

Successful Unrelated Umbilical Cord Blood Stem Cell Transplantation for Wiskott-Aldrich Syndrome in 2 Cases Report

Libai Chen, Jianyun Wen, Xuedong Wu*

Departments of Pediatrics, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou Guangdong
Email: xuedongwu@163.com

Received: Jul. 7th, 2016; accepted: Jul. 22nd, 2016; published: Jul. 29th, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Purpose: To explore the clinical efficacy of unrelated umbilical cord blood stem cell transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome. **Method:** Two patients were diagnosed with Wiskott-Aldrich syndrome by gene detection and received transplantation form unrelated umbilical cord blood stem cell. Two patients received a myelieblast conditioning with Cyclophosphamide, Busulfan, Fludarabine, Thiotepa. Cyclosporine A, Mycophenolate mofetil and Methotrexate were given to prophylaxis of graft versus host disease (GVHD). The doses of infused total nucleated cell (TNC) of two patients were $7.8 \times 10^7/\text{kg}$ and $6.67 \times 10^7/\text{kg}$, respectively. The two patients' CD34+ cells numbers were $8.32 \times 10^4/\text{kg}$ and $6.67 \times 10^4/\text{kg}$, respectively. **Result:** The two patients had a successful engraftment, with 100% donor-derived cells by day 28 after transplantation. The time of absolute neutrophil count (ANC) $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$ of two patients was 15 and 30 days, respectively. The time of platelet count $> 20 \times 10^9/\text{L}$ without transfusion was 30 and 45 days, respectively. **Conclusion:** The transplantation of umbilical cord blood stem cell from unrelated donor appears to be a feasible and effective strategy for further optimizing the outcome of HSCT for Wiskott-Aldrich syndrome.

Keywords

Unrelated Umbilical Cord Blood, Stem Cell Transplantation, Wiskott-Aldrich Syndrome

*通讯作者。

非亲缘脐血造血干细胞移植成功治疗 WAS 综合征 2 例报告

陈丽白, 温建芸, 吴学东*

南方医科大学南方医院儿科, 广东 广州

Email: xuedongwu@163.com

收稿日期: 2016年7月7日; 录用日期: 2016年7月22日; 发布日期: 2016年7月29日

摘要

目的: 探讨非亲缘脐血干细胞移植术治疗 Wiskott-Aldrich 综合(Wiskott-Aldrich Syndrome, WAS)的临床疗效。**方法:** 2例通过基因检测诊断的 WAS 综合征的患儿进行了非亲缘脐血干细胞移植术。预处理方案采用环磷酰胺、白消安、氟达拉滨、塞替派。预防移植物抗宿主病采用环孢素A、骁悉、甲氨蝶呤。输注有核细胞数分别为 $7.8 \times 10^7/\text{kg}$ 、 $6.67 \times 10^7/\text{kg}$; CD34+细胞数分别为 $8.32 \times 10^4/\text{kg}$ 、 $6.67 \times 10^4/\text{kg}$ 。**结果:** 中性粒细胞绝对数 $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 的天数分别为 15、33 天, 未输注情况下, 血小板 $> 20 \times 10^9/\text{L}$ 的天数为移植后 30、45 天, 移植后 28 d 采用短串重复序列聚合酶链反应查植入证据均为供者独立植入。**结论:** 非亲缘脐血造血干细胞移植可以有效治疗 WAS 综合征。

关键词

非亲缘脐血, 造血干细胞移植, WAS 综合征

1. 引言

Wiskott-Aldrich 综合征(Wiskott-Aldrich Syndrome, WAS)又称湿疹 - 血小板减少性紫癜 - 免疫缺陷综合征, 是一种罕见的 X-连锁隐性遗传性免疫缺陷病, 基因编码位于 Xp11.22-Xp11.23。WASP 基因突变影响 WASP 表达, 导致造血细胞对外界刺激反应时的信号传导和细胞骨架重组障碍, 影响血小板数量、大小及聚集, 造成淋巴细胞迁移, 信号传导及免疫突触形成异常。WAS 综合征临床表现以血小板减少伴小血小板、湿疹、免疫缺陷三联征及易患自身免疫性疾病和恶性肿瘤为特点[1]。造血干细胞移植(HSCT)是治愈 WAS 综合征的有效方法, 造血干细胞根据来源分为骨髓、脐血和外周血干细胞, 供者来源有人类白细胞抗原(HLA)相合同胞供者、HLA 相合亲缘供者、HLA 相合非亲缘供者、HLA 不全相合亲缘供者。HLA 全相合同胞供者是 WAS 患儿移植的最佳选择, 无病生存率可达 80%以上[2], 但很多地患者以找到 HLA 相合的供者, 因此非亲缘 HSCT 已越来越多的运用于治疗缺乏同胞全相合供者的 WAS 综合征。脐血移植能够克服 HLA 不相合障碍, 进行 HLA1~3 个位点不合的同胞或无关供者移植, 移植物抗宿主病(GVHD)反应少而且轻[3]。当 WAS 患儿不能及时找到合适的 HLA 全相合非血缘骨髓供者, 也没有半相合的外周血供者时, 非亲缘脐血是造血干细胞的有效的新来源。我中心近年为 2 例 WAS 综合征患儿实施非亲缘脐血干细胞移植, 均移植成功, 现报告如下。

2. 资料和方法

2.1. 病例资料

病例 1, 患儿, 男, 16 月, 主因“反复湿疹、呼吸道感染 9 月”入院, 在香港玛丽医院经基因诊断为 WAS 综合征, 曾予以定期输注球蛋白, 与广州市脐血库无关脐血 HLA8/8 高分辨配型成功。供者血型为 O 型, 患者血型为 AB 型; HLA 配型均为: HLA-A 0201, 0207; HLA-B 4601, 4601; HLA-Cw 0102, 0102; HLA-DRB1 0405, 0901。移植日期为: 2013-03-09, 输注脐血 28 ml, 共输注有核细胞数为 $7.8 \times 10^7/\text{kg}$, CD34+细胞数分别为 $8.32 \times 10^4/\text{kg}$ 。

病例 2, 患儿, 男, 36 月, 主因“血小板减少、间断腹泻 2 年”入院, 在香港大学儿童及青少年科学经基因诊断为 WAS 综合征, 予每月输注人免疫球蛋白(1 g/kg), 腹泻发作明显改善, 血小板无变化, 与中华脐血库 HLA 无关脐血 HLA8/8 高分辨配型成功。供者及患者血型为 A 型, HLA 配型均为: HLA-A 1101, 3201; HLA-B 4403, 1502; HLA-Cw 0401, 0801; HLA-DRB1 0701, 1202。移植日期为: 2013-10-31, 输注脐血 32 ml, 共输注有核细胞数为 $6.67 \times 10^7/\text{kg}$, CD34+细胞数分别为 $6.67 \times 10^4/\text{kg}$ 。

2.2. 预处理方案

2 例患儿均采用清髓性预处理化疗: Cy 50 mg/kg·d × 2 d + Bu 3.2 mg/kg·d × 3 d + Flu 40 mg/m²·d × 5 d + TT 5 mg/kg·次 × 2 次。

2.3. GVHD 预防

2 例患儿均联合多种免疫抑制剂预防 GVHD: 1) 环孢素 A(CsA)从-10 d [1.5 mg/(kg·d)]开始至-1 d 改为[3 mg/(kg·d)]持续 20 h 滴注, 待肠道功能恢复后给予口服, 使用 CsA 期间, 每周监测 CsA 血药质量浓度, 根据其调整剂量, 使其维持在 150~250 ng/ml。2) 甲氨蝶呤(MTX) +1 d 15 mg/m², +2 d 10 mg/m², 静注。3) 霉酚酸酯(MMF)干细胞输注后 6 h 开始口服[30 mg/kg·d], 连用 30 d 停药。

2.4. 并发症的防治

肝静脉闭塞病(VOD)的预防静脉滴注肝素钠、熊去氧胆酸口服。巨细胞病毒(CMV)感染的预防预处理前给予静脉滴注更昔洛韦[10 mg/(kg·d)] × 10 d。移植全程每日监测血常规, 并给予血小板、红细胞悬液等对症处理。

3. 结果

3.1. 造血功能重建

病例 1 患而移植后+13 d 中性粒细胞绝对数 $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$, 移植后+30 d 血小板 $> 20 \times 10^9/\text{L}$ 。病例 2 患儿移植后+33 d 中性粒细胞绝对数 $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$, 移植后+45 d 血小板 $> 20 \times 10^9/\text{L}$ 。

3.2. GVHD 的发生

病例 1 患儿出现 II 度急性 GVHD 肠道 I 级, 予甲基强的松龙 1 mg/kg/d 冲击治疗后好转。病例 2 患而出现 I 度急性 GVHD, 皮肤 III 级, 伴发热, 转氨酶升高(最高时 ALT 大于 700 U/L), 均甲基强的松龙 1 mg/kg/d 冲击治疗, 联合 CSA + MMF, 体温、转氨酶渐将至正常, 皮疹消退。2 例患儿均无慢性 GVHD。

3.3. 移植后并发症

病例 1 移植后出现肺部感染, 痰培养结果为洋葱克伯霍尔德菌、鲍曼不动杆菌, 相继联合多种抗生

素(特治星、美平、多粘菌素等),并行纤支镜检查及灌洗术,肺部感染无进展。病例2移植后出现发热、咳嗽、口腔黏膜糜烂,胸部CT示肺部少许炎症,予口腔含漱及阿奇霉素、马斯平、科赛斯抗感染后,2周复查CT肺部炎症明显吸收。2例患儿均无CMV感染、VOD发生。

3.4. 植入证据

移植后+28 d、6月、12月行植入证据检测,采用短串重复序列聚合酶链反应法,均为独立供者植入。

3.5. 随访

2例患儿随访至今,随访时间分别为38个月、30个月,均为无病存活,门诊随诊血常规,血小板数均稳定。

4. 讨论

目前认为造血干细胞移植是治愈 WAS 综合征的最佳方法,同胞 HLA 全相合供者是 WAS 的最佳选择,无病生存率可达 80%以上。2001 年,Fillpovich 等[4]总结 170 例 WAS 骨髓移植结果,包括 55 例 MSD,移植后的 5 年存活率为 87% (74%~93%)。Moratto 等[5]报道 194 例接受造血干细胞移植的 WAS 患者,总生存率为 84.0%,总体中位生存时间为 76.8 月。2000 年前后 5 年生存率、8 年生存率分别为 74.9%、73.4%和 89.1%、83.3%。当病人不能及时找到合适的 HLA 全相合非血缘骨髓供者,也没有半相合的外周血供者时,脐血是造血干细胞的有效的新来源。Morio 等[6]报道 23 例 WAS 患者接受无关脐血移植,患者平均年龄 14 个月,HLA 全相合或者 1 个位点不合。移植前主要采用 BU/CY(用或不用 ATG)清髓预处理方案,环孢素预防移植物抗宿主疾病,输入的中位有核细胞数为 $6.49 \times 10^7/\text{kg}$ 。5 年生存率为 82%,1 例死于真菌感染,3 例死于移植物抗宿主病。Ochs 等[7]报道 65 例 WAS 患儿接受无关脐血移植与同期(1995 至 2005 年) 113 例接受 MUD 骨髓移植的 WAS 患儿移植结果无明显差异。

通常,年龄小于 2 岁的儿童可获得更好的疗效,5 岁以上移植并发症、器官损害、病毒感染及 GVHD 发生率增高。Mahlaoui 等[8]及欧洲移植合作组[9]造血干细胞移植的 WAS 患者进行回顾性研究发现:患者的接受移植的年龄与治疗的效果密切相关,年龄小于 2 岁的儿童可获得更好的疗效,大于 5 岁往往预后不良,无关供者移植的生存期几乎都没有超过 5 年,原因可能与年龄大的儿童胸腺功能较强有关。虽然通常认为患儿年龄在五岁以上移植后并发症、器官损害、病毒感染及移植物抗宿主疾病发生率增高。但是 Moratto [5]的研究表明,随着各项技术的成熟及新药物的使用,效果最差的无关供者移植组的 5 年存活率已达到 73.3%,所以如果患儿病情凶险,年龄不应该成为手术的限制因素。值得注意的是患儿年龄不应超过 10 岁。本次 2 病例,年龄均未超过 5 岁,其中病例 1 患儿年龄小于 2 岁,移植后均无病存活。

多数情况下,WAS 患者采用清髓性预处理,以期获得干细胞的全植入,患者临床和免疫的全缓解。骨髓清除最经典的方案为 BU/CY,非亲缘供体采用 BU/CY/ATG。非清髓性预处理原理是在移植前后进行高强度免疫抑制,控制宿主抗移植物反应和移植物抗宿主反应,但并不全面摧毁受体的造血功能。常用方案:氟达拉滨 + 马法兰/苏消安。有关报道发现 BU/CY 或 BU/CY/ATG 以外的预处理方案往往成为患者预后生存不良的相关因素。减强度预处理会增加移植后患 EB 病毒相关的淋巴细胞增殖性疾病风险,长期疗效有待进一步观察[10]。本中心 2 例患儿均采用的是 Cy + Bu + Flu + TT 清髓性化疗方案,预后均良好。

HLA 配型为高分辨全相合的脐血是安全可靠的供体来源,在目前供髓源严重缺乏的状况下,无关脐血有着广阔的运用前景,通过对 2 例病例复习,进一步证明了非亲缘脐血造血干细胞移植可以有效治疗 WAS 综合征。

参考文献 (References)

- [1] Massaad, M.J., Ramesh, N. and Geha, R.S. (2013) Wiskott-Aldrich Syndrome: A Comprehensive Review. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1285**, 26-43. <http://dx.doi.org/10.1111/nyas.12049>
- [2] Engert, A., Balduimi, C., Brand, A., *et al.* (2001) The European Hematology Association Roadmap for European Hematology Research: A Consensus Document. *Haematologica*, **101**, 115-208. <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2015.136739>
- [3] 历春, 盖晓东, 朱建强. 脐血干细胞的研究与应用[J]. 北京大学学报(自然科学版), 2006, 7(6): 509-513.
- [4] Filipovich, A.H., Stone, J.V., Tomany, S.C., *et al.* (2001) Impact of Donor Type on Outcome of Bone Marrow Transplantation for Wiskott-Aldrich Syndrome: Collaborative Study of the International Bone Marrow. *Blood*, **97**, 1598-1603. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.V97.6.1598>
- [5] Moratto, D., Giliani, S., Bonfim, C., Mazzolari, E., *et al.* (2011) Long-Term Outcome and Lineage-Specific Chimerism in 194 Patients with Wiskott-Aldrich Syndrome Treated by Hematopoietic Cell Transplantation in the Period 1980-2009: An International Collaborative Study. *Blood*, **118**, 1675-1684. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-11-319376>
- [6] Morio, T., Atsuta, Y., Tomizawa, D., *et al.* (2011) Outcome of Unrelated Umbilical Cord Blood Transplantation in 88 Patients with Primary Immunodeficiency in Japan. *British Journal of Haematology*, **154**, 363-372. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08735.x>
- [7] Ochs, H.D., Filipovich, A.H., Veys, P., *et al.* (2009) Wiskott-Aldrich Syndrome: Diagnosis, Clinical and Laboratory Manifestations, and Treatment. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **15**, 84-90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.10.007>
- [8] Mahlaoui, N., Pellier, I., Mignot, C., *et al.* (2013) Characteristics and Outcome of early-Onset, Severe Forms of Wiskott-Aldrich Syndrome. *Blood*, **121**, 1510-1516. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-08-448118>
- [9] Ozsahin, H., Cavazzana-Calvo, M., Notarangelo, L.D., *et al.* (2008) Long-Term Outcome Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Wiskott-Aldrich Syndrome: Collaborative Study of the European Society for Immunodeficiencies and European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*, **111**, 439-445. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-03-076679>
- [10] Stepensky, P., Krauss, A., Goldstein, G., *et al.* (2013) Impact of Conditioning on Outcome of Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Wiskott-Aldrich Syndrome. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, **35**, 234-238. <http://dx.doi.org/10.1097/MPH.0b013e318279cbfc>

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>