

沙利度胺导致自身免疫性溶血性贫血 1 例

陈晓燕¹, 孔文强¹, 杨 焜²

1. 自贡市第一人民医院药剂科 (四川自贡 643000)

2. 自贡市第一人民医院血液科 (四川自贡 643000)



【摘要】 本文报道 1 例 15 岁的重型 β 地中海贫血女性患儿, 从出生 6 个月开始依赖输血治疗, 且输血需求随着年龄增长而增加。患儿 15 岁开始接受沙利度胺治疗, 治疗 1 个月后, 完全脱离输血, 血红蛋白水平维持在 $98\sim 109\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, 但在沙利度胺治疗第 11 个月时出现头晕和疲劳症状、血红蛋白下降, 间接抗球蛋白试验和直接抗球蛋白试验阳性, 诊断为新发的自身免疫性溶血性贫血, 考虑与沙利度胺相关, 不良反应关联性评价为“很可能”。经停药、糖皮质激素治疗后, 间接抗球蛋白试验和直接抗球蛋白试验转为阴性。本病例提示, 使用沙利度胺治疗地中海贫血患者应定期进行直接抗球蛋白试验和间接抗球蛋白试验, 监测自身免疫性溶血性贫血的发生。

【关键词】 沙利度胺; 自身免疫性溶血性贫血; 地中海贫血

A case of autoimmune hemolytic anemia caused by thalidomide

CHEN Xiaoyan¹, KONG Wenqiang¹, YANG Kun²

1. Department of Pharmacy, Zigong First People's Hospital, Zigong 643000, Sichuan Province, China

2. Department of Hematology, Zigong First People's Hospital, Zigong 643000, Sichuan Province, China

Corresponding author: YANG Kun, Email: doctoryk@163.com

【Abstract】 This paper reported a 15-year-old girl with β -thalassemia major became dependent on blood transfusions from 6 months after birth whose blood transfusion needs increased with age. The girl started treatment with thalidomide at the age of 15. She became transfusion independent one month after starting thalidomide treatment, and her hemoglobin levels were maintained at $98\sim 109\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$. However, the girl subsequently developed symptoms of dizziness and fatigue in the 11th month of thalidomide treatment. Her hemoglobin was decreased and indirect antiglobulin test and direct antiglobulin test were positive. She was diagnosed with new onset autoimmune hemolytic anemia, which was considered to be related to thalidomide, and the association of adverse reactions was evaluated as "possible". Indirect antiglobulin test and direct antiglobulin test were negative after drug withdrawal and glucocorticoid therapy. Therefore, patients with thalassemia who are treated with thalidomide should be carefully monitored for the development of autoimmune hemolytic anemia.

【Keywords】 Thalidomide; Autoimmune hemolytic anemia; Thalassemia

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202309109

通信作者: 杨焜, 硕士, 主治医师, Email: doctoryk@163.com

<https://ywlbx.whuzhmedj.com/>

β 地中海贫血主要是由 β 珠蛋白链合成障碍引起的一组遗传性血液疾病^[1]。研究^[2]表明,促进胎儿血红蛋白(fetal hemoglobin, HbF)的合成能有效缓解 β 地中海贫血患者的症状。目前已有多种潜在有效的HbF诱导剂治疗 β 地中海贫血,包括羟基脲、促红细胞生成素、地西他滨和丁酸钠^[2]。沙利度胺可重新激活 β 地中海贫血患者 γ 珠蛋白链的表达,诱导HbF的合成,从而提升血红蛋白水平,减少输血需求^[3]。沙利度胺最常见的不良反应包括致畸、周围神经毒性、便秘、嗜睡、恶心、皮疹等^[3-4]。本文首次报道沙利度胺治疗 β 地中海贫血时引发的自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia, AIHA)病例,为该药临床安全应用提供参考。本研究已通过自贡市第一人民医院医学伦理委员会审核批准(编号: 2024-013),患儿及其家长对本研究知情同意。

1 病例资料

患儿,女,15岁,出生6个月时首次出现贫血症状,地中海贫血基因筛查发现HBB基因CD17(A>T)纯合子,诊断为重型 β 地中海贫血。此后于当地医院接受规律输血治疗,同时长期服用地拉罗司分散片750 mg, qd和叶酸片5 mg, qd。患儿输血量随年龄增长而增加,平均每20 d需输血200~600 mL。患儿无其他重大疾病或手术史,无过敏史或不良反应史。2021年7月14日患儿到自贡市第一人民医院就诊,查血红蛋白 $87\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ (正常范围 $115\sim 150\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$),网织红细胞0.61%(正常范围0.5%~1.5%),间接胆红素 $46.8\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (正常范围 $5\sim 18\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$); Levitt一氧化碳(CO)呼气测试示: CO浓度 $10.916\text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$,红细胞寿命14 d(正常范围70~140 d);直接抗球蛋白试验(indirect antiglobulin test, DAT)和间接抗球蛋白试验(direct antiglobulin test, IAT)均为阴性。7月15日给予沙利度胺片(常州制药厂有限公司,规格: 25 mg/片,批号: 21121831)100 mg, qd治疗。治疗期间患儿未继续使用地拉罗司和叶酸,并于自贡市第一人民医院门诊随诊。治疗1个月后患儿完全脱离输血,血红蛋白水平维持在 $98\sim 109\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, CO浓度($8.081\sim 8.539\text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$)降低,红细胞寿命(21~22 d)延长。2021年10月12日和2022年1月20日患儿的DAT和IAT检测均为阴性。2022年6月,患儿出现头昏

和疲劳症状,血红蛋白 $94\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。2022年7月复查,血红蛋白 $92\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$,网织红细胞6.3%,间接胆红素 $89.4\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。呼气试验示CO浓度 $13.159\text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$,红细胞寿命12 d, DAT(抗C3+++、抗IgG+C3+++)和IAT检测结果为阳性。巨幼细胞性贫血、缺铁性贫血、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症的实验室检查,以及C反应蛋白、降钙素原、白细胞介素-6、抗核提取物抗体(ENA)组合、输血前检查系列、TORCH、EB病毒相关检查结果均为阴性。排除其他贫血性疾病以及感染等原因导致AIHA的可能,诊断为新发的AIHA,考虑为沙利度胺引起的不良反应。7月28日立即停用沙利度胺,给予口服泼尼松40 mg, qd治疗。治疗2周后复查DAT和IAT结果呈阴性。此后泼尼松逐渐减量(每周减量5 mg),直至2022年10月停用激素。10月25日患儿在医生指导下再次服用沙利度胺(常州制药厂有限公司,规格: 25 mg/片,批号: 22082531)50 mg, qd, 2022年11月复查DAT和IAT呈阳性。再次停用沙利度胺,激素治疗1月余,2023年1月6日复查DAT和IAT转为阴性。此后患儿行规律输血及除铁治疗,未再使用沙利度胺。

2 讨论

2.1 药物关联性评价

患者在沙利度胺治疗之前,长期服用地拉罗司、叶酸以及接受输血治疗,没有发生AIHA,因此基本排除其他药物和输血导致的AIHA。同时排除感染、恶性肿瘤等疾病所致AIHA。患者使用沙利度胺治疗后,出现溶血症状,并在再次使用沙利度胺后AIHA症状发生。因此,从不良反应的发生和再激发时间判断与沙利度胺用药相关性很大。采用Naranjo's评估量表^[5]对不良反应与可疑药物沙利度胺进行关联性评价,结果评分为6分,评价为“很可能”,见表1。

2.2 不良反应特点与作用机制

药物诱发AIHA少见,临床通常表现为中重度溶血性贫血,呈亚急性,急性发作时出现血管内溶血^[6-7]。实验室指标可见红细胞、血红蛋白减少、抗人球蛋白阳性,血清胆红素升高,以间接胆红素升高为主^[6-7]。本例患儿使用沙利度胺治疗后出现血红蛋白下降、网织红细胞增多、

表 1 Naranjo's 评估量表及该病例评估结果

Table 1. Naranjo's evaluation scale and the evaluation results of this case

相关问题	问题分值			回答	得分
	是	否	未知		
1. 先前是否有该不良反应的结论性报告	+1	0	0	否	0
2. 该不良反应是否是在使用可疑药物后发生	+2	-1	0	是	+2
3. 在停药或应用拮抗剂后该不良反应是否得到缓解	+1	0	-1	是	+1
4. 再次使用可疑药物后该不良反应是否重复出现	+2	-1	0	是	+2
5. 是否存在能单独引起该不良反应的其他原因	-1	+2	0	未知	0
6. 在应用安慰剂后该不良反应是否重复出现	-1	+1	0	未知	0
7. 在血液或其他体液中药物是否达到毒性浓度	+1	0	0	未知	0
8. 该不良反应是否随剂量增加或减少而出现相应的加重或缓解	+1	0	0	未知	0
9. 患者是否因使用同种或同类药物而出现类似反应	+1	0	0	未知	0
10. 是否存在任何客观证据证实该反应	+1	0	0	是	+1
总分值					+6

注：总分值≥9分，关联性为肯定；5~8分为很可能有关；1~4分为可能有关；≤0分为可疑。

间接胆红素上升和红细胞寿命缩短。DAT 和 IAT 均呈阳性反应，从而确诊为 AIHA。药物引起的 AIHA 可分为依赖性和非依赖性两种类型。依赖性 AIHA 是指仅在特定药物存在的情况下激活免疫反应，而非依赖性 AIHA 则可以在不存在药物的情况下产生自身免疫反应^[8]。患儿停用沙利度胺 1 周后复查 DAT 仍呈阳性，表明其 AIHA 属于非药物依赖性 AIHA。

研究^[9-10]报道，沙利度胺作为一种免疫调节剂，在治疗恶性疾病时，可能会激发免疫系统，从而诱发自身免疫性疾病，如白细胞破碎性血管炎和自身免疫性甲状腺炎。来那度胺作为沙利度胺的小分子免疫调节衍生物，已被报道可引起药物相关的 AIHA^[11-12]。与来那度胺类似，沙利度胺可能通过增加白细胞介素-2 水平，刺激 T 细胞增殖和 γ 干扰素产生，从而引起 AIHA^[13]。 γ 干扰素则可能进一步促进抗红细胞抗体产生，激活脾脏巨噬细胞的吞噬活性，导致 AIHA 发生^[14]。此外，虽然本例患儿用药前有定期输血史，定期输血对产生抗体细胞的刺激作用也是促使 AIHA 发生的原因之一^[15]。但考虑到患儿此前无 AIHA 的病史，接受沙利度胺治疗后完全停止输血，因此这种可能性较小。患儿再次口服沙利度胺治疗后重复发生 AIHA，进一步支持了与沙利度胺治疗相关的 AIHA 诊断的假设。文献复习未见沙利度胺导致 AHIA 的相关病例报道，本文为该不良反

应的首例报道。

2.3 AIHA 的治疗

在处理药物相关的 AIHA 时，首要是立即停用可能导致疾病的药物^[16]。糖皮质激素通常作为一线治疗方案，但对于地中海贫血合并 AIHA 者而言，需要在抗体转阴后再逐渐减少糖皮质激素的剂量，以避免复发。当患者对糖皮质激素治疗无效、耐药，存在禁忌证或不耐受时，或在 AIHA 复发且难治性/重型 AIHA 的情况下，应考虑采用二线治疗，其中包括环孢素、利妥昔单抗、免疫球蛋白、血浆置换等^[17]。本例患儿病情相对较轻，对糖皮质激素治疗有良好反应，经两次糖皮质激素治疗后，DAT 和 IAT 均转阴。

2.4 小结

本文首次报道沙利度胺导致 AHIA 的病例。随着沙利度胺在治疗地中海贫血中的日益普及，类似病例可能还会出现。因此，对于地中海贫血患者，在首次接受沙利度胺治疗前应进行 DAT 和 IAT 筛查，以排除由于定期输血所致的 AIHA。治疗期间如果出现输血量增加、输血间隔时间缩短或溶血指标上升，应考虑到药物相关性溶血性贫血的可能。

参考文献

1 Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. β -Thalassemias[J]. N Engl J Med, 2021, 384(8): 727-743. DOI: 10.1056/

- [NEJMra2021838](#).
- 2 Musallam KM, Taher AT, Cappellini MD, et al. Clinical experience with fetal hemoglobin induction therapy in patients with beta-thalassemia[J]. *Blood*, 2013, 121(12): 2199–2212. DOI: [10.1182/blood-2012-10-408021](#).
 - 3 Chen JM, Zhu WJ, Liu J, et al. Safety and efficacy of thalidomide in patients with transfusion-dependent beta-thalassemia: a randomized clinical trial[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 405. DOI: [10.1038/s41392-021-00811-0](#).
 - 4 Li X, Hu S, Liu Y, et al. Efficacy of thalidomide treatment in children with transfusion dependent beta-thalassemia: a retrospective clinical study[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 722502. DOI: [10.3389/fphar.2021.722502](#).
 - 5 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239–245. DOI: [10.1038/clpt.1981.154](#).
 - 6 Lechner K, Jager U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults[J]. *Blood*, 2010, 116(11): 1831–1838. DOI: [10.1182/blood-2010-03-259325](#).
 - 7 中华医学会血液学分会红细胞疾病（贫血）学组. 中国成人自身免疫性溶血性贫血诊疗指南（2023年版）[J]. *中华血液学杂志*, 2023, 44(1): 12–18. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.01.003](#).
 - 8 Brodsky RA. Warm autoimmune hemolytic anemia[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(7): 647–654. DOI: [10.1056/NEJMc1900554](#).
 - 9 Jager U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting[J]. *Blood*, 2020, 41: 100648. DOI: [10.1016/j.blre.2019.100648](#).
 - 10 Witzens M, Moehler T, Neben KF, et al. Development of leukocytoclastic vasculitis in a patient with multiple myeloma during treatment with thalidomide[J]. *Ann Hematol*, 2004, 83(7): 467–470. DOI: [10.1007/s00277-003-0804-0](#).
 - 11 Erdem F, Gundogdu M, Kiki I, et al. Autoimmune thyroiditis during thalidomide treatment[J]. *Am J Hematol*, 2006, 81(2): 152. DOI: [10.1002/ajh.20480](#).
 - 12 Darabi K, Kantamnei S, Wiernik PH. Lenalidomide-induced warm autoimmune hemolytic anemia [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(35): e59. DOI: [10.1200/JCO.2006.08.4053](#).
 - 13 Lim MY, Raval JS, Richards KL, et al. Lenalidomide-associated hemolytic anemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(9): 2717–2719. DOI: [10.3109/10428194.2014.1003558](#).
 - 14 Stewart AK. Medicine. How thalidomide works against cancer[J]. *Science*, 2014, 343(6168): 256–257. DOI: [10.1126/science.1249543](#).
 - 15 Hoyer KK, Kuswanto WF, Gallo E, et al. Distinct roles of helper T-cell subsets in a systemic autoimmune disease[J]. *Blood*, 2009, 113(2): 389–395. DOI: [10.1182/blood-2008-04-153346](#).
 - 16 Al-Awadhi AM, Alfadhli SM, Al-Khaldi D, et al. Investigation of the distribution of lymphocyte subsets and zinc levels in multitransfused beta-thalassemia major patients[J]. *Int J Lab Hematol*, 2010, 32(2): 191–196. DOI: [10.1111/j.1751-553X.2009.01161.x](#).
 - 17 付蓉, 于虹. 我如何诊断和治疗自身免疫性溶血性贫血[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(11): 910–915. [Fu R, Yu H. How I diagnose and treat autoimmune hemolytic anemia[J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2022, 43(11): 910–915.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.11.005](#).

收稿日期: 2023年09月26日 修回日期: 2024年03月05日
本文编辑: 周璐敏 杨燕