

诊疗经验

急性髓系白血病发生 ABO 血型 A 抗原减弱 2 例报告

河北工程大学附属医院 李卫敏 李丽 于艳芳 杨俊超*, 邯郸 056002

关键词 急性髓系白血病; ABO 血型; A 抗原减弱

中图分类号 R733.7

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzz20190521

急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是起源于造血干细胞的恶性克隆性疾病^[1], 常发生血型鉴定困难, 影响输血。本文报道 2 例临床资料。

病例资料

病例 1 患者女, 29岁。因头晕伴乏力 2 个月, 发现贫血伴血小板减少 5d, 于 2016 年 7 月 5 日入院。入院后查血: WBC $8.09 \times 10^9/L$ 、单核细胞 $2.05 \times 10^9/L$ 、Hb 76 g/L、PLT $47 \times 10^9/L$; 血型为 O 型 Rh 阳性; 骨髓细胞形态学: 原始粒细胞 18%, 早幼粒细胞 2%, 嗜酸性细胞 11%, 原幼单核细胞 25%; 骨髓流式细胞学: 异常细胞群约占有核细胞的 34.16%, 表达 CD34、CD117、HLA-DR、CD38、CD33、CD123、CD13, 部分表达 TdT, 弱表达 CD7、MPO, 不表达 CD64、CD56、CD19、CD36、CD14、CD4、CD3、cCD3、cCD79a, 嗜酸性粒细胞比例增高, 占 8.08%; 染色体、融合基因未见异常; 诊断急性髓系白血病 (M4aEO)。经阿柔比星 20 mg, d1 ~ 5、阿糖胞苷 150 mg, d1 ~ 7 (AA) 方案治疗。化疗结束后查血: WBC $3.11 \times 10^9/L$ 、Hb 50 g/L、PLT $14 \times 10^9/L$, 有输注血小板指征, 给予调 O 型 Rh 阳性血小板制剂 1 人份, 医院输血科不能确定血型, 将其血样送至邯郸市中心血站, 经检测正定型检出 A 抗原, 反定型有抗 A1 抗体; 医院输血科和中心血站多次复查仍不能确定血型, 建议给 O 型 Rh 阳性血小板制剂及洗涤红细胞输注, 先后给予 O 型 Rh 阳性血小板制剂 1 人份、O 型 Rh 阳性洗涤红细胞 4 单位输注, 输注过程顺利, 骨髓抑制期间中性粒细胞计数最低 $0.1 \times 10^9/L$, T 最高 38.9°C, 肺 CT 提示双肺炎, 经综合支持治疗, 病情好转出院。出院后未按医嘱规律治疗, 于 2017 年 5 月 29 日因 PLT 减少再次入院, 入院后完善骨髓等检查提示 M4EO 疾病复发, 需要输注血

小板制剂, 医院输血科和邯郸市中心血站反复查血型仍不能确定为“O”型或“A”型, 经相关输血专家建议, 本次住院期间共输注 A 型 Rh 阳性血小板制剂 4 人份、O 型 Rh 阳性洗涤红细胞 2 单位, 无不良反应发生。经化疗完全缓解, 至今多次复核血型为 A 型 Rh 阳性, 并多次给予 A 型相关血液成分输注, 无任何不良反应。

病例 2 患者女, 19岁。因头晕、乏力半年, 加重伴心悸、气短、恶心 10 d 于 2017 年 12 月 1 日入院。入院后检查血: WBC $143.81 \times 10^9/L$ 、单核细胞绝对值 $3.05 \times 10^9/L$ 、Hb 45 g/L、PLT $18 \times 10^9/L$; 骨髓细胞形态学: 原始粒细胞 20%, 原始单核细胞 56%, POX 阳性; 骨髓流式细胞学: 幼稚细胞群占 89.16%, 主要表达 CD34、CD117、HLA-DR、CD38、CD13、CD15, 部分弱表达 CD7, 少数表达 MPO、CD11b; 染色体: 46XX, inv(9)(p22q13)(14)/46XX(6); 基因检测: CEBPA TAD1 区/TAD2 区/bZIP 区、NPM1、FLT3-ITD、C-KIT exon17 中检测到 CEBPA 基因、bZIP 基因区突变。诊断急性髓系白血病 (M4 b) CEBPA 双表达。经医院输血科及邯郸市中心血站血型鉴定均显示正定型为 O 型, 反定型为 A 型, 为 ABO 疑难血型, 多次复查仍不能确定血型, 建议给 O 型 Rh 阳性血小板制剂及洗涤红细胞输注, 住院期间给予 O 型 Rh 阳性血小板制剂 1 人份、O 型 Rh 阳性洗涤红细胞 2 单位输注, 过程均顺利。经小剂量阿糖胞苷 50 mg 诱导治疗, 有效降低白细胞后, 给予阿柔比星 20 mg d1 ~ 5、阿糖胞苷 100 mg d1 ~ 7 方案化疗, 化疗后骨髓抑制期, 中性粒细胞计数最低 $0.3 \times 10^9/L$, T 最高 38.5°C。经治疗缓解后, 再次鉴定血型为 A 型, A 抗原减弱, 经多次输注 A 型 Rh 阳性去白细胞悬浮红细胞、A 型 Rh 阳性单采浓缩血小板制剂, 无不良反应。经治疗病情达完全缓解状态, 至今无复发, 并多次复查血型均显示为 A 型 Rh 阳性, 并多次给予 A 型相关血液成分输注, 无任何不良反应。

* 通信作者: 杨俊超, E-mail:jcy328@sina.com

讨 论

血型是由血型基因决定的。人类 ABO 基因定位于第 9 号染色体上的 q34 位点,包括 3 对等位基因,即 2 个共显性的 A 和 B 等位基因,一个沉默并隐性的 O 等位基因。ABO 基因通过编码糖基化转移酶,进而修饰红细胞膜上的 H 抗原,故红细胞膜上出现 A 和 B 抗原;另外 O 等位基因携带一个人类特异的非活性突变即产生一个无功能的酶,因此位于细胞表面的 H 抗原不能进一步被修饰,故无任何抗原的表达。病理状态下,如 H 抗原缺失,ABO 糖基转移酶无修饰的底物,A 和 B 抗原就可缺如。尤其是恶性疾病增殖下,如肿瘤、白血病、感染或造血干细胞移植等,ABO 血型抗原可能改变或抑制,出现疑难血型,病例 1 患者有抗 A1 抗体,为意外抗体^[2]。随疾病缓解,原有的血型抗原可逐渐恢复。Loghem 等^[3]报道了 1 例在患病之前血型正常为 A 型的 AML 患者,患病后出现 A 抗原减弱的现象。有学者也陆续报道了在恶性血液病^[4,5]及多种实体瘤,如口腔上皮癌、胃癌、胰腺癌、肺癌、膀胱癌中^[6,7]发现 ABO 抗原减弱的现象。

ABO 抗原减弱的现象主要存在于两种情况:患者血型为 ABO 亚型或疾病所致抗原减弱或消失。ABO 亚型指人类 A、B、AB、O 4 种血型,这是由于编码糖基转移酶的基因发生个别位点突变,进而使得糖基转移酶的合成数量、功能及活性改变,故出现了不同的亚型。这些亚型具有遗传性和明确的血清学两大特点。因某些病变、年龄等所致血型改变不能称为亚型;此外只具有基因型改变,而不具有血清学特点的 ABO 血型亦不能称为亚型^[8]。

疾病急性发作期患者有可能出现因血型抗原合成不足致使 ABO 血型抗原减弱,血型难以鉴定。庄光艳等^[9]对 320 例血液病患者检测,发现 ABO 抗原减弱 57 例,其中 AML 35 例(62.5%),急性淋巴细胞白血病 2 例(7.7%),慢性粒细胞白血病 2 例(28.6%)。屈林等^[10]对 119 例初治白血病患者检测,发现 ABO 抗原减弱 9 例(7.6%),均为 AML,其中 AML-M2 患者最多。四川省也报道了 1 例 AML-M2 患者 A 抗原减弱现象^[11]。但总结近 3 年来河北工程大学附属医院初诊及复发 AML 患者中,此 2 例发生抗原减弱者均为 AML-M4 年轻女性,2 例 ALL 青少年发生 B 抗原减弱,尚无男性 AML-M4 发生血型改变,表明 AML-M4 青年女性可能更易出现 ABO 血型 A 抗原减弱。参照 Lee 等^[12]研究结果,在 A 型

或 AB 型的肺癌患者中,原发灶癌组织中不表达 A 抗原者较表达 A 抗原者生存时间明显缩短,推测肿瘤恶性程度、预后等可能与 ABO 抗原减弱有关。

恶性血液系统疾病可见较多 ABO 血型抗原减弱现象。其机制尚未完全明确,可能与以下因素有相关^[13]:①人类 ABO 基因定位于第 9 号染色体上的 q34 位点,而病毒致癌基因 c-abl 也位于此处,因此,推测病毒致癌基因可能干扰 ABO 基因位点,从而导致血液病患者红细胞 A 和 / 或 B 基因表达缺失或减弱。②血液病患者 A 和 / 或 B 基因的表达产物(糖基转移酶)缺失或不足导致 A 和 / 或 B 抗原表达缺失。由于 ABO 基因对形成 ABH 抗原不可缺少的糖基转移酶起决定作用,基因表达异常则可导致相应糖基转移酶活性减低或表达减少,使 H 抗原转变为 A 或 B 抗原的过程被阻断,导致 A 和 / 或 B 抗原减少。根据 BiancoMiotti 等^[14]、Dabelsteen 等^[15]、屈林等^[10]研究发现,ABO 基因启动子 CPG 岛甲基化水平升高与 ABO 抗原减弱密切相关。③血液病时大量白细胞呈病理性增生,幼稚红细胞大量增殖,成熟红细胞显著减少及红细胞形态发生改变,红细胞表面抗原减弱;而当病情缓解时,减弱的血型抗原又可以恢复正常表达。

本文提醒我们在 AML 初治及缓解后巩固化疗时均应行血型鉴定,若 A 抗原减弱则可能预示疾病复发,或者在初治及疾病复发时可能存在血型鉴定困难。尤其年轻女性更易出现 ABO 血型 A 抗原减弱现象。在临幊上 ABO 疑难血型输血仍是一个难题。参考《特殊情况紧急输血专家共识》^[16]及《特殊情况紧急抢救输血推荐方案》^[17],结合患者自身情况,对于血型抗原减弱等 ABO 疑难血型的白血病患者输注血液成分,在 ABO 血型未确定之前,急需输血时首选 O 型洗涤红细胞及血小板,血浆输注应首选 AB 型,但也有人建议根据血型血清学检测直接同型输注,因为有对照实验证明输注 O 型洗涤红细胞和输注同型血液在安全性、输血效果方面并无明显差异^[18]。一旦血型确定后应给予同型血输注,因为同型输注更安全,患者经济负担减轻。

参 考 文 献

- 葛仁英,徐旭燕.急性白血病伴粒细胞缺乏患者预防性应用抗生素的临床疗效观察[J].内科急危重症杂志,2017,23(4):339-340.
- 王鸿利.实验诊断学[M].2 版.北京:人民卫生出版社.2010:131-141.
- VAN LOGHEM JJ Jr, Dorfmeier H, VAN DER HARTM. Two a antigens with abnormal serologic properties[J]. Vox Sang, 1957S, 2(1): 16-24.

(下转第 432 页)

测,以减低第二肿瘤的发生,使第二肿瘤早发现、早诊断、早治疗,提高患者生活质量、延长患者生存时间。

参考文献

- 1 中国多发性骨髓瘤工作组. 中华内科杂志, 2008, 47(10): 869-872.
- 2 陈丽娜, 石庆之, 华建媛, 等. 恶性淋巴瘤继发第二肿瘤的研究进展[J]. 生命的化学, 2015, 35(6): 773-777.
- 3 Gale RP, Bennett JM, Hoffman FO. Therapy-related AML: a slip of the lip can sink a ship. Leuk Res, 2014, 38(3): 418-420.
- 4 徐原林, 王华庆, 钱正子, 等. 非霍奇金淋巴瘤继发第二肿瘤 54 例临床分析[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(19): 1426-1429.
- 5 关晶. 6 种常用抗癌药物对体外培养淋巴细胞遗传损伤的研究[J]. 癌变, 畸变, 突变, 2009, 21(6): 471-476.
- 6 关晶. 6 种常用抗癌药物对体外培养淋巴细胞遗传损伤的研究[J]. 检测研究, 2017, 21(6): 471-476.
- 7 EC Moser, EM Noordijk, FE Leeuwen. Risk of second cancer after treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma; an EORTC cohort study[J]. Haematologica, 2006, 91(11): 1481-1488.
- 8 Hemminki Kari, Lenner Per, Sundquist Jan, et al. Risk of subsequent solid tumors after non-Hodgkin's lymphoma: effect of diagnostic age and time since diagnosis[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(11): 1850-1857.
- 9 Sacchi S, Marcheselli L, Bari A, et al. Second malignancies after treatment of diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a GISL cohort study[J]. Haematologica, 2008, 93(9): 1335-1342.
- 10 杨少江, 徐理华, 曾萍, 等. R-CHOP 方案对淋巴瘤患者免疫球蛋白及 T 细胞亚群的影响[J]. 临床血液学杂志, 2014, 27(7): 577-580.
- 11 Tzankov A, Heiss S, Ebner S, et al. Angiogenesis in nodal B cell lymphomas: a high throughput study[J]. J Clin Pathol, 2007, 60(5): 476-482.
- 12 Jorgensen JM, Sorensen FB, Bendix K, et al. Expression level, tissue distribution pattern, and prognostic impact of vascular endothelial growth factors VEGF and VEGF-C and their receptors Flt-1, KDR, and Flt-4 in different subtypes of non-Hodgkin lymphomas[J]. Leuk Lymphoma, 2009, 50(10): 1647-1660.
- 13 崔激, 王润田. 参与肿瘤免疫逃逸的免疫抑制分子[J]. 临床肿瘤学杂志, 2005, 10(5): 545-548.
- 14 郭宝平, 岑洪. 关于双打击淋巴瘤的新认识: 诊断、预后及治疗进展[J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23(2): 92-94.
- 15 Benjamini O, Jain P, Trinh L, et al. Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia who received frontline fludarabine, cyclophosphamide and rituximab therapy: distribution and clinical outcomes[J]. Leuk Lymphoma, 2015, 56(6): 1643-1650.

(2018-02-22 收稿 2019-08-22 修回)

(上接第 428 页)

- 4 Shafiq M, Karim F. Red cell antigen loss in a patient with chronic myeloid leukemia: a case of ABO discrepancy[J]. Transfusion Apher Sci, 2015, 52(1): 103-104.
- 5 杨琳, 张勇萍, 穆士杰, 等. 39 例骨髓增生异常综合征患者输血相容性检测结果分析[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33(11): 1554-1556.
- 6 Mortazavi H, Hajian S, Fadavi E, et al. ABO blood groups in oral cancer: a first case-control study in a defined group of Iranian patients [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(3): 1415-1418.
- 7 Chihara Y, Sugano K, Kobayashi A, et al. Loss of blood group A antigen expression in bladder cancer caused by allelic loss and/or methylation of the ABO gene[J]. Lab Invest, 2005, 85(7): 895-907.
- 8 韩蕊, 刘裔军, 张明媚. A 亚型的血型鉴定与安全输血[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(14): 2446-2448.
- 9 庄光艳, 闫芳, 侯玉涛, 等. 血液病致 ABO 抗原减弱的血型基因定型研究[J]. 北京医学, 2014, 36(6): 478-480.
- 10 屈林, 李景和, 刘凤霞. ABO 血型抗原减弱所致疑难血型的原因分析及鉴定方法[J]. 中国输血杂志, 2010, 23(9): 706-708.
- 11 刘于嵩, 宋建, 岑宜静, 等. A_2 型急性髓系白血病患者血型鉴定及输血策略研究——附 1 例报道[J]. 中国输血杂志, 2018, 31(6): 634-636.
- 12 Lee JS, Ro JY, Sahin AA, et al. Expression of blood-group antigen A—a favorable prognostic factor in non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 1991, 324(16): 1084-1090.
- 13 黄丹丹. A 抗原减弱白血病患者的 ABO 血型鉴定[J]. 中国输血杂志, 2013, 26(9): 864-866.
- 14 Bianco-Miotto T, Hussey DJ, Day TK, et al. DNA methylation of the ABO promoter underlies Loss of ABO allelic expression in a significant proportion of leukemic patients [J]. Plos One, 2009, 4(3): e4788.
- 15 Dabelsteen E, Gao S. ABO blood-group antigens in oral cancer[J]. J Dent Res, 2005, 84(1): 21-28.
- 16 中国医师协会急诊医师分会. 特殊情况紧急输血专家共识[J]. 中国医师协会急诊医师分会, 2013, 33(6): 481-483.
- 17 中国医师协会输血科医师分会, 中华医学会临床输血分会. 特殊情况紧急抢救输血推荐方案[J]. 中国输血杂志, 2014, 27(1): 1-3.
- 18 周雪丽, 阎石, 陆荣, 等. 血液病患者 ABO 血型抗原减弱及其输血对策[J]. 临床输血与检验, 2007(4): 325-327.

(2019-04-22 收稿 2019-07-30 修回)