

单倍型造血干细胞移植后血栓性微血管病致肺动脉高压一例报告并文献复习

郭秋霞 张美玉 王吉刚 周凡 刘彦琴 刘景华

北部战区总医院血液科, 沈阳 110016

通信作者: 王吉刚, Email: ynjg_w@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.02.015

Pulmonary arterial hypertension caused by graft-related thrombotic microangiopathy after ETP-ALL haplotype hematopoietic stem cell transplantation: a case report and literatures review

Guo Qiuxia, Zhang Meiyu, Wang Jigang, Zhou Fan, Liu Yanqin, Liu Jinghua

Department of Hematology, The General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110016, China

Corresponding author: Wang Jigang, Email: ynjg_w@163.com

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是根治恶性血液病的有效手段。移植相关血栓性微血管病(TA-TMA)是以微血管病性溶血性贫血、消耗性血小板减少、微血管血栓形成及快速进展的肾功能损伤、神经系统症状为特征的临床综合征,发生率为10%~35%^[1]。临床早期诊断较为困难,重症患者死亡率可达80%^[2]。肾脏是TA-TMA最常见的受累器官,还可累及肠道、神经系统等器官,肺部累及较少见^[3]。TA-TMA需与非典型溶血尿毒综合征(aHUS)、血栓性血小板减少性紫癜(TTP)等进行鉴别^[4]。近期我院成功治疗1例早期前T细胞淋巴细胞白血病(ETP-ALL)单倍型造血干细胞移植后TA-TMA致肺动脉高压患者,报告如下。

病例资料

患者,男,26岁,2017年8月因乏力、低热右颈部多发淋巴结肿大就诊,血常规:WBC $12.58 \times 10^9/L$, HGB 127 g/L, PLT $176 \times 10^9/L$;骨髓象:有核细胞增生明显活跃,淋巴细胞增生极度活跃(以大细胞为主),原始、幼稚淋巴细胞占0.972(异常细胞POX阴性,PAS 58%阳性)。流式细胞术(FCM)检测骨髓免疫分型:P3占71.1%,表达CD117、CD34、CD7、CD56、CD38、CD2,部分表达cCD3、CD123、TdT,不表达CD33、CD19、CD10、MPO、cCD79a、HLA-DR、CD57、CD68、CD1a、CD4、CD8。染色体核型:46XY[20]。诊断:ETP-ALL。给予VDCP(长春新碱+柔红霉素+环磷酰胺+泼尼松)、阿糖胞苷联合左旋门冬酰胺酶诱导化疗达到完全缓解,第2个疗程给予Hyper CVAD B方案化疗,第3个疗程给予Hyper CVAD B方案联合左旋门冬酰胺酶巩固强化。化疗期间共行5次鞘内注射(甲氨蝶呤+阿糖胞苷+地塞米松)。3个疗程后FCM检测微小残留病(MRD)阴性。

2018年1月行单倍型造血干细胞移植,供者为患者父亲(53岁,HLA 5/10相合),预处理方案为改良Bu/Cy方案,输注供者骨髓有核细胞 $3.943 \times 10^8/kg$ 、外周血单个核细胞 $9.129 \times 10^8/kg$ 、累计CD34⁺细胞 $3.695 \times 10^6/kg$ 。给予环孢素A、霉酚酸酯、兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白、短疗程甲氨蝶呤及CD25单抗预防移植物抗宿主病(GVHD);给予低分子肝素钠、前列腺素E1以及低分子右旋糖酐预防肝静脉闭塞症。移植后10 d粒细胞植入,移植后20 d血小板植入,移植后28 d外周血嵌合体99.9%供者型,FCM检测MRD阴性。移植后未发生GVHD,环孢素A缓慢减量。移植后1个月EBV-DNA 3.4×10^7 拷贝/L,CMV-DNA 4.5×10^5 拷贝/L,给予更昔洛韦及静脉丙种球蛋白输注后好转。随后发生Ⅲ度出血性膀胱炎,尿BKV-DNA $>5 \times 10^{11}$ 拷贝/L,血CMV-DNA 2.2×10^7 拷贝/L,给予水化、碱化、利尿、持续膀胱冲洗及抗感染(左氧氟沙星+头孢哌酮钠-舒巴坦钠)治疗,上述症状完全缓解,尿常规恢复正常。

移植后4个月患者出现气促(活动后加重),无发热、咳嗽,无胸闷、胸痛,无血压升高,无蛋白尿(肾功能正常),大小便均正常。血常规:PLT $4 \times 10^9/L$ 、HGB 83 g/L、WBC $5.2 \times 10^9/L$ 、网织红细胞3.66%;血清总胆红素32.5 μmol/L,直接胆红素13.4 μmol/L,LDH 310 U/L,N端B型钠尿肽原1 784 ng/L,D-二聚体0.25 mg/L,活化部分凝血活酶时间(APTT)40.2 s,Coombs试验阴性,抗核抗体阴性,ADAMTS13轻度降低,供者ADAMTS13正常;骨髓象:未见原始、幼稚淋巴细胞,可见破碎、盔形、泪滴及小球形红细胞(约占2%)。血气分析:pH 7.463,氧分压80.6 mmHg,二氧化碳分压28.5 mmHg,呼吸指数42%。心脏彩超:肺动脉高压(原因待查),跨三尖瓣最大压差115 mmHg,三尖瓣关闭不全(中度),心包微量积液,左

右室收缩功能正常。肺通气/灌注扫描:肺栓塞低度可能。诊断考虑TA-TMA。给予调整抗GVHD药物(停用环孢素A,霉酚酸酯加量至2 000 mg/d,硫唑嘌呤50 mg/d,地塞米松注射液10 mg/d静脉滴注,甲氨蝶呤10 mg每周1次静脉滴注)并输注新鲜冰冻血浆300 ml/d×6 d。复查血常规:PLT $118 \times 10^9/L$, HGB 110 g/L, WBC $9.1 \times 10^9/L$ 。复查心脏彩超:肺动脉高压(轻度),跨三尖瓣最大压差47 mmHg,三尖瓣关闭不全(中度),右室收缩功能正常。此后新鲜冰冻血浆输注改为隔日300 ml,2周后血小板计数下降至 $53 \times 10^9/L$,改为血浆置换联合血浆输注及利妥昔单抗(0.1 g每周1次,共4次)治疗。TMA相关指标(血小板计数、LDH、HGB等)逐渐恢复正常。

讨论及文献复习

患者在移植后4个月无明显诱因出现乏力、活动后气促,根据血液分析、超声心动图、外周血破碎红细胞以及肝功能检查结果考虑为TA-TMA,但TA-TMA与肺动脉高压的关系尚不明确。

本例患者停用环孢素A、新鲜血浆输注后血小板计数由 $54 \times 10^9/L$ 升至 $118 \times 10^9/L$,HGB由83 g/L升至110 g/L,LDH明显下降,网织红细胞计数、间接胆红素恢复正常,APTT 28.8 s,提示提示TA-TMA诊断明确且治疗有效。复查心脏超声肺动脉压下降,提示肺动脉高压由TA-TMA所致。

TA-TMA的发病机制尚未完全明确,其临床表现缺乏特异性,目前诊断金标准仍为病理学检查。肺血管疾病主要包括低氧性呼吸衰竭、肺动脉高压及其引起的右心衰竭表现。作为GVHD主要治疗药物的钙调蛋白抑制剂,已被证实会导致TA-TMA恶化。以往研究证实,在肾移植患者中,钙调蛋白抑制剂诱导的TA-TMA与移植时组织缺血引起的内皮细胞损伤有关^[5]。血浆置换是TTP的一线治疗方法,可以补充ADAMTS13活性并清除血浆中存在的抗体^[6]。而TA-TMA患者的ADAMTS13并无明显降低,血浆置换仅对50%的患者有效^[1,7],这与两者的发病机制不同有关。获得性TTP患者ADAMTS13活性缺失或产生其抗体,然而TA-TMA患者ADAMTS13正常活性或仅轻度降低,导致血浆置换对TA-TMA作用甚小^[8]。利妥昔单抗是一种抗人CD20的单克隆抗体,可靶向性清除B淋巴细胞而有效抑制抗体的产生。利妥昔单抗已被报道成功治疗TA-TMA患者^[9]。在文献报道的15例病例中,12例对利妥昔单抗呈阳性反应^[10]。利妥昔单抗可有效抑制ADAMTS13抗体的生成,对于具有肾小动脉C4d沉积或补体因子H自身抗体的TA-TMA患者也有一定的疗效^[11-13]。有报道称利妥昔单抗和血浆置换可成功逆转HSCT患者的微血管病变^[14]。

肺动脉的微血栓病变表现为剥脱和内皮细胞损伤,导致肺动脉压力增加、右心室衰竭^[15-16]。Jodele等^[17]报道了5例移植后TA-TMA相关肺动脉高压儿童病例,仅1例救治成功,4例死亡患者中有3例尸检结果显示有严重的肺血管疾病,

表现为肺小动脉内皮分离、红细胞碎片渗出到周围组织形成纤维蛋白血栓。此外,肺动脉高压的特点是血管增生和血管壁三层细胞(内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞)重塑^[18]。这些研究提示TA-TMA致肺动脉高压机制是内皮损伤、微血栓形成以及破碎红细胞外渗。持续的炎症和血管收缩剂可促进血管壁增生,进而增加血管阻力^[19]。

TA-TMA患者临床表现缺乏特异性,依据客观的、器官特异性的临床标准对TA-TMA进行诊断至关重要^[20]。Dandoy等^[21]连续观察100例HSCT患者在移植后7 d超声心动图检查与临床情况无关,也观察到移植后7 d右心室压力升高与后来的TA-TMA的发展有相关性($P=0.004$)。心导管插入术是目前诊断肺动脉高压的金标准,但不宜作为常规推荐,只适用于无创手段不能确诊的患者^[17]。超声心动图是一种简单易行、无创快速的筛查方法。

目前认为治疗TA-TMA最有希望、最有效的靶向药物是抗补体C5单抗^[22]。在一项研究中,Jodele等^[23]研究证实了抗补体C5单抗治疗TA-TMA的疗效,抗补体C5单抗组、其他疗法组的1年总生存率分别为62%、9%($P=0.0007$)。抗补体C5单抗被认为是TMA治疗的一个突破性的进展,但价格昂贵,在重症TA-TMA患者中难以达到治疗水平^[22]。

治疗TA-TMA的其他药物还有去纤苷,其治疗肝窦阻塞综合征的完全缓解率为30%~60%^[24]。去纤苷也可以减轻环孢素A对内皮的损害^[25]。

参考文献

- [1] 王兆钺. 造血干细胞移植相关血栓性微血管病研究的新进展[J]. 临床血液学杂志, 2018, 31(5): 390-393. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2018.05.016.
- [2] Rosenthal J. Hematopoietic cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment [J]. J Blood Med, 2016, 7: 181-186. DOI: 10.2147/JBM.S102235.
- [3] Laskin BL, Goebel J, Davies SM. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy [J]. Blood, 2011, 118(6): 1452-1462. DOI: 10.1182/blood-2011-02-321315.
- [4] Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE, et al. A new paradigm: Diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury [J]. Blood Rev, 2015, 29(3): 191-204. DOI: 10.1016/j.blre.2014.11.001.
- [5] Goldberg RJ, Nakagawa T, Johnson RJ, et al. The role of endothelial cell injury in thrombotic microangiopathy [J]. Am J Kidney Dis, 2010, 56(6): 1168-1174. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.06.006.
- [6] 贾茜, 何杨, 阮长耿. 获得性血栓性血小板减少性紫癜的研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2018(4): 1230-1234.
- [7] Chapin J, Shore T, Forsberg P, et al. Hematopoietic transplant-associated thrombotic microangiopathy: case report and review of diagnosis and treatments [J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2014,

- 12(9): 565-573.
- [8] Kim SS, Patel M, Yum K, et al. Hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy: review of pharmacologic treatment options [J]. *Transfusion*, 2015, 55 (2): 452-458. DOI: 10.1111/trf.12859.
- [9] Marr H, McDonald EJ, Merriman E, et al. Successful treatment of transplant-associated microangiopathy with rituximab [J]. *N Z Med J*, 2009, 122(1292): 72-74.
- [10] Jodele S, Bleesing JJ, Mehta PA, et al. Successful early intervention for hyperacute transplant-associated thrombotic microangiopathy following pediatric hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Pediatr Transplant*, 2012, 16(2): E39-42. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2010.01408.x.
- [11] Laskin BL, Maisel J, Goebel J, et al. Renal arteriolar C4d deposition: a novel characteristic of hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy [J]. *Transplantation*, 2013, 96 (2): 217- 223. DOI: 10.1097/TP.0b013e31829807aa.
- [12] Jodele S, Licht C, Goebel J, et al. Abnormalities in the alternative pathway of complement in children with hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy [J]. *Blood*, 2013, 122 (12): 2003-2007. DOI: 10.1182/blood-2013-05-501445.
- [13] Batts ED, Lazarus HM. Diagnosis and treatment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy: real progress or are we still waiting? [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2007, 40 (8): 709-719. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705758.
- [14] Carella AM, D'Arena G, Greco MM, et al. Rituximab for allo-SCT-associated thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2008, 41 (12): 1063- 1065. doi: 10.1038/bmt.2008.25.
- [15] Dandoy CE, Hirsch R, Chima R, et al. Pulmonary hypertension after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(11): 1546-1556. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.07.017.
- [16] Houtchens J, Martin D, Klinger JR. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension [J]. *Pulm Med*, 2011, 2011: 845864. DOI: 10.1155/2011/845864.
- [17] Jodele S, Hirsch R, Laskin B, et al. Pulmonary arterial hypertension in pediatric patients with hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19 (2): 202-207. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.08.022.
- [18] Barnes T, Gliddon A, Doré CJ, et al. Baseline vWF factor predicts the development of elevated pulmonary artery pressure in systemic sclerosis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2012, 51 (9): 1606-1609. DOI: 10.1093/rheumatology/kes068.
- [19] Chopra S, Badyal DK, Baby PC, et al. Pulmonary arterial hypertension: advances in pathophysiology and management [J]. *Indian J Pharmacol*, 2012, 44 (1): 4- 11. DOI: 10.4103/0253-7613.91858.
- [20] Lerner D, Dandoy C, Hirsch R, et al. Pericardial effusion in pediatric SCT recipients with thrombotic microangiopathy [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49 (6): 862-863. DOI: 10.1038/bmt.2014.40.
- [21] Dandoy CE, Davies SM, Hirsch R, et al. Abnormal echocardiography 7 days after stem cell transplantation may be an early indicator of thrombotic microangiopathy [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21 (1): 113- 118. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.09.028.
- [22] Jodele S, Fukuda T, Vinks A, et al. Eculizumab therapy in children with severe hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20 (4): 518- 525. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.12.565.
- [23] Jodele S, Dandoy CE, Myers KC, et al. New approaches in the diagnosis, pathophysiology, and treatment of pediatric hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy [J]. *Transfus Apher Sci*, 2016, 54 (2): 181-190. DOI: 10.1016/j.transci.2016.04.007.
- [24] Choi CM, Schmaier AH, Snell MR, et al. Thrombotic microangiopathy in haematopoietic stem cell transplantation: diagnosis and treatment [J]. *Drugs*, 2009, 69(2): 183-198. DOI: 10.2165/00003495-200969020-00004.
- [25] Carmona A, Díaz-Ricart M, Palomo M, et al. Distinct deleterious effects of cyclosporine and tacrolimus and combined tacrolimus-sirolimus on endothelial cells: protective effect of defibrotide [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(10): 1439-1445. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.07.001.

(收稿日期:2019-09-10)

(本文编辑:徐茂强)