

单倍型造血干细胞移植后合并移植后淋巴组织增殖性疾病及获得性血友病一例报告并文献复习

焦雪丽 王勇奇 艾昊 王倩 周虎 符粤文 魏旭东 宋永平

郑州大学附属肿瘤医院血液科 450008

通信作者:符粤文, Email:zhzhfyw@sina.com

基金项目:河南省医学科技攻关计划重点项目(201502026)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.08.015

Post-transplantation lymphoproliferative disorder accompanies acquired hemophilia after haploid hematopoietic stem cell transplantation in a pediatric AML patient: a case report and literature review

Jiao Xueli, Wang Yongqi, Ai Hao, Wang Qian, Zhou Hu, Fu Yuewen, Wei Xudong, Song Yongping

Department of Hematology, The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008,

China

Corresponding author: Fu Yuewen, Email: zhzhfyw@sina.com

移植后淋巴组织增殖性疾病(PTLD)是实体器官移植(SOT)和异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后发生的淋巴组织肿瘤。造血干细胞移植后发生获得性血友病(AHA)非常罕见,目前国外报道仅2例^[1-2]。笔者报告我中心收治的1例单倍型造血干细胞移植(haplo-HSCT)后合并PTLD和AHA患者并复习相关文献。

病例资料

患者,男,11岁,体表面积 0.975 m^2 ,2016年1月确诊“急性髓系白血病(CBF β -MYH11阳性)”,化疗3个疗程后复发,2017年3月18日于第2次完全缓解(CR₂)状态下行haplo-HSCT,预处理方案为改良BuCy方案:司莫司汀胶囊 250 mg/m^2 ,-3 d;阿糖胞苷 2.0 g/m^2 每12 h 1次,-10,-9 d;白消安 0.8 mg/kg 每6 h 1次,-8~-6 d;环磷酰胺 $1.8\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$, -5,-4 d;兔抗人胸腺细胞球蛋白 $2.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, -5~-2 d。供者为患者父亲。移植后定期复查骨髓完全缓解(CR),供者细胞嵌合率(STR)100%。+162 d复查STR 82.5%,流式细胞术免疫分型:CD34⁺ CD117⁺ CD13⁺ HLA-DR⁺ CD33⁺ CD45^{dim}异常髓系原始细胞24.81%,考虑疾病复发,给予化疗联合供者淋巴细胞输注(DLI)。+251 d患者出现Ⅱ度急性移植物抗宿主病(aGVHD)。移植后14个月,患者出现轻微鼻出血及皮肤自发性瘀斑及颈部淋巴结肿大,2018年5月4日查血常规:WBC $7.41\times 10^9/\text{L}$,HGB 123 g/L ,PLT $160\times 10^9/\text{L}$;凝血功能:APTT 135.8 s ,TT 23.2 s ,纤维蛋白原 1.91 g/L ,纤维蛋白原降解产物(FDP) 3.0 mg/L 。骨髓象呈“CR”,STR 100%。既往无出血性疾病家族史。给予血浆 200 ml/d 输注,出血症状无改善,仍间断发生鼻出血及皮肤瘀斑。2018年5月18日凝血功能:APTT 173.6 s ,TT 19.5 s ,纤维蛋白原

2.5 g/L ,凝血因子Ⅷ(FⅧ)活性(FⅧ:C) $<1\%$,FⅧ抑制物 26.0 BU/ml (表1),诊断为“AHA”,继续给予血浆输注 200 ml/d ,仍有间断鼻出血及皮肤自发性瘀斑,颈部淋巴结进行性增大。2018年5月22日查颈部彩超:颈部多发淋巴结肿大(最大 $11.0\text{ mm}\times 5.0\text{ mm}$,边界清,部分髓质偏心)。2018年5月30日行颈部淋巴结穿刺活检术,术前检查凝血功能:APTT 103.4 s ,TT 22.2 s ,纤维蛋白原 1.43 g/L 。穿刺后给予局部冰块压迫止血并输注血浆 200 ml 。术后当日,患者出现颈部肿痛,考虑穿刺部位出血,输注血浆 200 ml 及凝血酶原复合物 400 U ,颈部肿痛逐渐减轻。淋巴结活检病理“PTLD”;免疫组化:CD3⁺ T细胞(+),CD20滤泡区(+),MPO(-),CD34(-),CD123(灶+),CD68(灶+),CD21滤泡树突状细胞(+),CD56(-),Bcl-2(灶+),CD38(+),CD117(-),CD79a(+),Ki-67(+) $5\%\sim 10\%$,CD15(-),CD7 T细胞(+),CD43⁺ T细胞(+);EB病毒原位杂交(-)。入院后多次检测EBV-DNA均为阴性。临床诊断:EBV阴性PTLD。2018年5月30日开始给予利妥昔单抗+环磷酰胺+泼尼松方案治疗:利妥昔单抗 100 mg 每4周1次,共2次;环磷酰胺 2 mg/kg ,第1、2、8、9、15、16、22、23天;泼尼松 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 21\text{ d}$ (之后逐渐减停)。用药7 d后出血症状好转,未再发生鼻出血及皮肤瘀斑,停止血浆输注。随访至今,患者无出血症状,APTT、FⅧ:C及FⅧ抑制物逐渐恢复正常。

讨论及文献复习

PTLD是实体器官移植或allo-HSCT后免疫抑制导致的淋巴/浆细胞增殖性疾病。大多数PTLD来源于B细胞,T细胞/NK细胞来源占 $5\%\sim 10\%$ ^[3]。大多数PTLD与EB病毒感染有关,约1/3患者EBV检测结果为阴性^[4]。基因图谱表达

表1 治疗前后及凝血功能检测结果

检测时间	APTT(s)	FⅧ:C(%)	FⅧ抑制物(BU/ml)
治疗前	173.6	<1	26.0
治疗后7 d	131	<1	33.2
治疗后14 d	88.8	1	14.8
治疗后21 d	75.9	2	1.8
治疗后35 d	66.7	7	1.9
治疗后49 d	55.8	44	0.8
治疗后70 d	39.5	224	0
正常参考值	21.0~36.5	50~150	<0.6

注:FⅧ:C:凝血因子Ⅷ活性

研究显示EBV阴性PTLD与EBV阳性PTLD具有不同的生物学特征^[5]。也有人类疱疹病毒8相关PTLD的报道^[6]。2016年一项回顾性研究分析32例PTLD,31%为EBV阴性。EBV阴性-PTLD有更高的TP53突变率及更差的预后^[7]。

allo-HSCT后EBV感染和PTLD治疗策略包括EBV血症的治疗、EBV病/EBV-PTLD的治疗^[8]。EBV-PTLD治疗包括:利妥昔单抗、减量免疫抑制、EBV特异性的淋巴细胞输注、DLI和化疗。EBV阴性的PTLD和T-PTLD应采取化疗。在一项纳入319例allo-HSCT患者的回顾性研究中,应用利妥昔单抗治疗34例EB病毒血症患者,88%的患者EBV清除^[9]。一项单中心研究纳入141例PTLD患者,单独应用利妥昔单抗、利妥昔单抗联合化疗并未改善总生存率^[10]。

AHA是一种罕见的以自发性出血为表现的疾病,患者既往无出血史和阳性家族史,其特征是循环血中出现因子Ⅷ的自身抗体(通常为IgG4自身抗体)^[11]。发病的危险因素包括恶性肿瘤、自身免疫性疾病、妊娠等^[12]。AHA的治疗包括清除抑制物和止血治疗,清除抑制物主要是应用糖皮质激素、环磷酰胺、利妥昔单抗^[13]。Napolitano等^[14]分析105例患者(实体瘤60例,恶性血液病45例),均为成人患者,平均发病年龄68岁,最常用的治疗是糖皮质激素、糖皮质激素联合环磷酰胺。Tiede等^[15]入组125例AHA患者(分为单药泼尼松组、环磷酰胺联合泼尼松组、利妥昔单抗联合泼尼松组),单药泼尼松治疗组47%的患者获得部分缓解(PR),FⅧ:C<1 IU/dl、FⅧ抑制物>20 BU/ml是独立不良预后因素。Yang等^[16]应用利妥昔单抗治疗8例AHA患者,4例在2个月内获得CR,另外4例患者无效。止血治疗包括一般止血治疗、凝血酶原复合物、人重组活化凝血因子Ⅶ、重组FⅧ制剂等^[17]。一项前瞻性临床研究^[18]纳入28例患者,应用重组FⅧ(OBI-1)控制AHA患者出血,24例患者出血症状得到控制。

目前国外报道2例造血干细胞移植后合并AHA。2014年报道1例镰状细胞贫血患者allo-HSCT后28个月合并AHA,应用利妥昔单抗及激素治疗获得缓解^[1]。2018年报道1例儿童患者allo-HSCT后发生AHA,同时合并GVHD,推测GVHD与AHA的发生有一定关系^[2]。

本例患者是第1例造血干细胞移植术后同时合并PTLD及AHA的病例。本病例特点:①儿童;②haplo-HSCT后复发,DLI治疗后合并Ⅱ度急性GVHD;③出血症状轻微,实验室检查明显异常;④EBV阴性PTLD,Ki-67 5%~10%,临床上并没有表现出较高的侵袭性。本例患者移植后合并GVHD,导致免疫机制异常,可能是PTLD及AHA的诱因。我们采用泼尼松、环磷酰胺联合低剂量利妥昔单抗治疗,治疗4周评估,AHA获得PR,颈部淋巴结明显缩小;第70天评估,AHA获得CR,PTLD获得CR。

本例患者提示我们,造血干细胞移植后同时出现淋巴结肿大及凝血功能异常时,应完善实验室检查并取得病理学证据,给予早期诊断及正确治疗。

参考文献

- [1] Lozier JN, Nghiem K, Lee M, et al. Acquired haemophilia A after stem cell transplant for sickle cell disease: treatment with recombinant porcine factor VIII (OBI-1) and tolerance induction with rituximab/prednisone [J]. Haemophilia, 2014, 20 (2): e185-188. DOI: 10.1111/hae.12372.
- [2] Jones L, Dandoy C, Jodele S, et al. Successful management of concurrent acquired hemophilia A and a lupus anticoagulant in a pediatric hematopoietic stem cell transplant patient [J]. Bone Marrow Transplant, 2018, 53 (4): 487-489. DOI: 10.1038/s41409-017-0041-0.
- [3] Aguilera N, Gru AA. Reexamining post-transplant lymphoproliferative disorders: Newly recognized and enigmatic types [J]. Semin Diagn Pathol, 2018, 35 (4): 236-246. DOI: 10.1053/j.semdp.2018.02.001.
- [4] Al-Mansour Z, Nelson BP, Evens AM. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): risk factors, diagnosis, and current treatment strategies [J]. Curr Hematol Malig Rep, 2013, 8 (3): 173-183. DOI: 10.1007/s11899-013-0162-5.
- [5] Craig FE, Johnson LR, Harvey SA, et al. Gene expression profiling of Epstein-Barr virus-positive and -negative monomorphic B-cell posttransplant lymphoproliferative disorders [J]. Diagn Mol Pathol, 2007, 16 (3): 158-168.
- [6] Kapelushnik J, Ariad S, Benharroch D, et al. Post renal transplantation human herpesvirus 8-associated lymphoproliferative disorder and Kaposi's sarcoma [J]. Br J Haematol, 2001, 113 (2): 425-428.
- [7] Courville EL, Yohe S, Chou D, et al. EBV-negative monomorphic B-cell post-transplant lymphoproliferative disorders are pathologically distinct from EBV-positive cases and frequently contain TP53 mutations [J]. Mod Pathol, 2016, 29 (10): 1200-1211. DOI: 10.1038/modpathol.2016.130.
- [8] Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines [J]. Haematologica, 2016, 101 (7): 803-811. DOI: 10.3324/haematol.2016.144428.

- [9] Kinch A, Hallböök H, Arvidson J, et al. Long-term outcome of Epstein-Barr virus DNAemia and PTLD with the use of preemptive rituximab following allogeneic HSCT[J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59 (5): 1172- 1179. DOI: 10.1080/10428194.2017.1365860.
- [10] Bishnoi R, Bajwa R, Franke AJ, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): single institutional experience of 141 patients[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2017, 6: 26. DOI: 10.1186/s40164-017-0087-0.
- [11] Sakurai Y, Takeda T. Acquired hemophilia A: a frequently overlooked autoimmune hemorrhagic disorder[J]. *J Immunol Res*, 2014, 2014: 320674. DOI: 10.1155/2014/320674.
- [12] Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2) [J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10 (4): 622- 631. DOI: 10.1111/j.1538- 7836.2012.04654.x.
- [13] D'arena G, Grandone E, Di Minno MN, et al. The anti-CD20 monoclonal antibody rituximab to treat acquired haemophilia A [J]. *Blood Transfus*, 2016, 14 (2): 255- 261. DOI: 10.2450/2015.0090-15.
- [14] Napolitano M, Siragusa S, Mancuso S, et al. Acquired haemophilia in cancer: a systematic and critical literature review [J]. *Haemophilia*, 2018, 24(1): 43-56. DOI: 10.1111/hae.13355.
- [15] Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study [J]. *Blood*, 2015, 125 (7): 1091-1097. DOI: 10.1182/blood-2014-07-587089.
- [16] Yang Y, Xue F, Shi H, et al. Acquired hemophilia a: retrospective analysis of 49 cases from a single Chinese hemophilia center [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2015, 21 (1): 35- 40. DOI: 10.1177/1076029613488937.
- [17] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 中国血友病协作组. 获得性血友病 A 诊断与治疗中国专家共识[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35 (6): 575- 576. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.06.026.
- [18] Kruse-Jarres R, St-Louis J, Greist A, et al. Efficacy and safety of OBI-1, an antihaemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired haemophilia A [J]. *Haemophilia*, 2015, 21(2):162-170. DOI: 10.1111/hae.12627.

(收稿日期:2018-12-25)

(本文编辑:徐茂强)

CD56和(或)CD117表达在以硼替佐米为基础一线治疗的初诊多发性骨髓瘤患者中的预后意义

时杰 孙恺 朱尊民 雷平冲 刘忠文 陈玉清 郭建民 藏玉柱 杨靖 张茵

河南省人民医院血液科, 郑州大学人民医院 450003

通信作者:张茵, Email: zhangyin1@126.com

基金项目:河南省医学科技攻关计划(201403154)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.08.016

Prognostic significance of CD56 and CD117 expression in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with bortezomib-based first-line therapy

Shi Jie, Sun Kai, Zhu Zunmin, Lei Pingchong, Liu Zhongwen, Chen Yuqing, Guo Jianmin, Zang Yuzhu, Yang Jing, Zhang Yin

Department of Hematology, Henan Provincial People's Hospital, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Zhang Yin, Email: zhangyin1@126.com

多发性骨髓瘤(MM)是血液科常见的恶性肿瘤,其临床表现及预后有高度的异质性。细胞遗传学检查在预后分层中具有重要作用,del(17p)、t(14; 16)及t(14; 20)等是国际公认的不良预后标志^[1]。但荧光原位杂交技术(FISH)在中国

的应用尚未规范。临床工作中仍需要简单、易操作、技术稳定的指标协助评估预后。本研究通过对108例初诊MM患者临床资料的总结,评估CD56和(或)CD117表达与MM临床指标、预后间的关系,以及硼替佐米是否可以克服CD56