

利妥昔单抗治疗造血干细胞移植术后早期并发自身免疫性溶血性贫血 1 例并文献复习

祝宁宁^{1,2} 胡慧瑾² 赵越超² 叶宝东^{1,2▲}

1.浙江中医药大学第一临床医学院,浙江杭州 310053;2.浙江中医药大学附属第一医院血液科,浙江杭州 310006

[摘要] 自身免疫性溶血性贫血(Autoimmune hemolytic anemia, AIHA)是异基因造血干细胞移植术(Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)后一种少见但严重的并发症。移植后早期出现 AIHA 的机制目前尚未阐明,治疗手段有限,往往预后不佳。本文收集并分析了该院收治的 1 例原发病为骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)行 allo-HSCT 后发生 AIHA 的临床特点、诊治方法、治疗选择和转归,并结合文献分析总结其临床特征,以期了解 allo-HSCT 后 AIHA 的发病机制及防治。

[关键词] 异基因造血干细胞移植;贫血;溶血性;自身免疫性;利妥昔单抗

[中图分类号] R556.6 **[文献标识码]** C **[文章编号]** 1673-9701(2021)11-0142-05

Rituximab in the treatment of early complicated autoimmune hemolytic anemia after hematopoietic stem cell transplantation: A case report and literature review

ZHU Ningning^{1,2} HU Huijin² ZHAO Yuechao² YE Baodong^{1,2}

1.The First Clinical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, China

[Abstract] Autoimmune hemolytic anemia(AIHA) is a rare but serious complication after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation(allo-HSCT). The mechanism of early occurrence of AIHA after transplantation has not yet been elucidated, treatment options are limited, and the prognosis is often poor. This article collects and analyzes the clinical characteristics, diagnosis and treatment methods, treatment options, and outcomes of AIHA after allo-HSCT in a case of primary myelodysplastic syndrome (MDS) who were admitted to our hospital. Combined with literature analysis, this article also analyzes and summarizes its clinical characteristics, in order to understand the pathogenesis and prevention of AIHA after allo-HSCT.

[Key words] Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Anemia; Hemolysis; Autoimmunity; Rituximab

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)是一组起源于造血干细胞的异质性髓系克隆性疾病,其特点是髓系细胞发育异常,表现为无效造血、难治性血细胞减少,高风险向急性髓系白血病转化。异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是治疗 MDS 的有效手段,亦是目前惟一可能治愈该疾病的方法^[1]。allo-HSCT 后早期并发自身免疫性溶血性贫血(Autoimmune hemolytic anemia, AIHA)是一种罕见而严重的并发症,并且常对糖皮质激素治疗不敏感,反应率低,死亡率高。本研究报道浙江中医药大学附属第一医院血液科收治的 1 例原发病为骨髓增生异常综合征,单倍体造血干细胞移植术后早期并发 AIHA 的临床表现、辅助

检查及治疗原则等进行讨论以提高临床医生对本病的认识。

1 临床资料

患者,男,56 岁,2019 年 1 月 27 日因“反复发热伴咳嗽咳痰 10 天”就诊于当地医院,查白细胞 $1.9 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $0.45 \times 10^9/L$,血红蛋白 54 g/L,血小板 $92 \times 10^9/L$,骨髓常规见原始细胞比例增高占 10.5%,骨髓活检见骨髓增生活跃伴巨核细胞形态异常,白细胞免疫分型原始区域可见异常细胞群体,占有核细胞的 4%,确诊骨髓增生异常综合征(EB-2)。2019 年 2 月 3 日复查骨髓常规见原始+幼稚细胞 9.5%;染色体核型分析 45, X, -Y[17]/46, XY[3];MDS-FISH 检测提示 Y 缺失。修正诊断为 MDS(EB-2 IPSS1.5 分中危-2/IPSS-R 5.5 分高危)。2019 年 2 月 13 日起行地西他滨

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81774092)

▲通讯作者

联合小剂量阿糖胞苷方案(地西他滨 10 mg qd d7~14, Ara 15 mg q12h d 1~14)治疗,化疗后骨髓抑制,粒缺伴发热,肺部感染,予美罗培南、万古霉素、伏立康唑联合抗感染,辅以吉粒芬刺激造血、成分输血、营养支持等对症治疗。于 2019 年 3 月 13 日复查骨髓常规示原始+幼稚细胞 9%,提示未缓解。患者疾病危险分层为高危,化疗药物不敏感,中华骨髓库无人类白细胞抗原(Human Leukocyte Antigen,HLA)全相合适配供者,遂选择女供父单倍体造血干细胞移植。

患者术前辅检:血型“A”、Rh 阳性;HbsAg(-),HbsAb(+),HbeAb(+),HbcAb(+);EBV-DNA 阴性;CMV-DNA 阴性;铁蛋白 2114.4 ng/mL;心脏超声示左心增大,EF72.4%;心电图正常;腹部 B 超示胆囊萎缩、脾肿大;脑 CT 示两侧大脑半球白质区少量缺血灶,右侧下鼻甲软组织肿大;胸部 CT 示左肺上叶及右肺下叶少许炎性病变,右肺中叶小结节。术前 1 周查体:生命体征平稳,体重 60 kg,神志清醒,呼吸平稳,对答切题。双肺叩诊清音,呼吸音清音,未闻及干湿啰音,心界叩诊向左下扩大,心率 85 次/min,心律齐,心音正常,无杂音。腹部膨隆,无腹部压痛及反跳痛。肝脾肋下未触及,Murphy's 征阴性,肠鸣音正常。四肢暖,肌张力正常,活动正常,无肾区叩痛,双下肢无浮肿,神经系统未见阳性体征。患者年龄小于 60 岁,ECOG 评分 3 分,与女儿 HLA 半相合(表 1),移植相关并发症指数<3,经济条件良好,选择行单倍体造血干细胞移植术。移植前检测患者体内 HLA 抗体阴性,患者体内不存在供者特异性 HLA 抗体。

术前予头孢哌酮针、庆大霉素注射液、诺氟沙星胶囊、伏立康唑片、复方磺胺甲噁唑片经验性预防感染,恩替卡韦预防爆发性乙型肝炎,更昔洛韦预防巨细胞病毒治疗。预处理方案为改良 BUCY 方案(阿糖胞苷 5 g×2 d,白消安 50 mg q6 h×3 d,环磷酰胺 2.4 g×2 d),GVHD 的预防采用兔抗人胸腺细胞球蛋白(ATG)150 mg qd ×2 d+吗替麦考酚酯 500 mg bid+环孢霉素 A+短程甲氨蝶呤。2019 年 5 月 6 日进行供者(血型“O”型,Rh 阳性,供者无妊娠史)骨髓输注,骨髓总量 900 mL,计算后受者接受供者骨髓单个核细胞数约 0.72 ×10⁸/kg,CD34⁺细胞数为 1.904×10⁶/kg;2019 年 5 月 7 日回输供者外周造血干细胞 240 mL,单个核细胞 6.128×10⁸/kg,CD34⁺细胞数为 9.996×10⁶/kg;两日回输单个核细胞数共计 6.848×10⁸/kg,回输 CD34⁺细胞

数共计 11.9×10⁶/kg。

2019 年 5 月 16 日(术后第 9 天)患者无明显诱因下出现明显乏力,胃脘部胀痛不适,查体:巩膜及皮肤黄染,腹部膨隆,上腹部有压痛,无反跳痛,尿色起初呈洗肉水样色后呈浓茶样色。血红蛋白由 71 g/L 进行性下降至 50 g/L,乳酸脱氢酶 289 U/L,直接胆红素 131 μmol/L,间接胆红素 30.3 μmol/L,直接抗球蛋白试验阳性,间接抗球蛋白试验阴性,抗 C3d 阳性;外周血涂片未见破碎红细胞;植入证据检测示供者型占 99.53%,为完全嵌合状态;腹部 CT 提示腹腔内局部脂肪间隙模糊,考虑肠系膜脂膜炎。明确诊断为:1.造血干细胞移植术后自身免疫性溶血性贫血;2.肠系膜脂膜炎。分别于术后第 10、11 天予利妥昔单抗 100 mg,输注前予地塞米松 2.5 mg 预防输注反应,输注过程中予氢化可的松 100 mg 同步维持;术后第 11 天起予地塞米松 20 mg q d;分别于第 11、12 天输注人免疫球蛋白 20 g;并予输注 O 型洗涤红细胞支持治疗。术后第 13 天复查 Coombs 试验转阴,患者病情逐渐缓解,血红蛋白逐步上升至 90 g/L。术后第 41 天患者血红蛋白下降至 74 g/L,复查 Coombs 试验为阴性,直接胆红素及间接胆红素水平正常,CMV-DNA 2.23E+3/ml,植入证据检测示供者型占 99.45%,为完全嵌合状态;患者皮肤颜色正常,无乏力、头晕、巩膜黄染、茶色尿等贫血及溶血表现,考虑为巨细胞病毒激活引起的血红蛋白下降,治疗上予更昔洛韦抗病毒治疗。经抗病毒治疗后 CMV-DNA 转阴,血红蛋白逐渐上升至正常。现为患者术后 1 年余,无皮肤黄染、茶色尿等溶血表现,2020 年 5 月 12 日复查血红蛋白为 100 g/L,胆红素及乳酸脱氢酶水平正常,病情平稳,仍处于随访治疗中(表 2)。

2 文献复习

自身免疫性溶血性贫血是由于机体免疫紊乱,产生自身抗体和(或)补体系统激活,并作用于红细胞膜上,红细胞破坏增多,发生的失代偿获得性溶血性贫血^[2],是异基因造血干细胞移植后罕见而严重的并发症之一。AIHA 可以发生在造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation,HSCT)后的几周到几个月的任何时间点^[3],发生的中位时间为 7 个月^[4],发生率的估计在 1.0%~6.5%间^[5]。HSCT 后发生 AIHA 发病机制尚未完全阐明,随着血清学及免疫学的发展,病因

表 1 供受者 HLA 分型

HLA 位点	HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-DRB1	HLA-DQB1
患者	11:01,24:02	27:04,51:01	12:02,14:02	04:05,15:01	06:02,04:01
供者	11:02,24:02	51:01,51:02	14:02,15:02	11:01,15:01	06:02,03:01

表2 主要检验指标及药物治疗随访

术后时间	抗人球蛋白试验			血红蛋白 (g/L)	美罗华 (mg)	免疫球蛋白 (g)	地塞米松 (mg)	甲基强龙 (mg)	红细胞(U)
	直接	间接	C3d						
D+8				71				60	
D+9				66				60	2
D+10	+	-	+	62	100			60	2
D+11				50	100	20	20		2
D+12				37		20	20		2
D+13	-	-	-	50		20	20		2
D+14				56			20		2
D+15				72			20		
D+16				67			20		
D+20	-	-	-	65			15		2
D+23				76			逐渐减量		
D+27				81					
D+37				90					
D+41	-	-	-	78					
D+55				86					
D+204				93					
D+329				101					
D+369				100					

倾向于不完全免疫重建或免疫失调,风险因素包括低龄患者、非恶性血液病、无关供者、脐带血移植、单倍体移植、慢性移植物抗宿主病、巨细胞病毒激活等^[6]。

单倍体 HSCT 后的患者免疫重建缓慢,CD4 细胞绝对值往往持续低下,同时抑制性 T 细胞因受去除 T 细胞和免疫抑制剂的使用等因素的影响而数量和功能降低,B 细胞因失去 T 细胞的控制而大量分裂增殖且功能亢进,刺激了过度免疫应答,免疫应答被激活后产生大量自身抗体,从而引起各种自身免疫病^[7-9]。造血干细胞移植后 1~3 周内发生 AIHA 的原因可能为旅客淋巴细胞综合征 (Passenger lymphocyte syndrome, PLS), PLS 发生是由于供者的免疫系统在受者体内激活,产生抗体并作用于供者红细胞表面而发生的溶血性贫血。随着造血干细胞的输入,供者的淋巴细胞迅速增殖并产生抗体,受者红细胞通过供体来源的免疫活性淋巴细胞产生的血清凝集素发生溶血, PLS 多继发于 ABO 血型次要不和的 HSCT 术后^[10-11]。

多个中心大样本研究发现,在 1377 例异基因造血干细胞移植病例中,26 例患者发生 AIHA,其中 15 例为单倍体 HSCT,18 例发生慢性 GVHD,多因素分析发现非血缘相关性供者和慢性 GVHD 是仅有的两个危险因素^[12]。赵伟莹等^[13]通过对 105 例儿童 AIHA 患者病因分析也有相同结果。HSCT 后发生 AIHA 常发生在受者血型为 A、供者血型为 O 的移植术后,在单独使用环孢菌素 A 作为 GVHD 预防的患者中发生率更高^[13]。Faraci M 等^[5]在多中心研究结果发现远方为非恶性疾病是 HSCT 后并发 AIHA 的危险因素。

3 讨论

本例患者的原发病为骨髓增生异常综合征,移植类型为单倍体造血干细胞移植,供受者血型为 ABO 次要不合。分析本例有以下临床特点:①原发病为恶性血液病即骨髓增生异常综合征;②同胞供者;③男性受者,女性供者(未婚未育);④HLA 配型半相合;⑤采用清髓性的预处理方案;⑥造血干细胞采用外周血+骨髓来源;⑦预防移植物抗宿主病采用 ATG+环孢素 A+骁悉+短程甲氨蝶呤方案;⑧AIHA 发生于移植后早期(9 d)。单倍体造血干细胞移植以及受供者血型次要不合为危险因素,但经综合评估当前供者为最优选择,无法规避该风险。此外,本例 CMV-DNA 阳性的同时可发生血红蛋白下降,但与 AIHA 的发生并不同步,提示本例中 CMV 感染可能与 AIHA 发病无明显相关性。迄今为止,仍无预测 HSCT 后 AIHA 是否会发生的可靠手段,因此对于 AIHA 病因及发病机制更深入的研究,有利于该并发症的防治,为临床医生针对 HSCT 患者管理上提供更广泛的思路,降低 HSCT 死亡率。

目前,国内外针对 HSCT 后 AIHA 的诊断尚未达成统一标准,参考国内外文献,诊断依据可归纳为以下几条:①AIHA 发生在 HSCT 后;②临床上出现头晕、乏力等贫血临床症状;③出现溶血性贫血的实验室检验指标:总胆红素升高(以非结合胆红素升高为主),乳酸脱氢酶升高,结合珠蛋白降低,血浆游离血红蛋白增高,不能有出血性疾病解释的红细胞计数及血红蛋白水平增高,网织红细胞比例增高等;④直接 Coombs

试验阳性^[14,14-16]。此外,有研究表明,溶血性贫血的实验室指标早于血清学异体血型抗体的检出,包括血红蛋白和结合珠蛋白的下降、乳酸脱氢酶和非结合胆红素的升高,HSCT 后患者血型抗体的动态监测有助于 AIHA 的早期诊断及治疗。

在 AIHA 的治疗方案上,糖皮质激素仍为一线治疗,对于原发性 AIHA 的治疗反应率为 70%~80%,相比于原发性 AIHA 而言 HSCT 后患者由于预处理及术后免疫抑制剂的使用,糖皮质激素治疗的敏感性下降,因此对于 HSCT 后的 AIHA 患者有效率仅为 10%^[17]。需联合使用利妥昔单抗、阿仑单抗、其他免疫抑制剂(环孢素 A、环磷酰胺、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯等)、血浆置换、成分输血等手段,极少数行脾切除术。考虑到 HSCT 后 AIHA 患者的激素治疗低有效率及高死亡率,尽早采用糖皮质激素联合利妥昔单抗、免疫球蛋白等联合治疗方案。利妥昔单抗是一种针对 CD20 的嵌合型 IgG1 抗体,由鼠抗 CD20 单克隆抗体的可变区 Fab 和人 IgG1 抗体稳定去 Fc 片段构成,通过其 Fab 结构域与 B 淋巴细胞上 CD20 抗原的结合而导致正常和恶性 CD20+淋巴细胞的消耗。利妥昔单抗通过补体依赖的细胞毒性、抗体依赖的细胞毒性以及直接促凋亡作用,不仅能直接诱导 B 淋巴细胞凋亡,还可清除自身抗体,因此被广泛应用于自身免疫性疾病的治疗^[18-19]。近年来研究数据显示对于原发性及继发性 AIHA 均有效,其作为二线治疗的疗效在回顾性研究及验证性研究中均得到证实,其有效率可达 71.42%~83.00%^[20-21]。利妥昔单抗的标准剂量方案为 375 mg/(m²·d)-1*d⁻¹,第 1、8、15、22 天给药,共 4 次;但是标准剂量美罗华使用的不良反应较多,包括输注反应、血清病、变态反应(面部肿胀、皮疹、喉头水肿、气管痉挛)、腹泻、感染等,长期最危险并发症为进行性多灶性脑白质病。近年来低剂量利妥昔方案越来越被推荐,固定剂量为 100 mg,每周一次,共 4 次。多项研究表明低剂量利妥昔单抗的疗效与标准剂量方案相同,并且可以减少感染、进行性脑白质病变等并发症,降低患者经济负担^[22-23]。

本例患者发生 AIHA 为 HSCT 后早期,免疫抑制剂未减停,综合考虑后,我们采用利妥昔单抗联合糖皮质激素、免疫球蛋白治疗,患者 Coombs 试验转阴,血象恢复。现为术后 1 年余,患者一般情况良好,血红蛋白维持在 100 g/L 以上,仍处于随访治疗中。根据这例患者的诊治经过结合相关文献,我们建议,对于 HSCT 后早期并发 AIHA 的患者应考虑利妥昔单抗单

独治疗或与其他免疫抑制剂及皮质激素联合治疗。期待随着 HSCT 后 AIHA 的发病机制更深入的探索,能够不断降低该病发病率,同时临床研究仍需继续,相信终将会最适宜最统一的治疗方案。

[参考文献]

- [1] 中华医学会血液学分会.骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019 年版)[J].中华血液学杂志,2019,40(2):89-97.
- [2] Anita,Hill,Quentin,et al.Autoimmune hemolytic anemia[J].Hematology.American Society of Hematology[J].Education Program,2018,42(1):67-68.
- [3] Holbro A,Passweg JR .Management of hemolytic anemia following allogeneic stem cell transplantation[J].Hematology Am Soc Hematol Educ Program,2015,2015(1):378-384.
- [4] 王超,薛胜利,李正,等.异基因造血干细胞移植后自身免疫性溶血性贫血一例并文献复习[J].白血病·淋巴瘤,2018,27(4):228-233,237.
- [5] Faraci M,Zecca M,Pillon M,et al.Autoimmune Hematological Diseases after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children: An Italian Multicenter Experience[J].Biology of Blood and Marrow Transplantation,2014,20(2):272-278.
- [6] Miano,Maurizio.How I manage Evans Syndrome and AIHA cases in children[J].British Journal of Haematology,2016,172(4):524-534.
- [7] Gajewski JL,Petz LD,Calhoun L,et al.Hemolysis of transfused group O red blood cells in minor ABO-incompatible unrelated-donor bone marrow transplants in patients receiving cyclosporine without posttransplant methotrexate[J].Blood,1992,79(11):3076.
- [8] Bolan CD,Childs RW,Procter JL,et al.Massive immune haemolysis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with minor ABO incompatibility[J].Br J Haematol,2015,112(3):787-795.
- [9] 邓莉萍,李忠俊.异基因造血干细胞移植术后中位时间并发自身免疫性溶血性贫血(附病例分析 1 例)[J].中国输血杂志,2011,24(10):862-864.
- [10] Holbro A,Passweg JR.Management of hemolytic anemia following allogeneic stem cell transplantation[J].Hematology Am Soc Hematol Educ Program,2015,2015(1):378-384.

- [11] 龚悦,陈静.异基因造血干细胞移植后并发自身免疫性溶血性贫血的治疗进展[J].中华细胞与干细胞杂志:电子版,2019,9(6):358-362.
- [12] Lv W,Qu H,Wu M,et al.Autoimmune hemolytic anemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults:A southern China multicenter experience [J]. Cancer Medicine,2019,8(15):8.
- [13] 赵伟莹,徐酉华.105 例儿童自身免疫性溶血性贫血的病因分析[J].重庆医学,2015(7):931-933.
- [14] González-Vicent M1,Sanz J2,Fuster JL,et al.Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT):A retrospective analysis and a proposal of treatment on behalf of the Grupo Español De Trasplante de Medula Osea en Niños (GETMON) and the Grupo Español de Trasplante Hematopoyetico (GETH)[J].Transfusion Medicine Reviews, 2018,32:179-185.
- [15] Wang M,Wang W,Abeywardane A,et al.Autoimmune Hemolytic Anemia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation:Analysis of 533 Adult Patients Who Underwent Transplantation at King's College Hospital[J]. Biology of Blood and Marrow Transplantation,2015,21(1):60-66.
- [16] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组.自身免疫性溶血性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017 年版)[J].中华血液学杂志,2017,38(4):265-267.
- [17] Chan YLT,Garbett IK,Lim W,et al.Evidence-based focused review of the treatment of idiopathic warm immune hemolytic anemia in adults[J].Blood,2011,118(15):4036-4040.
- [18] Michel M.Warm autoimmune hemolytic anemia:Advances in pathophysiology and treatment[J].La Presse Médicale, 2014,43(4):e97-e104.
- [19] 王莉,徐卫,李建勇,等.抗 CD20 单克隆抗体治疗难治性自身免疫性溶血性贫血[J].中国实验血液学杂志, 2007,15(2):425-428.
- [20] Reynaud Q,Durieu I,Dutertre M,et al.Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia:A meta-analysis of 21 studies[J].Autoimmunity Reviews,2015,14(4):304-313.
- [21] Chao SH,Chang YL,Yen JC,et al.Efficacy and safety of rituximab in autoimmune and microangiopathic hemolytic anemia:a systematic review and meta-analysis[J].Experimental Hematology Oncology,2020,15(9):6.
- [22] Visentini M1,Tinelli C2,Colantuono S,et al.Efficacy of low-dose rituximab for the treatment of mixed cryoglobulinemia vasculitis: Phase II clinical trial and systematic review[J].Autoimmunity Reviews,2015,14(10):889-896.
- [23] Barcellini W,Zaja F,Zaninoni A,et al.Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia:Clinical efficacy and biologic studies [J].Blood, 2012,119(16):3691-3697.

(收稿日期:2020-09-08)