

红细胞嘧啶 5'-核苷酸酶缺乏致溶血性贫血 1 例报道并文献复习

刘媛^{1△} 刘瑞璇¹ 庄泽钦¹ 曾鹏琳¹ 周佳¹ 钟应彬¹ 杨洪涌² 杨志文²

[摘要] 红细胞嘧啶 5'-核苷酸酶缺乏症(pyrimidine 5'-nucleotide deficiency, P5'ND)是一种罕见的遗传性酶缺陷疾病,目前报道较少。文中病例反复出现溶血性贫血、黄疸、脾脏肿大,经完善红细胞酶学试验最终诊断为 P5'ND。笔者结合相关文献复习认为,对于慢性非球形溶血性贫血患者,需警惕此类红细胞酶缺陷相关疾病,有条件者可尽量完善二代基因测序筛选致病基因,更好地指导临床实践。现特将其诊疗过程初步整理、总结并报道如下,以期罕见病的诊治思路提供一定参考价值。

[关键词] 红细胞嘧啶 5'-核苷酸酶缺乏症;遗传性红细胞酶缺陷;红细胞酶学检查;二代基因测序

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.11.014

[中图分类号] R556.6 **[文献标志码]** D

A case report of hemolytic anemia due to erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency and review of the literature

LIU Yuan¹ LIU Ruixuan¹ ZHUANG Zeqin¹ ZENG Penglin¹ ZHOU Jia¹
ZHONG Yingbin¹ YANG Hongyong² YANG Zhiwen²

(¹The First Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510405, China; ²Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine)

Corresponding author: YANG Hongyong, E-mail: hongyongyang@163.com

Abstract Erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotide deficiency(P5'ND)is a rare hereditary enzyme deficiency disease, which is rarely reported. The case in this paper had recurrent hemolytic anemia, jaundice and splenomegaly, and was finally diagnosed as P5'ND by perfect erythrocyte enzymology test. Combined with relevant literature review, the author believes that for patients with chronic non-spherical hemolytic anemia, it is necessary to be vigilant against such erythrocyte enzyme deficiency-related diseases. If conditions permit, the second-generation gene sequencing can be improved to screen pathogenic genes and better guide clinical practice. The diagnosis and treatment process is preliminarily sorted out, summarized and reported as follows, in order to provide some reference value for the diagnosis and treatment of rare diseases.

Key words erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency; hereditary deficiency of erythrocyte enzyme; erythrocyte enzymatic screening; second-generation gene sequencing

红细胞嘧啶 5'-核苷酸酶缺乏症(pyrimidine 5'-nucleotide deficiency, P5'ND)是一种常染色体隐性遗传并与 RNA 分解代谢有关的酶缺乏症,属核苷酸代谢异常中的酶缺陷疾病之一。临床上最常见的遗传性(先天性)红细胞酶缺陷是 6-磷酸葡萄糖脱氢酶(G6PD)缺乏症、丙酮酸激酶缺乏症,其次有 P5'ND 和葡萄糖磷酸异构酶(glucose phosphate isomerase, GPI)缺乏症等二十余种。国际上 Valentine 等^[1]于 1974 年对该病临床诊断进行了首次报道,目前全世界累计报道仅 100 余例,国内现有临床报道仅 10 余例^[2-7],其中 2 例为首次报道携带 NT5C3A 基因新发突变位点^[7],广东省目前

仅有 1 例女童临床报道^[2],本文所报道病例为广东省成年女性患者,通过总结该例 P5'ND 患者反复溶血性贫血的诊疗经过,强调红细胞酶学检查及目标序列捕获和高通量第二代基因测序对反复溶血性贫血原因不明者的意义及重要性,旨在为同行提供借鉴经验。

1 病例资料

患者,女,38 岁,主因“反复头晕 3 年余”于 2018 年至我院就诊。曾于外院完善血常规、肝肾功等检查后考虑“自身免疫溶血性贫血”,后规律应用环孢素联合泼尼松片治疗多月,黄疸及贫血无明显改善。为求进一步诊疗转至我院,入院时有头晕、心悸、胸闷、乏力等症状,活动后气促明显,小便呈浓茶色,时有腹胀,无明显腹痛,纳差,其他一般情况尚可。体检:神志清,贫血貌,面色萎黄,周身

¹广州中医药大学第一临床医学院(广州,510405)

²广州中医药大学第一附属医院血液科

[△]现单位昆明市中医医院急诊科(昆明,650599)

通信作者:杨洪涌, E-mail: hongyongyang@163.com

皮肤黄染,左侧颌下可触及一肿大淋巴结,大小约 $1\text{ cm} \times 1\text{ cm}$,质软,边界清,活动度可,余浅表淋巴结未触及肿大。双眼巩膜黄染,口唇苍白。咽无充血,扁桃体未见肿大。胸骨无压痛,双肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音,心音有力,律齐,各瓣膜区未闻及杂音。腹软,脾脏肋下可触及肋下 $5 \sim 6\text{ cm}$,肝脏肋缘下未触及。双下肢无水肿,神经系统检查未见异常。既往史、婚育史、个人史、月经史无特殊。家族中无类似病例,否认近亲结婚,否认传染病及传染病接触史。对该患者进行辅助检查结果如下:血红蛋白 65 g/L ,网织红细胞百分比 15.14% ,血小板未见异常;生化:总胆红素 $65.1\text{ }\mu\text{mol/L}$ 、间接胆红素 $56.2\text{ }\mu\text{mol/L}$ 、血清肌酐 $77\text{ }\mu\text{mol/L}$ 、血清尿酸 $542\text{ }\mu\text{mol/L}$,余未见异常;肝胆胰脾彩超示:巨脾(明显增大,下界超过脐水平,直达盆腔),肝胆胰未见异常;外周血细胞形态可见部分球形红细胞,见少量嗜碱性点彩红细胞(约占 0.2%),白细胞、血小板大致正常;骨髓涂片细胞学示:红系增生活跃,有核红细胞占 37.5% ,幼红细胞大小不等,成熟红细胞大小不均,见嗜多色性、嗜碱性点彩红细胞(图 1、2);骨髓活检病理学示:骨髓可见灶性出血,难以估算出血面积,部分细胞变形,红系增生明显,以中晚幼红细胞为主,粒系稍增生,巨核细胞数量尚可,请根据镜检所见结合临床考虑;蔗糖溶血试验弱阳性;冷凝集素试验 $<1:4$;尿含铁血黄素定性试验阴性;未检出阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)克隆;P5'N 2.01 mU/g (参考值 $2.60 \sim 3.52\text{ mU/g}$),血浆游离血红蛋白 1444.4 mg/L 、血浆结合珠蛋白 $<0.125\text{ g/L}$,红细胞丙酮酸激酶、G6PD 活性正常,红细胞渗透脆性试验、酸溶血试验、直接/间接 Coombs 试验、磷酸果糖激酶活性、酸化甘油试验、EMA 试验、热不稳定试验、血红蛋白电泳、异丙醇试验、变性珠蛋白小体试验、高铁血红蛋白还原试验均阴性^[8]。最终诊断为:遗传性 P5'ND。予以抗感染、激素冲击、改善贫血、碱化尿液联合护胃等治疗,复查血红蛋白的水平稳定在 70 g/L 后好转出院。2021 年 12 月患者自觉上腹部不适后自行停药激素,黄疸、贫血进一步加剧遂返我院,经与患者本人及家属沟通病情后,建议完善二代基因测序,患者出于经济原因暂拒绝检查。考虑患者反复慢性溶血、贫血,激素无效,建议必要时可行脾脏切除手术,患者表示暂不考虑,要求仅保守治疗。遂予口服小剂量激素、碱化尿液、护肝解毒及护胃等对症支持治疗,同时充分发挥中医药优势,四诊合参,辨证论治,施以中药汤剂茵陈四苓散合当归补血汤加味,联合口服清毒片、补正片、瘀毒清^[9-11]等院内中药制剂以改善患者黄疸、乏力等症状,治疗 1 周后患者黄疸较入院时明显消退,复查指标较前好转后出院。嘱其院外规律小剂量激

素维持,经随访,患者血红蛋白水平维持在 $60 \sim 75\text{ g/L}$,胆红素水平相对稳定。

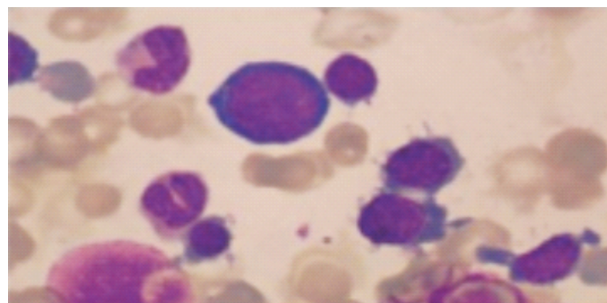


图 1 首次骨髓涂片(见可疑嗜多色性红细胞)

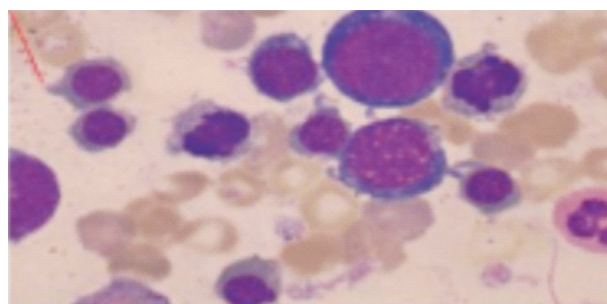


图 2 复查骨髓涂片(见嗜碱点彩红细胞)

2 讨论

遗传性 P5'ND 是一种罕见的红细胞酶缺陷相关的溶血性贫血,可分为先天性(遗传性)和后天性。结合该病例特点,主要讨论遗传性 P5'ND,其临床表现为轻中度溶血性贫血、黄疸、脾大及外周血嗜碱性点彩红细胞^[12]。Zanella 等^[13]曾报道过来自 54 个家庭的 64 例遗传性 P5'ND 患者,其中 7 例存在不同程度发育迟缓和认知障碍,但智力异常与 P5'ND 之间关系并不明确。追问家族史,患者诉其小女发育相对迟缓、身形较同龄人矮小,但未重视及进一步检查。

红细胞内没有线粒体氧化途径,其能量来源主要通过糖酵解,而糖酵解则依赖红细胞内 20 余种酶协同或分别参与完成。嘧啶-5'-核苷酸酶属于其中一种,其通过清除红细胞成熟过程中的 RNA 及 DNA 的降解产物,维持细胞内核糖体、RNA 和游离核苷酸代谢的平衡。当其缺乏时,嘧啶核苷酸脱磷酸化反应降低,红细胞内嘧啶核苷酸积聚、代谢紊乱,导致红细胞能量障碍和网织红细胞内 RNA 清除不良,则可在外周血中出现嗜碱性点彩红细胞^[14]。

该病罕见,其流行病学尚未清楚,确切的发病率不详,诊断常常被延误,有文献报道过该病的中位诊断年龄为 15 岁(3 月龄~64 岁),男女发病率大致均等^[13]。但由于该病临床表现并不特异,非

常容易与其他溶血性疾病相混淆,尤其对于无法开展红细胞酶学检查的单位而言,本病的诊断尤为困难,故笔者认为人群中尚且存在大量未诊断病例。文中所报道的病例也曾存在误诊的问题,经完善红细胞酶学筛查后才得以明确诊断。广州中山大学杜传书^[15]通过对 91 例原因不明的溶血性贫血患者开展红细胞酶学检查,发现了引起溶血性贫血最常见的是 G6PD 缺乏症,并于 1990 年报道了广州首例 1 岁零 2 个月的 P5'ND 合并地中海贫血患儿^[16-17],并对其进行鉴定,发现是 1 例新的 P5'N 变异型,后于 1991 年对其命名并成功报道了国际首例 P5'N 广州型溶血患儿^[16]。此后,再无最新临床诊断报道,现报道病例为广州成年女性患者,诊断已明确,随访得知目前病情控制尚可。目前国内仅有 2 例报道遗传性 P5'ND 携带 NT5C3A 基因新发突变位点^[7],其推测 NT5C3A 基因部分功能丧失或突变导致 P5'N-1 酶的活性被破坏,从而出现红细胞内嘧啶核苷酸堆积^[18],发生溶血。遗憾的是,患者出于经济条件受限,未能完善个人及家系基因学二代测序。

本病目前尚无特效治疗手段,除个别重度贫血病例外,常无需输血,大多以支持治疗为主。Zanella 等^[13]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,尤其对于重度贫血、输血依赖的患者效果更明显。所以对年轻、经济条件允许者,或许可考虑脾切除手术,但该手术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,要定期检测铁蓄积的情况,以便及时进行铁螯合剂治疗^[6]。

另有国外 Ichiba 等^[19]通过对在铅管厂、铅板厂和聚氯乙烯工厂的 77 例铅工采集了静脉血及尿液,通过高效液相色谱法测定红细胞内 P5'N 的活性,发现铅能强烈抑制 P5'N 的活性,国内吕玲等^[20-21]反向利用红细胞 P5'N 的活性对职业性铅中毒进行筛选。故对 P5'ND 患者应当积极宣教,尽量避免接触铅、汞等微量元素,若有不明原因溶血性贫血患者,应当追问其个人史,排除铅中毒相关所致溶血性贫血。

综上所述,罹患红细胞 P5'ND 是引发慢性非球形红细胞溶血性贫血的原因之一,其临床表现和血液学特征显著但不特异,临床诊断主要取决于红细胞内高浓度的嘧啶核苷酸及 P5'N 活性下降^[10]。该患者系广州临床诊断成年女性报道,回顾患者病史可知,在临床实践中应该提高对遗传性非球形红细胞溶血性贫血的认识,骨髓穿刺为早期适应证,若反复贫血、脾大、黄疸,经激素、免疫抑制剂等改善不佳者、临床诊疗困难者,应高度怀疑是否患有红细胞酶病,并及时完善红细胞酶学检测。若条件

允许者,尽量完善患者本人及家系基因学二代测序,若能检测出 NT5C3A 基因纯合子突变或复杂杂合突变,将有助于精准诊断^[22-24],减少不必要的漏诊及误诊,一旦诊断明确,应当尽量避免接触铅、汞等微量元素,治疗上可中西医并用,为患者制定更优的诊疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Valentine WN, Fink K, Paglia DE, et al. Hereditary hemolytic Anemia with human erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency [J]. J Clin Invest, 1974, 54(4): 866-879.
- [2] 杜传书, 谢江新, 王菁, 等. 遗传性红细胞嘧啶 5'-核苷酸酶缺乏症(一例报告)[J]. 遗传与疾病, 1990, 11(11): 567-569.
- [3] 马则敏, 赵玉环, 吴昆凤, 等. 红细胞嘧啶 5'-核苷酸酶缺乏性溶血性贫血(一例报告)[J]. 中华血液学杂志, 1990, 11(11): 570-572.
- [4] 杨舟, 孙秀娟, 白洁, 等. 丙酮酸激酶缺乏并嘧啶 5'核苷酸酶减低症一例[J]. 中华血液学杂志, 2009, 30(8): 573.
- [5] 赵玉平, 张凤奎, 竺晓凡, 等. 红细胞嘧啶 5'-核苷酸酶缺乏症 4 例及文献复习[J]. 临床血液学杂志, 2008, 21(4): 359-361.
- [6] 李大鹏, 姜波, 赵玉平, 等. 红细胞嘧啶 5'-核苷酸酶缺乏症 9 例并文献复习[J]. 临床血液学杂志, 2012(6): 712-714.
- [7] 李园, 赵馨, 胡向荣, 等. 遗传性嘧啶 5'核苷酸酶缺乏症 NT5C3A 基因新发变异位点二例报告并文献复习[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(8): 680-682.
- [8] 韩悦, 戚嘉乾. 血栓性血小板减少性紫癜诊治进展[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(1): 5-8.
- [9] 杨洪涌, 陈志雄, 丘和明, 等. 清毒饮(片)和养正片联合化疗治疗急性白血病的临床研究[J]. 新中医, 2009, 41(3): 28-30.
- [10] 胡莉文, 刘安平, 黄礼明, 等. 清毒扶正中药联合细胞因子对树突细胞诱导作用的实验研究[J]. 新中医, 2010, 42(6): 106-109.
- [11] 刘基铎, 何惠, 古学奎, 等. 瘀毒清治疗真性红细胞增多症疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(1): 3-5, 8.
- [12] Marinaki AM, Escuredo E, Duley JA, et al. Genetic basis of hemolytic anemia caused by pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency [J]. Blood, 2001, 97(11): 3327-3332.
- [13] Zanella A, Bianchi PL, Fermo E, et al. Hereditary pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency: from genetics to clinical manifestations[J]. Br J Haematol, 2006, 133(2): 113-123.
- [14] Beutler E. Red cell metabolism: a manual of bio-chemical methods[M]. New York: Grune Stratton Inc, 1984: 78-93.
- [15] 杜传书. 红细胞遗传性酶缺陷所致溶血性贫血的研究

- [J]. 中山医科大学学报, 1992, (2): 79.
- [16] 谢江新, 杜传书, 王菁, 等. 遗传性红细胞嘧啶 5'核苷酸酶变异型——P5'N 广州型的鉴定[J]. 遗传与疾病, 1991, 8(3): 129-132, 190.
- [17] 何政贤, 王清文, 邹小兵, 等. 遗传性非球形细胞溶血性贫血与临床研究(附 4 例报告)[J]. 中国优生与遗传杂志, 1994, (2): 6-10.
- [18] Laurent R, Chiarelli. Molecular basis of pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency caused by 3 newly identified missense mutations(c. 187T>C, c. 469G>C and c. 740T>C) and a tabulation of known mutations[J]. Blood Cells Mol Dis, 2008, 40(3): 295-301.
- [19] Ichiba M, Tomokuni K. Response of erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase(P5N) activity in workers exposed to lead[J]. Br J Ind Med, 1988, 45 (10): 718-719.
- [20] 吕玲, 林果为, 徐麦玲, 等. 铅接触工人红细胞嘧啶 5'核苷酸酶活力研究[J]. 中国公共卫生, 1999, 15(10): 878.
- [21] 吕玲, 林果为, 王倩, 等. 红细胞嘧啶 5'核苷酸酶筛选职业性铅中毒的价值[J]. 中华医学杂志, 2000, 80(4): 283-286.
- [22] Kim Y, Park J, Kim M. Diagnostic approaches for inherited hemolytic anemia in the genetic era[J]. Blood Res, 2017, 52(2): 84-94.
- [23] 李园. 开创我国先天性红细胞疾病分子诊断新局面[J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(11): 737-741.
- [24] Köker SA, Oymak Y, Bianchi PL, et al. A new homozygous mutation (c. 393-394del TA/c. 393-394del TA) in the NT5C3 gene associated with pyrimidine-5'-nucleotidase deficiency: a case report[J]. J Pediatr Hematol, 2019, 41(8): e484-e486.
- (收稿日期: 2022-06-22)
- (本文编辑: 阮方)

(上接第 830 页)

- [9] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-B-Cell Lymphomas (2023 Version 2) [EB/OL]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf, 2023. 05.
- [10] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤诊疗指南 2023[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 32-33.
- [11] Kalakonda N, Maerevoet M, Cavallo F, et al. Selinexor in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma(SADAL): a single-arm, multinational, multicentre, open-label, phase 2 trial [J]. Lancet Haematol, 2020, 7(7): e511-e522.
- [12] Maerevoet M, Zijlstra JM, Follows G, et al. Survival among patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma treated with single-agent selinexor in the SADAL study[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 111.
- [13] Zijlstra JM, Follows G, Casasnovas RO, et al. The Association between Patient Characteristics and the Efficacy and Safety of Selinexor in Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the SADAL Study[J]. Cancers(Basel), 2022, 14(3): 791.
- [14] Maerevoet M, Casasnovas O, Cartron G, et al. Selinexor in Combination with R-GDP for Patients with Relapsed/Refractory B-Cell Lymphoma: Final Results of 18 Patients Treated at RP2D of selinexor in the Selinda Phase Ib Lysa Study[C]. 2022 ASH abstract # 2948.
- [15] Seymour EK, Khan HY, Li Y, et al. Selinexor in Combination with R-CHOP for Frontline Treatment of Non-Hodgkin Lymphoma: Results of a Phase I Study [J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(12): 3307-3316.
- [16] Kasamon YL, Price LSL, Okusanya OO, et al. FDA Approval Summary: Selinexor for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma[J]. Oncologist, 2021, 26(10): 879-886.
- [17] Bobillo S, Abrisqueta P, Carpio C, et al. Promising activity of selinexor in the treatment of a patient with refractory diffuse large B-cell lymphoma and central nervous system involvement [J]. Haematologica, 2018, 103(2): e92-e93.
- [18] Rosebeck S, Alonge MM, Kandarpa M, et al. Synergistic Myeloma Cell Death via Novel Intracellular Activation of Caspase-10-Dependent Apoptosis by Carfilzomib and Selinexor[J]. Mol Cancer Ther, 2016, 15(1): 60-71.
- [19] Stephens DM, Huang Y, Ruppert AS, et al. Selinexor Combined with Ibrutinib Demonstrates Tolerability and Safety in Advanced B-Cell Malignancies: A Phase I Study [J]. Clin Cancer Res, 2022, 28 (15): 3242-3247.
- [20] Ben-Barouch S, Kuruvilla J. Selinexor(KTP-330)-a selective inhibitor of nuclear export(SINE): anti-tumor activity in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2020, 29(1): 15-21.
- [21] Varma G, Goldstein J, Advani RH. Novel agents in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. Hematol Oncol, 2023, 41(Suppl 1): 92-106.
- (收稿日期: 2023-06-19)
- (本文编辑: 师菲)