

二次半相合造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血 1 例

杨红旗¹, 汪海涛², 吴亚妹², 曹永彬², 王静², 王晓媛¹, 吴晓雄²

¹解放军总医院老年血液科, 北京 100853; ²解放军总医院第一附属医院血液科, 北京 100048

摘要: **目的** 总结 1 例二次半相合造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血的经验。**方法** 回顾解放军总医院第一附属医院 2015 年收治的重型再生障碍性贫血 1 例, 结合文献分析, 总结其治疗经验。**结果** 患者男性, 45 岁, 主因“视物模糊 1 个月”入院, 血常规、骨髓穿刺诊断急性重型再生障碍性贫血, 首次造血干细胞移植供者为 7/10 相合同胞妹妹, +10 d 白细胞植入, +26 d 发热后出现移植排斥; 首次移植 48 d 后行二次移植, 供者为 5/10 相合女儿, +12 d 白细胞、血小板植入, +39 d 出现皮肤移植抗宿主病, 甲泼尼龙治疗后好转, +52 d 出院。**结论** 首次半相合造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血失败后, 仍可选择半相合供者进行二次移植。

关键词: 半相合造血干细胞移植; 二次移植; 再生障碍性贫血; 移植排斥

中图分类号: R 556.5 **文献标志码:** B **文章编号:** 2095-5227(2016)06-0655-03 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2016.06.033

网络出版时间: 2016-03-25 10:51

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20160325.1051.004.html>

Second haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in a severe aplastic anemia patient with failed first transplantation

YANG Hongqi¹, WANG Haitao², WU Yamei², CAO Yongbin², WANG Jing², WANG Xiaoyuan¹, WU Xiaoxiong²

¹Department of Geriatric Hematology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ²Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China

Corresponding author: WU Xiaoxiong. Email: xiongwuxiao@sohu.com

Abstract: Objective To summarize the experience of treating a severe aplastic anemia (SAA) patient with second haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. **Methods** Clinical data about a severe aplastic anemia patient were analyzed and related literatures were reviewed to summarize its treating experience. **Results** A 45-year-old male who complained of blurred vision admitted to our department in 2015 with blood test and bone marrow biopsy showing acute severe aplastic anemia. We carried out a hematopoietic stem cell transplantation with his identical sibling sister (7/10 matched), and leukocytes was implanted on day +10, while he got a fever on day +26 resulting from graft rejection. The second transplantation was carried out at 48 days after the first transplantation with his daughter (5/10 matched). Leukocytes and platelets were implanted on day +12. The patient suffered from skin GVHD on day +39 which was cured after 5 days of methylprednisolone treatment, and he was discharged at 52 days after second transplantation. **Conclusion** For patient with SAA, if the first haploidentical hematopoietic stem cell transplantation has failed, second haploidentical transplantation is still a choice.

Keywords: haploidentical hematopoietic stem cell transplantation; second transplant; aplastic anemia; transplant rejection

急性重型再生障碍性贫血 (sever aplastic anemia, SAA) 是一种难治性骨髓造血功能衰竭性疾病, 其特点是血细胞计数极度低下, 发病凶险, 病死率高。目前异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 是唯一能治愈 SAA 的方法, 同胞全相合供者移植并发症少, 是重型再障患者 allo-HSCT 的首选。但

同胞全相合移植面临配型成功率低 (< 30%) 的问题, 供者来源广泛的半相合造血干细胞移植逐渐应用于 SAA 的治疗。解放军总医院第一附属医院血液科自 2007 年开始应用半相合造血干细胞移植治疗血液病, 积累了一定经验^[1-4]。现报道 1 例二次半相合造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血的治疗经验。

病例资料

患者男性, 45 岁, 主因“双眼视物模糊 1 个月”于 2015 年 1 月 5 日入解放军总医院第一附属医院。入院查体: 无恶心、呕吐, 无畏光、流泪, 无眼痛及异物感; 重度贫血貌, 面部及口唇苍白, 胸骨无压痛, 浅表淋巴结无肿大, 心、肺、腹查体无明显异常。既往痛风病史 5 年。查血常规:

收稿日期: 2016-01-08

基金项目: 中央保健基金 (13BJ247); 解放军总医院科技创新苗圃基金 (15KMM28)

Supported by the Health Care Foundation for the Central University (13BJ 247)

作者简介: 杨红旗, 女, 学士, 护师。研究方向: 老年血液病的护理。Email: 758988146@qq.com; 共同第一作者: 汪海涛, 男, 医师。Email: ws_ht@126.com

通信作者: 吴晓雄, 男, 博士, 主任医师。Email: xiongwuxiao@sohu.com

白细胞 $1.47 \times 10^9/L$, 中性粒细胞绝对值 $0.4 \times 10^9/L$, 血红蛋白 $45 g/L$, 血小板 $6 \times 10^9/L$, 网织红细胞绝对值 $0.1 \times 10^{11}/L$; 血型: A 型 Rh(+); 骨髓活检: 造血组织增生极度减少, 骨小梁间造血细胞显著减少, 约占 10%, 造血组织内散在淋巴细胞及浆细胞浸润, 造血组织容量 $< 15\%$ (图 1); 免疫分型: $CD34^+$ 细胞占有核细胞的 0.1%, 未见异常免疫表型细胞; 染色体: 46, XY[12]; 阵发性睡眠性血红蛋白尿检测: 红细胞 CD55、CD59 抗原阳性率分别为 92.8%、98.7%, 粒细胞 CD55、CD59 抗原阳性率分别为 96.4%、92.5%。诊断为急性重型再生障碍性贫血。给予环孢素 (150 mg/d)、司坦唑醇 (4 mg/d) 及输血支持治疗, 并完善 HLA 配型。患者与其妹妹 (血型 A 型) 7/10 相合, 女儿 (血型 B 型) 5/10 相合 (表 1)。经过环孢素联合司坦唑醇治疗 1 个月后血常规无改善, 仍依赖输血, 2 月 2 日行同胞妹妹骨髓联合外周造血干细胞移植, 预处理采取氟达拉滨+环磷酰胺+ATG(Genzyme Polyclonals S.A.S, France) 方案。具体用药: Flu 50 mg/d 4 d, CTX 1.8 g 4 d, ATG 200 mg 4 d。两天共回输骨髓和外周血单个核细胞 $8.04 \times 10^8/kg$, $CD34^+$ 细胞 $3.30 \times 10^6/kg$, +10 d 白细胞植入。+20 d 出现发热, 给予泰能、万古霉素抗感染治疗。+26 d 患者血常规提示三系下降, 行骨髓穿刺嵌合度检测提示供者型占 0.4%, 考虑移植排斥。3 月 22 日行二次骨髓联合外周造血干细胞移植, 供者选用半相合的女儿, 预处理方案仍采用氟达拉滨+ATG+环磷酰胺, 共回输骨髓和外周血单个核细胞 $12.32 \times 10^8/kg$, $CD34^+$ 细胞

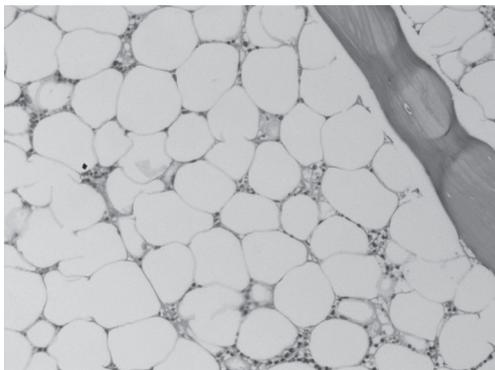


图 1 患者骨髓活检诊断再生障碍性贫血 ($\times 100$)

Fig.1 Bone marrow biopsy indicating aplastic anemia ($\times 100$)

$2.40 \times 10^6/kg$ 。+12 d 白细胞及血小板均植入, +27 d 嵌合率 99.6% 供者型, 用环孢素和骁悉控制移植抗宿主病 (graft versus host disease, GVHD), +39 d 出现中度皮肤 GVHD, 给予甲泼尼龙 80 mg/d 治疗 5 d 后好转。+52 d 患者血常规示三系正常出院。随访 9 个月, 干细胞植入良好, 嵌合体示 100% 供者型, 血常规示三系正常, 无肺部感染、慢性 GVHD 发生。

讨论

急性重型再生障碍性贫血起病急、进展快、病死率高, 是血液科危急重症之一。目前认为其发病机制是机体免疫异常导致 T 细胞活化, 引起骨髓造血细胞的免疫损伤, 从而导致造血功能衰竭^[5]。SAA 的治疗包括输血支持、免疫抑制、造血干细胞移植等。免疫抑制治疗起效慢、复发率高, 并可能继发恶性克隆性疾病。而造血干细胞移植治疗 SAA 无复发、继发性克隆性疾病少, 因此, 2009 年版英国《再生障碍性贫血诊断与治疗指南》已将同胞全合造血干细胞移植作为年龄 < 40 岁 SAA 患者的首选治疗方法^[6]。在我国, 同胞全合供者配型成功率仅有 25% ~ 30%, 一部分 SAA 患者因此失去移植机会。近些年, 供者来源广泛的半相合造血干细胞移植逐渐应用于 SAA 的治疗, 解决了同胞全合供者缺乏的问题, 成为无全相合供者 SAA 的备选方案^[1-4]。

但是, 半相合造血干细胞移植治疗 SAA 面临着移植排斥、感染、GVHD 等问题。人类白细胞抗原全相合的同胞供者移植中移植排斥的发生率为 5% ~ 15%, 无关供者移植排斥率更高, 为 17% ~ 51%^[7]。其发生率与患者年龄、HLA 配型、回输 $CD34^+$ 细胞数量、移植前输血次数、ABO 血型不合等因素有关。SAA 患者一旦发生移植排斥, 应尽早行二次移植进行挽救性治疗, 供者可选择首次移植的供者, 也可更换其他供者。本例 SAA 患者无同胞全合及无关供者, 首次移植供者为半相合 (7/10) 同胞妹妹, +26 d 移植排斥, 立即采用半相合女儿骨髓联合外周干细胞进行二次移植, 顺利植入, GVHD 表现为中度皮肤排异, 给予甲泼

表 1 患者和供者的 HLA 配型结果

Tab. 1 HLA sequence similarity of patient and donor

Donor	Sex	Age	Blood type	HLA-A		HLA-B		HLA-C		HLA-DRB1		HLA-DQB1	
Patient	Male	45	A	11 : 01	11 : 01	15 : 01	40 : 01	03 : 03	03 : 04	12 : 01	15 : 01	03 : 01	06 : 02
Sister	Female	41	A	11 : 01	02 : 03	15 : 01	15 : 11	03 : 03	03 : 03	12 : 01	15 : 01	03 : 01	06 : 02
Daughter	Female	13	B	11 : 01	24 : 02	15 : 01	51 : 02	03 : 03	15 : 02	12 : 01	12 : 02	03 : 01	03 : 01

尼龙 80 mg/d 治疗 5 d 后 GVHD 得到控制。患者年龄偏大, 无同胞全合供者, 预后不良, 经过二次移植后, 造血功能在短时间内得到重建, 移植相关并发症少, GVHD 较轻, 可能与预处理方案改良有关。针对 SAA 的免疫损伤机制, 我们加用免疫抑制药物, 加入氟达拉滨和 ATG; 而 SAA 患者骨髓造血细胞少, 我们减少清髓性药物剂量, 不用白舒非, 并减少环磷酰胺剂量, 制订了“氟达拉滨 +ATG+ 环磷酰胺”的改良预处理方案, 减少了预处理相关的并发症, 促进了造血和免疫重建。

此例患者的治疗说明首次半相合造血干细胞移植失败后, 仍可选用半相合供者进行二次移植; 目前仍没有 SAA 半相合移植的标准预处理方案, 还需要积累更多的病例来总结。

参考文献

1 徐丽昕, 吴亚妹, 刘周阳, 等. 单倍体造血干细胞联合脐带间

充质干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血 - I 型的临床观察 [J]. 解放军医学院学报, 2014, 35 (9): 926-929.

2 张莹, 王静. HLA 单倍体异基因造血干细胞移植治疗重症再生障碍性贫血的护理 [J]. 军医进修学院学报, 2012, 33 (2): 169-170.

3 徐丽昕, 刘周阳, 曹永彬, 等. 单倍体异基因造血干细胞移植治疗再障 - 阵发性睡眠性血红蛋白尿 1 例 [J]. 解放军医学院学报, 2014, 35 (1): 65-67.

4 Wu Y, Cao Y, Li X, et al. Cotransplantation of haploidentical hematopoietic and umbilical cord mesenchymal stem cells for severe aplastic anemia: successful engraftment and mild GVHD [J]. Stem Cell Res, 2014, 12 (1): 132-138.

5 刘满菊. 再生障碍性贫血免疫学发病机制的研究进展 [J]. 国际儿科学杂志, 2015, 42 (5): 503-506.

6 Marsh JC, Ball SE, Cavenagh JA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia [J]. Br J Haematol, 2009, 147 (1): 43-70.

7 Passweg JR, Pérez WS, Eapen M, et al. Bone marrow transplants from mismatched related and unrelated donors for severe aplastic anemia [J]. Bone Marrow Transplant, 2006, 37 (7): 641-649.