

CD20 单抗治疗难治性溶血性贫血 1 例并文献复习

邝璞¹ 刘霆¹ 向兵¹

[关键词] 贫血,溶血性,自身免疫;CD20 抗体,利妥昔单抗

[中图分类号] R556 [文献标志码] D [文章编号] 1004-2806(2012)07-0467-02

自身免疫性溶血是溶血性贫血最为常见的病因。温抗体型自身免疫性溶血性贫血(AIHA)占所有 AIHA 的 80%左右,约 70%对糖皮质激素治疗反应佳,但少部分患者疗效欠佳,且相当比例患者激素减量过程中病情易于复发。CD20 单抗用于治疗滤泡型淋巴瘤、弥漫大 B 细胞淋巴瘤等 B 淋巴细胞肿瘤显示出良好的疗效。近年来在一些自身免疫性疾病(如类风湿性关节炎、免疫性血小板减少)中使用 CD20 单抗也获得了较好的疗效。本文报道 1 例难治性 AIHA 经 CD20 单抗治疗后达完全缓解的患者,并对相关文献报道做系统回顾。

1 病例资料

患者,女,37 岁,因头晕、乏力 2 个月于 2009 年 11 月入院。患者既往无特殊罹患,于入院前 2 个月上呼吸道感染后出现进行性乏力伴面色苍黄。入院前 20 d 院外检查:Hb 55 g/L,间接胆红素明显升高,诊断为溶血性贫血。予地塞米松 15 mg/d,并输注红细胞悬液共 4 U,病情无明显好转遂入我院。体检:体温 36.6℃,血压 110/64 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),心率 110 次/min。重度贫血貌,巩膜轻度黄染。胸骨中下段压痛。心律整齐,心尖区可闻及 2/6 级收缩期吹风样杂音。双肺呼吸音粗,肺底可闻及少量细啰音。腹部平软,肝脾未扪及。双下肢轻度凹陷性水肿。无皮疹、口腔溃疡、关节红肿及浅表淋巴结肿大。血常规:Hb 52 g/L,PLT $190 \times 10^9/L$,WBC $7.9 \times 10^9/L$,N 73.4%,RET $0.35 \times 10^{12}/L$ 。TB 187 U/L,IB 169 U/L,ALT 120 U/L,AST 78 U/L,LDH 1 213 U/L,小便常规尿胆原(++++),胆红素(+),隐血(++)。Coomb 试验阳性,细分抗体类型为补体 C3 型。酸溶血、热溶血、蔗糖溶血试验阴性。肾功、血糖、血脂、电解质、凝血功能正常。ANA、ds-DNA、ENA 抗体谱及 ANCA 筛查均为阴性,C3、C4 正常,RF 23.4 U/ml。冷凝集素试验阴性,肺炎支原体、衣原体 IgM 抗体阴性。巨细胞病毒、风疹病毒、单纯疱疹病毒 IgM 抗体阴性。腹部 B 超提示脾脏轻度长大。胸部 CT 显示双下肺斑片影,胸腹部 CT 未见深部淋巴结肿大。综合临床症状

(乏力、皮肤黏膜苍白)、体征(巩膜黄染、胸骨压痛)和实验室检查结果(重度贫血伴网织红细胞、间接胆红素显著升高,Coomb 试验阳性),诊断为自身免疫性溶血性贫血;肺部感染。

入院后予以甲泼尼龙 80 mg/d 静脉输注,分次输注同型红细胞悬液共 5.5 U,同时使用拉氧头孢抗感染。经上述治疗 5 d 患者贫血仍进行性加重,Hb 下降至 40 g/L,心率 120 次/min,血压 84/46 mmHg,并出现意识模糊。遂予每周 1 次静脉输注 CD20 单抗(美罗华)共 3 次,剂量依次为 600 mg、500 mg 和 100 mg,泼尼松 20 mg Bid,并于患者入院后 14 d 加用硫唑嘌呤 50 mg tid。调整治疗措施 3 周后患者血红蛋白逐渐平稳,输血间隔时间逐渐拉长。入院 2 周后 Hb 开始回升,5 周后 Hb 上升为 117 g/L。出院后 1 年随访,Hb 稳定并已停用泼尼松及硫唑嘌呤。

2 讨论

CD20 单抗主要通过抗体依赖的细胞毒作用、补体依赖的细胞毒作用和促凋亡作用杀伤 CD20 阳性的 B 淋巴细胞,抑制自身免疫球蛋白抗体的生成^[1]。在免疫性血细胞减少的病例中,CD20 单抗可能还通过封闭 Fc 段受体,调节 Th 细胞功能起作用^[2]。因此 CD20 单抗不仅对 CD20 阳性的 B 淋巴细胞肿瘤有较好的治疗作用,对有自身免疫因素参与的难治性血细胞减少也有一定疗效^[3]。我们观察到在治疗过程中,患者的 Hb 水平变化呈现两个时相的特点。首先,在使用 CD20 单抗后短期内(1~3 d)输血可以使血红蛋白水平有明显提升,这可能与 CD20 单抗人源性的 Fc 段封闭 Fc 段受体的作用有关,但疗效并不能长期维持。而患者 Hb 稳步上升并无需继续输血治疗则出现在开始使用 CD20 单抗后 2 周左右,这反映了 CD20 单抗杀伤 B 淋巴细胞并抑制自身抗体产生的过程。

迄今样本较大的病例研究显示,无论是儿童还是成人患者,CD20 单抗对难治性的病例都取得较理想的疗效。并发有其他自身免疫系统疾病(系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎),或继发于其他淋巴细胞增殖性疾病者,CD20 单抗也有较好疗效^[3-4]。尽管大多数研究都采用了 375 mg/m² 每周×4 周的疗法,但本例患者采取了更短的疗程、更小的剂量依然有效。这与 Zecca 等^[5]观察到的情况一致,

¹ 四川大学华西医院血液内科(成都,610041)

通信作者:向兵,E-mail:xiangb7199@hotmail.com

即部分患者采取短于 4 周的治疗也同样有效。在 ITP 患者中,使用较小的剂量或间隔较长的疗程,同样取得较为满意的疗效,但起效较慢^[6]。对于 AIHA 患者使用 CD20 单抗使用何种剂量最好尚有待进一步临床验证。但对于经费有限(如本例患者)或感染风险较高的患者,减低 CD20 单抗的剂量显然有重要意义。

CD20 单抗输注后的短期不良反应包括发热、寒战,通常使用抗组胺类药物和非甾体抗炎药可以较好预防。远期不良反应主要是体液免疫抑制,继发感染。本例患者输注 CD20 单抗前给予了异丙嗪及地塞米松预防,输注过程中未出现明显不良反应,远期随访中也没有出现严重感染。成人患者在经过 4 周 CD20 单抗治疗后,大多数患者免疫球蛋白有不同程度降低,但并未观察到发生严重感染的病例^[7]。但在我国使用 CD20 单抗的患者中,出现爆发性肝炎的病例并不罕见。在儿童患者中,使用 CD20 单抗后 1 年时间内,大多数出现 B 淋巴细胞的缺乏和低丙种球蛋白血症,并可合并泌尿道和呼吸道感染^[8]。Motto 等^[9]报道在 CD20 单抗使用过程中,有两例儿童患者分别发生了卡氏肺孢子虫肺炎和病毒性肺炎。因此在儿童患者中,使用此种疗法应更加密切的关注患者免疫系统的变化,静脉丙种球蛋白及口服抗生素等预防措施是必要的。CD20 单抗对于免疫系统的抑制是一过性的,停药后 B 淋巴细胞可以逐渐恢复,停止治疗 1 年以上的儿童患者接受疫苗接种的效果并不受影响^[10]。此外,CD20 单抗输注后导致肺间质纤维化和白质脑病等罕见但严重的并发症并未见于用于 AIHA 治疗的病例报道。

对于难治性 AIHA,值得使用 CD20 单抗做更多的尝试。CD20 单抗对于复发的患者依然有效,相比长期使用激素和其他免疫抑制剂而言,CD20 单抗的毒性更小,对儿童生长发育没有明显不良影响,也使患者避免了切脾手术的风险。相较于其他免疫抑制剂,CD20 单抗不良反应较少,但对于特殊人群如儿童、老年以及乙肝病毒携带者,要尤其警惕药物相关

的感染并发症,并采取必要的预防措施。

参考文献

- [1] PESCOVITZ M D. Rituximab, an anti-cd20 monoclonal antibody: history and mechanism of action [J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(5 Pt 1): 859—866.
- [2] STASI R, STIPA E, FORTE V, et al. Variable patterns of response to rituximab treatment in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Blood*, 2002, 99: 3872—3873.
- [3] ROBAK T. Monoclonal antibodies in the treatment of autoimmune cytopenias [J]. *Eur J Haematol*, 2004, 72: 79—88.
- [4] DARENA G, CAPALBO S, LAURENTI L, et al. Chronic lymphocytic leukemia-associated immune thrombocytopenia treated with rituximab: a retrospective study of 21 patients [J]. *Eur J Haematol*, 2010, 85: 502—507.
- [5] ZECCA M, NOBILI B, RAMENGHI U, et al. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children [J]. *Blood*, 2003, 101: 3857—3861.
- [6] ZAJA F, BATTISTA M L, PIRROTTA M T, et al. Lower dose rituximab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Haematologica*, 2008, 93: 930—933.
- [7] DARENA G, CALIFANO C, ANNUNZIATA M, et al. Rituximab for warm-type idiopathic autoimmune hemolytic anemia: a retrospective study of 11 adult patients [J]. *Eur J Haematol*, 2007, 79: 53—58.
- [8] QUARTIER P, BRETHON B T, PHILIPPET P, et al. Treatment of childhood autoimmune haemolytic anaemia with rituximab [J]. *The Lancet*, 2001, 358: 1511—1513.
- [9] MOTTO D G, WILLIAMS J A, BOXER L A. Rituximab for refractory childhood autoimmune hemolytic anemia [J]. *Isr Med Assoc J*, 2002, 4: 1006—1008.
- [10] MCLAUGHLIN P, GRILLO-LOPEZ A J, LINK B K, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program [J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16: 2825—2833.

(收稿日期: 2011-10-11 修回日期: 2012-11-07)

本刊对“关键词”书写的要求

关键词是科技论文的文献检索标志,是表达文献主题概念的词或词组。每篇论文应选取 1~5 个关键词。关键词应尽量从美国国立医学图书馆编印的“Medical Subject Headings (MeSH)”中选取,其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译《医学主题词注释字顺表》。未被词表收录的词(自由词)必要时也可以作为关键词使用。凡有英文摘要的文章,应标注与中文对应的英文关键词。中、英文关键词分别用通栏排在中、英文摘要下方。无摘要文章的关键词排在正文前。