

重型地中海贫血移植后并发自身免疫性溶血性贫血临床分析

章忠明 赖永榕 李桥川 罗琳 刘容容 施玲玲 刘练金

【摘要】 目的 探讨重型地中海贫血(地贫)患者异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后并发自身免疫性溶血性贫血(AIHA)诊断、治疗及转归,以提高地贫患者造血干细胞移植疗效。方法 回顾性分析2007年7月至2017年12月共计291例行allo-HSCT重型地贫患者的临床资料。结果 重型地贫allo-HSCT后AIHA发生率为1.72%(5/291);AIHA中位发生时间为移植后7(5~12)个月,5例移植后AIHA患者直接和间接Coombs试验均阳性,患者主要表现为头晕、乏力、面色苍白、皮肤巩膜黄染、酱油色尿。228例HLA相合同胞供者移植患者有1例(0.43%)移植后发生AIHA,而63例非亲缘供者移植患者有4例(6.36%)移植后发生AIHA。非亲缘供者移植患者AIHA发生率高于HLA相合同胞供者移植患者。1例患者单用泼尼松治疗死亡,4例患者采用甲泼尼龙联合利妥昔单抗治疗有效,目前生存良好,其中2例Coombs试验转阴。结论 该组重型地贫患者allo-HSCT后AIHA发生率为1.72%,Coombs试验有助于诊断移植后AIHA,非亲缘供者移植病例移植后AIHA发生率高于HLA相合同胞供者移植组,利妥昔单抗联合糖皮质激素是治疗重型地贫allo-HSCT后AIHA的有效方法。

【关键词】 造血干细胞移植; 自身免疫性溶血性贫血; 利妥昔单抗; 地中海贫血; 糖皮质激素

Clinical analysis of autoimmune hemolytic anemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major Zhang Zhongming, Lai Yongrong, Li Qiaochuan, Luo Lin, Liu Rongrong, Shi Lingling, Liu Lianjin. Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

Corresponding author: Liu Lianjin, Email: 13481093645@163.com

【Abstract】 Objective To explore the diagnosis, treatment and prognosis of autoimmune hemolytic anemia (AIHA) after allo-HSCT in patients with thalassemia major (TM). **Methods** A retrospective analysis of AIHA status after allo-HSCT in 291 TM patients from July 2007 to December 2017 was conducted. **Results** Five of the 291 TM patients (1.72%) were diagnosed with post-transplant AIHA. The median time of AIHA was 7 (5-12) months after HSCT. All post-transplant AIHA patients were positive in direct and indirect Coombs test, the main clinical manifestations were dizziness, fatigue, pale complexion, skin and sclera yellow, and soy sauce urine. The incidence of AIHA was higher after unrelated donor transplantation (6.36%, 4/63) compared with that of sibling donor transplantation (0.43%, 1/228). One patient who received only prednisone was dead. Four patients who received rituximab combined with prednisolone were alive, Coombs test in two of them were negative. **Conclusions** AIHA after allo-HSCT developed in 1.72% patients with TM. Monitoring of Coombs test was important for diagnosis of post-transplant AIHA. The incidence of post-transplant AIHA was higher in unrelated donors compared with that of sibling donors transplantation. Treatment of rituximab combined glucocorticoid was effective strategy for post-transplant AIHA.

【Key words】 Hematopoietic stem cell transplantation; Autoimmune hemolytic anemia; Rituximab; Thalassemia; Glucocorticoid

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是目前治愈重型地中海贫血(地贫)唯一有效的方法^[1-2]。自身免疫性溶血性贫血(AIHA)是allo-HSCT的一种少见并发症^[3]。移植后AIHA的发生与慢性移植物抗宿主病(GVHD)、移植物去除T细胞、非亲缘供者移植、单倍型移植及基础疾病为非恶性血液病有关,移植后免疫失调或免疫重建不完全导致了针对自身红细胞的自身抗体^[4-5],临床上表现为头晕、乏力等贫血症状,直接Coombs试验阳性是诊断移植后AIHA的主要依据,糖皮质激素、丙种球蛋白和利妥昔单抗是其主要治疗手段^[6-7]。对于移植后难治性AIHA使用硼替佐米治疗可能有效^[8]。目前重型地贫allo-HSCT后发生AIHA未见相关报道,本研究我们回顾性分析我院重型地贫allo-HSCT后并发AIHA的病例资料,总结重型地贫移植后AIHA的临床特点、诊断及治疗经过,现报道如下。

病例与方法

1. 病例:回顾性分析2007年7月至2017年12月在我科行allo-HSCT的291例重型β地贫患者资料,其中男187例,女104例,中位年龄5(1.5~19)岁。所有患者地贫基因均为纯合子或者双重杂合子基因型。HLA相合同胞供者移植228例,非亲缘供者移植63例。

2. 预处理方案:所有患者均采用我科常用重型地贫预处理方案:白消安($4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 4\text{ d}$)+环磷酰胺($50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 4\text{ d}$)+氟达拉滨($50\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 3\text{ d}$)+抗人胸腺细胞球蛋白($2.0\sim 2.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 4\text{ d}$)。

3. GVHD预防方案:HLA相合同胞供者移植采用环孢素A+吗替麦考酚酯+甲氨蝶呤的三联GVHD预防方案(环孢素A $3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,维持24 h静脉滴注,从-1 d开始,到胃肠道功能恢复时改为

口服,根据环孢素A血药浓度调整剂量,维持谷浓度 $150\sim 250\text{ }\mu\text{g/L}$;吗替麦考酚酯 $0.25\sim 0.50\text{ g/d}$ 用至+30 d;甲氨蝶呤 $15\text{ mg/m}^2+1\text{ d}$, 10 mg/m^2+3 、+6、+11 d)。非亲缘供者移植采用环孢素A/他克莫司+吗替麦考酚酯+甲氨蝶呤+抗人胸腺细胞球蛋白预防GVHD(环孢素A $3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 或他克莫司 $0.03\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,维持24 h静脉滴注,从-1 d开始,到胃肠道功能恢复时改为口服,根据血药浓度调整环孢素A或他克莫司剂量,维持环孢素A谷浓度 $150\sim 250\text{ }\mu\text{g/L}$ 或他克莫司谷浓度 $5\sim 15\text{ }\mu\text{g/L}$;吗替麦考酚酯 0.25 g 每日2次用至+90 d;甲氨蝶呤 $15\text{ mg/m}^2+1\text{ d}$, 10 mg/m^2+3 、+6、+11 d),部分非亲缘供者移植患者联合CD25单抗(输干细胞前2 h和移植后4 d各给予10 mg)。

4. 移植后AIHA诊断标准:(1)AIHA发生于allo-HSCT后;(2)临床上表现为头晕、乏力等贫血症状;(3)出现溶血的生化学指标:胆红素水平升高(以间接胆红素升高为主)、LDH升高、结合珠蛋白降低、血浆游离血红蛋白增高、网织红细胞升高;(4)直接Coombs试验阳性^[3]。

5. 随访:随访时间从患者移植之日开始,随访截至2018年7月31日,中位随访42(7~133)个月。随访资料来源于门诊、住院病历资料及电话随访记录。随访期间死亡病例,依病历记录或电话联系确认。

结果

1. 移植后AIHA发生情况:291例重型β地贫患者中移植后5例发生AIHA,总体发生率为1.72%。

2. 移植后AIHA临床特征:AIHA中位发生时间为移植后7(5~12)个月,主要表现为头晕、乏力、面色苍白、皮肤巩膜黄染、酱油色尿;极重度贫血患者出现头痛和呕吐等症状,具体临床资料见表1。

表1 5例重型β地中海贫血(地贫)患者移植后发生自身免疫性溶血性贫血(AIHA)临床资料

例号	性别	年龄(岁)	移植方式	AIHA 发生时间	发病时HGB (g/L)	MCV (fl)	Ret (%)	TIBL ($\mu\text{mol/L}$)	DIBL ($\mu\text{mol/L}$)	LDH (U/L)	Coombs 试验	
											直接	间接
1	男	3	URD-HSCT	移植后12个月	40.2	127.0	28.4	73.7	66.4	668	+	+
2	男	3	URD-HSCT	移植后6个月	34.2	158.9	5.6	87.5	51.1	1 402	+	+
3	男	7	URD-HSCT	移植后8个月	21.1	125.4	16.8	65.4	45.9	379	+	+
4	男	9	URD-HSCT	移植后5个月	52.2	139.3	11.8	36.5	24.2	304	+	+
5	男	10	MRD-HSCT	移植后7个月	41.1	89.4	11.6	57.3	46.9	381	+	+

注:URD-HSCT:非亲缘供者移植;MRD-HSCT:HLA相合同胞供者移植;MCV:平均红细胞体积;Ret:网织红细胞比值;TIBL:总胆红素;DIBL:直接胆红素

3. 不同供者来源移植后 AIHA 发生情况: 228 例 HLA 相合同胞供者移植患者有 1 例(0.43%)移植后发生 AIHA, 而 63 例非亲缘供者移植患者有 4 例(6.36%)移植后发生 AIHA。非亲缘供者移植患者 AIHA 发生率高于 HLA 相合同胞供者移植患者。

4. 治疗及转归: 所有患者均给予吸氧及输注红细胞等常规治疗; 1 例患者在非亲缘移植术后 1 年出现 AIHA, 给予泼尼松 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 控制溶血及输注红细胞治疗无效, HGB 降至 29.4 g/L , 诱发脑水肿死亡。其余 4 例患者均首先给予甲泼尼龙 $2 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗, 用药 $5 \sim 7 \text{ d}$, 溶血不能控制, 即判断糖皮质激素无效, 4 例患者均加用利妥昔单抗 375 mg/m^2 每周 1 次, 中位治疗 $6(5 \sim 8)$ 次, 一般第 3 次利妥昔单抗治疗后起效, 血红蛋白恢复正常, 脱离输血, 所有使用利妥昔单抗联合糖皮质激素治疗者均生存良好(表 2)。

讨 论

allo-HSCT 是目前治愈重型 β 地贫的唯一有效方法。AIHA 是 allo-HSCT 后一种罕见的并发症, 发生率在 $1\% \sim 6\%$ ^[4,9], 目前其病因及发病机制仍不明确, 一般认为由于 HSCT 后患者中枢或外周免疫耐受, 而产生导致自身反应淋巴细胞发生免疫逃逸, 产生抗自身红细胞自身抗体, 导致溶血^[6]。本研究中重型 β 地贫患者移植后 AIHA 发生率为 1.72% , 与文献报道的移植后 AIHA 发生率一致。

文献报道非亲缘供者移植是发生移植后 AIHA 的高危因素^[4]。不同供者来源移植后 AIHA 发生率有差异, Wang 等^[3]分析了 533 例接受 HSCT 患者移植后 AIHA 发生情况, HLA 相合同胞供者移植组为 1.1% , 而非亲缘供者移植组为 4.8% , 非亲缘供者移植组移植后 AIHA 发生率明显高于 HLA 相合同胞组。本研究结果显示 HLA 相合同胞供者移植后 AIHA 发生率为 0.43% , 而非亲缘供者移植后 AIHA 发生率为 6.36% , 非亲缘供者移植后 AIHA 发生率

高于同胞供者移植患者, 但由于目前总的移植后发生 AIHA 例数较少, 需要扩大样本量来证实。

Coombs 试验是诊断 AIHA 的一个重要条件, 移植后 AIHA 患者亦出现溶血性贫血的表现, Coombs 试验阳性。Wang 等^[3]对 533 例 HSCT 患者进行分析, 279 例患者在移植后行 Coombs 试验检测, 其中 109 例 Coombs 试验阳性, 39 例 Coombs 试验阳性且伴有溶血生化标志阳性, 但仅 19 例(3.6%)有显著溶血表现, 诊断为移植后 AIHA, 而其余 20 例 Coombs 阳性且溶血生化标志阳性患者中, 3 例为异体免疫性溶血反应, 17 例临床上并没有溶血表现。本组所有移植后 AIHA 患者, 无论直接还是间接 Coombs 试验均阳性, 是辅助诊断移植后 AIHA 的一个重要指标。在随访过程中发现即使溶血控制以后, 2 例患者 Coombs 试验转阴性, 2 例患者 Coombs 试验持续阳性, 该 2 例 Coombs 试验不转阴性患者也许与观察时间短有一定关系。

AIHA 的治疗主要是糖皮质激素、脾切除、利妥昔单抗以及其他一些免疫抑制药物(包括硫唑嘌呤、环磷酰胺、环孢素 A、吗替麦考酚酯等药物)^[10]。对于 HSCT 后 AIHA 患者, 也可使用糖皮质激素、利妥昔单抗、环孢素 A、血浆置换等方法进行治疗, 往往糖皮质激素疗效欠佳, 需要使用利妥昔单抗等二线治疗, 对于移植后难治性 AIHA 患者可以考虑使用硼替佐米等进行治疗, 移植后发生 AIHA 并不影响患者总生存^[8,11]。本研究中 5 例重型 β 地贫患者移植后发生 AIHA, 合并 AIHA 时往往起病凶险, 病情急, 呈重度甚至极重度贫血, 需要在短时间内控制溶血。除了 1 例单用激素治疗无效死亡外, 本组其余 4 例患者均先使用激素控制溶血, 在判断激素无效的时候联合利妥昔单抗 375 mg/m^2 每周 1 次, 取得了良好的效果。 β 地贫患者移植后 AIHA 患者往往起病急, 病情重, 为了快速控制溶血, 可采用激素联合利妥昔单抗治疗。

AIHA 是 β 地贫患者 allo-HSCT 后一种罕见的合

表 2 5 例移植后发生自身免疫性溶血性贫血(AIHA)重型 β 地中海贫血(地贫)患者治疗及转归

例号	治疗方案	糖皮质激素疗效	治疗后 HGB(g/L)	HGB 正常天数(d)	治疗后 Coombs 试验	转归
1	泼尼松	无效	3	不适用	+	脑水肿死亡
2	甲泼尼龙, 利妥昔单抗 375 mg/m^2 每周 1 次共 6 次	无效	3	60	+	无病生存
3	甲泼尼龙, 利妥昔单抗 375 mg/m^2 每周 1 次共 6 次	无效	7	96	-	无病生存
4	甲泼尼龙, 利妥昔单抗 375 mg/m^2 每周 1 次共 5 次	有效	9	20	-	无病生存
5	甲泼尼龙, 利妥昔单抗 375 mg/m^2 每周 1 次共 8 次	无效	10	165	+	无病生存

并症,表现为溶血性贫血, Coombs 试验阳性,非亲缘供者移植发生率高于HLA 同胞相合供者移植患者,利妥昔单抗联合糖皮质激素可能是治疗移植后 AIHA 的一种有效治疗方法。

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会血液学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 重型β地中海贫血的诊断和治疗指南[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48 (3): 186- 189. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578- 1310. 2010.03.007.
- [2] Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel[J]. Haematologica, 2014, 99 (5):811-820. DOI: 10.3324/haematol.2013.099747.
- [3] 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]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(1):60-66. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.09.009.
- [4] Faraci M, Zecca M, Pillon M, et al. Autoimmune hematological diseases after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: an Italian multicenter experience [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20 (2):272- 278. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.11.014.
- [5] Lyu W, Fan Z, Huang F, et al. Autoimmune hematological diseases following haploidentical donor hematopoietic stem cell Transplant compared with matched sibling and unrelated donor [J]. Oncotarget, 2017, 8 (16):26505- 26514. DOI: 10.18632/oncotarget.15710.
- [6] Holbro A, Passweg JR. Management of hemolytic anemia following allogeneic stem cell transplantation [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2015, 2015:378- 384. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.378.
- [7] Kako S, Kanda Y, Oshima K, et al. Late onset of autoimmune hemolytic anemia and pure red cell aplasia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using in vivo alemtuzumab [J]. Am J Hematol, 2008, 83 (3):247-249. DOI: 10.1002/ajh.21086.
- [8] Hosoba S, Jaye DL, Cohen C, et al. Successful treatment of severe immune hemolytic anemia after allogeneic stem cell transplantation with bortezomib: report of a case and review of literature [J]. Transfusion, 2015, 55 (2):259-264. DOI: 10.1111/trf.12815.
- [9] Chang TY, Jaing TH, Wen YC, et al. Risk factor analysis of autoimmune hemolytic anemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(46):e5396. DOI: 10.1097/MD.0000000000005396.
- [10] Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias [J]. Haematologica, 2014, 99 (10):1547- 1554. DOI: 10.3324/haematol.2014.114561.
- [11] Simms- Waldrip T, Ikeda A, Goldfinger D, et al. Dramatic response to rituximab in a child with severe cold autoimmune hemolytic anemia arising after allogeneic hematopoietic SCT [J]. Bone Marrow Transplant, 2010, 45 (1):201- 202. DOI: 10.1038/bmt.2009.108.

(收稿日期:2018-08-09)

(本文编辑:刘爽)

更正

1. 本刊2018年第4期《霉酚酸酯预防疗程对单倍体相合造血干细胞移植后急性移植物抗宿主病的影响》一文存在MMF 剂量错误,更正如下:

- ①第286页摘要部分第4行和第6行“MMF 500 mg/d”更正为“MMF 1 000 mg/d”。
- ②第286页英文摘要部分第7行“100 mg/d”更正为“1 000 mg/d”,第9行“500 mg/d”更正为“1 000 mg/d”。
- ③第287页“病例与方法”部分“GVHD 预防方案及分组”段落:第4行和第7行“MMF 500 mg/d”更正为“MMF 1 000 mg/d”。
- ④第290页左栏第12行“且剂量仅为500 mg/d”更正为“且剂量仅为1 000 mg/d”。

2. 本刊2018年第10期《我如何治疗血友病》存在计量单位错误,更正如下:第801页左栏下数第13行“90 mg/kg”更正为“90 μg/kg”。

特此更正,致歉。

本刊编辑部