

· 案例分析 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.10.039

抗-Hr0 致严重新生儿溶血病 1 例*

彭小友¹, 阳爱丽², 李胜涛², 何章勇^{1△}

郴州市第一人民医院:1. 输血科;2. 检验医学中心, 湖南郴州 423000

关键词: Rh-D-; 稀有血型; 新生儿溶血病; 输血策略

中图分类号: R722.18

文献标志码: C

文章编号: 1672-9455(2023)10-1500-03

Rh-D-是一种非常罕见的 Rh 表现型,日本学者调查发现 Rh-D-表现型的频率约为 8.2 / 1 000 000^[1]。该表型的女性常因妊娠或输血而产生抗-Hr0。抗-Hr0 可以导致严重的新生儿溶血病(HDN),且属于高频抗原抗体,常常使患儿无法找到交叉配血相合的血液,给患儿的输血治疗带来困难。本院接诊了 1 例严重 HDN 患儿,因母亲为 Rh-D-血型产生抗-Hr0 所致。本院对患儿和患儿母亲做了一系列血型血清学检测,并对产妇 RhCE 基因的外显子进行了测序和基因分型,同时采用交叉配血不相合的血液给患儿进行了换血治疗,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 患儿,男,出生后 11 h,为第 4 胎第 2 产,39⁺2 周,因胎心减慢剖宫产出生,出生时体质量为 3.38 kg。因发现皮肤黄染 11 h 于 2020 年 11 月 16 日入院。入院后采集血液标本进行检测,总胆红素为 191.1 μmol/L,间接胆红素为 168.6 μmol/L,直接胆红素为 22.5 μmol/L;血红蛋白为 86 g/L,网织红细胞百分比为 22.25%,乳酸脱氢酶为 1 178.5 U/L,葡萄糖 6 磷酸脱氢酶为 76.21 U/L。患儿母亲,汉族,孕 4 产 2。入院诊断:新生儿高胆红素血症(母婴血型不合溶血性黄疸? 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏? 感染性黄疸?)。入院后继续完善相关检查,采取换血、照蓝光等对症支持治疗。

1.2 HDN 检测方法及其结果

1.2.1 仪器与试剂 使用主要仪器包括免疫孵育器(中山市生科试剂仪器有限公司,HW37 型)、血型血清学专用离心机(中山市生科试剂仪器有限公司,TD-2Y)、血型血清学专用离心机(日本久保田株式会社,KA-2200 型)、台式离心机(湖南湘仪离心机仪器有限公司,TDWS-4)、水浴箱(DK-500S,上海精宏实验设备有限公司)。使用的主要试剂包括抗人球蛋白凝胶微柱卡(中山市生科试剂仪器有限公司,批号:20200713),A、B、O 反定型红细胞(长春博迅生物技术有限责任公司,批号:2020110201),抗 A、B 定型试

剂(上海血液生物医药有限责任公司,批号:20200303),抗人球蛋白试剂(抗 C3d+IgG)、抗人球蛋白试剂(抗 C3d)、抗人球蛋白试剂(抗 IgG)、抗-D(IgM)、抗-D(IgG)、抗-C、抗-c、抗-E、抗-e、抗-M、抗-N(上海血液生物医药有限责任公司,批号:20195001、20195201、20195101、20190906、20190827、20193002、20193101、20203201、20193301、20200324、20190428),抗-D(IgM+IgG)(英国 Millipore,批号: BMI1804C),抗体筛选红细胞(上海血液生物医药有限责任公司,批号:20207040),抗体鉴定谱细胞(上海血液生物医药有限责任公司,批号:20200904)。

1.2.2 患儿及父母血型检测 患儿为 O 型,Rh 表型为 ccDEE,MN 表型为 MM;其母为 O 型,Rh 表型为 Rh-D-,MN 表型为 MM;其父为 O 型,Rh 表型为 ccDEE,MN 表型为 MM。

1.2.3 HDN 3 项试验 患儿直接抗人球蛋白试验抗 C3d +IgG 强阳性(++++),抗 IgG 强阳性(++++),抗 C3d 阴性。患儿血清与抗体筛选红细胞在抗人球蛋白介质中表现为阳性反应(3 个细胞的凝集强度均为++) ,盐水介质中表现为阴性。患儿红细胞放散液与抗体筛选红细胞在抗人球蛋白介质中表现为阳性反应(3 个细胞的凝集强度均为++) ,盐水介质中表现为阴性。

1.2.4 抗体特异性的鉴定 患儿血清与抗体鉴定谱细胞在抗人球蛋白介质中表现为阳性反应(10 个细胞的凝集强度均为++) ,盐水介质中表现为阴性。患儿红细胞放散液与抗体鉴定谱细胞在抗人球蛋白介质中表现为阳性反应(10 个细胞的凝集强度均为++) ,盐水介质中表现为阴性。患儿母亲血清与抗体鉴定谱细胞在抗人球蛋白介质中表现为阳性反应(10 个细胞的凝集强度均为++++,自身对照阴性),盐水介质中表现为阴性。患儿母亲血清被 O 型 CCDee 红细胞吸收后的放散液与 O 型 ccDEE 呈阳性反应;患儿母亲血清被 O 型 ccDEE 细胞吸收后的放散液与 O 型 CCDee 呈阳性反应,考虑为针对高频抗

* 基金项目:2020 年郴州市第一人民医院院内课题(N2020-17)。

△ 通信作者,E-mail:232105641@qq.com。

原的同种抗体抗-Hr0, 抗体效价为 256。

1.3 患儿母亲 RHCE 基因分型和外显子测序 本研究部分试验在北京红十字会血液中心完成, RHCE 基因分型和外显子测序结果显示该患儿基因型为 CCee, 外显子测序显示第 5 和第 6 外显子缺失, 为 RHCE-D(5-6)-CE 基因型。

1.4 临床治疗经过及随访 患儿入院后总胆红素持续升高且血红蛋白急剧下降, 情况危急, 急需换血治疗。由于无法找到交叉配血相合的血液, 在与家属充分沟通后, 最后选择了 O 型 CCDee 红细胞和 AB 型血浆进行换血治疗。换血前禁食一餐, 留置胃管抽空胃内容物。患儿有贫血, 血红蛋白为 86 g/L, 换血前输去白细胞悬浮红细胞 20 mL 改善贫血。随后在无菌操作下, 进行动静脉同步换血治疗。取右侧肱动脉穿刺成功后作为换血出血通道, 左侧大隐静脉穿刺成功后作为换血输入通道, 初始速度为 120 mL/h(去白细胞悬浮红细胞为 85 mL/h, 血浆为 35 mL/h)。15 min 后改为 210 mL/h 均匀泵入(去白细胞悬浮红细胞 150 mL/h, 血浆 60 mL/h)。换血过程持续约 2.5 h, 共输入去白细胞悬浮红细胞 384 mL, 冰冻血浆 154 mL, 共换出血液 538 mL。换血过程中, 患儿呼吸为 35~60 次/分, 血氧饱和度为 92%~98%, 心率为 145~168 次/分, 血压、体温正常, 无呼吸暂停现象, 无不良反应, 换血过程顺利。换血治疗效果显著, 住院 8 d 后出院。4 个月后随访, 患儿生长发育状况良好, 无后遗症表现。

2 讨论

Rh-D 个体缺失高频抗原 Rh17, 输血或妊娠后可产生抗-Hr0^[2], 并且可以导致严重的 HDN。本案例患儿母亲没有输血史, 但有 4 次妊娠史, 具备抗原暴露高危因素, 未检出 C、c、E、e 抗原, 并且抗体筛查和鉴定与所有谱细胞有反应, 与自身红细胞无反应, 符合 Rh-D 血型血清学表现。并且本研究发​​现, 患儿母亲血清被 O 型 CCDcc 细胞吸收后的放散液与 O 型 ccDEE 呈阳性反应, 血清被 O 型 ccDEE 细胞吸收后的放散液与 O 型 CCDcc 呈阳性反应, 进一步证实所产生的抗体为针对高频抗原的同种抗体抗-Hr0。

关于 Rh-D 表型的发生机制, 已有学者进行了探索, 发现半数以上的 Rh-D 稀有血型存在近亲婚配现象^[3], 提示家系调查在研究 Rh-D 表型的发生机制中具有重要意义。研究发现由于 RHCE 基因和 RHD 基因紧密相连且高度同源, 两种基因之间容易发生基因重组, 许多 D 表型产生的分子背景都是由于其 RHCE 基因序列被 RHD 基因所取代从而导致 CcEe 抗原不表达, 已经发现的有 RHCE-D(2-6)-CE、RHCE-D(2-7)-CE、RHCE-D(3-8)-CE、RHCE-D

(2-9)-CE、RHCE-D(2-8, 10)-CE、RHCE * D(1-9)-CE、RHCE-D(2)-CE、RHCE-D(3-7)-CE 等^[4-11]。但合并有 RHCE 基因第 5 和第 6 外显子缺失引起 Rh-D 表型的报道。本案例中患儿母亲的 RHCE 基因分析属于 CCee, 但 10 个外显子测序发现缺失了第 5 和第 6 外显子, 由此推断其 RHCE 基因型为 RHCE-D(5-6)-CE。基因重组导致了 RhCeEe 抗原不表达, 从而导致 Rh-D 稀有血型。据患儿母亲讲述其父母具有亲缘关系, 但因本研究未进行家系调查, 该重组基因的出现是否遗传于上一代, 有待进一步深入研究。

本案例中, 患儿表现为高胆红素血症、贫血、网织红细胞百分比明显升高, 直接抗人球蛋白试验、游离抗体试验、抗体释放试验均为阳性, 可以证实为 HDN。母婴血型均为 O 型 RhD 阳性, 可以排除 ABO 系统和抗-D 的 HDN。血型血清学检测发现患儿母亲红细胞上只有 D 抗原, 无 C、c、E、e 抗原, 抗体鉴定为 10 个谱细胞均有反应, 与自身红细胞无反应, 符合抗-Hr0 的特点。对于抗-Hr0 抗体所致 HDN 只有一些零散的报道, 对于其输血治疗策略暂缺统一规范方案。因为抗-Hr0 属于一种高频抗原抗体, 寻找 Rh-D 表型的供血者非常困难。对于急需输血治疗的新生儿而言, 按照现有的输血制度, 一种方案是可以求助于国家或地方的稀有血型库, 但是这种方案暂时不够完善, 尤其是对于一些偏远和欠发达的地区很难实现。另一种方案是可以采集患儿母亲的血液, 洗涤并经辐照后进行输注, 这一方案取决于产妇的身体健康状况, 但大多数产妇产后有贫血, 可能无法耐受献血, 并且这种方案存在移植物抗宿主病的高风险。韩玉昆等^[12]发现针对 Rh 系统的 HDN, 在没有阴性血的情况下, 用阳性血对患儿进行换血, 也取得了很好的疗效。DAJAK 等^[13]研究认为, 不相容红细胞的换血疗法对抗-Hr0 导致的严重 HDN 具有较好的疗效, 这种方案具有一定的理论依据, 因为患儿体内的抗体是被动传入的, 其总量是一定的, 并且是 IgG 型, 即使输入不相合血液也不至于引起严重的溶血性输血反应, 况且换血治疗可以置换出绝大部分的致敏红细胞和有害抗体, 对疾病起到了一定的缓解作用。国内已有多例采用普通红细胞(非 Rh-D 表型)进行换血治疗并抢救成功的报道^[12], 但是未见单纯输注普通红细胞而抢救成功的报道, 提示换血可能比输血的治疗效果好。但是基于我国现行的输血制度, 这种属于非相容性输注, 存在一定的风险, 因此需要和家属充分沟通并且要求家属签署书面知情同意书。本案例中, 患儿溶血反应加重, 黄疸持续升高, 急需换血治疗, 在经家属同意后, 执行了不相容红细胞的换血治疗。术前血红蛋白为 86 g/L, 术后为 149 g/L, 考虑术后贫血继

续输注红细胞 30 mL,复查血红蛋白为 181 g/L。治疗 8 d 后黄疸消退,病情明显好转,予以出院。出院时血红蛋白为 160 g/L。4 个月后随访,患儿生长发育良好,无后遗症表现。本案例采用不相容红细胞的换血治疗,成功抢救了抗-Hr0 所致 HDN 患儿,其经验具有一定的参考价值。对于抗-Hr0 所致 HDN 的救治,并非一定要输血,临床需密切观察。对于危重患儿,采用普通血液换血治疗已有成功报道^[12],值得借鉴,不能因为无法找到相合的血液而拒绝输血。当然,现有的报道都是零散的,缺乏大样本数据的支持,全面系统的研究将为抗-Hr0 所致 HDN 的救治提供更多依据。同时,应加强国家和地方稀有血型库的建设及调血机制的研究,才能从根本上解决稀有血型的供应问题。

参考文献

[1] 大久保康人. 血型的输血检查[M]. 2 版. 东京:医歯薬出版株式会社, 1997:39.

[2] 强文,瞿珍,何鸣镝,等. RhD— — 缺失型患者的血型血清学特征及临床意义分析[J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(8):595-597.

[3] 隋委伽,孙亚军,黄海涛,等. 1 例罕见 RhD— — 血型分析及临床输血策略探讨[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(19):2926-2928.

[4] PHAM B N, RAMELET S, WIBAUT B, et al. Molecular background of novel silent RhCE alleles[J]. Transfusion, 2013, 53(11):2990-2999.

[5] WIN N, NEEDS M, THORNTON N, et al. Transfusions of least-incompatible blood with intravenous immunoglobulin plus steroids cover in two patients with rare anti body[J]. Transfusion, 2018, 58(7):1626-1630.

[6] NWOGU L C, MOISE K J, KLEIN K L, et al. Successful management of red blood cell alloimmunization in pregnancy with a combination of therapeutic plasma exchange, intravenous immune globulin, and intrauterine transfusion[J]. Transfusion, 2018, 58(3):677-684.

[7] FLATT J F, MUSA R H, AYOB Y, et al. Study of the D— — phenotype reveals erythrocyte membrane alterations in the absence of RhCE[J]. Br J haematol, 2012, 158(2):262-273.

[8] JW Y. Sensitization to multiple Rh antigens by transfusion of ran-dom donor platelet concentrates in a D— — phenotype patient[J]. Ann La-bor Med, 2012, 32(6):429-432.

[9] HUANG C H, PENG J, CHEN H C, et al. Rh locus contraction in a novel Dc— /D— — genotype resulting from separate genetic recombination events[J]. Transfusion, 2004, 44(6):853-859.

[10] 刘颖,颜廷宇,李鑫,等. RHCE(1)-D(2)-CE(3-10) 基因引起 RhD— — 表型 1 例[J]. 临床输血与检验, 2019, 21(3):327-329.

[11] 左琴琴,张薇薇,褚晓月,等. 两例 D— — 个体的血清学鉴定和基因分析[J]. 中国输血杂志, 2020, 33(6):558-561.

[12] 韩玉昆,韩晓华,柳荣. 用 Rh 阳性血换血治疗 21 例新生儿 Rh 溶血病的体会[J]. 中国实用儿科杂志, 1997, 12(4):21-22.

[13] DAJAK S, IPAVEC N, CUK M, et al. The outcome of hemolytic disease of the fetus and newborn caused by anti-rh17 antibody: analysis of three cases and review of the literature[J]. Transfus Med Hemother, 2020, 47(3):264-271.

(收稿日期:2022-09-29 修回日期:2023-01-14)

• 案例分析 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 10. 040

1 例骨髓细胞形态似 ALL 确诊为 AML 的诊断回顾分析*

陈 相

深圳市罗湖医院集团医学检验中心/深圳市罗湖区妇幼保健院检验科,广东深圳 518019

关键词:急性髓系白血病; 急性淋巴细胞白血病; 流式细胞术

中图法分类号:R733. 71;R446. 11+3

文献标志码:C

文章编号:1672-9455(2023)10-1502-03

急性淋巴细胞白血病(ALL)是常见的淋巴组织弥漫性肿瘤,首发部位在骨髓,随后可全身扩散,导致全身淋巴肿大^[1-2]。1976 年,由法、美、英 3 国 7 位血液学专家组成 FAB 协作组提出以细胞学为基础的急性白血病分类方法,其中 ALL 主要分 3 型(L1、L2、L3 型),其原始细胞特点是细胞较单一,较规则,细胞

核着色深,细胞核膜和细胞膜厚,细胞质嗜碱性,无颗粒,少数也可见少许紫红色颗粒,涂片末梢蓝细胞或涂抹细胞多见,年龄分布主要为<30 岁人群,>50 岁人群相对少见。本院收治的 1 例急性髓系白血病(AML)患者骨髓细胞形态诊断为 ALL,与流式细胞术及基因检测等结果不相符,现报道如下。

* 基金项目:广东省深圳市医疗卫生三名工程(SZSM201601062)。