

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.21.016

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210918.0836.008.html>(2021-09-23)

罕见 M+Le(a+) HDFN 病例 1 例并文献复习*

乔娟,何英第,张利,漆洪波,李俊男[△]

(重庆医科大学附属第一医院产科/重庆市胎儿医学中心 400016)

[摘要] **目的** 通过 1 例母儿罕见血型不合病例对胎儿和新生儿溶血病(HDFN)进行国内外文献复习及总结。**方法** 总结该罕见病例的病史,分析并对比该家系的各个血型系统,回顾性分析国内外相关研究进展。**结果** 该病例以“胎儿不明原因胸腔积液”为主要表现,既往有“晚孕期胎动减少、新生儿不明原因死亡”病史。经家系血型分析认为 M+Le(a+)是导致该病例母儿血型不合的主要原因。结合文献分析 MN 血型或许与 Lewis 血型具有协同作用。**结论** 在孕期管理中应重视对不典型胎儿水肿、胎动减少等孕妇进行不规则抗体和大脑中动脉收缩期峰值流速筛查,重视不同血型系统协同致病的潜在风险,并加强对 HDFN 的认识和规范管理。

[关键词] 幼红细胞增多症,胎儿;胎儿和新生儿溶血病;同种免疫;血型抗体;不规则抗体**[中图分类号]** R714.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)21-3674-04

Rare hemolytic disease in fetuses and newborns with M+ Le(a+): a case report and review of literatures*

QIAO Juan, HE Yingdi, ZHANG Li, QI Hongbo, LI Junnan[△](Department of Obstetrics, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University/
Chongqing Municipal Fetal Medicine Center, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To review and summarize the literatures on hemolytic disease in the fetuses and newborns (HDFN) through a case of rare maternal-fetal blood group incompatibility. **Methods** The history of this rare case was summarized, the various blood groups system of this family were analyzed and compared. The relevant study progress at home and abroad was retrospectively analyzed. **Results** This case was mainly manifested by "unexplained fetal pleural effusion", with the previous history of "fetal movement decrease in late pregnancy and unexplained newborn death". M+ Le(a+) blood type was the main reason causing this case of maternal-fetal blood group incompatibility. By combining with the literatures analysis, the MN blood group might perhaps have the synergistic effect with the Lewis blood group. **Conclusion** In pregnancy management, should pay attention to the pregnant women with atypical fetal edema, fetal movement decrease, etc. to conduct the irregular antibodies and middle cerebral artery peak systolic velocity screening, and focus on the potential risk of synergistic pathogenesis of different blood groups systems, and strengthen the recognition and standardized management on HDFN.

[Key words] erythroblastosis, fetal; hemolytic disease of fetus and newborn; alloimmunization; blood group antibody; irregular antibodies

胎儿和新生儿溶血病(hemolytic disease in the fetuses and newborns, HDFN)是由于胎儿与其母体红细胞血型不相容,来自母体的免疫球蛋白 G 型红细胞抗体作用于胎儿红细胞而引起溶血,严重者可导致胎儿贫血、水肿,甚至死亡,因此,必要时需进行孕期宫内输注红细胞或出生后给予输血治疗等^[1]。我国大部分地区对 HDFN 认识有限,对孕妇的抗体筛查尚不全面,并且产前治疗也仅在少数医疗中心内开

展,因此,HDFN 仍然是我国胎儿和新生儿发病和死亡的常见原因^[2]。

近期本中心首次发现了 1 例 M+Le(a+)同种异体免疫导致严重 HDFN 的罕见病例,该病例以“不明原因胸腔积液”为首发表现住院治疗,并且既往有不明原因的新生儿死亡病史。提醒医师需要在妊娠管理中重视对胸腔积液等不典型胎儿水肿孕妇进行不规则抗体及大脑中动脉收缩期峰值流速(middle cere-

* 基金项目:国家重点研发计划(2018YFC1002900)。 作者简介:乔娟(1986-),主治医师,博士,主要从事胎儿医学相关临床工作及研究。

[△] 通信作者,E-mail:summerbolo@163.com。

bral artery peak systolic velocity, MCA-PSV) 筛查, 警惕稀有血型不合导致 HDFN 的发生。

1 资料与方法

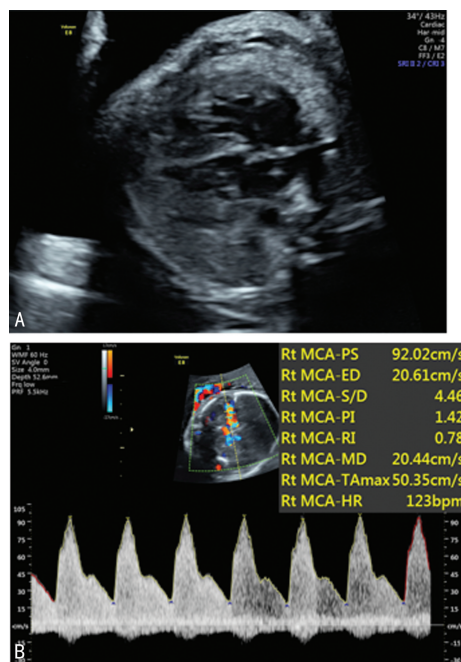
1.1 一般资料

孕妇, 33 岁, G3P1。孕期规律产检, 行无创基因检查未见明显异常, 未行羊水穿刺检查, 行系统超声检查未见明显异常。孕妇血型 A 型, Rh(+), 配偶血型 O 型, Rh(+)。妊娠 31⁺³ 周, 孕妇无明显不适, 自觉胎动如常, 产科超声检查提示: 胎儿心胸比约 0.43, 室壁增厚。胸腔可见少量游离无回声区, 宽度约 0.3 cm。脐动脉 S/D 值为 2.89, 搏动指数(pulsatility index, PI) 为 1.08。大脑中动脉 S/D 值为 5.00, PSV 为 86.3 cm/s。羊水指数为 152 mm, 后行胎儿磁共振成像检查结果与超声检查结果基本一致, 遂以“胎儿贫血查因”于妊娠 31⁺⁶ 周入院治疗。该孕妇 4 年前人工流产 1 次, 3 年前因“妊娠 33 周自觉胎动减少 3 d, 胎心监护无反应型”, 考虑“胎儿窘迫”行急诊剖宫产术终止妊娠, 术中见羊水Ⅲ度, 该新生儿出生时 Apgar 评分 3 分(肤色 2 分、反射 2 分、肌张力 1 分、呼吸 1 分、心率 1 分), 5 min Apgar 评分 8 分(肤色 2 分), 10 min Apgar 评分 9 分(肤色 1 分), 该新生儿转至新生儿重症监护病房在气管插管下积极治疗 6 h 后因抢救无效死亡。

1.2 诊治方法

该孕妇此次入院后给予以地塞米松促胎肺成熟、硫酸镁保护脑神经等支持治疗, 并检查“不规则抗体阳性”, 次日复查产科超声提示: 脐动脉 S/D 值为 2.06, PI 为 0.72, 多次测量 MCA-PSV 最高达 92.02 cm/s, 达到 2.02 中位数的倍数(multiple of median, MOM), 见图 1。经与该孕妇沟通后拟启动胎儿宫内输血治疗, 但考虑孕妇不规则抗体阳性, 不排除该孕妇体内有免疫性抗体存在, 故拟订先于超声引导下脐血管穿刺确定胎儿血型, 待配型成功后再予宫内输血。经脐血穿刺查胎儿血常规: 红细胞 $1.14 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 52.0 g/L, 红细胞比容 17.30%, 平均红细胞体积 151.8 fL, 平均红细胞血红蛋白量 45.6 pg, 平均红细胞血红蛋白浓度 301.0 g/L。查胎儿血型: A 型 Rh(-)。胎儿血与 O 型 Rh(-) 供血及 A 型 Rh(+), 母亲血均合血失败, 与 O 型 Rh(+), 父亲血合血成功, 高度提示存在稀有血型不合的可能。与患方再次沟通后行急诊剖宫产术终止妊娠。术中见羊水清, 新生儿出生时 Apgar 评分 5 分(呼吸 1 分、肌张力 1

分、反射 1 分、肤色 2 分), 5 min Apgar 评分 7 分(呼吸 1 分、肤色 2 分), 10 min Apgar 评分 8 分(肤色 2 分)。术中抽取脐动脉血查血常规: 红细胞 $1.17 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 53.0 g/L, 红细胞比容 17.80%, 平均红细胞体积 152.1 fL, 平均红细胞血红蛋白量 45.3 pg, 平均红细胞血红蛋白浓度 298.0 g/L。新生儿于新生儿重症监护病房给予输血等积极治疗, 现随访 1 年患儿生长、发育与早产矫正同龄儿童无明显差异。



A: 胎儿心胸比例增大, 少量胸腔积液; B: 胎儿 MCA-PSV 最高达 92.02 cm/s。

图 1 妊娠 32 周胎儿超声检查

1.3 血型检测

进一步检测父母及患儿血型结果见表 1。母亲: A, CCDee, M-N+, S-s+, P2, Le(a-b+), K-k+, Fy(a+b-), Jk(a+b-); 父亲: O, CCDee, M+N+, S-s+, P1, Le(a+b-), K-k+, Fy(a+b-), Jk(a+b+); 患儿: A, CCdee, RhD(delEx9), M+N+, S-s+, P2, Le(a+b-), K-k+, Fy(a+b-), Jk(a+b+)。患儿与双亲的 Kell 血型 and Duffy 血型相同, 与母亲的 ABO 血型和 P 血型相同, 与母亲的 Lewis 血型和 MN 血型不同。虽然患儿的 Rh 血型、Kidd 血型与双亲均不同, 但胎儿期脐血与其父亲配型成功。

表 1 患儿与双亲血型检测结果

对象	ABO	Rh	MN				P		Lewis		Kell		Duffy		Kidd	
			M	N	S	s	1	2	a	b	K	k	Fy		Jk	
					a	b			a	b	a	b	a	b	a	b
母亲	A	CCDee	-	+	-	+	+	-	+	-	+	+	-	+	-	
父亲	O	CCDee	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	

患儿 A CCdee + + - + + + - - + + - + +

2 结 果

该病例以“胎儿不明原因胸腔积液”为主要表现,既往有“晚孕期胎动减少、新生儿不明原因死亡”病史。经家系血型分析认为 M+Le(a+)是导致该病例母儿血型不合的主要原因。结合文献分析 MN 血型或许与 Lewis 血型具有协同作用。

3 讨 论

HDFN 与 60 多种不同红细胞抗体有关,其中抗-M 抗体是目前孕妇体内发现的第 2 种最常见的非 RhD 抗体,大约有 25% 的孕妇缺乏 M 抗原^[3]。虽然抗-M 抗体一般无法经胎盘转移,但若胎盘屏障发生改变则会导致转运增加,因此,有关抗-M 导致的 HD-FN 病例贫血严重程度也轻重不一^[4]。近年来,亚洲人群发现抗-M 同种异体免疫的病例数量较多^[5]。有研究也发现,中国人群稀有血型系统中除 Rh 血型抗体最多外,依次为 MN、Lewis、Kidd、Duffy、Diego 和 Kell 血型抗体,而导致 HDFN 的病例中除 Rh 血型抗体外主要为 MN 血型抗体、Lewis 血型抗体及 P 血型抗体^[6]。

在有关中国人群中非 ABO-HDFN 的病例报道中,MN 同种异体免疫抗体仅次于 Rh 血型系统,Lewis 血型系统,位居第 3^[7]。MN 系统的抗原表达在糖蛋白 A、糖蛋白 B 或其他混合糖蛋白上,而 Lewis 抗原是一种容易从红细胞中洗脱和释放的外源性糖脂抗原,单纯抗-M、Lewis 抗体常常不具有临床意义^[6]。但有研究发现,一些有显著临床表现的 HDFN 中同时发现 Lewis、P 和 MN(抗-M、抗-N)抗体存在,并且大多数涉及抗-M 病例,抗-M 常与其他抗体一起存在^[8]。那么,与 ABO 血型不合对 Rh 同型免疫的保护作用不同^[7-8],抗-M 或许与 Lewis 等其他血型系统具有协同作用^[9],使 HDFN 临床病情更加严重。那么,分析本例患者,可能因 Le(a+)和抗-M 同时存在,导致孕妇发生胎儿宫内死亡及本次妊娠出现不典型胎儿水肿的严重表现,因此,在发现存在多种稀有血型系统不合时需警惕严重 HDFN 的发生。

2014 年英国皇家妇产科学会指南建议,MN 血型不合孕妇应随访抗-M 滴度水平,若抗-M $>1:64$ 则建议进行胎儿监测和多普勒超声评估 MCA-PSV MOM 值。但近期有研究发现,同种异体抗-M 滴度水平与 HDFN 严重程度无明显相关性^[5]。另外免疫性溶血病常用的特异性指标——直接抗球蛋白试验(direct antiglobulin test, DAT)在 79% 的 MN 同种免疫的 HDFN 病例中为阴性^[10],并且即使抗-M 处于低滴度水平, DAT 阴性或非常弱,也可能出现死胎、胎儿严重贫血等不良结局^[11]。然而,多普勒超声指标——MCA-PSV 诊断 HDFN 病例中重度胎儿贫血的灵敏度达 88%,特异性达 82%,准确度达 85%^[12],

因此,目前更加推荐采用 MCA-PSV 进行 HDFN 的孕期监测^[11,13]。笔者认为,孕期首次产检中应进行父母双方血型的检查与记录,尤其是对具有不明原因死胎史、胎儿水肿史等 HDFN 高危孕妇,需进行血型及不规则抗体检查,以鉴别母儿血型不合情况。对 HD-FN 高危孕妇,孕期应每月进行 1 次大脑中动脉多普勒血流的超声检查,关注 MCA-PSV 的变化及是否出现胎儿水肿等异常超声表现,以早期发现胎儿贫血状态。如高度怀疑胎儿贫血状态而血型不规则抗体阳性,那么高度提示可能存在免疫性溶血性贫血,则需进行夫妻双方 ABO、Rh 及稀有血型检测,以及行脐血管穿刺采样检查胎儿血型进一步确诊。

具有 HDFN 病史的孕妇再次妊娠时应从孕 16~18 周开始进行 MCA-PSV 监测,每周复查,如 MCA-PSV >1.5 MOM 则需每 2~3 天复查 1 次,如 MCA-PSV 持续大于 1.5 MOM 则需行脐血管穿刺采样检查,必要时给予宫内输血治疗,以便早期发现并早期纠正胎儿贫血状态,从而避免发生胎儿宫内死亡及围产儿不良结局^[1]。

尽管 HDFN 的孕期治疗尚未达成共识,但目前研究较多的方法包括相容性红细胞宫内输血^[14]、母体血浆置换、静脉注射免疫球蛋白及胎儿腹腔注射免疫球蛋白等。因此,对高度疑似罕见血型不合所致的 HDFN 病例若能转诊到相应的医疗中心进行胎儿血液取样和宫内治疗,以及开展新生儿早期救治或能最大限度地避免发生胎儿和新生儿不良围产结局。

参 考 文 献

- [1] 吴远军, 隗伏冰, 杨勇. 胎儿及新生儿免疫溶血性疾病研究进展[J]. 中华围产医学杂志, 2020, 23(1):44-51.
- [2] LI S, MO C, HUANG L, et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to alloanti-M: three Chinese case reports and a review of the literature [J]. Transfusion, 2019, 59(1): 385-395.
- [3] KOELEWIJN J M, VRIJKOTTE T G, VAN DER SCHIIT C E, et al. Effect of screening for red cell antibodies, other than anti-D, to detect hemolytic disease of the fetus and newborn: a population study in the Netherlands [J]. Transfusion, 2008, 48(5):941-952.
- [4] ARORA S, DODA V, MARIA A, et al. Maternal anti-M induced hemolytic disease of newborn followed by prolonged anemia in newborn twins [J]. Asian J Transfus Sci, 2015, 9(1):98-

- 101.
- [5] YASUDA H, OHTO H, NOLLET K E, et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn with late-onset anemia due to anti-M; a case report and review of the Japanese literature[J]. *Transfus Med Rev*, 2014, 28(1):1-6.
- [6] DELANEY M, MATTHEWS D C. Hemolytic disease of the fetus and newborn: managing the mother, fetus, and newborn [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2015, 2015: 146-151.
- [7] CHEN C, TAN J, WANG L, et al. Unexpected red blood cell antibody distributions in Chinese people by a systematic literature review [J]. *Transfusion*, 2016, 56(4):975-979.
- [8] VOS G H. The frequency of ABO-incompatible combinations in relation to maternal rhesus antibody values in Rh immunized women[J]. *Am J Hum Genet*, 1965, 17(3):202-211.
- [9] COHEN B H. ABO and Rh incompatibility. II. Is there a dual interaction in combined ABO and Rh incompatibility? [J]. *Am J Hum Genet*, 1970, 22(4):441-452.
- [10] WIKMAN A, EDNER A, GRYFELT G, et al. Fetal hemolytic anemia and intrauterine death caused by anti-M immunization [J]. *Transfusion*, 2007, 47(5):911-917.
- [11] NOLAN B, HINCHLIFFE R, VORA A, et al. Neonatal pure red cell aplasia due to maternal anti-M [J]. *Blood*, 2000, 96:98.
- [12] OEPKES D, SEAWARD P G, VANDENBUSSCHE F P, et al. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(2):156-164.
- [13] ILLANES S, SOOTHILL P. Management of red cell alloimmunisation in pregnancy: the non-invasive monitoring of the disease [J]. *Prenat Diagn*, 2010, 30(7):668-673.
- [14] IRENE T L, VIVIANNE S W, JEANINE M K, et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 206(2):141-148.

(收稿日期:2021-02-268 修回日期:2021-05-16)

(上接第 3673 页)

- study of liver diseases [J]. *Hepatology* 2017, 65(1):310-335.
- [12] 苏争艳, 孙超, 蒋胖慧, 等. 三种评分系统在肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者风险评估中的应用 [J]. *中华消化内镜杂志*, 2020, 37(2):105-110.
- [13] ZHOU H, LONG J, HU H, et al. Liver stiffness and serum markers for excluding high-risk varices in patients who do not meet Baveno VI criteria [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(35):5323-5333.
- [14] 闫永平, 张维璐, 苏海霞, 等. 我国乙型病毒性肝炎防治研究新进展和面临的挑战 [J]. *中国热带医学*, 2019(10):916-921.
- [15] 王帅, 张威, 张帆, 等. FibroScan 和 APRI 对肝硬化食管胃底静脉曲张程度的预测价值 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(5):342-346.
- [16] 凤辉, 龚镭, 唐学军, 等. 无创血清学肝纤维化评分系统对肝硬化食管胃底静脉曲张的预测价值 [J]. *中华消化杂志*, 2017, 37(8):554-556.
- [17] WANG B, ZHOU J, WU X, et al. Screening varices in patients with HBV-related cirrhosis on antiviral therapy: Platelet alone or together with LSM [J]. *Liver Int*, 2021, 41(2):369-377.
- [18] JAKAB S S, GARCIA-TSAO G. Screening and surveillance of varices in patients with cirrhosis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(1):26-29.
- [19] THABUT D, BUREAU C, LAYESE R, et al. Validation of Baveno VI criteria for screening and surveillance of esophageal varices in patients with compensated cirrhosis and a sustained response to antiviral therapy [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(4):997-1009.
- [20] GIANNINI E G, DE MARIA C, CREAPI M, et al. Course of oesophageal varices and performance of noninvasive predictors following Hepatitis C Virus clearance in compensated advanced chronic liver disease [J]. *Eur J Clin Invest*, 2020, 50(5):e13231.
- [21] 中国肝炎防治基金会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会和中国研究型医院学会肝病专业委员会. 瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家共识(2018 年更新版) [J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(3):182-191.

(收稿日期:2021-02-22 修回日期:2021-06-16)