

· 中枢神经影像学 ·

非血缘外周血干细胞移植后 cGVHD 中枢神经系统受累

刘芳, 夏凌辉, 方峻, 宋善俊, 洪梅

【摘要】 目的:提高对外周血干细胞移植后发生以中枢神经系统受累为主要表现的慢性移植物抗宿主病(cGVHD)的认识,早期诊断、及时治疗。**方法:**报告一例非血缘外周血干细胞移植术(MUD-PBSCT)后发生以中枢神经系统受累为主要表现的慢性移植物抗宿主病病例及诊治经过,并对相关文献进行复习。**结果:**患者于移植后 9 个月出现发热和皮疹,伴渐进性智力障碍、口齿不清、认知力下降、肾病综合征等临床表现,头颅 MRI 显示给予 MMF 2 g/d、FK506 2.5 mg/d 及甲强龙治疗后,病情明显改善。**结论:**非血缘异基因造血干细胞移植 MUD-PBSCT 后,慢性 GVHD 以中枢神经系统受累为主要表现者国内少有报道,及时诊断并给予有效治疗十分重要。

【关键词】 外周血干细胞移植; 移植物抗宿主病; 磁共振成像

【中图分类号】 R445.2; R733.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2007)12-1279-03

Involvement of Central Nervous System Caused by Chronic Graft-versus-host Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation LIU Fang, XIA Ling-hui, FANG Jun, et al. Institute of Hematology, Xiehe Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, P. R. China

【Abstract】 Objective: To raise the understanding of the damage of central nervous system caused by chronic graft-versus-host disease (GVHD) for an early diagnosis and prompt treatment. **Methods:** A case with impairment of central nervous system caused by chronic GVHD after matched unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation (MUD-PBSCT) was reported and related a literature was reviewed. **Results:** A patient with acute lymphocytic leukemia was treated by MUD-PBSCT. Nine months later, the patient had fever and extensive skin rash accompanied with gradual intelligence obstruction, unclear enunciation, decreased cognition and nephropathy syndrome. The patient's condition was improved significantly after being treated with mycophenolate mofetil (MMF), tacrolimus and methylprednisolone. **Conclusions:** Chronic GVHD is a common complication after MUD-PBSCT, early diagnosis and treatment are very important.

【Key words】 Peripheral blood stem cell transplantation; Graft versus host disease; Magnetic resonance imaging

慢性移植物抗宿主病(chronic graft versus host disease, cGVHD)是异基因造血干细胞移植的主要后期并发症之一,多发生于移植后 3~24 个月。cGVHD 的临床表现分为 2 类,一类为局限性,主要是累及皮肤或者肝脏;另一类为广泛性,主要为多器官受累,包括皮肤、角膜、胃肠道、肝、肺、肌肉组织、淋巴网状系统、肾脏和中枢神经系统等,具有自身免疫特征,cGVHD 以中枢神经系统受累为主要表现国内目前极少报道。

本院 1 例患者于 2004 年 4 月行非血缘异基因造血干细胞移植术,术后发生以中枢神经系统受累为主要表现的慢性移植物抗宿主病,现报道如下。

材料与方法

患者,男,13 岁,因乏力半月伴发热 1 周于 1997 年在我院确诊为急性淋巴细胞白血病。2004 年 4 月

16 日在我院行非血缘外周血造血干细胞移植。移植后第 37 天,因前胸和面部皮疹,诊断 II 度急性 GVHD,给予甲泼尼龙 2 mg/kg 治疗 1 周,皮疹消退;出院后继续口服甲泼尼龙联合环孢素 A(CsA)维持治疗。同年 9 月 29 日,再次全身广泛皮疹入院,经调整 CsA 剂量并口服强的松治疗 10 天,病情再次控制出院。2005 年 1 月 26 日,患者自行停用 CsA 后,因发热、面部红肿伴渐进性智力障碍、口齿不清、嗜睡 10 余天,间断口角抽搐 2 天再次入院。体检:面部红斑,颜面轻度浮肿,口腔黏膜见数个小溃疡面,可见躯干部散在皮疹,双下肢轻度浮肿。

对患者行头颅磁共振扫描:使用西门子公司生产的 Arento 机型扫描,扫描序列为平扫 T₁WI、T₂WI、压水序列 FLAIR,3D-TOF-MRI 颅脑 MRA。

结 果

血常规无异常发现,尿常规:蛋白卅;肝功能检查:胆红素正常,谷草转氨酶、碱性磷酸酶、γ谷氨酰转移

作者单位: 430022 武汉,华中科技大学同济医学院协和医院血液病研究所

作者简介:刘芳(1964—),女,湖北鄂州人,副教授,主要从事血液病学临床研究工作。

通讯作者:洪梅, E-mail: meihongcn@yahoo.com.cn

酶均明显升高,白蛋白 19.5 g/l,显著降低;甲、乙及丙型肝炎病毒检查为阴性;C 反应蛋白无异常;骨髓细胞学检查基本正常。X 线胸片未见异常。脑脊液检查:常规、生化、细胞学、细菌及真菌培养未见异常,结核和巨细胞病毒相关检查未见异常,排除颅内感染和脑膜白血病。

脑电图:左侧基本节律消失、左右不对称、纺锤波解体。

头颅磁共振扫描:左侧基底结及额顶叶、右侧丘脑、多发异常信号(图 1),部分动脉狭窄(图 2)。神经诱发电位检查:脑干听觉诱发电位正常、视觉诱发电位异常、事件相关电位异常,其中,反映大脑皮层认知功能波形分化、重复性欠佳、波幅降低。皮肤活检:符合 cGVHD 表现。肾脏病理检查证实为膜性肾病。

该患者诊断考虑为非血缘外周血干细胞移植(matched unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation, MUD-PBSCT)合并广泛性 cGVHD,有中枢神经系统、皮肤、肝、肾脏等多系统受累。治疗上给予 CsA 每天 6 mg/kg,口服,甲泼尼龙每天 1~2 mg/kg。除中枢神经系统症状有所缓解外,病情改善不明显。2005 年 2 月 17 日,因疗效欠佳,遂停用 CsA,改用每天口服骁悉(mycophenolate mofetil, MMF) 2 g 和他克莫司 2.5 mg,以他克莫司浓度 7~20 ng/ml 调整用量,续续口服甲泼尼龙。经抗 cGVHD 治疗后,中枢神经系统症状明显改善,认知力改善,面部红斑有所消退。治疗 2 个月后颅部 MRI 复查示病灶吸收好转(图 3)。

半年随访,神经诱发电位检查未见异常。2005 年 12 月 14 日,颅部 MRI 检查病灶明显吸收好转。目前

一般情况稳定,智力及语言功能基本恢复正常。

讨 论

异基因造血干细胞移植是目前治疗造血系统恶性肿瘤的重要手段,但移植后的相关并发症严重影响了其治疗效果。临床资料表明,神经系统异常是异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后常见并发症之一^[1]。Allo-BMT 术后常并发一些神经系统疾病,发病率高达 70%,尸体解剖研究发现 90% 患者合并神经病理改变,被认为是引起骨髓移植后并发症以及死亡的一个重要的因素^[2,3]。随着长期存活者越来越多,移植后期神经系统并发症也逐渐被发现,且与慢性移植物抗宿主病有一定相关性^[4],但 cGVHD 以中枢神经系统受累为主要表现国内目前极少报道。

本文报道 1 例非血缘异基因造血干细胞移植 MUD-PBSCT 患者,移植后多次出现急性 GVHD,有自行停用 CsA 的病史,具有发生 cGVHD 的诸多条件。患者表现为发热、颜面部红斑和躯干部皮疹、口腔黏膜炎、肝功能异常、肾病综合征等 cGVHD 表现,无感染及白血病复发证据,皮肤活检有淋巴细胞浸润,肾脏病理学显示免疫性膜性肾病,给予免疫移植治疗有效,临床诊断广泛性 cGVHD。本例患者在停用 CsA 后发病,确诊 cGVHD 后给予 CsA 治疗后中枢神经系统症状改善;中枢神经系统病变随 cGVHD 控制而好转,与 cGVHD 发病过程明显关联。本例患者颅部 MRI 表现为神经灰质和神经核团的损害为主,累及丘脑、基底结和额顶叶等区域,病变范围较为广泛,脑血管 MRA 见左侧大脑中动脉血管狭窄。从诱发电位结果表明,患者视觉通路受损,并存在认知障碍,这与

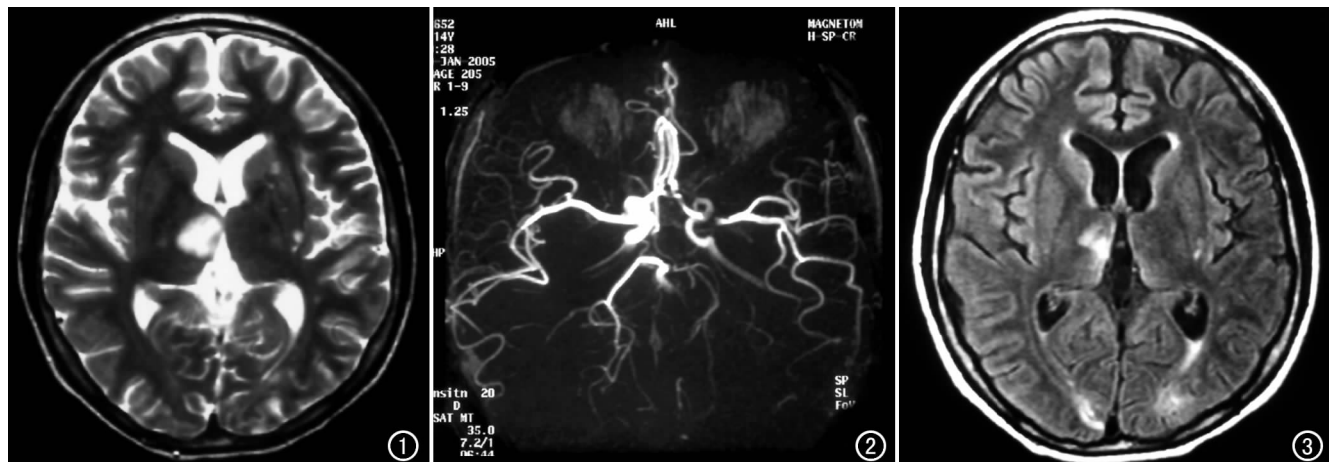


图 1 cGVHD 治疗前, MRI 示右侧丘脑片状高信号影。 图 2 cGVHD 治疗前, MRA 示左侧大脑中动脉主干一局限性狭窄段, 左侧大脑后动脉显影明显较对侧淡。 图 3 cGVHD 治疗 2 个月后 FLAIR 像, 示右侧丘脑片状高信号较 T₂WI 像范围缩小。

MRI 检查基本吻合^[5]。动态头颅磁共振扫描监测发现,神经系统病变存在时间较长,且与 cGVHD 病情变化密切相关。

Iwasaki 等^[6]最早证实 cGVHD 可导致中枢神经系统损害,在其尸检病例报告中发现病变脑组织有大量 CD3 淋巴细胞浸润。Padovan 等^[7]对动物骨髓移植模型的研究发现,同种异体移植组脑内出现了实质性淋巴细胞性浸润、小胶质细胞以及脑脉管炎的改变,而自体移植对照组却没有出现,也提示了脉管炎和 GVHD 之间关系密切。Salaro 等^[8]报道 1 例 allo-HSCT 患者出现自限性小脑和锥体束征表现,临床与实验检查发现与 cGVHD 明显关联。cGVHD 导致中枢神经系统病变也得到鼠模型神经病理学资料的证实^[9]。Rouah 等^[10]对并发 cGVHD 的白质脑病患者进行尸检,在脑干、海马以及血管周围间隙发现局灶性单核细胞聚集,且以上病变均不能够以药物毒性、中枢神经系统感染以及肿瘤的复发来解释。Iwasaki 等^[6]对患者尸检还发现弥漫性的轴突和髓鞘变性,伴单核淋巴细胞浸润。相关文献报道^[11],骨髓移植术后 GVHD 患者并发可逆性白质脑病,且已排除放射和药物毒性所引起的白质损害,通过免疫抑制剂治疗,患者病情明显好转,提示了骨髓移植后并发白质脑病与 cGVHD 有密切相关。因此,血管炎、白质脑病、脑炎样疾病可能是发生在大脑的 cGVHD。

对 cGVHD 治疗后,该患者智力明显恢复,认知力显著提高,语言表达力基本正常,治疗 2 个月后 MRI 检查示脑部病灶明显缩小;同时,其他 cGVHD 表现明显好转,皮疹消退、肝功能恢复正常、蛋白尿消失,表明免疫抑制治疗有明显疗效。故认为,中枢神经系统异常可能为 cGVHD 的特殊临床表现之一,发病机制可能与血管免疫损伤或淋巴细胞浸润并导致神经组织变性有关。cGVHD 可导致中枢神经系统病变是移植领

域应引起重视的问题之一,及时诊断并给予有效治疗可挽救患者的生命。

参考文献:

- [1] Uckan D, Cetin M, Yigitkanli I, et al. Life-threatening Neurological Complications after Bone Marrow Transplantation in Children [J]. Bone Marrow Transplant, 2005, 35(1): 71-76.
- [2] Padovan CS, Yousry TA, Schleuning M. Neurological and Neuro-radiological Findings in Long Term Survivors of Allogeneic Bone Marrow Transplantation [J]. Ann Neurol, 1998, 43(5): 627-633.
- [3] Uckan D, Cetin M, Yigitkanli I, et al. Life Threatening Neurological Complications after Bone Marrow Transplantation in Children [J]. Bone Marrow Transplant, 2005, 35(1): 71-76.
- [4] Padovan CS, Bise K, Hahn J, et al. Angiitis of the Central Nervous System After Allogeneic Bone Marrow Transplantation [J]. Stroke, 1999, 30(8): 1651-1656.
- [5] Sostak P, Padovan CS, Yousry TA, et al. Prospective Evaluation of Neurological Complications after Allogeneic Bone Marrow Transplantation [J]. Neurology, 2003, 60(5): 842-848.
- [6] Iwasaki Y, Sako K, Ohara Y, et al. Subacute Panencephalitis Associated with Chronic Graft-versus-host Disease [J]. Acta Neuropathol, 1993, 85(5): 566-572.
- [7] Padovan CS, Bise K, Hahn J, et al. Angiitis of the Central Nervous System after Allogeneic Bone Marrow Transplantation? [J]. Stroke, 1999, 30(8): 1651-1656.
- [8] Salaro C, Murialdo A, Giunti D, et al. Central and Peripheral Nervous System Complications Following Allogeneic Bone Marrow Transplantation [J]. Eur J Neurol, 2001, 8(1): 77-80.
- [9] Padovan CS, Gerbitz A, Sostak P, et al. Cerebral Involvement in Graft-versus-host Disease after Murine Bone Marrow Transplantation [J]. Neurology, 2001, 56(8): 1106-1108.
- [10] Rouah E, Gruber R, Shearer W, et al. Graft Versus Host Disease in the Central Nervous System: a Real Entity [J]. Am J Clin Pathol, 1988, 89(4): 543-546.
- [11] Provenzale JM, Graham ML. Reversible Leukoencephalopathy Associated with Graft Versus Host Disease: MR Findings [J]. AJNR, 1996, 17(7): 1290-1294.

(收稿日期: 2007-05-31)