

伊布替尼成功治疗 1 例异基因造血干细胞移植后 纯红细胞再生障碍性贫血

韩丹¹ 陈文兰¹ 谢荣¹ 游泳¹ 邹萍¹ 仲照东¹

[关键词] 纯红细胞再生障碍性贫血;异基因造血干细胞移植;伊布替尼;慢性移植物抗宿主病

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.09.014

[中图分类号] R556.5 [文献标志码] D

A case of post-allogeneic transplant pure red cell aplastic anemia successfully treated with ibrutinib

Summary We report the diagnosis and treatment of a case with pure red cell aplastic anemia (PRCA) after major ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation. In the initial stage, we tapered off the immunosuppressive agents to induce mild chronic graft-versus-host disease (cGVHD), red blood cell infusion and corticosteroids, but anemia did not improve, and cGVHD symptoms gradually worsened. So we combined with a small dosage of ibrutinib. After in combination with ibrutinib, the interval of red blood cell transfusion of the patient was prolonged, gradually got rid of blood transfusion dependence. Finally the ABO isohemagglutinin disappeared, the blood type changed to donor type, hemoglobin, reticulocyte count and bone marrow returned to normal, cGVHD also achieved complete remission.

Key words pure red cell aplastic anemia; allogeneic stem cell transplantation; ibrutinib; chronic graft-versus-host disease

纯红细胞再生障碍性贫血 (pure red cell aplasia, PRCA) 是异基因造血干细胞移植少见的并发症之一, 主要发生在 ABO 血型不合的供受者之间^[1], 其特征为正细胞正色素性贫血、网织红细胞减低和骨髓中红系细胞显著减低或缺如^[2]。

1 病例资料

患者, 女, 36 岁, 2017 年 5 月确诊急性髓系白血病, 予以阿糖胞苷+柔红霉素化疗 3 个疗程达完全缓解。2018 年 2 月行半相合外周血干细胞移植, 供者为其女儿, 血型不合 (A+供 O+)。预防移植物抗宿主病: CsA+MTX+MMF+CD25 单抗+ATG, 出仓后口服 FK506 及 MMF。+10 d: 血小板植活, +13 d: 中性粒细胞植活。但血红蛋白 (Hb) 持续波动在 46~53 g/L, 每周需输注 4~6 U 红细胞。实验室检查: 网织红细胞比例 0.21%, 铁蛋白 2465 ng/mL。血型: O+, 抗血型 A 抗体滴度 1:1024, 抗血型 B 抗体滴度 1:64。骨髓穿刺结果显示有核细胞增生活跃, 红系占 0~5%, 以中晚红为主, 红系前体缺如。嵌合体持续完全供者型。Coombs 试验、Rous 试验、Ham 试验、CD55/CD59、TCR/IgH 重排、EPO、血清胆红素、

血小板相关抗体、B19 病毒、EBV-DNA、CMV-DNA 及 HBV-DNA 均为阴性。诊断考虑: 造血干细胞移植后 PRCA。

初期采取刺激造血 (EPO) 及输血支持等对症治疗。+60 d: Hb 53 g/L, 网织红细胞比例持续较低 (0.19%~0.30%)。患者因经济原因拒绝利妥昔单抗及血浆置换治疗。+74 d: FK506 逐渐减量, 同时联合激素治疗, 静脉注射甲泼尼龙 (40 mg/d×3 d) 后口服维持 (4 mg/d), Hb 波动在 48~67 g/L。+143 d: 患者双侧前臂及背部出现红色皮疹, 面积约 30%~40%, 伴瘙痒, 考虑皮肤慢性移植物抗宿主病, 遂暂停 FK506 减量。+224 d: 来院复诊时皮疹仍未消退, 面积较前相仿, 加伊布替尼口服 (140 mg/2d)。+235 d: 停 MMF, 此时 Hb 57 g/L。+287 d: 停 FK506, 此时 Hb 65 g/L, 随后皮疹逐渐蔓延到脸颊、前胸, 面积约 50%~60%, 伊布替尼加量为 140 mg/d。此后, 红细胞输注从每周输注 4~6 U 减少至每个月 2 U。+397 d: Hb 45 g/L, 给予最后一次红细胞输注, 之后 Hb 逐步上升。+494 d: 患者皮疹基本消退, Hb 109 g/L, 网织红细胞比例 10.08%, 血型转换为 A+, 抗血型 A 抗体消失, 抗血型 B 抗体滴度 1:4, 骨髓穿刺结果显示骨髓增生活跃, 幼红细胞比例 76%, 嵌合体完全供者型, MRD 阴性。

¹ 华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科 (武汉, 430000)

通信作者: 仲照东, E-mail: whxhzzd008@126.com

2 讨论

造血干细胞移植后 PRCA 是指移植 60 d 后仍有贫血,伴外周血网织红细胞低于 1% 及骨髓中红系前体细胞缺乏^[3],常发生在 ABO 血型不相合的造血干细胞移植中,发生率为 7.5%~30%^[2]。ABO 血型不相合的造血干细胞移植可以导致同族血细胞凝集素的增殖,它直接作用于供者红细胞表面抗原,此抗原同时也表达于前体红细胞,从而导致 PRCA^[4]。

目前 PRCA 的治疗尚未达成共识:环孢素 CsA 被认为是治疗 PRCA 最成功的药物,有效率为 66%~95%^[5]。激素也是治疗 PRCA 的经典药物,特别是对于年轻患者,单用激素治疗的有效率为 40%,联合 CsA 治疗的有效率为 30%~62%^[2]。免疫球蛋白有免疫调节、中和抗体、抗感染的功效,可用于 HIV、细小病毒 B19 等感染及合并低免疫球蛋白血症的 PRCA 患者^[2]。西罗莫司可以调节 mTOR 活性^[6],特别适用于肾功能不全的 PRCA 患者^[7]。血浆置换在一定程度上可以通过清除体内的免疫复合物来治疗 PRCA^[4]。

本例患者在干细胞移植 60 d 后仍有重度贫血,并且存在输血依赖,早期给予对症治疗效果不佳,遂尝试通过逐渐减免疫抑制剂的剂量诱发轻微的移植物抗宿主病,从而抑制血型抗体的产生。但患者后期皮肤慢性移植物抗宿主病进展明显,遂联用伊布替尼治疗。

伊布替尼(Ibrutinib)是布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)的有效且不可逆的小分子抑制剂,最早用于治疗 B 细胞淋巴瘤^[8]。最近发现它也可抑制 IL-2 诱导激酶(interleukin-2 inducible kinase, ITK)的活性,在自身免疫性疾病和移植物抗宿主病中显示出潜在的治疗效果^[9]。该患者出现皮肤慢性移植物抗宿主病后继续 FK506 和 MMF 抗排斥治疗,但治疗 3 个月后皮疹未消退,遂联用伊布替尼,虽然中途因停用 MMF 时皮疹加重,但伊布替尼加量后皮疹很快消退,皮肤慢性移植物抗宿主病得到控制。

3 结论

通过逐渐减停免疫抑制剂,联合应用伊布替

尼,有助于抑制血型抗体产生和促进血型成功转换,在治愈异基因造血干细胞移植后 ABO 血型不合 PRCA 的同时,控制移植物抗宿主病的发生和严重程度。

参考文献

- [1] Aung FM, Lichtiger B, Bassett R, et al. Incidence and natural history of pure red cell aplasia in major ABO-mismatched haematopoietic cell transplantation[J]. *Br J Haematol*, 2013, 160(6):798-805.
- [2] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 获得性纯红细胞再生障碍诊断与治疗中国专家共识(2020年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(3):177-184.
- [3] Wada S, Asano-Mori Y, Yamamoto H, et al. No post-transplant pure red cell aplasia development in 106 major ABO incompatible cord blood transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(5):765-768.
- [4] Sackett K, Cohn CS, Fahey-Ahrndt K, et al. Successful treatment of pure red cell aplasia because of ABO major mismatched stem cell transplant[J]. *J Clin Apher*, 2018, 33(1):108-12.
- [5] Balasubramanian SK, Sadaps M, Thota S, et al. Rational management approach to pure red cell aplasia[J]. *Haematologica*, 2018, 103(2):221-230.
- [6] Long Z, Yu F, Du Y, et al. Successful treatment of refractory/relapsed acquired pure red cell aplasia with sirolimus[J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(11):2047-2054.
- [7] Chen Z, Liu X, Chen M, et al. Successful sirolimus treatment of patients with pure red cell aplasia complicated with renal insufficiency[J]. *Ann Hematol*, 2020, 99(4):737-741.
- [8] de Claro RA, McGinn KM, Verdun N, et al. FDA Approval: Ibrutinib for Patients with Previously Treated Mantle Cell Lymphoma and Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(16):3586-3590.
- [9] Zhang Q, Chen J, Gao H, et al. Drug repurposing: Ibrutinib exhibits immunosuppressive potential in organ transplantation[J]. *Int J Med Sci*, 2018, 15(11):1118-1128.

(收稿日期:2020-11-17)