

·病例报告·

异基因造血干细胞移植后以双侧股骨头坏死为临床表现的慢性移植物抗宿主病一例

申慧 周芳

Chronic graft versus host disease manifested as bilateral necrosis of femoral head in one patient after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation Shen Hui, Zhou Fang

Corresponding author: Zhou Fang, Department of Hematology, The General Hospital of Jinan Military District, Ji'nan 250031, China. Email: zhoufang1@medmail.com.cn

患者,女,23岁。2010年6月起出现头晕、乏力、齿龈出血和黑便,外院血常规示:WBC $2.92 \times 10^9/L$ 、HGB 81 g/L、PLT $70 \times 10^9/L$;外周血涂片:原始细胞占0.15;骨髓象:骨髓细胞增生明显活跃,粒系增生明显活跃,原始粒细胞占0.510,胞质内可见Auer小体;染色体核型正常。诊断为“急性髓系白血病(AML)-M_{2a}”。2010年7月至2011年7月在外院接受含柔红霉素、米托蒽醌、阿糖胞苷等方案化疗,2010年7月行第1个疗程化疗后达完全缓解。患者2011年11月25日于我院行同胞(胞弟)全相合异基因造血干细胞移植(allo-HSCT),预处理方案为BuCy(白消安 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,每6 h 1次,-7~-4 d;环磷酰胺 $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,-4~-3 d)方案。回输单个核细胞数 $5.36 \times 10^8/\text{kg}$,CD34⁺细胞数 $4.61 \times 10^6/\text{kg}$ 。予环孢素A+吗替麦考酚酯+短程甲氨蝶呤预防移植物抗宿主病(GVHD)。+11 d血小板植入,+14 d粒细胞植入。+18 d骨髓象示:骨髓细胞增生明显活跃,原始粒细胞占0.020;性染色体FISH:99%(XY),提示供者细胞完全植入。+25 d外周血性染色体FISH示:96%(XY),遂停环孢素A和吗替麦考酚酯治疗。1周后外周血性染色体FISH示100%(XY)。+38 d患者颜面部、颈部、胸腹部和后背皮肤出现充血及密集红色斑丘疹伴瘙痒,诊断为皮肤型II度急性GVHD(aGVHD),予以甲泼尼龙 16 mg/d 治疗1周后皮疹消退。后患者逐渐出现皮肤色素沉着,并出现口腔黏膜干燥,颊黏膜散在溃疡伴疼痛,双眼结膜充血表现,考虑慢性移植物抗宿主病(cGVHD)累及口腔和眼睛,予环孢素A 100 mg/d 治疗。移植后6个月患者出现发热、咳嗽和憋喘,胸部CT示肺部炎症并纤维化,予以抗感染治疗后效果欠佳,考虑肺部感染合并cGVHD,予甲泼尼龙 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 并抗感染治疗。

移植后12个月患者口腔和眼睛cGVHD表现较前加重,口腔表现为张口困难伴疼痛、黏膜干燥、齿龈萎缩、颊黏膜散在溃疡和白斑,眼睛表现为结膜充血、干燥、无泪伴畏光,予甲泼尼龙 $4\sim 8 \text{ mg/d}$ 治疗症状减轻。移植后24个月患者出现双侧髋关节疼痛,以左侧为著,1个月后患者双侧髋关节疼痛症状未减轻,行盆腔MRI示双侧股骨头缺血坏死。予通络生骨胶囊 2.4 g 每d 3次和阿仑膦酸钠 10 mg/d 等药物保护骨骼。移植后37个月患者不能行走,外院骨盆平片示左侧股骨头坏死呈IV期改变,未予治疗。移植后近40个月患者来我院骨科行左侧人工髋关节置换术,术中见髋臼内、髋臼孟唇及股骨头周缘大量滑膜增生,充血和水肿,呈血管翳样,股骨头塌陷变扁平,股骨头表面软骨剥脱使软骨下骨质外露。送检髋关节增生滑膜病理示滑膜组织增生伴间质淋巴细胞浸润,淋巴滤泡形成,纤维脂肪增生伴玻璃样变性。移植后48个月患者感右侧髋关节疼痛症状加重,跛行,外院骨盆平片示右侧股骨头坏死呈IV期改变,来我院行右侧人工髋关节置换术,术中所见和髋关节增生滑膜活检结果同左侧,送检髋关节增生滑膜免疫组化示CD3、CD4、CD8阳性,CD20、CD79a强阳性,且间质淋巴细胞增生区CD79a阳性细胞数多于CD20阳性细胞数。

讨论:此例患者allo-HSCT后发生广泛型cGVHD,表现为多器官受累,包括皮肤、口腔、眼睛和肺。股骨头坏死在allo-HSCT后不多见,通常认为是应用激素所致,但此例患者股骨头坏死术中所见与激素性股骨头坏死不同,表现为股骨头外形严重改变,髋关节及股骨头滑膜严重增生、充血和水肿,股骨头表面软骨剥脱使软骨下骨质外露。由此考虑患者发生股骨头坏死为GVHD的结果。依据为此例患者髋关节增生滑膜病理检查示滑膜组织增生伴间质淋巴细胞浸润,淋巴滤泡形成,纤维脂肪增生伴玻璃样变性。另外,髋关节增生滑膜病理免疫组化示CD3、CD4、CD8阳性,CD20、CD79a强阳性,且间质淋巴细胞增生区CD79a阳性细胞数多于CD20阳性细胞数。激素引起的股骨头坏死无此病理表现,激素致股骨头坏死增生滑膜病理示无淋巴滤泡形成,表现为慢性炎性细胞浸润,说明此例患者增生滑膜为T细胞和B细胞,且有浆细胞共同参与的结果。allo-HSCT后患者由cGVHD引起的股骨头坏死治疗思路不同于其他原因所致的股骨头坏死,应给与高度重视,在治疗过程中应加强免疫抑制治疗。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.08.018

作者单位:250031 济南军区总医院血液科

通信作者:周芳,Email:zhoufang1@medmail.com.cn

(收稿日期:2016-01-12)

(本文编辑:董文革)