

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.11.048

◇ 药物与临床 ◇

利妥昔单抗治疗婴儿难治性自身免疫性溶血性贫血 5 例

毛彦娜

作者单位: 郑州大学附属儿童医院、河南省儿童医院、郑州儿童医院血液肿瘤科, 河南 郑州 450053

摘要:目的 探讨利妥昔单抗治疗婴儿难治性自身免疫性溶血性贫血(AIHA)的疗效。方法 回顾性分析郑州儿童医院2015年10月至2016年12月收治的5例AIHA患儿,采用利妥昔单抗治疗(每次375 mg/m²,每周1次,共4次),随访利妥昔单抗治疗后淋巴细胞亚群、血红蛋白等的变化情况。结果 5例患儿诊断AIHA后均首先选用糖皮质激素及丙种球蛋白治疗,初期应用激素及丙种球蛋白均无效,使用利妥昔单抗治疗后5例患儿均能显效,其中4例治愈,1例死于严重的肺部感染。结论 利妥昔单抗用于治疗难治性自身免疫性溶血性贫血是安全、有效的。

关键词: 贫血,溶血性,自身免疫性; 丙种球蛋白类; 甲泼尼龙; 利妥昔单抗; 婴儿

Clinical effects of rituximab on five cases of Autoimmune Hemolytic Anemia in infant

MAO Yanna

Author Affiliation: Department of Blood Oncology, The Affiliated Children's Hospital of Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou, Henan 450053, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of rituximab in the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia (AIHA) in infant. **Methods** Rituximab was given at a dose of 375 mg/m² for glucocorticoid and human immunoglobulin for intravenous injection were used as the first line therapy in the five patients who were diagnosed with AIHA. The changes of lymphocyte subsets, hemoglobin, Coomb's test were followed up after using rituximab. **Results** 5 cases of infant with AIHA were treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. It was ineffective for patients by using glucocorticoid and human immunoglobulin in the beginning. The effect of rituximab in five patients was affirmed in our study. Four patients was cured and one patient was dead because of severe infection. **Conclusion** Rituximab is both effective and safe for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in infant.

Key words: Anemia, hemolytic, autoimmune; gamma-globulins; Methylprednisolone; Rituximab; Infant

自身免疫性溶血性贫血(AIHA)系体内B淋巴细胞免疫调节紊乱,产生自身抗体和(或)补体,并结合于红细胞膜上,致红细胞破坏加速而引起的一组溶血性难治性贫血。AIHA症状重,病程迁延,病死率高,治疗目标是迅速控制溶血^[1-3]。利妥昔单抗是一种嵌合鼠/人的单克隆抗体,与CD20⁺细胞结合后通过抗体依赖的细胞毒作用、补体激活及凋亡途径导致细胞死亡^[4-5]。利妥昔单抗治疗成人原发性血小板减少症(ITP)、AIHA及Evans综合征安全有效,但利妥昔单抗在婴儿患者应用少,国内外报道少见^[6-7];其在婴儿患者中的最适剂量、有效性及安全性尚不明确。笔者用利妥昔单抗治疗了5例激素及丙种球蛋白治疗无效的难治性AIHA患儿,并观察治疗疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析郑州儿童医院2015年10月至2016年12月收治的5例AIHA患儿。年龄

范围为3~11月(中位年龄7月),其中男4例,女1例。AIHA患儿均经激素及丙种球蛋白治疗无效。所有患儿治疗前均经其监护人知情同意并签署同意书。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 治疗方法 利妥昔单抗(美罗华,上海罗氏制药有限公司,生产批号2015):375 mg/m²,1次/周,共4次。为防止过敏反应的发生,应用利妥昔单抗时另一静脉通路予以甲泼尼龙,2 mg/kg,先于利妥昔单抗30 min并与利妥昔单抗同步应用。利妥昔单抗应用后1天予以丙种球蛋白5.0 g治疗,1次/周,共4次。4次利妥昔单抗应用后,口服强的松1 mg·kg⁻¹·d⁻¹,每周复查血常规逐渐减量,并予以丙种球蛋白5.0克/次/月,共4次。

1.3 疗效评估 5例患儿均定期监测血细胞及网织红细胞变化、定期复查Coomb's试验及淋巴细胞亚群。随访时间为疾病开始治疗至治疗后12个月。

疗效标准:完全缓解(CR)是指临床症状完全消失,血红蛋白、胆红素正常。

2 结果

5例患儿应用利妥昔单抗治疗后均有效,其中4例随访至第12个月均获持续完全缓解(CCR),1例于治疗后第16周因严重的肺部感染治疗无效死亡(此例患儿治疗期间行基因测序提示有免疫缺陷)。应用利妥昔单抗治疗的起效时间范围为5~10周,中位时间7周。3例患儿Coomb's试验于治疗12周时转阴,另1例随访至16周时转阴,1例因死亡未继续监测。淋巴细胞亚群中的B淋巴细胞数均于治疗1周后降至0,2例随访至6月时恢复至5%左右,4例至9月时均恢复正常,1例因死亡无法持续随访。

5例患儿对利妥昔单抗耐受较好,1例患儿于第1次应用30 min左右出现发热予以口服退热药后降至正常,5例患儿均未出现恶心、呕吐及皮疹情况。5例患儿的初始治疗时情况及治疗效果见表1。

表1 自身免疫性溶血性贫血患儿5例初始治疗时情况及治疗效果

例号	性别	年龄	Coomb's 试验	治疗史	治疗方案	CR/周	随访
1	男	3月	阳性	激素+丙球	R:375 mg/m ² 1次/周×4	8	死亡
2	男	5月	阳性	激素+丙球	R:375 mg/m ² 1次/周×4	10	CCR
3	女	8月	阳性	激素+丙球+ 血浆置换	R:375 mg/m ² 1次/周×4	7	CCR
4	男	7月	阳性	激素+丙球	R:375 mg/m ² 1次/周×4	5	CCR
5	男	11月	阳性	激素+丙球	R:375 mg/m ² 1次/周×4	6	CCR

注:激素为糖皮质激素,丙球为丙种球蛋白,CR为完全缓解,CCR为持续完全缓解

3 讨论

AIHA可发生于任何年龄,婴儿期发病率低,常急性起病,临床表现为重度贫血,可伴有寒战、高热、呕吐和腹泻,严重时出现休克、昏迷。既往报道儿童继发性AIHA多于原发性AIHA^[8],因此本文5例患儿均行基因测序除外先天性溶血性疾病及免疫缺陷病,结果提示1例患儿行基因测序提示有免疫缺陷病。糖皮质激素及丙种球蛋白是治疗AIHA的首选一线药物,AIHA对糖皮质激素及丙种球蛋白的总体有效率为80%左右^[9-10],但仍有部分患儿对一线药物治疗无效或依赖较大剂量糖皮质激素,或需要长期免疫抑制治疗,治疗相关不良反应多。

利妥昔单抗是一种嵌合的抗CD20单克隆抗体,能直接与B淋巴细胞膜表面CD20结合,抑制B

细胞增殖及诱导其凋亡,从而清除B细胞,抑制自身免疫抗体的形成。另一方面,利妥昔单抗-IgG分子与B淋巴细胞形成的免疫复合物减少效应细胞对红细胞的破坏。本文5例患儿应用利妥昔单抗治疗1周后均出现B淋巴细胞数目的下降,2例患儿于用药后6月开始回升,4例随访至9月时均可恢复。为预防因B淋巴细胞降低引起严重感染,此5例患儿均予以小剂量丙种球蛋白减少感染的发生率。本组资料结果显示5例患儿均治疗有效,即临床症状消失、血红蛋白于90 g/L以上、胆红素及网织红细胞下降至正常,4例持续完全缓解,1例死亡(因免疫缺陷合并严重肺部感染);未见皮疹、恶心、呕吐及严重的过敏症状,提示利妥昔单抗治疗耐受良好。

综上所述,利妥昔单抗初步尝试用于治疗婴儿难治性AIHA是安全有效的,可作为一种新的治疗方式。治疗过程中注意预防急性输注反应,治疗后注意监测血常规、淋巴细胞亚群及血清免疫球蛋白定量的恢复情况。在B淋巴细胞数于治疗6个月恢复后,溶血是否再次复发、是否需要继续维持治疗、维持治疗时间、远期疗效及安全性仍需进一步研究。

参考文献

- [1] LIEBMAN HA, WEITZ IC. Autoimmune hemolytic anemia [J]. *Med Clin North Am*, 2017, 101(2):351-359.
- [2] SALAMA A. Treatment options for primary autoimmune hemolytic anemia: a short comprehensive review [J]. *Transfus Med Hemother*, 2015, 42(5):294-301.
- [3] GO RS, WINTERS JL, KAY NE. How I treat autoimmune hemolytic anemia [J]. *Blood*, 2017, 129(22):2971-2979.
- [4] RODRIGO C, RAJAPAKSE S, GOONERATNE L. Rituximab in the treatment of autoimmune haemolytic anaemia [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 79(5):709-719.
- [5] SCHIOPPO T, INGENOLI F. Current perspective on rituximab in rheumatic diseases [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11:2891-2904.
- [6] 安文彬, 郭晔, 王书春, 等. 利妥昔单抗治疗婴儿难治性自身免疫性溶血性贫血伴假性血小板减少一例报告附文献复习 [J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(11):957-959.
- [7] MIANO M. How I manage Evans Syndrome and AIHA cases in children [J]. *Br J Haematol*, 2016, 172(4):524-534.
- [8] QIAO L, CHEN J, LENG XM, et al. Agranulocytosis and mixed-type autoimmune hemolytic anemia in primary sjogren's syndrome: a case report and review of the literature [J]. *Int J Rheum Dis*, 2016, 19(12):1351-1353.
- [9] MCALISTER RK, TALBOTT MS, REDDY NM. Durable responses in refractory autoimmune hemolytic anemia with alemtuzumab [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2019, 25(3):706-709.
- [10] FADEYI EA, SIMMONS JH, JONES MR, et al. Fatal autoimmune hemolytic anemia due to immunoglobulin G autoantibody exacerbated by Epstein-Barr virus [J]. *Lab Med*, 2015, 46(1):55-59.

(收稿日期:2018-05-07,修回日期:2018-07-09)