

本文引用格式:韩丹丹,完晓菊,陈洋,等.1 例脐血移植植入失败伴免疫性血小板输注无效 MDS 患者报告[J].
安徽医学,2023,44(8):900-902.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.08.005

1 例脐血移植植入失败伴免疫性血小板输注无效 MDS 患者报告

韩丹丹 完晓菊 陈 洋 应美爱 蒋光明 周 明 王慧茹 刘会兰

[关键词]脐血移植;抗 HLA 抗体;血浆置换;血小板输注无效

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.08.005

1 病例资料

患者,35 岁,女性,因“乏力,全血细胞减少”入院,追溯病史,2012 年 6 月于苏州大学第一附属医院血液科诊断为骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)非特指型。口服环孢菌素和雄激素治疗,病情曾相对稳定,不依赖输血,血型 B 型 Rh(D)阳性,孕 2 产 2。2017 年患者第二次怀孕后病情进展,需要依赖血小板和红细胞输注支持。2020 年 12 月,病情进一步恶化,输血频繁。抗 HLA -I 类和 II 类抗体的平均荧光强度(mean fluorescence intensity, MFI)分别为 8 474.2 和 256.9 (LABScreen 混合试剂盒,One Lambda,加利福尼亚州卡诺加公园,美国),无血小板抗原(human platelet antigens, HPA)抗体。由于患者体内存在高强度 HLA 供体特异性抗体(donor-specific antibody, DSA),造成供体选择困难,从广东脐带血库中筛选无

DSA 的单个脐血作为移植供体。2021 年 3 月 2 日患者接受首次脐血移植(cord blood transplantation, CBT)移植。该患者和 CB 的 HLA 匹配见表 1。预处理方案见图 1。随后输注解冻后脐带血(cord blood, CB)产品。移植抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)的预防和治疗采取包括环孢菌素和霉酚酸酯酯^[1]等方案。移植后患者出现严重的血小板输注无效(platelet transfusion refractoriness, PTR)(图 2),且在移植后第 21 天和 28 天,供体嵌合检测均为 0%,诊断植入失败(primary graft failure, PGF)。第 29 天和 32 天接受血浆置换(plasma exchange, PE),在第 25 天和 39 天应用利妥昔单抗(375 mg/m²),第 25、28、31、38 天应用硼替佐米(1.3 mg/m²)4 次,第 39 天大剂量静脉免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG, 1 g/kg)输注治疗。降低强度预处理后,患者接受二次 CBT 挽救治疗(第 1 次 CBT 后 40 天)。

表 1 该患者及其供体的人类白细胞抗原匹配

项目	TNC(10 ⁷ /kg)	CD34(10 ⁵ /kg)	血型	HLA 匹配情况	HLA-A	HLA-B	HLA-Cw	HLA-DRB1	HLA-DQ	HLA-DP
患者			B+		0206/2402	3901/4001	0702/0702	0901/1602	0502/0303	0201/0202
第一次移植用血	2.11	0.99	A+	6/8,8/10,8/12	0203/2402	3802/4001	0702/0702	0901/1602	0502/0303	0501/0501
第二次移植用血	2.45	2.06	O+	5/8,6/10,7/12	0206/2402	2704/4001	0702/1202	0901/0404	0302/0303	0501/0201

注:TNC为总有核细胞数;CB为脐血细胞。

两次 CBT 期间,39 次输注共计 40 单位单采血小板,其中 HLA 配型单采 PLT 8 单位、随机单采 PLT 32 个单位。血小板输注有效定义为 24 h-CCI>0.45×10⁴[2]。两次 CBT 期间 8 单位 HLA 匹配血小板输注的平均 24 h-CCI 为 7 348(范围 4 008~10 020),74.1%(5/7)输注有效;随机 PLT 输注,24 h-CCI 中位数为 0(0,3 340),输注有效率为 21.9%(7/32)。与随机匹配血小板相比,HLA 匹配血小板输血后 24 小时 CCI 值更高,差异有统计学意义(P=0.0078),见表 2。HLA 匹配供体的 PLT 输注改善严重 PTR。另外,患者的 I 类 HLA 抗体在 TPE/IVIG 期间从中位 MFI 8 474.2(移植后)降至 4 348(D42)。在脱敏前输注 19 个

随机 PLT[24 h-CCI 中位数:0(0,668)],在脱敏治疗后输注 10 个随机 PLT 24 h-CCI 中位数为 5 010(2 672,8 517),其中 6 个输注有效。HLA 抗体清除后,输注中有较高的 24 小时 CCI 值的趋势(P=0.0011)。见表 2。第二次 CBT 后第 14 天,通过对外周血细胞 STRs 分析记录了完全供体嵌合体,移植物成功植入(图 1)。二次移植后第 26 天及第 93 天中性粒细胞和血小板分别植入,移植后 66 天脱离血小板输注。患者在第 70 天出院,并在第二次 CBT 后第 106 天停止使用免疫抑制剂药物。患者随访至目前仍处于完全缓解状态(移植后 22 个月)。

2 讨论

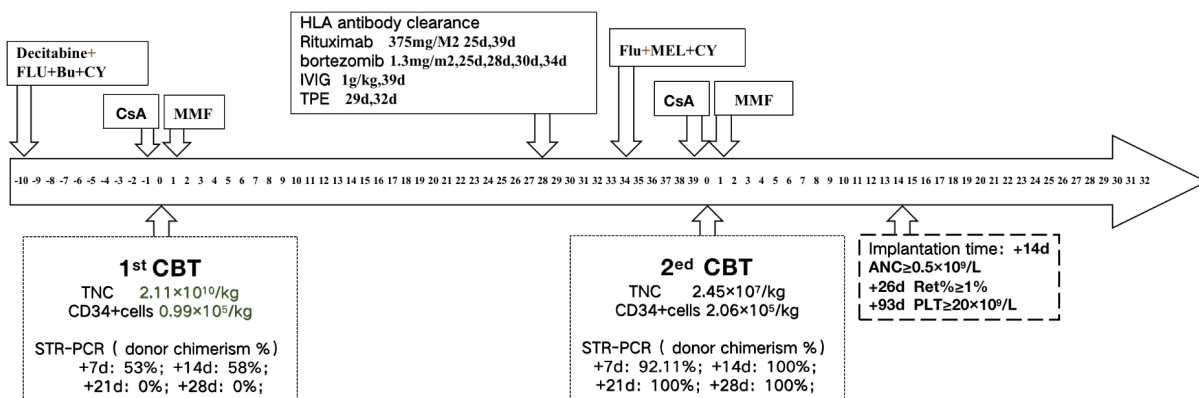
异基因造血干细胞移植是目前 MDS 重要治疗策略^[3]。对

于没有 HLA 匹配骨髓或外周血干细胞供体的患者,非血缘 CB 因来源丰富且 HLA 匹配要求低,增加了干细胞供体选择^[4]。本例患者体内 HLA 抗体广泛且滴度高,存在针对其单倍体相合的

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81903637)

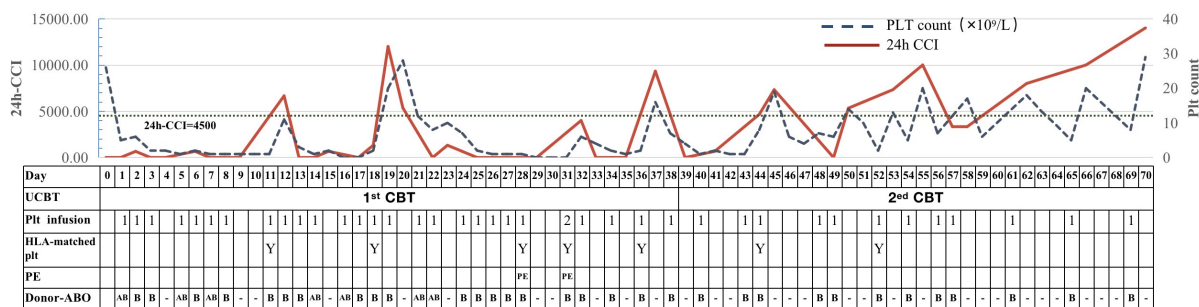
作者单位:230001 安徽合肥 中国科学技术大学附属第一医院输血科(韩丹丹,完晓菊,陈洋,应美爱,蒋光明,周明,王慧茹,刘会兰),血液科(刘会兰)

通信作者:刘会兰,huilani@ustc.edu.cn



注:FLU为氟达拉滨;Bu为白消安;CY为环磷酰胺;MEL为马法兰;CsA为环孢素A;MMF为霉酚酸酯;TNC为总有核细胞;STR-PCR为短串联重复聚合酶链反应;TPE为治疗性血浆交换;IVIG为静脉注射免疫球蛋白。

图1 患者临床病程



注:上图虚线表示PLT计数变化趋势,实线表示24小时CCI变化趋势;下表中“Day”第“0”天数定义为实施首次脐带血移植(CBT)的第一天;“CBT”表示两次移植临床过程;“DSA”表示患者MFI检测值;PE表示在D28和D31进行血浆置换;“Plt infusion”中数字表示血小板输注剂量;“HLA-matched plt”中HLA匹配的血小板用“Y”表示;“Donor-ABO”表示血小板供体血型信息。

图2 患者血小板输注情况和变化趋势

表2 HLA配型PLT和非HLA配型血小板及脱敏治疗前后血小板输注24 h-CCI和输注有效率

血小板输注	例数	24 h-CCI	Z值	P值	24 h-CCI≥4 500 [例(%)]	χ^2 值	P值
HLA 配型			2.413	0.008		6.623	0.010
配型输注	7	7 348(4 008,10 020)			5(71.4)		
随机输注	32	0(0,3 340)			7(21.9)		
脱敏治疗			3.431	<0.001		10.724	0.001
治疗前输注	19	0(0,668)			1(5.26)		
治疗后输注	10	5 010(2 672,8 517)			6(60.0)		

供体的 DSA,因此笔者选择没有相应抗体靶向 HLA 抗原的 CB 供体,但本例患者首次移植后发生 PGF 并伴有 PTR。既往研究^[5]表明,单份 CB 中含细胞剂量有限,存在较高的 PTR 发生率,导致 PTR 的生物学机制包括免疫和非免疫因素。研究^[6]认为,HLA 同种异体免疫大多数是由 I 类 HLA 分子抗体所致。Tanoue 等^[7]证实,女性患者体内 I 类 HLA 抗体和妊娠史与 PTR 显著相关。Takanashi 等^[8]研究显示,接受 CBT 的患者中,其中抗体阳性患者中性粒细胞和 PLT 恢复受到显著影响。本例患者发生 PTR 和 CB 中低 CD34⁺细胞剂量可能是第一次 CBT 后发生 PGF 的不良因素。对于 HLA 致敏患者,可采用 HLA 匹配、抗体避免或 PLT 交叉匹配等策略提供 HLA 兼容的 PLT 输注^[9]。本

例患者所用 HLA 匹配的 PLT 由安徽省血液中心根据 PLT 供体 HLA 分型提供,HLA 匹配的 PLT 输注后患者 PLT 数值明显增加,PTR 改善显著。但是 PTR 患者需要长期 PLT 输注,该方法需要大量 HLA 型供体库(约 10 000 名供体),因此很难满足临床需求。最近,Marsh 等^[10]发现 HLA 抗原表位匹配 PLT 输注并不比 HLA 抗原匹配的 PLT 输注效果差,该方法可能有助于降低成本和对 PLT 供体资源的需求,但仍很难满足长时间 PLT 输注需求。对于需要较长时间输血的 CBT 的 PTR 患者,出血风险增加,生存率降低,因此 CBT 前的脱敏治疗对改善 PTR 至关重要。通过 PE 去除移植预处理前患者体内预存的抗体、大剂量丙种球蛋白输注抑制抗体活性、利妥昔单抗和硼替佐米等药物阻断 B

细胞和浆细胞产生抗体等方法在临床PTR实践中均有报道^[11]。然而,HLA抗体去除效果和预后尚不明确。本例MDS患者体内存在广泛HLA抗体,第一次脐血移植失败并发生PTR,经PE、IVIG抗B细胞治疗后,动态监测到抗体MFI降低,输注随机机采血小板后CCI明显升高及第二次CBT的成功植入。

综上所述,HLA匹配血小板输注和HLA抗体清除可能对HLA免疫介导的PTR具有更好的疗效。早期诊断免疫介导的PTR,移植前进行脱敏治疗,将有效地用于预防CBT后的PTR,改善移植效果。未来的研究需要分析免疫介导的PTR下的更多病例,对个别病例的随访和分析将有助于为实施PTR的最佳治疗策略奠定基础。

参考文献

- [1] LIU H L, SUN Z M, GENG L Q, et al. Similar survival, but better quality of life after myeloablative transplantation using unrelated cord blood vs matched sibling donors in adults with hematologic malignancies[J]. Bone Marrow Transplant, 2014, 48(8): 1063–1069.
- [2] SCHIFFER C A, BOHLKE K, DELANEY M, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(3): 83–299.
- [3] GRUNWALD M R, ZHANG M J, ELMARIAH H, et al. Alternative donor transplantation for myelodysplastic syndromes: haploidentical relative and matched unrelat[J]. Blood Adv, 2021, 5(4): 975–983.
- [4] YYANADA M, KONUMA T, KUWATSUKA Y, et al. Unit selection for umbilical cord blood transplantation for adults with acute myeloid leukemia in complete remission: a Japanese experience[J]. Bone Marrow Transplant, 2019, 54(11): 1789–1798.
- [5] TANOUE S, KONUMA T, KATO S, et al. Platelet transfusion refractoriness in single-unit cord blood transplantation for adults: risk factors and clinical outcomes[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24(9): 1873–1880.
- [6] STANWORTH S J, NAVARRETE C, ESTCOURT L, et al. Platelet refractoriness—practical approaches and ongoing dilemmas in patient management[J]. Br J Haematol, 2015, 171(3): 297–305.
- [7] TANOUE S, KONUMA T, KATO S, et al. Platelet Transfusion Refractoriness in Single-Unit Cord Blood Transplantation for Adults: Risk Factors and Clinical Outcomes[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24(9): 1873–1880.
- [8] TAKANASHI M, ATSUTA Y, FUJIWARA K, et al. The impact of anti-HLA antibodies on unrelated cord blood transplantations[J]. Blood, 2010, 116(15): 2839–2846.
- [9] STANWORTH S J, NAVARRETE C, ESTCOURT L, et al. Platelet refractoriness—practical approaches and ongoing dilemmas in patient management[J]. Br J Haematol, 2015, 171(3): 297–305.
- [10] MARSH J C, STANWORTH S J, PANKHURST L A, et al. An epitope-based approach of HLA-matched platelets for transfusion: a noninferiority crossover, randomized trial[J]. Blood, 2021, 137(3): 310–322.
- [11] HAGINO T, TSUNO NH, AZUMA F, et al. Multiple HLA-matched platelet transfusions for a single patient with broad anti-HLA antibodies: a case report[J]. Platelets, 2019, 30(6): 799–801.

(2022-11-20收稿)
(本文编校:崔月婷,张迪)