

• 病例报告 •

# 抗-M 抗体致噬血细胞综合征患者迟发性溶血性输血反应 1 例

董雅静<sup>1</sup> 苏瑞蕊<sup>1</sup> 张霖云<sup>1</sup> 李小飞<sup>1</sup>

[关键词] 抗-M 抗体;迟发性溶血性输血反应;红细胞输注无效;噬血细胞综合征

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.08.018

[中图分类号] R555 [文献标志码] D

## Delayed hemolytic transfusion reaction in a patient with hemophagocytic syndrome induced by anti-M antibody

**Summary** A 58 years old man was diagnosed with hemophagocytic syndrome. He received blood transfusion for anemia. After transfusion, erythrocyte transfusion was ineffective and bilirubin increased. The direct antibody test (DAT) was more strongly positive than before. The irregular antibody was screened as positive by salt water test tube, and the test result of red blood cell exudate was consistent with that of irregular antibody. It was identified as anti-M antibody by spectrum cell, which could be diagnosed as delayed hemolytic transfusion reaction caused by anti-M antibody.

**Key words** anti-M antibody;delayed hemolytic transfusion reaction;ineffective red blood cell transfusion;hemophagocytic syndrome

### 1 病例介绍

患者,男,58岁,黄疸高热20余天,三系减低,胆红素升高、转氨酶升高,铁蛋白>1500 ng/mL,腹部B超提示肝脾肿大,诊断为噬血细胞综合征。因贫血申请输注红细胞治疗,输血前相容性检测结果见表1,血型B型Rh阳性,不规则抗体筛查(微柱凝胶法)阴性,与随机献血员的红细胞交叉配血(微柱凝胶法)相合。

### 2 试剂与仪器

凝聚胺(BASO,批号:A190702);BIORAD离心机 and 孵育器;KUBOTA KA-2200离心机;上海博逊实业SSW-420-2S水浴箱。IH1000全自动血型仪和配套的筛选细胞(BIORAD批号:I:06280.58,II:06300.58,III:06320.58)。

### 3 结果

#### 3.1 患者输血后血红蛋白变化

6日至7日输注红细胞6U后血红蛋白(Hb)变化不大;9日输注4U后Hb明显上升;10日至11日输注2U后Hb无明显变化;11日输血前检测,经过盐水试管法复检抗体筛查发现盐水抗体,随即筛选盐水试管法配血相合的供者红细胞进行

输注,Hb上升。

#### 3.2 输血前后输血相容性检测结果

输血前患者的血型、抗筛和交叉配血均用全自动血型仪操作,血型正反定型相符,为A型Rh阳性,不规则抗体筛查阴性,交叉配血主侧相合,次侧1+,直接抗人球蛋白试验阳性1+,因此正常发血。单是连续2次输血无效,Hb不升反而降,加做患者输血相容性检测试验,追加盐水方法,发现抗筛阳性,且直抗增强至3+(IgG3+,C3d-),放散液进行不规则抗体筛查检测为阳性。患者血浆和放散液抗体鉴定均为IgM型抗M抗体,抗M抗体效价为2,见表2。

#### 3.3 输血前后相关实验室检测值

患者在住院期间共输注14U ABO同型悬浮红细胞,其中7日、8日、11日输注的8U随机供者红细胞均为M抗原阳性,在这3次输血后直抗强度有增加,间接胆红素及总胆红素都呈上升趋势,说明患者体内有溶血反应,然而并无发热、寒战、胸痛、腰背痛等临床症状。10日,12日输注的4U红细胞M抗原阴性红细胞,Hb升高较显著,并且间接胆红素也有下降的趋势,见表3。

表1 患者输血前后输血相容性检测结果

| 时间  | ABO 血型 | RhD | 不规则抗体 |     | 交叉配血主侧 |     | 直接抗人球蛋白试验 |
|-----|--------|-----|-------|-----|--------|-----|-----------|
|     |        |     | 卡式法   | 盐水法 | 卡式     | 盐水法 |           |
| 输血前 | A      | 阳性  | 阴性    | /   | 阴性     | /   | 1+        |
| 输血后 | A      | 阳性  | 阴性    | 阳性  | 阴性     | 阳性  | 3+        |

<sup>1</sup>首都医科大学附属北京友谊医院(北京,100050)  
通信作者:李小飞,E-mail:lixiaofei@ccmu.edu.cn

表 2 患者血浆和放散液抗体检测结果

|    | Rh-hr |   |   |   |   | Kell           |   |   |   |   | Duffy           |                 | Kidd            |                 | MNS             |                 |                 |                 | 患者 |   |   |   |    |     |
|----|-------|---|---|---|---|----------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----|---|---|---|----|-----|
|    | C     | D | E | c | e | C <sup>w</sup> | f | V | K | k | Kp <sup>a</sup> | Kp <sup>b</sup> | JS <sup>a</sup> | JS <sup>b</sup> | Fy <sup>a</sup> | Fy <sup>b</sup> | Jk <sup>a</sup> | Jk <sup>b</sup> | M  | N | S | s | 血浆 | 放散液 |
| 1  | +     | + | 0 | 0 | + | +              | / | / | 0 | + | 0               | +               | /               | +               | +               | +               | 0               | +               | 0  | + | + | + | 0  | 0   |
| 2  | +     | + | 0 | 0 | + | 0              | / | / | + | W | +               | +               | 0               | +               | 0               | +               | +               | +               | 0  | + | + | + | 0  | 0   |
| 3  | 0     | + | + | + | 0 | 0              | / | / | 0 | + | 0               | +               | /               | +               | +               | 0               | +               | +               | +  | 0 | + | 0 | 2+ | +   |
| 4  | 0     | + | 0 | + | + | 0              | / | / | 0 | + | 0               | +               | /               | +               | 0               | 0               | +               | 0               | 0  | + | + | + | 0  | 0   |
| 5  | +     | 0 | 0 | + | + | 0              | / | / | 0 | + | 0               | +               | /               | +               | 0               | +               | +               | +               | +  | + | 0 | + | +  | +   |
| 6  | 0     | 0 | + | + | + | 0              | / | / | 0 | + | 0               | +               | /               | +               | +               | 0               | +               | 0               | +  | 0 | + | + | 2+ | +   |
| 7  | 0     | 0 | 0 | + | + | 0              | / | / | + | 0 | 0               | +               | /               | +               | +               | 0               | +               | +               | +  | + | 0 | + | +  | +   |
| 8  | 0     | 0 | 0 | + | + | 0              | / | / | 0 | + | 0               | +               | /               | +               | 0               | +               | +               | 0               | +  | 0 | 0 | + | 2+ | +   |
| 9  | 0     | 0 | 0 | + | + | 0              | / | / | + | + | 0               | +               | /               | +               | 0               | +               | +               | 0               | 0  | + | + | 0 | 0  | 0   |
| 10 | 0     | 0 | 0 | + | + | 0              | / | / | 0 | + | 0               | +               | /               | +               | +               | +               | 0               | +               | +  | + | + | + | +  | +   |
| 11 | +     | + | + | 0 | + | 0              | / | / | 0 | + | 0               | +               | /               | +               | +               | +               | +               | 0               | 0  | + | 0 | + | 0  | 0   |
| 12 | W     | + | + | + | 0 | 0              | / | / | 0 | + | 0               | +               | /               | +               | 0               | +               | +               | +               | +  | + | 0 | + | +  | +   |
| 13 | 0     | 0 | 0 | + | + | 0              | / | / | 0 | + | 0               | +               | /               | +               | +               | 0               | 0               | +               | +  | 0 | 0 | 0 | 2+ | +   |
| 14 | 0     | + | + | + | 0 | +              | / | / | 0 | + | 0               | +               | /               | +               | +               | +               | +               | +               | +  | + | 0 | + | +  | +   |
| 15 | 0     | + | + | + | + | 0              | / | / | + | + | 0               | +               | /               | +               | 0               | +               | +               | 0               | +  | + | + | + | +  | +   |
| 16 | 0     | 0 | 0 | + | + | 0              | / | / | 0 | + | 0               | +               | 0               | +               | +               | +               | +               | 0               | +  | 0 | 0 | 0 | 2+ | +   |

表 3 输血后相关实验室检测值

| 检测值                                   | 输血前<br>(6 号) | 第 1 次<br>输血后<br>(7 号) | 第 2 次<br>输血后<br>(8 号) | 无输血<br>(9 号) | 第 3 次<br>输血后<br>(10 号) | 第 4 次<br>输血后<br>(11 号) | 第 5 次<br>输血后<br>(12 号) |
|---------------------------------------|--------------|-----------------------|-----------------------|--------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| DAT                                   | 1+           | 1+                    | 3+                    | 3+           | 3+                     | 3+                     | 3+                     |
| RBC/( $\times 10^{12} \cdot L^{-1}$ ) | 1.3          | 1.42                  | 1.48                  | 1.21         | 1.72                   | 1.68                   | 1.85                   |
| Hct                                   | 14.2         | 14.9                  | 15.6                  | 13.2         | 17.7                   | 17.1                   | 20.2                   |
| Hb/( $g \cdot L^{-1}$ )               | 50           | 49                    | 51                    | 43           | 58                     | 57                     | 71                     |
| APTT/s                                | 56.7         | 55.9                  | 54.6                  | 56.4         | 53.2                   | 51.6                   | 52.3                   |
| INR                                   | 1.97         | 1.81                  | 1.76                  | 1.61         | 1.60                   | 1.59                   | 1.60                   |
| 总胆红素/( $\mu g \cdot L^{-1}$ )         | 132.06       | 163.44                | 206.16                | 206.68       | 185.21                 | 174.68                 | 160.32                 |
| 间胆红素/( $\mu g \cdot L^{-1}$ )         | 65.92        | 79.2                  | 97.54                 | 105.02       | 88.85                  | 88.85                  | 78.64                  |
| AST/( $U \cdot L^{-1}$ )              | 44.7         | 50.7                  | 41.5                  | 29.1         | 25.5                   | 20.8                   | 20.6                   |
| ALT/( $U \cdot L^{-1}$ )              | 14           | 16                    | 17                    | 12           | 12                     | 12                     | 12                     |
| Cr/( $\mu g \cdot L^{-1}$ )           | 38.9         | 40.3                  | 26.0                  | 15.3         | 34.0                   | 37.0                   | 4.0                    |

4 讨论

迟发型溶血性输血反应(delayed hemolytic transfusion reactions, DHTR)常发生在输血结束后 1~28 d。患者输血后体内产生针对红细胞血型抗原的意外抗体;当再次输血时,体内意外抗体可与输入红细胞相互作用,导致红细胞裂解和(或)清除加速。常由 IgG 抗体引起,多为血管外溶血,最常见于 Rh 血型不相容输血。临床常表现为发热、黄疸、血红蛋白尿、血红蛋白水平下降,肾功能衰竭比较罕见。通常通过血清学检测才能发现,特别是直接抗球蛋白检测阳性结果。DHTRs 中最常涉及的抗体是 Rh、Kidd、Duffy 和 Kell 系统等<sup>[1-3]</sup>。抗-M 抗体是人类血液中较常见的抗体,多为自然产生,以 IgM 类为主,最佳反应温度为 4℃,多数抗-

M 在 37℃ 无反应,也有冷 IgM 类和 IgG 类抗-M 抗体,但是比较少见<sup>[4-6]</sup>。

对于该患者,用微柱凝胶法检测不规则抗体筛查阴性,配血时主侧均为阴性,但是患者多次输血其中部分输注无效。对输注红细胞制品 1 d 后复查患者 Hb,与输血前比较,Hb 未升高到预期值 [Hb 升高预期值( $g/L$ ) = 供者 Hb( $g/L$ ) × 输血量(L)/患者体重(kg) × 0.085(L/kg)],并已排除继续失血、水肿、大量补液使血液稀释等情况,且临床未见明显溶血性输血反应体征,即视为红细胞无效输注<sup>[7]</sup>。而本例患者注 4 U 红细胞后 Hb 不升反而降,分析原因首先需要考虑有无溶血。根据生化指标胆红素升高,同时患者 DAT 在输血后有加强、放散液抗体阳性,按照诊断标准考虑 DHTR。但

是本例患者诊断为噬血细胞综合征, B超提示患者肝脾肿大, 脾肿大一方面淤积红细胞, 另一方面导致红细胞破坏, 输血后预期 Hb 提高效果可能不佳<sup>[8]</sup>。此患者第 1 次输血前检查直接抗人球蛋白试验阳性, 红细胞处于被致敏状态, 也会影响红细胞的输注效果。患者住院期间体温较高, 有文献指出输血前 24 h 内患者体温越高, 其输注红细胞后的效果越差, 且患者输血后体温升高也会导致输注效果下降, 其机制可能为身体发热时机体处于基础代谢增高状态, 血循环速度增快, 导致输入红细胞容易被快速消耗, 从而影响输注效果。此患者影响输注效果的因素较多, 在第 1 次输血后输注效果不佳没有引起高度重视, 但是分析患者 Hb 变化规律, 9 日输血后 Hb 升高效果较好从 43 g/L 升至 58 g/L, 11 日再次输血又出现输注无效, Hb 降至 57 g/L。根据这一现象, 追加试验发现直接抗人球蛋白增强, 放散液和室温、4℃ 的不规则抗体筛查阳性, 经抗体鉴定为抗 M 抗体, 随后输注 M 抗原阴性血, 输注效果较好。

随着全自动配血系统的普及, 血型、不规则抗体筛查和交叉配血逐渐自动化, 实现输血信息系统, Lis 和 His 等信息系统自动对接, 可以提高输血的效率, 减少人为差错, 使输血管理达到一个新的高度。但是, 全自动输血前试验存在一定的局限性, 不规则抗体筛查和交叉配血是 37℃ 的试验结果, 在自身抗体和直接抗人球蛋白试验阳性的情况下, 无法排除干扰因素。因此在遇到自身抗体阳性、正反定性不符、直接抗人球蛋白试验阳性等情况时, 应使用试管法复核结果, 用盐水法、凝聚胺法

及微柱凝胶法等多种方法结合, 对不同条件反应的抗体都能覆盖的多种方法学进行输血前试验非常有必要。

#### 参考文献

- [1] Fadeyi EA, Naal T, Green M, et al. Anti-M-Induced Delayed Hemolytic Transfusion Reaction [J]. Lab Med, 2020, 51(4): 426-429.
- [2] Sahin I, Reagan JL, Niroula R, et al. Refractoriness to red blood cell transfusion therapy due to hypersplenism [J]. Transfusion, 2018, 58(11): 2513-2516.
- [3] Fung MK, Eder AF, Spitalnik SL, et al. Technical Manual [M]. 19nd ed. Bethesda, MD: AABB, 2017: 233-235.
- [4] Navkudkar A, Desai P, Thakkar R, et al. Management of transfusion needs in a case of immunizing anti-M antibody in a patient with acute myeloid leukemia [J]. Indian J Pathol Microbiol, 2020, 63(2): 251-254.
- [5] Das R, Dubey A, Agrawal P, et al. Spectrum of anti-M: a report of three unusual cases [J]. Blood Transfus, 2014, 12(1): 99-102.
- [6] 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.
- [7] 汪淑芬, 王晓稼, 吴启旺, 等. 肿瘤患者红细胞输注无效的影响因素分析 [J]. 肿瘤学杂志, 2017, (5): 424-427.
- [8] 曾祥宗, 王旖旎, 王昭. 成人噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 [J]. 内科急危重症杂志, 2015, 21(2): 81-85.

(收稿日期: 2020-11-06)