

НАСЛЕДСТВЕНА ЕЛИПТОЦИТОЗА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Димитър Рибов

Катедра Предклинични и терапевтични дисциплини, Университет “Проф. Д-р Асен
Златаров”-Бургас, бул. “Проф. Яким Якимов” 1,
Отделение по Вътрешни болести, УМБАЛ-Бургас АД, бул. “Ст.Стамболов” 73,
e-mail: dimitar.ribov@gmail.com

Резюме: *Наследствената елиптоцитоза е нарушение на мембраната на червените кръвни клетки, което е резултат от мутация в гени, кодиращи различни мембранни червени клетки и скелетни протеини. Разстройството е автозомно-доминантно с честота около 1 на 4000 случая годишно, като двата пола са еднакво засегнати. Характеризира се с хемолиза на еритроцитите с различна степен на тежест (осъществяваща се основно в слезката), ретикулоцитоза, спленомегалия и понижена осмотична резистентност на червените кръвни клетки. Периферната цитонамазка на тези пациенти разкрива елипсоидни еритроцити. В повечето случаи наследствената елиптоцитоза не предизвиква клинични прояви. Целта на настоящият доклад е да представим на широката аудитория един рядък клиничен казус от нашата практика в областта на клиничната хематология, като докладваме случай на 51-годишна жена, диагностицирана с наследствена елиптоцитоза след приемането ѝ в отделението. В доклада описваме механизма на заболяването, основните насоки и използваните методи, довели до поставяне на диагнозата наследствена елиптоцитоза, а също така вариантите за лечение и прогнозите.*

Ключови думи: *наследствена елиптоцитоза, елиптоцити, еритроцитна мембрана, анемия, хемолиза*

HEREDITARY ELLIPTOCYTOSIS CLINICAL CASE REPORT

Dimitar Ribov

Department of Preclinical and Therapeutic Disciplines, University “Prof. dr. Asen Zlatarov”-
Burgas, 1 Prof. Yakim Yakimov boul.,
Department of Internal Medicine, University Hospital Burgas AD, 73 S.Stambolov boul.,
e-mail: dimitar.ribov@gmail.com

Abstract: *Hereditary elliptocytosis is a red blood cell membrane disorder that results from a mutation in genes encoding various red cell membrane and skeletal proteins. The disorder is autosomal dominant with an incidence of about 1 in 4000 cases per year, with both sexes equally affected. It is characterized by hemolysis of erythrocytes of varying degrees of severity (occurring mainly in the spleen), reticulocytosis, splenomegaly and reduced osmotic resistance of red blood cells. Peripheral smears of these patients reveal ellipsoidal erythrocytes. In most cases, hereditary elliptocytosis does not cause clinical manifestations. The purpose of the present report is to present to the general audience a rare clinical case from our practice in the field of clinical hematology, reporting the case of a 51-year-old*

woman diagnosed with hereditary elliptocytosis after her admission to the department. In the report, we describe the disease mechanism, the main guidelines and methods used that led to the diagnosis of hereditary elliptocytosis, as well as treatment options and prognosis.

Keywords: hereditary elliptocytosis, elliptocytes, erythrocyte membrane, anemia, hemolysis

1. Въведение:

Наследствената елиптоцитоза (HE), наричана още овалоцитоза представлява предимно автозомно-доминантно унаследен дефект на еритроцитната мембрана, който в повечето случаи не предизвиква клинични прояви, но може да протича с хемолиза на еритроцитите, осъществяваща се основно в слезката.

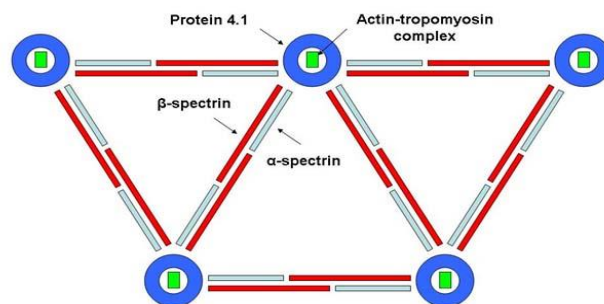
Гените за α -спектрина и за протеин 4.1, чиято мутация води до поява на HE са разположени на хромозома 1, близо до кръвногруповите гени на Rh и Duffy.

За първи път заболяването е описано от Dresbach през 1904г. Първата елиптоцитоза е призната за наследствено състояние през 1932 г. от Huater. Характеризира се с наличието на нестабилни еритроцити, които са склонни към фрагментация *in vivo*, поради дестабилизиране на хоризонталните мембранни протеинни връзки. Описаните молекулярни дефекти включват мутация в спектриновия локус, дефицит или дисфункция на протеин 4.1 и дефицит на гликофорин C.

Заболяването протича с различна по степен тежест – от асимптоматични състояния до тежка хемолиза. Последната е характерна за рецесивно унаследената HPP, при която кръвната натрилка показва голям брой еритроцитни фрагменти, микросфероцити и пойкилоцити.

Най-често срещаният дефект в еритроцитната мембрана, довеждащ до появата на елиптоцити в периферната кръв е мутацията на белтъците α - и β -спектрин. Молекулите α -спектрин и в β -спектрин са удължени, флексибилни и са спирализирани, формирайки $\alpha\beta$ хетеродимер. Спектриновите хетеродимери образуват спектринови тетрамери, които са основната структурна субединица на мембрания скелетон на еритроцитите. Спектриновите тетрамери, от друга страна са разположени в пространствена решетка чрез свързване на дисталните им краища към активни олигомери посредством протеин 4.1. Нарушенията в α - и β -спектрина се дължат на точкови мутации. При повечето от тях в резултат се достига до невъзможност на спектриновите димери да се обединят в тетрамери. По този начин се нарушава структурата на мембрания скелетон, стабилността на еритроцитната мембрана и се променя формата ѝ.

На Фиг.1 може да се види подмембранната протеинова организация на червените кръвни клетки, където важните молекули са α - и β -спектрините. Мутацията на наследствената елиптоцитоза възниква главно в точките на вмъкване на молекулите на α - и β -спектрина, като протеин 4.1 също може да бъде засегнат.



Фиг. 1. Схематична диаграма, представяща връзките между цитоскелетните молекули, свързани с наследствената елиптоцитоза

Клиничната картина на наследствената елиптоцитоза е различна и може да варира в широки граници - от асимптоматични форми до тежка, животозастрашаваща хемолиза. Някои от пациентите могат да имат спорадични хемолизи. При наследствената елиптоцитоза с хронична хемолиза, пациентите имат средно-тежка до тежка хемолитична анемия, изразена индиректна хипербилирубинемия, при някои с билирубинови жлъчни камъни, ретикулоцитоза, както и значително количество елиптоцити и пойкилоцити в периферната кръв. Някои от болните с така описани симптоми се нуждаят от спленектомия.

Диагнозата се поставя след преценка на морфологията на еритроцитите от натривка на периферна кръв. При леката форма на заболяването се наблюдават типични елиптоцити и някои еритроцити с форма на пръчица, липсва пойкилоцитоза. При по-тежко протичащите форми може да се регистрират еритроцитни фрагменти и малък процент пойкилоцити. При тежките форми (хомозиготно или хетерозиготно носителство) са налице много елиптоцити, значимо количество еритроцитни фрагменти, микросфероцити и пойкилоцити. При наличие на голям брой еритроцитни фрагменти MCV е значително намален. Ако остане известно съмнение по отношение на диагнозата, същата може да бъде потвърдена с тест за осмотична резистентност.

2. Цел, задачи и методи:

Целта на настоящия доклад е да представим на широката аудитория един рядък клиничен случай от нашата практика в областта на клиничната хематология, като докладваме за 51-годишна жена, диагностицирана случайно с наследствена елиптоцитоза след приемането ѝ в отделението по Вътрешни болести на УМБАЛ-Бургас АД.

За представянето на случая бяха използвани данни от болничната информационна система на УМБАЛ-Бургас АД. Наблюдаваната пациентка беше оценена чрез пълна кръвна картина, диференциална кръвна картина, биохимични изследвания на серум и урина, ретикулоцити, лактат дехидрогеназа (LDH), натривка от периферна кръв, директен антиглобулинов тест (тест на Coombs).

Описание на клиничния случай:

Жена на възраст 51 години, от месец с прояви на обща отпадналост и лесна умора. Със средностепенен анемичен синдром без изразени клинични симптоми. Приета в отделението за уточняване.

Пациентката постъпва в задоволително общо състояние. Афебрилна. Кожа и видими лигавици – субиктерични, бледи. ПЛВ не се палпират увеличени. Бял дроб – везикуларно дишане. ССС – РСД 75 уд/мин. RR 110/60 mmHg. Без патологична находка от статуса на вътрешните органи. Съобщава за персистиращ иктер при сестра си.

Пълната кръвна картина на пациентката показва Хемоглобин-77, Еритроцити-3,78, Хематокрит-0,26, Левкоцити-8,6, MCV-70, MCH-20,5, MCHC-294, RDW%-19,9, Тромбоцити-160, MPV-9,4, Ly-1,67, Neu-6,32, Мо-0,36, Ео-0,16, Ва-0,10, Ретикулоцити (%)-15,6, Ретикулоцити (бр.)-516.

Извършените биохимични изследвания показаха Фибриноген-2,43, Глюкоза-4,51, Креатинин-56, Урея-3,6, Билирубин (общ)-57,5, Билирубин (директен)-9,1, ASAT-67,5, ALAT-24,1, ГГТ-10, АФ-57, LDH-870, Общ белтък-64,5, Албумин-47, CRP-2,1, ТПВС-43,5, Желязо-35,7.

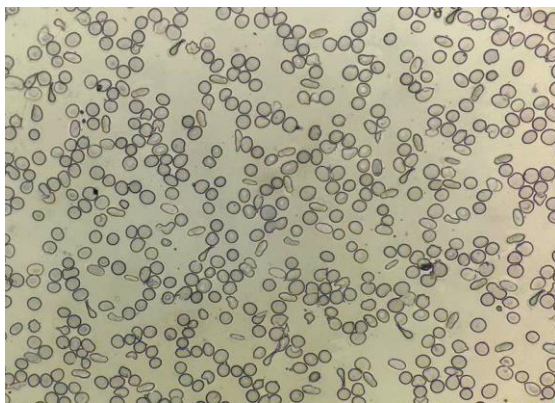
Изследванията за хепатит С (anti HCV), хепатит А (anti HAV IgM) и хепатит Е (anti HEV IgM) са отрицателни. Биохимичното изследване на урина показва наличие на белтък.

От описаните по-горе лабораторни изследвания на пациентката се установи класическа хостиляция на хемолиза с данни за персистиращ хемолитичен процес, с повишени нива на индиректния билирубин (при нормални нива на ASAT и ALAT), високи стойности на LDH и екстремна ретикулоцитоза.

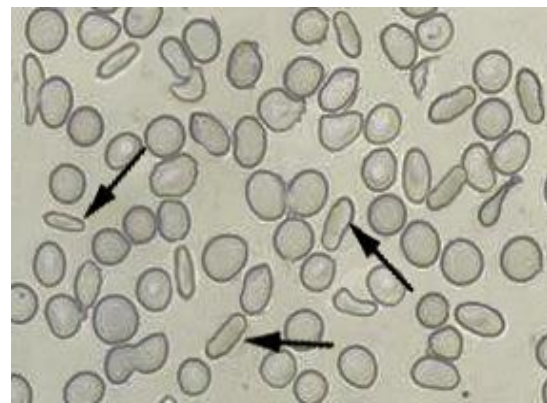
От извършената ехография на коремни органи и клиничния преглед се установи и спленомегалия.

Морфологичната оценка на периферната кръв (кръвната натривка) на пациентката показва близо 30% елиптоцити, което потвърди диагнозата наследствена елиптоцитоза. Установи се и пойкилоцитоза, характерна за хемолизата.

На Фиг.2 и Фиг.3 е представена кръвната натривка на пациентката, където ясно могат да се видят диагностичните еритроцити с форма на пръчица (елиптоцити). Могат да се видят и фрагментирани клетки, пойкилоцити. Елиптоцитите са посочени със стрелки.



Фиг. 2. Кръвна натривка на пациентката



Фиг. 3. Елиптоцити в кръвната натривка на пациентката, характерни за HE

На пациентката беше направен директен и индиректен тест на Coombs, за да се изключи аутоимунна хемолитична анемия.

С оглед на фамилната анамнеза за анемия, изразената хемолиза на пациентката, индиректната хипербилирубинемия, екстремната ретикулоцитоза, наличието на спленомегалия, както и установяването на елиптоцити и пойкилоцити в периферната кръв на пациентката се постави диагнозата наследствена елиптоцитоза.

3. Резултати и бсъждане:

Повечето пациенти (около 90%) са клинично асимптоматични и диагнозата обикновено се поставя случайно по време на изследване на кръвната натривка, при което се установяват характерните елиптоцити. В тези случаи червените кръвни клетки са с форма на пръчица, вместо с обичайно двойновдълбнат диск. Асимптомните пациенти са хетерозиготни за заболяването и се класифицират като имащи лека форма на наследствена елиптоцитоза. Приблизително 10% от пациентите обаче имат умерена до тежка анемия с периодични епизоди на остра хемолиза с жълтеница и спленомегалия, какъвто е случаят с нашата пациентка. Някои пациенти може да имат неясни симптоми като неразположение или болки в корема. Изразена хемолиза може се проявява за първи път след стресови преживявания, като хирургични процедури и прекарани инфекции.

Разпространението на елиптоцитните клетки в цитонамазката от периферната кръв на такива пациенти може да варира от 0 до 100%, като при нашата пациентка този процент е приблизително 30. Наличието на повече от 25% елиптоцити обикновено е достатъчно основание за диагностициране на състоянието. Трябва да се има предвид, че степента на хемолиза не корелира с процента на елиптоцитите, наблюдавани в кръвта.

Първичният подход към диагнозата се основава на клиничното предположение. На нашата пациентка направихме подробен преглед при постъпването ѝ в отделението, при което диагностицирахме спленомегалия. Заболяването наследствена елиптоцитоза може да се подозира при пациенти с необяснима хемолиза, ако е налице спленомегалия или фамилна обремененост, както е и в нашият случай. Ретикулоцитозата е често срещана, което се установи и при нашата пациентка. Както споменахме по-горе, случаите обикновено се откриват по време на изследване на периферна кръв. На нашата пациентка освен морфологично изследване на периферна кръв, с което установихме наличието на елиптоцити, направихме и непряк и директен тест на Coombs, за да изключим автоимунна хемолитична анемия. Съществуват и други методи, които могат да се използват за потвърждаване или отхвърляне на диагнозата, които обаче не се предлагат рутинно в повечето клинични лаборатории.

Лечението се основава на поддържаща терапия с фолиева киселина за умерена до среднотежка хемолитична анемия. Фолиевата киселина помага да се намали степента на хемолиза, дължаща се на наследствената елиптоцитоза. На пациенти с тежка анемия може да се извърши кръвопреливане. При повечето пациенти с това заболяване се отчита подобрене на анемията и клиничните симптоми след операция за спленектомия. Спленектомията обаче е свързана с повишен риск от усложнения, като инфекция, кървене и тромбоза. Смъртността при спленектомия е около 5–10%.

Тъй като заболяването е наследствено, препоръчително е членовете на семейството също да се консултират и изследват. Предвид наличието на персистиращ иктер и при сестрата на нашата пациентка, препоръчавме изследване на цялото семейство, както и генетично консултиране, за да им се обяснят рисковете по отношение на предаване на заболяването.

4. Изводи:

- Пациентката беше диагностицирана като рядък случай на наследствена елиптоцитоза със съответните клинични симптоми към нея;
- Едва 10 % от пациентите с наследствена елиптоцитоза имат разнообразни клинични изяви, част от които са умерена до тежка анемия с периодични епизоди на остра хемолиза с жълтеница и спленомегалия, както е при предственият от нас клиничен случай;
- Диагнозата обикновено се поставя случайно, като само внимателното отчитане на кръвната натривка е решаващ елемент в диагностичния процес.
- Лечението е поддържащо и насочено към намаляване на хемолизата;
- Предвид наследствеността на заболяването, се препоръчва изследване и генетично консултиране на цялото семейство.

Библиография:

1. Лисичков Т., Мешков Т., Клинична хематология II част, Софи-Р, 2004, 735-739.
2. Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE and McGlave P, Red cell membrane disorders In: Hematology Basic Principles and Practice. Churchill Livingstone, 2000, p. 576.

3. Geerdink RA, Helleman PW, Verloop M.C: Hereditary elliptocytosis and hyperhaemolysis, Acta Med Scand 1966, 179: 715-728.
4. Bain, Barbara. Red cell membrane disorders. In: Blood Cells: a practical guide. 4th ed. Wiley-Blackwell, 2006, p. 278-281.
5. Greenberg LH, Tanaka KR. Hereditary elliptocytosis with hemolytic anemia- a family study of five affected members. Calif Med 1969, 110(5): 389-93.
6. Figshare, <https://path.upmc.edu/cases/case623/dx.html>.