

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.09.018

临床经验

异基因造血干细胞移植治疗儿童尼曼匹克病1例报告

潘静¹ 耿哲¹ 江华² 陈静²

(1. 湖北省妇幼保健院儿内血液科, 湖北 武汉 430000;
2. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心血液肿瘤科, 上海 200127)

尼曼匹克病 (Niemann-Pick disease) 是一种罕见的常染色体隐性遗传的脂质沉着病, 致肝、脾、肺、脑、骨髓及中枢神经鞘磷脂和胆固醇的大量细胞内沉积, 典型临床表现为肝脾巨大、身体发育障碍、肌张力减退、进行性神经退行性变、皮肤干燥呈蜡黄色以及半数眼底樱桃红斑。迄今为止, 国内外尚无特效疗法。本文报道1例尼曼匹克病患者经异基因造血干细胞移植治疗, 取得了较好的短期效果。

1 资料与方法

1.1 病例资料

患儿, 男, 28个月, 出生后腹围进行性增大, 智力及体格发育迟缓。患儿双亲体健, 非近亲婚配, 孕期无服药及疾病史。患儿18个月时于北京儿童医院确诊为尼曼匹克病, 骨髓细胞学提示发现较多尼曼样细胞 (图1)。2010年9月于北京协和医院检查, 神经鞘磷脂酶 2.0 nmol/(17h·mgPr) (正常范围 27.1~75.1 nmol), 也确诊为尼曼匹克病。实验室检查: 肝功能检查提示轻度转氨酶升高; 血脂7项检查示总胆固醇 6.32 mmol/L, 甘油三酯 3.51 mmol/L, 高密度脂蛋白 0.66 mmol/L, 低密度脂蛋白 4.06 mmol/L。胸部CT示双肺间质性改变, 符合尼曼匹克病肺部改变 (图2)。腹部彩超示腹部大量胀气, 肝脏增大。头颅MRI示双侧侧脑室及第三脑室增大, 双侧大脑半球脑池及脑沟略增宽。拟给予异基因 (脐血) 移植, 为减少植入失败, 于2011年4月行脾切除术。脾切除术后3个月行异基因 (脐血) 移植。预处理方案为: 马利兰 + 环磷酰胺 + 抗胸腺细胞球蛋白, 2011年7月15日回输供者脐血造血干细胞 (中性粒细胞 $1.15 \times 10^8/\text{kg}$, $\text{CD}34^+ 1.15 \times 10^5/\text{kg}$), +12 d 患儿出现皮

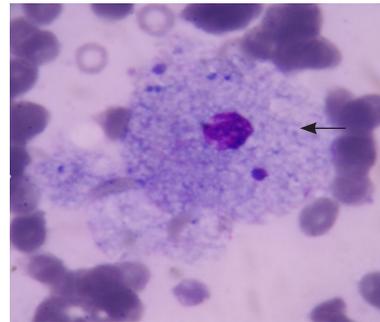


图1 骨髓细胞学检查结果 (×100) 箭头所指为骨髓涂片油镜视野下一典型的尼曼匹克细胞, 核较小, 圆形, 胞浆丰富, 充满圆滴状透明小泡, 类似桑椹状或泡沫状。

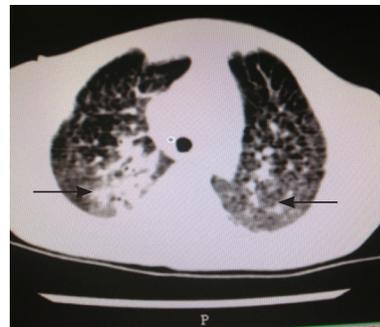


图2 患儿入院时胸部CT增强影像 箭头所指为双肺底部网格状改变, 符合尼曼匹克病肺部改变。

肤移植物抗宿主病 (GVHD) II级, 给予甲强龙及环孢素 (CSA) 抗排异, +14 d 患儿白细胞开始恢复, +16 d 患儿中性粒细胞大于 $0.5 \times 10^9/\text{L}$, 至 +28 d 复查 FISH, 显示供者细胞仅有 1/1000, 提示移植失败 (继发性排斥)。2011年8月14日再次开始预处理 (氟达拉滨 + 阿糖胞苷 + 即复宁), 8月19日回输脐血造血干细胞 ($0.99 \times 10^8/\text{kg}$), 移植后 +17 d 复查 FISH, 提示 1000 个细胞中

[收稿日期] 2012-12-03; [修回日期] 2013-03-05
[作者简介] 潘静, 女, 硕士, 主治医师。

11个为供者细胞,移植再次失败。因患儿家长积极要求,于2012年3月行第三次异基因造血干细胞移植,此时患者的智力及精神运动发育水平较前显著减退。

1.2 方法

1.2.1 供者 供者为中华骨髓库无关供者(女),HLA配型10/10。

1.2.2 预处理方案 因患儿短期内已行白消安方案清髓预处理,本次采用预处理方案为:全身放疗(TBI)+氟达拉滨+环磷酰胺+即复宁。TBI共12GY,分6次,每次2GY(-7d至-5d, Bid);氟达拉滨:总量175 mg/m²,分3d给予(-7d至-5d);CTX:60 mg/kg·d(-3d,-2d);即复宁:5 mg/kg·d分3d给予(-4d至-2d)。

1.2.3 GVHD的预防 CSA 8 mg/kg·d, q12h,口服,每周监测CSA浓度,进行剂量调整,保证CSA谷浓度波动在150~200 ng/mL。甲氨蝶呤(MTX):干细胞移植后d1、d3、d6使用,其中d1使用量为15 mg/(m²·d),其余两次为10 mg/(m²·d),并在每次用药24h后给予四氢叶酸钙(FH4)解救3次,间隔6h一次,剂量为每次15 mg/m²。植入后每周使用1剂丙种球蛋白(每次400 mg/kg)。

1.2.4 对症支持治疗 患儿进入预处理后给予前列地尔(凯时)预防肝静脉阻塞综合征(VOD),常规应用更昔洛韦或阿昔洛韦抗病毒。植入后,给予5 μg/kg重组人粒细胞集落刺激因子,至中性粒细胞植活。

1.2.5 植活证据检测 中性粒细胞及血小板植活标准为:中性粒细胞绝对数连续3d大于0.5×10⁹/L;连续1周不输血小板,血小板大于20×10⁹/L;分别行血型及FISH-XY染色体方法检测证实移植后造血干细胞植活情况。

1.2.6 GVHD评估 参照西雅图Fred Hutchinson癌症研究中心于1975年提出的急性GVHD的分级诊断方法评估^[1]。

2 结果

2.1 患儿GVHD发生情况

患儿+11d出现颜面及躯干部皮疹,次日范围扩大至全身,考虑皮肤GVHD IV度,给予甲强龙(2 mg/kg·d)抗排异,+17d皮疹消退,甲强龙逐步减量。+27d患儿胆红素升高(TBIL 32.6 μmol/L, DBIL 21.8 μmol/L),考虑肝脏GVHD I度,给予熊去氧胆酸(优思氟)利胆治疗,并予甲强龙加量至2 mg/kg·d,+38d患儿胆红素恢复正常,+39d甲强

龙逐步减量,+80d停用甲强龙。

2.2 患儿感染情况

患儿+8d开始发热,给予美罗培南、去甲万古霉素、米卡芬净联合抗感染治疗,+19d患儿发热停止。患儿移植后+100d出现肺炎,胸部CT示双下肺斑片状渗出,考虑真菌感染,给予伏立康唑治疗至今。

+16d患儿CMV拷贝数增高(2.19×10³ copies),给予更昔洛韦抗感染,1周后拷贝数转阴。

+22d患儿EBV拷贝数增高(3.1×10⁴ copies),考虑病毒感染,给予阿昔洛韦治疗,但EBV拷贝数继续增高(1.4×10⁵ copies),+39d给予美罗华(375 mg/m²)治疗,1周后EBV拷贝数转阴,+80d停用阿昔洛韦。

2.3 植入状况

白细胞植活时间12d,血小板植活时间19d,+14d行FISH-XY染色体检查,提示100%供体细胞完全植活。

2.4 植入后半年患儿各脏器恢复情况

移植后+37d,患儿血脂7项检查提示甘油三酯较前明显下降,肝功能恢复正常,+115d于北京协和医院检查鞘磷脂:111.7 nmol/(17h·mgPr)。患儿一般情况良好;肝脏B超提示:肝脏略有回缩(从移植前右叶斜径131mm回缩至+100d的123mm);脾脏切除,无法评估;胸部CT:肺部间质性病变未见明显改变;神经系统退行性病变未见明显改善,需长期随访。

3 讨论

尼曼匹克氏病又称鞘磷脂沉积病(sphingomyelinlipidosis),属先天性糖脂代谢性疾病,其特点是全单核巨噬细胞和神经系统有大量的含有神经鞘磷脂的泡沫细胞^[2]。尼曼匹克病分A、B、C、D4个主要类型^[3]:A型和B型是由于神经鞘磷脂酶缺乏(第11染色体异基因缺陷)所致;C型则是由胆固醇转运障碍(第18染色体基因缺陷)引起;D型多见于成人。临床上以A型多见,多在生后3~6个月内发病,少数在生后几周或1岁后发病。初为食欲不振、呕吐、喂养困难、极度消瘦,皮肤干燥呈腊黄色,进行性智力、运动减退,肌张力低软瘫,最终丧失自理能力,半数有眼底樱桃红斑、失明,黄疸伴肝脾大。皮肤常出现细小黄色瘤状皮疹、有耳聋。神经鞘磷脂累积量为正常的20~60倍,酶活性为正常的5%~10%,最低<1%^[4]。

目前国内外尚无特效疗法,以支持治疗为主,低脂饮食,加强营养。患儿的预后极差,常因进行性神经退行性变及肺部感染而死亡^[5]。迄今为止,国外学者在1999、2005和2007年分别报道了1例尼曼匹克病患儿接受异基因造血干细胞移植治疗的病例,并提出异基因造血干细胞移植在治疗尼曼匹克病上发挥了一定的作用^[6-8]。但造血干细胞移植仅能改变部分疗效,就如其他先天性代谢性疾病一样,对中枢系统病变改善有限。

因该病无根治方法,本病例在家长的积极要求下进行了造血干细胞移植,因入院时,肝脾已达盆腔,中枢神经系统(CNS)已受影响。因脐血快速易得以及在粘多糖累积症患儿中的提高移植后酶活性的优势^[9],我们选用了脐血干细胞移植,虽脐血配型很好,有核细胞CD34⁺细胞数量高达 $0.18 \times 10^6/L$,为减少植入失败,移植前进行了脾切除,选用了白消安清髓预处理,但仍在短暂植入后发生了继发性植入失效,说明该病移植后稳定植入是有一定难度的。在不得已的情况下经TBI方法进行了第三次移植,因短时间内3次移植预处理,加上疾病本身CNS受损,估计该患儿CNS受损将难改善。

本例患儿接受移植后半年,鞘磷脂明显高于正常,表明异基因造血干细胞移植能有效提高尼曼匹克病人体内鞘磷脂的浓度,但对于患儿CNS受损很难改善,国外病例报道中的患儿均在未出现严重的神经退行性改变前行移植治疗,称有效阻止了患儿神经退行性改变的进展^[5]。另外,国外病例报道中随访时间为5年,并对比了1、3、5年患儿神经系统评分,称随访可见临床表现明显改善^[5]。所以异基因造血干细胞移植是否是根治尼曼匹克病的治疗这一结论尚有待大样本、长时间回顾性研究的证实,尽管长期生存及预后无统计学报告,但也可以作为治疗尼曼匹克病的一种尝试。

先天性代谢缺陷病是严重的儿童出生缺陷病,目前缺乏有效的治疗。本中心在移植治疗先天性缺陷性疾病方面积累了一定经验,改变了一些粘多糖累积症患儿的命运^[10]。但移植对各种代谢病的疗效差异极大,本例尼曼匹克病的异基因造血干细胞移植的尝试尚属全国首例,虽移植后半年鞘磷脂酶活性恢复正常,但远期疗效仍需长期观察。

[参 考 文 献]

- [1] Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading[J]. Bone Marrow Transplant, 1995, 15(6): 825-828.
- [2] 胡波,毛青,刘抗援.同胞姐弟同患尼曼匹克病伴海蓝组织细胞增多症[J].中国当代儿科杂志,2005,7(2): 193-194.
- [3] Mukherjee SB, Pandey M, Kapoor S, Priya TP. Infant with type A Niemann Pick disease and undetectable Niemann Pick cells in bone marrow[J]. Indian Pediatr, 2012, 49(6): 490-492.
- [4] 吴瑞萍,胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M].第6版.北京:人民卫生出版社,1996: 2154-2159.
- [5] 迟玉丽,薛鹏,于霞.一家四代五例尼曼-匹克病报告[J].中华血液学杂志,2012,33(5): 432.
- [6] Hassani MA, Alami M, Baba AF, Lahlou H, Baba Khouya A, Akoudad Z, et al. Niemann Pick disease A: a case report [J]. Ann Biol Clin (Paris), 2010, 68(6): 733-735.
- [7] Schneiderman J, Thormann K, Charrow J, Kletzel M. Correction of enzyme levels with allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation in Niemann-Pick type B[J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 49(7): 987-989.
- [8] Hsu YS, Hwu WL, Huang SF, Lu MY, Chen RL, Lin DT, et al. Niemann-Pick disease type C (a cellular cholesterol lipidosis) treated by bone marrow transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 1999, 24(1): 103-107.
- [9] 陈静,江华,董璐,王耀平,罗长缨,周敏,等.异基因造血干细胞移植治疗两例粘多糖累积症患儿[J].中华医学遗传学杂志,2008,25(6): 675-677.
- [10] 陈静.开创我国造血干细胞移植新局面:移植治疗先天缺陷[J].内科理论与实践,2010,5(1): 34-38.

(本文编辑:邓芳明)