



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.03.018

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.03.018

· 病例报告 ·

## 巨幼细胞性贫血继发椭圆形红细胞增多症一例

黄珍莉 宋善俊 夏凌辉

[关键词] 巨幼细胞性贫血; 椭圆形红细胞增多症

患者,男,37岁,因“发作性晕厥伴乏力1年”于2018年8月3日就诊于我院门诊。患者1年前无明显诱因突然出现晕厥,晕厥前期无头痛、呕吐、视物旋转、冷汗、四肢麻木、呼吸困难、胸痛等症状,晕厥时无抽搐、大小便失禁,时间持续约4~6分钟,清醒后无头痛、偏瘫等症状,未诊治。近1年出现发作性晕厥4次,与体位无关,常伴有乏力。既往史:饮食正常,有长期胃病史;类风湿关节炎病史7年;6年前曾因贫血入院治疗,外周血椭圆形红细胞占21%;否认胆囊炎病史。家族史:父母非近亲结婚,母亲于2018年1月因巨幼细胞性贫血入院治疗,外周血中可见椭圆形红细胞占23.4%,其他家族成员无贫血症状。门诊体格检查:体温36.8℃,脉搏80次/分,呼吸16次/分,血压124/70 mmHg。中度贫血貌,巩膜黄染,躯体皮肤多发血管痣,心肺听诊未见异常,腹软,未触及包块,肝脾肋下未触及,双下肢无水肿。门诊实验室检查结果:血常规:WBC计数、PLT计数、网织红细胞比例(RET%)均正常,RBC计数 $2.13 \times 10^{12}/L$ ( $3.8 \sim 5.1 \times 10^{12}/L$ ,括号内为正常值参考范围,以下相同),血红蛋白(Hb)73 g/L(115~150 g/L),平均红细胞体积(MCV)105.2 fl(82~100 fl),平均红细胞血红蛋白含量(MCH)34.3 pg(27~34 pg),平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)326 g/L(316~354 g/L)。肝肾功能:总胆红素 $31.1 \mu\text{mol}/L$ ( $3.0 \sim 22.0 \mu\text{mol}/L$ ),直接胆红素 $8.2 \mu\text{mol}/L$ ( $0 \sim 5.0 \mu\text{mol}/L$ ),余指标未见明显异常。血清叶酸正常,维生素 $B_{12}$  83 pg/ml(208~963 pg/ml),铁蛋白 $9.4 \mu\text{g}/L$ ( $21.8 \sim 275.0 \mu\text{g}/L$ );血清铁、总铁结合力正常。骨髓象检查结果:(1)巨幼细胞性贫血。骨髓有核细胞增生明显活跃,粒系占51.0%,部分可见巨幼样变,尤以杆状核及晚幼粒为主;红系占34.5%,以中晚幼红细胞为主,可见巨幼样变,畸形核、豪周小体。成熟红细胞大小不等,可见椭圆形红细胞,并见嗜多色性红细胞。巨幼样改变见图1A,椭圆形红细胞见图1B。(2)椭圆形红细胞比例增多。外周血涂片检查示:成熟红细胞大小不等,以大细胞为主,易见椭圆形红细胞在成熟红细胞中约占52%,中性粒细胞核分叶增多。椭圆形红细胞见图2。铁染色:外铁(+),内铁:38%。红细胞CD55、CD59正常,红细胞脆性试验正常。骨髓增生异常综合征(MDS)/再生障碍性贫血(AA)相关检测未见异常,骨髓荧光原位杂交(FISH)检测未见异常。由于经济原因,患者未行椭圆形红细胞增多症相关基

因检测。结合病史及实验室检查结果,门诊初步诊断为:(1)巨幼细胞性贫血;(2)椭圆形红细胞增多症。给予肌注维生素 $B_{12}$ 和口服叶酸治疗1个月后,患者诉乏力症状改善,复查血常规示WBC计数、PLT计数、RET%正常,RBC计数 $3.21 \times 10^{12}/L$ ,Hb 76 g/L,MCV 82.2 fl,MCH 23.7 pg,MCHC 288 g/L。患者治疗后血清叶酸、维生素 $B_{12}$ 超过正常值范围,铁蛋白、总胆红素、间接胆红素均正常。外周血涂片检查示:易见椭圆形红细胞6.3%。予叶酸、维生素 $B_{12}$ 治疗3个月后,患者的WBC计数、PLT计数、RET%均正常,RBC计数 $4.41 \times 10^{12}/L$ ,Hb 82 g/L,MCV 69.2 fl,MCH 18.6 pg,MCHC 269 g/L。血清铁 $2.6 \mu\text{mol}/L$ ( $11.0 \sim 27.0 \mu\text{mol}/L$ ),总铁结合力 $78 \mu\text{mol}/L$ ( $45 \sim 71 \mu\text{mol}/L$ )。外周血涂片检查示:成熟红细胞大小不等,部分中心淡染区扩大,可见椭圆形、泪滴形红细胞。停止叶酸、维生素 $B_{12}$ 治疗,予患者铁剂和维生素C治疗2个月后,复查血常规示WBC计数、PLT计数正常,RBC计数 $5.78 \times 10^{12}/L$ ,Hb 133 g/L,MCV 85 fl,MCH 23 pg,MCHC 271 g/L。嘱患者继续服用铁剂3个月。随访至2019年11月,患者Hb均在正常范围内。

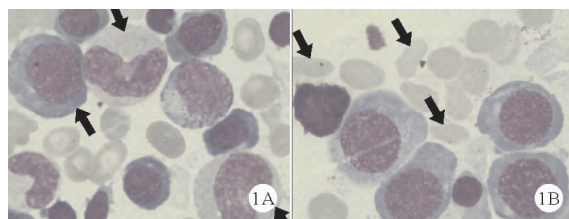


图1 患者骨髓检查结果(A:中性晚幼粒细胞与中幼红细胞巨幼样改变;B:椭圆形红细胞;如箭头所示;瑞氏-姬姆萨染色,×1 000)

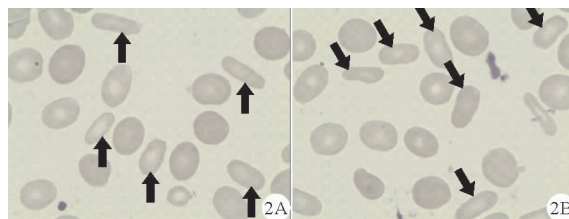


图2 患者外周血涂片检查(椭圆形红细胞如箭头所示,外周血涂片中椭圆形红细胞百分比约52%;瑞氏-姬姆萨染色,×1 000)

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科

通讯作者:夏凌辉,E-mail:linghuixia@mail.hust.edu.cn

### 讨论

椭圆形红细胞增多症是一种红细胞膜疾病,由于膜功能发

生改变,导致红细胞形成椭圆形、卵圆形等异常形状,增加了红细胞的脆性,降低红细胞变形能力进而导致溶血性贫血<sup>[1]</sup>。椭圆形红细胞增多症分为遗传性椭圆形红细胞增多症和继发性椭圆形红细胞增多症。遗传性椭圆形红细胞增多症于 1904 年由美国的 Dresbach 首先报道,此病以常染色体显性遗传性为主,目前常涉及到以下几种基因突变,包括编码  $\alpha$ -血影蛋白基因(SPTA1), $\beta$ -血影蛋白基因(SPTB)、编码 4.1 蛋白 EPB41 基因和及编码糖蛋白 C/D 的 GPYC 基因,其中  $\alpha$  血影蛋白突变约占 65%, $\beta$  血影蛋白突变较为常见约占 30%,其他基因突变较为少见<sup>[2-4]</sup>。继发性椭圆形红细胞增多症可见于铁缺乏、骨髓增生异常综合征、骨髓纤维化、巨幼细胞性贫血、地中海贫血等疾病,外周血涂片中椭圆形红细胞比例一般不超过 25%<sup>[5]</sup>。正常人外周血也可有极少量椭圆形红细胞,但一般不超过 15%。

遗传性椭圆形红细胞增多症临床表现不一,从无症状携带者状态到严重的输血依赖性溶血性贫血,大多数患者无症状,通常是在检查不相关的疾病时偶然发现。典型的临床表现包括贫血、黄疸、胆结石及脾肿大。外周血涂片可发现大量的椭圆形红细胞。遗传性椭圆形红细胞增多症目前尚无特殊治疗方法,严重者需脾切除治疗,但常规治疗及脾切除术后不会改变患者外周血中椭圆形红细胞形态及降低椭圆形红细胞比例。继发性椭圆形红细胞增多症常有原发疾病的明显特点,且在原发疾病得到治疗后,外周血中椭圆形红细胞的形态可获得明显改善,且其比例明显降低。

本例患者有贫血、黄疸表现,外周血椭圆形红细胞比例波动于 21% ~ 52%,骨髓细胞学、外周血涂片、血常规、叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 等实验室检查结果均提示存在巨幼细胞性贫血,在给予叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 治疗 1 个月后,患者 RBC 计数明显增加(由  $2.13 \times 10^{12}/L$  升至  $3.21 \times 10^{12}/L$ ),但 Hb 无明显改善(由 73 g/L 升至 76 g/L),MCV 恢复正常(由 105.2 fl 降至 82.2 fl),外周血中椭圆形红细胞比例明显下降(由 52% 降至 6.3%)。患者使用叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 治疗 3 个月后,自诉乏力、皮肤黄染症状明显改善,外周血椭圆形红细胞降至仅为可见,RBC 明显增加(由  $2.13 \times 10^{12}/L$  升至  $4.41 \times 10^{12}/L$ ),Hb 稍有改善(由 73 g/L 升至 82 g/L),但出现小细胞低色素性贫血表现(MCV、MCH、MCHC 均低于正常范围,血清铁降低,总铁结合力升高)。我们推测,患者的贫血改善不明显和小细胞低色素性贫血表现可能是由于叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 治疗后,大量红细胞增生、血红蛋

白合成、铁消耗增加导致铁不足,从而出现小细胞低色素性贫血。后停止叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 治疗,予铁剂和维生素 C 治疗 2 个月后,患者 RBC 增加(由  $4.41 \times 10^{12}/L$  升至  $5.78 \times 10^{12}/L$ ),Hb 有明显改善,升至正常范围(82 g/L 升至 133 g/L),MCV 恢复正常(由 69.2 fl 升至 85 fl)。回顾该患者的治疗过程,本病例比较符合继发性椭圆形红细胞增多症的临床表现,因此诊断为巨幼细胞性贫血继发椭圆形红细胞增多症。继发性椭圆形红细胞增多症目前有不少报道,其中以骨髓增生异常综合征继发椭圆形红细胞增多症较为多见<sup>[6-8]</sup>,但目前国内外文献尚未找到关于巨幼细胞性贫血继发椭圆形红细胞增多症的病例报道。

通过该病例及文献报道,我们对遗传性和继发性椭圆形红细胞增多症有了深刻的认识。但回顾本病例的治疗过程,仍存在许多疑问:由于实验室检查条件限制,患者是否因存在胃肠道维生素 B<sub>12</sub> 吸收障碍而导致长期巨幼细胞性贫血<sup>[9]</sup>尚不明确;且其母亲也有巨幼细胞性贫血和椭圆形红细胞增多病史,是否和患者有同样的原因仍未知。因此,其发病机制仍需进一步研究。

## 参 考 文 献

- [1] Iolascon A, Andolfo I, Russo R. Advances in understanding the pathogenesis of red cell membrane disorders[J]. Br J Haematol, 2019, 187(1):13-24.
- [2] Franck P, Postma C, Spaans A, et al. Hereditary elliptocytosis: Variable clinical severity caused by 3 variants in the  $\alpha$ -spectrin gene[J]. Int J Lab Hematol, 2018, 40(4):e66-e70.
- [3] Diez-Silva M, Dao M, Han J, et al. Shape and biomechanical characteristics of human red blood cells in health and disease[J]. MRS Bull, 2010, 35(5):382-388.
- [4] Ma S, Qin J, Wei A, et al. Novel compound heterozygous SPTA1 mutations in a patient with hereditary elliptocytosis[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(4):5903-5911.
- [5] Boutault R, Eveillard M. Acquired elliptocytosis in the setting of a refractory anemia with excess blasts and del(20q)[J]. Blood, 2016, 127(21):2646.
- [6] Kjelland JD, Dwyre DM, Jonas BA. Acquired Elliptocytosis as a Manifestation of Myelodysplastic Syndrome with Ring Sideroblasts and Multilineage Dysplasia[J]. Case Rep Hematol, 2017, 2017:3625946.
- [7] Quiroz-Cervantes KS, Juárez-Salcedo LM, Nuevo I, et al. Acquired elliptocytosis in a patient with a myelodysplastic syndrome associated with 20q deletion[J]. Br J Haematol, 2019, 185(2):206.
- [8] Manthri S, Vasireddy NK, Bandaru S, et al. Acquired Elliptocytosis as a Manifestation of Myelodysplastic Syndrome Associated with Deletion of Chromosome 20q[J]. Case Rep Hematol, 2018, 2018:6819172.
- [9] Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist[J]. Blood, 2017, 129(19):2603-2611.

(收稿日期:2019-12-27)

(本文编辑:张一冰)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 《临床内科杂志》2020 年重点内容安排

第一期 血栓与止血

第二期 肺部肿瘤的诊治进展

第三期 肿瘤相关性肾病

第四期 药物相关性消化系统损害或疾病

第五期 骨质疏松症的诊治进展

第六期 脑小血管病的诊治进展

第七期 心力衰竭的诊治进展

第八期 乙型肝炎的规范诊治和管理

第九期 肥胖及其慢性并发症的防治

第十期 肺部肉芽肿性疾病

第十一期 疑难肝病的诊治进展

第十二期 心房颤动的诊治进展