

异基因造血干细胞移植后“气漏综合征”一例报告 并文献复习

王倩 符粤文 刘星辰 艾昊 房佰俊 魏旭东 宋永平

Air-leak syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a case report and literature review Wang Qian, Fu Yuewen, Liu Xingchen, Ai Hao, Fang Baijun, Wei Xudong, Song Yongping

Corresponding author: Fu Yuewen, Department of Hematology, The Anti-Cancer Hospital Affiliated with Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China. Email: zhzhfyw@sina.com

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)患者肺部并发症的发生率为40%~60%,尤其是移植后迟发性非感染性肺部并发症(LONIPC),是影响移植后生存率的主要原因^[1]。气漏综合征(ALS)是allo-HSCT一种少见的并发症,临床表现为纵隔气肿、心包积气、皮下气肿、间质性肺气肿和气胸^[2-7]。现将我院诊治的1例急性髓系白血病(AML)患者allo-HSCT后合并ALS的诊治经过报道如下。

病例资料

患者,男,12岁,体重28 kg。2014年12月血常规:WBC $104.6 \times 10^9/L$,HGB 85 g/L,PLT $28 \times 10^9/L$,骨髓细胞学检查示:原幼单核细胞占0.780;流式免疫分型提示AML,白血病融合基因筛查阴性,AML相关基因突变筛查阴性,染色体核型:46,XY,del(9)(q21q32),add(17)(p13)[10]。诊断:AML-M₅高危组。给予柔红霉素(DNR)(30 mg/d×3 d)+阿糖胞苷(Ara-C)(200 mg/d×7 d)化疗未缓解,给予米托蒽醌(NVT)(总量25 mg,分3 d)+Ara-C(200 mg/d×5 d)+依托泊苷(50 mg/d×5 d)化疗,未缓解,后给予CAG方案[阿柔比星(ACR)10 mg隔日1次,共5次;Ara-C 10 mg每12 h 1次×10 d;G-CSF 150 μg/d×10 d]预激化疗后达完全缓解。随后给予NVT(5 mg/d×3 d)+Ara-C(2 g每12 h 1次×3 d)巩固化疗,化疗结束骨髓象:增生活跃,原幼单核细胞占0.105。给予高三尖杉酯碱(HHT)(2 mg/d×7 d)+ACR(40 mg/d×3 d)+Ara-C(150 mg/d×7 d)化疗后达第2次完全缓解(CR₂),后给予地西他滨(10 mg/d×5 d)+CAG方案(ACR 10 mg隔日1次,共3次;Ara-C 10 mg每12 h 1次×5 d;G-CSF 150 μg/d×5 d)、CHAG方案(ACR 5 mg/d×4 d;HHT 1 mg/d×16 d;

Ara-C 10 mg 每12 h 1次×20 d;G-CSF 150 μg/d)巩固化疗。2015年9月29日行同胞全相合allo-HSCT,供者为胞姐(20岁,供受者血型相合)。预处理为改良Bu/Cy方案。移植抗宿主病(GVHD)预防方案采用CsA+短程甲氨蝶呤。移植后第12天(+12 d)粒系植活,+17 d因恶心、呕吐给予甲泼尼龙12 mg/d口服,+20 d巨核细胞系植活,甲泼尼龙逐渐减停。移植后1个月骨髓完全缓解,采用短串联重复序列-聚合酶链反应(STR-PCR)方法检测供者细胞嵌合率100%,流式细胞术检测微小残留病阴性。+49 d血小板计数由正常降至 $43 \times 10^9/L$,复查骨髓象仍为完全缓解状态,骨髓供者细胞嵌合率95.60%,微小残留病阴性,考虑存在原发病复发倾向,给予停用CsA、加用IL-2 50万U/d皮下注射40 d。复查骨髓象为完全缓解,骨髓供体细胞嵌合率99.45%,此后多次复查骨髓象均为完全缓解,供体细胞嵌合率100%,流式细胞术检测微小残留病阴性。+165 d因发热(体温38.5℃)就诊于当地医院,CT示“左肺炎症”,抗细菌治疗后感染控制。+169 d出现口腔溃疡、面部及双手掌皮肤发红,考虑慢性GVHD,给予泼尼松20 mg/d及吗替麦考酚酯0.5 g/d治疗,10 d后症状减轻,泼尼松缓慢减量至10 mg/d。+219 d(2016年5月16日)患者出现活动后气喘,无胸闷、咳嗽、咳痰、发热等症状,血氧饱和度90%~95%,胸部CT示“双肺散在小结节”。肺功能检查:肺通气呈混合性功能降低,通气储备量23%,肺小气道、最大通气量重度阻塞性功能降低,肺弥散量重度降低,残气量、残总比增高,第1秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV₁%)26.9%,第1秒用力呼气容积占用力肺活量百分比(FEV₁/FVC)47.25%。诊断:①闭塞性细支气管炎;②皮肤慢性GVHD。给予甲泼尼龙30 mg/d(1 mg·kg⁻¹·d⁻¹)静脉滴注,雾化吸入布地奈德及特布他林,口服孟鲁司特,哌拉西林-他唑巴坦、阿奇霉素、复方磺胺甲噁唑、伏立康唑联合抗感染治疗,卤米松及他克莫司软膏皮肤外用。活动后气喘稍减轻,皮肤干涩好转,甲泼尼龙应用1周后减量为20 mg/d口服并缓慢减量。2016年5月20日患者出院。+241 d(2016年6月2日)出现颈部肿胀,胸闷、咳嗽、咳痰,胸部及肩背部皮下气肿,就诊于我院,体格检查:全身皮肤色素沉着、干涩,满月面容,颈部肿胀,颈项、肩背及第4肋以上胸前皮肤有握雪感,听诊双肺可闻及干湿性啰音,胸部CT检查:①双肺散在小结节;②双侧胸壁、颈部皮下、纵隔积气。考虑ALS,给予甲泼尼龙30 mg/d静脉滴注、他克莫司1 mg/d及重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白12.5 mg每周2次,阿奇霉素(针剂)、哌拉西林-他唑巴坦(针剂)、复方磺胺

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.02.015

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(201502026)

作者单位:450008 郑州大学附属肿瘤医院血液科

通信作者:符粤文,Email:zhzhfyw@sina.com

甲噁唑(片剂)、伏立康唑(片剂)抗感染。2周后患者症状减轻,甲泼尼龙减量为25 mg/d口服。+254 d出现胸痛、头痛伴癫痫反复发作,经降颅压及对症处理后好转,继续服用他克莫司、甲泼尼龙,甲泼尼龙缓慢减量,皮下气肿消失,复查胸部CT示纵隔气肿明显减轻,此后复查胸部CT无ALS重现。3个月后患儿出现肺部感染,死于呼吸衰竭。

讨论及文献复习

ALS的概念最早可追溯至1989年,由Takeishi在支气管哮喘患者中描述^[8]。国外几项回顾性研究显示,ALS在HSCT患者中的发生率分别为0.83%(18/2177)^[6]、1.2%(18/1515)^[9]、2.3%(5/213)^[4]和2.3%(7/300)^[5],而在闭塞性细支气管炎(BO)/闭塞性细支气管炎并机化性肺炎(BOOP)患者中的发生率高达20%^[5]。在以往文献报道中,ALS最早发生于HSCT后60 d^[6],多发生于移植100 d后^[2-5],Sakai等^[9]报道的中位发生时间为allo-HSCT后575(105~1766)d。

ALS常见的原因包括:①机械通气、经支气管肺活检、支气管异物^[10]、胸部创伤;②急性中毒:如百草枯^[11]、高锰酸钾;③特发性肺纤维化^[12]、支气管哮喘^[8]、慢性阻塞性肺疾病^[13]等肺病;④肺孢子虫病^[14-15]、巨细胞病毒、曲霉菌^[16]感染以及软组织非发酵菌感染等所致间质性肺炎。并发于HSCT后的ALS,与慢性GVHD和LONIPC相关^[5,17-18],被认为是BO/BOOP的一种少见的并发症^[19],而BO/BOOP则是慢性GVHD的一种形式^[20]。Sakai等^[8]报道,大多数患者(14/18)在出现ALS前有LONIPC病史,61%(11/18)有II~IV度急性GVHD病史,94%(17/18)有慢性GVHD病史。ALS的发病机制为:肺组织持续的炎症反应可导致终末气道纤维化,使肺顺应性降低^[9],肺泡压力持续升高导致肺泡破裂,气体释放入组织间隙,导致肺间质气肿;肺周围组织压力较纵隔高,积气延支气管及血管四周的间隙抵达纵隔,产生纵隔气肿,进一步达皮下组织,产生皮下气肿^[13,19]。移植后ALS与其他疾病所致ALS的发病机制大致相同,但始动因素不同。其他疾病所致ALS包括两种情况:①各种外界致病因素使中性粒细胞等炎性细胞在肺组织内聚集,释放多种炎性物质而导致慢性炎症发生;②各种机械损伤导致肺泡过度充气、压力升高而使肺泡破裂。移植后ALS始动因素为宿主反应性供者T淋巴细胞对肺组织的直接损伤。

Sakai等^[9]的研究显示:慢性GVHD、二次或多次移植、男性患者、移植时年龄<38岁、他克莫司作为GVHD预防方案(应用他克莫司的患者本身可能具有GVHD的高危因素)是ALS发生的独立危险因素。ALS临床表现为咳嗽、呼吸困难、胸痛,常伴有急性或慢性GVHD。此前有LONIPC病史的患者中,ALS出现在发生LONIPC后64(3~1177)d^[9]。依据胸部X线及CT确诊,可通过肺功能检查评估患者呼吸功能。

ALS的治疗方法包括:排气、氧疗、加强免疫抑制、胸膜固定术等^[9,21]。Honda等^[22]报告了1例肺孢子虫病患者在类固醇激素减量过程中出现ALS,糖皮质激素加量后症状迅速

缓解,另一例患者将环孢素A更换为普乐可复并应用甲泼尼龙后,纵隔积气明显吸收^[23]。也有报道多种免疫抑制剂无效,给予胸管排气及胸膜固定术获得疾病稳定^[24]。有报道对2例纵隔气肿的患者输注间充质干细胞,纵隔气肿均消失^[25]。但所有研究均显示,合并ALS的HSCT患者病情进展迅速,治疗反应和预后较差^[4,6]。Sakai等^[9]的研究中ALS组总生存(OS)率显著低于未发生ALS者(1年OS率44.7%对72.7%,3年OS率14.9%对61.5%),而出现混合性ALS的患者预后差于单独发生气胸和纵隔气肿/皮下气肿的患者(1年OS率20.0%对59.8%,3年OS率0%对29.9%)。另一报道中ALS患者病死率高达88.6%^[6]。呼吸衰竭、肺部感染等呼吸道并发症是ALS患者的主要死因^[6,9]。

本例患者为男性,年龄较低,移植后出现慢性GVHD,存在ALS的高危因素;发生ALS前查肺功能FEV1%为26.9%,FEV1/FVC 47.25%,符合闭塞性细支气管炎诊断;ALS出现在闭塞性细支气管炎发生后的22 d(+241 d),发生时间与文献报道一致。本例患者采用他克莫司、甲泼尼龙、重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白进行免疫抑制治疗,病情明显减轻。

参考文献

- [1] 吴涛,刘启发,张钰,等. 异基因造血干细胞移植后迟发性非感染性肺部并发症的发生和危险因素分析[J]. 中华血液学杂志, 2010, 31(4): 249-252. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2010.04.009.
- [2] Kumar S, Tefferi A. Spontaneous pneumomediastinum and subcutaneous emphysema complicating bronchiolitis obliterans after allogeneic bone marrow transplantation-- case report and review of literature[J]. Ann Hematol, 2001, 80(7):430-435.
- [3] Shin HJ, Park CY, Park YH, et al. Spontaneous pneumothorax developed in patients with bronchiolitis obliterans after unrelated hematopoietic stem cell transplantation: case report and review of the literature[J]. Int J Hematol, 2004, 79(3): 298-302.
- [4] Toubai T, Tanaka J, Kobayashi N, et al. Mediastinal emphysema and bilateral pneumothoraces with chronic GVHD in patients after allogeneic stem cell transplantation [J]. Bone Marrow Transplant, 2004, 33(11):1159-1163.
- [5] Vogel M, Brodoefel H, Bethge W, et al. Spontaneous thoracic air-leakage syndrome in patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: causes, CT- follow up and patient outcome [J]. Eur J Radiol, 2006, 60(3):392-397. DOI: 10.1016/j.ejrad.2006.07.013.
- [6] Moon MH, Sa YJ, Cho KD, et al. Thoracic air-leak syndromes in hematopoietic stem cell transplant recipients with graft-versus- host disease: a possible sign for poor response to treatment and poor prognosis [J]. J Korean Med Sci, 2010, 25(5):658-662. DOI: 10.3346/jkms.2010.25.5.658.
- [7] Sotoude H, Daneshbod Y, Mirfazaalian H. Thoracic air-leak syndrome [J]. Arch Iran Med, 2014, 17(10):729-730.

- [8] Takeishi T, Nishima S, Kano S. Air leak syndrome (ALS) as complication of asthma[J]. Acta Paediatr Jpn, 1989, 31(3):330-334.
- [9] Sakai R, Kanamori H, Nakaseko C, et al. Air-leak syndrome following allo- SCT in adult patients: report from the Kanto Study Group for Cell Therapy in Japan [J]. Bone Marrow Transplant. 2011 Mar;46 (3):379- 84. DOI: 10.1038/bmt.2010.129.
- [10] Franquet T, Giménez A, Torrubia S, et al. Spontaneous pneumothorax and pneumomediastinum in IPF[J]. Eur Radiol, 2000, 10(1):108-113. DOI: 10.1007/s003300050014.
- [11] 姜岚, 王燕楠, 韩富根. 儿童支气管异物合并纵隔气肿皮下气肿的临床分析[J]. 中国医药指南, 2015, 13(4):176.
- [12] 周亚东, 杨琳, 史继学, 等. 急性百草枯中毒并发纵隔气肿及皮下气肿一例[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2015, 33(9):702-703. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2015.09.018.
- [13] 才旭, 沈维, 张敏. 慢阻肺急性加重期并发纵隔气肿的临床分析[J]. 中国卫生标准管理, 2016,7(2):23-24. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9316.2016.02.016.
- [14] 路明, 陈亚红, 李昂, 等. 双肺弥漫性磨玻璃影并纵隔气肿[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2015, 38(7):553-554. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2015.07.023.
- [15] Honda Y, Miyaji R, Morita H, et al. Successful treatment with prednisolone for air-leak syndrome following interstitial pneumonia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Rinsho Ketsueki, 2012, 53(4):455-459.
- [16] Colin GC, Ghaye B, Coche E. Tension pneumomediastinum secondary to thoracic air-leak syndrome in chronic graft versus host disease [J]. Diagn Interv Imaging, 2014, 95(3):317-319. DOI: 10.1016/j.diii.2013.09.006.
- [17] Galanis E, Litzow MR, Tefferi A, et al. Spontaneous pneumomediastinum in a patient with bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation [J]. Bone Marrow Transplant, 1997, 20(8):695-696. DOI: 10.1038/sj.bmt.1700939.
- [18] Yamanoha A, Nagasaki A, Nakachi S, et al. Air-leak syndrome associated with bronchiolitis obliterans after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation [J]. Int J Hematol, 2007, 85(2):95-96. DOI: 10.1532/IJH97.06184.
- [19] Barda N, Beigel R, Rozenman J, et al. Subcutaneous and mediastinal emphysema complicating bronchiolitis obliterans following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Isr Med Assoc J, 2007, 9(8):618-619.
- [20] Gazourian L, Rogers AJ, Ibang R, et al. Factors associated with bronchiolitis obliterans syndrome and chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. Am J Hematol, 2014, 89(4):404-409. DOI: 10.1002/ajh.23656.
- [21] Enaka M, Hagihara M, Sakai R, et al. Air-leak syndrome in patients with non-infectious pulmonary complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Rinsho Ketsueki, 2009, 50(1):39-43. DOI: 10.11406/rinketsu.50.39.
- [22] Honda Y, Miyaji R, Morita H, et al. Successful treatment with prednisolone for air-leak syndrome following interstitial pneumonia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Rinsho Ketsueki, 2012, 53(4):455-459. DOI: 10.11406/rinketsu.53.455.
- [23] 李军, 袁育青, 傅晋翔, 等. 异基因造血干细胞移植伴纵隔气肿1例[J]. 临床血液学杂志, 2006,19(1):9. DOI: 10.3969/j.issn.1004-2806.2006.01.017.
- [24] Masetti R, Zama D, Vendemini F, et al. Recurrent pneumothorax, pneumomediastinum, and subcutaneous emphysema in late-onset noninfectious pulmonary complications (LONIPCs) after hematopoietic stem cell transplantation [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2013, 35(3): 242-243. DOI: 10.1097/MPH.0b013e318279f1ca.
- [25] Ringdén O, Uzunel M, Sundberg B, et al. Tissue repair using allogeneic mesenchymal stem cells for hemorrhagic cystitis, pneumomediastinum and perforated colon [J]. Leukemia, 2007, 21(11):2271-2276. DOI: 10.1038/sj.leu.2404833.

(收稿日期:2017-08-06)

(本文编辑:徐茂强)

·读者·作者·编者·

关于重视引用国内文献的意见

部分作者在撰写论文时,只引用国外文献(或非中文语种的文献)。诚然,在医学的许多领域,国内的研究水平确实有待提高,有引用国外文献的必要。但是,不引用国内相关文献,将存在以下问题:①作者没有阅读国内文献,这样作者阅读的文献就不全面,作者所撰写的论文、综述等的科学性、先进性就值得商榷。②不引用国内文献,就不能准确、全面地反映国内的研究水平和进展,毕竟本刊发表的文章主要的阅读对象是中国医师。③有的作者虽然阅读了国内文献,但未引用。不引用国内文献的想法可能更为复杂,如轻视或忽略国内同行,或暗示首创权。除非是专门的国外医学文摘或国外文献综述,均应有国内文献的复习、引用和注解。本刊倡导在论文的撰写中应维护参考文献的科学性,鼓励作者在引用国外文献的同时检索并引用国内相关的文献。

本刊编辑部