

异基因造血干细胞移植后并发吉兰-巴雷综合征 1 例并文献复习

李益清¹ 尹松梅¹ 黄柏机² 聂大年¹ 吴裕丹¹ 王秀菊¹ 马丽萍¹

【摘要】 目的:提高对异基因外周血造血干细胞移植(allo-HSCT)后并发吉兰-巴雷综合征(GBS)的认识。**方法:**分析 1 例 18 岁男性急性淋巴细胞白血病行 allo-HSCT 后并发 GBS 患者的临床表现,并进行相关文献复习。**结果:**该患者行 allo-HSCT 后 2 个月出现四肢乏力,进行性加重,脑脊液蛋白-细胞分离,神经电生理检查神经传导速度减慢,远端潜伏期延长,确诊为 GBS。给予静脉滴注大剂量免疫球蛋白联合常规剂量糖皮质激素治疗后,病情逐渐好转并恢复正常。**结论:**GBS 是 allo-HSCT 后的罕见并发症,其发病机制未明。亚急性起病,以四肢对称性迟缓性瘫痪、末梢型感觉障碍为主要临床表现,确诊除临床表现外,有赖于脑脊液及神经电生理检查。大剂量免疫球蛋白疗效显著,早期诊断和及时治疗一般预后良好。

【关键词】 异基因造血干细胞移植;吉兰-巴雷综合征;诊断;治疗

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2015.03.008

【中图分类号】 R457.7 **【文献标志码】** A

Guillain-Barre syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a case report and literature review

LI Yiqing¹ YIN Songmei¹ HUANG Baiji² NIE Danian¹
WU Yudan¹ WANG Xiuju¹ MA Liping¹

(¹Department of Hematology, Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou, 510120, China; ²Department of Internal Medicine, Deqing Hospital)

Corresponding author: MA Liping, E-mail: maliping215@163.com

Abstract Objective: To improve the clinical recognition of Guillain-Barre syndrome (GBS) following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). **Method:** An 18-year-old male patient with ALL of GBS following allo-HSCT was reported and relevant literatures were reviewed. **Result:** Two months after the patient received allo-HSCT, he was suffered from rapidly progressive diffuse proximal and distal weakness of the four limbs. Cerebrospinal fluid showed normal levels of cell counts and a high protein level. Nerve electrophysiology showed nerve conduction velocity was abnormally reduced and fibrillation potentials and positive sharp waves, which were consistent with denervation of muscle fibers. Based on these findings, he was diagnosed as GBS. After treated with high dose intravenous immunoglobulin (IVIG) and normal dose glucocorticoid, the patient displayed rapid recovery. **Conclusion:** GBS is rare in allo-HSCT recipients, and its pathogenesis remains unclear. The clinical manifestation is rapidly progressive diffuse proximal and distal weakness of the four limbs, sensory loss. In addition to clinical manifestation, the diagnosis of GBS should be confirmed by test of cerebrospinal fluid and electrophysiology. IVIG is demonstrated effective for GBS and the prognosis of GBS is generally considered favorable.

Key words allogeneic hematopoietic stem cell transplant; Guillain-Barre syndrome; diagnosis; therapy

吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barre syndrome, GBS)又称格林-巴利综合征,是一种亚急性炎症性脱髓鞘多神经病和多神经根病^[1]。异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是治愈恶性血液病的重要方法。allo-HSCT 可伴随各种并发症,但 allo-HSCT 后并发 GBS 罕见,目前国内外仅见少数个案报道^[2-4]。我科于 2013 年成功诊治 1 例 allo-HSCT 后并发 GBS 患者,现报告如下,并结合文献

进行复习,以提高对该病的认识。

1 病例资料

患者,男,18 岁,因“面色苍白 2 周”于 2013 年 5 月在我科行骨穿确诊为急性淋巴细胞白血病(普通 B 细胞性,Ph+),给予达沙替尼(施达赛)联合“长春新碱+柔红霉素+地塞米松”诱导达形态学完全缓解(CR)后,给予施达赛联合“环磷酰胺+阿糖胞苷+6-巯基嘌呤,大剂量甲氨蝶呤+6-巯基嘌呤,长春新碱+柔红霉素+地塞米松”方案联合序贯治疗,获得持续分子生物学缓解。2013 年 10 月 6 日行非血缘 HLA 全相合 allo-HSCT,预处理方

¹中山大学孙逸仙纪念医院血液内科(广州,510120)

²德庆县人民医院内科

通信作者:马丽萍, E-mail: maliping215@163.com

案为 TBI+Cy, 移植物抗宿主病(GVHD)预防方案为环孢素+霉酚酸酯+短程甲氨蝶呤+抗胸腺细胞球蛋白。共输入单个核细胞 $8 \times 10^8/\text{kg}$ (受者体重), $\text{CD}34^+$ 细胞 $3.6 \times 10^6/\text{kg}$ (受者体重)。回输后第 10 天白细胞植活(中性粒细胞 $>0.5 \times 10^9/\text{L}$), 第 13 天血小板植活(血小板 $>20 \times 10^9/\text{L}$)。移植后 20 天出现全身皮肤散在红色丘疹并瘙痒, 肝肾功能正常, 无腹泻、黄疸, 考虑皮肤型急性 GVHD (aGVHD), 给予甲泼尼龙 $2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 治疗 1 周皮疹消退, 甲泼尼龙逐渐减量。移植后 28 天 EB 病毒 DNA 定量 5×10^7 copies, 无发热, 无淋巴结肿大等, 考虑 EB 病毒血症, 给予美罗华 500 mg 治疗后复查 EB 病毒定量阴性。CMV 病毒及其他感染指标一直阴性。移植后 38 天复查骨髓 CR, Ph-, PCR 检测 BCR-ABL 融合基因(P190 型)阴性, 外周血 STR-PCR 检测提示 100% 供者型。2013 年 12 月 3 日患者出现双下肢对称性乏力, 逐渐加重, 5 d 内发展至四肢麻木、乏力, 无法站立, 饮水呛咳, 于 2013 年 12 月 8 日入住我科。入院体检: 神清, 咽反射稍减弱, 双肺呼吸音清, 心律 80 次/min, 律齐, 腹部无压痛, 肝脾未及。四肢肢端麻木, 呈指套、袜套样痛觉减退, 四肢肌力 III 级, 腱反射减弱, 病理征未引出。血常规、电解质、肝肾功能无异常, 血 EB 病毒、CMV 病毒 DNA 定量阴性。骨髓细胞形态学 CR, 头颅 MRI+增强 MRV 无异常。腰穿检查脑脊液: 压力 $150 \text{ mmH}_2\text{O}$, 白细胞 $4 \times 10^6/\text{L}$ [参考值 $(0 \sim 8) \times 10^6/\text{L}$], 蛋白 0.88 g/L (参考值 $0.15 \sim 0.45 \text{ g/L}$), 幼稚细胞阴性, 细菌培养无细菌生长, EB 病毒、CMV 病毒 DNA 定量阴性。神经电生理检查: 运动神经传导速度显著减慢, F 波潜伏期延长, 复合肌动作电位减少, 感觉动作电位减少。请神经科会诊, 认为结合临床表现及实验室检查结果, GBS 诊断成立。给予大剂量免疫球蛋白 $0.4 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 静脉滴注, 连续 5 d, 同时给予甲泼尼龙 40 mg/d , 神经节苷脂、B 族维生素及营养支持等治疗, 患者症状迅速好转, 10 d 后肌力恢复至 IV+, 可自行活动及行走, 激素逐渐减量, 带药出院。至 2014 年 3 月 1 日激素减停。随访至今, 患者一般情况良好, 肌力、肌张力正常, 无 GVHD, 骨髓像 CR, BCR-ABL 融合基因阴性, STR 完全供者型。

2 讨论

allo-HSCT 是治愈各种血液、遗传或免疫疾病的重要方法, 特别对于一些恶性血液病患者, allo-HSCT 已成为其治愈的唯一选择。移植后发生相关并发症几乎不可避免。干细胞移植相关的神经系统并发症逐渐受到重视, 时见报道, 但移植后并发 GBS 罕见。

GBS 是以运动损害为主的单向性亚急性炎症

性脱髓鞘多神经病和多神经根病, 最早于 1916 年由 Guillan 和 Barre 两位科学家发现并由此得名^[1]。GBS 的病因与发病机制尚未完全明确, 目前多认为是感染、免疫因素、遗传等多因素共同导致^[5], 病原体的某些组分与周围神经某些成分的结构相同, 机体免疫系统发生错误识别, 产生自身免疫性 T 细胞和自身抗体, 发生免疫应答, 引起周围神经多发性炎症性脱髓鞘, 导致临床症状^[6]。

约半数以上 GBS 患者在起病前数日到数周内有关感染史, 起病急, 症状逐渐加重, 在 1~2 周达到高峰, 主要表现为四肢迟缓性瘫, 多数先出现双下肢无力, 逐渐波及躯干、双上肢和颅神经并加重, 通常在数日至 2 周病情发展至高峰, 少数病情危重者出现四肢完全性瘫, 呼吸肌和吞咽肌麻痹, 呼吸困难、吞咽障碍, 危及生命^[7]。

GBS 的诊断除需要有相应的临床表现之外, 主要依赖于脑脊液检查和神经电生理检查, 发病 1 周后常会出现蛋白-细胞分离现象, 即脑脊液蛋白含量高(常 $1 \sim 5 \text{ g/L}$), 而细胞计数正常或基本正常; 神经电生理特征是神经传导速度减慢, 远端潜伏期延长, 波幅正常或轻度异常^[1]。

静脉滴注大剂量免疫球蛋白(IVIG)和血浆置换是公认的可以缩短 GBS 疗程和减轻病情程度的疗法。血浆置换由于所需的条件和价格因素, 且不良反应较多, 在国内应用并不广泛^[8]。目前国内 GBS 的治疗主要采用 IVIG, 作用机制可能为: 中和致病性自身抗体; 抑制超抗原, 阻止其触发的细胞毒性 T 细胞的活化和克隆扩增; 阻止补体结合并防止膜溶解性攻击性复合体形成; 抑制巨噬细胞介导的脱髓鞘作用; 降低血浆中的肿瘤坏死因子等炎症介质^[9]。糖皮质激素曾经是治疗 GBS 的主要药物, 但目前争议较多: 有人认为急性期单纯应用激素不能缩短病程和改善预后; 但也有很多文献支持在无禁忌情况下应早期使用激素可减轻急性脱髓鞘病变的组织炎症和水肿, 减少脱髓鞘程度, 促进髓鞘的修复, 对于 GBS 有一定疗效^[10]。约 85% 的 GBS 患者经过数周或数月治疗后可获基本恢复, 死亡较少见^[11]。

allo-HSCT 可并发神经系统损害, 但 GBS 十分罕见, 需要与可逆性后部白质脑病综合征、颅内感染、脑血管病变如脑出血、脑梗死、静脉窦血栓形成等较常见的神经系统并发症相鉴别。本例患者在 allo-HSCT 后 2 个月左右出现神经系统症状, 起病较急, 先出现双下肢对称性乏力, 逐渐加重, 5 d 内发展至四肢麻木, 无法站立, 饮水呛咳, 伴四肢肢端麻木, 呈指套、袜套样痛觉减退, 四肢肌力 III 级, 腱反射减弱, 符合 GBS 上行性四肢迟缓性瘫、运动障碍重于感觉障碍的临床特点。无头痛、癫痫发作、意识障碍、视觉障碍以及精神异常, 发作时血压

正常,头颅 MRI+增强 MRV 未见异常,无皮质下白质脑水肿、无出血、梗死、静脉窦血栓形成等影像学改变,不支持可逆性后部白质脑病综合征或脑血管疾病。脑脊液压力不高,白细胞数正常,未见幼稚细胞,细菌培养阴性,EB 病毒、CMV 病毒 DNA 定量阴性,可除外中枢神经系统白血病及中枢神经系统感染。其脑脊液蛋白偏高而白细胞数正常,符合蛋白-细胞分离现象。肌电图检查示 F 波反射延迟,神经传导速度减慢,符合 GBS 实验室检查的特点。因此,该患者 allo-HSCT 并发 GBS 可确诊。

allo-HSCT 并发 GBS 病因不明,有报道可能与预处理方案、CMV 感染后快速免疫重建失衡有关,还有报道可能由 aGVHD 诱发^[12-14]。本例患者 allo-HSCT 后曾发生 aGVHD,治疗后得到控制。起病前 1 个月有 EB 病毒血症,虽经美罗华治疗后 EB 病毒 DNA 定量转为阴性,仍不排除 EB 病毒为 GBS 前驱感染的可能,也不除外 aGVHD 诱发。

确诊 GBS 后,给予 IVIG 联合常规剂量糖皮质激素治疗,患者病情逐渐好转并恢复正常,至今未再出现神经系统症状。提示 allo-HSCT 后并发 GBS 及时给予 IVIG 联合常规剂量糖皮质激素免疫抑制治疗,可能得到治愈。

综上所述,GBS 是 allo-HSCT 的罕见并发症,其发病机制未明,可能与预处理方案、病毒感染后快速免疫重建失衡有关,也有报道由 aGVHD 诱发。亚急性起病,以四肢对称性迟缓性瘫痪、末梢型感觉障碍为主要临床表现。除临床表现外,脑脊液检查蛋白-细胞分离及神经电生理检查脱髓鞘病变的特点是其诊断的主要依据。完善影像学、脑脊液相关检测可协助与其他神经系统并发症相鉴别。IVIG 疗效显著,早期诊断和及时治疗一般预后良好。

参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组,中华医学会神经病学分会肌电图及临床神经电生理学组,中华医学会神经病学分会神经免疫学组. 中国吉兰-巴雷综合征诊治指南[J]. 中华神经科杂志,2010,43(8): 583-586.
- [2] 陈莉,王健民,冯曹波,等. 异基因外周血造血干细胞移植后并发格林-巴利综合征 1 例[J]. 临床血液学杂志,2008,21(5):277-278.
- [3] Fujisaki G,Kami M,Murashige N,et al. Guillain-Barre syndrome associated with rapid immune reconstitution following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Bone Marrow Transplant,2006,37:617-619.
- [4] Rodriguez V,Kuehnle I,Heslop HE,et al. Guillain-Barre syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Bone Marrow Transplant,2002,29:515-517.
- [5] 吴强强,孙黎飞. 格林巴利综合征相关研究近况[J]. 实用医药杂志,2010,27(7):651-653.
- [6] Hughes RA,Cornblath DR. Guillain-Barre syndrome [J]. Lancet,2005,366:1653-1666.
- [7] Walling AD,Dickson G. Guillain-Barre syndrome [J]. Am Fam Physician,2013,87:191-197.
- [8] 卢媛,高明,王霞. 血浆置换在极重型格林-巴利综合征治疗中的应用[J]. 中国输血杂志,2012,25(7):672-673.
- [9] Shahrizaila N,Yuki N. The role of immunotherapy in Guillain-Barré syndrome: understanding the mechanism of action[J]. Expert Opin Pharmacother,2011,12:1551-1560.
- [10] Hughes RA,Swan AV, Van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome[J]. Cochrane Database Syst Rev,2010,17:CD001446.
- [11] Rajabally YA. Treatment of Guillain-Barre syndrome: a review[J]. Inflamm Allergy Drug Targets,2012,11:330-334.
- [12] Nasilowska-Adamska B,Lysiak Z,Halaburda K,et al. Guillain-Barre syndrome pathological connection with GvHD after allogeneic bone marrow transplantation [J]. Ann Transplant,2006,11:10-11.
- [13] Barba P,Pinana JL,Valcarcel D,et al. Early and late neurological complications after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant,2009,15:1439-1446.
- [14] Hernandez-Boluda JC,Lis MJ,Gotteris R,et al. Guillain-Barre syndrome associated with cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Transpl Infect Dis,2005,7:93-96.

(收稿日期:2014-07-14)

(上接第 211 页)

- [10] Kaneko N,Kita A,Yamanaka K,et al. Combination of YM155,a survivin suppressant with a STAT3 inhibitor;a new strategy to treat diffuse large B-cell lymphoma[J]. Leuk Res,2013,37:1156-1161.
- [11] Kelly RJ,Thomas A,Rajan A,et al. A phase I/II study of sepantronium bromide (YM155,survivin suppressor) with paclitaxel and carboplatin in patients with

advanced non-small-cell lung cancer[J]. Ann Oncol,2013,24:2601-2606.

- [12] Cheson BD,Bartlett NL,Vose JM,et al. A phase II study of the survivin suppressant YM155 in patients with refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. Cancer,2012,118:3128-3134.

(收稿日期:2014-08-13)