

雷帕霉素治疗难治性获得性血友病 A 1 例并文献复习*

田长玉¹ 陈苏宁¹ 王兆钺¹

【摘要】 目的:难治性获得性血友病 A(AHA)对激素与常用的免疫抑制剂无反应,出血危险性大,我们试用雷帕霉素治疗 1 例难治性 AHA 患者。**方法:**用全自动凝血仪测定凝血常规以及相关凝血因子,Bethesda 试验检测因子Ⅷ抑制物。**结果:**该患者的凝血因子Ⅷ活性仅为 1%,因子Ⅷ抑制物效价达 87.5 Bethesda 单位。该患者对激素与硫唑嘌呤治疗无反应,2 次标准剂量的美罗华治疗仅暂时有效,表现为顽固性 AHA;改用雷帕霉素(2 mg/d,3 个月后减为 1 mg/d,疗程 6 个月)后出血完全停止,凝血指标亦恢复正常,但停药后复发。重新给予雷帕霉素后再次缓解,逐渐减量后停药,随访 1 年中凝血常规检查维持在正常范围。**结论:**雷帕霉素是一种安全、有效的新型免疫抑制剂,本文首次报道 1 例顽固性 AHA 患者在对激素与常用的免疫抑制剂无效时改用雷帕霉素后治愈。

【关键词】 获得性血友病,难治性;抗 FⅧ的自身抗体;雷帕霉素

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.03.015

【中图分类号】 R554.1 **【文献标志码】** A

Rapamycin in the treatment of refractory acquired hemophilia A: a case report and literature review

TIAN Changyu CHEN Suning WANG Zhaoyue

(Jiangsu Institute of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, 215006, China)

Corresponding author: CHEN Suning, E-mail: chensuning@sina.com

Abstract Objective: Patients with refractory acquired hemophilia A (AHA) fail to respond to corticosteroids and immunosuppressive agents and have severe bleeding risks. We gave a refractory AHA patient a trial prescription of rapamycin. **Method:** Coagulation tests as well as activities of related coagulation factors were measured. FⅧ inhibitor was titled with Bethesda method. **Result:** The plasma FⅧ activity of the patient was only 1%, and FⅧ inhibitor title was 87.5 Bethesda units. He did not respond to initial immunosuppressive therapy, and twice rituximab treatment with standard dosage exerted a short effect, suggesting refractory AHA. We tried to treat him with rapamycin (2 mg/d for 3 months, and then 1 mg/d for other 3 months), his bleeding episodes disappeared with normal hemostasis restored. After a second course of rapamycin, the patient had completely recovered, and remained in good health one year after discontinuation of the drug. **Conclusion:** Rapamycin is a new safe and effective immunosuppressive agent. It is the first report that a patient was cured with rapamycin who was refractory to standard immunosuppressive treatment.

Key words refractory acquired hemophilia; autoantibody to FⅧ; rapamycin

获得性血友病 A (acquired hemophilia A, AHA) 是患者体内产生了抗 FⅧ 的自身抗体,使 FⅧ 活性严重降低而引起的一种较罕见的出血性疾病,其每年的发病率为 0.2~1.0/百万。AHA 的临床表现相差很大,但 87% 的患者表现为严重的出血,出血的病死率高达 9%~22%^[1],多发生于出现症状的几周内。治疗的主要目标是控制急性出血及抑制抗体产生,国内外已提出 AHA 治疗的专家

共识。一线的免疫抑制剂为单用激素或与环磷酰胺联合治疗。对治疗 4~6 周后无反应者应考虑改用利妥昔单抗(美罗华)或其他细胞毒药物,如硫唑嘌呤、长春新碱、麦考酚酯和环孢霉素等,79% 的患者可获得缓解^[2-3],但少数患者呈难治性,并且很容易复发,死亡率高。临床上对这种情况很难处理。我们最近首次用雷帕霉素成功治愈 1 例顽固性 AHA 患者,现报告如下。

1 病例资料

患者,男,65 岁,既往无出血病史或其他疾病史,发病前未用过药物,无出血性疾病家族史。3 年前因牙龈、胸腹部广泛皮下瘀斑与两侧大腿血肿入

* 基金项目:江苏省科教兴卫工程-临床医学中心(No: ZX201102);江苏省血液病临床医学研究中心(No: 江苏省科技厅生命健康专项-BL2012005)

¹ 苏州大学附属第一医院,江苏省血液研究所;血液学协同创新中心(江苏苏州,215006)

通信作者:陈苏宁, E-mail: chensuning@sina.com

院。体检:患者发育良好,重病容,贫血与全身广泛出血,心、肺功能正常,无肝、脾与淋巴结肿大。血常规检查:血红蛋白 78 g/L,白细胞与血小板计数正常。用全自动凝血仪(法国 Stago 公司产品)测定有关的凝血指标,包括活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)与凝血酶时间(TT),因子Ⅷ、Ⅸ、Ⅺ、Ⅻ活性,以及纤维蛋白原与血管性血友病因子浓度。凝血检查结果示:APTT明显延长(95.4 s),PT与TT正常(分别为13.8 s与19.5 s)。凝血因子Ⅷ活性仅为1%,但因子Ⅸ(74%)、Ⅺ(81%)、Ⅻ(97%)、纤维蛋白原(3.2 g/L)与血管性血友病因子活性(108%)均在正常范围。患者的APTT不能被正常血浆纠正。将患者血浆与正常人血浆混合后做抑制物半定量检测,因子Ⅷ抑制物滴度达87.5 Bethesda单位。系统性红斑狼疮与其他免疫检查指标无异常,全套肿瘤指标均在正常范围。诊断为AHA,多次输注人凝血因子Ⅷ浓缩物与凝血酶原复合物以纠正凝血异常,同时服用泼尼松(50 mg/d)与硫唑嘌呤(100 mg/d)抑制抗因子Ⅷ抗体,但治疗2个月后仍多次出现软组织血肿,血浆因子Ⅷ水平1%~2%,因子Ⅷ抗体滴度为78.0 Bethesda单位。患者改用标准剂量美罗华(375 mg/m²,每周1次,连用4周)后,出血症状消失,APTT降低至正常范围;但4个月后复发,反复出现血尿与下肢广泛性软组织血肿。患者再次接受标准剂量的美罗华治疗,但仅缓解2个月后又再次复发。患者因长期激素与多种免疫抑制剂治疗未能有效缓解,表现为难治性AHA,我们在用凝血酶原复合物控制出血的同时,试用雷帕霉素(2 mg/d,首日6 mg/d)治疗,2周后患者的出血频率逐渐减少并在1个月后完全停止,凝血指标亦恢复正常;在治疗6个月后停药。患者在停药后2个月又出现大面积软组织血肿,APTT延长至87 s;重新给予雷帕霉素后出血吸收,将药物剂量逐渐减至0.3 mg/d维持1年后停药。停药时APTT为28.7 s,血浆因子Ⅷ活性保持在92%~105%,抗体滴度<1 Bethesda单位。停药随访观察已1年,患者未再发生出血,多次凝血常规与因子Ⅷ活性检查均维持在正常范围。

2 讨论

AHA与血友病都有血浆因子Ⅷ明显减少与出血表现,与血友病不同的是,AHA患者既往无出血史或阳性家族史,男、女均可发病,主要见于60岁以上老年人和20~30岁产后女性。AHA可发生于各种自身免疫性疾病,如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮与干燥综合征等,少数与恶性肿瘤和药物相关,但50%的患者无病因可循。AHA由抗因子Ⅷ自身抗体引起,临床表现以皮肤黏膜出血与软组织血肿为主,极少发生关节出血。AHA患者的

APTT不能被正常血浆纠正,并可用Bethesda单位确定因子Ⅷ抑制物的滴度。重型血友病在反复输注因子Ⅷ后可产生同型抗体,但根据本例患者的出血表现,既往无出血史和输血史,不难与重型血友病鉴别。

AHA治疗的关键在于有效的止血。由于AHA患者体内有高滴度抗因子Ⅷ抗体存在,人因子Ⅷ浓缩物或重组因子Ⅷ很难提高血浆因子Ⅷ水平,通常采用旁路激活途径治疗的药物,包括凝血酶原复合物和重组因子Ⅶa治疗^[4]。另一方面,需给予免疫抑制剂抑制抗FⅧ抗体的产生。皮质激素或联合应用环磷酰胺等免疫抑制剂通常可获得良好的疗效。美罗华与体内的B细胞CD20抗原靶向结合,能迅速去除循环中的B细胞,减少抗因子Ⅷ抗体的产生^[2]。但少数患者对常用的免疫抑制剂无效,这种顽固性AHA患者的出血危险性大,死亡率高,治疗相当困难。Kaneko等^[5]报道联合化疗可能有效,但对免疫抑制过强,毒副作用较大。应用免疫吸附技术将血浆抗因子Ⅷ抗体吸附到葡萄球菌蛋白A柱上,能在短期内迅速降低抗体滴度,但疗效较为短暂^[6]。

雷帕霉素是一种安全有效的新型免疫抑制剂,能通过不同的细胞因子受体阻断mTOR信号传导,阻断T淋巴细胞和B淋巴细胞的活化,同时选择性促进调节性T细胞表达^[7]。该药已广泛用于各种器官移植患者,明显减少了移植排斥反应^[8]。近年来雷帕霉素在治疗其他顽固性免疫性疾病,如系统性硬化、纯红细胞再生障碍性贫血、自身免疫性溶血性贫血与慢性免疫性血小板减少症取得了较好的效果^[8-10]。本文报道的AHA患者采用激素、美罗华及常用的免疫抑制剂后,仅获得暂时的缓解,仍反复发生严重出血。我们改用雷帕霉素后取得了满意的效果,患者的出血停止,无明显药物毒副作用;各项凝血指标恢复正常,血浆因子Ⅷ活性亦维持在正常水平;停药已1年未再复发。我们查找国内外文献尚未见相同报道,仅Pardos-Gea等^[11]报道使用与雷帕霉素结构和功能相似的药物他克莫司成功治疗3例AHA,患者在平均3周后获得缓解。我们的结果提示,雷帕霉素对各种治疗无效的顽固性AHA是一种新的有效的选择,有必要开展进一步的临床研究。

参考文献

- [1] Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A [J]. BMC Research Notes, 2010, 3: 161-168.
- [2] Franchini M, Mannucci PM. Inhibitor eradication with rituximab in haemophilia: where do we stand? [J]. Br J Haematol, 2014, 165: 600-608.

解后的 CML-CP 患者较对照者均明显降低,伊马替尼治疗缓解后的 CML-CP 患者外周血 AHR mRNA 表达水平较初诊患者显著升高。所有这些结果提示 CML 肿瘤细胞可能通过某种机制抑制 AHR 的表达,使 Th22 细胞比例下降,Th22 细胞下调和 Th22 免疫功能受损可能会导致 CML 的发生和发展。疾病获得完全缓解后 AHR mRNA 表达水平相应升高,Th22 细胞达到一定程度的恢复,这种免疫抑制为可逆性的过程。

作为 Th22 细胞主要的效应因子,IL-22 参与调控细胞的生长、增殖、细胞周期和凋亡,可能在加速或抑制肿瘤发生过程中起重要的作用^[9]。我们研究了 IL-22 在 CML 患者中的表达水平,发现 CML 初诊和伊马替尼治疗缓解后的 CML-CP 患者外周血 IL-22 水平较对照者均升高。上述结果提示 IL-22 对于 CML 的发生和进展可能具有促进作用。另外,本研究发现 CML 患者外周血中 Th22 细胞的比例与 IL-22 水平无相关性。已有研究表明,尽管免疫细胞如 Th22 和 Th17 细胞是主要的产生 IL-22 的 T 细胞亚群,IL-22 还可以由 CD8⁺ T 细胞和其他淋巴细胞表达,包括自然杀伤细胞的 NK22 亚群和 CD11c⁺ 细胞^[10-11]。我们的研究结果表明,在 CML 中 Th22 细胞并不是 IL-22 的主要来源,推测可能还有其他类型的细胞参与分泌 IL-22。

我们还分析了 Th22 细胞与 CML 患者外周血白细胞计数和 BCR-ABL% 之间的关系,发现 Th22 细胞与外周血白细胞计数和 BCR-ABL% 均存在显著的负相关。表明 Th22 细胞的比例可能与 CML 患者的肿瘤负荷相关,可能在评估治疗效果方面有重要的作用。

参考文献

- [1] Duhen T, Geiger R, Jarrossay D, et al. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells[J]. *Nat Immunol*, 2009, 10: 857-863.
- [2] Shao LL, Zhang L, Hou Y, et al. Th22 cells as well as Th17 cells expand differentially in patients with early-stage and late-stage myelodysplastic syndrome[J]. *PLoS One*, 2012, 7: e51339.
- [3] Yu S, Liu C, Zhang L, et al. Elevated Th22 cells correlated with Th17 cells in peripheral blood of patients with acute myeloid leukemia[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15: 1927-1945.
- [4] Qin S, Ma S, Huang X, et al. Th22 cells are associated with hepatocellular carcinoma development and progression[J]. *Chin J Cancer Res*, 2014, 26: 135-141.
- [5] Zhuang Y, Peng LS, Zhao YL, et al. Increased intratumoral IL-22-producing CD4⁺ T cells and Th22 cells correlate with gastric cancer progression and predict poor patient survival[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61: 1965-1975.
- [6] 周莉,徐运孝. 调节性 T 细胞在慢性粒细胞白血病中的表达及临床意义[J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(9): 502-505.
- [7] Li Y, Geng S, Yin Q, et al. Decreased level of recent thymic emigrants in CD4⁺ and CD8⁺ T cells from CML patients[J]. *J Transl Med*, 2010, 8: 47.
- [8] Trifari S, Kaplan CD, Tran EH, et al. Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and is distinct from T(H)-17, T(H)1 and T(H)2 cells[J]. *Nat Immunol*, 2009, 10: 864-871.
- [9] Tian T, Yu S, Ma D. Th22 and related cytokines in inflammatory and autoimmune diseases[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2013, 17: 113-125.
- [10] Nograles KE, Zaba LC, Shemer A, et al. IL-22-producing "T22" T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing TH17 T cells[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123: 1244-1252.
- [11] Cella M, Fuchs A, Vermi W, et al. A human natural killer cell subset provides an innate source of IL-22 for mucosal immunity[J]. *Nature*, 2009, 457: 722-725.
(收稿日期: 2015-05-07)
- (上接第 227 页)
- [3] Sperr WR, Lechner K, Pabinger I. Rituximab for the treatment of acquired antibodies to factor VIII[J]. *Haematologica*, 2007, 92: 66-71.
- [4] Shetty S, Bhave M, Ghosh K. Acquired hemophilia a: diagnosis, aetiology, clinical spectrum and treatment options[J]. *Autoimmun Rev*, 2011, 10: 311-316.
- [5] Kaneko H, Okada N, Matsui Y, et al. Refractory acquired hemophilia A successfully treated with CVP[J]. *Rinsho Ketsueki*, 2009, 50: 110-112.
- [6] Brzoska M, Krause M, Geiger H, et al. Immunoadsorption with single-use columns for the management of bleeding in acquired hemophilia A: a series of nine cases[J]. *J Clin Apher*, 2007, 22: 233-240.
- [7] Li J, Wang Z, Dai L, et al. Effects of rapamycin combined with low dose prednisone in patients with chronic immune thrombocytopenia[J]. *Clin Dev Immunol*, 2013, 2013: 548085.
- [8] Halleck F, Duerr M, Waiser J, et al. An evaluation of sirolimus in renal transplantation[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2012, 8: 1337-1356.
- [9] Manno R, Boin F. Immunotherapy of systemic sclerosis[J]. *Immunotherapy*, 2010, 2: 863-878.
- [10] Miano M, Poggi V, Banov L, et al. Sirolimus as maintenance treatment in an infant with life-threatening multiresistant pure red cell anemia/autoimmune hemolytic anemia[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2014, 36: e145-e148.
- [11] Pardos-Gea J, Altisent C, Parra R, et al. Acquired haemophilia A. First line treatment with calcineurin inhibitors and steroid pulses: a 10-year follow-up study[J]. *Haemophilia*, 2012, 18: 789-793.
(收稿日期: 2015-11-03)