

# 移植肾失功血液透析患者合并纯红细胞再生障碍性贫血治疗1例

廖琪, 邓慧芳\*, 许飞龙, 蒋秋艳

中国人民解放军联勤保障部队第九二四医院器官移植科, 广西 桂林

收稿日期: 2024年1月21日; 录用日期: 2024年2月14日; 发布日期: 2024年2月21日

## 摘要

目的: 探讨肾移植术后合并纯红细胞再生障碍性贫血(Pure red cell aplasia, PRCA)的治疗策略。方法: 通过1例肾移植术后发生PRCA的病例的回顾性分析。45岁女性1例, 肾移植术后3月出现难治性贫血, 骨髓穿刺病理提示纯红细胞再生障碍性贫血, 经过调整免疫抑制剂、抗病毒治疗、补充重组人促红素(EPO)等治疗贫血无改善, 需要反复输血。移植肾失功后进行维持性血液透析, 使用足量罗沙司他治疗。结果: 经过治疗, 患者的贫血得以纠正。结论: 肾移植术后发生纯红细胞再生障碍性贫血, 可能存在多个诱发因素, 如常规治疗无效, 罗沙司他可以作为肾移植术后纯红细胞再生障碍性贫血的新选择。

## 关键词

肾移植失功, 血液透析, 纯红细胞再生障碍性贫血, 罗沙司他

# Treatment of Pure Red-Cell Aplasia in a Hemodialysis Patient with Renal Transplantation Failure

Qi Liao, Huifang Deng\*, Feilong Xu, Qiuyan Jiang

Department of Organ Transplantation, 924th Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Guilin Guangxi

Received: Jan. 21<sup>st</sup>, 2024; accepted: Feb. 14<sup>th</sup>, 2024; published: Feb. 21<sup>st</sup>, 2024

## Abstract

**Objective:** To explore the treatment strategies of Pure red cell aplasia (PRCA) after renal trans-

\*通讯作者。

文章引用: 廖琪, 邓慧芳, 许飞龙, 蒋秋艳. 移植肾失功血液透析患者合并纯红细胞再生障碍性贫血治疗 1 例[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 3207-3210. DOI: 10.12677/acm.2024.142454

**plantation. Methods: A retrospective analysis of a case with PRCA after kidney transplantation. A 45-year-old female presented with refractory anemia 3 months after renal transplantation. Bone marrow puncture pathology suggested pure red cell aplastic anemia. After adjusting immunosuppressant, antiviral therapy, supplementing recombinant human erythropoietin (EPO) and other treatments, the anemia did not improve, and repeated blood transfusion was needed. After graft failure, maintenance hemodialysis was initiated, and sufficient Roxastat was used for treatment. Results: The anemia in the patient was successfully corrected after treatment. Conclusion: Pure red cell aplasia can occur after kidney transplantation and may have multiple inducing factors. If conventional treatments are ineffective, ruxolitinib can be a new option for the treatment of pure red cell aplasia after kidney transplantation.**

## Keywords

Renal Transplantation Failure, Hemodialysis, Pure Red Cell Aplastic Anemia, Roxastat

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

纯红细胞再生障碍性贫血(Pure red cell aplasia, PRCA)是一种罕见疾病,主要表现为正细胞正色素性贫血与外周血网织红细胞减少和骨髓红系前体细胞的减少或缺如。肾移植受者术后低免疫状态导致病毒的感染风险增加,出现纯红细胞再生障碍性贫血(pure red cell aplastic anemia, PRCA)的概率大大增加[1][2]。回顾我院1例肾移植术后合并PRCA的病例,常规治疗效果不佳,直至移植肾失功进入血液透析,现报道如下。

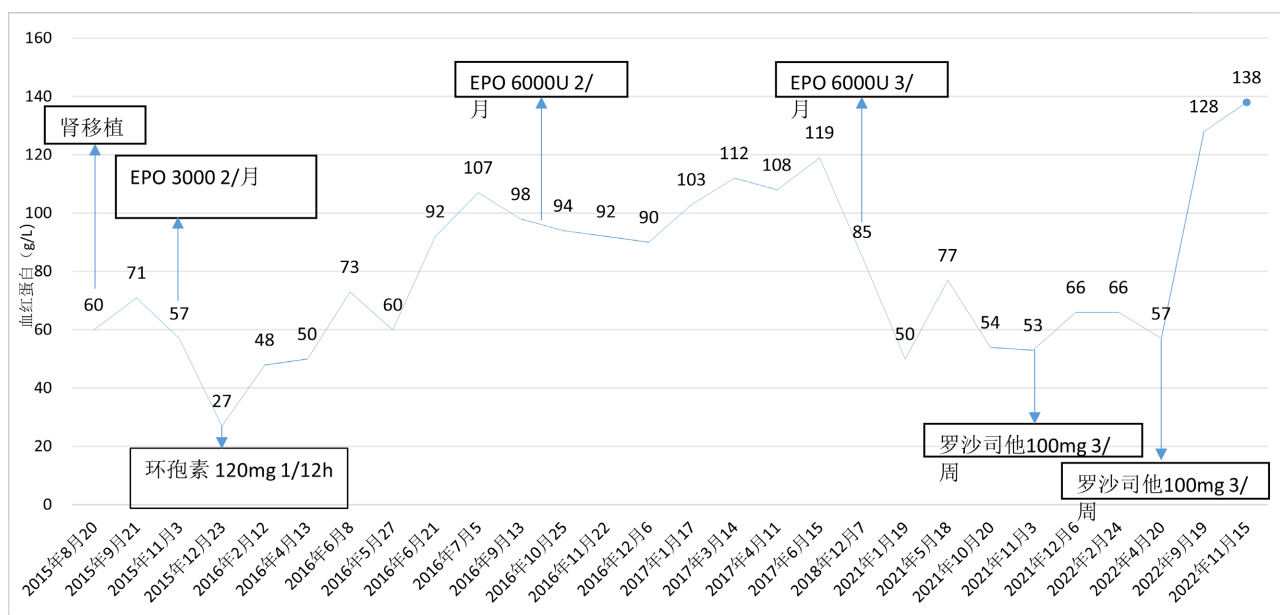
## 2. 临床资料

患者女性,45岁。因“眼睑浮肿2天”于2014年7月在第九二四医院住院治疗,诊断慢性肾功能不全尿毒症期,行维持性血液透析(每周2次),治疗过程中皮下注射重组人促红细胞生成素6000U/周,血红蛋白维持在110g/L以上。血液透析1年后,于2015年8月行同种异体肾移植术,术后肾功能恢复正常(肌酐89 $\mu$ mol/L),抗排斥方案为:他克莫司缓释胶囊(7mg 1/d,咪唑立宾片50mg 1/d,泼尼松片10mg 1/d),预防性服用更昔洛韦片。2015年11月出现持续乏力,查肌酐189 $\mu$ mol/L,血红蛋白40g/L,予重组人促红素(3000iu 2次/月)、蔗糖铁(100mg 2次/月)治疗,2015年12月乏力加重,查肌酐186 $\mu$ mol/L,血红蛋白30g/L,血清铁蛋白6540ng/ml,叶酸24ng/ml,维生素B12602.13pg/ml,网织红细胞量(RET)0.0035 $\times 10^9$ /L,降钙素原、自身免疫抗体谱及超敏C反应蛋白未见异常,血液巨细胞病毒DNA(CMV-DNA)低于检测下限;肺部CT提示肺上叶小结节;行骨髓穿刺活检病理提示粒系增生活跃,红系增生减低,诊断“纯红细胞再生障碍性贫血”,予多次输注红细胞、重组人促红素(EPO)(6000IU 2次/周)、调整抗排斥方案:停他克莫司缓释胶+咪唑立宾多片,改为环孢素胶囊(120mg 1/12h)+西罗莫司片(0.5mg 1/d),血红蛋白持续降低,共输血5次,血红蛋白波动在40~119g/L。2021年11月加用罗沙司他(50mg 3次/周)治疗,血红蛋白69g/L,血肌酐升至463 $\mu$ mol/L。体格检查:体重40kg,身高153cm,贫血貌,浅表淋巴结及肝脾未触及肿大,胸骨无压痛,右下腹见一长约15cm陈旧性手术瘢痕,其下触及移植肾,质软,无压痛;双下肢无水肿。实验室检查:白细胞计数8.86 $\times 10^9$ /L,血红蛋白66g/L,血小板计数290

× 10<sup>9</sup>/L, 红细胞压积 0.216 L/L, 红细胞平均容积 84.4 fL; 血肌酐 644 μmol/L, 血钙 1.95 mmol/L, 血磷 2.34 mmol/L, 白蛋白 29.8 g/L。粪便隐血试验阴性; 移植肾脏彩色多普勒超声: 移植肾偏大, 血供 3~4 级, 肾血流阻力指数高。

临床诊断: 1) 移植肾功能不全; 2) 纯红细胞再生障碍性贫血; 3) 药物性糖尿病。

诊疗经过: 2022 年 3 月血肌酐升至 912 μmol/L, 诊断慢性肾功能不全尿毒症期, 行维持性血液透析 (2 次/周), 同时停用重组人促红素, 口服罗沙司他(100 mg 3 次/周), 2022 年 4 月复查血红蛋白 57 g/L, RET 0.0479 × 10<sup>9</sup>/L, EPO 抗体阴性、促红细胞生成素水平 49.6 mIU/mL、转铁蛋白 1.8 g/L、铁蛋白 260.9 ng/ml, iPTH 1-84 63.85 pg/mL, 微小病毒(B19-DNA)定性阴性。4 个月贫血无改善, 方案调整为罗沙司他 (100 mg 3 次/周) + EPO (6000 IU 2 次/周), 贫血逐渐改善, 2022 年 9 月复查血红蛋白 128 g/L, 见图 1。



**Figure 1.** Hemoglobin changes a hemodialysis patient with renal transplantation failure complicated with pure red cell aplasia  
**图 1.** 移植肾失功血液透析合并纯红细胞再生障碍性贫血患者的血红蛋白变化图

### 3. 讨论

纯红细胞再生障碍性贫血是一种以正细胞正色素性贫血与外周血网织红细胞减少和骨髓红系前体细胞的减少或缺如为特征的一类贫血。按病因分为先天性和获得性, 获得性 PRCA 包括原发性和继发性, 获得性 PRCA 因素包括自身免疫性疾病、白血病、病毒感染(细小病毒 B19)、药物、营养不良[3]等。本例患者为肾移植术后出现重度贫血, 根据骨髓穿刺证实为 PRCA, 需明确 PRCA 的病因。肾移植术后并发 PRCA 属继发性, 其病因主要有免疫抑制剂的不良反应以及病毒感染。可引起 PRCA 的免疫抑制剂包括他克莫司及吗替麦考酚酯(Mycophenolate mofetil, MMF)等, 他克莫司可引起广泛的骨髓抑制[2], MMF 可抑制嘌呤合成诱发贫血[4]。器官移植后导致 PRCA 的常见病毒为微小病毒 B19、EB 病毒、巨细胞病毒等。微小病毒 B19 通过红细胞表面 P 抗原感染人红系祖细胞, 抑制骨髓红系增生[5]。本例患者微小病毒 B19、EB 病毒、巨细胞病毒多次检查阴性, 不排除免疫抑制剂造成的免疫功能抑制, 导致检验结果假阴性。发生 PRCA 后, 免疫抑制剂方案调整为环孢素 + 西罗莫司, 环孢素是获得性 PRCA 的一线治疗, 通过抑制 T H 细胞生成, 下调淋巴因子白细胞介素 2、干扰素表达, 进而逆转 T 淋巴细胞介导的免疫反应, 并不影响造血干细胞功能[6]; 西罗莫司可抑制 mTOR 通路从而抑制 T、B 细胞及其他免疫细胞[7]。

同时加用抗病毒治疗,但是治疗效果不佳,需要考虑其他因素。

患者移植术前曾长期使用重组人促红素,需要考虑重组人 EPO 相关的 PRCA。发病机制与  $\alpha$ -重组人红细胞生成素药物中去除了人血清白蛋白,代之以聚山梨酯 80,增加了药物的免疫原性,促进淋巴细胞定植,外周循环 PRCA-IgG 被诱导产生[8]。PRCA 一般发生在 EPO 治疗 4 周以上,在 rhEPO 剂量不变或增加的情况下,血红蛋白突然出现每周下降 5~10 g/L,或每周需要输入 1~2 个单位的红细胞才能维持血红蛋白水平;网织红细胞绝对值  $< 10 \times 10^9/L$ ,抗 EPO 抗体检测阳性。出现的平均时间为 EPO 使用 16~18 个月。本例患者检测 EPO 抗体、血清 EPO 水平正常,但肾移植术后输血、使用免疫抑制剂以及检测方法,不能排除 EPO 相关的 PRCA。本例患者停用促红素、改用环孢素、西罗莫司治疗,贫血仍无改善,需反复输血。前期使用小剂量罗沙司他效果不佳,给与足剂量的罗沙司他后,血红蛋白逐月提升,每月提升 10~20 g,5 个月后血红蛋白升至 128 g/L,显示较好的纠正贫血的目的。

HIF-PHT 类药物罗沙司他通过可逆性抑制脯氨酰羟化酶来抑制低氧诱导因子(HIF)降解,升高的 HIF 进一步刺激内源性 EPO 和 EPO 受体基因的表达,促进红细胞生成,同时下调铁调素水平,促进铁的吸收和利用[9] [10]。本例患者肾移植术后发生纯红细胞再生障碍性贫血,可能存在多个诱发因素,调整免疫抑制剂和抗病毒治疗无效后,移植肾失功进行维持性血液透析,应用足量罗沙司他能较好地纠正了患者的难治性贫血,提示罗沙司他可以作为肾移植术后纯红细胞再生障碍性贫血的新选择,值得进一步研究。

## 基金项目

广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题 Z-C20221051; 2022 年桂林市技术应用与推广计划(20220139-1-1)。

## 参考文献

- [1] Sashi, K.A., Majed, A.B.M., Augustina, P.D., *et al.* (2023) Pure Red Cell Aplasia Caused by Parvovirus B19 Infection in an Early Kidney Transplant Recipient. *Indian Journal of Transplantation*, **17**, 381-382. [https://doi.org/10.4103/ijot.ijot\\_52\\_23](https://doi.org/10.4103/ijot.ijot_52_23)
- [2] Yu, Y., Wei, C., Lyu, J., *et al.* (2021) Donor-Derived Human Parvovirus B19 Infection in Kidney Transplantation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, Article ID: 753970. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.753970>
- [3] Lobbes, H. (2023) Pure Red Cell Aplasia: Diagnosis, Classification and Treatment. *La Revue de Medecine Interne*, **44**, 19-26. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2022.10.385>
- [4] Arbeiter, K., Greenbaum, L., Balzar, E., *et al.* (2000) Reproducible Erythroid Aplasia Caused by Mycophenolate Mofetil. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, **14**, 195-197. <https://doi.org/10.1007/s004670050039>
- [5] Algwaiz, G., Alharbi, A., Alsehaim, K., *et al.* (2023) Hematologic Manifestations of Parvovirus B19 Infection. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*, **16**, 316-322. <https://doi.org/10.56875/2589-0646.1031>
- [6] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 获得性纯红细胞再生障碍诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2020, 41(3): 177-182.
- [7] Huang, Y.Z., Chen, M., Yang, C., *et al.* (2022) Sirolimus Is Effective for Refractory/Relapsed/Intolerant Acquired Pure Red Cell Aplasia: Results of a Prospective Single-Institutional Trial. *Leukemia*, **36**, 1351-1360. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01532-1>
- [8] Schellekens, H. (2005) Immunologic Mechanisms of EPO-Associated Pure Red Cell Aplasia. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, **18**, 473-480. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2005.01.016>
- [9] 中国研究型医院学会肾脏病学专业委员会. 罗沙司他治疗肾性贫血中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(24): 1802-1089.
- [10] 徐丹, 冯霞, 钟询龙, 等. 罗沙司他治疗肾性贫血效果的影响因素分析[J]. 中国医院药学杂志, 2022(7): 732-735.