



非血缘供者骨髓移植成功治疗重型 β 地中海贫血亚洲首报2例

重型地中海贫血(地贫)是一组以骨髓无效造血为临床特征的遗传性溶血性贫血病,骨髓移植是本病最有效的治疗手段,但由于同胞供髓者缺乏,绝大多数的病人无法得到治疗。最近,我们应用非血缘供者骨髓移植成功治疗重型 β 地贫患儿2例,经第一军医大学查新站查新证实为亚洲首报,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 患儿情况与供者情况

例1,女,1.3岁,体质量10 kg。出生后3个月开始发病,血红蛋白65 g/L左右,血红蛋白电泳示HbA₁: 28.1%、HbA₂: 4.2%、HbF: 67.7%,基因检测结果为 β 地贫,突变型为: CD41-42, -TTCT/CD41-42, -TTCT。

诊断为重型 β 地贫。定期输血和铁螯合剂维持治疗,每月输红细胞悬液100 ml,维持血红蛋白80~110 g/L。

例2,男,5岁,体质量18 kg。1岁发病,血红蛋白电泳示HbA₁: 36.9%、HbA₂: 2.8%、HbF: 60.3%,基因检测结果为 β 地贫双重杂合子,突变型为: IVS-II-654, C→T/-28, A→G。诊断为重型 β 地贫。每月输红细胞悬液200 ml,维持血红蛋白65~95 g/L。移植前查体: 例1患儿轻度贫血貌,巩膜轻度黄疸,心脏略增大,超声心动图无异常,肝肋缘下2.5 cm,脾肋缘下1.0 cm, B超显示肝无纤维化,血清铁蛋白650 μ g/L,地贫分度为I级[1]。例2中度贫血貌,明显地贫面容,肝肋缘下3.0 cm,脾肋缘下5.0 cm, B超显示肝轻度纤维化,心前区闻及III级收缩期吹风样杂音,血清铁蛋白1 800 μ g/L,地贫分度为II级。2例患儿病原学检测乙肝、丙肝、巨细胞、疱疹和EB病毒均阴性;肝肾功能均正常。

2例男性供者均为台湾慈济骨髓库的非血缘供髓者,例1供者26岁,巨细胞病毒抗体IgG(+), IgM(+), 丙肝病毒抗体(+); 例2供者38岁,巨细胞病毒抗体IgG(+), IgM(-)。

1.2 组织相容性抗原检测

2例供-受者HLA分型均采用高分辨方法,2例A位点均有1个亚型不相合;例1红细胞血型不相合,供者为O型,受者为A型;例2红细胞血型相合,均为A型。

1.3 骨髓移植

患儿实行全环境保护2周。预处理方案:白消安(BU)16 mg/kg·b.w.,分4 d口服;环磷酰胺(CY)200 mg/kg·b.w.,分4d静脉滴注;抗人胸腺细胞免疫球蛋白(ATG,法国产)30 mg/kg·b.w.,分3 d静脉滴注;氟达啦宾(德国产)25 mg/m²·d,用5 d。预处理后输入供者新鲜骨髓悬液,例1输入的NC为 10.5×10^8 个/kg·b.w., CD₃₄⁺细胞数为 15.6×10^6 个/kg·b.w., CFU-GM数为 8.7×10^5 个/kg·b.w.; 例2输入的NC为 5.6×10^8 个/kg·b.w., CD₃₄⁺细胞数为 10.1×10^6 个/kg·b.w., CFU-GM数为 7.6×10^5 个/kg·b.w.。移植物抗宿主病(GVHD)的预防:移植前1 d开始环孢A3 mg·kg⁻¹·d⁻¹静脉滴注,甲氨喋呤移植后第1、3、6、9 d各静脉给予10~15 mg/m²。移植后第5天开始给予粒系集落刺激因子(G-CSF)50~100 μ g/d,连续3~4周。

2 结果

2.1 移植后的一般情况及并发症

2例病人均出现ATG的预处理反应,表现为高热(39~41℃)、全身风团样皮疹和腹泻,对症处理后控制;白细胞降至0时2人均出现过感染性发热,经抗感染处理后体温正常。例1曾出现皮肤II度急性GVHD,经用甲基强的松龙后控制;例2发生III度皮肤和胃肠道的GVHD,给予甲基强的松龙和增大环孢A的剂量后皮疹消退,但腹泻持续存在,每天水样便500~800 ml,潜血阳性,加用FK506和布地奈德治疗5周,腹泻控制。整个过程未出现肝脏受累情况。

2.2 移植后造血功能的重建情况

骨髓移植后,2例病人外周血白细胞(WBC)分别于+3 d和+4 d降至0,并分别于+14 d和+10 d WBC开始回升,粒细胞达 $0.5 \times 10^9/L$ 的时间分别为+19 d和+16 d;停用G-CSF后,白细胞自然恢复正常的时间例1为+54 d。例2由于受GVHD的影响WBC于移植后+80天始达到正常。2例病人血小板靠成分输注维持在 $(5 \sim 51) \times 10^9/L$,并分别于+61 d和+90 d无需输注血小板达到 $50 \times 10^9/L$ 以上。例1病人移植后最后一次输红细胞时间为+53 d,血红蛋白维持在55~85 g/L,由于血型不合上升缓慢,于+110 d时>90 g/L,血型于移植后+120 d转变为O型。受GVHD的影响例2移植后早期红细胞系统植入同样不稳定,血红蛋白依赖输血维持在50~75 g/L,移植后最后一次输血时间为+62 d,GVHD控制后血红蛋白很快回升,于+83 d时>90 g/L。

2.3 植活指标检测

外周血白细胞恢复后,经检测2例病人的重型 β 地贫基因均消失,例1外周血染色体核型分析已完全转变为男性染色体,+65 d时血型转变成供者O型。

3 讨论

3.1 非血缘供者骨髓移植后造血功能成功重建

重型地贫同胞骨髓移植成功后造血重建时间约为移植后10 d[2]。非血缘供者骨髓移植后造血功能重建则仅见单中心报道成功22例[3]。本组2例病人,分别于移植后20和12 d造血功能开始重建,比同胞移植稍延迟;在造血重建后直至正常的这一段时间里,外周血象增长较长一段时间处于不稳定状态,骨髓穿刺检查也证实骨髓增生的不平衡,呈灶性增生活跃,这种状况持续了近3~4个月才获得稳定植入。本组2例非血缘供者地贫移植这种现象既不同于地贫同胞移植,又有别于白血病非血缘供者移植[4]的特点,而且与意大利学者Nasa[3]的报告结果也有不同,其原因是由于例1供受者红细胞血型不同和例2发生了较重度GVHD,还是非血缘供者地贫骨髓移植本身的特点,有待于今后更多病例的验证。4个月的随访观察显示2例病人骨髓造血功能已稳定,外周血象已逐步恢复。

3.2 非血缘供者骨髓移植亦可成功治愈重型地贫

目前认为造血干细胞移植是治疗重型地贫最有效的手段,HLA全相合的同胞骨髓移植成功率可达70%~90%。但由于家庭小型化和同胞间HLA全相合的比例仅占25%,而真正能得到移植治疗的地贫病人不足10%。应用非血缘供者的骨髓移植治疗本病是解决供髓源缺乏的一条良好途径。与白血病和再障贫血相比,地贫不仅对移植的耐受力差,移植后排斥机会也更大。我们在既往成功进行同胞骨髓移植治疗地贫的基础上[5],对预处理方案和GVHD预防方案作了改进,增加了氟达拉滨,结果证明此方案可获得较稳定植入,毒副作用基本可耐受,未发生致死性的重度GVHD。说明非血缘供者骨髓移植亦可成功治愈重型地贫。本文仅为个案报道,非血缘供者骨髓移植治疗重型地贫仍需在临床进一步探讨与积累经验。

参考文献:

- [1] Robertson P, Alfred PG, Guido L, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant disease[J]. Education Programm American Society of Hematology, California, Hematology, 1997, 12: 146-9.
- [2] Lucarelli G, Galimberti M, Giardini C, et al. Bone marrow transplantation in

thalassemia. The experience of Pesaro[J]. Ann N Y Acad Sci, 1998, 850: 270-5.

[3] Nasa GL, Giardini C, Argiolu F, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for thalassemia: the effect of extended haplotypes[J]. Blood, 2002, 99(12): 4350-6.

[4] 黄河, 林茂芳, 孟海涛, 等. 非亲缘异基因骨髓移植治疗急性和慢性白血病[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5): 263-7.

Huang H, Lin MF, Meng H, et al. Unrelated donor allogeneic marrow transplantation in treatment of acute and chronic leukemia[J]. Natl Med J Chin, 2001, 81(5): 263-7.

[5] 朱为国, 杨明, 何岳林, 等. 造血干细胞移植治疗地中海贫血[J]. 中华医学杂志, 2000, 80(4): 265-7.

Zhu WG, Yang M, He YL, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for β -thalassemia major[J]. Natl Med J China, 2000, 80(4): 265-7.

参考文献:

[1] Robertson P, Alfred PG, Guido L, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant disease[J]. Education Programm American Society of Hematology, California, Hematology, 1997, 12: 146-9.

[2] Lucarelli G, Galimberti M, Giardini C, et al. Bone marrow transplantation in thalassemia. The experience of Pesaro[J]. Ann N Y Acad Sci, 1998, 850: 270-5.

[3] Nasa GL, Giardini C, Argiolu F, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for thalassemia: the effect of extended haplotypes[J]. Blood, 2002, 99(12): 4350-6.

[4] 黄河, 林茂芳, 孟海涛, 等. 非亲缘异基因骨髓移植治疗急性和慢性白血病[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5): 263-7.

Huang H, Lin MF, Meng H, et al. Unrelated donor allogeneic marrow transplantation in treatment of acute and chronic leukemia[J]. Natl Med J Chin, 2001, 81(5): 263-7.

[5] 朱为国, 杨明, 何岳林, 等. 造血干细胞移植治疗地中海贫血[J]. 中华医学杂志, 2000, 80(4): 265-7.

Zhu WG, Yang M, He YL, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for β -thalassemia major[J]. Natl Med J China, 2000, 80(4): 265-7.