

急性髓系白血病异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒肺炎及肠道急性移植物抗宿主病一例报告并文献复习

张丽娜 李明会 周健 张龔丽 魏旭东 宋永平

Human cytomegalovirus pneumonia and intestinal acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a case report and literatures review Zhang Li'na, Li Minghui, Zhou Jian, Zhang Yanli, Wei Xudong, Song Yongping

Corresponding author: Wei Xudong, Department of Hematology Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China. Email: weixudong63@126.com

患儿,男,11岁。因“发热伴血常规异常半月余”于2016年3月10日就诊。血常规:WBC $48 \times 10^9/L$, HGB 100 g/L, PLT $155 \times 10^9/L$ 。骨髓象:增生明显活跃,原始细胞占0.924。外周血涂片示原始细胞占0.815。流式免疫分型:异常原始细胞占70.1%,表达CD34、CD33、CD13、CD123,弱表达CD15、CD38、CD56、CD7、CD11c。二代测序检测43种AML相关基因均阴性(测序深度1 000 \times),染色体核型:46,XY [3]。诊断:急性髓系白血病(AML) M_3 型。于3月12日起给予IA方案[去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷(Ara-C)]化疗1个疗程,化疗后第7天复查骨髓象:增生减低,原始细胞占0.745。于3月28日起予CHAG方案(Ara-C+阿克拉霉素+高三尖杉酯碱+G-CSF)诱导治疗1个疗程,获得完全缓解(CR)。予中剂量Ara-C巩固化疗3个周期后,行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)。预处理方案:白消安0.8 mg/kg每6 h 1次,-7~-4 d,依托泊苷200 mg $\cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$, -7~-4 d,环磷酰胺60 mg $\cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$, -3,-2 d,抗胸腺细胞免疫球蛋白(法国赛诺菲公司产品)1.5 mg $\cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$, -4~-1 d。予霉酚酸酯联合环孢素A预防GVHD。9月13日回输无关供者HLA 8/10相合外周血干细胞,+13 d粒系重建,+15 d巨核系重建。+27 d骨髓象示偶见原始幼稚单核细胞(占0.004)。供者细胞嵌合率为91.7%。

+30 d巨细胞病毒(CMV)-DNA为 4.01×10^3 拷贝数/ml,给予静脉丙种球蛋白和膦甲酸钠抗病毒治疗,未见好转。+77 d CMV-DNA升至 1.32×10^4 拷贝数/ml。+81 d CT示双肺斑片及条索影,以伏立康唑0.2 g每12 h 1次静脉注射抗真菌治疗,复方磺胺甲恶唑预防卡氏肺孢子虫肺炎。+93 d CMV-DNA为 6.53×10^4 拷贝数/ml,双肺可见弥漫分布的毛玻

璃样密度增高影。+104 d患儿突发高热(39.6 $^{\circ}C$),呼吸困难,血氧饱和度90%~94%,CT示双肺可见弥漫分布的毛玻璃样密度增高影,较前范围增大。予甲泼尼龙500 mg/d冲击治疗3 d,患儿病情持续加重,呼吸窘迫,面罩吸氧8~10 L/min,血氧饱和度80%~90%,体温波动在37.0 $^{\circ}C$ 上下,少量咯血。查体:双肺呼吸音粗,散在湿啰音,心脏各瓣膜听诊区无病理性杂音。血常规:WBC $3.75 \times 10^9/L$, RBC $2.12 \times 10^{12}/L$, HGB 67 g/L, PLT $8 \times 10^9/L$, ANC $3.09 \times 10^9/L$,淋巴细胞绝对计数 $0.37 \times 10^9/L$ 。胸部CT:双肺可见弥漫分布的毛玻璃样密度增高影,较前范围略增大,前纵隔积气(图1)。支气管肺泡灌洗液(BALF)检查:多个独立肺段BALF呈血性,未见明确的细菌、真菌。考虑重症CMV肺炎合并弥漫性肺泡出血(diffuse alveolar hemorrhage, DAH)。予甲泼尼龙起始剂量80 mg每8 h 1次降阶梯应用,重组人凝血因子VIIa静脉注射并局部雾化吸入止血,换用高效价静脉丙种球蛋白10 g隔日1次,共2次,停用除环孢素A以外的抗排斥药物,予美罗培南(0.5 g每8 h 1次)、更昔洛韦(0.25 g每12 h 1次)、膦甲酸钠(1.5 g/d)、卡泊芬净(50 mg/d)、复方磺胺甲恶唑(0.96 mg每8 h 1次)联合治疗14 d。+109 d患者停止咯血,血氧饱和度波动在90%~95%(鼻导管吸氧5~8 L/min),双肺呼吸音粗,未闻及干湿性啰音,心脏各瓣膜听诊区无病理性杂音。血常规:WBC $9.60 \times 10^9/L$, RBC $2.96 \times 10^{12}/L$, HGB 97 g/L, PLT $43 \times 10^9/L$, ANC $8.97 \times 10^9/L$ 。胸部CT提示肺部炎症好转(图2)。甲泼尼龙渐减量并定期复查肺部CT,肺部症状逐渐减轻。+131 d CMV-DNA转阴。

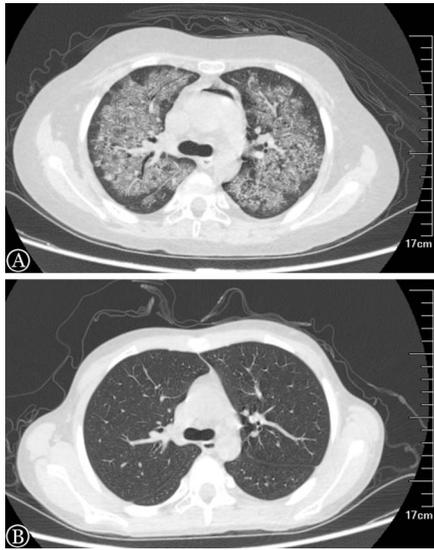
+155 d复查骨髓象:增生活跃,原始幼稚单核细胞占0.032;供者细胞嵌合率为100.0%。继续减量甲泼尼龙。+164 d甲泼尼龙减量至12 mg/d,出现皮疹,伴恶心、纳差,考虑为急性移植物抗宿主病(aGVHD)。+171 d患儿“不洁饮食”后皮疹增多、加重呈广泛红皮病伴水疱,转天患儿腹泻伴尿色加深,尿潜血(+++),大便隐血(+++)。大便初为黄绿色水样便,迅速进展为黑红色血水便伴腹痛,24 h便量最高4 090 ml。诊断为IV度急性GVHD。给予甲泼尼龙联合巴利昔单抗治疗,血便持续存在,24 h便量2 500~3 700 ml。+189 d行肠镜检查,乙状结肠及直肠均可见弥漫充血、水肿,可见大量密集的粉红色增生斑块(图2)。停环孢素A换用他克莫司联合甲泼尼龙并巴利昔单抗治疗,+210 d血便消失,大便呈黄色水样,24 h量约2 000 ml。+224 d患者全身黄染,总胆红素76.7 $\mu mol/L$,直接胆红素48.9 $\mu mol/L$,间接胆红素27.8 $\mu mol/L$;+234 d总胆红素180.6 $\mu mol/L$,直接胆红素124.3 $\mu mol/L$,间接胆红素56.3

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.03.015

作者单位:450008 郑州大学附属肿瘤医院、河南省肿瘤医院、河南省血液病研究所

通信作者:魏旭东,Email:weixudong63@126.com

μmol/L。予环磷酰胺、甲泼尼龙、他克莫司治疗无效,患儿病情持续加重,最终因严重感染并心脏衰竭死亡。



A: 移植后 107 d 双肺可见弥漫性毛玻璃样密度增高影,前纵膈积气;
B: 移植后 109 d 双肺弥漫性磨玻璃影减少

图1 患儿异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒肺炎胸部CT

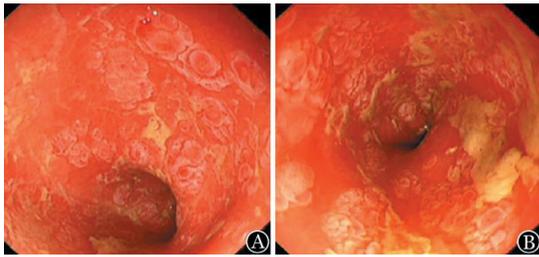


图2 患儿异基因造血干细胞移植后 189 d 肠镜检查示乙状结肠(A)及直肠(B)弥漫充血、水肿伴密集粉红色增生斑块

讨论及文献复习

allo-HSCT后并发症的处理对移植疗效有着至关重要的影响。其中CMV感染是allo-HSCT患者的主要合并症之一。未经治疗者病死率可达90%以上,治疗后病死率仍为40%~70%^[1]。CMV肺炎常见,发生率为15%~20%^[2]。本例患儿于+30 d后CMV血症持续存在,双肺可见斑片及条索影。+104 d开始出现低氧血症、迅速加重的贫血及咯血症状,肺部CT提示双肺弥漫性磨玻璃影,结合BALF检查,考虑CMV肺炎导致肺泡血管通透性增高而导致DAH。allo-HSCT后DAH发生率为3.9%~14%,预后较差^[3],中位发生时间为移植后12~14 d^[4]。本例患儿+30 d出现CMV血症可能与CMV肺炎产生的炎症反应有关。咯血是DAH的重要临床症状^[5],临床上应高度重视。

DAH的治疗根据病因而不同,对免疫相关性疾病患儿,糖皮质激素是DAH急性期首选药物^[6-8]。CMV肺炎的治疗目前多采用更昔洛韦或和膦甲酸钠抗病毒治疗,但疗效均不理想。高效价静脉丙种球蛋白中含有含有高效价抗CMV的IgG抗体,可以特异性与CMV结合,对CMV产生杀伤作用;

另外免疫球蛋白的独特型和独型抗体能形成复杂的免疫网络,所以具有免疫替代和免疫调节的双重治疗作用,经静脉注射后,能迅速提高受者血液中的抗CMV的IgG水平,增强机体的抗感染能力和免疫调节功能^[9]。本例患儿给予更昔洛韦联合膦甲酸钠抗病毒治疗外,加用高效价静脉丙种球蛋白,CMV-DNA转阴。提示高效价静脉丙种球蛋白有助于控制allo-HSCT后CMV感染。

肠道急性GVHD发生率和病死率均较高,是allo-HSCT后较为棘手的问题之一^[10]。根据文献报道,allo-HSCT后肠道GVHD发生的中位时间为+24(+18~+60)d^[11]。本例患儿肠道急性GVHD发生于免疫抑制剂减量过程中(+189 d)。考虑原因为长期甲泼尼龙冲击治疗延缓了肠道急性GVHD的发生。因此,在移植后减量免疫抑制剂时要警惕GVHD的发生。肠道急性GVHD的发生及严重程度与供受者HLA配型是否相合、供者年龄、供受者性别及某些HLA位点存在明显相关性^[12]。

本例患儿于+30 d发生CMV血症,抗CMV治疗未能短期内清除CMV,导致CMV肺炎发生,随后进一步引发DAH。含有高效价CMV中和抗体的静脉丙种球蛋白与抗病毒药物联合应用能更快、更有效地清除CMV。此外,具有GVHD高危因素的同胞不全相合allo-HSCT患者在减停免疫抑制剂过程中应警惕严重GVHD的发生。

参考文献

- [1] 黄晓军,许兰平,任汉云,等. 异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒病及其危险因素分析[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(9): 766-769. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2003.09.018.
- [2] Enright H, Haake R, Weisdorf D, et al. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation. Risk factors and response to therapy [J]. Transplantation, 1993, 55 (6):1339-1346.
- [3] 莫晓冬,黄晓军. 造血干细胞移植后的弥漫性肺泡出血[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(3):216-219. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.03.016.
- [4] Majhail NS, Parks K, Defor TE, et al. Diffuse alveolar hemorrhage and infection-associated alveolar hemorrhage following hematopoietic stem cell transplantation: related and high-risk clinical syndromes[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2006, 12 (10): 1038-1046.
- [5] 王维,张慧,田小银,等. 138例儿童弥漫性肺泡出血临床特点及病因分析[J]. 临床儿科杂志, 2016, 34(9):670-673. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2016.09.008.
- [6] Susarla SC, Fan LL. Diffuse alveolar hemorrhage syndromes in children [J]. Curr Opin Pediatr, 2007, 19 (3):314-320. DOI: 10.1097/MOP.0b013e3280dd8c4a.
- [7] Lichtenberger JP, Digumarthy SR, Abbott GF, et al. Diffuse pulmonary hemorrhage: clues to the diagnosis [J]. Curr Probl Diagn Radiol, 2014, 43 (3): 128-139. DOI: 10.1067/j.cpradiol.2014.01.002.
- [8] Ioachimescu OC, Stoller JK. Diffuse alveolar hemorrhage:

- diagnosing it and finding the cause[J]. Cleve Clin J Med, 2008, 75(4):258, 260, 264-265 passim.
- [9] 刘鸿, 邵宗鸿. 静注免疫球蛋白在血液系统疾病中的应用[J]. 中华血液学杂志, 2000, 21(10):558. DOI: 10.3760/j.issn:0253-2727.2000.10.020.
- [10] 冯茹, 刘代红, 许兰平, 等. 不同供者来源的造血干细胞移植后急性移植物抗宿主病的临床特征研究[J]. 中华血液学杂志, 2010, 31(11): 732-735. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2010.11.004.
- [11] 文钦, 张诚, 陈幸华, 等. 异基因造血干细胞移植后肠道急性移植物抗宿主病24例临床分析[J]. 重庆医学, 2011, 40(30): 3034-3036. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.30.008.
- [12] 燕法红, 王玫, 黄勇, 等. 异基因造血干细胞移植后肠道急性移植物抗宿主病危险因素分析[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(12): 1020-1023. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.12.005.

(收稿日期:2017-08-11)

(本文编辑:刘爽)

·病例报告·

JAK2V617F突变和BCR-ABL融合基因双阳性骨髓增殖性肿瘤二例

王勇 潘金兰 沈娟 张俊 白淑萧 公艳蕾 吴春晓
岑建农 姚利 沈宏杰 解珺丹 陈苏宁 邱宏春

JAK2V617F mutation and BCR-ABL fusion gene positive myeloproliferative neoplasm: two case report

Wang Yong, Pan Jinlan, Shen Juan, Zhang Jun, Bai Shuxiao, Gong Yanlei, Wu Chunxiao, Cen Jiannong, Yao Li, Shen Hongjie, Xie Jundan, Chen Suning, Qiu Hongchun

Corresponding author: Cen Jiannong, Jiangsu Institute of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Thrombosis and Hemostasis Key Laboratory of the Ministry of Health, Soochow University, Suzhou 215006, China. Email: cenjiannong@163.com

例1,男,58岁,2016年4月因乏力就诊。血常规:HGB 196 g/L, WBC $5.4 \times 10^9/L$, PLT $127 \times 10^9/L$ 。骨髓检查示真性红细胞增多症待排。入院进一步检查,染色体核型:46,XY,t(9;22)(q34;q11)[1]/46,XY[19],FISH检测BCR-ABL融合基因阳性率9%。JAK2V617F突变检测显示突变率100%,诊断:Ph⁺慢性髓性白血病伴JAK2V617F突变。给予羟基脲和干扰素治疗。后患者失访。

例2,男,67岁,2008年6月因白细胞、血小板升高就诊,骨髓活检示“骨髓增殖性肿瘤(MPN)-原发性血小板增多症伴骨髓纤维化”,以干扰素或羟基脲单药治疗,白细胞和血小板控制良好。2014年11月复查,血常规示HGB 90 g/L,

WBC $53.2 \times 10^9/L$, PLT $231 \times 10^9/L$,骨髓检查示“MPN-原发性骨髓纤维化(OMS期)”,给予羟基脲和干扰素联合治疗,治疗效果较好。2015年12月复查:血常规:HGB 54 g/L, WBC $367.5 \times 10^9/L$, PLT $51 \times 10^9/L$;骨髓象:急性髓系白血病(M₅可能, M₅待排);染色体核型:46,XY,t(9;22)(q34;q11)[6]/47, idem,+m[3]。诊断:慢性髓性白血病急粒变。给予尼洛替尼口服治疗。2016年4月出现严重三系减少伴重度肺感染,抗感染治疗2个月后死亡。患者初诊及两次复诊JAK2V617F突变阳性率均为80%,第2次复诊FISH检测BCR-ABL融合基因阳性率93%。

讨论:以往研究认为BCR-ABL融合基因与JAK2V617F突变互相排斥,但是近年来不断有报道在同一患者体内发现两者并存。将该类患者可分为三类:①初诊时同时检出BCR-ABL融合基因及JAK2V617F突变;②初诊时仅有BCR-ABL融合基因,JAK2V617F突变发生于酪氨酸激酶抑制剂治疗过程中;③初诊时仅有JAK2V617F突变,BCR-ABL融合基因发生于羟基脲或干扰素治疗过程中。本组病例分别属于第一种和第三种类型。关于JAK2V617F突变和BCR-ABL融合基因的克隆起源,目前尚有争议。例1初诊时JAK2V617F突变和BCR-ABL融合基因,JAK2V617F突变占据绝对优势,提示后者可能继发于前者,但是BCR-ABL阳性细胞作为小克隆单独存在的可能性也不能排除。例2病程中3次JAK2V617F突变检测阳性率均为80%,直到第二次复诊才检出高表达的BCR-ABL融合基因,提示两种异常克隆各自独立、互不干扰。

(收稿日期:2017-09-28)

(本文编辑:徐茂强)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.03.016

作者单位:215006 苏州大学附属第一医院,江苏省血液研究所,卫生部血栓与止血重点实验室(王勇、潘金兰、沈娟、张俊、白淑萧、公艳蕾、吴春晓、岑建农、姚利、沈宏杰、解珺丹、陈苏宁);江苏省昆山市第三人民医院(邱宏春)

通信作者:岑建农,Email:cenjiannong@163.com