



骨髓移植治疗重型 β 地中海贫血(附2例报告)

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,骨髓移植目前仍是本病最有效的治疗手段。我们应用同胞骨髓移植成功治疗2例重型 β 地贫患儿,报道如下。

1 对象和方法

1.1 移植前患儿情况

例1,男,4岁,体质量17 kg。生后2个月出现进行性面色苍白伴巩膜黄染,外周血Hb 65 g/L,白细胞和血小板均正常,血红蛋白电泳HbA:48.1%、HbA₂:4.2%、HbF:47.7%。基因检测结果为 β 地贫纯合子,突变型为:CD41-42, -TTCT/CD41-42, -TTCT(父母均为CD41-42, -TTCT/N杂合子)。诊断为重型 β 地贫。给予定期输血和铁螯合剂维持治疗。1岁前每个月输红细胞悬液50~100 ml,以后每个月输150~200 ml,维持血红蛋白60~90 g/L。

例2,男,4.5岁,体质量16 kg。2岁开始出现重度贫血,血红蛋白电泳HbA 36.9%、HbA₂ 2.8%、HbF 60.3%,基因检测结果为 β 地贫纯合子,突变型为 IVS-II-654, C→T/IVS-II-654, C→T(父母均为IVS-II-654, C→T/N杂合子)。诊断为重型 β 地贫。2岁开始输血,每年输400 ml,共输800 ml,维持血红蛋白50~85 g/L。

移植前检查例1患儿中度贫血貌、巩膜轻度黄疸、心脏略增大、心前区闻及III级收缩期吹风样杂音、超声心动图无异常、二肺及肝肾功能均正常、肝于肋缘下2.5 cm、脾于肋缘下1.0 cm、B超显示肝轻度纤维化、血清铁蛋白1 250 ng/L。例2轻度贫血貌、明显地贫面容、心肺肝肾功能正常、肝达肋缘下3 cm、脾达肋缘下15 cm、B超显示肝无纤维化、血清铁蛋白43 ng/L。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。

1.2 供者的情况

2个供者均为同胞哥哥,例1为地贫杂合子,基因型为CD41-42, -TTCT/N,血红蛋白电泳HbA:93.5%、HbA₂:5.2%、HbF:1.3%;例2为中间型地贫,未输过血,血红蛋白>90 g/L,基因型为IVS-II-654, C→T/IVS-II-654, C→T,未做血红蛋白电泳。移植的造血干细胞含量见表1。

表 1 供者骨髓造血干细胞含量

Tab.1 Content of hematopoietic stem cell in donor bone

Case	Age (year)	Pathogenic examination*	marrow			
			Volume of hone marrow (ml)	NC (2×10^6)	CD34+	CFU-GM3 (2×10^5)
1	11	Negative	850	9.5	1.4%	205
2	10	Negative	475	12.8	1.9%	-

*The pathogenic examination includes detection of Hepatitis B and C viruses, cytomegalovirus, herpes virus and Epstein-Barr virus

1.3 组织相容性抗原检测

供-受者红细胞血型及HLA分型结果见表2，显示HLA-DR各有一个位点不相合，红细胞血型均相合。

表 2 供 - 受者 HLA 分型及血型结果

Tab.2 HLA typing and blood group of the donors and the recipients

Case	Donor-receptor	HLA-A	B	DRB1	DQB	RBC
1	Sibling	11, 26	8, 35	04, 15	05, 0302	B
	Patient	11, 26	8, 35	04, 15	05, 0302	B
2	Sibling	11, 24	52, 75	09, 15	06, 0301	A
	Patient	11, 24	52, 75	09, 15	06, 0301	A

1.4 骨髓移植

患儿于层流无菌病房，口服肠道除菌药物等，实行全环境保护2周。预处理方案：白消安16 mg/kg · b. w.，分4 d口服；环磷酰胺200 mg/kg · b. w.，分4 d静脉滴注；抗人胸腺细胞免疫球蛋白90 mg/kg · b. w.，分3 d静脉滴注，例未用抗人胸腺细胞免疫球蛋白。预处理后输入供者新鲜骨髓悬液，例1输入NC 5.6×10^8 /kg · b. w.，CD34+细胞 7.8×10^6 /kg · b. w.，CFU-GM 5.7×10^5 /kg · b. w.，例2输入NC 7.1×10^8 /kg · b. w.，CD34+细胞 13.5×10^6 /kg · b. w.。移植物抗宿主病(GVHD)的预防：移植前1天(1 d)开始环孢A3 mg/(kg · b. w. · d)静脉滴注，甲氨嘌呤移植后第1、3天各静脉给予15 mg/kg · b. w.。移植后第3天(+3 d)开始给予粒系集落刺激因子100~200 μg/d，连续3周。

2 结果

2.1 移植后的一般情况及并发症

例1预处理阶段使用ATG时，出现短暂全身大片状荨麻疹、发热达41 °C等预处理反应，经对症处理后控制。移植后5 d时患儿出现手足、颜面潮红，伴发热，体温39.2~40.5 °C，腹泻水样便，2~3次/d，经广谱且强有力的抗感染治疗无效，考虑为急性GVHD，给予甲基强的松龙250 mg/d静脉注射，连用3 d后减量维持，随后症状逐渐消失。移植后第19天出现舌尖部溃烂，2 d后右拇指开始溃烂，右前臂背侧有一水疱，均给予局部处理后渐好转，考虑为病毒感染；移植后第26天又出现发热，体温37.9~40.7 °C，全身给予抗菌素治疗无效，发热持续2周不退，经病毒学检测证实为巨细胞病毒感染，摄片显示右下间质性肺炎，给予更昔洛韦165 mg/d，连续治疗2个月，体温正常，肺部炎症全部消散。例2移植过程基本顺利，未出现明显预处理反应和

GVHD, 仅在移植后第5天开始发热, 最高达40 °C, 持续约1周, 考虑上呼吸道及插管局部感染, 给予抗感染治疗后体温控制。

2.2 移植后造血功能的重建情况

骨髓移植后, 两例病人外周血白细胞降为0的天数分别为6 d和4 d, 以后逐步回升, 升至 $1.0 \times 10^9/L$ 时间分别为移植后14 d和17 d, 例2移植后27 d即恢复正常, 例1于移植后18 d时白细胞已升至 $4.5 \times 10^9/L$, 但因停用粒系集落刺激因子和受病毒感染影响一度下降至 $1.9 \times 10^9/L$, 而后又回升, 移植后30 d白细胞达 $6.1 \times 10^9/L$ 。应用更昔洛韦后白细胞再次下降, 仅保持在 $1.5 \sim 3.6 \times 10^9/L$ 之间, 直至停药后3周, 即移植后近3个月时方才恢复正常。两例病人血小板靠成份输注维持在 $8 \sim 51 \times 10^9/L$, 例1最后一次输血小板时间为移植后39 d, 例2未曾输过血小板, 血小板 $>50 \times 10^9/L$ 的时间分别为移植后86 d和16 d, 例1移植后5个半月时血小板恢复正常, 例2为移植后30 d。移植后128 d例1血红蛋白106 g/L, 最后一次输红细胞时间为移植后103 d, 至今为止已5个月未输血, 血红蛋白始终在110 g/L以上。例2移植后20 d血红蛋白已大于100 g/L, 最后一次输红细胞时间为移植后第18天, 至今为止已12个月未输血。2例病人分别于移植后4和2个月检查骨髓均恢复正常造血。

2.3 植活指标检测

外周血象基本正常后, 例1基因检测结果显示其突变类型已转变为供者型, 2例病人的血红蛋白电泳和HLA分型DR位点均已转变成供者型。移植后3和5个月及1年时多次复查结果均一致。经过2年来的随访观察, 患儿一直无需输血, 无贫血表现, 已是无病生存。

3 讨论

例1患儿骨髓移植后应用更昔洛韦后使白细胞数下降期限延长, 直到停药后于移植3个月时才恢复正常; 由于用药量较大且用药时间长, 红细胞和血小板的恢复也受到影响, 因而患儿恢复期较我们以往的移植病例[1]及文献报道[2]明显延长, 再次证明此类药物对骨髓造血功能有明显的抑制作用, 尤其在骨髓移植后要谨慎应用。

目前认为造血干细胞移植是治疗重型地贫最有效的手段, 骨髓移植治疗重型地贫等血液遗传病, 国内尚未见报道。由于本病骨髓增生旺盛, 患者免疫功能基本正常, 移植后较难获得稳定植入。另据文献报道[3], 重型地贫病人若铁负荷严重, 肝肿大和肝门脉纤维化明显以及肝功能明显异常时, 移植后并发症多且严重, 死亡率高。本两例患儿从年龄、输血量、铁负荷及肝纤维化程度等几方面综合分析, 属于危险因素少的病例, 较适宜移植治疗。例1预处理在经典方案白消安加环磷酰胺的基础上, 加用抗人胸腺细胞免疫球蛋白90 mg/kg, 其剂量与国外相比差别不大[4], 结果证明此方案可获得稳定植入, 且毒副作用可耐受, 移植合并症较少且程度轻, 说明此方案亦适合在国内使用, 可在临床进一步探讨。本研究在初步证明骨髓移植可用于根治重型地贫, 我们认为病例和预处理方案的正确选择及HLA配型的相合至为重要。

参考文献:

- [1] 朱为国, 钱新华, 程少杰, 等. HLA不全相合脐血移植治疗儿童白血病一例[J]. 中华儿科杂志, 1997, 35(5):264-5.
- [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] Robertson P, Alfred PG, Guido L, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases[J]. Hematology, 1997, 12:146-9.
- [4] Nesci S, Manna M, Andreani M, et al. Mixed chimerism in thalassemic patients after bone marrow transplantation[J]. Bone Marrow Transpl, 1992, 10:143-6.

参考文献:

- [1] 朱为国, 钱新华, 程少杰, 等. HLA不全相合脐血移植治疗儿童白血病一例[J]. 中华儿科杂志, 1997, 35(5):264-5.
- [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] Robertson P, Alfred PG, Guido L, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases[J]. Hematology, 1997, 12:146-9.
- [4] Nesci S, Manna M, Andreani M, et al. Mixed chimerism in thalassemic patients after bone marrow transplantation[J]. Bone Marrow Transpl, 1992, 10:143-6.
-

[回结果列表](#)