

## • 病例报告 •

## 非血缘脐血移植后兼有温冷双抗体 Evans 综合征 1 例并文献复习

时月<sup>1</sup> 孙艳花<sup>2</sup> 李乾鹏<sup>2</sup> 徐曼<sup>2</sup> 刘昊东<sup>1</sup> 冉学红<sup>2</sup>

**[摘要]** Evans 综合征国内外报道较为少见,兼有温冷双抗体 Evans 综合征更为罕见。文章报道了 1 例重型再生障碍性贫血患者行首次非血缘脐血移植后发生植入失败,再次输入非血缘脐血植入后病毒感染下引发兼有温冷双抗体 Evans 综合征,给予利妥昔单抗联合血浆置换治疗后患者各项指标均明显好转。笔者建议对于移植后早期并发 Evans 综合征的患者在给予传统方案治疗效果差时,应尽早考虑血浆置换和利妥昔单抗的联合和序贯应用。

**[关键词]** 非血缘脐血移植;Evans 综合征;重型再生障碍性贫血;血浆置换;利妥昔单抗

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2024.03.013

**[中图分类号]** R457.7 **[文献标志码]** D

**Evans syndrome with both warm and cold antibodies after umbilical cord blood transplantation: a case report and literature review**SHI Yue<sup>1</sup> SUN Yanhua<sup>2</sup> LI Qianpeng<sup>2</sup> XU Man<sup>2</sup> LIU Haodong<sup>1</sup> RAN Xuehong<sup>2</sup><sup>1</sup>Shandong Second Medical University[School of Clinical Medicine], Weifang, 261000, China;<sup>2</sup>Department of Hematology, Weifang People's Hospital)

Corresponding author: RAN Xuehong, E-mail: ranxuehong1967@163.com

**Abstract** Reports on Evans syndrome are relatively rare at home and abroad, and Evans syndrome with both warm and cold antibodies is even rarest. We reported a case of severe aplastic anemia patient who had implantation failure after the first umbilical cord blood transplantation, and the second umbilical cord blood transplantation caused Evans syndrome with both warm and cold antibodies due to virus infection. After giving rituximab combined with plasma exchange, all the indexes were significantly improved. The authors suggest that the combination and sequential use of plasma exchange and rituximab should be considered as early as possible in patients with Evans syndrome who have not responded well to conventional therapy.

**Key words** umbilical cord blood transplantation; Evans syndrome; severe aplastic anemia; plasma exchange; rituximab

Evans 综合征报道国内外较为少见,目前国内脐血移植后发生 Evans 综合征的患者仅有 3 例<sup>[1-3]</sup>。重型再生障碍性贫血是一种可致命的血液系统疾病,异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是治疗重型再生障碍性贫血唯一有效的根治性方法<sup>[4]</sup>。非血缘脐血造血干细胞移植以其采集方便、来源丰富、移植后发生急性和慢性移植物抗宿主病风险低等优点,已成为异基因造血干细胞移植中一个重要的干细胞来源。本文报道了 1 例重型再生障碍性贫血患者行首次非血缘脐血移植后发生植入失败,再次输入非血缘脐血植入后病毒感染下引发兼有温冷双抗体 Evans 综合征,给予利

妥昔单抗联合血浆置换治疗后患者各项指标均明显好转,现报告如下。

**1 病例资料**

患者,男,23 岁,2021 年 10 月 20 日入住我院,完善相关辅助检查诊断为重型再生障碍性贫血,间断入院给予环孢素、达那唑、输血、粒细胞集落刺激因子治疗。2021 年 12 月 2 日复查血常规示:白细胞计数(WBC)  $2.18 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞绝对值(GRAN)  $0.34 \times 10^9/L$ ,血红蛋白(Hb) 51 g/L,血小板计数(PLT)  $7 \times 10^9/L$ ,网织红细胞计数  $0.0149 \times 10^{12}/L$ 。给予全面评估后拟行脐血移植治疗,患者体表面积  $2.04 m^2$ ,血型 B 型 Rh(D)阳性。2022 年 1 月 28 日起给予兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(3 mg/kg/d, d-6~-2)+环磷酰胺(50 mg/kg/d, d-3~-2)+环孢素(2.5~3.0 mg/kg/d)方案预处理,2022 年 2 月 3 日回输脐带血,供者为女

<sup>1</sup> 山东第二医科大学(临床医学院)(山东潍坊,261000)<sup>2</sup> 潍坊市人民医院血液科

通信作者:冉学红, E-mail: ranxuehong1967@163.com

性,B型Rh(D)阳性,供受者HLA 7/10位点相合,共输注脐带血27.6 mL,有核细胞计数 $0.29 \times 10^8/\text{kg}$ , $\text{CD}34^+$ 细胞计数 $0.11 \times 10^6/\text{kg}$ 。+19天粒细胞植活,+29天血小板植活,+30天复查骨穿结果示:骨髓增生活跃,粒红两系增生活跃,产板型巨核细胞减少(全片见巨核细胞8个);STR检测报告:嵌合率97.1%,脐血植入。+110天门诊连续2次复查血常规进行性下降,PLT降至 $37 \times 10^9/\text{L}$ ;骨髓形态学示:骨髓增生重度减低,全片未见巨核细胞;STR检测报告:嵌合率81.0%,至2022年6月29日PLT降至 $7 \times 10^9/\text{L}$ ,第1份脐血移植失败。鉴于患者血常规持续下降、骨髓增生重度减低及脐血嵌合度持续降低,持续应用环孢素,复查浓度234 ng/mL;淋巴细胞亚群分析: $\text{CD}4^+$ T细胞绝对值 $137/\mu\text{L}$ (↓)、 $\text{CD}8^+$ T细胞绝对值 $156/\mu\text{L}$ (↓);EBV-DNA、CMV-DNA均为阴性的情况下,给予粒细胞集落刺激因子升白、海曲泊帕升血小板、甲泼尼龙联合免疫球蛋白免疫调节及输注间充质干细胞治疗后,于2022年7月6日给予第2份脐血输注,供者为女性,B型Rh(D)阳性,共输注脐带血33.90 mL,有核细胞计数 $0.21 \times 10^8/\text{kg}$ , $\text{CD}34^+$ 细胞计数 $0.069 \times 10^6/\text{kg}$ ,同时给予环孢素、海曲泊帕、甲泼尼龙治疗,患者血常规稳步上升。2022年8月31日复查血常规示:WBC  $3.52 \times 10^9/\text{L}$ ,GRAN  $2.05 \times 10^9/\text{L}$ ,Hb 110 g/L,PLT  $306 \times 10^9/\text{L}$ 。2022年9月29日(第2次脐血移植后+83天)复查骨髓形态学示:粒红两系增生活跃,异型淋巴细胞占4%,全片见巨核细胞238个;STR检测:嵌合率95%,考虑第2份脐血植入成功。2022年10月22日(第2次脐血移植后+103天)患者突发头晕、头痛、乏力,伴血压增高[约140/100 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)],伴发热、恶心、双眼视物模糊。入院后完善血常规:WBC  $4.78 \times 10^9/\text{L}$ ,Hb 82 g/L,PLT  $60 \times 10^9/\text{L}$ ;血液出现冷凝集现象,冷凝集素试验阳性;肝功能指标:总胆红素53.9  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ,直接胆红素14.2  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ,间接胆红素39.7  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ;巨细胞病毒DNA: $5.03 \times 10^2$  IU/mL(参考值: $< 500$  IU/mL);EB病毒DNA: $7.88 \times 10^2$  IU/mL(参考值: $< 500$  IU/mL);直抗试验阳性(IgG及C3阳性);免疫球蛋白检测:IgG 80 g/L(参考值:8.6~17.4 g/L),IgM 8 g/L(参考值:0.3~2.2 g/L);外周血涂片未见破碎红细胞;乙肝五项、上腹部彩超、风湿免疫指标未见异常。

综上,兼有温冷双抗体 Evans 综合征诊断明确,停用环孢素,给予大剂量免疫球蛋白(400 mg/kg d1~5)、甲泼尼龙(80 mg qd)、吗替麦考酚酯、抗病毒及输注保温红细胞等治疗,效果欠佳,PLT持续下降,于2022年10月27日(第2次脐血移植后+108天)紧急给予1次血浆置换治疗后冷凝集

现象改善,经完善直接Coombs试验阳性(IgG及C3阳性,IgM阴性);间接Coombs试验阳性(IgG阳性);血浆游离血红蛋白测定:168 mg/L(↑);结合珠蛋白测定: $< 0.2$  g/L(↓);冷凝集素试验阴性;ADAMTS13活性正常;外周血涂片未见破碎红细胞,综上考虑转变为温抗体型 Evans 综合征。继续给予6次血浆置换并利妥昔单抗(100 mg d1、8、15)治疗后患者病情明显好转,2022年11月14日(第2次脐血移植后+125天)复查骨穿示:骨髓增生活跃,粒红两系增生活跃,产板型巨核细胞减少,全片见巨核细胞24个;骨髓活检示:骨髓增生较活跃,红系比例增高,网状纤维染色(MF-0级);STR检测报告:嵌合率100%。患者目前行血浆置换联合利妥昔单抗治疗后9个月余,一般情况良好,血常规正常,嵌合率仍为100%,病毒感染指标均阴性。

## 2 讨论及文献复习

本例患者的原发病为年龄在40岁以下、无感染及其他并发症、且无同胞全相合供者的重型再生障碍性贫血患者,给予脐血移植治疗,第1份脐血中有限的有核细胞数量导致早期造血功能恢复延迟以及免疫重建延迟,增加了感染的可能性,甚至存在植入失败的风险<sup>[5]</sup>。在第1份脐血植入失败后考虑患者机体仍处于一定程度的免疫耐受状态,未行预处理给予第2次脐血移植。移植后患者发生了 Evans 综合征,由于供者没有自身免疫病,患者也没有出现移植物抗宿主病相关的免疫病,分析患者发生 Evans 综合征的原因考虑为自身反应T淋巴细胞出现扩增,继而导致移植后表位特异性自身抗体和(或)T细胞记忆介导的自身免疫性疾病<sup>[6]</sup>。非血缘关系的供体移植和脐血移植是造血干细胞移植后自身免疫性细胞减少症的危险因素,也促进了造血细胞移植后患者 Evans 综合征的发生、发展<sup>[7]</sup>。Evans 综合征是一种自身免疫性疾病,是血液中既存在抗血小板自身抗体,又存在抗红细胞自身抗体,而导致相继或同时发生自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia, AIHA)和免疫性血小板减少症的一种自身免疫病。85%的 Evans 综合征患者大多具有 IgG 或 IgG+C3d 阳性,即温抗体型 AIHA,约5%的 Evans 综合征患者发生温冷双抗体型 AIHA 亚型,甚至5%的患者只有 C3d 阳性,存在显著滴度的冷凝集素<sup>[8]</sup>。温冷双抗体型 AIHA 具有溶血重、临床表现复杂、激素治疗效果差等特点。患者在给予第2次脐血移植后出现 CMV、EBV 感染,根据患者黄疸、进行性贫血、间接胆红素升高,乳酸脱氢酶升高,直抗试验阳性,IgM 升高并伴有冷凝集素试验阳性,考虑为温冷双抗体型 AIHA,结合血小板减少及病毒感染,兼有温冷双抗体 Evans 综合征诊

断明确,在给予抗病毒、输注成分血、激素、丙种球蛋白、免疫抑制剂等治疗后效果不佳,患者病情进展快,行血浆置换术联合利妥昔单抗治疗。

Evans 综合征主要与血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)、造血干细胞移植合并血栓性微血管病(transplantation associated thrombotic microangiopathy, TA-TMA)相鉴别。TTP 的临床表现概括为“五联征”,即微血管病性溶血、血小板减少性出血、神经精神异常、发热和肾脏损害,特征是严重的获得性或先天性金属蛋白酶 ADAMTS13 活性的缺陷<sup>[9]</sup>。在本例患者中,TTP 支持依据:①发热,②PLT 降低,③溶血性贫血,④尿微量白蛋白升高,⑤神经系统症状(头痛、失眠),⑥长期服用环孢素。TTP 排除依据:①Coombs 试验阳性(属于血管内溶血),非微血管病性溶血,②外周血涂片无破碎红细胞,③ADAMTS13 活性测定为阴性,④停用环孢素后患者症状不见改善。综上,排除 TTP 诊断。TA-TMA 是发生在造血干细胞移植后较为凶险的一种并发症,主要表现为因全身小血管内皮细胞损伤所造成的微血管内血栓、血小板消耗、溶血性贫血、多器官功能损伤等<sup>[10]</sup>。TA-TMA 也与移植过程中所用的药物有关,一项系统综述支持 TA-TMA 与环孢素、他克莫司和西罗莫司有明确的关联<sup>[11]</sup>。TA-TMA 是一种罕见且凶险的疾病,预后极差,死亡率高,至今无有效的治疗方法<sup>[12]</sup>。在本例患者中,TA-TMA 支持依据:①发热,②高血压,③尿微量白蛋白升高,④神经系统症状(头痛、失眠),⑤人末端补体复合物 C5b-9 检测:365 ng/mL(增高),⑥长期服用环孢素。TA-TMA 排除依据:①Coombs 试验阳性(属于血管内溶血),非微血管病性溶血,②外周血涂片无破碎红细胞,③停用环孢素后患者症状不见改善,④病程不符合,该患者在给予血浆置换后各项指标均迅速上升。综上,排除 TA-TMA 诊断。

关于 Evans 综合征的治疗方案,目前还缺乏最有效的方法和统一模式。一线治疗包括糖皮质激素、静脉输注丙种球蛋白、输血支持;二线治疗包括免疫抑制剂、脾切除术、利妥昔单抗、造血干细胞移植等。本例患者在给予病因治疗(停环孢素、抗病毒治疗)、糖皮质激素、丙种球蛋白、免疫抑制剂等治疗后效果不佳,患者病情进展快,在原方案基础上加用血浆置换联合利妥昔单抗治疗。利妥昔单抗是 Evans 综合征二线治疗的首选药物,其疗效在 AIHA 和免疫性血小板减少症中均已有报道证明,利妥昔单抗是嵌合型 CD20 特异性 IgG1 单克隆抗体,通过补体依赖的细胞毒性、抗体依赖的细胞毒性以及直接促凋亡作用,不仅能直接诱导 B 淋巴细胞凋亡,还可清除自身抗体,因此被广泛应用于自

身免疫性疾病的治疗<sup>[13]</sup>。但利妥昔单抗从开始使用到发挥疗效需要数周时间,这可能与利妥昔单抗抑制将要产生的自身抗体,而对已经产生的自身抗体没有作用有关<sup>[14]</sup>。因此,为了使利妥昔单抗使用后能快速发挥作用,笔者选择血浆置换术来清除患者体内已产生的自身抗体,影响细胞免疫因子功能,重建了在第 2 次脐血输注后早期阶段因感染而扭曲的免疫系统,为利妥昔单抗的应用创造了有利条件<sup>[15]</sup>。早在 1980 年,Patten 等<sup>[3]</sup>将血浆置换用于 1 例 45 岁的诊断为 Evans 综合征的女性,且获得了有效成果。目前尚无关于移植后 Evans 综合征的统计学资料,笔者以“Evans 综合征”或“Evans”和“移植”为关键词、摘要、篇名;“Evans syndrome”或“Evans”和“Transplantation”或“Transplant”为关键词、摘要、篇名,对万方医学网、中国知网、维普数据库、PubMed 从建库至 2023 年 3 月的相关文献进行检索,共纳入 45 例移植后 Evans 综合征患者,明确诊断为再生障碍性贫血的患者有 12 例<sup>[7,16-20]</sup>,国内仅有 1 例<sup>[16]</sup>。12 例患者中男 5 例,女 7 例;移植后出现 Evans 综合征的中位时间为 4.8(3~28.6)个月;一线治疗加用利妥昔单抗治疗的患者 8 例,一线治疗加用血浆置换治疗的患者 2 例,联合应用血浆置换、利妥昔单抗治疗的患者仅 1 例;随访时生存 10 例(83.3%),死亡 2 例(16.7%)。本例患者发生 Evans 综合征的时间为脐血移植后 3.4 个月,符合上述文献报道的发生时间,在给予一线治疗无效后,尽早联合应用了血浆置换和利妥昔单抗治疗。

本例患者发生兼有温冷双抗体 Evans 综合征为脐血移植后早期(3.4 个月),给予常规一线治疗后效果不佳,综合考虑后,给予患者利妥昔单抗联合 7 次血浆置换术治疗,目前患者治疗后 9 个月余,病毒指标阴性,血常规正常,仍处于随访治疗中。根据本例患者的诊治经过并结合相关文献,笔者建议对于移植后早期并发 Evans 综合征的患者在给予传统方案治疗效果差时,应尽早考虑血浆置换和利妥昔单抗的联合和序贯应用。

(致谢 本文病例诊治经过由北京大学血液病研究所许兰平教授指导,在此感谢!)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 韦若文,陈文兰,谢荣,等.伊布替尼治疗造血干细胞移植后自身免疫性血细胞减少 2 例报告并文献复习[J].第三军医大学学报,2021,43(21):2337-2342.
- [2] 郭毅刚,肖青,冯雪连,等.自体外周血造血干细胞移植术治疗淋巴瘤 44 例疗效分析[J].重庆医科大学学报,2014,39(1):116-120.
- [3] Patten E, Reuter FP. Evans's syndrome: possible benefit from plasma exchange[J]. Transfusion, 1980, 20(5): 589-593.



- [4] 杜志丛,赵艳丽,曹星玉,等.单倍型供者造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血的单中心研究[J].临床血液学杂志,2023,36(5):366-372.
- [5] 张旭晗.脐血移植治疗急性白血病后疗效与免疫重建和 T 细胞受体库变化的研究[D].济南:山东大学,2022.
- [6] Daikeler T, yndall A. Autoimmunity following haematopoietic stem-cell transplantation[J]. Best Pract Res Clin Haematol,2007,20(2):349-360.
- [7] Hwang-Bo S, Kim SK, Lee JW, et al. Treatment and response of autoimmune cytopenia occurring after allogeneic hematopoietic cell transplantation in children [J]. Blood Res,2017,52(2):119-124.
- [8] Fattizzo B, Michel M, Giannotta JA, et al. Evans syndrome in adults: an observational multicenter study [J]. Blood Adv,2021,5(24):5468-5478.
- [9] Blombery P, Kivivali L, Pepperell D, et al. Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura(TTP) in Australia: findings from the first 5 years of the Australian TTP/thrombotic microangiopathy registry[J]. Intern Med J,2016,46(1):71-79.
- [10] Balassa K, Andrikovics H, Remenyi P, et al. The potential role of HLA-DRB1 \* 11 in the development and outcome of haematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy[J]. Bone Marrow Transplant,2015,50(10):1321-1325.
- [11] Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, et al. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports[J]. Blood,2015,125(4):616-618.
- [12] Scully M. Thrombocytopenia in hospitalized patients: approach to the patient with thrombotic microangiopathy[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program,2017,2017(1):651-659.
- [13] 祝宁宁,胡慧瑾,赵越超,等.利妥昔单抗治疗造血干细胞移植术后早期并发自身免疫性溶血性贫血 1 例并文献复习[J].中国现代医生,2021,59(11):142-146.
- [14] Pariente A, Joffre J, Fain O, et al. Plasma Exchanges for Refractory Evans Syndrome[J]. Ther Apher Dial,2018,22(5):560-562.
- [15] Toussaint-Hacquard M, Coppo P, Soudant M, et al. Type of plasma preparation used for plasma exchange and clinical outcome of adult patients with acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a French retrospective multicenter cohort study [J]. Transfusion,2015,55(10):2445-2451.
- [16] 曹星玉,吴彤,张耀臣,等.异基因造血干细胞移植后同时发生纯红细胞再生障碍性贫血和 EVANS 综合征 1 例并文献复习[J].临床血液学杂志,2010,23(9):520-522.
- [17] Miller PDE, Snowden JA, De Latour RP, et al. Auto-immune cytopenias(AIC) following allogeneic haematopoietic stem cell transplant for acquired aplastic anaemia: a joint study of the Autoimmune Diseases and Severe Aplastic Anaemia Working Parties (ADWP/ SAAWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [J]. Bone Marrow Transplant,2020,55(2):441-451.
- [18] Blennerhassett R, Sudini L, Gottlieb D, et al. Post-allogeneic transplant Evans syndrome successfully treated with daratumumab[J]. Br J Haematol,2019,187(2):e48-e51.
- [19] Richard S, Fruchtman S, Scigliano E, et al. An immunological syndrome featuring transverse myelitis, Evans syndrome and pulmonary infiltrates after unrelated bone marrow transplant in a patient with severe aplastic anemia[J]. Bone Marrow Transplant,2000,26(11):1225-1228.
- [20] Winiarski J, Ringden O, Remberger M, et al. Bone marrow transplantation in children using unrelated donors at Huddinge Hospital[J]. Acta Paediatr,1996,85(3):327-335.

(收稿日期:2023-05-19)