

无关供者造血干细胞移植治疗原发性噬血细胞综合征1例并文献复习



扫码阅读电子版

黄正华 樊鑫鑫 祖璿玲 周健 张龔莉 喻凤宽 刘燕燕 李珍 赵慧芳 王娟 路婕 宋永平

郑州大学附属肿瘤医院 河南省肿瘤医院血液科, 郑州 450003

通信作者: 宋永平, Email: songyongping001@126.com

【摘要】 目的 探讨无关供者造血干细胞移植(URD-SCT)治疗原发性噬血细胞综合征(PHL)的效果。方法 回顾性分析2017年3月河南省肿瘤医院收治的1例行URD-SCT治疗的PHL患儿临床资料,并复习相关文献。结果 患儿为4岁男性,表现为反复发热、肝脾大,基因突变检测结果示PRF1基因突变阳性,确诊PHL,给予嗜血细胞性淋巴组织增多症(HLH)-2004方案治疗,达完全缓解。行非血缘HLA10/10相合造血干细胞移植,经白消安、依托泊苷、环磷酰胺方案预处理,回输足量外周血干细胞,+14天粒系重建,+24天巨核系重建。+33天查供体细胞嵌合率为100%;基因突变检测结果示PRF1基因两种杂合错义突变消失。至2021年5月患儿生存良好。结论 URD-SCT治疗PHL有较好效果。

【关键词】 淋巴组织细胞增多症,嗜血细胞性; 造血干细胞移植; 无关供者

DOI: 10.3760/cma.j.cn115356-20210513-00118

Unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation for primary hemophagocytic syndrome: report of 1 case and review of literature

Huang Zhenghua, Fan Xinxin, Zu Yingling, Zhou Jian, Zhang Yanli, Yu Fengkuan, Liu Yanyan, Li Zhen, Zhao Huifang, Wang Juan, Lu Jie, Song Yongping

Department of Hematology, Henan Cancer Hospital, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Song Yongping, Email: songyongping001@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn115356-20210513-00118

噬血细胞综合征(HPS)又称嗜血细胞性淋巴组织细胞增多症(HLH),是一种由遗传性或获得性免疫调节异常导致的过度炎症反应综合征^[1],属于全身多系统疾病,是自然杀伤(NK)细胞和细胞毒T细胞(CTL)的功能受损伴T淋巴细胞和巨噬细胞在淋巴结、脾脏、肝脏和其他器官(如中枢神经系统)的浸润。根据诱因不同,一般分为原发性和继发性。原发性噬血细胞综合征(PHL)由于存在遗传性的基因缺陷导致严重的先天性细胞毒功能缺陷,通过化疗和(或)免疫治疗只能获得暂时缓解,难免复发^[2]。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)为治愈PHL的唯一可能手段。现总结我院1例接受无关供者造血干细胞移植(URD-SCT)治疗的PHL患儿诊治经过,并复习相关文献。

1 病例资料

患儿,4岁,独生子,2016年6月出现反复发热,体温最高达40℃,抗感染效果差。当地医院查血常规示:白细胞计数 $2.84 \times 10^9 / L$,血红蛋白72 g/L,血小板计数 $55 \times 10^9 / L$,中性粒细胞计数 $0.75 \times 10^9 / L$;铁蛋白1 220.47 ng/ml;三酰甘油3.93 mmol/L;纤维蛋白原0.97 g/L。触诊:肝脏肋缘下5 cm,

脾脏第I线6 cm,第II线8 cm,第III线-4 cm。骨髓穿刺示:噬血细胞占0.066;PRF1基因存在两种杂合错义突变:外显子3存在c.1349c>T(p.Thr450Met)(杂合)和c.673c>T(p.Arg225Trp)(杂合),明确诊断为PHL。2016年7月15日按照HLH-2004方案治疗^[3],达完全缓解(CR)。因父母基因检测结果均为携带者,中华骨髓库找到HLA10/10相合供者,于2017年3月8日开始白消安、依托泊苷、抗胸腺细胞球蛋白、环磷酰胺方案预处理。具体为:白消安每6 h 0.8 mg/kg,-7天至-4天;依托泊苷每天150 mg/m²,-7天至-5天,环磷酰胺1.8 g/m²,-3、-2天,抗胸腺细胞球蛋白每天1.5 mg/kg,-4天,25 mg-3天至-1天,3月15、16日回输外周血干细胞单个核细胞(MNC) $5.29 \times 10^8 / kg$,CD34⁺细胞 $2.15 \times 10^6 / kg$ 。给予环孢素、吗替麦考酚酯联合短程甲氨蝶呤预防移植物抗宿主病(GVHD),+14天粒系重建,+24天巨核系重建。+33天查供体细胞嵌合率100%。+5天出现肝脏GVHD,给予环孢素、吗替麦考酚酯联合短程甲氨蝶呤、甲泼尼龙抗GVHD,+210天肝功能恢复正常。+34天患儿血压升高,出现神经系统症状,CT检查显示左侧颞叶、左侧枕叶及双侧顶叶见片状低密度影,考虑可逆性后部脑白质病(RPLS),给予停环孢素更换他克莫司、降血压及降

颅压等治疗后血压恢复正常、症状消失。+51天磁共振成像(MRI)检查示原两侧顶枕叶片状影基本消失。+35天合并巨细胞病毒血症,给予免疫球蛋白、阿昔洛韦和奥司他韦抗病毒治疗,+45天巨细胞病毒转阴。+85天出现巨核系植入不良,脱离血小板输注血小板计数维持在 $10 \times 10^9 / L$ 左右,间断给予血小板输注,+256天后间断输注3次间质细胞,共 $8 \times 10^7 U$,+595天血小板计数恢复正常。+715天HPS基因检测未见突变,可溶性CD25 2 505.86 pg/ml,NK细胞活性在正常范围内(穿孔素阳性率99.18%、颗粒酶B阳性率82.30%)。期间定期复查血象稳定,至2021年5月患儿生存良好。

2 讨论

在采用积极的化疗和免疫抑制剂方案治疗前,只有5%的PHL患者在确诊1年后仍生存^[4]。有研究回顾性分析52例儿童HPS预后因素及长期预后,PHL患儿单纯经过HLH-2004方案或HLH-1994方案化疗后生存率为31%^[5]。PHL是先天性遗传缺陷导致的疾病,单用化疗往往不能解决根本问题,因此allo-HSCT被认为是目前唯一可根治性治疗PHL的有效手段^[6]。

对于具有已知基因突变的PHL患者,在供者选择上需特别谨慎,因为家庭成员可能具有相同的基因突变,但发病年龄不同。本例患儿综合临床表现和多种检测指标以及PRF1基因存在两种杂合错义突变,确诊为PHL,但父母为该基因突变携带者,且国外研究显示,采用全相合无关供者干细胞比全相合亲缘供者干细胞治疗HPS患者的5年生存率高2%^[7]。故本例患儿选择中华骨髓库HLA10/10相合供者,以提高5年生存率。HLH-2004方案提出的治疗策略是:PHL在8周的初始治疗后应尽快进行移植,达CR后为最佳时机。而应用多种治疗手段仍达不到CR时,可考虑行allo-HSCT,但风险高、成功率低。本例患儿经过HLH-2004方案化疗达CR后再行移植,为最佳时机。

对于预处理方案,国外研究显示高强度清髓预处理(MAC)方案可能与高移植相关病死率有关,但是减低剂量预处理(RIC)方案与MAC方案相比,尽管RIC方案降低了不良反应发生率,但移植后混合嵌合状态的发生率(即复发率)却较高^[8]。有研究显示含有依托泊苷的预处理方案可能降低移植后发生HLH的风险^[9]。本例患儿既往化疗时间较短,体质较好,耐受性较强,故选用白消安+环磷酰胺+抗胸腺细胞球蛋白+依托泊苷方案预处理。患儿预处理后回输足够量外周血干细胞,造血功能恢复,血象逐渐回升,骨髓穿刺检查示供体

细胞嵌合率100%,复查外周血提示基因突变及NK细胞活性均未见异常。这充分表明URD-SCT治疗PHL有较好效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 黄正华、樊鑫鑫:资料收集、论文撰写;周健:研究选题、论文修改;祖璿玲、张奠莉、喻凤宽、刘燕燕、李珍、赵慧芳、王娟、路婕:论文指导;宋永平:论文审校、经费支持

参考文献

- [1] 曾祥宗,王旖旎,王昭.成人噬血细胞性淋巴组织细胞增生症[J].内科急危重症杂志,2015,21(2):81-85. DOI: 10.11768/nkjwzzzz20150201.
- [2] Al-Lamki Z, Wali YA, Pathare A, et al. Clinical and genetic studies of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in Oman: need for early treatment[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2003, 20(8): 603-609.
- [3] Marsh RA, Allen CE, McClain KL, et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(1): 101-109. DOI: 10.1002/pbc.24188.
- [4] Grom AA. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome: the importance of timely clinical differentiation[J]. *J Pediatr*, 2017, 189: 19-21.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.07.025.
- [5] Kaya Z, Bay A, Albayrak M, et al. Prognostic factors and long-term outcome in 52 turkish children with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2015, 16(6): e165-173. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000449.
- [6] La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults[J]. *Blood*, 2019, 133(23): 2465-2477. DOI: 10.1182/blood.2018894618.
- [7] Baker KS, Filipovich AH, Gross TG, et al. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2008, 42(3): 175-180. DOI: 10.1038/bmt.2008.133.
- [8] 王旖旎,王昭.噬血细胞综合征治疗理念的热点问题和研究新进展[J].临床内科杂志,2017,34(5):293-296. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2017.05.001.
- [9] Kobayashi R, Tanaka J, Hashino S, et al. Etoposide-containing conditioning regimen reduces the occurrence of hemophagocytic lymphohistiocytosis after SCT[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(2): 254-257. DOI: 10.1038/bmt.2013.145.

(收稿日期:2021-05-13)

(本文编辑:郎华 校对:胡睿)