

· 临床研究 ·

异基因造血干细胞移植治疗粘多糖病 I 型 1 例报告

欧瑞明, 王玲, 郑丽玲, 姚孟冬, 蒋卫桃, 周长华

(广东省第二人民医院血液科, 广东 广州 510317)

[摘要] 目的 粘多糖病 I 型是一种进行性多器官受累的遗传代谢性疾病, Hurler 综合征是粘多糖病 I 型的最严重类型, 常导致进行性的中枢神经系统受损和早期死亡。该研究进行了异基因造血干细胞移植治疗该病的初步尝试, 探讨异基因干细胞移植治疗粘多糖病的疗效。方法 1 例男性粘多糖病 I 型 Hurler 综合征患者, 2 岁 1 个月, 供者为其胞姐, HLA 配型一个 HLA-B 位点不合。预处理方案为减低预处理剂量的 BuCy 方案: 马利兰 (BU) 每日 3.7 mg/kg, -9 ~ -6 d; 环磷酰胺 (Cy) 每日 42.8 mg/kg, -5 ~ -2 d; 抗胸腺细胞球蛋白每日 3.5 mg/kg, -7, -5, -3, -1 d。输入重组人粒细胞集落刺激因子动员的供者 CD34⁺ 细胞 ($12.8 \times 10^6/\text{kg}$), 以环孢素 A、骁悉、赛呢哌、抗胸腺细胞球蛋白和氨甲喋呤预防移植物抗宿主病 (GVHD)。结果 移植后 14 d, 短串联重复序列结合聚合酶链反应 (STR-PCR) 检测显示为完全供者型嵌合, 中性粒细胞和血小板植活时间分别为 +11 d 和 +19 d。仅出现肝、胃肠 I 级预处理相关毒性, 无严重预处理相关并发症。未发生急、慢性移植物抗宿主病和移植物衰竭, 移植后临床症状明显改善, 认知能力持续增加。结论 异基因造血干细胞移植治疗粘多糖病 I 型疗效肯定, 减低剂量的预处理方案有利于降低预处理相关毒性; 移植前后加强免疫抑制治疗, 适当增加供者造血干细胞输注数量, 有利于促进植入, 减少移植物衰竭以及 GVHD 的发生。 [中国当代儿科杂志, 2006, 8(3): 181-183]

[关键词] 粘多糖病 I 型; 异基因造血干细胞移植

[中图分类号] R589 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2006)03-0181-03

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of mucopolysaccharidosis type 1: a case report

OU Rui-Ming, WANG Ling, ZHENG Li-Ling, YAO Meng-Dong, JIANG Wei-Tao, ZHOU Chang-Hua. Department of Hematology, Second People's Hospital of Guangdong Province, Guangzhou 510317, China (Email: ouruiming@126.com)

Abstract: Mucopolysaccharidosis type I (MPS-I) is an inborn error of metabolism with progressive multisystem involvement. Hurler syndrome is the most severe form of MPS-I that causes progressive deterioration of the central nervous system with ensuing death. This study reported the therapeutic effect of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) on Hurler syndrome in one case. The patient was a 25-month-old boy. He underwent allo-HSCT. The donor was his elder sister whose HLA-B locus was not matching. The reduced-intensity of BuCy conditioning regimen in allo-HSCT for this patient was as follows: busulfan 3.7 mg/kg daily at 9 to 6 days before transplantation, cyclophosphamide 42.8 mg/kg daily at 5 to 2 days before transplantation, and rabbit antithymocyte globulin 3.5 mg/kg daily at 1, 3, 5, and 7 days before transplantation. Human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)-mobilized peripheral blood stem cells (CD34⁺ cells $12.8 \times 10^6/\text{kg}$) were infused and cyclosporine (CSA), short-course methotrexate, daclizumab and mycophenolate mofetil (MMF) were administered to prevent graft-versus-host reaction disease (GVHD). Complete donor-type engraftment was confirmed by Short Tandem Repeat-Polymerase Chain Reaction (STR-PCR) on day 14 after transplantation. Neutrophil and platelet engraftment occurred on days 11 and 19 after transplantation respectively. Only grade I regimen-related toxicity of liver and gastrointestinal tract occurred. GVHD and graft failure were not observed. After transplantation, the clinical symptoms and the neurocognitive function were greatly improved in this patient. It was concluded that allo-HSCT was effective for the treatment of MPS-I. The reduced-intensity conditioning regimen was helpful to decrease the regimen-related toxicity. Sufficient immunosuppressive therapy and adequate hematopoietic stem cells infusion may be beneficial to the donor cell engraftment and reducing the incidence of graft failure and GVHD.

[Chin J Contemp Pediatr, 2006, 8(3): 181-183]

Key words: Mucopolysaccharidosis type 1; Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

粘多糖病 (mucopolysaccharidosis, MPS) 是因酸性粘多糖降解酶缺乏, 使之不能完全降解, 其产物在

[收稿日期] 2006-03-31; [修回日期] 2006-04-30

[作者简介] 欧瑞明, 男, 硕士, 主治医师。主攻方向: 造血干细胞移植。

体内堆积所致的遗传性代谢性疾病。本病罕见,发生率约占活婴的十万分之一,根据不同酶的缺陷可将该病分为8型,其中I型Hurler综合征(Hurler syndrome, MPS IH)最典型,症状最严重,常于10岁前因心功能不全或肺部感染而死亡。迄今为止,异基因造血干细胞移植(Allo-HSCT)是粘多糖病最有效的治疗手段。自1981年首例MPS-I型儿童异基因造血干细胞移植获得成功以来,到2004年底全球已有300多例患儿接受了移植治疗^[1],但均集中于发达国家,我国尚未见报道。我们于2005年9月为1例粘多糖病I型(Hurler综合征)患儿进行异基因造血干细胞移植获得成功,这在国内尚属首例,现报告如下。

1 病例和方法

1.1 病例

患儿,男,2岁1个月,1岁后逐渐出现奇特面容,智力和体格发育迟缓,1岁8个月才能站立和行走,说话不清,仅会说简单词组。患儿双亲体健,非近亲婚配,孕期无服药及疾病史。患儿兄长为粘多糖病患者,9岁时死于肺炎、脑积水。体查:身高89 cm、体重15 kg、头围52 cm、胸围52 cm、腹围53 cm、毛浓黑、头大而呈舟状、前囟未闭,约2 cm × 2 cm。眼距宽、鞍鼻、舌厚大外露、牙齿稀疏而小、牙龈增生、耳位低。颈粗短、腹膨隆、脐疝、肝肋下5 cm、脾肋下3 cm。手足宽而短、肥厚。实验室检查:X线摄片显示肋骨胸骨端增宽,如飘带状;脊柱后突,胸腰椎呈鸟嘴状突出,以第1,2腰椎最明显,手掌指骨粗短呈弹头样改变。尿甲苯胺蓝斑点试验阳性,尿粘多糖(glycosaminoglycans, GAG)凝胶电泳:硫酸皮肤素(DS)带(++)。心电图:窦性心动过速,肝功能检查:ALT 57 U/L, AST 58 U/L。智能发育指数(mental developmental index, MDI):58分,运动发育指数(psychomotor developmental index, PDI):59分。患儿父母及14岁姐姐尿甲苯胺蓝斑点试验检查均呈阳性,尿GAG凝胶电泳DS带均为(-)。

1.2 方法

①供者及造血干细胞动员:供者为患儿14岁亲姐,HLA配型一个HLA-B位点不合,见表1。胸部、腰椎、双手X线摄片未见异常,尿甲苯胺蓝斑点试验检查呈阳性,尿GAG凝胶电泳DS带阴性。供者用重组人粒细胞集落刺激因子(格拉诺赛特)每日5 μg/kg,皮下注射共5 d,于第5天和第6天分离

外周血干细胞。输注单个核细胞(MNC) 10×10^8 /kg, CD34⁺细胞 12.8×10^6 /kg。②预处理方案:预处理方案为减低预处理剂量的BuCy方案:马利兰(BU)每日3.7 mg/kg, -9 ~ -6 d,总剂量14.8 mg/kg;环磷酰胺(Cy)每日42.8 mg/kg, -5 ~ -2 d,总剂量171.2 mg/kg;抗胸腺细胞球蛋白(ATG, Fresenius)每日3.5 mg/kg, -7, -5, -3, -1 d,总剂量14 mg/kg。③移植物抗宿主病(GVHD)的预防:环孢素(CsA)每日3 mg/kg持续静脉滴注, -7 ~ 0 d;每日2.5 mg/kg, +1 ~ +30 d,以后改口服;常规短程甲氨喋呤(MTX);骁悉(MMF)每日13 mg/kg口服, 0 ~ +90 d;赛呢哌1 mg/kg, 0, +4, +8, +15, +21 d。④植活证据检测:中性粒细胞及血小板植活标准为:中性粒细胞绝对数(ANC) $> 0.5 \times 10^9$ /L,连续3 d;血小板 $> 20 \times 10^9$ /L,连续1周不输血小板。分别选用短串联重复序列结合聚合酶链反应(STR-PCR)和血型测定等证实移植后造血干细胞细胞植活情况。⑤预处理相关毒性(RRT)评价:按Bearman等^[2]建立的预处理相关毒性(RRT)分级标准进行评价,包括心脏、肾脏、膀胱、肝脏、肺脏、中枢神经系统、胃肠道及口腔8个脏器。本毒性评价系统不包括感染、移植物抗宿主病等因素所致的脏器损害。

表1 供、受者HLA分型和血型检测结果

性别	HLA分型						红细胞血型	
	A	B	Bw	DRB1			ABO	Rh
患者 男	*02xx	*11xx	*15(62)	*46xx	6	*04xx	*08xx	B D
供者 女	*02xx	*11xx	*27xx	*46xx	4,6	*04xx	*08xx	O D

2 结果

2.1 预处理相关毒性(RRT)发生情况

仅出现肝、胃肠I级毒性损害,表现为转氨酶轻度升高、腹泻,经护肝以及止泻治疗后好转。心、肺、肾、膀胱、口腔和中枢神经系统均无RRT出现。

2.2 植入状况和嵌合体分析

白细胞植活时间11 d,血小板植活时间19 d,短串联重复序列结合聚合酶链反应(STR-PCR)检测基因型完全转变为供者型时间为14 d。移植106 d血型转变为供者型。

2.3 随访

移植后72 d,患儿凶门闭合,肝脾回缩至正常大小,肝功能基本恢复正常,智力发育明显改善,MDI 77分,PDI 60分。移植150 d,患儿身高92 cm、体重17.5 kg、头围54 cm,MDI 83分,PDI 60分,未发生急、慢性移植物抗宿主病。至今已为移植后210 d,

患儿一般状况稳定,体格及智力发育仍在改善中。

3 讨论并文献复习

粘多糖病 I 型是一种少见的常染色体隐性遗传性疾病,由于 α -L 艾杜糖醛酸酶缺乏引起糖胺聚糖代谢障碍,导致粘多糖未能正常分解而在体内沉积导致体格、智力等发育障碍,根据病情严重程度分为 3 种亚型,其中 Hurler 综合征最为严重,生存期常少于 10 年。早期的酶替代治疗(ERT),如血浆和白细胞输注,由于输入的酶量不足或酶的 6-磷酸甘露糖识别标记的缺失,均未获得成功。近年来的基因工程重组 α -L 艾杜糖醛酸酶替代治疗疗效较好,但静脉用重组酶难以透过血脑屏障,仅适用于轻至中型无中枢神经系统损害病人,且费用高昂。迄今为止,造血干细胞移植是重型粘多糖病最有效的治疗方法,能明显改善粘多糖病人病情及延长寿命。争取在 GAG 进行性沉积导致组织和器官不可逆性损害发生之前实施干细胞移植,是达到满意疗效的关键,理想的移植年龄应在 24 个月以内,尤其是中枢神经系统正常或受损轻微(MDI > 70)时疗效最好。在移植前后同时加用酶替代治疗能否提高疗效,尚在研究当中^[3]。

迄今为止,粘多糖病的移植治疗包括 HLA 全相合、不全相合的亲源供者以及无关供者移植等多种方式^[4,5]。粘多糖病患者由于多脏器受损,导致预处理相关毒性以及移植相关死亡率高;移植物衰竭以及 GVHD 发生率较高是当前移植治疗面临的主要问题,也是造成移植失败的最主要原因。北美贮积病协作组报道,移植相关死亡的发生率在 HLA 完全相合的同胞供者为 18%,不全相合的相关供者则高达 44%,前两位死因分别为心肺功能衰竭和 GVHD;HLA 完全相合的同胞供者移植物衰竭发生率 15%,不全相合的相关供者达 35%,主要表现为自身造血恢复,其原因可能与预处理清髓性不足和免疫抑制强度不够有关,GAG 在造血微环境的沉积亦可能是原因之一;II ~ IV 度急性 GVHD 的发生率在 HLA 完全相合的同胞供者为 32%,不全相合的相关供者为 55%。对于白血病等恶性血液病的移植治疗,GVHD 的发生常预示着较强的移植物抗肿瘤效应和较低的复发率,但 GVHD 的发生对粘多糖病患者无益,反而会增加移植相关死亡的发生,供、受者 HLA 配型不全相合者移植死亡病例中,死于 GVHD 者占 42%^[6]。

本例根据家族史、临床表现和 X 线骨骼的改

变,结合实验室检查,诊断为粘多糖病 I 型的重型:Hurler 综合征。患儿智力和体格发育低于正常,但心肝肾等重要脏器功能尚属正常,无脑积水等中枢神经系统病变,为争取缓解病情及长期存活,移植治疗为最佳选择。患儿胞姐为杂合子,但表型正常,虽然 HLA 配型不全相合,但因无其他合适供者,故选作供者。针对 HLA 配型不全相合者移植所存在的问题,采取了如下措施:①采用减低预处理剂量的 BuCy 清髓性方案,减低心、肺等预处理相关毒性及移植相关死亡;②增强移植前的免疫抑制,增加供者干细胞输注数量以促进植入;早期(-7 d 开始)应用环孢素,预处理方案加用 ATG,供者 CD34⁺ 细胞输注数量达 $12.47 \times 10^6/\text{kg}$;③加强移植后免疫抑制治疗,减少移植物衰竭及 GVHD 的发生;在常规 CsA + 短程 MTX 的基础上,加用了骁悉和赛呢哌。结果本例迅速达到稳定的完全型供者细胞植入,无严重心肺肝等脏器毒性,也无明显 GVHD 等并发症。移植后患儿体格(包括身高、囟门、肝脾等)和智力(包括语言、理解力等)发育进行性改善。

本研究认为,异基因造血干细胞移植治疗粘多糖病 I 型疗效肯定,减低剂量的预处理方案有利于降低预处理相关毒性;移植前后加强免疫抑制治疗,适当增加供者造血干细胞输注数量,有利于促进植入,减少移植物衰竭以及 GVHD 的发生。早期诊断及移植干预治疗是取得良好疗效的关键。

[参 考 文 献]

- [1] Muenzer J, Fisher A. Advances in the treatment of mucopolysaccharidosis type I[J]. N Engl J Med, 2004, 350(19): 1932-1934.
- [2] Beaman SI, Applbaum FR, Buckner CD, Petersen FB, Fisher LD, Clift RA, et al. Regimen related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation[J]. J Clin Oncol, 1988, 6(10): 1562-1567.
- [3] Peters C, Steward CG. Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: an overview of outcomes and practice guidelines[J]. Bone Marrow Transplant, 2003, 31(4): 229-239.
- [4] Staba SL, Escolar ML, Poe M, Kim Y, Martin PL, Szabolcs P, et al. Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome[J]. N Engl J Med, 2004, 350(19): 1960-1969.
- [5] Souillet G, Guffon N, Maire I, Pujol M, Taylor P, Sevin F, et al. Outcome of 27 patients with Hurler's syndrome transplanted from either related or unrelated haematopoietic stem cell sources[J]. Bone Marrow Transplant, 2003, 31(12): 1105-1117.
- [6] Peters C, Shapiro EG, Anderson J, Henslee-Downey PJ, Klemperer MR, Cowan MJ, et al. Hurler's syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children[J]. Blood, 1998, 91(7): 2601-2608.

(本文编辑:吉耕中)