维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2005)03-0472-03

异基因外周血干细胞移植治疗以急性淋巴细胞白血病起始的慢粒急淋变 1 例

娄世锋, 陈 林, 陈 姝, 周 慷, 罗 云, 邓建川

(重庆医科大学第二临床学院血液科,重庆 400010)

【摘 要】目的:观察无血缘关系异基因外周血干细胞移植对以急性淋巴细胞白血病(ALL)起始的儿童慢性粒细胞白血病急淋变的治疗效果。方法:对以 ALL 起始的慢性粒细胞白血病急淋变患儿行无血缘关系异基因外周血干细胞移植术。结果:+17 天开始恢复造血(WBC 0.6×10^9/L > 0.5×10^9/L), +22 天血小板 > 20×10^9/L, +30 天骨髓示正常增生性骨髓象,PH(-),无病生存 > 110 天。结论:无血缘关系异基因外周血干细胞移植术对以急性淋巴细胞白血病(ALL)起始的儿童慢性粒细胞白血病急淋变有较好疗效。

【关键词】急性淋巴细胞白血病;慢性粒细胞白血病;急淋变;外周血干细胞移植;异基因

【中国图书分类法分类号】R55 【文献标识码】B 【收稿日期】2005-01-24

Allo-peripheral blood stem cell transplantation was performed to a case of lymphocytic blast crisis of chronic myeloid leukemia at the onset of acute lymphocytic leukemia

LOU Shifeng, et al

(*Department of Hematology, the Second College of Clinical Medicine, Chongqig Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To observe the efficacy of allo-peripheral blood stem cell transplantation performed to a case of lymphocytic blast crisis of chronic myeloid leukemia at the onset of acute lymphocytic leukemia. *Methods*: The patient was treated with allo-peripheral blood stem cell transplantation from HLA-matched unrelated donor. *Results*: Haematopoiesis was reconstructed by donor stem cell after 30 days, ph chromosome has been negative from then. The patient is desease free survival more than 110 days. *Conclusion*: Allo-peripheral blood stem cell transplantation is effective to lymphocytic blast crisis of chronic myeloid leukemia at the onset of acute lymphocytic leukemia.

【Key words】Acute lymphocytic leukemia; Chronic myeloid leukemia; Lymphoblastic crisis; Allo-peripheral blood stem cell transplantation; Xenogenetic

以急性淋巴细胞白血病(ALL)起始的慢性粒细胞白血胞(CML)十分罕见,文献只有少数报道[1]这类患者用化疗手段不能治愈,尤其在急变后预后极差。用干细胞移植治疗该病尚未见报道。我院于近期对 1 例以 ALL 起始的 CML 急淋变患儿进行了无血缘关系异基因外周血干细胞移植,疗效满意,现予报道。本例也为我市首例无血缘关系异基因外周血干细胞移植。

作者介绍:娄世锋(1964-),男,副教授,
主要研究方向:白血病。

基金项目:重庆市科委科研基金支持项目,渝科发计字 200152。

1 临床资料

1.1 供、受者情况

患者,男,12 岁,身高 138cm,体重 46kg,体表面积 $1.29m^2$,血型 O 型。患者于 6 年前因发热 1 周就诊,查无明显贫血及出血,无浅表淋巴结肿大。CT 示肝脾轻度增大,无深部淋巴结肿大。血常规 Hb 116g/L, WBC 3.3×10^9/L, N 0.59, L 0.3, M 0.1, Plt 70×10^9/L,骨髓检查原、幼淋 99%, POX(-),醋酸萘酚 AS-D 脂酶(-),氯醋酸萘酚 AS-D 脂酶(-),PAS 染色 45% 阳性,诊断为急性淋巴细胞白血病 L2 型。免疫分型为 common 型,免疫组化 CD10(+)、CD19(+)、HLA-DR(+)、CD7(-)、CD5(-)、CD33(-)、CD22(-)、CD20(-)、CD34(-)、CD38(+)。经 MTX2.25iv×

维普资讯 http://www.cqvip.com

天,Pred 20mg Bid×7 天,一疗程取得 CR。原方案巩固 2 疗程后用多种化疗方案交替维持治疗 2 年。患儿一直处于缓解状态。2 年前不明原因外周血白细胞增高(15~23)×10^9/L,以成熟中性粒细胞为主,易见嗜酸、嗜碱粒细胞,骨髓粒系增生极度活跃伴嗜酸性粒细胞增高,查 pH 染色体阳性(69%),Cq-4%,诊断慢性粒细胞白血病。给予羟基脲、干扰素治疗,病情稳定。入院前 3 月发现外周血原始细胞增多占 0.70,骨髓检查符合急性淋巴细胞白血病 L1 型,免疫组化 CD_{10}(+)、CD_{20}(+)、CD_2(+)、HLA-DR(+)、CD_{34}(+)、CD_7(+),pH 染色体(+),诊断慢粒急淋变。给予 WDP 一疗程缓解。缓解后予 VDP 巩固治疗,并行定期 MTX 鞘内注射预防 CNS-L。外周血白细胞 20×10^9/L,中性细胞为主,见少许晚幼粒细胞,骨髓粒系增生极度活跃,以中晚期细胞为主,PH 染色体持续(+)提示恢复至慢粒慢性期。查体无明显阳性体征。复查肝、肾功、电解质、脑脊液无异常,B 超、胸片、甲状腺功能、血糖正常,HBsAg(-)、HCY(-)、HIV(-)、CMV-Ag(-)、CMV-Ab(-),心肌酶谱正常,骨髓活检无纤维化。于 2 月后行无血缘关系异基因外周血干细胞移植术。

供者,女性,24 岁,来自中华骨髓干细胞库重庆分库,血型 O 型。HLA 配型 A、B、DRBI 位点与受者完全相合。由西南医院采集外周血干细胞。

1.2 预处理方案及干细胞移植

预处理方案为 Bu+Cy,即 Bu 4mg/kg-7,-6,-5,-4 天;Cy 60mg/kg-3,-2 天。分别于第 0 天、+1 天回输干细胞。2 次别回输单个核细胞 3.4×10^8/kg 与 7.5×10^8/kg,CD34+细胞分别为 2.58×10^6/kg 与 1.08×10^6/kg。

1.3 并发症防治

①感染预防:-11 天 100 级层流病房全环境保护及肠道除菌,-1 天起口服伊曲康唑预防真菌感染,-1 天~+30 天分别用阿昔洛韦、可耐预防病毒感染。②肝静脉阻塞综合征(HVOD)预防:复方丹参 40ml/d,-7 天开始到+20 天。③预防移植物抗宿主病(GVHD):甲氯蝶呤(MTX)10mg/m^2 iv 1,3,6,11 天;环孢菌素 A(CsA)5mg/kg/d,24h 持续泵入,+32 天后改口服,6~8mg/kg/d,分 2 次服用,维持环孢菌素 A 血药浓度 250~600ng/ml。④患者所用血制品均经过 10Gy 辐照(市血液中心提供),并使用白细胞虑器。共输血小板 2 次,200ml/次;输 SAG 红细胞共 600ml。

移植+2 天到+13 天,出现发热、恶心、呕吐、腹泻,考虑预处理相关消化道损伤伴发感染,予泰能抗感染、保护胃肠黏膜处理;+8 天到+35 天,出现口腔黏膜炎症Ⅰ~Ⅳ度,经过口腔护理及静脉输注谷氨酰胺等好转;+14 天到+35 天出现显著非凹陷性水肿,伴低热、尿少,体重明显增加,不伴呼吸困难,皮质激素治疗无效,下调 CsA 血药浓度后改善;+25 天开始出现皮肤Ⅰ度 GVHD,表现为耳廓水泡、皮肤散在皮疹,伴发热,经过甲强龙(MP)2mg/kg/d 治疗,5 天后皮疹消失,口服强的松维持治疗。

1.4 供者干细胞植活证据

患者外周血 WBC+10 天最低(WBC 0.03×10^9/L),+17 天开始恢复造血(WBC 0.6×10^9/L>0.5×10^9/L),+22 天 Plt>20×10^9/L,+30 天骨髓示正常增生性骨髓象,骨髓染色体核型示(46,XX),PH(-)。定期随防肝、肾功、血象均正常。+60 天出层流室,+70 天出院。随访至今无病生存 110 天。

2 讨 论

儿童 CML 少见,约占白血病的 2.7%~5.7%,以 ALL 起始的慢性粒细胞白血病更少见[1]。该病可见于成人和儿童。通常在 ALL 起病后数月至数年出现典型的慢性粒细胞白血病表现,也有急淋化疗缓解后即表现慢粒者,慢性期可检测到 pH 染色体或 bcr/abl 融合基因,最后可发生急淋或急粒变。目前对该病的发病机制不甚清楚。一种观点认为该病可能是造血干细胞白血病在不同时期、不同细胞系列的表现。Fujie[2]等对 1 例以 ALL 起始的 CML 患儿骨髓活检标本作了回顾性检测,发现患儿初发 ALL 时即可检测到与 CML 一致的 IgH 基因重排和 bcr/abl mRNA,提示基因水平的损伤在 ALL 阶段已经发生。现已知部分 ALL 患者 PHI 染色体(+)。而 Schenk[3]发现 PH(+)ALL 患者的粒细胞甚线细胞有 PH 染色体,并表达 P190/BCR 基因断点 bcr 和 m-bcr,证实 PH(+)ALL 起源于多能干细胞。慢粒主要表达 P210/BCR-ABL 基因,该基因见于 50% pH(+)ALL[4]。吴敏媛[1]对 1 例以 ALL 起始的慢性粒细胞白血病检测到 P210bcr/abl(+),而 p190 bcr/abl(-),提示该病可能发生于 p210bcr/abl(+)的 ALL 患者。但另一方面,也有不少证据表明 ALL 与 CML 是两个独立的疾病,即继发性 CML。[5] Kelsen 报道 1 例初发 ALL 时 PH(-),5 年后继发 CML 时 PH(+)。此外,在临床上,慢粒也常继发于共他恶性肿瘤和化放疗本身。这些证据支持该类患者 ALL 与 CML 是两个独立的疾病。本例临床特征与文献报道相符合,但本例慢粒急淋变与初发时虽均为 B 细胞,不过其细胞表面标志却与初发有较大差异其意义尚不明确,文献中未见类似报道,推测即可能是干细胞病变有现于 B 细胞的不同发育阶段,也不除外 ALL 与 CML 是两个独立的疾病。

本病急变后预后恶劣,即使化方取得缓解,缓解期仅 1 月左右。本例在患儿急变后 CR2 期进行无血缘关系异基因干细胞移植治疗,文献尚未见报道,

维普资讯 http://www.cqvip.com

理论上通过该项治疗可借助超大剂量化疗和移植物抗白血病效应提供治愈机会。患儿移植后无病生存>110 天,pH 染色体持续(-),初步疗效优于化疗,揭示异基因干细胞移植可能是该病的重要挽救措施。一般认为,无血缘关系异基因外周血干细胞移植,其回输单个核细胞应>5×10^8/kg,CD_{34}^+细胞数应>4×10^6/kg。本例移植回输单个核细胞>5×10^8/kg,但 CD_{34}^+细胞数<4×10^6/kg,实际造血重建恢复时间并未受影响。本例患儿在+14 天到+35 天出现显著非凹陷性水肿,伴低热、尿少,类似毛细血管渗漏症,时间上与移植综合症相吻合,但无呼吸困难,皮质激素治疗无效,下调 CsA 血药浓度后改善,因此移植期间出现毛血管渗症除移植综合症外还应考虑药物副作用。

参 考 文 献

[1] 吴敏媛,刘继华,王 彬,等.3 例以急性淋巴细胞白血病为起始的儿童慢性粒细胞白血病[J].中华血液杂志,2000;21(1):48.

[2] Fujie H, Tsuchiya S, Morita D, et al. bcl/abl mRNA in leukemia blasts of an unusual patient with acute lymphoblastic leukemia followed after 5 - year remission by chronic myelogenous leukemia inblast crisis[J]. Leukemia, 1994; 8: 1592 - 1595.

[3] Schenk TM, Keyhani A, Bottcher S, et al. multilineage involvement of Phildelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia[J]. Leukemia, 1998;12(5):666 - 674.

[4] Shteper PJ, Siegfried Z, Asimkopoulos FA, et al. ABL I methylation in Ph - positive ALL is exclusively associated with the P210 form of BCR - ABL[J]. Leukemia, 2001;15(4):575 - 582.

[5] Kelson P. Philadelphia chromosome positive CML developing in a patient with ALL[J]. Cancer, 1979;43:1782.

(上接第 428 页)

参 考 文 献

[1] Lee JS, Yoon A, Kalapuakal SK, et al. Expression of p53 oncoprotein in non - small - cell lung cancer: a favorable prognostic factor[J]. J Clin Oncol, 1995;13:1893 - 1903.

[2] Pomerantz J, Schreiber AN, Liegeois NJ, et al. The ink 4a tumor suppressor gene product p19 interacts with mam2 and neu trailizes mdmz's inhibition of p53[J]. Cell, 1998;92:713 - 723.

[3] Sozzi G, Miozzo M, Donghi R, et al. Deletions of 17p and p53 mutations in preneoplastic lesions of the lung[J]. Cancer Research, 1992;52:6079 - 6082.

[4] Koty PP, Zhang H, Franklin WA, et al. In vivo expression of p53 and bcl - 2 and their role in programmed cell death in premalignant and malignant lung lesions[J]. Lung Cancer, 2002;35(2):155 - 163.

[5] Laudanski J, Chyczewski L, Niklinska WE, et al. Expression of bcl - 2 protein in non - small cell lung cancer: correlation with clinicopathology and patient survival[J]. Neoplasma, 1999; 46(1):25 - 30.

[6] Haldar S, Negrini M, Monna M, et al. Down - regulation of bcl - 2 by p53 in breast cancer cells[J]. Cancer Res, 1994; 54:2095 - 2097.

[7] Fontanini G, Vignati S, Bigini D, et al. Bcl - 2 protein: a prognostic factor inversely correlated to p53 in non - small - cell lung cancer[J]. Br J Cancer, 1995;71:1003 - 1007.

[8] Walker C, Robertson L, Myskow M, et al. Expression of the bcl - 2 protein in normal and dysplastic bronchial epithelium and in lung carcinoma[J]. Br J Cancer, 1995;72:164 - 169.

(上接第 460 页)

[2] 张举之.口腔内科学[M].第 3 版,北京:人民卫生出版社,1995;108 - 111.

[3] 朱天岭.激光治疗牙本质过敏症[J].国外医学口腔医学分册,1990;17(5):287 - 289.

[4] 岳松龄.关于牙齿过敏症[J].牙体牙髓牙周病学杂志,1991;1(1):63 - 65.

[5] 任常群.Gluma CPS 脱敏性粘接系统治疗牙本质过敏症的临床研究[J].牙体牙髓牙周病学杂志,2001;11(5):328 - 329.

[6] 韩吉书.Gluma 脱敏剂与 Single Bond 脱敏剂治疗牙齿过敏症的观察[J].广东牙病防治,1998;6(2):21 - 22.

[7] Lir HC, Lin CP, Lan WH. Sealing depth Of nd: YAG laser On human dentinal tubules[J]. J Endod, 1997;23:691.

[8] 俞海英.ONE - SEPT 粘接剂治疗牙本质过敏症的临床疗效[J].临床口腔医学杂志,2003;12(19):733 - 734.