

• 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.12.046

口形红细胞增多伴巨大血小板辅助诊断植物固醇血症 1 例并文献复习*

陈禾惠, 陈 朴, 郭 玮, 王蓓丽[△]
 复旦大学附属中山医院检验科, 上海 200032

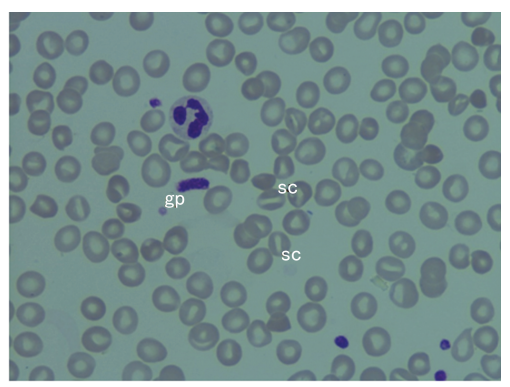
关键词: 植物固醇血症; 口形红细胞; 巨大血小板; ABCG5/G8 基因
 中图分类号: R558.2 文献标志码: C 文章编号: 1672-9455(2021)12-1815-03

植物固醇血症是一种罕见的常染色体隐性遗传疾病, 目前认为其发病机制为 ABCG5 和(或) ABCG8 双等位基因突变导致的肠道对植物固醇吸收增加, 同时胆汁对植物固醇排泄减少, 使体内植物固醇水平升高, 患者可无明显症状也可表现为高胆固醇血症、早发心血管病疾病、黄色瘤及血液学改变(口形红细胞增多、出现巨大血小板、血小板减少、脾肿大、异常出血)等多种临床表现^[1-5]。早期诊治能帮助患者控制体内植物固醇水平, 降低患者发生动脉粥样硬化与早发性心脏病的风险^[6]。本文报道 1 例通过观察外周血涂片细胞形态检查这一便捷快速的实验室手段发现异常后, 提示临床后经基因检测确诊的植物固醇血症患者并进行相关文献复习。

1 病史资料

患者, 男, 66 岁, 由于 2 年前发现血小板减少、5 月前发现红细胞、白细胞及血小板降低, 至本院血液科就诊。外院血常规示血红蛋白 89 g/L、红细胞平均体积 104.8 fL、平均血红蛋白量 33.1 pg、血小板计数 $39 \times 10^9/L$; 生化检测示总胆红素 79.6 $\mu\text{mol/L}$ 、直接胆红素 26.4 $\mu\text{mol/L}$ 。在本院行实验室检查示血红蛋白 115 g/L、红细胞平均体积 103.0 fL、平均血红蛋白量 34.2 pg、血小板计数 $55 \times 10^9/L$ 、白细胞计数 $3.40 \times 10^9/L$ 、Coomb's 实验阴性、血小板抗体弱阳性、抗核抗体浆颗粒 1:320。故初步考虑存在自身免疫性溶血性贫血, 予以口服泼尼松治疗[1.5 mg/(kg·d)]。两周后复查血常规示血红蛋白 105 g/L、红细胞平均体积 113.4 fL、平均血红蛋白量 37.0 pg、血小板计数 $45 \times 10^9/L$, 贫血、血小板减少进一步加重。血常规报警提示存在血小板直方图异常, 图线呈低平锯齿状, 外周血涂片红细胞形态观察示红细胞大小不均, 口形红细胞易见且口形长轴方向非一致性, 能见少量球形红细胞及嗜多色性红细胞, 此外片中见部分体积较大血小板, 见图 1。但生化检测示总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇水平正常。追问病史, 患者

既往脾肿大病史 30 多年, 自诉家中姐妹亦有脾肿大及贫血史。结合以上形态学发现结合病史信息, 建议临床进一步完善植物固醇血症相关基因筛查。



注: gp 表示巨大血小板; sc 表示口形红细胞。

图 1 患者外周血涂片红细胞、血小板形态(瑞特-吉姆萨染色, $\times 1\,000$ 倍)

与患者沟通病情并经患者同意后, 抽取患者外周血于乙二胺四乙酸二钾抗凝管中行全外显子检测。结果显示患者 ABCG5 基因突变阳性, 为 3 个杂合突变(c. 1373A>G、c. 662C>T、c. 668T>C); FANCB 基因突变阳性, 为 1 个半合子突变(c. 1079C>T)。故考虑患者为植物固醇血症, 予以胆汁酸螯合剂治疗, 并建议患者控制饮食中胆固醇及植物固醇摄入量。患者治疗 1 年后复查血常规, 血红蛋白 124 g/L、红细胞平均体积 107.7 fL、平均血红蛋白量 33.9 pg、血小板计数 $42 \times 10^9/L$, 贫血症状有一定缓解, 血小板数量仍较低。

2 讨论

植物固醇血症也称为谷固醇血症, 是一种罕见的常染色体隐性遗传疾病, 患者通常会出现体内植物固醇水平升高、黄色瘤及早发性心血管疾病^[3,7]。它是由 ABCG5 和(或) ABCG8 基因发生纯合或杂合突变所引起的, ABCG5 和 ABCG8 编码固醇外排转运蛋白

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81572064、81772263、81972000); 2019 年厦门市医疗卫生重点项目(YDZX20193502000002); 复旦大学附属中山医院内临床研究项目(2018ZSLC05)。

[△] 通信作者, E-mail: wang.beili1@zs-hospital.sh.cn。

本文引用格式: 陈禾惠, 陈朴, 郭玮, 等. 口形红细胞增多伴巨大血小板辅助诊断植物固醇血症 1 例并文献复习[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(12): 1815-1817.

Sterolin-1 与 Sterolin-2, 两者的主要作用是抑制肠道对植物固醇的吸收、促进肝脏对植物固醇的排泄^[8-9]。正常人每日进食大量的植物固醇, 其存在于多种食物中包括植物油、谷物、坚果等, 归功于 Sterolin-1 与 Sterolin-2 的作用, 人们植物固醇实际的每日吸收量小于摄入量的 5%^[10]。但当两者发生突变时, 会导致肠道对固醇吸收增加、肝脏排泄减少, 从而使患者体内植物固醇水平升高及产生一系列临床表现^[8]。患者外周血出现口形红细胞及巨大血小板也是由于植物固醇沉积在红细胞和血小板中导致其骨架结构形态及功能发生改变, 在缺乏 ABCG5 和 ABCG8 的小鼠体内发现植物固醇在血细胞膜内累积, 增加了膜的硬度, 使其变形易于破裂, 同样在血小板膜中植物固醇富集也影响了血小板的形态、数量及功能, 导致血小板激活异常, 增加出血风险可能, 而血细胞可能是血浆植物固醇毒性作用的主要靶标^[11-14]。

本例患者虽无高胆固醇血症、早发心血管病疾病、黄色瘤等临床表现, 仅出现红细胞系、粒细胞系及巨核细胞系减低、脾肿大并伴有肝功能异常, 由于血液学改变率先就诊于血液科。结合其存在自身抗体阳性结果及长期脾亢史, 初步考虑为自身免疫性溶血性贫血, 使用泼尼松进行治疗。在本院行进一步检查时, 血常规镜检岗位发现血涂片中红细胞形态异常, 除嗜多色性红细胞略易见及红细胞大小不一外, 可见较多口形红细胞, 但采血、标本放置时间过长、推片等因素也会导致涂片中口形红细胞假性增多。本研究口形红细胞并非临床实践中常见的由于人为制片因素导致的红细胞中央淡染区长轴方向一致的口形改变, 而是方向各异, 形态典型^[15-16]。真性口形红细胞增多多见于遗传性口形红细胞增多症患者或患有肝脏疾病的患者, 但大多数前者血小板数量与形态正常, 后者较少存在溶血性贫血^[15]。值得注意的是, 片中还可见较多体积巨大的血小板。这些特征性的形态学异常端倪, 使检验师联想到了罕见疾病——植物固醇血症的可能性, 进而提示临床医生建议完善相关基因检测。通过随后的全外显子基因测序分析证实患者 ABCG5 基因存在杂合错义突变, 植物固醇血症得以确诊。但本例患者在接受胆汁酸螯合剂及低胆固醇饮食治疗后, 虽贫血症状有所缓解但血小板水平仍较低, 可能于其体内存在自身抗体有关。在既往的一些回顾性研究中发现大多数植物固醇血症患者由于血小板减少、贫血等症状易被误诊为免疫性血小板减少症或 Evans 综合征, 例如有研究者收集的 20 例患者, 在确诊植物固醇血症前均被误诊为免疫性血小板减少症或 Evans 综合征, 且由于脾肿大接受脾切除手术, 在回顾性分析时发现这些患者外周血中均可见口形红细胞, 故笔者建议当出现无法解释的血小板减少、口形红细胞增多时应分析患者血浆植物固醇和 ABCG5/ABCG8 基因, 以避免不必要的脾切除

手术^[12,17-19]。

目前植物固醇血症的确诊很大程度上依赖于血浆植物固醇的测定和 ABCG5 和 ABCG8 基因的检测, 前者需要气相色谱法或高效液相色谱法技术, 后者需要基因检测技术, 难以在常规医学检验实验室开展, 导致这一疾病诊断困难, 报道病例较少, 人们对其的认知也有待进一步加强^[20]。另一方面, 该罕见病症患者临床表现异质性大, 极易漏诊、误诊, 给临床及时诊治带来了巨大的挑战。既往的一些回顾性研究表明, 患者外周血涂片口形红细胞增多、出现巨大血小板是植物固醇血症患者具有一定特征性的表现。而血常规检测正是一种简便、经济且最基本的检验方法。通过在血涂片观察时注意红细胞、血小板等异常形态的观察并结合相应病史有助于对植物固醇血症这一罕见病的检出, 避免错误的诊治, 甚至挽救生命。

但值得注意的是, 有研究报道根据孟德尔遗传定律和概率学推算并查阅 Exome Aggregation Consortium (ExAC) 数据库中携带 ABCG5 或 ABCG8 功能缺失型突变的概率, 推算出植物固醇血症的发病率约为 1/20.7 万^[6,21]。这提示可能存在大量的植物固醇血症患者存在误诊、漏诊, 导致不能及时接受有效的治疗, 甚至错误治疗。通过对植物固醇血症患者血液学改变的不断认识, 并注重血常规检测中对红细胞、血小板形态的观察, 有望在一定程度上改变目前不容乐观的低检出率现状。

3 小 结

植物固醇血症是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 临床表现复杂多样, 缺乏特异性, 可伴高胆固醇血症、早发心血管病疾病、黄色瘤、血液学改变等, 需与多种疾病鉴别诊断, 易被误诊、漏诊。相较于临床表现, 其血小板减少且外周血涂片口形红细胞增多伴巨大血小板具有一定特异性, 作为便捷、经济的形态学筛查手段, 对该疾病诊断具有重要的提示意义。应根据镜检特征建议临床进一步行血清谷固醇、豆固醇测定及 ABCG5、ABCG8 基因分析, 避免误诊误治。

参考文献

- [1] BASTIDA J M, GIROS M L, BENITO R, et al. Sitosterolemia: diagnosis, metabolic and hematological abnormalities, cardiovascular disease and management [J]. Curr Med Chem, 2019, 26(37): 6766-6775.
- [2] YOO E G. Sitosterolemia: a review and update of pathophysiology, clinical spectrum, diagnosis, and management [J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2016, 21(1): 7-14.
- [3] SALEN G, PATEL S, BATT A K. Sitosterolemia [J]. Cardiovascular Drug Rev, 2002, 20(4): 255-270.
- [4] BRINTON E A, HOPKINS P N, HEGELE R A, et al. The association between hypercholesterolemia and sitosterolemia, and report of a sitosterolemia kindred [J]. J Clin Lipidol, 2018, 12(1): 152-161.

[5] SU X,SHAO Y X,LIN Y T,et al. Clinical features, molecular characteristics, and treatments of a Chinese girl with sitosterolemia: a case report and literature review [J]. J Clin Lipidol,2019,13(2):246-250.

[6] 程仕彤,王银玲,周雯雯,等. 植物固醇血症的临床诊断现状及相关分子致病机制的研究进展[J]. 临床检验杂志,2020,38(2):126-129.

[7] 王改锋,王兆钺,曹丽娟,等. 三个伴有巨大血小板和溶血性贫血的植物固醇血症家系研究[J]. 中华血液学杂志,2011,32(5):331-336.

[8] LU K,LEE M H,HAZARD S,et al. Two genes that map to the STSL locus cause sitosterolemia: genomic structure and spectrum of mutations involving sterolin-1 and sterolin-2, encoded by ABCG5 and ABCG8, respectively [J]. Am J Hum Genet,2001,69(2):278-290.

[9] LIU X D. ABC Family Transporters [J]. Adv Exp Med Biol,2019,1141(1):13-100.

[10] BRIDGET O A, OTHMAN R A, SEMONE B M. Plant sterols, stanols, and sitosterolemia [J]. J AOAC Int, 2015,98(3):716-723.

[11] REES D C, IOLASCON A, CARELLA M, et al. Stomatocytic haemolysis and macrothrombocytopenia (Mediterranean stomatocytosis/macrothrombocytopenia) is the haematological presentation of phytosterolaemia [J]. Br J Haematol,2005,130(2):297-309.

[12] KANAJI T, KANAJI S, MONTGOMERY R R, et al. Platelet hyperreactivity explains the bleeding abnormality and macrothrombocytopenia in a murine model of sitosterolemia [J]. Blood,2013,122(15):2732-2742.

[13] NEFF A T. Sitosterolemia's stomatocytosis and macrothrombocytopenia [J]. Blood,2012,120(22):4283.

[14] FALET H. Sitosterolemia: platelets on high-sterol diet [J]. Blood,2013,122(15):2534-2535.

[15] 林果为,王小软,陈世耀. 现代临床血液病学 [M]. 上海: 复旦大学出版社,2013.

[16] 李斌. 不同标本放置时间对外周血红细胞和粒细胞形态的影响 [J]. 国际检验医学杂志,2014,35(12):1647-1648.

[17] 曹丽娟,余自强,江森,等. 伴有血液学异常的植物固醇血症 20 例临床特征分析 [J]. 中华医学杂志,2019,99(16):1226-1231.

[18] ZHENG J, MA J, WU R H, et al. Unusual presentations of sitosterolemia limited to hematological abnormalities: a report of four cases presenting with stomatocytic anemia and thrombocytopenia with macrothrombocytes [J]. Am J Hematol,2019,94(5):124-127.

[19] WANG Z, CAO L, SU Y, et al. Specific macrothrombocytopenia/hemolytic anemia associated with sitosterolemia [J]. Am J Hematol,2014,89(3):320-324.

[20] 张春花. 质谱分析在遗传代谢性疾病临床检验诊断中的应用 [J]. 检验医学,2015,30(5):410-415.

[21] TADA H, NOHARA A, INAZU A, et al. Sitosterolemia, hypercholesterolemia, and coronary artery disease [J]. J Atheroscler Thromb,2018,25(1):783-789.

(收稿日期:2020-09-29 修回日期:2021-05-30)

• 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.12.047

IgM-κ 型 M 蛋白对全血 CRP 的检测干扰及分析

史晓洁¹, 侯艳峰², 陈亮¹, 马岳珠¹, 魏天晗¹, 苑玉娇¹, 王泉森³, 刘志忠^{1△}

1. 中国康复研究中心北京博爱医院检验科, 北京 100068; 2. 北京大学第一医院检验科, 北京 100034;
3. 深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司北京分公司, 北京 100000

关键词: M 蛋白; 干扰; C 反应蛋白

中图法分类号: R446.6

文献标志码: C

文章编号: 1672-9455(2021)12-1817-03

M 蛋白是由 B 淋巴细胞或浆细胞单克隆恶性增殖所产生的一种在氨基酸组成及顺序上十分均一的异常免疫球蛋白, 具有独特的物理、化学及免疫学特性, 其增多引起的黏滞血症及与体内某些物质的特异结合(如形成巨酶)可干扰检验结果, 在特定条件下产生沉淀可以干扰比色和浊度分析而引起假性结果^[1]。C-反应蛋白(CRP)是一种典型的非特异性急性时相蛋白, 对于细菌感染、各种炎症过程的监测、急性心肌梗死、新生儿血流感染诊断等方面具有重要意义^[2], 使用乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝的全血样本

开展血常规与全血 CRP 的快速联合检测, 有助于鉴别感染、炎症病变类型和程度, 得到临床的普遍认可与支持。近日, 笔者发现 1 例典型的 IgM-κ 型 M 蛋白干扰全血标本 CRP 项目检测的案例, 并对目前几种 CRP 检测体系抗 M 蛋白干扰能力进行了评估, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 标本来源 患者, 男, 84 岁, 因肺部感染、泌尿道炎症入院治疗。收集患者同部位、同时抽取的 EDTA-K₂ 抗凝血标本与生化促凝血标本。

△ 通信作者, E-mail: lzzlab@126.com。

本文引用格式: 史晓洁, 侯艳峰, 陈亮, 等. IgM-κ 型 M 蛋白对全血 CRP 的检测干扰及分析 [J]. 检验医学与临床, 2021, 18(12): 1817-1819.