

# 异基因造血干细胞移植治疗 18 例阵发性睡眠性血红蛋白尿症疗效分析

陈峰 吴德沛 唐晓文 苗瞄 傅琤琤 仇惠英  
金正明 薛胜利 马骁 孙爱宁 常伟荣 阮长耿

**【摘要】** 目的 评价异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)的疗效。方法 回顾性分析 2007 年 12 月至 2015 年 2 月间接受 allo-HSCT 治疗的 18 例 PNH 患者临床资料,其中原发 PNH 4 例,再生障碍性贫血-PNH 综合征(AA-PNH)14 例。9 例为单倍体相同供者移植(其中 1 例为双份脐血植入失败后行挽救性单倍体相同供者移植),7 例为 HLA 相合同胞供者移植,2 例为 HLA 相合无关供者移植。13 例患者接受改良白消安/环磷酰胺方案为主的清髓性预处理,5 例接受非清髓性预处理(氟达拉滨+抗胸腺细胞球蛋白+环磷酰胺或白消安方案)。移植物抗宿主病(GVHD)预防:同胞供者移植为环孢素联合短程甲氨蝶呤,单倍体相同供者及无关供者移植为环孢素或他克莫司、霉酚酸酯联合短程甲氨蝶呤。**结果** 所有患者均获造血重建(其中 1 例患者脐血植入失败后行单倍体相同供者移植)。中性粒细胞绝对计数 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 的中位时间为移植后 11(10~26)d,PLT 恢复至 $\geq 20 \times 10^9/L$ 的中位时间为移植后 15(11~120)d。3 例(17.6%)患者发生急性 GVHD(aGVHD),其中 II 度 2 例,IV 度 1 例。2 例(12.5%)发生局限型慢性 GVHD(cGVHD)。中位随访 14.6(2.0~86.7)个月,18 例患者中死亡 3 例(17.6%),死因分别为重度 aGVHD、肺部重症感染、肺部感染合并移植相关血栓性微血管病。预期 5 年无病生存率为(80.5 $\pm$ 10.2)%。无复发病例。**结论** allo-HSCT 治疗 PNH 疗效确切,预后良好,在抗补体 C5 单抗尚未广泛应用的情况下,可作为有价值的治疗手段。

**【关键词】** 造血干细胞移植; 血红蛋白尿,阵发性; 治疗结果

**Outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for 18 patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria** Chen Feng, Wu Depei, Tang Xiaowen, Miao Miao, Fu Chengcheng, Qiu Huiying, Jin Zhengming, Xue Shengli, Ma Xiao, Sun Aining, Chang Weirong, Ruan Changgeng. Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China  
Corresponding author: Wu Depei, Email: wudepei@medmail.com.cn

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) and aplastic anemia (AA)-PNH syndrome. **Methods** The clinical data of 18 PNH or AA-PNH patients, including 4 classic PNH and 14 AA-PNH, received allo-HSCT from Dec 2007 to Feb 2015 were analyzed retrospectively. Nine patients received HLA-haploidentical donor HSCT (1 patient received salvage HLA-haploidentical donor HSCT after the graft failure of double cord blood transplantation), 7 patients received HLA-identical sibling donor HSCT, and 2 HLA-identical unrelated donor HSCT. The conditioning regimens were as follow: 13 patients received modified BU/CY-based regimens, 5 non-myeloablative regimens [fludarabine (Flu) + anti-thymocyte globulin (ATG) + cyclophosphamide (CY) or busulfan (BU)]. Prophylaxis for graft-versus-host disease (GVHD): the patients with HLA-identical sibling donor received cyclosporine (CsA) plus short-term methotrexate (MTX), the patients with HLA-haploidentical donor or HLA-identical unrelated donor received CsA or tacrolimus (FK506) + mycophenolate mofetil (MMF) + short-term methotrexate (MTX). **Results** All patients were engrafted successfully (1 patient engrafted by haploidentical donor after the graft failure of double cord blood transplantation). The median days of neutrophils (ANC) above

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.12.005

基金项目: 国家临床重点专科建设项目(2100299); 卫生公益性行业科研专项(201202017); 江苏省科教兴卫工程-临床医学中心(ZX201102)

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, 血液学协同创新中心  
通信作者: 吴德沛, Email: wudepei@medmail.com.cn

$0.5 \times 10^9/L$  and platelets (PLT) more than  $20 \times 10^9/L$  were 11 (10–26) days and 15 (11–120) days, respectively. Three patients (17.6%) developed acute GVHD (aGVHD), 2 for grade II aGVHD, 1 for grade IV aGVHD. Of 16 patients, 2 occurred limited chronic GVHD (cGVHD). After a median follow-up of 14.6 (2.0–86.7) months, 3 patients (17.6%) died, out of which one died of severe aGVHD, one died of severe pulmonary infection, one pulmonary infection with transplant-associated thrombotic microangiopathy. The 5-year estimated disease free survival was  $(80.5 \pm 10.2)\%$ . No patient relapsed.

**Conclusion** Allo-HSCT is an effective and curable therapy for PNH or AA-PNH with improved prognosis, and offers a valid therapeutic option for these patients before humanized monoclonal antibody against C5 are widely used clinically.

**【Key words】** Hematopoietic stem cell transplantation; Hemoglobinuria, paroxysmal, nocturnal; Treatment outcome

阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)是一种少见的血液病,其发病源于携带PIG-A基因突变的异常造血干细胞的克隆性增殖。可表现为原发或在获得性再生障碍性贫血(AA)的背景下发病(AA-PNH综合征)。人源化的抗补体C5的单克隆抗体药物Eculizumab虽可高效控制血管内溶血,但不能清除异常的PNH克隆,且获取困难,难以在临床广泛使用。allo-HSCT治疗PNH的优势在于其潜在的治愈效应,但对移植相关死亡(TRM)的不确定,部分限制了其在PNH中的应用。为评价allo-HSCT治疗的疗效及影响因素,我们回顾性分析了2007年12月至2015年2月间在我院接受allo-HSCT治疗的18例PNH患者临床资料,报告如下。

### 病例和方法

1. 病例:PNH患者18例,其中男12例,女6例,中位年龄29(13~54)岁。诊断至移植的中位时间为36(2~240)个月。18例患者中原发PNH 4例,AA-PNH综合征14例。所有患者均以血管内溶血为主要临床表现,酸化血清溶血试验、糖水试验、蛇毒因子溶血试验及尿含铁血黄素等试验两项以上阳性,并经荧光标记的嗜水气单胞菌溶素变异体(FLAER)流式细胞术检测外周血CD59/CD55阴性红细胞、粒细胞、单核细胞均 $>10\%$ ,符合PNH的诊断标准<sup>[1]</sup>。原发PNH患者移植前曾给予糖皮质激素及成分输血治疗,AA-PNH患者曾接受环孢素(CsA)、雄激素、细胞生长因子及成分输血等治疗。移植前所有患者均存在输血依赖,移植前检测血清铁蛋白(SF)中位数为926.8(9.9~1 650.0) $\mu\text{g/L}$ ,铁过载患者移植前均接受祛铁治疗。

2. 供者:依据本中心常规供者选择顺序(HLA相合同胞供者、HLA相合无关供者、HLA单倍体相同供者或脐血)确定干细胞供者。7例为HLA同胞相合供者,2例为HLA相合无关供者,9例为HLA单

倍体相同供者,其中同胞单倍体供者3例,父亲、母亲供者各2例,儿子、女儿供者各1例(女儿供者为1例双份脐血植入失败后的二次移植供者)。供受者ABO血型相合10例,主要不合4例,次要不合3例,主次要均不合1例。

3. 造血干细胞移植来源:14例为骨髓联合外周血干细胞移植,2例为骨髓移植(来自HLA相合同胞供者),2例为外周血干细胞移植(来自无关供者),1例次为双份脐血移植。

4. 造血干细胞采集与回输:骨髓及外周血干细胞的采集均按我中心常规方案<sup>[2]</sup>进行。18例移植患者回输移植单个核细胞(MNC)中位数为 $8.48(3.86\sim 19.76) \times 10^8/\text{kg}$ ,回输CD34<sup>+</sup>细胞中位数为 $4.14(1.97\sim 6.57) \times 10^6/\text{kg}$ 。骨髓联合外周血干细胞移植、骨髓移植和外周血干细胞移植三组患者回输的MNC中位数分别为 $9.75(5.39\sim 19.76) \times 10^8/\text{kg}$ 、 $5.53(4.43\sim 6.63) \times 10^8/\text{kg}$ 和 $6.27(3.86\sim 8.68) \times 10^8/\text{kg}$ ,回输CD34<sup>+</sup>细胞中位数分别为 $4.14(1.97\sim 6.57) \times 10^6/\text{kg}$ 、 $3.69(3.07\sim 4.30) \times 10^6/\text{kg}$ 和 $4.41(3.80\sim 5.02) \times 10^6/\text{kg}$ 。

5. 预处理方案:13例患者接受改良BU/CY方案为主的清髓性预处理,改良BU/CY方案为白消安(BU) $3.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$ ,环磷酰胺(CY) $1.8 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 2 \text{ d}$ 。同胞相合供者移植为改良BU/CY方案,单倍体相同供者及无关供者移植,在改良BU/CY方案基础上加用兔抗人胸腺细胞球蛋白(ATG) $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 4 \text{ d}$ 。4例患者接受非清髓性预处理,均为同胞相合供者移植。具体方案:氟达拉滨(Flu) $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 5 \text{ d}$ ,ATG $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 4 \text{ d}$ ,CY $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 2 \text{ d}$ ,或BU $3.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 2 \text{ d}$ 。1例二次移植患者,双份脐血移植前预处理为改良BU/CY方案,在挽救性单倍体相同供者移植时采取减量全身照射(TBI)+CY+ATG方案预处理。

6. 移植抗宿主病(GVHD)预防:7例同胞相

合供者移植采用CsA联合短程甲氨蝶呤(MTX)的二联预防方案,另11例(均为单倍体相同及无关供者移植)采用CsA或他克莫司(FK506)+短程MTX+霉酚酸酯(MMF)的三联预防方案。CsA 3 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,FK506 0.03 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,持续24 h静脉滴注,定期检测血药浓度,使CsA浓度维持在200~300 μg/L,FK506浓度维持在10~15 μg/L,二联预防方案中CsA或FK506自-1 d开始用药,三联方案自-9 d开始用药,均在胃肠道功能正常时改为口服。短程MTX:15 mg/m<sup>2</sup>,+1 d;10 mg/m<sup>2</sup>,+3,+6,+11 d。MMF 15 mg·kg<sup>-1</sup>·12 h<sup>-1</sup>, -9 d开始服用,至+30 d减量,+60~+90 d停用。CsA及FK506疗程根据GVHD和移植类型等情况进行个体化调整。

7. 造血重建及植入评价:外周血中性粒细胞绝对计数(ANC)持续3 d > 0.5×10<sup>9</sup>/L,无血小板输注情况下PLT持续7 d > 20×10<sup>9</sup>/L,分别判定为粒细胞和血小板植活,其首日分别为粒细胞和血小板植入时间。采用DNA短串联重复序列(STR)、性染色体荧光原位杂交(FISH)、血型检测等作为植入指标。

8. 其他并发症的预防:-9 d开始给予更昔洛韦预防巨细胞病毒(CMV)感染(5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)至-1 d。移植后每周检测外周血CMV-PP65抗原及CMV-DNA拷贝量,阳性者给予更昔洛韦或膦甲酸钠系统治疗。移植期间常规应用复方磺胺甲噁唑预防肺孢子虫感染,氟康唑或米卡芬净预防真菌感染。低剂量肝素持续滴注联合前列腺素E1预防肝静脉闭塞病(VOD)至+30 d。输注的血制品均以

30 Gy<sup>60</sup>Co辐照处理。

9. 统计学处理:采用SPSS19.0软件进行统计学分析,包括t检验、单因素方差分析、非参数检验、χ<sup>2</sup>检验及Kaplan-Meier生存曲线分析。P<0.05为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 病例及移植特征:18例PNH患者移植相关临床资料见表1。例11首次移植为双份脐血移植,为HLA 5/6相合(HLA-A、B、DR),总有核细胞数(TNC)为5.70×10<sup>7</sup>/kg,ABO血型为B及A型。二次移植为女儿单倍体相同供者,移植MNC为8.20×10<sup>8</sup>/kg,CD34<sup>+</sup>细胞为4.67×10<sup>6</sup>/kg,血型为AB型。诊断至移植时间≥36个月的患者,其SF水平高于时间<36个月的患者[(1 194.01±656.84)μg/L对(543.05±530.50)μg/L,P=0.040]。除例11首次的双份脐血移植外,18例患者的不同移植来源,即骨髓联合外周血干细胞、骨髓及外周血干细胞,三者MNC及CD34<sup>+</sup>细胞计数上差异均无统计学意义(单因素方差分析,P=0.125)。

2. 造血重建及植入:18例患者移植后均重建造血(例11首次双份脐血移植后2周因疱疹病毒感染导致植入失败,后行女儿单倍体相同供者移植,再获造血重建)。移植后粒细胞植入中位时间为+11(10~26)d,血小板植入中位时间为+15(10~120)d。分别比较原发PNH与AA-PNH患者、不同移植供者(单倍体相同/同胞/无关供者)、不同移植来源(骨

表1 18例阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)/患者临床资料

例号	性别	年龄(岁)	诊断	诊断至移植时间(月)	移植前SF(μg/L)	供者及移植类型	供/受者血型
1	男	24	AA-PNH	24	868.8	无关PBSC	B/O
2	女	48	AA-PNH	240	1513.4	同胞BM+PBSC	AB/B
3	男	21	AA-PNH	72	1384.0	父亲BM+PBSC	B/O
4	男	41	PNH	144	288.9	同胞BM	AB/AB
5	男	54	AA-PNH	84	1403.0	儿子BM+PBSC	AB/B
6	女	28	AA-PNH	3	322.5	无关PBSC	B/A
7	男	28	PNH	6	926.8	单倍体同胞BM+PBSC	O/O
8	男	23	PNH	3	17.6	同胞BM+PBSC	B/B
9	男	13	AA-PNH	3	922.2	母亲BM+PBSC	B/O
10	男	24	AA-PNH	48	> 1650.0	母亲BM+PBSC	A/A
11	男	43	AA-PNH	120	> 1650.0	脐血/单倍体女儿UCB/BM+PBSC	AB/B
12	男	16	AA-PNH	2	307.8	父亲BM+PBSC	A/A
13	女	20	AA-PNH	2	118.5	单倍体同胞BM+PBSC	A/A
14	女	40	AA-PNH	204	> 1650.0	同胞BM+PBSC	B/B
15	男	47	AA-PNH	3	286.4	同胞BM+PBSC	A/A
16	男	26	AA-PNH	24	> 1650.0	同胞BM	O/O
17	男	30	AA-PNH	180	12.8	单倍体同胞BM+PBSC	B/O
18	女	34	PNH	8	9.9	同胞BM+PBSC	B/B

注:SF:血清铁蛋白;AA:再生障碍性贫血;BM:骨髓;PBSC:外周血造血干细胞;UCB:脐血



髓联合外周血干细胞/骨髓/外周血干细胞)、不同预处理方案(清髓性/非清髓性)各组间的粒细胞及血小板植入时间,差异均无统计学意义( $P$ 值均 $>0.05$ )。比较移植前不同SF水平患者(中位数 $926.8 \mu\text{g/L}$ ), $\text{SF}<926.8 \mu\text{g/L}$ 与 $\text{SF}\geq 926.8 \mu\text{g/L}$ 两组患者的粒细胞植入时间分别为( $11.22\pm 0.67$ )d、( $13.56\pm 4.92$ )d,血小板植入时间分别为( $13.56\pm 2.79$ )d、( $28.80\pm 34.69$ )d,差异均无统计学意义( $P=0.196$ , $P=0.225$ )。经STR、性染色体FISH及血型检测证实,所有患者移植后均获完全供者植入。

3. GVHD及其他移植相关并发症:①GVHD:3例(17.6%)患者发生急性GVHD(aGVHD),其中II度2例(单倍体相同供者移植),IV度1例(同胞相合供者移植)。随访超过100d的16例可评价患者中2例(12.5%)发生局限型慢性GVHD(cGVHD)(单倍体相同供者移植)。②感染性并发症:移植后菌血症3例,病原菌分别为洛非不动杆菌、肺炎克雷伯杆菌和放射根瘤菌,经拔除中心静脉置管及抗感染治疗后好转。并发肺部感染4例,肛周感染3例,中耳感染1例,皮肤黏膜疱疹感染1例(例11脐血移植后)。除例5肺部重症感染治疗无效死亡外,其余感染性疾病经相应的抗感染治疗后均好转。并发CMV血症3例,EBV血症2例,经更昔洛韦、膦甲酸钠及CD20单抗治疗后均转阴。③其他并发症:5例(22.2%)患者并发出血性膀胱炎(HC),其中单倍体相同供者移植3例,无关供者及同胞相合供者移植各1例,经抗病毒、碱化利尿及选择性髂内动脉介入栓塞术等治疗后好转;10例(55.6%)并发轻-中度消化道黏膜炎,对症处理均获好转;1例患者并发移植相关血栓性微血管病(TA-TMA)。

4. TRM:18例患者中死亡3例(17.6%),其中单倍体相同供者移植2例,相合同胞供者移植1例。例16为移植后100d内并发激素耐药/难治型IV度aGVHD,经FK506、CD25单抗、TNF- $\alpha$ 单抗及间充质干细胞等治疗无效,多脏器功能衰竭死亡。例11并发肺部CMV及细菌混合感染,于移植后6个月死亡。例5为肺部感染合并TA-TMA,于移植后12个月死亡。

5. 疗效及随访:15例存活患者随访血常规基本正常,定期FLAER流式细胞术检测分析外周血CD59/CD55阴性红细胞、粒细胞、单核细胞 $<5\%$ ,均达到临床痊愈标准<sup>[1]</sup>。随访至2015年3月1日,中位随访14.6(2.0~86.7)个月,预期5年无病生存(DFS)率为( $80.5\pm 10.2$ )%。其中单倍体相同供者移

植者9例,中位随访14.0(4.0~30.8)个月,预期2年DFS率为( $72.9\pm 16.5$ )%。

## 讨 论

PNH的现代治疗可大致分为非移植治疗和移植治疗。前者最有效药物为人源化抗C5单抗Eculizumab,可显著减少补体介导的血管内溶血,使得近1/2到2/3的患者脱离输血,明显减少输血依赖和血栓事件,甚至部分改变PNH的自然病程<sup>[3]</sup>。有学者推荐其作为有临床症状的经典PNH的一线治疗<sup>[4]</sup>。但Eculizumab不能改善PNH的骨髓衰竭,也无法清除PNH克隆,还可能增加脑膜炎球菌感染的风险<sup>[5]</sup>。此外该药价格昂贵,不少国家仍无法获得(包括国内),难以广泛应用。allo-HSCT已证实可有效清除异常的PNH克隆而获得治愈效应<sup>[6]</sup>,只是早期对移植相关并发症和TRM的顾虑,部分限制了allo-HSCT在PNH中的开展。国内PNH移植治疗仍以个案报道居多<sup>[7-9]</sup>。

本组18例患者中以血管内溶血为主要临床表现和实验室检查阳性的AA-PNH占多数(14例)。近年来FLAER高灵敏度流式细胞术的常规开展,使得这类PNH患者被早期诊断的机会增加。此类患者一般多指AA-PNH,或国际PNH工作组分类的“骨髓衰竭背景下的PNH”<sup>[10]</sup>。国内外均建议此类合并造血衰竭的PNH患者应接受移植治疗<sup>[11-12]</sup>。以AA为突出临床表现、无或仅有轻微临床和溶血实验室证据的AA-PNH患者,一般按照AA方案进行治疗。

随着移植总体技术的进步,PNH患者的移植预后也在不断改善。Bemba等<sup>[6]</sup>报道1978至1995年48例同胞相合移植PNH患者2年OS率仅为56%。GITMO移植组回顾分析1998至2006年26例PNH移植患者10年OS率为57%<sup>[13]</sup>。近期EBMT的83个移植中心,随访211例PNH移植患者的5年OS率为( $68\pm 3$ )%<sup>[12]</sup>。本研究中18例患者,中位随访14.6个月,预期5年DFS率为( $80.5\pm 10.2$ )%,已初步显示出PNH移植疗效的进步。Lee等<sup>[14]</sup>最新报道HLA相合HSCT的20例AA-PNH患者,5年DFS率可达( $90.0\pm 6.7$ )%。鉴于移植疗效的提高,我们建议区分出可经移植治疗最大程度获益的PNH患者后,均应接受allo-HSCT治疗。

本研究中18例患者半数为单倍体相同供者,涵盖了父母、子女和单倍体同胞供者,显示了供者来源的多元化。对于PNH单倍体移植,我们以G-CSF

动员的供者骨髓联合外周血干细胞作为移植物,采用改良BU/CY联合ATG方案进行清髓性及强化免疫抑制的预处理,获得100%的供者植入率,造血重建迅速,相关并发症及TRM均为临床可接受水平,9例单倍体相同供者移植者的预期2年DFS率达到(72.9±16.5)%。随着单倍体相同供者移植技术体系的进步,在恶性血液病已获得不逊于相合同胞供者移植的疗效。我们的研究结果也提示,PNH患者进行allo-HSCT时,如缺乏HLA相合同胞,单倍体相同供者可以和HLA相合无关供者平行选择。脐血移植治疗PNH报道尚少见<sup>[15]</sup>。其植入失败发生率相对较高,造血重建延迟。例11为43岁AA-PNH,首次为双份脐血移植,造血重建延迟,后感染疱疹病毒感染:发热、皮肤黏膜疱疹,致植入失败,最终行挽救性二次移植。考虑到AA-PNH的骨髓衰竭背景,骨髓微环境的损伤不利于造血细胞和T细胞数量均有限的脐血移植植入。现阶段成人AA的移植治疗也不建议首选脐血为移植物。

本研究中我们的结果显示,原发PNH或AA-PNH、不同供者、不同移植物来源、是否清髓性预处理对造血重建均无明显影响。近年铁过载对移植患者的不良影响颇受重视,对移植前输血依赖的患者,铁过载不利于移植物植入及造血重建。本研究中铁过载患者移植前均接受了祛铁治疗,但限于时程不足,疗效受限。比较不同SF水平患者的造血植入,较高SF水平患者的小血小板植入时间似较延迟,但未显示差异有统计学意义,不除外与病例数偏少有关。

既往PNH接受移植多受限于GVHD、植入失败等相关并发症,以及对较高TRM的担心。受益于总体移植技术的进步,本研究中aGVHD发生率为17.6%(3/18例),仅1例为Ⅳ度。可评价的16例患者中cGVHD发生率12.5%(2/16例),均为局限型。GITMO报道PNH移植后aGVHD及cGVHD发生率分别为42%、50%,其中Ⅲ~Ⅳ度aGVHD为12%,广泛型cGVHD为16%<sup>[13]</sup>。相比而言本研究GVHD发生率及严重程度较低,可能与多数患者采用清髓性预处理及联合ATG有关。PNH患者移植前多数有长期输血史,机体处于致敏状态,此类预处理优势在于最大程度清除受者免疫以及体内移植物去T细胞效应,但也相应增加了消化道黏膜炎、HC,以及后期感染的风险。3例死亡患者中2例与严重肺部感染有关(其中1例并发TA-TMA),1例为重度的激素耐药/难治型aGVHD,经二线、三线抗aGVHD治疗

无效。提示在PNH移植治疗时,仍需高度重视感染、GVHD等并发症的防治。

综上所述,allo-HSCT对于有移植指征的PNH患者疗效确切,随着总体移植技术的进步,生存预后不断改善,在抗补体C5单抗尚未广泛应用的情况下,可作为有价值的一线治疗手段。

#### 参考文献

- [1] 张之南,沈悝.血液病诊断及疗效标准[M].3版.北京:科学出版社,2007:51.
- [2] 陈峰,吴德沛,孙爱宁,等.非血缘关系与单倍体相合供者造血干细胞移植治疗恶性血液病疗效比较[J].中华血液学杂志,2008,29(2):83-86.
- [3] Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. N Engl J Med, 2006, 355(12):1233-1243.
- [4] Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival[J]. Blood, 2011, 117(25): 6786-6792.
- [5] Borowitz MJ, Craig FE, Digiuseppe JA, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry [J]. Cytometry B Clin Cytom, 2010, 78(4):211-230.
- [6] Bemba M, Guardiola P, Garderet L, et al. Bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. Br J Haematol, 1999, 105(2):366-368.
- [7] 胡亮钉,陈虎,江岷,等.异基因外周血造血干细胞移植治疗一例阵发性睡眠性血红蛋白尿症[J].中华血液学杂志,2000,21(10):552-553.
- [8] 王娴静,陈蕾,赛亚,等.异基因外周血造血干细胞移植治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿-再生障碍性贫血综合征一例[J].中华血液学杂志,2011,32(8):563.
- [9] 韩利杰,周健,魏旭东,等.异基因外周血造血干细胞移植治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症[J].白血病·淋巴瘤,2014,23(9):553-555.
- [10] Parker C, Omine M, Richards S, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. Blood, 2005, 106(12):3699-3709.
- [11] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组.阵发性睡眠性血红蛋白尿症诊断与治疗中国专家共识[J].中华血液学杂志,2013,34(03):276-279.
- [12] Peffault de Latour R, Schrezenmeier H, Bacigalupo A, et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. Haematologica, 2012, 97(11): 1666-1673.
- [13] Santarone S, Bacigalupo A, Risitano AM, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: long-term results of a retrospective study on behalf of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) [J]. Haematologica, 2010, 95(6):983-988.
- [14] Lee SE, Jeon YW, Yoon JH, et al. Long-term outcome of allogeneic stem cell transplantation in patients with combined paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and aplastic anemia (AA/PNH syndrome) [J]. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts),



2014,124:4398.

2015, 36(6):532-533.

[15] 朱小玉, 郑昌成, 汤宝林, 等. 非血缘脐血移植治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症一例报告附文献复习[J]. 中华血液学杂志,

(收稿日期:2015-04-16)

(本文编辑:董文革)

•病例报告•

# 不伴皮肤病变的母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤一例

刘帅 李翌博 张慧慧 岳保红

**Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm without skin lesion: a case report** Liu Shuai, Li Zhaobo, Zhang Huihui, Yue Baohong

Corresponding author: Yue Baohong, Department of Laboratorial Medicine, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Faculty of Laboratorial Medicine, Zhengzhou Universities, Zhengzhou 450052, China. Email: ybh2002@163.com

患者,男,19岁。2014年6月12日住院前1个月无明显诱因出现间断发热(体温38.5~39.5℃)伴乏力、纳差、恶心,无呕吐、腹痛、腹泻。20余天前自觉上述症状加重,伴眼睑、全身皮肤黏膜黄染。既往体健,个人史、家族史无特殊。入院查体:体温38.2℃,神志清,精神可,贫血貌,全身皮肤黏膜无黄染、皮疹、出血点。颈部多发肿大淋巴结,花生米样大小,质韧,无压痛。心肺听诊未见明显异常,腹软,脾大平脐,肝肋缘下未触及,双下肢无水肿。肝功能:总胆红素157.6 μmol/L(正常参考值0~25.0 μmol/L),间接胆红素77.1 μmol/L(正常参考值0~14.0 μmol/L),丙氨酸转氨酶(ALT)1185 U/L(正常参考值0~40 U/L),天冬氨酸转氨酶(AST)386 U/L。尿胆红素(++),尿胆原(+).胸部CT示右肺下叶小结节灶、左侧少量胸腔积液,肝脾肿大,腹部CT考虑弥漫性肝损伤可能,排除自身免疫性肝病。血常规:WBC 19.8×10<sup>9</sup>/L,HGB 74 g/L,PLT 45×10<sup>9</sup>/L。外周血涂片分类:分类不明的原始细胞(Blasts)占0.790。骨髓象:原始细胞占0.910,该类细胞胞体中等大小,圆形或椭圆形,核圆形、椭圆形或不规则形,染色质细致,核仁隐显不一,细胞质中等,呈灰蓝色,无颗粒(图1)。原始细胞髓过氧化物酶染色(POX)阴性,过碘酸-雪夫反应染色呈红色颗粒状阳性。骨髓细胞流式细胞术检测:异常表型细胞占79.22%,CD45/SSC设门位于Blast细胞区,CD45表达强度中等(强度等同Blast细胞,明显弱于成熟淋巴细胞),高比例表达HLA-DR、CD4、CD56、CD36、CD123,不表达早期细胞抗原(CD34、CD38)、髓系细胞抗原(MPO、

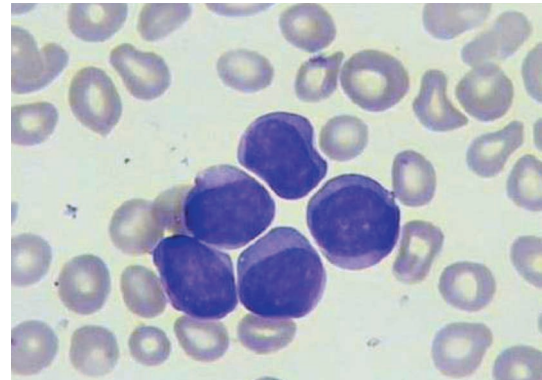


图1 母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤患者骨髓象(瑞氏染色, ×1 000)

CD117、CD13、CD33、CD15、CD11b、CD16、CD14、CD64)、B细胞抗原(CD19、CD10、CD20、cyCD79a、cyCD22)、T细胞抗原(cyCD3、cyTdT、CD3、CD2、CD5、CD7、CD8)、NK细胞抗原(CD16、CD57)、浆细胞(CD138)和巨核细胞抗原(CD41a、CD61); CD303阴性,CD304弱阳性。白血病相关基因检测:BCR-ABL、PML-RARα、AML1-ETO、CCND1/IGH均为阴性。根据患者临床表现及上述检查结果,诊断为母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤(BPDCN)。于2014年6月18日给予VP+AA(长春新碱+地塞米松+阿糖胞苷+阿柔比星)方案化疗,化疗结束后复查骨髓象示完全缓解;于2014年7月15日给予VP+AA+环磷酰胺方案化疗,化疗结束后复查骨髓象仍处于完全缓解状态。患者于2014年9月8日行异基因造血干细胞移植术,移植后病情平稳。患者于2015年1月6日入院复查血常规:WBC 13.60×10<sup>9</sup>/L,RBC 3.07×10<sup>12</sup>/L,HGB 101 g/L,PLT 96×10<sup>9</sup>/L;脑脊液常规:有核细胞数14×10<sup>6</sup>/L;脑脊液甩片可见幼稚细胞,考虑有中枢神经系统浸润。后失访。

讨论:本病例的特殊性在于患者为青年且不伴有皮肤病变,以乏力、纳差、腹痛、腹泻伴血小板减少、脾大为首发症状,继而出现发热、肝功能异常、颈部及腋窝淋巴结肿大,病情进展较快,但无皮疹、红斑、结节等皮肤病变,骨髓穿刺液细胞形态学检查显示病变累及骨髓,表现为急性白血病的骨髓象。

(收稿日期:2015-06-16)

(本文编辑:徐茂强)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.12.006

基金项目:国家自然科学基金(81271911);河南省科技医学科技攻关重点项目(201002006)

作者单位:450052 郑州大学第一附属医院检验科,郑州大学医学检验系

通信作者:岳保红,Email:ybh2002@163.com