

# 自体造血干细胞移植治疗难治性血小板减少性紫癜并脾切除后复发 1 例报道

李海燕, 何明生

(昆明医科大学第三附属医院, 云南省肿瘤医院, 云南昆明 650118)

[关键词] 难治性血小板减少性紫癜; 自体造血干细胞移植; 脾切除

[中图分类号] R558+.2 [文献标识码] A [文章编号] 2095-610X (2014) 04-0160-02

自体造血干细胞移植治疗难治性血小板减少性紫癜脾切除术后复发的病例, 国内尚无相关报道, 现将云南省肿瘤医院血液科成功行自体造血干细胞移植治疗难治性血小板减少性紫癜且脾切除术后复发患者 1 例报道如下。

## 1 临床资料

### 1.1 病例资料

患者男, 36 岁, 因诊为“血小板减少性紫癜 15 a, 脾切除术后 13 a, 复发加重 2 月”入院。患者 1998 年 3 月无明显诱因出现口腔血疱、鼻出血、全身皮肤大片瘀斑。实验室检查血常规示: PLT 低至  $3 \times 10^9/L$ , 白细胞及血红蛋白正常, 行骨穿等相关检查后诊为“原发性血小板减少性紫癜”, 首先给予正规泼尼松 60 mg/d 治疗, 血小板升至正常后每周减量 5 mg, 泼尼松减量至 15 mg 后患者再次出现血小板下降, 低至  $3 \times 10^9/L$ , 此后先后联合环孢素 A、免疫球蛋白治疗, 血小板可恢复至正常范围, 但激素及免疫抑制剂难以减量, 2000 年 6 月因患者反复出现血小板下降, 行“脾脏切除术”, 术后维持 4 a, 4 a 后复发, 多次因出现血小板下降反复入院治疗。入院后多经激素、免疫抑制剂治疗缓解, 2013 年 2 月, 患者病情复发加重, 经激素及免疫抑制剂治疗, 血小板可上升至正常范围, 强的松减至 15 mg 时, 血小板减少至  $20 \times 10^9/L$  以下, 与免疫抑制剂环孢素 A 100 mg/d 口服联用, 患者血小板可升至正常, 但是激素及免疫抑制剂难以减量, 因长期服用激素及免疫抑制剂, 患者出现柯兴氏综合征, 肝功能受损, 血生化: 白蛋白 31.8 g/L, 谷丙转氨酶 105 U/L,  $\alpha$ -羟丁酸脱氢酶 227

U/L, 免疫球蛋白 G 7.81 g/L, 免疫球蛋白 M 0.48 g/L, 乳酸脱氢酶 274 U/L, 总蛋白 55.4 g/L。患者难以耐受长期应用激素及免疫抑制剂的毒副作用, 既行造血干细胞移植治疗, 入院检查: 血小板:  $30 \times 10^9/L$ , 血红蛋白及白细胞正常, 尿常规、大便常规正常血清补体及免疫球蛋白水平正常, 超声心动、肺功能检查正常, 病毒学检查均为阴性。当时口服强的松 15 mg+ 环孢素 A 100 mg, 1 次/d, 为行移植, 强的松加量至 40 mg, 血小板升至  $327 \times 10^9/L$  时, 开始移植。

### 1.2 治疗方法

经 G-CSF 400  $\mu$ g BID 动员, 5 d 后外周血有核细胞升至  $65.66 \times 10^9/L$  时开始采集, 血细胞分离机采集外周血造血干细胞, 采集造血干细胞有核细胞数  $128 \times 10^9/L$ , 并予以  $-80^\circ\text{C}$  冻存, 按照患者每公斤体重 50 mg 计算后予以环磷酰胺 3 800 mg/d  $-5 \sim -3$  d 预处理, d0 天将冻存的干细胞于  $37^\circ\text{C}$  水箱中快速复温, 30 min 内快速输入, 预防性抗生素氟康唑、阿昔洛韦、复方磺胺甲恶唑均用至中性粒细胞大于  $0.5 \times 10^9/L$ , 白细胞小于  $1 \times 10^9/L$  时予以 G-CSF, 血小板低于  $20 \times 10^9/L$  时, 输注血小板并止血支持治疗。

### 1.3 治疗结果

移植后 15 d 血常规提示: 血小板  $89 \times 10^9/L$ ; 中性粒细胞  $2.37 \times 10^9/L$ , 干细胞植入成功, 患者移出无菌层流病房, 一周后复查血常规, 血小板  $825 \times 10^9/L$ , 后继续上升至  $1 127 \times 10^9/L$ , 考虑与脾切除后的患者, 血小板破坏功能减弱有关, 血细胞分离机行血小板清除术, 术后患者血小板降至  $500 \times 10^9/L$  左右, 后逐渐下降至正常, 出院后每月随访一次, 已随访 4 个月, 患者血小板复查都

[作者简介] 李海燕 (1971~), 女, 山东潍坊市人, 在读硕士研究生, 主要从事临床肿瘤内科工作。

[通讯作者] 何明生. E-mail: 1145553479@qq.com

在正常范围,4个月后复查血常规:血小板 $237 \times 10^9/L$ ,根据成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2012年版)疗效标准<sup>[1]</sup>,完全反应(CR):治疗后PLT达到 $100 \times 10^9/L$ 且无出血症状;有效(R):治疗后PLTI $>30 \times 10^9/L$ 、至少比基础血小板计数增加2倍、无出血症状.该例患者移植后达到CR,移植期间G-CSF皮下注射9d,血小板输注 $50 U^{[1]}$ .

## 2 讨论

难治性ITP:主要是指是由免疫机制障碍所导致的一种以血小板寿命缩短,破坏增多,骨髓巨核细胞数正常或增多并伴有成熟障碍为特征,以皮肤、粘膜或内脏出血为其主要临床表现,并经多种治疗无效或复发的综合征.要满足以下所有3个条件:(1)脾切除后无效或者复发;(2)仍需要治疗以降低出血的危险;(3)排除其他原因引起的血小板减少症,确诊为ITP<sup>[1]</sup>本例患者满足上诉条件,可诊为难治性、免疫性血小板减少性紫癜.治疗上一般首选激素治疗,其次可选免疫抑制剂、脾切除等.激素治疗的总有效率为80%,Kumar等<sup>[2]</sup>报道ITP脾切除后1月的总有效率达88%,术后1年总有效率达74%.所以对于激素、免疫抑制剂、脾切除术后等治疗无效或者复发的患者的治疗,正有待于笔者探讨、研究.自体造血干细胞移植治疗难治性、免疫性血小板减少性紫癜的原理主要是通过预处理中超大剂量的免疫抑制药物来抑制及清除患者体内自身免疫T淋巴细胞克隆和记忆细胞,从而终止其对血小板的破坏;移植后重建造血及免疫功能,原有的异常免疫克隆被删除,从而达到治疗疾病的目的.自体造血干细胞移植治疗血小板减少性紫癜作为一个新领域,已有成功的案例,1997年Lim<sup>[3]</sup>进行了世界上首例自体造血干细胞移植治疗难治性、免疫性ITP取得了成功,2003年4月国内进行了首例ITP的自体外周血干细胞移植,随访31个月,临床症状及实验室指标均得到完全缓解<sup>[4]</sup>.为临床治疗难治性、免疫性血小板减少性紫癜提供了新的临床途径.美国心肺血液研究所的Huhn<sup>[5]</sup>等对14例难治性慢性ITP进行大剂量环磷酰胺和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)动员的T细胞去除的CD34<sup>+</sup>外周血干细胞移植,证实此法既可加速造血恢复,同时也可减轻T细胞回输导致的自体反应性免疫活性细胞的重建,安全有效.但是已行脾切除术后复发,再行自体造血干细胞移植的,在国内目前尚未见相关报道,此例患者有15a

的血小板减少病史,曾行一线、二线多种治疗,包括激素、丙种球蛋白、输血小板、切脾等,对激素治疗敏感,但激素减量后血小板不能稳定在正常水平,且已出现柯兴氏综合征,不能耐受激素治疗,应用免疫抑制剂环孢A治疗有效,但减量、停药后复发,长期应用肝功能受损,患者不能耐受其毒副作用,已行脾切除术,术后复发,患者属于高危难治类型,常规手段对患者治疗效果不佳,造血干细胞移植治疗ITP,国内外均已有成功的案例,但本例患者脾切除术后,感染等风险增加,难度增加.所以行造血干细胞移植治疗要充分考虑到脾切除术后患者易感染等因素.脾切除术后由于白细胞的吞噬功能丧失,调理素缺乏,补体不足因而严重损伤了机体的防御机能削弱了宿主对大多数致病菌的抵抗力,以致会出现暴发性的细菌感染.很多报道指出给脾切除者注入胶体物质,RBC、病毒或细菌后其抗体合成发生变化,这说明脾切除术后机体丧失了抗体合成的重要场所.此患者经免疫清除性化疗结合自体外周血造血干细胞移植使血小板得到了恢复,移植过程中未出现严重的并发症,说明只要我们充分考虑到脾切除术后患者的各种情况,并做好充分的准备,那么自体造血干细胞移植治疗难治性复发血小板减少症脾切除术后患者,尤其适用对各种药物治疗无效者或者不能耐受激素等药物治疗者,作为新的治疗思路的探索,有一定的临床价值,但治疗的远期疗效还需长期随访.

## [参考文献]

- [1] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2012年版)[J]. 中华血液学杂志,2012,33(11):975-977.
- [2] KUMAR S, DIEHN F E, GERTZ M A, et al. Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura: long term results and treatment of postsplenectomy relapses [J]. Ann Hematol, 2002, 81(6):312-319.
- [3] LIM S H, KELL J, BASHI W, et al. Peripheral blood stem cell Transplantation for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura [J]. Lancet, 1997, 340:475.
- [4] 张薇, 周道斌, 赵岩, 等. 自体外周血干细胞移植治疗难治性免疫性血小板减少性紫癜及随访 [J]. 基础医学与临床, 2007, 27(5):573-576.
- [5] HUHN R D, FOGARTY P F, NAKAMURA R, et al. High-dose cyclophosphamide with autologous lymphocyte-depleted peripheral blood stem cell (PBSC) support for treatment of refractory chronic autoimmunothrombocytopenia [J]. Blood, 2003, 101:71-77.

(2014-01-17 收稿)