验室检查、骨髓穿刺和基因检测等辅助诊断。慢性乙型肝炎患者出现以间接胆红素升高为主的肝功能损伤时, 需警惕溶血、Gilbert综合征及Crigler-Najjar综合征等, 目前尚无资料显示HS的发病与慢性乙型肝炎相关。本文现报道1例非活动性HBsAg携带者合并HS并进行文献复习。

关键词: 肝炎, 乙型, 慢性; 溶血; 遗传性球形红细胞增多症

A case of nonactive HBsAg carrier with hereditary spherocytosis and literature review

LIU Li-gai, DING Rui, WANG Qi, WANG Yan-bin, ZHANG Ting, FAN Ying, CAO Ying, WANG Jing-jing, CHENG Cheng, XIE Wen (Center of Hepatology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: The injury of hepatocytes or bile duct cells caused by chronic hepatitis B can be manifested as the elevation of bilirubin, mainly the elevation of direct bilirubin. The clinical manifestations of hereditary spherocytosis (HS). Laboratory examination, bone marrow puncture and gene detection are needed to assist the diagnosis. Patients with chronic hepatitis B should be vigilant against hemolysis, Gilbert syndrome and Crigler-Najjar syndrome in the event of liver injury with elevated indirect bilirubin. At present, there is no evidence shows that the incidence of HS is associated with chronic hepatitis B. A case of non-active HBsAg carrier with HS was reported and reviewed in this paper.

Key words: Hepatitis B, chronic; Hemolysis; Hereditary spherocytosis

遗传性球形红细胞增多症 (hereditary spherocytosis, HS) 是以贫血、黄疸、脾大等为表现的一种遗传性溶血性疾病, 发病率较高^[1], 男女均可发病。慢性乙型肝炎患者出现与临床病情不符的黄疸, 且以间接性胆红素升高为主时, 需警惕溶血的发生。本文报道1例非活动性HBsAg携带者合并遗传性球形红细胞增多症并进行文献复习。

1 病例资料

1.1 主诉 患者男, 35岁, 汉族, 务农, 育二子, 父亲为乙型肝炎患者, 母亲体健, 长期居住原籍。因“HBsAg阳性20年, 反复眼黄、尿黄10年”于2018年6月21日入院。

1.2 现病史 间断轻度乏力, 无皮肤瘙痒, 无血尿、酱油尿, 多次检查TBil均成为100~130 μmol/L, ALT、AST正常, 间断口服保肝药物治疗, 未行抗

病毒治疗。

1.3 既往史 患者否认饮酒、肝损伤药物接触史, 否认家族遗传性疾病史。

1.4 辅助检查 患者营养不良, 肝病面容, 肝掌阳性, 蜘蛛痣阴性, 全身皮肤中度黄染, 双侧巩膜中度黄染, 睑结膜无苍白, 肝、脾肋下未及。入院后血常规: WBC $7.46 \times 10^9/L$, HGB 141.4 g/L, RBC $4.16 \times 10^{12}/L$, MCV 84.2 fl, MCHC 367.4 g/L, PLT $143 \times 10^9/L$; 尿胆原(++), 尿胆红素(+), 尿蛋白(-); 肝功能 ALT 29.7 U/L, AST 20.7 U/L, TBil 119.3 μmol/L, DBil 15.1 μmol/L, ALB 48.4 g/L, γ-GT 20.9 U/L, ALP 108.3 U/L, CHE 7304 U/L。乙型肝炎病毒血清学标志物 HBsAg 4431.3 IU/ml, HBsAb 0.28 IU/ml, HBeAg 0.37 S/CO, HBeAb 0.01 S/CO, HBcAb 8.26 S/CO, HBV DNA $< 1.0 \times 10^2$ IU/ml。腹部超声示肝弥漫性病变, 脾大 (脾长 16.8 cm, 肋间厚 5.4 cm), 无门静脉高压血流, 肝脏弹性值 6.2 kPa。

1.5 入院后诊疗经过 患者入院后检测 HBV DNA $<$

20 IU/ml, 甲型肝炎、丙型肝炎、丁型肝炎及戊型肝炎抗体(-), 自身抗体(-), 免疫球蛋白 IgG、铜蓝蛋白及血清铁水平正常, 铁蛋白 711.7 ng/ml, 转铁蛋白 127 mg/dl, AFP 正常, 双眼 K-F 环(-)。网织红细胞百分比 14.91%, 网织红细胞计数 0.62, 外周血涂片示红细胞形态无明显异常, Coombs 试验阴性。血细胞免疫分型未见 PHN 克隆, 红细胞渗透脆性试验示红细胞渗透脆性增加。肝组织病理示小叶内散在少量

点灶坏死, 汇管区轻度扩展, 周围纤维化, 少量淋巴细胞浸润, 未见明显界面炎, 诊断轻度慢性乙型肝炎(G1S1+), 见图1。骨髓穿刺示红系增生显著, 早幼红细胞易见, 以中、晚幼红细胞为主。成熟红细胞轻度大小不等, 可见小球形红细胞(球形红细胞约占14%), 诊断: 考虑溶血。基因检测示 SPTB 基因(外显子: c.3764+1G>A) 杂合突变, 为剪接突变, 根据 ACMG 指南^[2]判定为致病性变异(见图2)。

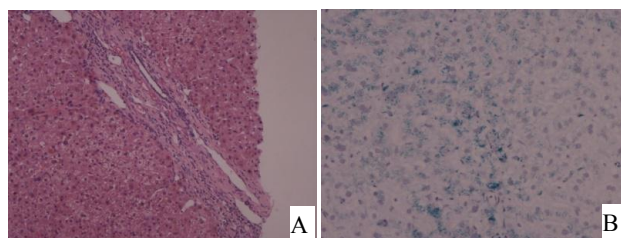


图1 非活动性 HBsAg 携带者合并遗传性球形红细胞增多症肝组织病理图(HE 染色, ×200)
注: A 为汇管区 7 个小叶内肝板排列尚整; B 为小叶内散在少量点灶状坏死, 少量淋巴细胞浸润, 未见明显界面炎

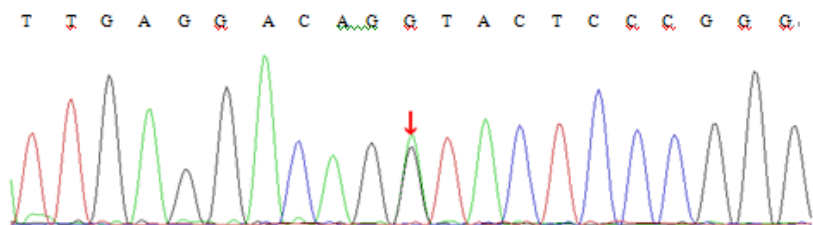


图2 患者 SPTB 基因 16 号外显子 +1 位 c.3764+1G>A 突变(箭头所示为突变位点)

2 讨论及文献复习

Wang等^[3]采用DisMod-II 软件测量了1978年至2013年中国HS的患病率, 男性为1.27/100 000, 女性为1.49/100 000。HS中约75%为显性遗传, 20%为隐性遗传, 5%为新生突变, 故部分HS可无家族史, 新突变的鉴定不断丰富HS基因突变库^[4]。杂合突变为HS最常见的突变, 纯合突变多在胎儿期死亡, 临床就诊患儿几乎全部为杂合突变。HS临床表现差异大, 在同一HS家族中, 基因型和表型可能具有异质性, 临床异质性为诊断带来困难^[5]。另外, 外周血涂片、红细胞脆性试验均存在局限性, 近20%患者外周血涂片中球形红细胞无明显增多(< 3%), 且红细胞脆性试验敏感性、特异性低^[6-8], 因此需行基因检测以辅助诊断。

本例患者家族史不明确, 其父母既往未体检, 未行相关检测。该患者以反复出现孤立性高间接胆红素血症为表现, 曾于当地医院检查但未明确黄疸原因。本次入院后评估肝脏病情, 为无活动性HBsAg携带者, 黄疸与乙型肝炎病情不符。Gilbert综

合征、Crigler-Najjar综合征及HS等均表现为高间接胆红素血症, 生物化学特点相似, 而本例患者无明显贫血, 溶血极易被忽视^[9]。进一步查网织红细胞显著增高, Coombs阴性, 外周血涂片未见异常形态红细胞, 但骨髓穿刺可见小球形红细胞, 但球形化并非HS特异性改变, 需与6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏和溶血伴脾功能亢进等鉴别^[10], 最后行基因检测以辅助诊断。

目前已知的HS致病基因有ANK1、SPTB、SPTA1、SLC4A1及EPB42, 以ANK1和SPTB突变最常见。ANK1突变大多为常染色体显性遗传, 也有少数患者存在常染色体隐性遗传, ANK1的突变对个体或整个家族来说是独一无二的, 家族中常见的突变位点可遗传。致HS的ANK1基因突变, 文献报道为60~80种不等, 包括7种错义突变^[11,12], 但并非所有多态性都能改变ANK1表达^[13]。ANK1突变类型主要包括移码突变、无义突变及剪接突变等^[14,15], 非热点突变分布在多个外显子上。Park等^[14]研究显示, 韩国伴有ANK1谱蛋白结合域突变的HS患者贫血最严

重,脾切除在ANK1突变HS(32%)患者中较SPTB突变HS(10%)患者更常见,且在全部25例患者中,88%检出细小病毒B19。孙秀娟等^[16]研究显示ANK1突变和SPTB突变患者贫血程度无显著差异,而不同突变是否与临床表现相关,仍需进一步研究。

编码β膜收缩蛋白的SPTB基因位于14q23-q24.2,长度>100 kb,外显子数目为32,编码2137个氨基酸。在美国和欧洲国家,约25% HS患者表现为SPTB杂合突变,多为常染色体显性遗传,为轻-中度临床表现^[17]。以移码突变、无义突变和剪接区突变等常见,会导致mRNA功能缺陷及β膜收缩蛋白截短^[18,19]。在HS家族中,SPTB中有1个共同的突变位点(如Guemene-Penfao突变、Bari突变等),表明该位点与HS发病机制有关,具有遗传性^[20]。在我国HS也以ANK1、SPTB基因突变常见^[21],本例患者为16号外显子+1位杂合突变(c.3764+1G>A),为剪接突变。目前脾切除术仍是HS的唯一治疗方法,但需警惕术后并发症如脓毒症及血栓等^[22,23],目前小儿外科医生建议5岁以上HS患儿行部分脾切除术以减少术后并发症^[7]。

HS患者可合并严重肝内胆胆汁淤积,但较罕见,周达等^[24]及Kalinke等^[25]均有案例报道,其中1例因胆石症致胆道梗阻引起胆红素升高,另1例排除了胆道梗阻、急性溶血现象,考虑为长期HS继发的胆汁淤积。赵彩彦等^[26]也有类似病例报道,考虑淤胆为HS继发脾功能亢进,使过量破损红细胞入血激发肝组织发生免疫炎症反应所致。目前尚无文献提示慢性乙型肝炎与HS发病直接相关,慢性乙型肝炎与HS新生突变是否有相关性亟待进一步研究。HS诊断应考虑家族史并排除继发性球形细胞增多症等其他原因,基因检测具有重要的诊断价值。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Wang C, Cui Y, Li Y, et al. A systematic review of hereditary spherocytosis reported in Chinese biomedical journals from 1978 to 2013 and estimation of the prevalence of the disease using a disease model[J]. Intractable Rare Dis Res,2015,4(2):76-81.
- [4] Hao L, Li S, Ma D, et al. Two novel ANK1 loss-of-function mutations in Chinese families with hereditary spherocytosis[J]. J Cell Mol Med,2019,23(6):4454-4463.
- [5] Shen H, Huang H, Luo K, et al. Two different pathogenic gene mutations coexisted in the same hereditary spherocytosis family manifested with heterogeneous phenotypes[J]. BMC Med Genet,2019,20(1):90.
- [6] Bianchi P, Fermo E, Vercellati C, et al. Diagnostic power of laboratory tests for hereditary spherocytosis: a comparison study in 150 patients grouped according to molecular and clinical characteristics[J]. Haematologica,2012,97(4):516-523.
- [7] 龚军,贺湘玲,邹润英,等. ANK1和SPTB基因突变致遗传性球形红细胞增多症的临床特点及遗传学分析[J]. 中国当代儿科杂志,2019,21(4):370-374.
- [8] Farias MG. Advances in laboratory diagnosis of hereditary spherocytosis[J]. Clin Chem Lab Med,2017,55(7):944-948.
- [9] 李晶滢,勾春燕,李秀惠,等. 遗传性球形红细胞增多症合并慢性乙型肝炎漏诊分析[J]. 临床误诊误治,2013,26(8):20-22.
- [10] Ma S, Deng X, Liao L, et al. Analysis of the causes of the misdiagnosis of hereditary spherocytosis[J]. Oncol Rep,2018,40(3):1451-1458.
- [11] Boguslawska DM, Heger E, Listowski M, et al. A novel L1340P mutation in the ANK1 gene is associated with hereditary spherocytosis[J]. Br J Haematol,2014,167(2):269-271.
- [12] Luo Y, Li Z, Huang L, et al. Spectrum of Ankyrin Mutations in Hereditary Spherocytosis: A Case Report and Review of the Literature[J]. Acta Haematol,2018,140(2):77-86.
- [13] He BJ, Liao L, Deng ZF, et al. Molecular genetic mechanisms of hereditary spherocytosis: current perspectives[J]. Acta Haematol,2018,139(1):60-66.
- [14] Park J, Jeong DC, Yoo J, et al. Mutational characteristics of ANK1 and SPTB genes in hereditary spherocytosis[J]. Clin Genet,2016,90(1):69-78.
- [15] 彭广新,杨文睿,赵馨,等. 37例遗传性球形细胞增多症基因突变特征分析[J]. 中华血液学杂志,2018,39(11):898-903.
- [16] 孙秀娟,李海燕,李大鹏,等. 遗传性球形红细胞增多症红细胞膜蛋白基因突变的临床特征研究[J]. 中华血液学杂志,2018,39(11):912-916.
- [17] 方潇倩,徐西华. 遗传性球形红细胞增多症的发病机制及治疗进展[J]. 儿科药科学杂志,2012,18(9):55-58.
- [18] Maciag M, Plochocka D, Adamowicz-Salach A, et al. Novel beta-spectrin mutations in hereditary spherocytosis associated with decreased levels of mRNA[J]. Br J Haematol,2009,146(3):326-332.
- [19] Shin S, Jang W, Kim M, et al. Targeted next-generation sequencing identifies a novel nonsense mutation in SPTB for hereditary spherocytosis: A case report of a Korean family[J]. Medicine (Baltimore),2018,97(3):e9677.
- [20] Perrotta S, Della Ragione F, Rossi F, et al. Beta-spectrinBari: a truncated beta-chain responsible for dominant hereditary spherocytosis[J]. Haematologica,2009,94(12):1753-1757.
- [21] Wang R, Yang S, Xu M, et al. Exome sequencing confirms molecular diagnoses in 38 Chinese families with hereditary spherocytosis[J]. Sci China Life Sci,2018,61(8):947-953.
- [22] Kimmig LM, Palevsky HI. Review of the association between splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. Ann Am Thorac Soc,2016,13(6):945-954.
- [23] Chong J, Jones P, Spelman D, et al. Overwhelming post-splenectomy sepsis in patients with asplenia and hyposplenia: a retrospective cohort study[J]. Epidemiol Infect,2017,145(2):397-400.
- [24] 周达,陈源文,曹海霞,等. 遗传性球形红细胞增多症合并肝内胆胆汁淤积致严重高胆红素血症1例[J]. 实用肝脏病杂志,2015,18(3):310-311.
- [25] Kalinke L, M Rashid. A cholestatic diagnostic dilemma[J]. BMJ Case Rep,2013, pii: bcr2012008417.
- [26] 赵彩彦,王玮,刘英辉,等. 遗传性球形红细胞增多症合并重度肝内胆胆汁淤积和继发性血色病[J]. 中华肝脏病杂志,2010,18(7):552-553.

收稿日期: 2019-07-03

刘丽改,丁蕊,王琦,等. 非活动性HBsAg携带者合并遗传性球形红细胞增多症1例并文献复习[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2019,11(4):94-96.