

SPTB 基因突变致新生儿遗传性球形红细胞增多症 1 例并文献复习

杨 兰 徐睿霞^(通讯作者) 蔡 鑫

青海大学附属医院 青海 西宁 810000

【摘 要】：本文报道 1 例生后 24 小时内出现黄疸、持续性贫血病例，完善基因测序患儿存在 SPTB 基因（NM-001355436.2）：c.2881G>C（p.Val961Leu）杂合突变，结合患儿当前临床症状、实验室数据支持，可确诊为遗传性球形红细胞增多症。

【关键词】：遗传性球形红细胞增多症；新生儿；SPTB 基因；黄疸；贫血

DOI:10.12417/2811-051X.25.09.041

遗传性球形红细胞增多症（hereditary spherocytosis, HS）是一种由基因变异引起的红细胞膜病，它是最常见的非免疫性先天性溶血性贫血之一，以巩膜和皮肤黄染、贫血、肝脾肿大典型表现^[1]。在全球范围内，HS 是北欧和北美人群中高度流行的遗传性贫血，发病率约为 1/5 000~1/2 000^[2]。在中国，具体的患病率尚不明确，估计患病率男性约为 1.27/10 万，女性约为 1.49/10 万^[3]。在我们的临床研究中，发现了一例由 SPTB 基因新发突变引起的 HS，该患儿出生 24 小时内表现出黄疸和贫血等临床症状，并无该疾病明确家族史。实验室检查结果证实溶血性贫血伴胆红素水平升高，基因检测发现 1 例新的 SPTB 基因突变，具体为（NM-001355436.2）：c.2881G>C（p.Val961Leu），遗传来自患儿父亲，且父亲无任何临床表现。这种新的突变为 HS 的遗传异质性提供了越来越多的证据，并突出了基因检测在疾病诊断中的重要性，特别是在青海这种高海拔、人口密度小且医疗条件较落后的地区。该地区临床上偶有 HS 病例，相关研究文献较少，因此 HS 在该地区的实际患病率尚不清楚。

1 病例资料

患儿男，G1P1，胎龄 37+3 周因“完全性前置胎盘、羊水偏少”剖宫产娩出，出生时患儿呼吸弱、肌张力低下，经积极复苏后，患儿呻吟明显，三凹征阳性，向家属交代病情后收住新生儿重症医学科。父母非近亲婚配，母亲无既往妊娠史，否认家族遗传病史。入院查体：成熟儿貌，神志清，精神尚可，刺激足底后哭声有力，反应尚灵敏，呼吸急促。全身皮肤无黄染、皮疹及皮下出血点。前囟平，张力不高。巩膜无黄染。口周发绀，鼻翼煽动，咽充血，颈软，三凹征阳性。双肺呼吸音粗，可闻及少许湿啰音。心率 156 次/分，律齐，心音有力，各瓣膜听诊区未闻及明显杂音。脐带新鲜结扎，脐轮不红，脐部未见渗血及渗液。腹软，肝右肋下 1.5cm，质软，脾未触及，

肠鸣音正常。四肢肌张力正常，吸吮、觅食反射正常引出。入院急查血红蛋白 122g/L，红细胞 $3.3 \times 10^{12}/L$ ，出生 24 小时内经皮总胆红素：前额/前胸/肩胛间 10.8/9.9/9.7mg/dl，总胆红素 166.9 μ mol/L，直接胆红素 11.2 μ mol/L，间接胆红素 155.7 μ mol/L，红细胞 $2.42 \times 10^{12}/L$ ，血红蛋白 92g/L，网织红细胞百分比 8.33%，网织红细胞绝对值 $201.6 \times 10^9/L$ ，余未见明显异常（见表 1），经皮及血清胆红素水平在胆红素小时龄列表均位于该日龄 P95 以上高危区，积极予以蓝光辅助退黄等治疗，黄疸消退不理想，因患儿母亲血型系 O 型 Rh 阳性，父亲系 B 型 Rh 阳性，不排除溶血性贫血可能，积极完善溶血筛查，新生儿血型系 B 型 Rh 阳性，游离抗体试验，阳性，抗体释放试验，阳性，直接抗人球蛋白试验 IgG，阴性，可证实 ABO-新生儿溶血症（ABO-HDN），予以丙种球蛋白抑制溶血进展，1 天后经皮测黄疸 18.2/17.3/13.7mg/dl，复查总胆红素 176.9 μ mol/L，直接胆红素 13.8 μ mol/L，间接胆红素 163.1 μ mol/L，红细胞 $3.35 \times 10^{12}/L$ ，血红蛋白 86g/L，网织红细胞百分比 4.19%，网织红细胞绝对值 $99.3 \times 10^9/L$ ，达到输血指征，予以输注红细胞悬浮液改善贫血，输血后复查总胆红素 255.5 μ mol/L，直接胆红素 21.5 μ mol/L，间接胆红素 234 μ mol/L，红细胞 $2.37 \times 10^{12}/L$ ，血红蛋白 118g/L，网织红细胞百分比 2.97%，网织红细胞绝对值 $79.3 \times 10^9/L$ ，红细胞数目、血红蛋白较前明显上升，胆红素水平<P75 低中危区，但黄疸仍存在，皮肤黏膜苍白，从临床上无法以单纯的 ABO 溶血来解释其黄疸持续不退及贫血进行性加重，再次对患者的贫血和溶血情况进行了一系列的检查，包括维生素 B12、叶酸和铁蛋白、红细胞脆性试验、骨髓象检查、腹部彩超等，结果示：红细胞脆性试验-开始溶血，0.48%，红细胞脆性试验-完全溶血，0.24%；蔗糖溶血试验，阴性；外周血细胞形态：血小板数量不少，单核细胞多见，形态未见异常；骨髓穿刺涂片：成熟红细胞轻度大小不等，增生减低，粒系、红系各幼稚阶段细胞少见；特殊染色未见明显异

通讯作者*：徐睿霞

常；由于病因尚未查明，其余结果未见明显异常。可能出现反复贫血、黄疸，严重可危及患儿生命，家属同意外送基因，再次复查：红细胞计数 $2.67 \times 10^{12}/L$ ，血红蛋白 $91g/L$ ，网织红细胞百分比 2.97%，网织红细胞绝对值 $79.3 \times 10^9/L$ ，总胆红素 $129.8\mu mol/L$ ，直接胆红素 $20.1\mu mol/L$ ，间接胆红素 $109.7\mu mol/L$ ，贫血较前改善，血清胆红素水平在胆红素小时龄列列表 <P40 低危区，病情较平稳，交代家属院外继续监测黄疸值及等待外送基因结果。出院后基因检测回报（图 1）：患儿及父亲 SPTB 基因存在 (NM-001355436.2):c.2881G > C(p.Val961Leu) 杂合突变，结合患儿临床特征，诊断为遗传性球形红细胞增多症。

表 1 先证者血液学部分实验指标

参数	单位	参考范围	出生第 1 天	第 2 天	第 6 天	第 7 天 (输血后)	第 12 天 (出院前复查)
白细胞	$\times 10^9/L$	4.3-14.2	9.72	9.98	4.65	2.92	8.24
红细胞	$\times 10^{12}/L$	3.3-5.2	3.3	2.42	2.37	3.35	2.67
血红蛋白	g/L	97-183	122	92	86	118	91
红细胞压积	%	28-52	36.5	27.2	25.8	33.1	26.6
网织红细胞绝对值	$\times 10^9/L$	24.0-84.0	/	201.6	99.3	/	79.3
网织红细胞百分比	%	0.50-1.50	/	8.33	4.19	/	2.97
平均红细胞体积	fL	73-104	110.6	112.4	108.9	98.8	99.6
平均血红蛋白含量	pg	24-37	37	38	36.3	35.2	34.1
平均血红蛋白浓度	g/L	309-363	334	338	333	356	342
总胆红素	$\mu mol/L$	<23.0	/	166.9	176.9	255.5	129.8
直接胆红素	$\mu mol/L$	<3.4	/	11.2	13.8	21.5	20.1
间接胆红素	$\mu mol/L$	<14.4	/	155.7	163.1	234	109.7
总胆汁酸	$\mu mol/L$	<6.71	/	7.2	7.69	9.43	11.54

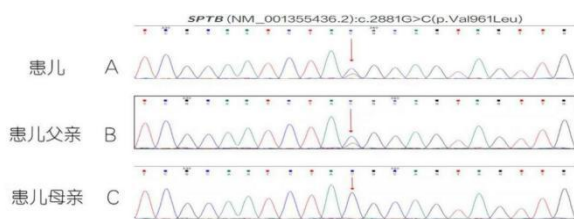


图 1 患者及父母测序结果发现患者及其父亲存在相同 SPTB 杂合突变

2 讨论

HS 主要归因于红细胞膜骨架的分子缺陷，由编码关键膜蛋白的基因突变引起^[4]。大约 75% 的病例由常染色体显性遗传

引起，并且没有明显的性别差异，其余的病例来源于常染色体隐性遗传或新生突变。主要与 HS 相关的基因有 SPTA1、SPTB、ANK1、SLC4A1 和 EPB42 等^[5]。HS 的临床表现和严重程度与发生的膜蛋白缺陷的类型密切相关^[6]。同时，在不同的国家或地区，其基因变异的分布类型也各有其特点。其中 SPTA1、ANK1 和 SPTB 是全球 HS 队列中最常见的突变基因。在中国，ANK1 突变（约 50%）最常见，其次是 SPTB 突变（约 30%）。同时也强调了遗传倾向的种族异质性和变异性^[7]。无义突变和移码突变是目前报道最多的致病性变异^[8]。本例患者 SPTB 基因发现 1 个新的杂合突变 (NM-001355436.2):c.2881G > C(p.Val961Leu)。该突变位于转录本的第 2881 位核苷酸，导致鸟嘌呤到胞嘧啶的替换，第 961 位的缬氨酸变为亮氨酸，在患者父亲中鉴定出相同的 SPTB 突变，支持了该变异的致病性，并强调了遗传咨询的重要性。既往研究表明 SPTB 基因位于染色体 14q23 - q24.2，编码 β -spectrin，是参与维持红细胞膜的关键细胞骨架蛋白^[9]。

HS 在任何年龄段均可发病，尤其是在以婴儿和儿童群体更为多见，典型表现包括溶血伴随贫血、黄疸、和脾肿大等，部分 HS 患者还可能出现血液危象，可能为溶血性、再生障碍性或巨幼红细胞性。而新生儿 HS 主要症状为生后 1 周内 Hb 水平显著降低及黄疸症状持续不减退等。因此在新生儿生后 10d 内，对血红蛋白、胆红素水平及网织红细胞计数进行密切监测是至关重要的，而平均红细胞体积 (MCV)、平均血红蛋白含量 (MCH)、平均血红蛋白浓度 (MCHC) 等关键指标对与 HS 的鉴别诊断也具有不可忽视的参考意义^[10]。目前 HS 诊断主要依据临床表现、家族史及渗透脆性试验等结果，当病人具有明确阳性家族史、显著临床表现及异常实验室检查结果（如外周血球形红细胞增多、网织红细胞增加）时，无需进一步行其他检查即可确诊 HS。尽管渗透脆性试验在历史上一直是 HS 诊断的金标准，但其受限于敏感性和特异性^[11]。尤其是在无法明确阳性家族病史的情况下，基因检测技术被视为确诊的首要实验室检测手段，然而这种方法耗时且昂贵，在传统实验室环境中的普及及应用受到了限制，这也可能导致漏诊、误诊或不适当的治疗^[12]。因此 HS 的诊断仍然是一个挑战。特别是该 HS 患儿，其临床表现主要为贫血、黄疸及网织红细胞异常增多，缺乏具有特异性的诊断指标、体格检查结果及阳性家族遗传史，提高了准确诊断的难度。因此采用基因检测技术，对于没有阳性家族史或经实验室常规检测未证实的非典型病例而言，显得尤为重要^[13]。通过此次基因检测确诊患儿父亲为致病基因的携带者，尽管该父亲目前未表现出疸、贫血或脾肿大等症状，但我们建议其进行定期随访，密切监测有无上述表现，还需特别留意有无胆结石、胆汁淤积等相关问题。

HS 的治疗取决于疾病的严重程度。红细胞输注和脾切除是严重病例的标准干预措施，但轻度病例，如我们的患者，采

取保守治疗^[14]。同时应定期常规监测血红蛋白和胆红素水平、肝功能以及定期超声评估肝脏和脾脏。对于存在感染等并发症的轻中度贫血，输血可能是必要的^[15]。而脾切除手术作为HS的唯一治疗干预手段，同时也是预防溶血危象发生的关键治疗措施。且脾切除术最佳年龄为5至12岁，术后几乎所有患者都会观察到实验室指标和临床症状的显著改善^[16]。但这一手术也伴随着感染风险、血小板计数增高及血管并发症的增加。

针对本文报道的患儿，已采取输血等相应的治疗措施。在后续随访观察中，发现该患儿婴儿期仍持续存在轻度贫血的情

况，但未观察到其他并发症的出现，建议继续对该患儿进行定期的随访监测。

3 结论

本案例展示了与HS相关的临床症状和诊断挑战，并强调了基因检测在克服这些障碍中的作用。临床医生可以提高诊断准确性，并有助于提高对HS的认识，也强调了基因检测在罕见遗传病确诊、扩大突变谱和指导典型病例个体化治疗中的重要性。

参考文献:

- [1] Gallagher G P .Difficulty in Diagnosis of Hereditary Spherocytosis in the Neonate[J].Pediatrics,2021,148(3):
- [2] A T K .Diagnosis and clinical management of red cell membrane disorders.[J].Hematology. American Society of Hematology. Education Program,2021,2021(1):331-340.
- [3] Shih Y H, Huang Y C, Lin C Y, et al. A large family of hereditary spherocytosis and a rare case of hereditary elliptocytosis with a novel SPTA1 mutation underdiagnosed in Taiwan: a case report and literature review[J]. Medicine, 2023, 102(4): e32708.
- [4] Russo R, Marra R, Rosato B E, et al. Genetics and genomics approaches for diagnosis and research into hereditary anemias[J]. Frontiers in Physiology, 2020, 11: 613559.
- [5] WenJuan W ,JunDan X ,Hong Y , et al.Identification of variants in 94 Chinese patients with hereditary spherocytosis by next-generation sequencing.[J].Clinical genetics,2022,103(1):67-78.
- [6] Shih Y H, Huang Y C, Lin C Y, et al. A large family of hereditary spherocytosis and a rare case of hereditary elliptocytosis with a novel SPTA1 mutation underdiagnosed in Taiwan: a case report and literature review[J]. Medicine, 2023, 102(4): e32708.
- [7] Nesrin G ,Feda M ,Sally B , et al.The double whammy of ER-retention and dominant-negative effects in numerous autosomal dominant diseases: significance in disease mechanisms and therapy[J].Journal of Biomedical Science,2024,31(1):
- [8] He M, Lv Y C, Wei Y H, et al. Complex heterozygous mutations in hereditary spherocytosis: A case report[J]. World Journal of Clinical Cases, 2024, 12(18): 3582.
- [9] Rongrong W ,Shuanghao Y ,Ming X , et al.Exome sequencing confirms molecular diagnoses in 38 Chinese families with hereditary spherocytosis.[J].Science China. Life sciences,2018,61(8):947-953.
- [10] 张冬清,刘天明,周焕彬,等.网织红细胞参数对遗传性球形红细胞增多症筛查价值[J].西部医学,2023,35(10):1490-1493+1500.
- [11] Garcia P P ,Pinheiro M M L ,Nunes A J W , et al.Pre-splenectomy permanent tooth extraction in a child with hereditary spherocytosis: a case report and guidelines care.[J].The Journal of clinical pediatric dentistry,2024,48(6):221-224.
- [12] Wu Y, Liao L, Lin F. The diagnostic protocol for hereditary spherocytosis-2021 update. J Clin Lab Anal. 2021 Dec;35(12):e24034.
- [13] 温晓君,李志明,方小武.全外显子测序鉴定 1 例遗传性球形红细胞增多症 SPTB 基因新突变[J].检验医学与临床,2023,20(07):1020-1022.
- [14] Yabe K ,Yamagata W ,Satou M , et al.Minimal endoscopic sphincterotomy followed by papillary balloon dilation to relieve choledocholithiasis in a 6-year-old girl with hereditary spherocytosis.[J].Clinical journal of gastroenterology,2024,17(4):782-787.
- [15] Shan L ,Ping G ,Leyuan M , et al.A novel SPTB mutation causes hereditary spherocytosis via loss-of-function of β -spectrin[J].Annals of Hematology,2022,101(4):731-738.
- [16] Cunxin X ,Ya W ,Dujuan W , et al.Novel SPTB frameshift mutation in a Chinese neonatal case of hereditary spherocytosis type 2: A case report.[J].Experimental and therapeutic medicine,2022,24(3):600-600.