

一例ANK1基因突变型遗传性球形红细胞增多症病例报告并文献复习

耿静芝¹, 史航宇^{2*}

¹西安医学院研究生院, 陕西 西安

²西安市儿童医院儿外科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年10月11日; 录用日期: 2023年11月6日; 发布日期: 2023年11月9日

摘要

目的: 总结分析遗传性球形红细胞增多症(Hereditary spherocytosis, HS)的临床特点及基因表型, 进一步探讨其诊治策略。方法: 对1例ANK1基因c.3604delG (缺失鸟嘌呤), 导致氨基酸改变p.D1202Tfs*28 (移码突变), 从而引发患儿HS的临床资料进行回顾性分析并文献复习, 探讨诊治策略。结果: 患儿男性, 5岁4月, 反复面色苍白、黄疸5年余, 根据入院各项检查和既往基因检测结果, 明确诊断为HS、脾功能亢进、溶血性贫血。遂行腹腔镜脾脏切除术, 术后予抗凝处理, 并动态复查相关指标, 患儿术后恢复顺利。结论: 基因检测在HS的诊疗中占据重要位置, 我们在HS患儿中发现的ANK1基因新突变, 进一步扩大了HS患儿基因突变谱, 同时对分析不同基因表型下该疾病的相关表现形式提供依据, 针对HS患儿脾切除仍是其治疗的有效方法。

关键词

遗传性球形红细胞增多症, ANK1基因, 移码突变, 脾切除

A Case Report of Hereditary Spherical with ANK1 Gene Mutation and Literature Review

Jingzhi Geng¹, Hangyu Shi^{2*}

¹Graduate College of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Pediatric Surgery Department, Xi'an Children's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Oct. 11th, 2023; accepted: Nov. 6th, 2023; published: Nov. 9th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 耿静芝, 史航宇. 一例 ANK1 基因突变型遗传性球形红细胞增多症病例报告并文献复习[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 17496-17501. DOI: 10.12677/acm.2023.13112451

Abstract

Objective: To summarize the clinical characteristics and genetic phenotype of hereditary spherocytosis (HS), and further explore the diagnosis and treatment strategies. **Methods:** The clinical data of a child with HS caused by ANK1 gene c.3604delG (Guanine is missing) and p.D1202Tfs*28 (Frameshift mutation), was retrospectively analyzed, and the related literatures were reviewed to explore the diagnosis and treatment strategies. **Results:** A boy, aged 5 years and 4 months, had recurrent pallor and jaundice for more than 5 years. He was diagnosed with HS, hypersplenism, and hemolytic anemia according to the results of admission examinations and previous genetic testing. Laparoscopic splenectomy was performed, anticoagulation treatment was given after operation, and the relevant indicators were dynamically reviewed. The patient recovered smoothly after operation. **Conclusion:** In HS, genetic testing occupies the important position. We found that children with HS new ANK1 gene mutation further expand the gene mutation spectrum of HS. At the same time, it provides the basis for analyzing the related manifestations of the disease under different genetic phenotypes. Splenectomy is still an effective treatment for children with HS.

Keywords

Hereditary Spherocytosis, ANK1 Genes, Frameshift Mutations, Splenectomy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

遗传性球形红细胞增多症(hereditary spherocytosis, HS)是一种遗传性红细胞膜缺陷导致的溶血性疾病,临床表现为贫血、间歇性黄疸和脾大[1]。绝大多数为常染色体显性遗传,少部分为常染色体隐性遗传,无家族史的散发病例可能是新发生的基因突变所导致[2]。任何年龄均可发病。发病机制为红细胞膜蛋白基因异常,膜骨架蛋白缺陷,细胞膜脂质丢失,细胞表面积减少,细胞球形变[3]。球形红细胞通过脾脏时遭受脾脏巨噬细胞的破坏而致血管外溶血和脾肿大[4]。HS患者中,可见 ANK1 突变、SPTB 突变、SLC4A1 突变、SPTA1 及 EPB42 突变几种类型,据报道其中最常见的是 ANK1 突变[5]。红细胞膜蛋白基因突变类型中错义突变最常见[6],而本例为罕见型移码突变,在 HGMD 专业版数据库中未见报道。现对本例 ANK1 基因突变导致遗传性球形红细胞增多症的患儿临床表现、基因特点和外科治疗进行分析,并复习相关文献。

2. 资料与方法

一般资料

患儿男性,5岁4月,因“反复面色苍白、黄疸5年余”于2021年10月12日入院。5年余前患儿出生后家属发现其面色苍白,辗转于多家医院未明确诊断。4年10月前就诊于北京儿童医院,采全血送于北京迈基诺医学检验所行基因检测回示 ANK1 基因移码突变,结合临床表现及其他检查考虑诊断为遗传性球形红细胞增多症,建议6岁后行脾脏切除术。

入院体格检查:发育正常,营养中等,意识清楚,精神可,皮肤及巩膜轻度黄染,口唇稍苍白。双

肺呼吸音粗, 未闻及干湿性啰音, 心率 100 次/分, 心音清, 心律齐, 各瓣膜区未闻及病理性杂音。腹平软, 无压痛反跳痛, 肝肋下未触及肿大, 脾肋下 3 cm 触及, 质软, 边缘钝, 无触痛。

3. 入院检验及检查

一般检查

Table 1. General laboratory examination

表 1. 一般实验室检查

项目名称	入院	结果参考	单位
白细胞计数	6.21	4.4~11.9	$10^9/L$
中性细胞计数	2.22	1.2~7.0	$10^9/L$
红细胞计数	3.15	4.0~5.5	$10^{12}/L$
血红蛋白浓度	63	112~149	g/L
红细胞平均体积	64.4	76~88	fL
平均血红蛋白量	20.0	24~30	Pg
平均血红蛋白浓度	310.0	310~355	g/L
网织红细胞百分率	8.56	0.5~1.5	%
血小板计数	180	188~472	$10^9/L$

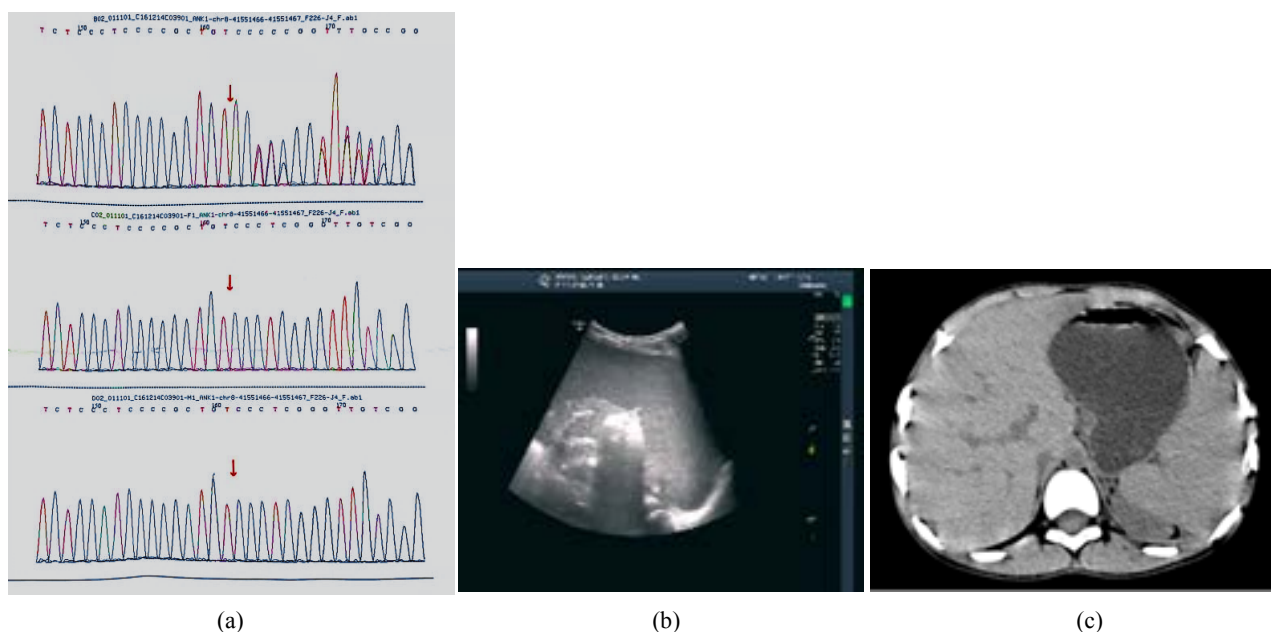


Figure 1. (a) Family analysis of the mutation gene in the patient; (b) Color Doppler ultrasonography: abdomen (liver, gallbladder, pancreas and spleen): spleen outline regular, the parenchyma echo is even, intercostal thickness 36 mm, long diameter 116 mm, subcostal 36 mm; (c) CT scan: upper abdomen (plain scan): left upper abdomen slightly bulging appearance. The spleen volume increases, the inner edge reaches the midline, the lower edge reaches the level of the lower edge of the lumbar 4 vertebral body, the spleen edge is smooth, the density is even, the CT value is about 56 HU

图 1. (a) 该患儿突变基因家系分析; (b) 彩超检查: 腹部(肝胆胰脾): 脾脏轮廓规则, 实质回声均匀, 肋间厚 36 mm, 长径 116 mm, 肋下 36 mm; (c) CT 检查: 上腹部(平扫): 左上腹外形稍膨隆。脾脏体积增大, 内缘达中线, 下缘达腰 4 椎体下缘水平, 脾脏边缘光滑, 密度均匀, CT 值约 56 HU

血细胞分析 + 五分类: 见表 1, 网织红细胞百分率 8.56%, 肝功能: 总胆红素 46.8 $\mu\text{mol}/L$, 直接胆

红素 16.8 $\mu\text{mol/L}$, 间接胆红素 30.0 $\mu\text{mol/L}$, 谷丙转氨酶 8.0 U/L, 谷草转氨酶 20 U/L; 肾功能、电解质、凝血四项正常; 彩超检查: 腹部(肝胆胰脾): 脾脏轮廓规则, 实质回声均匀, 肋间厚 36 mm, 长径 116 mm, 肋下 36 mm; 肝、胆、胰未见异常。CT 检查: 上腹部(平扫): 左上腹外形稍膨隆。脾脏体积增大, 内缘达中线, 下缘达腰 4 椎体下缘水平, 脾脏边缘光滑, 密度均匀, CT 值约 56 HU (图 1(b)~(c))。

1) 基因测序结果经基因测序在患儿 ANK1 基因发现 c.3604delG, 导致氨基酸改变 p.D1202Tfs*28。患儿父母该位点均未见异常(图 1(a)、表 2)。

Table 2. Family DNA mutation information in children

表 2. 患儿家族 DNA 变异信息

家庭成员	染色体位置	转录本编号	核苷酸变化	氨基酸变化	纯合/杂合	遗传方式	突变来源
父亲	Chr8-41551466 41551467	NM_001142446	c.3604	p.D1202	-	-	-
母亲	Chr8-41551466 41551467	NM_001142446	c.3604	p.D1202	-	-	-
患儿	Chr8-41551466 41551467	NM_001142446	c.3604delG	p.D1202Tfs * 28	het	AD	自发突变

注: hom/het/hemi: hom 表示此突变位点为纯合突变; het 表示此突变位点为杂合突变; hemi 表示此突变位点为半合子突变。遗传方式: AR 表示常染色体隐性遗传; AD 表示常染色体显性遗传; XR 表示 X 染色体隐性遗传; XD 表示 X 染色体显性遗传。

2) 治疗根据患儿病史、查体并完善各项检查后行腹腔镜脾脏切除术, 切除的巨脾送病理检查。病理结果提示: 脾索充血, 脾窦见大量红细胞影, 窦内皮细胞肥胖, 红索内见散在分布的脾小体及脾小梁。符合遗传性球形红细胞增多症致脾肿大的病理改变。

术后第 1 天给与患儿皮下注射低分子量肝素钙注射液 0.3 ml, 此后给与患儿口服阿司匹林肠溶片 25 mg 2 次/天, 并于术后第 1、3、5、7 天复查血常规、凝血及腹部血管彩超。血常规及凝血见表 3, 彩超均提示腹部大血管彩色血流未见明显异常。患儿恢复顺利并于术后 8 天出院。

Table 3. Postoperative blood routine and coagulation

表 3. 患儿术后血常规及凝血

项目名称	术后第 1 天	术后第 3 天	术后第 5 天	术后第 7 天	结果参考	单位
白细胞计数	12.50	10.51	6.03	6.69	4.4~11.9	$10^9/\text{L}$
中性细胞计数	9.65	7.23	2.40	2.51	1.2~7.0	$10^9/\text{L}$
红细胞计数	3.86	4.20	4.45	4.55	4.0~5.5	$10^{12}/\text{L}$
血红蛋白浓度	92	99	102	105	112~149	g/L
红细胞平均体积	77.6	79.8	76.3	73.9	76~88	fL
血小板计数	247	477	845	547	188~472	$10^9/\text{L}$
凝血酶原时间	13.80	14.4	14.20	15	11~15	S
活化部分凝血酶原时间	24.70	35.50	35.40	34.9	28~44	S
纤维蛋白原	1.54	2.79	2.29	2.35	2~4	g/L
凝血酶时间	18.80	16.80	16.60	13.8	14~21	S

4. 讨论

遗传性球形红细胞增多症(HS)是一种常见的遗传性疾病。临床表现为贫血、黄疸和脾肿大, 任何年

龄段皆可发病。地域上, HS 尤其在北欧和北美人群更为常见, 发病率分别为 1/5000 和 1/2000 [7], 据报道国人的发病率为男性 1.27:10 万, 女性 1.49:10 万[8]。患者临床症状有很大差异性, 从无症状到严重溶血均可出现[5] [9]。仅通过血常规、网织红细胞计数、外周血涂片、骨髓细胞学检查、红细胞渗透脆性试验等一般检查, 鉴别遗传性球形细胞增多症、红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症、自身免疫性溶血性贫血等溶血性疾病较为困难, 易造成漏诊、误诊[10]。

研究发现 ANK1、SPTB、SLC4A1、EPB42 和 SPTA1 基因突变, 将导致它们编码的锚蛋白、 β -膜收缩蛋白、带 3 蛋白、蛋白 4.2 和 α -膜收缩蛋白缺失[11]。当上述红细胞膜骨架蛋白缺陷时, 细胞膜双分子层丢失, 细胞表面积减少, 细胞球形变。球形红细胞变形能力降低, 通过脾脏时受到脾脏巨噬细胞的破坏而发生溶血性贫血[12]。此发病机制为 HS 诊断提供了重要的基因学检测依据。

据统计, 目前在 ANK1 中至少发现 60 余种突变[13], 其中以错义突变最为常见, 本例患儿基因检测发现 ANK1 基因 c.3604delG (第 3604 位缺失鸟嘌呤) 的杂合核苷酸变异, 该变异(p.D1202Tfs*28)导致产生截短蛋白, ANK1 基因编码的锚蛋白缺失, 红细胞球形改变, 患儿出现一系列相关临床症状。对于确诊 HS 的患儿, 脾切除术疗效显著[14], 现已作为外科治疗中、重度遗传性球形红细胞增多症的方法(表 4) [15] [16]。脾切除后红细胞在体内的破坏明显减少, 患儿的贫血、黄疸及网织红细胞增多可得到明显改善。

Table 4. The severity of hereditary spherocytosis and the indication of splenectomy

表 4. 遗传性球形细胞增多症严重程度及脾切除指征

级别	轻度	中度	中重度	重度*
血红蛋白浓度(g/l)	110~150	80~115	60~80	≤60
网织红细胞百分率(%)	3~8	≥8	≥10	≥10
胆红素(mg/dl)	1~2	≥2	>2~3	≥3
脾切除	通常不需要	严重影响生活质量则行脾切除	5 岁后行脾切除	3 岁后行脾切除

*患儿需要定期输血。

临床上必须关注脾切除术后两类并发症。一是脾切除后凶险性感染(OPSI), 发生率约为每年 0.23%~0.42%, 终生风险为 5% [17]。过早进行脾切除患儿发生 OPSI 的概率会大大增加, 通过将脾切除术延迟到 6 岁后, 加上疫苗接种和抗生素预防, 能降低风险, 也有文献指出脾切除术可视情况于更小年龄进行[16] [18]。二是静脉血栓栓塞[19], 其主要是因为脾脏是血小板破坏最为重要的场所, 脾切除术后血小板反应性增多, 血小板计数可于术后 2~10 天开始增加, 在 1~3 周内达到高峰[20], 需术后早期抗凝预防。虽然越来越多的文献增加了对脾切除术后并发症的认识, 也有诸多预防措施, 但是脾切除术后并发症死亡率依然很高[21] [22], 如何降低死亡率这一问题亟待解决。

综上所述, 遗传性球形红细胞增多症(HS)是一种常见的遗传性疾病, 临床表现差异较大, 易发生误诊、误诊, 基因检查可为 HS 的诊断提供重要参考并指导遗传咨询。本例发现的 ANK1 基因新突变, 进一步扩大了 HS 患儿基因突变谱, 同时对分析不同基因型下该疾病的相关表现形式提供依据。目前脾切除术是 HS 最有效的治疗手段, 但脾切除术后并发症治疗仍无有效方法。

参考文献

- [1] 闫彦睿, 李培岭, 刘豹, 等. 儿童遗传性球形红细胞增多症 34 例临床分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2021, 32(7): 1010-1014.
- [2] Xie, L., Xing, Z., Li, C., Liu, S.X. and Wen, F.Q. (2021) Identification of a De Novoc.1000delA ANK1 Mutation Associated to Hereditary Spherocytosis in a Neonate with Coombs-Negative Hemolytic Jaundice-Case Reports and Review of the Literature. *BMC Medical Genomics*, 14, Article No. 77. <https://doi.org/10.1186/s12920-021-00912-3>

- [3] Han, N., Huang, W., Wang, J., *et al.* (2022) Hereditary Spherocytosis Complicated by Intrahepatic Cholestasis: Two Case Reports. *Annals of Translational Medicine*, **10**, Article 1255. <https://doi.org/10.21037/atm-22-5076>
- [4] Risinger, M. and Kalfa, T.A. (2020) Red Cell Membrane Disorders: Structure Meets Function. *Blood*, **136**, 1250-1261. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000946>
- [5] Wang, D., Song, L., Shen, L., *et al.* (2021) Mutational Characteristics of Causative Genes in Chinese Hereditary Spherocytosis Patients: A Report on Fourteen Cases and a Review of the Literature. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 644352. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.644352>
- [6] Williamson, R.C. and Toye, A.M. (2008) Glycophorin A: Band 3 Aid. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, **41**, 35-43. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2008.01.001>
- [7] Da Costa, L., Suner, L., Galimand, J., *et al.* (2016) Diagnostic Tool for Red Blood Cell Membrane Disorders: Assessment of a New Generation Ektacytometer. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, **56**, 9-22. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2015.09.001>
- [8] Wang, C., Cui, Y., Li, Y., *et al.* (2015) 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. *Intractable & Rare Diseases Research*, **4**, 76-81. <https://doi.org/10.5582/irdr.2015.01002>
- [9] Bolton-Maggs, P.H.B., Langer, J.C., Iolascon, A., Tittensor, P. and King, M.J. (2012) Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Spherocytosis—2011 Update. *British Journal of Haematology*, **156**, 37-49. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08921.x>
- [10] Zhu, F., Liang, M., Xu, L., *et al.* (2020) A Tetranucleotide Deletion in the ANK1 Gene Causes Hereditary Spherocytosis; A Case of Misdiagnosis. *Gene*, **726**, Article ID: 144226. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.144226>
- [11] Delaunay, J. (2002) Molecular Basis of Red Cell Membrane Disorders. *Acta Haematologica*, **108**, 210-218. <https://doi.org/10.1159/000065657>
- [12] Bogusławska, D.M., Kraszewski, S., Skulski, M., *et al.* (2023) Novel Variant of the SLC4A1 Gene Associated with Hereditary Spherocytosis. *Biomedicines*, **11**, Article 784. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030784>
- [13] Bogusławska, D.M., Heger, E., Listowski, M., *et al.* (2014) A Novel L1340P Mutation in the ANK1 Gene Is Associated with Hereditary Spherocytosis? *British Journal of Haematology*, **167**, 269-271. <https://doi.org/10.1111/bjh.12960>
- [14] 相燕, 沈亚莉. 7 例遗传性球形红细胞增多症新的突变位点的报告并文献复习[J]. 现代医药卫生, 2022, 38(2): 357-360.
- [15] Manciu, S., Matei, E. and Trandafir, B. (2017) Hereditary Spherocytosis—Diagnosis, Surgical Treatment and Outcomes. A Literature Review. *Chirurgia*, **112**, 110-116. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.112.2.110>
- [16] Eber, S. and Lux, S.E. (2004) Hereditary Spherocytosis—Defects in Proteins That Connect the Membrane Skeleton to the Lipid Bilayer. *Seminars in Hematology*, **41**, 118-141. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2004.01.002>
- [17] Davidson, R.N. and Wall, R.A. (2001) Prevention and Management of Infections in Patients without a Spleen. *Clinical Microbiology and Infection*, **7**, 657-660. <https://doi.org/10.1046/j.1198-743x.2001.00355.x>
- [18] Bolton-Maggs, P.H., Stevens, R.F., Dodd, N.J., *et al.* (2004) Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Spherocytosis. *British Journal of Haematology*, **126**, 455-474. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05052.x>
- [19] Zhang, L., Yan, P., Yang, K., *et al.* (2021) Association between Splenectomy and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ Open*, **11**, e038385. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038385>
- [20] Boxer, M.A., Braun, J. and Ellman, L. (1978) Thromboembolic Risk of Postsplenectomy Thrombocytosis. *JAMA Surgery*, **113**, 808-809. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1978.01370190030004>
- [21] Tahir, F., Ahmed, J. and Malik, F. (2020) Post-Splenectomy Sepsis: A Review of the Literature. *Cureus*, **12**, e6898. <https://doi.org/10.7759/cureus.6898>
- [22] Monga, V., Maliske, S.M. and Perepu, U. (2017) Fatal Pulmonary Embolism following Splenectomy in a Patient with Evan's Syndrome: Case Report and Review of the Literature. *Thrombosis Journal*, **15**, Article No. 18. <https://doi.org/10.1186/s12959-017-0141-5>