

临床病例讨论(step by step)——自体干细胞移植后发热、呼吸困难

康 颖, 段明辉*, 周道斌

(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 血液科, 北京 100730)

中图分类号: R 597 文献标志码: A

患者女性, 28 岁, 确诊非霍奇金淋巴瘤(弥漫大 B 细胞型 IV 期 A IPI 2 分) 18 月。已行 10 程化疗(R-CHOP $\times$ 6 次, R-CHO $\times$ 1 次, R-DICE $\times$ 1 次, R-MINE $\times$ 2 次), 1 程外周血造血干细胞动员, 复查 PET/CT 提示病情复发, 又予 3 程巩固化疗(R-ES-HAP $\times$ 2 次, DICE $\times$ 1 次) 后, 拟行自体外周血造血干细胞移植(autologous peripheral blood stem cell transplantation, APBSCT) 于 2010-03-24 入院。

入院查体: T: 36.7 $^{\circ}\text{C}$, P: 80 次/分, R: 19 次/分, BP: 13.3/9.31 kPa, 左侧腹股沟可触及一肿大淋巴结, 直径约 1 cm, 质韧, 无压痛, 活动可。余浅表淋巴结未触及。双肺呼吸音清, 未闻及干湿啰音。心律齐, 未闻及杂音。腹软, 肝脾肋下未触及, 移动性浊音(-), 双下肢不肿。

2010-03-31 开始 BEAM(卡莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷、马法兰) + 美罗华方案预处理, 常规预防感染。2010-04-06 回输自体外周血干细胞, 单个核细胞数(mononuclear cells, MNC) $2.31 \times 10^8/\text{kg}$, $\text{CD}34^+$ 细胞 $2.89 \times 10^6/\text{kg}$ 。+3 d 起中性粒细胞绝对计数(absolute neutrophil count, ANC) $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$, 开始给予头孢他啶 2 g q12h 静脉输注预防感染, 同时给予粒细胞集落刺激因子(G-CSF) 治疗。

+9 d 时血 WBC 上升至 $0.25 \times 10^9/\text{L}$, ANC $0.15 \times 10^9/\text{L}$ 。+10 d 时出现高热, $T_{\text{max}} 39.7^{\circ}\text{C}$, 伴畏寒, 无寒战, 无咳嗽、咳痰。当天血 WBC $1.96 \times 10^9/\text{L}$, ANC $1.59 \times 10^9/\text{L}$ 。

+11 d 时(2010-04-17) 患者再次出现高热, $T_{\text{max}} 39.5^{\circ}\text{C}$, 伴畏寒、寒战, 轻微咳嗽, 无痰, 无呼吸困难。此时血 WBC 升至 $3.63 \times 10^9/\text{L}$ 。血气提示 $\text{PO}_2 99 \text{ mmHg}$ 。床旁胸片: 双肺纹理略厚, 未见其他病变。

APBSCT 后骨髓抑制期, 感染是主要并发症, 其主要原因是大剂量化、放疗所致中性粒细胞严重缺乏。此外, 预处理期间易并发的口腔黏膜破溃, 以及深静脉插管等因素也是出现感染的常见原因。移植患者在骨髓抑制期出现发热, 首先应考虑细菌感染, 需要尽早使用广谱抗生素治疗, 否则可引起严重败血症而危及生命。

患者虽然已过严重骨髓抑制期, 粒细胞开始恢复, 但仍处于粒细胞缺乏的易感阶段, 此时出现高热, 首先应考虑感染。美国感染性疾病学会(IDSA) 2002 的用药指南推荐, 对于重症感染和高危患者, 应首选高效的广谱抗菌药物, 此患者应用头孢他啶预防已 1 周时间, 突然出现高热, 应考虑耐药细菌感染可能, 例如超广谱 β 内酰胺酶阳性的革兰氏阴性菌, 碳青霉烯类是此类细菌感染的首选经验性治疗药物, 因此在抽血进行血培养后, 更换抗生素为美罗培南 1 g q8h, 同时加用对症退热治疗。

应用美罗培南 1 d 后仍有高热, 但抗生素疗效判断需要 48 ~ 72 h, 因此暂不更改。患者出现咳嗽, 首先考虑肺部感染可能, 但胸部 X 线检查未见明显异常。因不能排除深静脉导管感染, 予拔除深静脉

置管,导管尖端送病原学检查,因导管相关感染的病原通常为革兰阳性细菌,因此加用替考拉宁0.4 g q12h。由于患者坚持氟康唑预防,因此暂时不考虑真菌感染。另外患者造血功能已经重建,粒细胞缺乏期已过,仍出现高热,需警惕植入综合征(engraftment syndrome,ES)可能,因此在充分抗感染的前提下,予加用地塞米松5 mg bid。

此后每日仍然发热,之前伴有畏寒,体温均在上午迅速升高,需要给予解热镇痛药,至凌晨体温才能逐步降至正常。+13 d时体温高峰达40.3℃,伴畏寒、寒战及干咳。血常规:WBC $11.59 \times 10^9/L$; (图1)血 ALT 282 U/L, Alb 35 g/L, GGT 325 U/L, ALP 152 U/L, AST 182 U/L, LDH 315 U/L, Cr 49 $\mu\text{mol/L}$ 。

因为替考拉宁和美罗培南应用时间已经超过48h,故改用哌拉西林/他唑巴坦治疗。之前所用广谱抗生素已覆盖革兰氏阳、阴性菌,且粒细胞计数完全恢复正常,体温不降反升,不能排除真菌感染,加用两性霉素B治疗,并完善相关检查。因一直坚持阿昔洛韦抗病毒预防,故暂不考虑病毒感染,先查巨细胞病毒(cytomegalovirus,CMV)指标。虽系淋巴瘤复发患者,但因为刚刚进行过强化疗,故原发病进展可能性不大。干细胞植入的早期阶段(图1),出现高热且常规抗生素治疗无效,肝酶指标异常,需要考虑ES可能,但按照标准尚不足以诊断,同时担心对抗感染不利,因此停用替米松。粒细胞已恢复正常,故停用G-CSF。

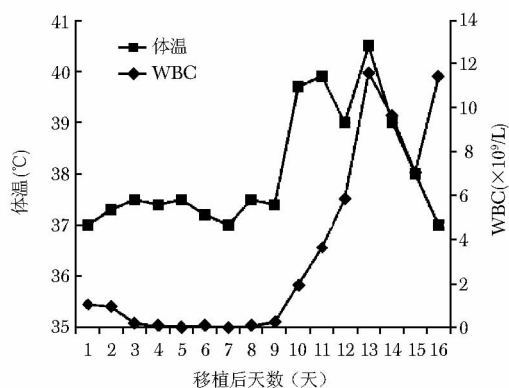


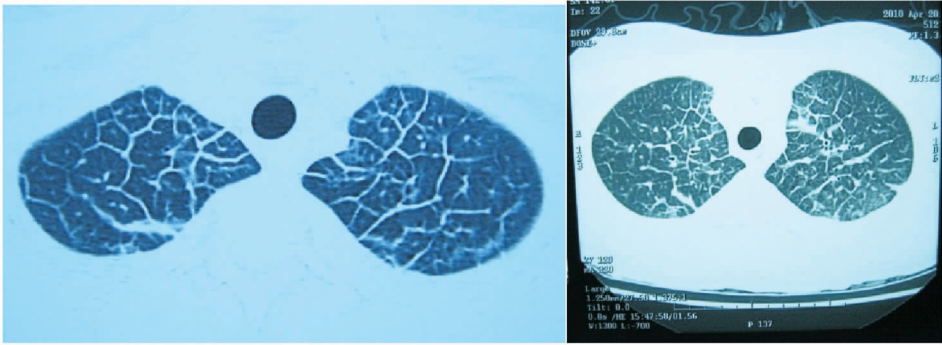
图1 移植后WBC变化趋势与体温之间的相关关系

+14 d(2010-04-20)上午体温正常。前期4次血培养结果回报均为阴性。深静脉导管尖培养阴性。前降钙素原(PCT): 4.14 $\mu\text{g/L}$ 。G试验: 40.93 pg/mL。CMV-PP65 阴性。血涂片见到异型淋巴细胞1%,未见肿瘤细胞。同日中午体温升至39.4℃,伴畏寒、寒战、剧烈干咳。予对症退热后大量出汗,体温降至37.5℃。04:30PM外出检查后诉呼吸困难,脉搏增快达150次/分,血压降至68/39 mmHg,鼻导管吸氧8 L/min时指测氧饱和度86%。更换储氧面罩吸氧,并快速补液及应用血管活性药物。

07:00PM复测体温36.3℃,心率160次/分,血压97/48 mmHg,氧饱和度80%,患者谵妄、烦躁不安,立即予气管插管、呼吸机辅助呼吸,其间发现气管内分泌物较少,未吸出血性分泌物。呼吸机采用容量控制模式,PEEP为10 cm H₂O,供氧浓度100%,血气提示PO₂70 mmHg。床旁X线和胸部高分辨CT(High Resolution CT,HRCT)结果显示病变明显(图2,3)。

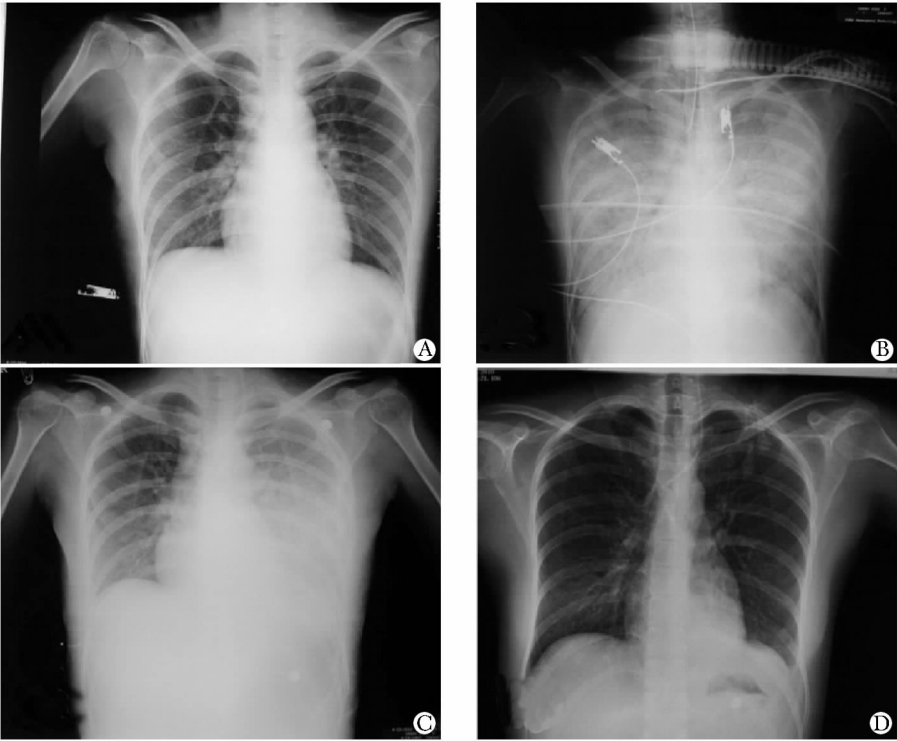
09:30PM复查心率170次/分,血压106/65 mmHg,PEEP 12 cm H₂O,氧浓度95%,PaO₂78 mmHg,血清Alb 13 g/L。经过快速输注血浆、白蛋白及红细胞,心率渐降至120次/分,血压维持在120/80 mmHg左右,每小时尿量约100~150 mL,血压>90/70 mmHg,指氧>97%(呼吸机条件逐渐下降,PEEP 10 cm H₂O,吸氧浓度50%)。此时查体双肺未闻及明显干湿啰音,腹软,移动性浊音(+),全身显著水肿。最终统计24 h入量10 369 mL,出量2 320 mL。

突然发生呼吸困难,血气及胸片提示符合急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS),同时血流动力学不稳定,出现休克迹象,这些表现真的是感染性休克合并ARDS吗?虽然PCT结果升高,但多次血培养及深静脉导管尖培养阴性,在粒细胞水平恢复正常的前提下,广谱抗生素治疗效果不佳,反而出现严重的肺部病变伴休克表现,这些现象无法单纯用细菌感染解释。G试验虽有轻度升高,但在坚持应用抗真菌预防,且更换两性霉素B以后,病情迅猛进展,也无法用真菌感染解释。



双侧胸廓对称,双肺纹理增重、紊乱,小叶间隔弥漫增厚呈网格样改变;双肺散在结节淡片影(下叶病变为著);纵隔内脂肪间隙模糊,淋巴结肿大;双侧胸腔积液;少量心包积液

图2 肺部HRCT改变(+14 d时,出现呼衰)



A. +11 d,出现发热第2天,双肺纹理略厚,未见实质性病变,纵隔无增宽,心影及双侧肺门大小形态位置未见异常,双侧膈面光整,双侧肋膈角锐利; B. +14 d,呼衰出现,双肺纹理增强、模糊,双肺可见广泛模糊片状影,双侧肺门增重,心缘模糊,双侧膈面模糊,双侧肋膈角存在; C. +17 d,脱离呼吸机,双肺纹理增强,肺野透过度降低,左肺见大片高密度影,左心缘、膈顶、肋膈角消失;右肺中下野可见模糊斑片影,右侧肺门增重,心影不大,右侧肋膈角显示欠清晰; D. +21 d,呼衰后第7天,双肺野清晰,双侧肋膈角锐利

图3 胸部X线动态改变

HRCT 结果进一步证实,肺部出现迅速变化,严重的小叶间隔水肿可以解释临床上 ARDS 的表现,虽然这种病变本身不具有特异性,但是对 ARDS 的病因判断具有重要价值。首先,肺部变化过于迅速,小叶间隔增厚,这些均非肺部感染常见表现,结合患者粒细胞恢复,多次血和导管尖端培养阴性,广谱抗

生素和抗真菌治疗无效,因此考虑常见细菌、真菌感染可能性不大。患者为恶性淋巴瘤,曾经采用多程化疗和抗 CD20 单克隆抗体靶向治疗,可能存在免疫功能抑制,需要考虑卡氏肺孢子菌感染(PCP 肺炎)可能,但因为坚持复方磺胺甲噁唑预防,且 HRCT 显示与 PCP 肺炎不符,因此可能性也不大。

CMV 病毒感染在自体移植患者中少见,肺部改变不支持,CMV-PP65 阴性,故也可排除。因此,非感染因素可能是引起肺部改变的原因。

在非感染性肺部病变中,首先需要考虑 NHL 累及肺,但患者刚刚经历一次高剂量化疗,且肺部病变弥散而非肿块表现,故此可能性不大。其次需要考虑药物性肺炎,临床上表现为使用某药治疗过程中出现发热、咳嗽、呼吸困难等症状,X 线胸片示弥漫性的颗粒状、斑片状、网状阴影。本病的 CT 表现顺序为:1)最早为磨玻璃样改变。2)分布于肺叶中央的粗糙不均匀的线样阴影。3)随后则为胸膜下较大的融合趋势的阴影,并可观察到肺泡和间质性浸润。4)药物用量少的轻病变范围小,病灶完全可吸收,严重者表现为局限性磨玻璃样和线样阴影,沿支气管和中心支气管血管束(肺纹理)分布^[1]。本例近期末新加用药物,且 CT 表现不符合,考虑可能性不大。第三,医源性心源性水肿也需要排除,本例症状加重前没有大量输液,反而有大量出汗史,而且肺 HRCT 表现不符合心源性肺水肿。第四,弥漫性肺泡出血(diffuse alveolar hemorrhage,DAH)也是 HSCT 后常见的肺部并发症,一般发生于 HSCT 后的 30 天内。临床主要表现为呼吸困难(92%)、发热(67%)、干咳(56%)及咯血(15%)等非特异性症状^[2]。DAH 的重要特征是血性支气管肺泡灌洗液,其病因及病理生理机制不清,但因为常见于异基因移植后,估计与移植物抗宿主病(graft versus host disease,GVHD)有一定关系,自体移植者发生者较少,本例患者的临床表现和肺 HRCT 均不支持 DAH。最后,在自体移植造血恢复期出现发热、一过性脑病和肺部浸润,ES 应该首先考虑,HRCT 结果提示肺部小叶间隔明显增厚水肿,符合 ES 的肺部表现。血清白蛋白在 1 d 之内由 35 g/L 迅速降至 13 g/L,合并严重的低钠血症,结合其肺部浸润、多浆膜腔积液表现,考虑毛细血管渗漏综合征(capillary leak syndrome,CLS)诊断成立,而 CLS 出现在自体 HSCT 后造血恢复阶段,且之前伴有严重高热,这些表现均支持 ES 的诊断。大量补液后心率反而下降,插管后气道分泌物少,进一步证实心源性肺水肿可能性不大。大量的液体潴留也是 ES 的重要表现,由于毛细血管渗透性增加,体内的水分主要潴留在组织间隙和体腔,血管内容量明显不足,这可能是患者低血

压的主要原因。

结合上述考虑,在保持哌拉西林/他唑巴坦、阿昔洛韦、复方磺胺甲恶唑联合抗感染治疗的同时,予甲强龙 80 mg qd 静点。

+15 d 时(2010-04-21)患者转入 ICU,当日最高体温 37.7℃,监测中心静脉压波动在 12~16 cm H₂O。继续应用皮质激素、抗感染,并补充胶体液和利尿治疗。

+16 d 时(2010-04-22)行右侧胸腔穿刺引流 900 mL,胸水为黄色微混,细胞总数 $390 \times 10^6/L$,白细胞总数 $100 \times 10^6/L$,单核细胞 90%,多核细胞 10%,黎氏试验(+),比重 1.024;胸水总蛋白 36 g/L,胸腔引流液培养阴性。气管镜灌洗液涂片阴性,培养阴性,多次血培养、痰培养阴性,痰六胺银染色阴性。当天患者呼吸状况好转,顺利脱离呼吸机并拔除气管插管。此后症状迅速缓解,胸部 X 线病变迅速好转(图 3),患者顺利痊愈出院。

在呼吸机支持下,经激素及抗生素等治疗后患者体温正常,呼吸状况迅速好转,气管插管时间小于 36 h,肺部病变在 1 周之内戏剧性好转,体液潴留迅速消失,治疗效果进一步印证植入综合征的诊断。在大量输液后,中心静脉压基本在正常值上限,也进一步排除了心源性肺水肿的可能。血、痰、胸腔积液、气管灌洗液等多方寻找病原学均回报阴性,基本可以排除感染可能,因此,回顾该患者移植后发生的一系列症状,包括发热、血容量下降、体液潴留、肺部病变,均可以用 ES 圆满解释,针对性治疗后病情的迅速好转进一步印证了该诊断。

造血干细胞移植过程中,30%~60% 的患者会出现肺部并发症,其中 61% 因此死亡^[3]。近年来研究发现,非感染性肺部并发症的发生率比感染性更多见^[3],ES 即为常见类型之一。该综合征为 CLS 的一种,病死率 14%~60%^[4]。1994 年由 Radford 等首先提出,主要发生 HSCT 后粒细胞恢复早期,表现为非感染性发热、皮肤红斑、皮疹、非心源性肺水肿、多器官功能衰竭,自体移植后发生率 7%~55%^[5]。ES 的肺部表现又被称为植入呼吸窘迫综合征(per-engraftment respiratory distress syndrome,PERDS),发病中位时间为 +11 d。ES 发病机制复

杂且不完全清楚,推测其主要病理生理过程如下:移植后高细胞因子血症及预处理造成血管内皮细胞损伤,最终导致毛细血管渗漏现象。ES 诊断的主要标准为:1) 体温 $\geq 38.3\text{ }^{\circ}\text{C}$, 无明确感染;2) 非药物性皮肤红斑性皮疹, 皮疹超过 25% 体表面积;3) 非心源性肺水肿, 弥漫性肺部浸润及低氧血症。次要标准:1) 肝功能异常(总胆红素 $\geq 20\text{ mg/L}$ 或天冬氨酸转移酶 ≥ 2 倍正常值);2) 肾功能不全(血肌酐 ≥ 2 倍基础水平);3) 体重增加 $\geq 2.5\%$ 基础体重;4) 不能用其他原因解释的一过性脑病^[5]。前提是发生在 ANC 植入后 96 h 以内,符合 3 项主要标准或 2 项主要加 1 项次要标准即可确诊。实际工作中,由于 ES 临床特征复杂多变,上述诊断标准并未获得公认。一般根据出现症状的时间,结合非心源性血压下降、全身水肿、体腔积液、低氧血症、影像学肺间质渗出性改变等可以作出诊断。但在 ES 出现的早期往往不能确诊,只能兼顾多方面进行治疗,多数患者需要根据治疗效果和疾病的戏剧性变化回顾性获得确诊。

一些研究提出 ES 的危险因素,PBSCT 多于骨

髓移植^[5],女性实体瘤如乳腺癌移植者多见^[6],移植后使用大剂量 G-CSF 也是危险因素之一^[7],使用两性霉素 B 可增加 ES 发生率^[8],POEMS 综合征患者移植期间 ES 发生率也明显增高^[9]。ES 根据病情轻重进行治疗,轻者(一过性低热及局部皮疹)无需治疗,密切观察、去除诱因、对症处理即可;若病情严重,尤其累及肺部,发生 PERDS 时,肾上腺皮质激素疗效确凿^[5,10],且应用越早疗效越好。除药物治疗外,支持治疗同样重要,包括预防各种感染、注意血容量、慎用袪利尿剂,必要时需机械通气。

小结:

ES 系造血干细胞移植过程中严重并发症,早期因为对此认识不足,死亡率一度高达 60%,多数患者死于 ARDS 和多器官功能不全综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),机械通气和转入 ICU 的比例也显著增高。随着对本病认识的深入,早期合理应用皮质激素可明显改善患者预后。因此,提高在移植过程中对 ES 的警惕以便做出早期诊断,能够及早给予有效治疗,显著降低机械通气的要求和 MODS 进展,从而降低移植相关死亡率。

参考文献:

- [1] Gyorgy B, Satoshi N, Arfa K, *et al.* Bleomycin-induced fibrosis in pigs: evaluation with CT [J]. *Radiology*, 1994, 191: 269 - 272.
- [2] Afessa B, Tefferi A, Litzow MR, *et al.* Outcome of diffuse alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166: 1364 - 1368.
- [3] Afessa B, Peters SG. Noninfectious pneumonitis after blood and marrow transplant [J]. *Curr Opin Oncol*, 2008, 20: 227 - 233.
- [4] Nurnberger W, Willers R, Burdach S, *et al.* Risk factors for capillary leakage syndrome after bone marrow transplantation [J]. *Ann Hematol* 1997, 74: 221 - 224.
- [5] Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2001, 27: 893 - 898.
- [6] Edenfield W, Moores LK, Goodwin G, *et al.* An engraftment syndrome in auto logous stem cell transplantation related to mononuclear cell dose [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2000, 25: 405 - 409.
- [7] Madero L, Vicent MG, Sevilla J, *et al.* Engraftment syndrome in children undergoing autologous peripheral blood progenitor cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2002, 30: 355 - 358.
- [8] Cahill R, Spitaer TR, M azumder A. Marrow engraftment and clinical manifestations of capillary leak syndrome [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1996, 18: 177 - 184.
- [9] Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, *et al.* Peripheral blood stem cell transplant for POEMS syndrome is associated with high rates of engraftment syndrome [J]. *Eur J Haematol*. 2008, 80: 397 - 406.
- [10] Mossad S, Kalaycio M, Sobecks R, *et al.* Steroids prevent engraftment syndrome after autologous hematopoietic stem cell transplantation without increasing the risk of infection [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2005, 35: 375 - 381.