

短篇·个案·

外周血单个核细胞输注治疗半相合骨髓移植后复发 bcr/abl⁺ 急性淋巴细胞白血病 1 例报告

段连宁, 纪树荃, 陈惠仁, 王恒湘, 闫红敏, 朱培瑜

关键词: 供者淋巴细胞输注; BMT; ALL; 复发
 中图分类号: R733.71 文献标识码: D
 文章编号: 1000-8578 (2004) 06-0377-02

0 引言

Ph⁺急性淋巴细胞白血病(ALL)预后差,首次完全缓解(CR)后早期复发率高、治疗效果差。主张对该类患者在首次CR后即给予骨髓移植(BMT)。尽管如此,移植后复发率仍然高达30%~40%,近几年半相合骨髓移植^[1]和移植后免疫细胞治疗方法的成熟^[2],已经使Ph⁺ALL的疗效有进一步提高。现报告1例经G-CSF动员的供者外周血单个核细胞输注治疗半相合骨髓移植后复发的Ph⁺(bcr/abl⁺)ALL治疗情况。

1 资料与方法

1.1 患者 男性,12岁,确诊为bcr/abl⁺ ALL,给予VDLP1疗程即获缓解,给第3个VDLP方案巩固化疗时骨髓和中枢神经系统复发。口服格列卫4周后骨髓部分缓解,同时出现右侧面瘫。实施半相合骨髓移植。

1.2 供者 患者父亲,38岁,HLA-A、-B位点半相合,-DR和-DQ位点全相合。血型一致。

1.3 预处理方案、移植物抗宿主病(GVHD)预防措施和G-CSF动员后骨髓采集方法^[1]:该患者接受供髓1100ml,有核细胞数为9.9 × 10⁸/kg。

2 治疗结果

2.1 移植术后常规治疗 +15d 开始 WBC 计数 0.5 × 10⁹/L。+28d 骨髓增生活跃、见幼稚细胞、颗粒巨核 8 个。骨髓细胞 bcr/abl⁺。+35d HLA 基因分型为供者型。+38d 出现限制性皮肤 GVHD, CMV pp65 (-), 加用甲强龙后 7 天 GVHD 控制。+65d 出现右侧面瘫、右眶周疼痛和左牙龈肿胀。骨髓幼稚淋

巴细胞 56%。加用格列卫 400mg/d。+74d WBC 6.9 × 10⁹/L, 给予氟达拉滨 + Ara-C、西艾克、强地松。化疗后 WBC 1 × 10⁹/L, 骨髓幼稚淋巴细胞 56%。给患者行供者外周血单个核细胞输注: 供者经 G-CSF 动员 3 天后, 经 CS3000 血细胞分离机分离外周血单个核细胞 55ml, 含 MNC 8.25 × 10⁸/kg (受者体重)。

2.2 输注后 GVHD 发生及病情变化 输注后第 8 天发热、皮疹、瘙痒, 呈墨绿色腹泻伴呕吐, 腹泻量 >1000ml/d, 呕吐量 500ml/d, 表现为急性肠道 GVHD (中度)。给予抗 CD25、甲强龙治疗。第 15 天 WBC 3.3 × 10⁹/L、骨髓增生活跃、幼稚淋巴细胞 5%。第 16 天给予静脉 CSA、OKT3 处理。第 21 天开始出现皮肤、肠道和肝脏 GVHD 临床表现。第 25 天出现明显便血, GPT 204U/L、TB 274mmol、DB 212mmol。第 30 天 WBC 2.4 × 10⁹/L、PLT 58 × 10⁹/L、HGB 93g/L、分叶核 87%; 骨髓增生活跃、M/E = 7.4/1、中性粒各阶段可见、以分叶核为主、幼稚淋巴细胞 0.5%、未见巨核细胞。Ph 染色体检查 (-)、多数细胞为 t(B;D)(p⁺;q⁻)、bcr/abl⁺。右侧面瘫持续、仍有左上牙龈肿胀。第 40 天低热、腹痛、腹泻、黑便、咳嗽、咳痰、黄疸、全身浮肿; 化验: GPT 144U/L、TB 225mmol、DB 161mmol; WBC 2.3 × 10⁹/L、PLT 25 × 10⁹/L、HGB 80g/L、分叶核 94%、未见幼稚细胞。X 线检查: 双侧胸腔少量积液。第 41 天死于呼吸循环衰竭。

3 讨论

Ph⁺或 bcr/abl⁺ ALL 的治疗预后差的主要原因就是复发^[3,4]。bcr/abl 在该

类白血病移植后复发中起重要作用, 通常希望移植后发生一定程度急性或慢性 GVHD 来提高 GVL 效应防止复发, 但是, 实际移植治疗过程中控制 GVHD 发生程度和时间几乎不可能, 而且 GVHD 是否能与 GVL 分离尚有不同报告^[5,6]。

患者在 +38d 出现类似度皮肤 GVHD 表现, 仍发生早期复发。复发后给予经 G-CSF 动员的 DLI 输注后发生重度 GVHD, 虽然骨髓获得短暂的 PR 而且未见 Ph⁺细胞、bcr/abl 融合基因 (-), 但是在输注后 25 天又发生髓内和髓外复发。提示: GVHD 和 GVL 可能是分离的, 即虽然发生 GVHD 但是不一定伴有高效或特异 GVL; 复发后多数细胞出现新的基因型 t(B;D)(p⁺;q⁻), 提示本次复发不能排除新的 ALL 恶性克隆发病; DLI 后复发与移植前未获 CR、髓外浸润、微小残留白血病等有关。该患者 HLA 类抗原与供者相合也提示存在高复发可能性。对高危 ALL 患者, 如何结合供受者 HLA 类和类抗原 HLA 错配建立个体化细胞免疫治疗是值得研究的问题。

参考文献:

[1] Ji SQ, CHEHR, WANGHX, et al. Hemaopoietic growth factor G-CSF-primed haematopoietic marrow transplantation without ex vivo T cell depletion: an excellent alternative for high-risk leukemia [J]. Bone Marrow Transplantation, 2002, 30 (12): 861.

[2] Slavin S. Donor lymphocyte infusions for hematopoietic malignancy cancer [J]. Chemother Biol Response Modif, 2002, 20: 291-299.

[3] Derek LS, Katherine AG, Lan B, et al. Predictors of relapse and overall survival in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after transplantation [J]. Biol Blood and Marrow Transplantation, 2003, 9 (3): 206-212.

[4] Dunlop LC, Powles R, Singh S, et al. Bone marrow transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. Bone Marrow Transplantation, 1996, 17 (3): 365-369.

[5] Matsue K, Tabayashi T, Yamada K, et al. Eradication of residual bcr-abl-positive clones by inducing graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic

- leukemia[J]. Bone Marrow Transplant, 2002, 29(1): 63-66.
- [6] Keil F, Kalhs P, Haas OA, et al. Relapse of Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia after marrow transplantation: sustained molecular remission after early and dose-escalating infusion of donor leukocytes [J]. Br J Haematol, 1997, 197(1): 161-164.
- [编辑: 张麟; 校对: 贺文]

急性肿瘤溶解综合征 11 例临床分析

钟隽, 张学利, 许敏华, 朱康儿

关键词: 肿瘤溶解综合征; 恶性血液病
中图分类号: R733.7 文献标识码: D
文章编号: 1000-8578(2004)06-0378-01

0 引言

急性肿瘤溶解综合征 (acute tumor lysis syndrome, ATLS) 是肿瘤治疗过程中紧急的并发症, 由于肿瘤细胞大量溶解破坏, 快速释放细胞内容物, 超过了肝脏代谢和肾脏排泄的能力, 使代谢产物蓄积而引起, 表现为高尿酸血症、高钾血症、顽固性代谢性酸中毒、急性肾功能不全为主要表现的一组症候群。现将我院近年来收治的恶性血液病发生的 11 例 ATLS 报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 本组 11 例患者中, 男 7 例, 女 4 例, 年龄 10 ~ 79 岁, 平均年龄为 44 岁。其中急性淋巴细胞白血病 (ALL) 3 例, 恶性淋巴瘤 (NHL) B2 例, 慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 1 例, 慢性粒细胞性白血病 (CML) 急淋变 1 例, 急性单核细胞白血病 (M₅) 1 例, 恶性组织细胞病 1 例, 多发性骨髓瘤 (MM) 2 例。化疗前有 4 例 WBC 增高 86.9 ~ 419.0 × 10⁹/L, 11 例均有不同程度贫

血、肝脾及淋巴结肿大。均采用常规剂量化疗。

1.2 临床表现 化疗前 4 例出现高血钾, 3 例血肌酐、尿素氮、尿酸增高, 11 例中有 4 例低血钙, LDH 均增高, 其中 3 例达正常 15 倍以上, 2 例有酸性尿。化疗前常规口服别嘌醇。化疗后 ATLS 出现 8 ~ 72h 者 10 例, 72 ~ 96h 者 1 例。全部患者大都表现为发热、乏力、精神差、胸闷及恶心、呕吐, 部分患者心电图有 T 波高尖, ATLS 出现的同时有 7 例患者肝脾、淋巴结明显缩小、变软, 4 例有少尿, 3 例无尿。出现尿酸增高者 7/11 例 (507 ~ 1193 mmol/L), 高血钾者 5/11 例 (5.59 ~ 8.89 mmol/L), 高血磷者 9/11 例 (1.71 ~ 6.26 mmol/L) 尿素氮增高者 11/11 例 (10.3 ~ 42.9 mmol/L), 肌酐增高者 9/11 例 (174.9 ~ 628 μmol/L), 低血钙者 6/11 例 (1.62 ~ 2.06 mmol/L)。

2 结果

发生 ATLS 后, 均增加输液量 3000 ~ 5000 ml/d、碱化尿液, 维持尿 pH 6 ~

7, 利尿、抗高血钾、别嘌醇口服等治疗 (3 例无尿, 需行血液透析治疗), 其中 3 例因一般情况差, 自动出院。6 例 7 ~ 12 天内生化指标恢复正常。14 ~ 30 天后复查骨髓达 4 例 CR, 2 例 PR。死亡 2 例, 1 例死于高血钾引起的心跳骤停, 1 例死于肾衰好转后脑出血。

3 讨论

ATLS 的诊断主要依靠其基础疾病、存在促发因素及早期及时的生化检查, 主要表现是高三一低, 即高尿酸血症、高钾血症、高磷血症、低钙血症。Arrambide 提出如下标准: 任何恶性肿瘤患者尤其是淋巴细胞增殖性疾病, 且肿瘤负荷重者在治疗期间有下列两项异常, 即尿酸、钾、磷、尿素氮较化疗前增高 25%, 血钙降低 25%, 可作为肿瘤溶解的实验室依据。我院报告的 11 例在化疗第 1 ~ 4 天出现 ATLS, 且有典型的临床表现及实验室依据, 诊断无疑。ATLS 治疗的原则是碱化、水化尿液, 液体量 3000 ~ 5000 ml/d, 保持尿量在 3000 ml/d 以上, pH 保持在 7.0 左右, 以尽量排出尿酸等代谢产物并予别嘌醇每次 0.1 ~ 0.2 g, 3 次/天, 预防性治疗, 防止尿酸肾病的发生, 碳酸氢钠口服或静滴以碱化尿液, 如出现急性肾功能衰竭, 应尽早血液透析治疗。本组报告 1 例恶性淋巴瘤患者, 化疗后出现 ATLS, 经积极血液透析治疗而挽救了生命, 而另一位恶性组织细胞病患者血钾达 8.89 mmol/L, 因姑息治疗而死于心脏骤停。

[编辑: 张麟; 校对: 周永红]

收稿日期: 2004-02-17; 修回日期: 2004-04-14

作者单位: 510630 广州, 暨南大学第一附属医院血液科