

急性白血病成功化疗后继发免疫性 血小板减少症 2 例报告

郭莉 宋华 茅君卿 汤永民

(浙江大学医学院附属儿童医院血液肿瘤科, 浙江 杭州 310003)

[中图分类号] R733.71 [文献标识码] E [文章编号] 1008-8830(2012)06-0464-02

病例 1: 患儿, 男, 17 岁。1999 年 12 月于我院确诊为急性淋巴细胞白血病(ALL)(普通型, 标危), 1999 年 12 月至 2002 年 12 月行正规化疗, 诱导缓解治疗第 15 天骨髓常规检查提示完全缓解(CR), 之后一直处于 CR。2004 年 12 月, 即成功化疗结束后 2 年, 复查血常规时发现血小板减低($54 \times 10^9/L$), 之后血小板呈逐渐下降趋势, 最低达 $10 \times 10^9/L$, 同时全身皮肤出现散在针尖样出血点。辅助检查提示血小板抗体增高(85%); 骨髓活检示骨髓增生轻度减退, 幼红细胞造血簇存在, 粒系细胞增生减退, 巨核细胞存在, 并见病态发育的小巨核及多核巨细胞; 骨髓常规示巨核细胞量略增多, 计数 134 个, 幼稚巨核细胞 9 个, 颗粒型巨核细胞 125 个, 产板巨核细胞及血小板未见, 提示 ALL 缓解骨髓象, 巨核细胞量略增多, 产板功能差; 巨细胞病毒抗体 IgM 阴性。患儿血小板减低前 2~3 周无发热、咳嗽、咽痛、呕吐、腹泻、皮疹、关节疼痛等病史, 无疫苗接种史。患儿血小板减低、伴全身散在针尖样出血点, 血小板抗体升高, 骨髓常规检查提示 ALL 缓解骨髓象, 巨核细胞量略增多, 产板功能差, 因此诊断为免疫性血小板减少性紫癜(ITP)。予静脉注射丙种球蛋白每日 400 mg/kg, 琥珀酸氢化可的松 5 mg/kg(q12h) 及阿昔洛韦抗病毒等治疗 4 d, 血小板升至 $137 \times 10^9/L$ 。2006 年 1 月, 患儿出现便血 1 d, 复查血常规提示血小板 $8 \times 10^9/L$, 考虑患儿既往 ITP 病史, 予静脉注射丙种球蛋白每日 1 g/kg, 琥珀酸氢化可的松 5 mg/kg(bid) 及阿昔洛韦抗病毒等治疗 2 d, 血小板升至 $89 \times 10^9/L$ 。患儿自 2004 年 12 月确诊 ITP 以来, 除第 1 次静脉注射丙种球蛋白冲击治疗后血小板曾一度到达 $137 \times 10^9/L$ 外, 其他时间血小板均在 $100 \times 10^9/L$ 以下。除上述两次皮肤

黏膜出血外, 无其他明显活动性出血情况, 还可进行体育活动。患儿在家口服泼尼松片, 依从性不佳, 间断、无规律服用, 直至 2011 年 4 月血小板恢复正常。

病例 2: 患儿, 男, 12 岁。2009 年 9 月于我院确诊为急性粒细胞白血病(AML-M2)。患儿确诊后, 因感染、血细胞三系低下, 给予高三尖杉酯碱治疗 7 d, 感染控制后根据我院急性髓系白血病(除外急性早幼粒细胞白血病)化疗方案, 先予 DA 方案(吡柔比星+阿糖胞苷)诱导缓解治疗, CR 后依次给予大剂量阿糖胞苷+米托蒽醌(阿糖胞苷每次 $1 g/m^2$, q12h)、大剂量阿糖胞苷+依托泊苷(阿糖胞苷每次 $2 g/m^2$, q12h)、大剂量阿糖胞苷(阿糖胞苷每次 $3 g/m^2$, q12h)、大剂量阿糖胞苷+依托泊苷(阿糖胞苷每次 $2 g/m^2$, q12h)巩固治疗, 至 2010 年 5 月化疗结束, 骨髓一直处于 CR, 末次化疗结束 20 d 后血象恢复正常。2010 年 9 月, 化疗结束后 3 个月, 患儿开始反复出现皮肤针尖样出血点及瘀点瘀斑, 鼻腔出血和血尿, 复查血常规提示血小板减低。进一步辅助检查示血小板抗体升高(68.11%); 产抗血小板抗体 B 细胞克隆: $CD19^+ CD61^+/CD19^+$ 0.15%, 提示产抗血小板抗体 $CD19^+$ B 细胞克隆存在; 活化 T 细胞亚群检测示 $CD25^+/CD4^+ CD3^+$ 、 $HLA-DR^+/CD4^+ CD3^+$ 、 $CD69^+/CD4^+ CD3^+$ 、 $HLA-DR^+/CD8^+ CD3^+$ 及 $CD69^+/CD8^+ CD3^+$ 水平均显著增高, 提示 T 细胞活化; 骨髓常规示巨核细胞全片约 70 余个, 以颗粒型为主, 未见产板巨核细胞; 骨髓活检示骨髓增生减退, 有核造血细胞约占 30%, 脂肪细胞增生, 散在粒系细胞, 幼红细胞造血簇少见, 巨核细胞明显增生; 抗核抗体谱测定均阴性; 碳 13 呼气试验 2.36(<3.5); 骨髓 EB 病毒、巨细胞病毒、微小病毒 B19 DNA 检测均阴性。患儿出现皮肤黏膜

[收稿日期] 2011-09-13; [修回日期] 2012-03-05
[作者简介] 郭莉, 女, 博士, 主治医师。

出血前2~3周无发热、咳嗽、咽痛、呕吐、腹泻、皮疹、关节疼痛等病史,无疫苗接种史。综上,诊断为ITP。治疗上,初期小剂量甲基强的松龙(每日1.5 mg/kg)治疗3 d时,患儿血小板一度从 $10 \times 10^9/L$ 上升至 $64 \times 10^9/L$,但第4天起血小板再次下降,之后即使大剂量甲基强的松龙冲击治疗,患儿血小板也无明显上升。患儿血小板对静脉注射丙种球蛋白冲击治疗(每日1 g/kg)有短暂反应,但最高也只能达到 $58 \times 10^9/L$ 。曾尝试给予患儿环孢菌素A、长春地辛等免疫抑制剂治疗,以及白介素11(IL-11)升血小板及促进巨核细胞分化成熟治疗,但均无反应。患儿血小板波动于 $1 \sim 64 \times 10^9/L$ 之间,多数在 $10 \times 10^9/L$ 以下。由于患儿为AML-M2患者,易复发,长期生存率低,且继发难治性ITP,有造血干细胞移植适应症。患儿于2011年1月行异基因外周造血干细胞移植术,移植术后7个月患儿血象恢复正常。

讨论:ITP多为原发性,20%继发于其他因素或疾病,继发性ITP可并发于多种血液系统肿瘤^[1-5],如慢性粒细胞白血病、霍奇金和非霍奇金淋巴瘤、ALL等。本组2例急性白血病患者,在成功化疗结束后,骨髓处于CR状态下,出现反复皮肤、黏膜出血,血小板低于 $100 \times 10^9/L$,血小板抗体增高,骨髓巨核细胞数增多,产板功能差,且无感染、结缔组织疾病、疫苗接种等其他相关因素,因此,2例患儿ITP诊断成立,不考虑白血病复发等原因。例1为慢性ITP,整个病程持续6年半后痊愈。例2对大剂量静脉注射丙种球蛋白冲击治疗短暂有效,而对糖皮质激素、长春地辛、环孢菌素A、IL-11治疗无效,同时血小板低下时存在活动性出血情况,为难治性ITP^[6]。

ITP是一种免疫介导的血小板减少综合征,其发病机制可能与对自身抗原的免疫耐受和细胞毒T细胞破坏血小板有关^[7-8]。本组2例患儿血小板抗体均明显增高,例2患儿产抗血小板抗体B细胞克隆呈阳性,表明患儿自身产生抗血小板抗体导致ITP。细胞免疫也是血小板破坏的一个机制。T细胞受血小板抗原刺激活化增殖,出现血小板自身反应性T细胞克隆。例2存在明显的T细胞活化,表明T细胞免疫亢进导致ITP。急性白血病患者成功化疗后出现自身抗血小板抗体和T细胞功能亢进而导致ITP发生的机制尚不明确,但可能与患儿化疗后自身免疫功能紊乱有关。有研究表明化疗停止后体液和细胞免疫功能要在1年内才能完全恢复^[9]。

ITP治疗的目的是使患者血小板计数提高到安全水平,防止严重出血,降低病死率,而不是使患者的血小板计数达到正常。目前糖皮质激素仍然是首

选药物。静脉注射丙种球蛋白可使75%患者血小板升高,50%患者血小板计数升至正常,但治疗反应是暂时的。脾切除仍是治疗慢性ITP的主要手段。对于慢性难治性ITP,一些老的免疫抑制剂如环磷酰胺、硫鸟嘌呤与长春地辛等可能有效,但有效率较低,毒副作用较大。近年有人在用抗CD20单克隆抗体(rituximab,利妥昔单抗)和血小板生成素(TPO)治疗慢性顽固性ITP,但疗效尚不确定。国外报道表明对于部分慢性难治性ITP,自体 and 异体造血干细胞移植可能有效^[10-11]。本组病例中例2为难治性ITP,大剂量静脉注射丙种球蛋白冲击治疗仅短暂有效,糖皮质激素、长春地辛、环孢菌素A、IL-11治疗均无效果,但行异基因外周造血干细胞移植术7个月后治愈。

[参 考 文 献]

- [1] Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity [J]. *Blood*, 2009, 113(26): 6511-6521.
- [2] Zent CS, Kay NE. Autoimmune complications in chronic lymphocytic leukaemia (CLL) [J]. *Best Practice Res Clin Haematol*, 2010, 23(1): 47-59.
- [3] Ertem M, Uysal Z, Yavuz G, Gözdaşoğlu S. Immune thrombocytopenia and hemolytic anemia as a presenting manifestation of Hodgkin disease [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2000, 17(2): 181-185.
- [4] Hauswirth AW, Skrabbs C, Schützinger C, Raderer M, Chott A, Valent P, et al. Autoimmune thrombocytopenia in non-Hodgkin's lymphomas [J]. *Haematologica*, 2008, 93(3): 447-450.
- [5] Horino S, Rikiishi T, Niizuma H, Abe H, Watanabe Y, Onuma M, et al. Refractory chronic immune thrombocytopenic purpura in a child with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Int J Hematol*, 2009, 90(4): 483-485.
- [6] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group [J]. *Blood*, 2009, 113(11): 2386-2393.
- [7] 王兆钺. 免疫性血小板减少性紫癜的发病机制与临床研究进展 [J]. *中国免疫学杂志*, 2009, 25(12): 1141-1144.
- [8] 王运初,胡立清,张继生,高春连. 小儿特发性血小板减少性紫癜临床治疗体会 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2007, 9(5): 486-488.
- [9] Mustafa MM, Buchanan GR, Winick NJ, McCracken GH, Tkaczewski I, Lipscomb M, et al. Immune recovery in children with malignancy after cessation of chemotherapy [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 1998, 20(5): 451-457.
- [10] Passweg JR. Haematopoietic stem cell transplantation for immune thrombopenia and other refractory autoimmune cytopenias [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2004, 17(2): 305-315.
- [11] Passweg JR, Rabusin M. Hematopoietic stem cell transplantation for immune thrombocytopenia and other refractory autoimmune cytopenias [J]. *Autoimmunity*, 2008, 41(8): 660-665.

(本文编辑:邓芳明)