

单倍型造血干细胞移植治疗成人原发性噬血细胞综合征 15 例临床研究

王旖旎 王晶石 魏娜 吴林 金志丽 王昭
首都医科大学附属北京友谊医院血液科 100050
通信作者:王昭, Email: wangzhao@ccum.edu.cn

【摘要】 目的 探讨单倍型造血干细胞移植(haplo-HSCT)治疗成人原发性噬血细胞综合征(HLH)的疗效。方法 对2013年1月至2019年10月期间于首都医科大学附属北京友谊医院接受haplo-HSCT的15例成人原发性HLH患者进行回顾性分析。结果 全部15例患者中男10例、女5例,中位年龄21(18~52)岁。家族性噬血细胞综合征2型(FHL-2)8例,FHL-3 4例,Grisicelli综合征2(GS-2)、X连锁淋巴组织增生综合征1型(XLP-1)、XLP-2各1例。确诊HLH至接受haplo-HSCT的中位时间为7(2~46)个月。所有患者移植前均接受HLH-94、HLH-2004或DEP方案诱导化疗,8例获得完全应答(CR),7例获得部分应答(PR)。移植预处理:Bu/Cy方案7例,TBI/Cy方案8例。输注单个核细胞 $12.6(9.2\sim 20.3)\times 10^8/\text{kg}$,CD34⁺细胞 $4.91(2.51\sim 8.37)\times 10^6/\text{kg}$ 。粒细胞植活中位时间为13(10~23)d,血小板植活中位时间为12(9~36)d。原发、继发性植入失败各1例。II~IV度急性移植物抗宿主病(GVHD)发生率为71.4%(10/14),慢性GVHD发生率为30.8%(4/13)。移植后预期5年总生存(OS)率为65.5%(95%CI 34.9%~73.3%),移植相关死亡率为26.7%(4/15)。一线诱导治疗后立即接受移植(8例)、二线诱导治疗难治/复发患者(7例)的移植后预期5年OS率分别为87.5%(95%CI 38.7%~66.3%)、42.9%(95%CI 8.5%~65.2%)($\chi^2=2.387, P=0.122$)。移植前CR(8例)、PR(7例)患者的移植后预期5年OS率分别为85.7%(95%CI 50.4%~89.8%)、42.9%(95%CI 6.4%~53.0%)($\chi^2=3.185, P=0.074$)。结论 haplo-HSCT是成人原发性HLH的有效治疗手段。

【关键词】 原发性噬血细胞综合征; 成人; 造血干细胞移植; 单倍型

基金项目:国家自然科学基金(81871633);北京市自然科学基金(7181003);北京市医院管理局扬帆计划临床技术创新项目(XMLX201823);北京市医院管理局登峰团队人才项目(DFL20180101)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.06.014

Clinical study of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation on 15 cases of adult-onset primary hemophagocytic lymphohistiocytosis

Wang Yini, Wang Jingshi, Wei Na, Wu Lin, Jin Zhili, Wang Zhao

Department of Hematology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding: Wang Zhao, Email: wangzhao@ccum.edu.cn

【Abstract】 Objective This study was designed to evaluate the efficacy of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (haplo-HSCT) for adult-onset primary hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). **Method** A retrospective study was carried out to analyze the clinical data of 15 adult patients with primary HLH who received haplo-HSCT from January 2013 to October 2019 in Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing, China. **Results** Among the 15 patients included in the study, ten were males and five were females, with a median age of 21 years old (18 - 52). Eight of the patients had familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 2 (FHL-2), four had FHL-3, one had Griscelli syndrome type 2 (GS-2), one had X-linked lymphoproliferative disease type 1 (XLP-1), and the other had XLP-2. The median time from HLH diagnosis to transplantation was 7 months (2 - 46 months). Seven patients were treated with Bu/Cy condition regimen prior to transplantation. Meanwhile, the other eight cases were treated with TBI/Cy. The median concentration of mononuclear cell (MNC) infusion was $12.6(9.2 - 20.3)\times 10^8/\text{kg}$ and CD34⁺ cells was $4.91(2.51 - 8.37)\times 10^6/\text{kg}$. The median time of leukocyte engraftment was on day 13 following transplantation (10 - 23 days), and the platelet

engraftment was on day 12(9 - 36). Graft failure (GF) finally occurred in two patients (one primary GF and one secondary GF). The cumulative incidence of acute graft-versus-host-disease (GVHD) grades 2 to 4 was 71.4% (10/14) and chronic GVHD was 30.8% (4/13), respectively. The five-year overall survival (OS) for all 15 cases of primary HLH was 65.5% (95% CI, 34.9% - 73.3%) and the transplant-related mortality (TRM) was 26.7% (4/15). The five-year OS was 87.5% (95% CI, 38.7% - 66.3%) in eight patients who received haplo-HSCT subsequent to initial therapy and 42.9% (95% CI, 8.5% - 65.2%) in patients seven patients who needed salvage therapy prior to haplo-HSCT ($\chi^2 = 2.387, P = 0.122$). The five-year OS was 85.7% (95% CI, 50.4% - 89.8%) in eight patients who achieved complete response before haplo-HSCT and 42.9% (95% CI, 6.4% - 53.0%) in seven patients with partial response ($\chi^2 = 3.185, P = 0.074$). **Conclusion** The results indicated that haplo-HSCT is a promising method for the treatment of primary HLH in adults.

【Key words】 Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis; Adult onset; Hematopoietic stem cell transplantation; Haploidentical

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81871633); Beijing Natural Science Foundation (7181003); Beijing Municipal Administration of Hospital Clinical Medicine Development of Special Funding Support (XMLX201823); Beijing Municipal Administration of Hospitals' Ascent Plan (DFL20180101)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.06.014

噬血细胞综合征(HPS)又称噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(HLH),是由遗传性或获得性免疫功能异常导致T细胞和巨噬细胞过度活化,产生大量炎症因子浸润多脏器组织,从而危及生命的一种过度炎症反应^[1]。HLH的命名和概念首先由儿科医师提出,过去很多诊断和治疗的经验都来自基于儿童群体的研究。但近20年,HLH不再被认为是一种仅限于儿童的疾病,越来越多的成人HLH患者得到诊断和治疗^[2]。成人HLH患者的潜在病因多种多样,以感染、恶性肿瘤和自身炎症/自身免疫紊乱的获得性免疫功能障碍多见,但长期以来被认为仅在婴幼儿期发病、由基因缺陷导致的原发性HLH被证实也可发生于成人^[3-4]。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是目前公认的唯一有望治愈原发性HLH的手段,其疗效在儿童HLH患者中得到了很好的证实^[5],但其在成人HLH中的临床应用,尤其是单倍型造血干细胞移植(haplo-HSCT)对于成人原发性HLH的疗效和安全性仍需更多的实践和数据支持。本研究对近年来在本中心确诊并接受haplo-HSCT的15例成人原发性HLH患者进行回顾性分析,探讨haplo-HSCT治疗成人原发性HLH的疗效。

病例与方法

1. 临床资料:本研究纳入2013年1月至2019年10月期间于首都医科大学附属北京友谊医院接受haplo-HSCT的原发性HLH患者。纳入标准:①符合HLH-2004诊断标准^[6];②进行目前国际公认的

HLH相关缺陷基因(PRF1、UNC13D、STX11、STXPB2、LYST、AP3B1、Rab27A、ITK、CD27、SH2D1A、BIRC4)^[7]检测并鉴定出致病突变的患者;③年龄 ≥ 18 岁。

2. 移植前治疗方案:所有患者确诊后采用HLH-94、HLH-2004或DEP方案进行诱导化疗^[6,8-9]。难治性HLH定义为一线诱导治疗2周仍未达到完全应答(CR)或部分应答(PR);复发性HLH定义为一线诱导治疗有效后复发^[9-10]。所有难治和复发的患者在移植前均接受挽救治疗。所有患者均接受中枢神经系统(CNS)症状、体征、影像学及实验室检查评估,符合CNS受累标准的患者在接受全身化疗的同时给予甲氨蝶呤和地塞米松鞘内注射化疗^[11]。

3. 移植前HLH疾病状态评估:评价指标包括可溶性CD25(sCD25)、铁蛋白、甘油三酯、血红蛋白、白细胞计数、血小板计数、丙氨酸转氨酶(ALT)、CNS状态及病理标本中的噬血现象。CR定义为上述指标均恢复正常范围;PR定义为上述指标中至少2项改善 $\geq 25\%$ ^[11]。总体应答率定义为达到CR和PR状态的患者占患者总数的比例。

4. 预处理方案:预处理采用Bu/Cy或TBI/Cy方案。Bu/Cy方案:依托泊苷总量10 mg/kg, -9 d、-8 d;白消安 $3.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, -7 d ~ -5 d;环磷酰胺(Cy)总量 3.6 g/m^2 , -4 d、-3 d。TBI/Cy方案:全身照射总量9 Gy, -8 d、-7 d;依托泊苷总量10 mg/kg, -6 d、-5 d;Cy总量 3.6 g/m^2 , -4 d、-3 d;兔抗人胸腺细胞球蛋白(ATG)总量7.5 mg/kg, -3 d ~ -1 d。

5. 造血重建判定:中性粒细胞绝对计数(ANC) $> 0.5 \times 10^9/L$ 连续 3 d 为粒细胞植活; PLT $> 20 \times 10^9/L$ 连续 7 d 且脱离血小板输注为血小板植活。

6. 随访:采用查阅门诊/住院病历及电话随访方式。随访截止时间为 2020 年 1 月 31 日。移植后总生存(OS)时间:从造血干细胞回输至随访截止日期或各种原因导致死亡的日期。

7. 统计学处理:采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。所有非正态分布资料采用“中位数(范围)”表示。采用 Kaplan-Meier 曲线进行生存分析, OS 率的组间比较采用 Log-rank 检验。 $P < 0.05$ 定义为差异具有统计学意义。

结 果

1. 基本临床特征:本研究共纳入接受 haplo-HSCT 的成人原发性 HLH 患者 15 例。男 10 例,女 5 例,中位年龄 21(18~52)岁。家族性噬血细胞综合征 2 型(FHL-2) 8 例, FHL-3 4 例, Griscelli 综合征 2(GS-2)、X 连锁淋巴组织增生综合征 1 型(XLP-1)、XLP-2 各 1 例。确诊 HLH 至接受 haplo-HSCT 的中位时间为 7(2~46)个月。

2. 移植前诱导治疗和疾病状态:15 例入组患者中 11 例采用 HLH-94 或 HLH-2004 方案进行一线诱导治疗,总体应答率为 72.7%(CR 5 例, PR 3 例), 3 例判定为难治性 HLH(未达到 PR 疗效); 4 例患者采用 DEP 方案(脂质体多柔比星+依托泊苷+甲泼尼龙)进行一线诱导治疗,总体应答率为 100.0%(CR 3 例, PR 1 例)。3 例难治性 HLH 患者(对 HLH-94 或 HLH-2004 无应答)改用 DEP 方案挽救治疗, 1 例达

CR, 2 例达 PR。对 HLH-94 或 HLH-2004 首次诱导治疗达 CR/PR 的 8 例患者中, 4 例在移植前复发, 其中 2 例采用 HLH-94 方案再次诱导, 1 例获得 CR, 1 例判定为难治; 2 例采用 DEP 方案诱导 1 例 CR, 1 例 PR; 1 例复发后难治的患者改用 DEP 方案挽救治疗后获得 PR。4 例患者存在 CNS 受累, 移植前规律鞘内注射化疗(甲氨蝶呤+地塞米松), 2 例恢复正常, 2 例仍有脑脊液蛋白水平轻度升高。最终, 8 例患者在移植前达到 CR, 7 例达到 PR。患者一般资料和移植前治疗情况见表 1。

3. 移植信息:15 例接受 haplo-HSCT 的患者中, 男性供者 8 例(53.3%), 女性供者 7 例(46.7%)。所有供者均接受 HLH 相关基因测序和细胞毒功能检测(NK 细胞功能、 $\Delta CD107a$ 以及相关蛋白表达), 其中 7 例供者在单等位基因上存在与患者相同的突变位点(单等位基因杂合突变), 但所有供者的细胞毒功能均在正常范围。7 例采用 Bu/Cy 预处理方案, 8 例采用 TBI/Cy 预处理方案。输注单个核细胞 $12.6 (9.2 \sim 20.3) \times 10^8/kg$, $CD34^+$ 细胞 $4.91 (2.51 \sim 8.37) \times 10^6/kg$, 粒细胞植活中位时间为 13(10~23)d, 血小板植活中位时间为 12(9~36)d。移植后 21 d, 13 例患者达到完全供者嵌合状态, 1 例患者判定为混合嵌合状态(嵌合率 93.06%), 1 例在回输造血干细胞后第 12 天死于重症肺炎, 判定为原发性植入失败。混合嵌合状态患者在经过调整免疫抑制剂等治疗后, 最终判定为继发性植入失败。10 例患者发生 II~IV 度急性 GVHD, 占可评估患者(14 例)的 71.4%。13 例存活超过 100 d 的患者中, 4 例(30.8%)发生以皮肤/黏膜受累为主的局限性慢性

表 1 15 例原发性噬血细胞综合征患者基本临床特征和移植前疾病状态

例号	性别	年龄(岁)	突变基因	一线诱导治疗	治疗反应	复发/难治	二线诱导治疗	移植前疾病状态
1	男	27	SH2D1A	HLH-94	CR	复发	HLH-94	CR
2	男	20	PRF1	HLH-94	PR	复发/难治	DEP	PR
3	男	19	PRF1	HLH-94	PR	否	/	PR
4	男	52	UNC13D	DEP	CR	否	/	CR
5	女	35	Rab27a	HLH-94	CR	否	/	CR
6	男	18	UNC13D	HLH-04	CR	否	/	CR
7	女	19	PRF1	HLH-94	NR	难治	DEP	PR
8	男	19	BIRC4	DEP	CR	否	/	CR
9	男	35	UNC13D	DEP	PR	否	/	PR
10	女	18	PRF1	HLH-94	NR	难治	DEP	CR
11	女	21	PRF1	HLH-94	CR	复发	DEP	CR
12	女	18	PRF1	HLH-94	CR	复发	DEP	PR
13	男	22	PRF1	HLH-94	PR	否	/	PR
14	男	32	PRF1	HLH-94	NR	难治	DEP	PR
15	男	24	UNC13D	DEP	CR	否	/	CR

注:CR:完全应答;PR:部分应答;NR:无应答;DEP方案:脂质体多柔比星+依托泊苷+甲泼尼龙

GVHD。患者移植信息详见表2。

4. 生存情况:移植后中位随访20(1~81)个月。至随访截止,15例接受haplo-HSCT的成人原发性HLH患者中死亡5例(33.3%)。移植后预期5年OS率为65.5%(95%CI 34.9%~73.3%)。4例(26.7%)发生移植相关死亡(例9因重症肺炎于移植后第12天死亡,粒细胞和血小板均未植活;例11因巨细胞病毒感染合并真菌感染于移植后156d死亡;例12、14均因急性GVHD合并细菌及真菌感染分别于移植后111d、47d死亡);1例(例7)因继发植入失败后HLH复发于移植后196d死亡。

至随访截止,在供者存在单等位基因杂合突变的7例患者中未发生供者型HLH。一线诱导治疗后立即接受移植(8例)、二线诱导治疗难治/复发患者(7例)的移植后预期5年OS率分别为87.5%(95%CI 38.7%~66.3%)、42.9%(95%CI 8.5%~65.2%)($\chi^2=2.387, P=0.122$)。移植前CR(8例)、PR(7例)患者的移植后预期5年OS率分别为85.7%(95%CI 50.4%~89.8%)、42.9%(95%CI 6.4%~53.0%)($\chi^2=3.185, P=0.074$)。全部15例患者临床转归见表2。

讨 论

原发性HLH是一种常染色体/性染色体隐性遗传病,由基因缺陷引起的自然杀伤(NK)细胞和细胞毒淋巴细胞(CTL)功能减低或缺如,导致过度免疫激活是其发病基础^[12]。大多数存在基因缺陷的原发性HLH患者都在幼年发病,随着遗传学和细胞功能学研究的开展和认识的提高,成人原发性HLH的

诊断在国内外均有报道^[11,13]。allo-HSCT可根除致病基因、重建免疫功能,被认为是能够治愈此类疾病的唯一手段。allo-HSCT用于HLH患者首次报道于1986年^[14],在1994年被纳入HLH的第一个国际诊疗指南^[8],其在儿童HLH治疗中的作用和地位在2004年的诊疗指南中得到了进一步的肯定^[15]。HLH-2004的研究结果表明,纳入研究的168例儿童原发性HLH中,133例接受了allo-HSCT,移植后5年OS率达到70.0%;而未接受allo-HSCT的35例患者,仅2例存活。另一项来自意大利的大样本研究也证实接受allo-HSCT的儿童原发性HLH患者的5年OS率达71%^[16]。由于成人原发性HLH的在国内外整体发病率偏低,allo-HSCT(尤其是haplo-HSCT)在成人原发性HLH中的应用局限于个例或小样本报道^[17-18]。本研究是目前样本量最大的haplo-HSCT治疗成人原发性HLH的临床研究,移植后5年OS率达65.5%,与儿童患者差距并不明显,提示haplo-HSCT同样适用于成人原发性HLH。更加值得一提的是,在国外的儿童患者群体中,多以同胞全相合供者或HLA高度相合的无关供者为主,本组haplo-HSCT患者的TRM(26.7%)和植入失败率(6.7%)与已报道的儿童原发性HLH结果(TRM 16.5%~25%,植入失败率8.5%~13%)相当^[15-16]。

本组病例急性GVHD的发生率为71.4%,高于来自于儿童的数据(35%左右)^[16],这可能与本组病例均为haplo-HSCT有关。以往研究显示,allo-HSCT之前选择有效的一线诱导治疗方案,力争达到CR对于提高OS率有重要意义^[9,15,17]。本组

表2 15例原发性噬血细胞综合征患者的移植情况及转归

例号	预处理方案	粒细胞植活(d)	血小板植活(d)	急性GVHD	慢性GVHD	转归	移植后生存时间(d)
1	TBI/Cy	18	30	I度	局限型	存活	2 473
2	TBI/Cy	10	11	III度	局限型	存活	2 039
3	TBI/Cy	11	12	II度	无	存活	1 851
4	TBI/Cy	12	13	II度	无	存活	1 668
5	Bu/Cy	13	9	I度	无	存活	1 465
6	Bu/Cy	12	11	II度	局限型	存活	1 499
7	Bu/Cy	13	18	无	无	死亡	196
8	Bu/Cy	23	36	III度	无	存活	725
9	TBI/Cy	未植活	未植活	/	/	死亡	12
10	Bu/Cy	13	12	II度	局限型	存活	634
11	Bu/Cy	12	12	II度	无	死亡	156
12	TBI/Cy	13	11	III度	无	死亡	111
13	Bu/Cy	12	18	III度	无	存活	395
14	TBI/Cy	13	13	IV度	/	死亡	47
15	TBI/Cy	13	12	I度	无	存活	131

注:Bu/Cy方案:依托泊苷+白消安+环磷酰胺;TBI/Cy方案:全身照射+依托泊苷+环磷酰胺+兔抗人胸腺细胞球蛋白;/:不适用

病例中,一线诱导治疗后立即接受 allo-HSCT 与接受二次诱导治疗的难治/复发患者、移植前 CR 与 PR 患者移植后预期 5 年 OS 率差异无统计学意义,可能与例数较少有关。DEP 方案、CD52 单抗、芦可替尼以及依帕伐单抗可能有助于改善一线诱导治疗的疗效,进而获得更好的移植预后^[9,19-21]。

需要指出的是,原发性 HLH 患者在选择亲缘供者时,其 HLA 相合的亲缘供者也需接受同一基因筛查,避免从干细胞源上再获取同样的病理性双等位基因突变。因此亲缘供者中优选那些没有 HLH 相关病理性突变的供者,但是目前并没有证据认为亲缘同胞或父母的单等位基因突变会增加 allo-HSCT 后患者发生 HLH 的风险^[22]。本研究中,所有亲缘供者均进行了 HLH 相关基因测序和 NK 细胞功能、 Δ CD107a 以及相关蛋白表达的检测,其中半数为患者来源的供者,携带与患者相同的缺陷基因的杂合子突变,但对其细胞功能进行检测,均在正常范围。研究结果也证实,截止本研究随访终点,未发现来自供者型的 HLH,初步显示此类供者并未增加患者移植后 HLH 复发风险。

本研究结果为 haplo-HSCT 应用于成人原发性 HLH 的治疗提供了可靠的临床依据。在 allo-HSCT 前选择有效的一线诱导治疗,达到更好的缓解程度可能对进一步提高疗效具有积极意义。在供者选择有限的状况下,可以考虑选择细胞功能正常的单等位基因杂合突变的供者。由于目前成人原发性 HLH 的样本量有限,进一步揭示 haplo-HSCT 治疗成人原发性 HLH 的临床应用前景及探讨影响 haplo-HSCT 预后因素需要更大样本的临床对照研究数据。

参考文献

- [1] Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes--an update [J]. *Blood Rev*, 2014, 28 (4): 135-142. DOI: 10.1016/j.blre.2014.03.002.
- [2] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome [J]. *Lancet*, 2014, 383 (9927): 1503-1516. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X.
- [3] Wang Y, Wang Z, Zhang J, et al. Genetic features of late onset primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in adolescence or adulthood [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (9): e107386. DOI: 10.1371/journal.pone.0107386.
- [4] Zhang K, Jordan MB, Marsh RA, et al. Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial HLH [J]. *Blood*, 2011, 118 (22): 5794-5798. DOI: 10.1182/blood-2011-07-370148.
- [5] Nikiforov S. The role of hematopoietic stem cell transplantation in treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2015, 29 (5): 943-959. DOI: 10.1016/j.hoc.2015.06.011.
- [6] Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48 (2): 124-131. DOI: 10.1002/pbc.21039.
- [7] Sepulveda FE, de Saint Basile G. Hemophagocytic syndrome: primary forms and predisposing conditions [J]. *Curr Opin Immunol*, 2017, 49: 20-26. DOI: 10.1016/j.coi.2017.08.004.
- [8] Henter JI, Samuelsson-Horne A, Aricó M, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation [J]. *Blood*, 2002, 100 (7): 2367-2373. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0172.
- [9] Wang Y, Huang W, Hu L, et al. Multicenter study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 2015, 126 (19): 2186-2192. DOI: 10.1182/blood-2015-05-644914.
- [10] Marsh RA, Allen CE, McClain KL, et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60 (1): 101-109. DOI: 10.1002/pbc.24188.
- [11] 噬血细胞综合征中国专家联盟, 中华医学会儿科学分会血液学组. 噬血细胞综合征诊治中国专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98 (2): 91-95.
- [12] Bryceson YT, Pende D, Maul-Pavicic A, et al. A prospective evaluation of degranulation assays in the rapid diagnosis of familial hemophagocytic syndromes [J]. *Blood*, 2012, 119 (12): 2754-2763. DOI: 10.1182/blood-2011-08-374199.
- [13] La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults [J]. *Blood*, 2019, 133 (23): 2465-2477. DOI: 10.1182/blood.2018894618.
- [14] Fischer A, Cerf-Bensussan N, Blanche S, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for erythrophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *J Pediatr*, 1986, 108 (2): 267-270. DOI: 10.1016/s0022-3476(86)81002-2.
- [15] Bergsten E, Horne A, Aricó M, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study [J]. *Blood*, 2017, 130 (25): 2728-2738. DOI: 10.1182/blood-2017-06-788349.
- [16] Messina C, Zecca M, Fagioli F, et al. Outcomes of children with hemophagocytic lymphohistiocytosis given allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Italy [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24 (6): 1223-1231. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.01.022.
- [17] Fu L, Wang J, Wei N, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for adult and adolescent hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single center analysis [J]. *Int J Hematol*, 2016, 104 (5): 628-635. DOI: 10.1007/s12185-016-2062-7.
- [18] Li Z, Wang Y, Wang J, et al. Successful haploidentical stem cell transplantation for three adults with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52 (2): 330-333. DOI: 10.1038/bmt.2016.284.
- [19] Marsh RA, Allen CE, McClain KL, et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60 (1): 101-109. DOI: 10.1002/pbc.24188.

[20] Wang J, Wang Y, Wu L, et al. Ruxolitinib for refractory/relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Haematologica*, 2020, 105(5): e210-e212. DOI: 10.3324/haematol.2019.222471.

[21] Vallurupalli M, Berliner N. Emapalumab for the treatment of relapsed/refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 2019, 134 (21): 1783- 1786. DOI: 10.1182/blood.2019002289.

[22] Ehl S, Astigarraga I, von Bahr Greenwood T, et al. Recommen-

dations for the use of etoposide-based therapy and bone marrow transplantation for the treatment of HLH: Consensus Statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6 (5): 1508- 1517. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.05.031.

(收稿日期:2020-02-20)

(本文编辑:徐茂强)

· 病例报告 ·

急性淋巴细胞白血病缓解六年后再发
慢性粒-单核细胞白血病一例

申清云 黄彬涛 魏亚洲 骈晓琴
 内蒙古医科大学附属医院血液科, 呼和浩特 010059
 通信作者: 黄彬涛, Email: huangbintao1979@sina.com
 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.06.015

A newly diagnosed patient with chronic myelomonocytic leukemia secondary to acute lymphoblastic leukemia remission after six years

Shen Qingyun, Huang Bintao, Wei Yazhou, Pian Xiaoqin
Department of Hematology, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Urumqi 010059
Corresponding author: Huang Bintao, Email: huangbintao1979@sina.com

患者,女,57岁。主因“头痛2个月,加重伴周身疼痛2d”于2012年11月20日入我院风湿科。查体:浅表淋巴结未触及肿大,无胸骨压痛,肝脾肋缘下未触及,心肺未见异常。患者入院完善相关检查后考虑诊断为风湿性多肌痛(Polymyalgia rheumatica, PMR),给予激素治疗。住院期间患者血常规示PLT持续偏低,且呈迅速下降过程,血常规:WBC $7.03 \times 10^9/L$, HGB 141 g/L, PLT $71 \times 10^9/L$, 1周后PLT降至 $11 \times 10^9/L$ 。骨髓象:增生明显活跃,粒系、红系极为减少,淋巴细胞明显增多,原始幼稚淋巴细胞占86%,全片未见巨核细胞,血小板少见。流式免疫分型:骨髓中存在一群占有核细胞48.74%的异常细胞,其免疫表型为cyCD79a、CD38、CD19、CD20阳性,CD22、CD10、HLA-DR部分表达,考虑为异常发育的B细胞。染色体核型分析:46,XX[20]。融合基因筛查[MLL-AFX、MLL-AF1P、MLL-AF4、MLL-AF6、MLL-ENL、TEL-AML1、dupMLL、TLS-ERG、TEL-ABL1、E2A-PBX1、SIL-TAL1、BCR-ABL(p190)、BCR-ABL(p210)、E2A-HLF、HOX11]:阴性。诊断:Ph染色体阴性急性B淋巴细胞白血病(Ph⁻B-ALL)。给予CODP14天(环磷酰胺750 mg/m²第1天,柔红霉素45 mg/m²第1~3天,长春新碱1.5 mg/m²第1、8天,地塞米松10 mg第1~7天,泼尼松30 mg第8~14天)方案化疗2个疗程后复查骨髓象提示完全缓解(CR)。继用Hyper-B(甲氨蝶呤3 g/m²第1天,阿糖胞苷1 g/m²第2、3天)与CODP方案交替巩固化疗,骨髓象持续缓解状态,继续口服药物维持治疗(甲氨蝶呤30 mg/次,每

周2次×4周;6-巯基嘌呤100 mg/d×4周),2015年10月停止化疗。之后患者于我院门诊规律随诊,病情稳定。

患者于2019年5月中旬血常规示WBC显著增高,且分类异常,故再次入院。查体:轻度贫血貌,浅表淋巴结未触及肿大,脾大,左肋缘下3 cm,质韧,无触痛,心肺未见异常。入院血常规:WBC $131.18 \times 10^9/L$, HGB 87 g/L, PLT $9 \times 10^9/L$, 单核细胞计数(MONO#) $24.01 \times 10^9/L$, 单核细胞比例(MONO%)18.3%。骨髓象:增生明显活跃,单核细胞比例增高(原始粒细胞占1%,原始幼稚单核细胞占5.5%,成熟单核细胞占11.5%)。外周血细胞形态检查:外周血原始粒细胞占1%,原始幼稚单核细胞占3%,成熟单核细胞占11%。流式免疫分型:粒细胞在CD16-CD13、CD11b-CD13点图上表现为分化异常,单核细胞比例增高(HLA-DR⁺细胞94.7%, CD11b⁺细胞81.7%, CD13⁺细胞98.7%, CD15⁺细胞25.2%, CD16⁺细胞0, CD56⁺细胞0)。BCR-ABL融合基因检测:阴性。染色体核型分析:46,XX[20]。骨髓增殖性肿瘤常见基因筛查:ASXL1、EVII基因突变阳性。最后诊断:①慢性粒-单核细胞白血病(CMML)-1(ASXL1及EVII突变阳性);②ALL-CR 6年。给予地西他滨(20 mg/m²×5 d)去甲基化治疗后,贫血改善,PLT明显上升(治疗后血常规:WBC $66.28 \times 10^9/L$, HGB 86 g/L, PLT $193 \times 10^9/L$, MONO# $9.45 \times 10^9/L$, MONO% 14.3%)。

(收稿日期:2020-01-14)

(本文编辑:王叶青)