

红细胞嘧啶 5'-核苷酸酶缺乏症 9 例并文献复习

李大鹏¹ 姜波¹ 赵玉平¹ 许剑辉¹ 张凤奎¹ 郑以州¹ 竺晓凡¹ 薛艳萍¹

[摘要] 目的:探讨红细胞嘧啶 5'-核苷酸酶(P5'N)缺乏症患者的临床特征、实验室检查特点、治疗方法。方法:回顾性分析 9 例 P5'N 缺乏症患者的临床资料和实验室检查特点并复习相关文献。结果:9 例患者均有不同程度贫血,其他症状包括:脾大 7 例,黄疸 6 例,胆石症 2 例,肝大 1 例。2 例患者并发 β -地中海贫血,1 例并发丙酮酸激酶(PK)缺乏。4 例可分析病例中 2 例患者的母亲同时存在 P5'N 缺乏。4 例患者需要输血治疗。结论:遗传性 P5'N 缺乏症特点是红细胞 P5'N 活性下降,外周血可见嗜碱性点彩红细胞。获得性 P5'N 缺乏症可见于 β -地中海贫血等疾病。

[关键词] 贫血,溶血性;嘧啶 5'-核苷酸酶;红细胞

[中图分类号] R556 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1004-2806(2012)11-0712-03

Erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency: 9 cases report and literature review

LI Da peng JIANG Bo ZHAO Yu ping XU Jianhui ZHANG Feng kui
ZHENG Yi zhou ZHU Xiao fan XUE Yan ping

(Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Science, Tianjin, 300020, China)

Corresponding author: XUE Yanping, E-mail: xueyanping@medmail.com.cn

Abstract Objective: To clarify the clinical and experimental characteristics of erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase(P5'N)deficiency. **Method:** Nine patients with P5'N deficiency were retrospectively analyzed and related literatures were reviewed. **Result:** All of the patients had anemia. The concomitant symptoms including splenomegaly in 7 patients, jaundice in 6 patients, cholelithiasis in 2 patients and hepatomegaly in 1 patient. Two patients were complicated with β -thalassaemia trait. One patient was associated with pyruvate kinase(PK)deficiency. In 2 of 4 assessable patients, P5'N deficiency in first-degree relatives was detected. Four patients needed blood transfusions. One patient was splenectomised. **Conclusion:** The hereditary erythrocyte P5'N deficiency's major characteristic is the erythrocyte P5'N deficiency and marked red cell basophilic stippling. Acquired P5'N deficiency had been well described in associated with β -thalassaemia trait and other diseases.

Key words hemolytic anemia; pyrimidine 5'-nucleotidase; erythrocyte

红细胞嘧啶 5'-核苷酸酶(P5'N)缺乏分为先天性和获得性两种。先天性红细胞 P5'N 缺乏症是红细胞核苷酸代谢中最常见的酶学异常,是仅次于葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏和 PK 缺乏的常见非球形红细胞溶血性贫血的原因^[1]。此类患者临床表现较轻,目前仍有大量未被发现的病例,

P5'N 缺乏症的流行病学不是很清楚。获得性 P5'N 缺乏见于重金属(如铅、汞、铜、镍等)中毒、 β -地中海贫血、血红蛋白病、白血病等^[2]。我们总结了本院诊断的 9 例 P5'N 缺乏症患者的资料,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2000-01—2010-01 于中国医学科学院血液病医院诊断的 P5'N 缺乏症患者 9 例,回顾性分析其临床表现、实验室检查、治疗效果,并加以分析。

¹ 中国医学科学院 中国协和医科大学血液学研究所 血液病医院急诊科(天津,300020)

通信作者:薛艳萍, E-mail: xueyanping@medmail.com.cn

ripheral blood stem cell mobilization tactics [J]. Ann Pharmacother, 2010, 44: 107-116.

- [6] GREWAL S S, BARKER J N, DAVIES S M, et al. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation: marrow or umbilical cord blood[J]? Blood, 2003, 101: 4233-4244.

- [7] ORTEGA M, ROVIRA M, ALM ELA M, et al. Bacterial and fungal blood stream isolates from 796 hem-

atopoietic stem cell transplant recipients between 1991 and 2000 [J]. Ann Hematol, 2005, 84: 40-47.

- [8] LEUNG A Y, YUEN K Y, KWONG Y L, et al. Polyoma BK virus and haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplantation: a changing paradigm [J]. Bone Marrow Transplant, 2005, 36: 929-937.

(收稿日期:2012-02-24)

1.2 P5'N 检测方法

应用国际血液学标准化委员会 (ISCH) 推荐的筛选试验,即应用紫外分光光度计测定红细胞在 260 nm(嘌呤核苷酸最高吸收值)和 280 nm(嘧啶核苷酸最高吸收值)吸收度的比率。P5'N 缺乏的患者,红细胞含有高水平的嘧啶核苷酸,导致 A260 : A280 吸收比率下降^[3]。此比率正常值为 2.60 ~ 3.52,低于 2.29 为阳性^[4]。

1.3 诊断标准

临床诊断包括贫血、脾肿大、黄疸及是否有家族史、是否有胆石症、铁过载等。实验室检查主要有网织红细胞比例增高及外周血涂片嗜碱性点彩红细胞明显增高。测定红细胞核苷酸光谱吸收比值,即 A260 : A280 吸收比率,这一试验被 ICSH 推荐为诊断 P5'N 缺乏症的特异性试验^[5]。

1.4 治疗

本病目前尚无有效的治疗方法,对于重度贫血患者予输血支持治疗。脾切除并不能阻止溶血发生,可能会使极少数患者的临床症状得到改善。对于已经行脾切除的患者,要检测铁蓄积的情况,以便及时进行铁螯合剂治疗。

2 结果

2.1 临床资料

9 例患者中,男 5 例,女 4 例;中位年龄 22(0.6 ~ 33.0)岁;病史 20 d ~ 20 年。其中 7 例诊为先天性 P5'N 缺乏症,2 例诊为获得性 P5'N 缺乏症,后者均为 β -地中海贫血。9 例患者中 1 例来自中国南方(湖南),8 例来自北方。所有患者均有不同程度的贫血,其他伴随症状包括:脾大 7 例,黄疸 6 例,胆石症 2 例,肝大 1 例。3 例患者自幼儿期即出现贫血、黄疸,但智力发育正常。

2.2 实验室检查

所有患者外周血涂片均见嗜碱性点彩红细胞,2 例 β -地中海贫血患者外周血涂片可见靶形红细胞。4 例外周血红细胞呈大细胞高色素,3 例红细胞呈小细胞低色素,1 例红细胞呈正细胞正色素,1 例红细胞呈小细胞正色素。8 例患者网织红细胞比例不同程度升高,中位值 5.58%(1.97% ~ 22.29%)。5 例间接胆红素升高,3 例 Fhb 升高,Hp 降低。所有患者 Coomb 试验、Ham 试验、AGLT50 结果均正常。2 例 β -地中海贫血患者中 1 例 HbA2 升高,1 例 HF 和 HbA2 均升高。这 2 例 EOF 减低,余 6 例正常。6 例行流式细胞检查:红细胞、粒细胞 CD59、CD55 > 0.95。4 例血清铁升高,3 例 SF 升高。6 例患者行骨髓穿刺检查,红系比例均高于正常,中位值 0.68(0.41 ~ 0.85)。3 例行染色体核型检查,均为正常核型。1 例行血铅检测正常。1 例行血铜检测正常。1 例检测血色病 I 型 HFE 基因 H63D 及 C282Y 位点未见突变。

9 例患者的 P5'N 活性范围为 1.08 ~ 2.05。4 例患者的一级亲属进行了 P5'N 活性检测,其中 2 例患者的母亲 P5'N 减低,2 例父母的 P5'N 水平正常。

2.3 诊断与治疗

6 例患者于院外诊断为溶血性贫血,其中 2 例应用激素治疗无效,1 例切脾无效,3 例输血、退黄治疗无效。2 例误诊为缺铁性贫血,口服铁剂治疗无效。1 例误诊为新生儿溶血性贫血,予血浆置换、激素治疗无效。所有患者 Coomb 试验、Ham 试验、AGLT50 结果均无异常。2 例根据临床表现、脾大、黄疸、外周血涂片可见靶形红细胞,HF 和(或)HbA2 异常,其中 1 例有地中海贫血家族史,诊断为 β -地中海贫血。这 2 例患者 P5'N 活性下降考虑为继发性。余 7 例患者 P5'N 活性下降,外周血涂片见嗜碱性点彩红细胞,其他溶血检查正常,诊断为先天性红细胞 P5'N 缺乏症,其中 2 例患者的母亲 P5'N 减低,进一步证实了诊断。

4 例需要输血的患者予红细胞输注后,乏力症状明显改善。1 例患者病情较重,输血频繁,建议进行脾脏切除。3 例血清铁蛋白升高,但均 < 500 g/L,嘱患者定期复查,暂未去铁治疗。

3 讨论

先天性 P5'N 缺乏症是一种少见的遗传性非球形红细胞溶血性贫血,呈常染色体隐性遗传,男女发病概率均等。临床表现为轻、中度溶血性贫血,黄疸,脾大,外周血嗜碱性点彩红细胞^[6]。P5'N 有两个同工酶:P5'N-1 和 P5'N-2。溶血性贫血主要是因为缺乏 P5'N-1 所致。迄今已在 30 个家系的 37 例患者中发现了 20 种 P5'N-1 基因突变。P5'N-1 缺乏导致嘧啶核苷酸聚集,通过多种途径影响红细胞的代谢,最终发生溶血^[3]。获得性 P5'N 缺乏症主要见于铅中毒、 β -地中海贫血等。P5'N 活性与铅中毒的严重程度相关。 α 珠蛋白链过多的疾病,如 β -地中海贫血、HbE 病等均可伴有 P5'N 缺乏,而 α -地中海贫血患者 P5'N 水平通常正常^[7]。

先天性 P5'N-1 缺乏症患者表现为终身慢性溶血。贫血程度为轻度到中度,少数病例可完全代偿^[8],12% 的患者发生严重贫血。Zanella 等^[2]总结既往文献报道的来自 54 个家庭的 64 例先天性 P5'N 缺乏症患者。中位年龄 15 岁(3 个月 ~ 64 岁),95.3% 存在贫血,75.4% 发生黄疸,16.1% 发生核黄疸,79% 发生脾大,36.4% 肝大,39.6% 发生胆石症,26.4% 进行胆囊切除术,27.0% 进行输血治疗,50% 脾切除。64 例患者中 7 例存在不同程度发育迟缓和认知障碍,但智力异常与 P5'N 缺乏的关系不肯定。我院 7 例先天性 P5'N 缺乏症患者中,7 例存在贫血,4 例黄疸,5 例脾大,1 例肝大,

1 例发生胆石症,4 例需要输血,1 例行脾切除。7 例患者均无发育迟缓或认知障碍。与文献报道不同的是,我院患者以中、重度贫血为主,需要输血的患者比例偏高。Zanella 等^[2]认为贫血的轻重程度与 P5'N 活性无关,而与 P5'N-1 分子缺陷程度有关。说明我院 P5'N 患者的分子学特征可能与国外不同,但也可能与我院病例构成特点相关。7 例患者中 6 例网织红细胞升高,网织红细胞与 Hb 无关,与文献报道相符^[2]。3 例不需输血患者伴有血清铁蛋白升高,这与其他非球形红细胞溶血性贫血相似,即较少输血或不需输血的患者也可发生铁负荷过多^[3]。7 例患者中 4 例进行了亲属 P5'N 筛选试验,2 例患者的母亲 P5'N 降低,2 例患者的双亲 P5'N 正常。至于为何 2 例患者均表现为母亲 P5'N 活性减低,由于病例数有限,需在今后的临床工作中进一步观察规律。

2 例获得性 P5'N 缺乏症患者查 HF 和(或) HbA2 异常,均为小细胞低色素性贫血,外周血中可见靶形红细胞,其中 1 例有地中海贫血家族史,故诊断 β -地中海贫血明确。 β -地中海贫血患者 P5'N 缺乏的具体机制不详,可能与氧化损伤有关。P5'N 的活性是影响 HbE 病或 β -地中海贫血疾病严重程度的因素之一^[7]。此 2 例地中海贫血患者为轻中度贫血,不需输血治疗。同时合并的 P5'N 缺乏并未使这 2 例地贫患者的溶血明显加重。

P5'N 缺乏症的临床表现并不特异,容易与其他导致溶血性疾病混淆,尤其对于不能进行红细胞酶学检查的单位来说,本病的诊断尤为困难,本组 9 例患者均存在误诊问题。我院目前主要根据红细胞中存在高浓度的嘧啶核苷酸和外周血嗜碱性点彩红细胞这两项检查,结合患者的临床表现和体征明确诊断。再根据家系调查、其他溶血指标、重金属检测,明确诊断先天性或获得性 P5'N 缺乏症。值得注意的是嗜碱性点彩红细胞还可见于 β -地中海贫血、铅中毒、铁粒幼细胞贫血等其他疾病。

P5'N 缺乏症患者的治疗主要是支持治疗。国外报道本病依赖输血的患者很少见,感染、怀孕

等情况可导致贫血加重而需要输血。另外,Zanella 等^[2]总结既往文献发现脾切除可以增加网织红细胞,升高血红蛋白,改善部分患者的临床症状,尤其对于输血依赖的患者效果更明显。我院 9 例患者仅 1 例行脾切除手术,此例为重型 β -地中海贫血患者,由于行脾切除术,其溶血症状并不严重。P5'N 缺乏症患者应监测血清铁蛋白水平,尤其是脾切除术后,以便及时进行去铁治疗,同时要筛查 HFE 基因型除外铁聚集的其他因素^[2]。

参考文献

- [1] VIVES I, CORRONS J L. Chronic non-spherocytic haemolytic anaemia due to congenital pyrimidine 5' nucleotidase deficiency: 25 years later [J]. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol*, 2000, 13: 103-118.
- [2] ZANELLA A, BIANCHI P, FERMO E, et al. Hereditary pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency: from genetics to clinical manifestations [J]. *Br J Haematol*, 2006, 133: 113-123.
- [3] BEUTLER E. Red cell metabolism: a manual of biochemical methods [M]. New York: Grune Stratton Inc, 1984.
- [4] 李家增, 王鸿利, 韩忠朝. 血液实验学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1997: 195-196.
- [5] 李津婴. 遗传性红细胞酶病 [M] // 李津婴, 万树栋. 溶血性疾病. 上海: 复旦大学出版社, 2008: 175-180.
- [6] MARINAKI A M, ESCUREDO E, DULEY J A, et al. Genetic basis of hemolytic anemia caused by pyrimidine 5' nucleotidase deficiency [J]. *Blood*, 2001, 97: 3327-3332.
- [7] REES D C, DULEY J A, MARINAKI A M. Pyrimidine 5' nucleotidase deficiency [J]. *Br J Haematol*, 2003, 120: 375-383.
- [8] KANNO H, TAKIZAWA T, MIWA S, et al. Molecular basis of Japanese variants of pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency [J]. *Br J Haematol*, 2004, 126: 265-271.
- [9] 杨舟, 孙秀娟, 白洁, 等. 丙酮酸激酶缺乏并嘧啶 5'核苷酸酶减低症 1 例 [J]. *中华血液学杂志*, 2009, 30 (8): 573-573.

(收稿日期: 2012-04-10)