

· 病例报告 ·

罕见 IgG 抗 PP₁P^k 致新生儿溶血病 1 例

贺坤华¹, 林裕翔², 徐银霞¹, 徐路琼¹, 马丽琼^{1*}¹曲靖市第一人民医院输血科, 云南 曲靖 655000; ²卫生部血型基因检测联合参比(江阴)实验室, 江苏 江阴 214434[关键词] 抗-PP₁P^k(抗-Tj^a); 新生儿溶血病; A4GALT; P1PK 血型系统; p 表型

[中图分类号] R722.18

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2021)02-310-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20210230

新生儿溶血病(hemolytic disease of the new born, HDN)主要是指母婴血型不合引起的同种免疫性溶血病。临床上以 ABO 血型不合引起的 HDN 最为常见, 其次为 Rh 和 MNS 两个血型系统^[1-2]。抗-PP₁P^k能引起严重的溶血性输血反应、早期习惯性流产和 HDN^[3-5], 具有十分重要的临床意义。抗-PP₁P^k属于高频抗原抗体, 在中国人群中非常罕见, 由此导致的 HDN 更为罕见。本文报道 1 例由罕见抗-PP₁P^kIgG 引起的 HDN, 对产科、儿科医生进一步认识罕见 HDN 及其诊治具有一定的临床指导意义。

1 病例资料

患儿母亲(先证者)26岁, 彝族, 无输血史, 云南省曲靖市人, 妊娠2次, 在第1胎孕8周时自然流产, 2018年12月3日孕12周时来我院产检, 血型鉴定时发现正反不符, 正定为B型, 反定为O型。经血清学鉴定和基因测序证实: 患儿母亲为p表型, 血清中含有抗-PP₁P^k的IgM和IgG抗体。从孕第3个月开始到出生前, 每月动态监测抗体效价, 抗-PP₁P^kIgM抗体效价波动不大, 维持在4~8; 抗-PP₁P^kIgG抗体效价在第3、4、5个月均维持在16, 第7个月上升至最高为64, 出生前降至4。术前自体备血300 mL, 术后未输注。

患儿系G2P1, 母孕40⁺³周, 因“胎膜早破16 h”剖宫产出生, 男, 出生时体重3 100 g, Apgar评分1 min、5 min、10 min均为10分。羊水清, 无脐绕颈, 无胎盘早剥。体温36.7℃, 心率127次/min, 呼吸40次/min,

血氧饱和度93%。出生后一般情况可, 反应尚可。生后开奶顺利, 混合喂养, 吃奶可, 胎便及小便排除正常, 皮肤红润, 外观无畸形, 肝脾未触及肿大, 双下肢无硬肿及水肿。

HDN试验结果显示: 患儿母亲血型为B型, CCDee、MM、p表型; 父亲血型为O型, ccDEe、MN、P2表型; 患儿血型为O型, CcDEe、MM、P2表型。患儿直接抗人球蛋白试验阳性(+), 游离试验和放散试验均检出抗-PP₁P^kIgG, 患儿血清中抗-PP₁P^kIgG效价为1, 可证实为抗-PP₁P^kIgG引起的HDN。患儿血常规: 白细胞10.0×10⁹/L, 红细胞4.83×10¹²/L, 血红蛋白(hemoglobin, Hb)171 g/L, 网织红细胞(Ret)143×10⁹/L, Ret比率2.82%, 有核红细胞比率3.4%; 血生化: 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)6 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)6 U/L, 总胆红素(total bilirubin, TBIL)30.1 μmol/L, 直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)14.0 μmol/L, 间接胆红素(indirect bilirubin, IBIL)16.1 μmol/L, 乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)314 U/L。基因测序结果显示, 患儿为A4GALT 456-457insACACCCC杂合突变; 患儿母亲为A4GALT 456-457insACACCCC(Bank IT: MG812384)纯合突变, 是一个新的等位基因突变位点, 该变异导致阅读框架移码提前形成终止密码, 形成无效等位基因, 是p表型形成的分子机制。患儿父亲A4GALT序列及家系成员B3GALNT1序列均与参考序列相同。

患儿出生后定时测量经皮胆红素(transcutaneous bilirubin, TcB)水平, 严密观察新生儿情况。患儿出生后第1天, 皮肤红润, TcB 70~104 μmol/L; 出生后

[基金项目] 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项资助[2019FE001(-105)]

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 296421670@qq.com

第2天,皮肤轻度黄染,TcB 58~171 μmol/L;出生后第3天,黄疸进行性加重,TcB最高时为251 μmol/L,皮肤中度黄染。第4天遂转入儿内科ICU治疗,复查血生化和血常规:TBIL 214.5 μmol/L,DBIL 4.2 μmol/L,IBIL 210.3 μmol/L,ALT 18 U/L,AST 66 U/L,Hb 181 g/L。初步诊断为新生儿 P₁P^k 血型系统溶血症,新生儿高胆红素血症。治疗期间未进行输血或换血治疗。经蓝光照射6 d后,TcB逐渐下降,第10天复查,TcB为116 μmol/L,血清胆红素水平(TBIL 86.6 μmol/L,DBIL 22.4 μmol/L,IBIL 64.2 μmol/L)降至安全范围内,Hb 163 g/L,ALT 18 U/L,AST 50 U/L,LDH 402 U/L。患儿一般情况可,皮肤黄染不显,病情好转出院。出院后第20、30、60天进行电话随访,患儿肤色正常,各项指标良好,未再次入院治疗。

2 讨论

p 表型在中国人群中极为罕见^[6]。所有 p 表型个体的血清都存在 IgM 型和 IgG 型抗体,这种抗体可凝集除 p 表型之外的所有红细胞,称为抗-PP₁P^k。抗-PP₁P^k是混合抗体,用不同 p 表型红细胞及红细胞糖苷脂等可以分别吸收分离成抗 P^k、抗 P 等^[7]。本研究由于缺乏相关表型明确的红细胞,故未进行抗-PP₁P^k混合抗体的分离。

理论上讲,患儿父亲为正常 P₂ 表型,母亲为 p 表型,患儿并不会形成 p 表型,试验结果也证实了这一点。从基因上看,患儿从父亲遗传 1 条正常的 A4GALT,从母亲遗传 1 条突变的 A4GALT,患儿为携带突变型等位基因的杂合子(C.456-457insACACCCC),与基因测序结果吻合。患儿是 C.456-457insACACCCC 的杂合态,杂合子不表现为 p 表型,只有纯合子才表现罕见的 p 表型,且 p 表型往往在同代中出现^[8]。家系调查证实患儿母亲(先证者)为 p 表型,患儿及其父亲为正常 P₂ 表型。从表型上看,患儿的突变隐性等位基因被显性的正常等位基因所掩盖,因而患儿表现为 P₂ 表型。P₂ 表型无 P₁ 抗原,有 P 抗原或 P^k 抗原存在,而所有表达 P^k 的红细胞都缺失 P 抗原^[1],因此推测,来源于母体的抗-PP₁P^kIgG 主要作用于 P 抗原或 P^k 抗原。

鉴于患儿母亲血清中含有抗-PP₁P^kIgG 抗体,能通过胎盘屏障,有导致 HDN 的风险,患儿出生后及时进行了 HDN 的 3 项试验检查,试验结果充分证实患儿为抗-PP₁P^kIgG 引起的 HDN。本例在国内属首次报道,在国外也只有极少数的病例报道^[9-10]。

为了评估抗-PP₁P^k 抗体效价对孕妇习惯性流产

和胎儿溶血的影响程度,在母亲怀孕 3 个月时 p 血型确定后,及时动员孕妇进行抗体效价监测。患儿母亲在妊娠过程中未实施血浆置换或宫内输血,足月分娩下 1 个男婴,因此单从抗体效价来说,孕妇在 3 个月时抗-PP₁P^kIgG 效价为 16,7 个月时效价为 64,10 个月时效价为 4,不会造成习惯性流产,也不会对胎儿造成影响,不必要提前终止妊娠。有研究显示 IgG1、IgG3 较 IgG2、IgG4 易通过胎盘,引起的 HDN 症状相对严重^[11],而本例患儿 HDN 症状相对较轻,进一步检测 IgG 抗体亚类将有利于准确评估。本研究中动态监测孕妇抗 PP₁P^k 抗体效价,为 p 表型孕妇妊娠分娩的安全性评估提供了基础数据支持。

患儿出生后,血常规和生化指标检测结果显示,患儿出生时胆红素值轻度升高,LDH 升高,Hb 轻度降低,说明患儿有轻度的溶血症状;到第 4 天时 TBIL 由 30.1 μmol/L 上升至 214.5 μmol/L,IBIL 由 16.1 μmol/L 上升至 210.3 μmol/L;直抗结果从 1+ 变为 2+,放散试验从 2+ 变为 3+,说明红细胞上致敏的抗 PP₁P^k 抗体增多,溶血逐渐加重。此时若单从血清胆红素值来看并不算太高,与生理性黄疸极其相似,但综合患儿的其他试验指标及溶血 3 项试验结果来看,仍应考虑病理性黄疸。首先,生理性黄疸由于各种致病因素的存在和病理性黄疸在某些情况下很难截然区分^[12]。其次,若按生理性黄疸进行处理,如果患儿胆红素持续升高,需要换血治疗,将对血液供给带来严峻挑战。在胎儿时期,IBIL 可以经胎盘送到母体的肝脏将其转变成 DBIL,由母体将其排除,尚不至于对胎儿造成严重伤害。但是胎儿出生后,红细胞破坏后的代谢产物会累积在新生儿体内,造成严重后果,由于新生儿肝细胞内尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UDP glucuronosyl transferase, UGT)尚未发育完全,仍无法将 IBIL 转变成 DBIL,如得不到及时诊断和治疗,可致胆红素脑病,产生严重后果^[13]。依据新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识^[14],第 4 天患儿 TBIL 214.5 μmol/L,虽未达到 ≥257 μmol/L,可考虑光疗,但患儿有确定为抗-PP₁P^kIgG 引起 HDN 的高危因素,适当放宽光疗标准。因此,及时对患儿进行蓝光照射治疗,6 d 后 TBIL 下降至 86.6 μmol/L,皮肤黄染不显,病情好转出院,出院后随访患儿各项指标均正常,充分证明及时进行蓝光照射治疗是有效和安全的。

患儿出生时 Hb 171 g/L,到出院时降为 161 g/L,考虑为来源于母亲的抗-PP₁P^kIgG 抗体特异性结合在胎儿红细胞上,在胎儿脾脏的内皮细胞中破坏,

造成Hb降低。红细胞的破坏速度受抗体效价和抗体特异性的影响。红细胞被破坏,会诱发骨髓内造血的加快,甚至有核红细胞也会被加速释放到周边血液,这与患儿出生时网织红细胞和有核红细胞比率升高的试验结果吻合。随着胎儿出生,离开母体,来源于母体的抗PP1P^kIgG抗体输入途径被切断,加之患儿游离抗体效价较低,对红细胞的破坏将越来越有限。

提高HDN的实验室检测技术和能力,可帮助临床医生快速准确地诊断HDN,从而使患儿得到及时治疗,降低高胆红素血症造成的各种临床损害^[15]。综上所述,本例抗-PP1P^kIgG引起的HDN,会导致黄疸进行性加重和轻度贫血,无肝脾肿大、水肿等症状,无需输血或换血治疗,仅导致轻微的HDN,其症状较轻的原因可能与孕妇度过早期习惯性流产的危险期后,妊娠后期抗体效价低和IgG抗体亚类有关。监测抗体效价水平、IgG抗体亚类、血清总胆红素水平将有助于评估HDN的严重程度,同时有助于临床及时采取相应的治疗措施和选择分娩或妊娠终止的时机。

感谢台湾大学医学院附设医院张志升教授对本研究的指导,昆明市血液中心苏品璨教授对血型血清学试验的验证,浙江省血液中心许先国教授帮助基因测序。

[参考文献]

- [1] 杰夫·丹尼尔. 人类血型[M]. 朱自来,译. 北京:科学出版社,2007:352-387
- [2] 于洋,王旖,孙晓琳,等. 1994—2013年中国患者人群红细胞同种抗体阳性率及特异性分析(英文)[J]. 中国实验血液学杂志,2015,23(6):1734-1741
- [3] 拓冬冬,岳彩娟,林裕翔. P1PK血型不合引起胎死宫内的罕见病例研究1例[J]. 中国输血杂志,2019,32(7):716-717

- [4] 赵会丹,杨乾坤,赵先兰. 母儿P1Pk血型不合致反复死胎一例[J]. 中华妇产科杂志,2019,54(7):488-489
- [5] 吕小英,陈涌泉,王厚照,等. P1PK血型不合引起习惯性流产的血清学及分子生物学研究1例[J]. 中国输血杂志,2017,30(4):415-418
- [6] LIN C K, MAK K H, CHENG C K, et al. The first case of the p phenotype in a Gurka Nepalese [J]. Immunohematology, 1998, 14(1):30-32
- [7] 李勇,马学严. 实用血液免疫学:血型理论和实验技术[M]. 北京:科学出版社,2006:170-175
- [8] 马开荣,蓝小飞,许先国,等. P1Pk血型系统中一例罕见p表型的分子遗传机制研究[J]. 中华医学遗传学杂志,2015,32(2):250-253
- [9] HAENTJENS-VERBEKE K, DUFOUR P, VINATIER D, et al. Anti-Tj^a alloimmunization (anti-PP1Pk): two consecutive pregnancies of an anti-Tj^a-carrying patient [J]. Fetal Diagn Ther, 1996, 11:120-125
- [10] DEROUICH S, AYACHI A, BOUZID A, et al. Anti-Tj^a (PP1Pk): rare cause of recurrent early abortion [J]. Tunis Med, 2016, 94:336
- [11] 侯玉涛,童书青,刘凯,等. Rh系统新生儿溶血病与IgG抗体亚类的相关性研究[J]. 中国输血杂志,2017,30(4):366-368
- [12] 罗凤珍. 如何区分生理性黄疸和病理性黄疸[J]. 中国实用儿科杂志,1999,14(2):3-5
- [13] 李军,李贵南,吴运芹,等. 胆红素-尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶基因突变类型与新生儿高胆红素血症的相关性分析[J]. 中国新生儿科杂志,2016,31(1):28-31
- [14] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志,2014,52(10):745-748
- [15] 余忠清,梁涛,胡丽华. 新生儿溶血病临床研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2011,5(12):3554-3556

[收稿日期] 2020-04-17