

诊疗经验

骨髓造血干细胞回输过程中并发癫痫 2 例报道及文献复习*

华中科技大学同济医学院附属同济医院 徐金环 王珏 明茜 曹阳 张义成 肖毅*, 武汉 430030

关键词 骨髓移植术; 癫痫

中图分类号 R742.1

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz2020520

随着单倍体造血干细胞移植(haplo-hematopoietic stem cell transplantation, Haplo-HSCT)技术的快速发展,以及其安全性和有效性不断被证实,移植数量逐年增加^[1],移植后并发症也越来越常见,研究显示^[2,3],中枢神经系统并发症(central nervous system complications, CNSCs)是移植后常见并发症,发生率大约在 3%~44% 之间,癫痫是 CNSCs 常见的临床表现。移植后 CNSCs 致病因素较多,包括药物中枢毒性、感染、代谢紊乱、脑血管意外、中枢免疫损伤以及中枢复发等,CNSCs 通常发生在移植后急性期及移植后数月至数年内^[1,4]。在骨髓干细胞回输过程中发作癫痫,较为少见,国内外文献罕见报道,本文报道 2 例血液系统恶性肿瘤患者,在进行亲缘半相合骨髓移植术中并发癫痫,并复习文献。

病例资料

病例 1 患者女,14 岁,35kg,因“发现左颈部多发包块 3 个月余”于 2018 年 6 月 14 日入院。既往无癫痫病史,完善相关检查,诊断为 T 淋巴瘤/白血病 4A 期,国际预后指数(international prognostic index, IPI)评分 2 分,中枢未累及。患者移植前 6 次化疗 Hyper-CVAD/MA A 方案:环磷酰胺(CTX)300 mg/m² 静脉给药第 1~3 天,每 12 h 1 次;长春新碱 1.4 mg/m² 静脉给药分别于第 4、11 天;吡柔比星 50 mg/m² 第 4 天;地塞米松 40 mg/d 静脉滴注第 1~4 天、第 11~14 天。B 方案:甲氨蝶呤(MTX)1.0 g/m² 第 1 天持续 24 h 静脉滴注;阿糖胞苷(Ara-C)1.0 g/m² 静脉给药第 2~3 天,每 12 h 一次;3 个周期,期间行 7 次腰椎穿刺并行鞘内注射 MTX、Ara-C、地塞米松预防淋巴瘤中枢侵犯,患者

治疗过程中无中枢感染,移植前疾病完全缓解状态。供者为其父亲,既往身体健康,供受者组织相容性抗原(histocompatibility antigens, HLA) A、B、C、DRB1、DQB1 位点检测 5 个点相合,血型相同,均为 O+ 型。预处理清髓性方案参考北京方案^[5]:BU/CY 预处理方案,即白舒非(BU)3.2 mg/kg × 3 d,CTX 1.8 g/m² × 2 d, Ara-C 4 g/m² × 2 d,司莫司汀(Me-CCNU) 250 mg/m² × 1 d,抗胸腺细胞球蛋白(anythymocytoglobulin, ATG) 2 mg/kg × 4 d。预处理过程中使用左乙拉西坦预防药物相关神经不良反应。移植抗宿主病的预防采用环孢素 A(CsA)和骁悉(MMF),短疗程 MTX,预处理过程中未发生神经系统症状。2019 年 3 月 8 日采集供者骨髓液 700 mL(单个核细胞计数 8.27×10^9 /L,红细胞计数 3.82×10^{12} /L),使用枸橼酸钠抗凝,未去除红细胞,当日行异体骨髓造血干细胞移植术,患者在骨髓造血干细胞回输 70 min,回输量约 500 mL 时,突发视物不清,头痛,枕部疼痛为主,随后出现四肢强直抽搐,牙关紧闭,双眼上翻,意识丧失,无大小便失禁,无发热,停止输注骨髓液,当时测 BP 160/90 mmHg,血氧饱和度 98%,持续约 1 min 后意识恢复,四肢抽搐消失,对答切题,定向正确,对抽搐过程无记忆。此后 1 h 患者又发作 3 次,持续时间 10 s~1 min 不等,期间给予地西泮,鲁米那,丙戊酸钠抗癫痫治疗,同时给予甘露醇降低颅内压。立即查血常规,结果示:白细胞计数 0.23×10^9 /L,红细胞计数 4.27×10^9 /L,血红蛋白 129 g/L,红细胞压积 36.6%,血小板计数 47×10^9 /L;对比患者骨髓回输前的血常规:白细胞计数 0×10^9 /L,红细胞计数 2.56×10^9 /L,血红蛋白 84 g/L,红细胞压积 24.6%,血小板计数 7×10^9 /L,发现骨髓回输后,血红蛋白增加 45 g/L,红细胞压积升高 12.0%,血肝肾功能、电解质、血脂、血糖、凝血功能、D-二聚体、C 反应蛋白、降钙素原均在正常参考值范围,当日查环孢素谷

*基金项目:国家自然科学基金(No:81400147,81873444)

*通信作者:肖毅, E-mail: yixiao@tjh.tjmu.edu.cn

浓度 167 ng/mL,因患者粒细胞缺乏,外出检查担心发生外源性感染,未外出行头颅影像学及脑电图检查,5 h 未发作癫痫后,再次输注骨髓,输注过程中,患者再次发作癫痫,使用咪达唑仑持续泵入,患者有数次癫痫小发作,持续数秒,自行停止,骨髓输注完毕。第 2 天输注外周造血干细胞,患者未再发作癫痫,干细胞输注完毕后停用咪达唑仑,此后患者无癫痫再发作,+15 d 白细胞回复正常,血小板植活外出行头颅 MRI/MRA,脑电图检查均未见明显异常。

病例 2 患者男,22 岁,42 kg,因“反复发热伴牙龈出血 10 d”于 2016 年 11 月 12 日入院。既往无癫痫病史,完善相关检查,诊断为急性髓系白血病(NPM1, TET2, ASXL1 突变, BCR/ABL 融合基因阳性),中枢未累及。患者移植前 2 次化疗(TA 方案一疗程,即吡柔比星 60 mg/m² 静脉给药第 1~3 天; Ara-C 100 mg/m² 静脉给药第 1~7 天。地西他滨 + CAG + 达沙替尼一疗程,即地西他滨 20 mg/m²,第 1~5 天;阿柔比星 10 mg/m²,第 3~6 天; Ara-C 10 mg/m²,2 次/d,第 3~9 天;皮下注射重组粒细胞集落刺激因子(G-CSF)300 μg/d,第 0~9 天,达沙替尼 100 mg,1 次/d),3 次腰椎穿刺并鞘内注射 MTX、Ara-C、地塞米松预防中枢白血病,患者治疗过程中无中枢感染,移植前疾病完全缓解状态。供者为其父亲,既往身体健康,供受者 HLA-A、B、C、DRB1、DQB1 位点检测 5 个点相合,血型相同,均为 A + 型。预处理清髓性方案、移植物抗宿主病的预防均同病例 1,2017 年 4 月 24 日采集供者骨髓液 600 mL(单个核细胞计数 $15.55 \times 10^9/L$,红细胞计数 $3.91 \times 10^{12}/L$),当日行异体骨髓造血干细胞移植术,患者在骨髓造血干细胞回输 60 min,回输量约 450 mL 时,出现头痛、腹痛,BP 150/86 mmHg,T 36.6℃,随后出现四肢强直抽搐,牙关紧闭,双眼上翻,意识丧失,无大小便失禁,持续约 50 s 后意识恢复,四肢抽搐消失,对答切题,定向正确,对抽搐过程无记忆,发作时心率 95 次/min,血氧饱和度 99%。停止回输,立即查血常规:白细胞计数 $0.22 \times 10^9/L$,红细胞计数 $3.80 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 131 g/L,红细胞压积 39.4%,血小板计数 $23 \times 10^9/L$;对比患者骨髓回输前的血常规:白细胞计数 $0 \times 10^9/L$,红细胞计数 $2.79 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 91 g/L,红细胞压积 26.1%,血小板计数 $5 \times 10^9/L$,发现骨髓回输后,血红蛋白增加 40 g/L,红细胞压积升高 13.3%,血肝肾功能、电解质、血脂、血糖、凝血功能、D-二聚体、C 反应蛋白、降钙素原均在正常值范围,当日查环孢素谷浓度

110 ng/mL。此后 1 h 患者上述症状发作 5 次,持续时间 3 s~2 min 不等,期间给予地西泮、鲁米那、奥拉西泮抗癫痫治疗,使用咪达唑仑持续泵入,2 h 无上述症状发作后,继续缓慢输注剩余骨髓造血干细胞,回输过程顺利。第 2 天输注外周血造血干细胞,患者未再发作癫痫,干细胞输注完毕后停用咪达唑仑,此后患者无癫痫发作,+15 d 行头颅 MRI 及脑电图未见明显异常。

讨 论

癫痫是大脑神经元突发性异常放电,表现为意识、运动、植物神经和精神障碍。引起继发性癫痫的原因通常有局限或弥漫性脑部疾病,如先天性异常、头颅损伤、炎症、脑血管病、颅内肿瘤、代谢遗传性疾病,还有全身或系统性疾病,如缺氧、代谢与内分泌紊乱及药物中毒等^[6,7]。确定癫痫发生的原因需综合分析,尽管同种异基因骨髓或外周血干细胞回输过程中并发癫痫的病例在国内外鲜有报道,但是在移植过程中,患者存在多种易导致癫痫发生的因素,包括:内环境和代谢紊乱如缺氧、低血糖、高血糖、酸碱平衡失调、电解质紊乱(如低钙,低镁血症等)、药物的毒副作用及移植预处理和免疫抑制剂的应用致血象三系减少进一步引起颅内出血或感染等,均可成为刺激大脑皮层异常放电的常见诱因,药物中环孢霉素影响大,有报道在血清中环孢霉素的浓度 $>1 \mu\text{g/mL}$ 就能诱发癫痫^[4,8],另外电解质紊乱(如低镁血症)及低胆固醇血症或类固醇的作用,亦能诱发环孢霉素致癫痫,如存在这些因素,即使较低水平的环孢霉素浓度也能引起癫痫发作^[9]。此外可能还存在化疗药物导致中枢神经系统的损害而引起癫痫,如白消安, Ara-C 及 CTX 等。

2 例患者移植前均无中枢淋巴瘤/白血病,预处理过程顺利,无明显神经系统不良反应,且预处理过程中已使用左乙拉西坦预防药物的中枢不良反应,回输骨髓过程中突发癫痫,伴有血压增高,头痛、视觉障碍,癫痫发作过程伴短暂意识丧失,无大小便失禁。患者癫痫发作时,无肝肾功能异常、电解质紊乱,血糖正常,无发热且感染相关炎症指标不高,血常规提示血红蛋白及红细胞压积增加明显,当日环孢素谷浓度均 $<200 \text{ ng/mL}$ 。患者回输当天及回输后多次查凝血功能正常,D-二聚体均 $<0.5 \mu\text{g/mL}$ 。供者血脂均正常,输血器密闭性好,肉眼未见空气进入,2 例患者由于层流室条件限制,粒细胞缺乏及血小板低下,当天未外出行头颅影像学及脑电图检查,

+15 d 患者白细胞恢复正常,外出头颅 MRI/MRA,脑电图检查结果未见明显异常,骨髓干细胞回输后再无癫痫发作。在骨髓造血干细胞输注过程中发生癫痫的报道罕见,杨天新等^[10]报道 1 例患者脐血回输过程中发作癫痫,原因考虑环孢素浓度过高,本文 2 例患者环孢素浓度均不高,且癫痫发生后未调整环孢素用量,通过镇静药物癫痫控制,出院后继续口服环孢素,患者未再发作癫痫。结合患者的临床表现、预后及相关实验室检测结果,我们推测血容量及血红蛋白的快速增加可能是 2 例患者的神经系统表现的主要诱因。

在慢性贫血患者中,输血致血红蛋白的急剧增加可显著增加血容量及血液粘度,随后由这种突然的血液动力学变化引起的内皮功能障碍和血管收缩,可诱发可逆性后部白质脑病综合征(reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS)^[11~15]。RPLS 由 Hinchey^[16]于 1996 年首次定义,通常起病是急性或亚急性,绝大多数患者可以完全康复。其临床表现包括头痛,癫痫发作,精神障碍和视力障碍,在脑部 MRI 中观察到双侧顶枕区血管源性水肿,RPLS 的常见病因有高血压、先兆子痫/子痫、肾功能不全、应用免疫抑制剂和细胞毒性药物、输血、低钠血症、促红细胞生成素及粒细胞集落刺激因子的应用等^[17]。文献报道,6%~9% 的异基因造血干细胞移植患者会发展成 RPLS,在异基因造血干细胞移植中出现 RPLS 多由免疫抑制剂的应用及移植前预处理所用化疗药物等所致^[18,19]。除脑部 MRI 的特征性表现外,2 例患者的临床表现符合 RPLS 症状,这可能与检查时间有关,2 例患者是在回输后第 15 天才外出行脑部 MRI/MRA 及脑电图检查,有报道指出,由输血引起的 RPLS 中的所有病变在 10 天后痊愈^[11]。慢性肾功能不全肾性贫血患者,使用促红细胞生成素(EPO)治疗过程中,若短时间内红细胞压积迅速升高,可发生癫痫,故一周内红细胞压积增高不能超过 6%^[20]。

本文中 2 例患者发生癫痫可能诱因:2 例患者分别患有 T 淋巴母细胞淋巴瘤/白血病和急性髓系白血病,间断化疗导致骨髓抑制。患者长期慢性贫血,导致大脑长期的低灌注,减弱了脑血管自动调节功能,短期内大量输注骨髓液导致血容量快速增加,引发脑灌注压升高,突破了血管自身调节范围,从而导致血管源性水肿,2 例患者在输注骨髓后出现的一过性血压升高,可能是高血容量所致。此外,静脉输注骨髓液,因供受者血型相同,并未去除红细胞,

骨髓液中含有大量的红细胞,导致 2 例患者红细胞比容迅速增加,引起血液粘度升高和缺氧性血管扩张作用减弱,继发血管内皮损伤及血管收缩,而血管收缩又导致缺氧并加剧了血脑屏障功能障碍、内皮细胞受损和细胞水肿。移植前预处理药物细胞毒性明显,易导致血管内皮损伤,也是诱因之一。为控制移植后排斥反应使用免疫抑制剂如环孢素,环孢素是造血干细胞移植后癫痫发生的常见原因,尽管这 2 例患者环孢素浓度并不高。年轻、体重偏轻、精神紧张患者易发生输血后 RPLS^[14]。

在骨髓移植过程中,应及时心理疏导,缓解紧张焦虑情绪,长期慢性贫血患者,尤其是低体重患者,骨髓回输时应控制回输速度,在不影响骨髓造血干细胞活性的情况下,尽量延长输注时间,同时回输过程中适量使用利尿药物,避免血容量急剧增加。如供受者血型相同,采集骨髓中红细胞计数高,可去除部分红细胞,避免回输后患者短时间红细胞增加过高,诱发癫痫。由于 RPLS 的可逆性特点,因此强调早期诊断、早期治疗,治疗以对症支持为主,癫痫发作尽快使用抗癫痫药物控制症状,病情好转后即可停药,不必长期服药,同时,应注意祛除病因,如治疗原发病,控制高血压,尽量避免使用诱发癫痫的药物,注意内环境及水电解质平衡。

参考文献

- 1 Passweg JR, Baldomero H, Peters C, et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2014, 49(6): 744-750.
- 2 Barba P, Piñana JL, Valcúrcel D, et al. Early and late neurological complications after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2009, 15(11): 1439-1446.
- 3 Bleggi-Torres LF, de Medeiros BC, Werner B, et al. Neuropathological findings after bone marrow transplantation: an autopsy study of 180 cases[J]. Bone Marrow Transplant, 2000, 25(3): 301-307.
- 4 Maffini E, Festuccia M, Brunello L, et al. Neurologic Complications after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2017, 23(3): 388-397.
- 5 黄晓军, 陈育红, 韩伟, 等. 人类白细胞抗原不相合造血干细胞移植治疗白血病的临床研究[J]. 北京大学学报(医学版), 2003, 35(2): 115-118.
- 6 Sander JW, Hart YM, Johnson AL, et al. National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population[J]. Lancet, 1990, 336(8726): 1267-1271.
- 7 付丽, 魏娜, 王晶石, 等. 异基因造血干细胞移植治疗原发性噬血细胞综合征合并中枢神经系统病变一例报告及文献复习[J]. 内科急危重症杂志, 2016, 22(3): 171-175.

- 1664-1675.
- 12 Nguyen JC, Kubik MJ, Broome HE, et al. Successful treatment of both double minute of C-MYC and BCL-2 rearrangement containing large B-cell lymphoma with subsequent unfortunate development of therapy-related acute myeloid leukemia with t(3;3) (q26.2;q21) [J]. *Pathol Res Pract*, 2015, 211(11): 883-891.
 - 13 Coiffier B, Pfreundschuh M, Stahel R, et al. Aggressive lymphoma: improving treatment outcome with rituximab [J]. *Anti-cancer Drugs*, 2002, 13 Suppl 2: S43-S50.
 - 14 Hu X, Zeng M, Yang SE, et al. Efficacy of rituximab combined with CHOP for treating patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(45): e8494.
 - 15 Hashwah H, Bertram K, Stirn K, et al. The IL-6 signaling complex is a critical driver, negative prognostic factor, and therapeutic target in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *EMBO Mol Med*, 2019, (11) 10: e10576.
 - 16 Xiao Lv, Feng LL, Fang XS, et al. Overexpression of IL-9 receptor in diffuse large B-cell lymphoma. [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(5): 911-916.
 - 17 Sm H, Ad Z, Li G, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Hodgkin's Lymphomas, Version 3. 2016 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016, 14(9): 1067-1079.
 - 18 Major A, Smith DE, Ghosh D, et al. Risk and subtypes of secondary primary malignancies in diffuse large B-cell lymphoma survivors change over time based on stage at diagnosis [J]. *Cancer*, 2020, 126(1): 189-201.
 - 19 Costa LJ, Godby KN, Chhabra J, et al. Second primary malignancy after multiple myeloma-population trends and cause-specific mortality [J]. *Br J Haematol*, 2018, 182(4): 513-520.
 - 20 Sinit RB, Hwang DG, Vishnu P, et al. B-cell acute lymphoblastic leukemia in an elderly man with plasma cell myeloma and long-term exposure to thalidomide and lenalidomide: a case report and literature review. [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 1147.
 - 21 Merz AMA, Merz M, Hillengass J, et al. The evolving role of maintenance therapy following autologous stem cell transplantation in multiple myeloma [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2019, 19(10): 889-898.
 - 22 Higuchi M, Sasaki M, Kawadoko S, et al. Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma following acute myeloid leukemia: a common clonal origin indicated by chromosomal translocation t(3;4) (p25;q21) [J]. *Int J Hematol*, 2015, 102(4): 482-487.
- (2020-04-22 收稿 2020-07-13 修回)

(上接第 429 页)

- 8 王伟林, 杨振帆, 范上达. 肝移植术后神经系统并发症 [J]. *肝胆外科杂志*, 1999, 7(3): 183-186.
 - 9 王秀婷, 贺海涛, 郭永亮, 等. 环孢霉素 A 引起癫痫发作二例 [J]. *中华血液学杂志*, 1998, 19(6): 334.
 - 10 杨天新, 黄强, 孙酬经, 等. 脐血移植术并发癫痫发作临床分析 [J]. *浙江实用医学*, 2004, 9(6): 400-401.
 - 11 Boughammoura A, Touzé E, Oppenheim C, et al. Reversible angiopathy and encephalopathy after blood transfusion [J]. *J Neurol*, 2003, 250(1): 116-118.
 - 12 Saito K, Shimizu Y, Higuma M, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome and Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome after Rapid Blood Transfusion [J]. *Intern Med*, 2019, 58(15): 2225-2230.
 - 13 Raj S, Killinger J, Overby P. Blood transfusion in sickle cell disease leading to posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) [J]. *J Child Neurol*, 2013, 28(10): 1284-1286.
 - 14 Nakamura Y, Sugino M, Tsukahara A, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome with extensive cytotoxic edema after blood transfusion: a case report and literature review [J]. *BMC Neurol*, 2018, 18(1): 190.
 - 15 Zhao ZY, He F, Gao PH, et al. Blood transfusion-related posterior reversible encephalopathy syndrome [J]. *J Neurol Sci*, 2014, 342(1-2): 124-126.
 - 16 Hinche J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome [J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(8): 494-500.
 - 17 Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: Controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29(6): 1043-1049.
 - 18 Cordelli DM, Masetti R, Bernardi B, et al. Status epilepticus as a main manifestation of posterior reversible encephalopathy syndrome after pediatric hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 58(5): 785-790.
 - 19 Beitinjaneh A, McKinney AM, Cao Q, et al. Toxic leukoencephalopathy following fludarabine-associated hematopoietic cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17(3): 300-308.
 - 20 魏世津, 张璐仁. 基因重组人红细胞生成素引起高血压、癫痫频繁发作临床讨论 [J]. *透析与人工器官*, 1996, 7(1): 32-33.
- (2020-06-10 收稿 2020-07-03 修回)