

单倍体造血干细胞移植治疗儿童重型 β-地中海贫血

郝文革, 孙新, 刘莎, 赵喆, 陈展曦

(广州市妇女儿童医疗中心儿科, 广东 广州 510120)

[摘 要] 目的 目前仅有 30% 左右的重型 β-地中海贫血患者能找到 HLA 全相合的同胞供者, 使造血干细胞移植治疗该病受到限制。该研究通过探讨单倍体造血干细胞移植治疗儿童重型 β-地中海贫血的疗效, 希望能够拓展供者源。方法 采用单倍体脐血或骨髓对 10 例重型 β-地中海贫血患儿进行 11 例次移植。使用以羧基胍、氟达拉滨、白消安、环磷酰胺、抗胸腺细胞球蛋白为基础的预处理方案。结果 6 例患者获长期稳定植入并脱离红细胞输注; 2 例短暂植入后排斥, 其中 1 例恢复地中海贫血状态, 另 1 例在移植早期死亡; 1 例行 2 次移植均未植入并出现移植后再障; 1 例未植入, 出现再障, 1 年后恢复地中海贫血状态。8 例植入者均发生急性移植物抗宿主病, 仅 1 例发展为皮肤局限性慢性移植物抗宿主病。随访 57.1 (2.5 ~ 85.1) 月, 总体生存率 90%, 无病生存率为 60%。结论 单倍体造血干细胞移植治疗儿童重型 β-地中海贫血能长期重建造血, 在无 HLA 相合同胞供体时, 可以作为造血干细胞移植治疗的一种选择。 [中国当代儿科杂志, 2009, 11 (7): 546 - 548]

[关 键 词] β-地中海贫血; 造血干细胞移植; 单倍体; 儿童
[中图分类号] R566.6⁺1 [文献标识码] A [文章编号] 1008 - 8830 (2009) 07 - 0546 - 03

Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for beta-thalassemia major in children

HAO Wen-Ge, SUN Xin, LIU Sha, ZHAO Zhe, CHEN Zhan-Xi. Department of Pediatrics, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 510120, China (Email: haowg1016@163.com)

Abstract: Objective Hematopoietic stem cell transplantation is currently a unique curative therapy for beta-thalassemia major. However, only 30% of patients have HLA-identical siblings to serve as donors. This study investigated the feasibility of hematopoietic stem cell transplantation from HLA mismatched related donors for beta-thalassemia major in children. **Methods** Between November 2001 and November 2007, 10 patients with beta-thalassemia major at median ages of 4.4 years (range: 1.6-9.4 years) received 11 transplantations from their haploidentical donors, either HLA mismatched sibling umbilical cord bloods ($n=6$) or parents marrows ($n=4$) or sibling marrow ($n=1$). The conditioning regiment included fludarabine (100 mg/m²), busulfan (16 mg/kg), cyclophosphamide (200 mg/kg) and antithymocyte globulin. **Results** Of the 10 patients, 6 (60%) had sustained engraftment and red blood cell transfusion independence; 2 patients showed transient engraftment but rejected the graft quickly; 1 patients had no evidence of engraftment and developed aplastic anemia; 1 patient who received two transplantations had no evidence of engraftment and developed persistent aplastic anemia. All eight engrafted patients showed grade I to III acute graft-versus-host disease (GVHD), and only one developed limited skin chronic GVHD. The probability of overall and disease-free survival was 90% and 60%, respectively, with a median follow-up duration of 57.1 months (range: 2.5 to 85.1 months). **Conclusions** Haploidentical stem cell transplantation is an alternative option for children with beta-thalassemia major, particularly when a matched sibling donor is not available. [Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11 (7): 546 - 548]

Key words: Beta-thalassemia; Hematopoietic stem cell transplantation; Haploid; Child

造血干细胞移植是目前根治重型 β-地中海贫血(简称 β 地贫)的唯一方法。我们于 2001 年 11 月至 2007 年 11 月采用单倍体 (HLA 不合同胞或父母) 脐血或骨髓, 对 10 例 β 地贫患儿进行 11 例次移植 (其中 1 名患儿行 2 次移植), 现报告如下。

1 临床资料和方法

1.1 临床资料

β 地贫患儿 10 例, 男 7 例, 女 3 例。移植中位

[收稿日期] 2009 - 04 - 01; [修回日期] 2009 - 05 - 07
[作者简介] 郝文革, 男, 硕士, 副主任医师。主攻方向: 造血干细胞移植, 儿童血液病。

年龄 4.4(1.6~9.4)岁。基因型为纯合子或双重杂合子,移植前 Pesaro 分度 I 度 4 例,Ⅱ度 4 例,Ⅲ度 3 例次。采用 SSP 方法进行人类白细胞抗原(HLA)配型,供、受者 HLA 1 个位点不合 3 例,2 个位点不

合 7 例(8 例次)。供者源为单倍体脐血或骨髓(例 10 采用单倍体骨髓联合外周血造血干细胞),供受者性别不合 7 例,ABO 血型不合 3 例(表 1)。

表 1 10 例 β-地中海贫血患儿 11 次移植资料

例号	性别	年龄(岁)	Pesaro 分度	HLA 相合位点	供受者关系	干细胞来源	MNC 10 ⁷ /kg	CD34 ⁺ 10 ⁵ /kg	aGVHD	结果
1	男	3.1	Ⅱ度	4/6	同胞	脐血	12.06	2.05	Ⅱ	治愈
2	男	4.4	Ⅱ度	4/6	同胞	脐血	6.95	2.68	Ⅱ	死亡
3	女	8.2	Ⅲ度	4/6	同胞	脐血	6.12	5.15	-	再障
4	女	9.3	Ⅲ度	4/6	父女	骨髓	98.50	63.1	-	再障
5	女	6.2	Ⅱ度	5/6	母女	骨髓	88.00	72.6	Ⅱ	治愈
6	男	2.0	I 度	4/6	同胞	脐血	14.60	13.30	Ⅱ	治愈
7	男	1.9	I 度	4/6	同胞	脐血	15.60	0.33	I	治愈
8	男	9.4	Ⅱ度	5/6	父子	骨髓	24.90	32.3	Ⅲ	治愈
9	男	2.8	I 度	4/6	同胞	脐血	7.33	0.95	I	地贫
10	女	8.4	Ⅲ度	4/6	母女	骨髓	47.27	25.7	-	地贫
						外周血	69.5	24.9		
11	男	1.6	I 度	5/6	同胞	骨髓	75.75	28.8	I	治愈

注:例 3、例 4 为同一患儿,例 3 为第 1 次移植,移植后出现重型再生障碍性贫血(简称再障),例 4 为该患儿的第 2 次移植。

1.2 预处理方案

除例 4 外,10 例患儿采用方案 1:从 -45 d 开始大剂量输注红细胞悬液,维持 Hb 12~15 g/L,每日用去铁胺 50 mg/kg(-45 d~-9 d),羟基脲 30 mg/kg(-45 d~-12 d),氟达拉滨(Flu)20 mg/m²(-17 d~-13 d),马利兰(Bu)4 mg/kg(-9 d~-6 d),环磷酰胺(CTX)50 mg/kg(-5 d~-2 d),马血清抗胸腺细胞球蛋白(ATG)30 mg/kg(-4 d~-2 d)。

例 4 预处理采用方案 2:每日用 Flu 30 mg/m²(-8 d~-4 d),CTX 50 mg/kg(-3 d~-2 d),兔 ATG 3 mg/kg(-5 d~-2 d)。

1.3 造血干细胞输注

在移植当天将冻存脐血经复温后输注。共输入脐血有核细胞 9.7(6.12~15.6)×10⁷/kg,CD34⁺ 细胞 2.37(0.30~13.3)×10⁵/kg。

骨髓和外周血造血干细胞由锁骨下中心静脉输注。4 例输入骨髓单个核细胞 81.9(24.9~98.5)×10⁷/kg;1 例(例 10)联合输注者,输入骨髓中单个核细胞 47.3×10⁷/kg、外周血造血干细胞中单个核细胞 69.5×10⁷/kg。

1.4 移植物抗宿主病(GVHD)防治

采用环孢素 A(CsA)联合霉酚酸酯或赛尼哌。CsA 从 -5 d 开始静脉持续输注每日 3~5 mg/kg,维持血浓度 200~400 ng/mL;移植后患者能耐受该药口服时改为口服;霉酚酸酯从 -1 d 开始每日应用 40 mg/kg,+30 d 停用。出现急性 GVHD(aGVHD)时首先给予甲基泼尼松龙每日 1~2 mg/kg,如果症状

得不到控制或进行性加重,则联合霉酚酸酯或赛尼哌治疗。

2 结果

2.1 造血恢复情况和植入指标检测

10 例(11 例次)患儿中 6 例获稳定植入并脱离输血,中性粒细胞 >0.5×10⁹/L 的中位时间为 13(10~17)d,血小板 >20×10⁹/L 的中位时间为 29(9~50)d,血小板 >50×10⁹/L 的中位时间为 41(37~83)d,Hb>80 g/L 并脱离输红细胞中位时间 38.5(9~96)d。2 例短暂植入后排斥:其中 1 例 +25 d 地贫基因检测为供者型,+47 d 恢复地贫状态;另 1 例血常规未恢复,+75 d 因颅内出血、感染死亡;3 例次未植入并出现移植后再障(其中 1 例行第 2 次单倍体移植后仍为再障,另 1 例 1 年后回复到地贫状态)。

2.2 GVHD 发生情况

6 例稳定植入及 2 例短暂植入者均发生 aGVHD,I 度 3 例,Ⅱ度 4 例,Ⅲ度 1 例,未出现 IV 度 aGVHD。所有患者均给予甲基泼尼松龙,部分应用甲基泼尼松龙无效者,联合 MMF 或/和赛尼哌治疗后全部得到控制,仅有 1 例发生皮肤局限性慢性 GVHD(cGVHD),未用特殊治疗,痊愈。

2.3 其他移植相关合并症

4 例出现肝静脉闭塞症,经前列腺素 E1、利尿剂等治疗后全部治愈。5 例发生出血性膀胱炎,I

度Ⅰ例,Ⅱ和Ⅲ度各 2 例,给予输血小板、止血药物、雌激素和对症支持治疗后得到控制。4 例移植后检测巨细胞病毒抗原阳性,其中 2 例发生间质性肺炎,予更昔洛韦治愈。蜂窝织炎、败血症各 1 例。1 例因颅内出血、感染死亡,1 例硬膜下血肿治疗后痊愈。

2.4 随访

随访至 2008 年 12 月 31 日,9 例存活(其中无病存活 6 例),1 例死亡,生存率 90%,无病生存率 60%。6 例无病存活中位生存时间为 58.7 (13.8 ~ 85.1)月,患儿均为全供者嵌合,Hb 正常并脱离输血(表 1)。

3 讨论

异基因造血干细胞移植是目前能根治 β 地贫的唯一方法,HLA 全相合同胞供者移植是治疗该病的首选,根据地贫患儿 Pesaro 分度不同,全相合同胞骨髓移植的无病生存率已提高到 80% ~ 87%^[1]。但是,仅有 30% 左右的患者能找到 HLA 全相合同胞供者,因此选择其他供体进行移植是目前的研究方向之一。

无血缘关系 HLA 全相合者也可以作为供者来源,根据目前的文献报道,疗效不尽一致,总的来说,有较高的移植排斥率和移植相关合并症。La Nasa 等^[2]报道 68 例地贫患者行非血缘骨髓移植,9 例植入失败,14 例死于移植合并症,总体生存率和无病生存率分别为 79.3% 和 65.8%;而 40% 发生Ⅱ ~ Ⅳ度 aGVHD,18% 发生 cGVHD。

对于无 HLA 全相合亲属或非亲缘供者的 β 地贫患者,可否应用单倍体造血干细胞进行移植,目前报道较少。1982 ~ 1992 年间美国 6 个移植中心进行的 30 例地贫患儿骨髓移植中有 2 例单倍体移植,1 例无病存活,1 例死亡^[3]。意大利 Gaziev 等^[4]统计了 29 例 β 地贫骨髓移植结果,其中 23 例为 HLA 1 ~ 3 个位点不合单倍体移植。在 HLA 0,1,2 位点不合病例中,植入率分别为 50%,47%,40%;Ⅱ-Ⅳ度 GVHD 发生率分别是 14%,64%,50%;HLA 3 个位点不合病例均未植入;移植相关死亡率 34%,GVHD 和感染是主要死因。提示 HLA 部分相合亲缘供者移植成功率较低。本组 10 例患儿进行了 11 次移植,1 例死亡,9 例存活,其中 6 例脱离输血,总生存率和无病生存率较高(分别为 90% 和 60%);aGVHD 程度较轻;并且感染、出血性膀胱炎等移植并发症在发生后能得到较好控制。分析原因,可能与患者移植时年龄小、植入者移植前 Pesaro 分度主

要为Ⅰ ~ Ⅱ度、造血干细胞主要为脐带血、预处理方案中使用 ATG 和氟达拉滨等因素有关。初步证明单倍体造血干细胞移植也可治疗该病,在当前供髓源缺乏的状况下,值得进一步探索。

但是,本组病例中,移植物被排斥仍是影响移植成功的主要因素。与肿瘤性疾病相比,β 地贫患者由于缺乏最初的免疫抑制治疗,移植后有较高的排斥率^[5],而且随着 HLA 不合程度的增多,排斥发生率增高^[4]。同时,Pesaro 分度Ⅲ度的 β 地贫患者,移植排斥率和死亡率也明显高于Ⅰ ~ Ⅱ度^[6]。本研究中 1 个位点不合单倍体移植均获成功,而 2 个位点不合 8 例次移植中 5 例次移植排斥或失败。3 例Ⅲ度地贫均未能植入,并发生移植后再障,其中 1 例在第一次同胞脐血移植失败后,采用 4 个位点相合的父亲骨髓进行二次移植后仍为再障,也与上述报道相似。

我们认为与 HLA 全相合造血干细胞移植相比,虽然 HLA 部分相合亲缘供者移植有较高的排斥率、GVHD 发生率,但在没有 HLA 全相合同胞以及非亲缘供体时,对于年龄较小、Pesaro 分度Ⅰ ~ Ⅱ度的 β 地贫患者,可考虑使用 HLA1 ~ 2 个位点不合亲属的造血干细胞移植。对于 Pesaro 分度Ⅲ度的 β 地贫患者,单倍体移植须非常慎重。

[参 考 文 献]

- [1] Gaziev J, Lucarelli G. Stem cell transplantation for thalassaemia [J]. Reprod Biomed Online, 2005, 10(1):111-115.
- [2] La Nasa G, Argioli F, Giardini C, Pession A, Fagioli F, Caocci G, et al. Unrelated bone marrow transplantation for beta-thalassaemia patients: The experience of the Italian Bone Marrow Group. [J] Ann N Y Acad Sci, 2005, 1054:186-195.
- [3] Walters MC, Sullivan KM, O'Reilly RJ, Boulad F, Brockstein J, Blume K, et al. Bone marrow transplantation for thalassemia. The USA experience [J]. Am J Pediatr Hematol Oncol, 1994, 16(1):11-17.
- [4] Gaziev D, Galimberti M, Lucarelli G, Polchi P, Giardini C, Angelucci E, et al. Bone marrow transplantation from alternative donors for thalassemia: HLA-phenotypically identical relative and HLA-nonidentical sibling or parent transplants [J]. Bone Marrow Transplant, 2000, 25(8):815-821.
- [5] Angelucci E, Baronciani D. Allogeneic stem cell transplantation for thalassemia major [J]. Haematologica, 2008, 93(12):1780-1784.
- [6] Sodani P, Gaziev D, Polchi P, Erer B, Giardini C, Angelucci E, et al. New approach for bone marrow transplantation in patients with class 3 thalassemia aged younger than 17 years [J]. Blood, 2004, 104(4):1201-1203.

(本文编辑:吉耕中)