

非血缘脐血干细胞移植治疗恶性婴儿型石骨症 1 例报道

唐湘凤, 栾佐, 吴南海, 徐世侠, 黄友章, 屈素清, 胡晓红, 刘卫鹏

(中国人民解放军海军总医院儿科, 北京 100037)

[中图分类号] R681 [文献标识码] E [文章编号] 1008-8830(2007)06-0612-02

恶性婴儿型石骨症(osteopetrosis, OP)是一种因破骨细胞功能障碍导致成骨发育障碍性疾病,表现为骨质硬脆,易骨折。随着病情进展,颅骨骨质重造异常,颅神经受压可致听力和视觉下降,甚至出现脑积水,多在早期夭折。异基因造血干细胞移植是唯一治疗此病的措施。我们于2006年1月为1例OP患儿进行了非血缘脐血干细胞移植(CBT)治疗, +14 d 粒系植入, +21 d 采用分子生物学 PCR-SSO 方法检测 HLA 位点基因分型为供者型。+28 d 因Ⅳ级移植的抗宿主病(GVHD)未控制合并严重感染而死亡。通过此病例探讨了 OP 行造血干细胞移植治疗的植入问题,报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例资料

患儿,男性,11月,第1胎,第1产,因生后7个月发现腹部膨隆显著就诊,查体示肝脾明显肿大,血红蛋白87 g/L,骨骼X线示骨密度增高明显,骨髓腔显示不清,确诊为石骨病,拟行造血干细胞移植于2005年11月入我院。父母非近亲婚配。无家族性遗传病史。查体:体重6.5 kg,身高72 cm,营养差,面色苍黄,方颅,前囟0.5 cm×0.5 cm,膨隆饱满,眼距宽,巩膜无黄染,心肺无异常,腹软,肝右肋下10 cm,剑突下8 cm,质中,脾脏Ⅰ线7.5 cm,Ⅱ线8 cm,Ⅲ线2.5 cm,质地韧。入院复查全身骨骼X线片示:胸腰椎椎体上下骨板密度升高,呈“夹心蛋糕样”表现;各长骨骨皮质密度升高,骨膜增生,骨髓腔硬化,部分骨髓腔变窄;头颅骨密度升高,板障致密增厚,蝶鞍前后床突密度明显升高。视觉诱发电位异常,听觉诱发电位无异常。为减少脾大对移植的影响,在移植前行脾脏照射,总剂量为655 cGy(分6次),照射后脾脏Ⅰ线6 cm,Ⅱ线4 cm,Ⅲ线0.5 cm。于2006年1月行非血缘 CBT 治疗。

1.2 方法

供受者 HLA 配型初分辨 6 个位点相合,高分辨

5 个位点相合,具体 HLA 配型见表 1。脐血和患儿乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、单纯疱疹病毒及巨细胞病毒(CMV)IgM 和 IgG 均阴性。采用清髓性预处理:白消安(Bu) 1.1 mg/(kg·d), -8 d ~ -5 d;塞替哌(TTP)8 mg/(kg·d)分2次, -4 d;环磷酰胺(CTX)60 mg/(kg·d), -3 d ~ -2 d。于0 d 给予输注脐血,所输有核细胞数为 $13.3 \times 10^7/\text{kg}$, CD34⁺细胞数为 $9.8 \times 10^5/\text{kg}$, CFU-GM(粒细胞巨噬细胞集落生成单位)为 $7.8 \times 10^4/\text{kg}$ 。GVHD 预防:联合使用多种免疫抑制剂:①兔抗人 T 淋巴细胞免疫球蛋白(ATG)3 mg/(kg·d), -5 d ~ -3 d。②环孢菌素 A(CsA)从-4 d 开始 1.5 mg/(kg·d),到-1 d 改为 3 mg/(kg·d)持续 24 h 静脉滴注,每周采用荧光偏振免疫测定法监测 CsA 血药浓度,使其维持在 200 ~ 400 mg/dL,根据其调整剂量。③骁悉(MMF) +7 d 按 30 mg/(kg·d)开始口服。采用凯时和低分子肝素预防肝静脉闭塞症(VOD);更昔洛韦和阿昔洛韦预防巨细胞病毒(CMV)。预处理时给予水化碱化,移植后给予重组人粒细胞刺激因子(G-CSF)、免疫丙种球蛋白、静脉营养及输血支持,血液制品均给予⁶⁰Co 20Gy 照射及相应过滤器过滤。

2 结果及并发症

+10 d 外周血中性粒细胞 $>0.5 \times 10^9/\text{L}$, +14 d 中性粒细胞 $>1.0 \times 10^9/\text{L}$,确定粒系植入, +21 d 采用分子生物学 PCR-SSO 方法检测供受者 HLA 高分辨不相合 A 位点基因分型为供者型。+7 d 颈部及双手掌处出现少许皮疹,大便次数4次/日,发热,体温维持在38.5℃左右,考虑为植入综合征,给予甲基泼尼松龙(MP)每日5 mg/kg 冲击治疗,次日皮疹遍及躯干部,继续冲击治疗3 d,皮疹稳定,将 MP 渐渐减量,经治疗达1周, +14 d 皮疹消退。在 MP 渐渐减量过程中, +17 d 再次出现皮疹,将 MP 再次加至每日5 mg/kg 冲击治疗,皮疹不稳定,开始治疗尚

[收稿日期]2007-03-15;[修回日期]2007-04-15
[作者简介]唐湘凤,女,硕士,主治医师。主攻方向:儿科造血干细胞移植。
[通讯作者]栾佐,教授,海军总医院儿科,邮编:100037。

表 1 脐带血移植供受者 HLA 配型

供受者	性别	血型	Rh	HLA-A	HLA-B	HLA-DR
供者	女	O	阳性	020301,110101	380201,510201	040501,090102
受者	男	B	阳性	020601,110101	380201,510201	040501,090102

有效,随后皮疹继续增多,于 + 20 d 面积遍及约 50% ~ 60%,考虑Ⅱ级 GVHD,加用 CD25 单抗,次日出现大便次数增多,量约 150 mL,有墨绿色便,伴发热,考虑有Ⅲ级 GVHD,将 CsA 改用 FK506,同时加强抗感染,次日大便偶带血,量约 250 mL, + 23 d 给予第 2 剂赛尼派。 + 25 d 皮疹有所控制,大便次数继续增多,日达 10 余次,量约 300 mL,带血,发热持续达 1 周,痰多,血氧饱和度偶有 93%,肺部 CT 示:肺部感染,气管取痰行培养示尿肠球菌,给予禁食水、静脉全营养及加强抗感染。 + 26 d 皮疹基本控制,但大便次数日达 15 余次,量约 500 mL,全部是血便,为Ⅳ级 GVHD, + 28 d 因Ⅳ级 GVHD 未控制合并严重感染死亡。

3 讨论

OP 最早是由 Albers Schonberg 在 1904 年首次报道,Clairmont 和 Sching 于 1924 年确定该病具有家族遗传性,我国于 1955 年才有此类疾病报道。该病的特点是全身骨密度增高,骨髓腔变窄甚至消失,骨骼脆硬,6 年存活率约为 30%,在头 3 年发生血液学变化和视觉缺陷者预后更差。本例患儿于生后 7 个月髓外有明显造血,视觉诱发电位检查示视觉有缺陷,因此预后差,需尽早治疗。

此病发病机制是由于破骨细胞功能障碍所致,Ash^[1]于 1980 年证实破骨细胞来源于造血干细胞,通过异基因造血干细胞能调整石骨症患儿的骨质吸收,因此异基因造血干细胞移植给患儿提供一治疗途径,而且此方式是目 前该病的唯一治疗措施。Locatelli 等^[2]报道了通过脐血移植治疗本病,Tsuji 等^[3]通过非清髓预处理行脐血移植治疗本病。但由于此病骨髓腔缩小甚至消失,植入失败率极高,Driessen^[4]等报道非血缘移植植入失败率为 21%,而血缘相关移植失败率高达 48%,半相合者失败率高达 39%^[4,5]。因此治疗该病的最大难题就是如何提高植入率。

为了提高植入率^[6],其一、尽量在患儿骨髓腔未完全闭合前采取移植,这就需要尽早获得 HLA 合适供者,在确诊后尽快争取时间进行移植,否则一方面由于骨髓腔渐减少,没有空间供异基因造血干细胞植入;另一方面随着骨髓腔闭合而导致神经系统不可逆改变,即使进行移植亦不能恢复。CBT 具有寻找周期短的特征,能为这些需要及时寻找合适 HLA 相合的供者争取治疗时机,正如本例患儿从 HLA 高分辨检测到合适脐血的查询到确定合适脐

血的平均时间约 20 d;其二、采取措施来减少脾大给植入造成的难度,脾大影响植入的机制是:一方面会导致移植时干细胞输入后可能在网状内皮组织系统阻塞而降低了细胞数目;另一方面是移植后肝脾脏可能成为暂时的髓外造血区域而延迟了中性粒细胞恢复,我们为确保植入,在移植前采取脾脏照射的方法,使得脾脏大小有所回缩。通过以上措施,解决了长期以来石骨症的植入难问题。

通常认为 CBT 的 GVHD 发生率及严重程度比骨髓移植低^[7],原因是由于脐血淋巴细胞和 NK 细胞功能不成熟,其免疫原性低,参与免疫反应的细胞因子量不足,但此患儿发生了严重的 GVHD,即使及时给予二线药物亦未控制而合并感染死亡。对于低体重儿,更需要注意加强 GVHD 预防,即使是脐血干细胞移植。

[参 考 文 献]

[1] Ash P, Loutit JF, Townsend KM. Osteoclasts derived from haematopoietic stem cells[J]. Nature, 1980, 283(5748):669-670.

[2] Locatelli F, Beluffi G, Giorgiani G, Maccario R, Fiori P, Pession A, et al. Transplantation of cord blood progenitor cells can promote bone resorption in autosomal recessive osteopetrosis [J]. Bone Marrow Transplant, 1997, 20(8):701-705.

[3] Tsuji Y, Ito S, Isoda T, Kajiwarra M, Nagasawa M, Morio T, et al. Successful nonmyeloablative cord blood transplantation for an infant with malignant infantile osteopetrosis[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2005, 27(9):495-498.

[4] Driessen GJ, Gerritsen EJ, Fischer A, Fasth A, Hop WC, Veys P, et al. Long-term outcome of haematopoietic stem cell transplantation in autosomal recessive osteopetrosis: an EBMT report[J]. Bone Marrow Transplant, 2003, 32(7):657-663.

[5] Schula AS, Classen CF, Mihatsch WA, Sigl-Kraetzig M, Wisneth M, Debatin KM, et al. HLA-haploidentical blood progenitor cell transplantation in osteopetrosis[J]. Blood, 2002, 99(9):3458-3460.

[6] Jaing TH, Hou JW, Chen SH, Huang IA, Wang CJ, Lee WI. Successful unrelated mismatched cord blood transplantation in a child with malignant infantile osteopetrosis [J]. Pediatr Transplant, 2006, 10(5):629-631.

[7] Rocha V, Cornish J, Sievers EL, Filipovich A, Locatelli F, Pters C, et al. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia [J]. Blood, 2001, 97(10):2962-4667.

[8] Martin PL, Carter SL, Kernan NA, Sandev I, Wall D, Pietryga D, et al. Results of the cord blood transplantation study (COBLT): Outcomes of unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric patients with lysosomal and peroxisomal storage diseases [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2006, 12(2):184-194.

(本文编辑:吉耕中)