

指南解读

DOI: 10.19538/j.ek2018120603

《重型β地中海贫血的诊断和治疗指南 (2017年版)》解读



许吕宏, 方建培

【摘要】 地中海贫血是一组单基因遗传性慢性溶血性疾病, 由于珠蛋白基因突变或缺失造成血红蛋白组成成份——珠蛋白肽链合成受抑制, 从而导致肽链失衡。其中, 重型β地中海贫血严重危害患者健康, 已成为社会性的公共卫生问题。规范我国重型β地中海贫血的诊断和治疗有重要的临床意义。由中华医学会儿科学分会血液学组、《中华儿科杂志》编辑委员会2018年发表于《中华儿科杂志》的《重型β地中海贫血的诊断和治疗指南(2017年版)》(简称“《2017指南》”), 是对该杂志2010年《重型β地中海贫血的诊断和治疗指南》的更新, 现予以解读, 为临床医师更新该疾病的诊断治疗知识提供帮助。

【关键词】 地中海贫血; 诊断; 治疗; 指南; 解读

中图分类号: R72 文献标志码: C

Interpretation of guidelines for diagnosis and treatment of beta-thalassemia major (2017) XU Lyu-hong, FANG

Jian-pei. Department of Pediatrics, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author: FANG Jian-pei, E-mail: jpfang2005@163.com

Abstract Thalassemia is a chronic hemolytic inherited disease through single-gene mutation. Thalassemia is caused by a decrease in the production of globin chains. Beta-thalassemia major is detrimental to health in patients and is considered as a major public health issue. It is of significance to standardize the diagnosis and treatment of β-thalassemia major in our country. In this article, aiming to provide information and references to help clinical doctors, we try to interpret the guidelines for diagnosis and treatment of β-thalassemia major (2017).

Keywords thalassemia; diagnosis; treatment; guidelines; interpretation

1 重型β地中海贫血的诊断和治疗指南简介

地中海贫血是临床常见的遗传性溶血性贫血, 重型β地中海贫血严重威胁患者生命和生存质量, 是临床关注重点。规范性的终身输血和祛铁治疗是重型β地中海贫血的关键措施。造血干细胞移植是目前临床根治此病的惟一途径。我国2010年《重型β地中海贫血的诊断和治疗指南》(以下简称《2010指南》)发布至今已8年, 对规范我国重型β地中海贫血的诊治起到了很好的指导作用^[1]。

近年有关地中海贫血的基础及临床研究均有新进展, 临床医师要及时更新认识。随着社会经济的发展, 大部分患者都得到了较规范的输血和

祛铁治疗, 越来越多的患者接受造血干细胞移植治疗。2017年11月, 由中华医学会儿科学分会血液学组和《中华儿科杂志》编辑委员会共同起草, 参考国际地中海贫血联盟以及国外有关重型β地中海贫血的诊疗建议, 对该疾病的诊断和治疗指南进行了更新, 并在2018年《中华儿科杂志》上发表了《重型β地中海贫血的诊断和治疗指南(2017年)》(以下简称《2017指南》)^[2]。与《2010指南》相比, 《2017指南》审定的专家除儿科血液专家外, 还邀请了成人血液内科和医学遗传学专家共同参与。

2 重型β地中海贫血的诊断

《2017指南》仍然认为, 可根据临床表现、小细胞低色素性贫血、胎儿血红蛋白(Hb F)含量增高及家系调查等综合证据作出重型β地中海贫血的

作者单位: 中山大学孙逸仙纪念医院儿科, 广东 广州 510120
通讯作者: 方建培, 电子邮箱: jpfang2005@163.com

临床诊断,有条件者均应进行基因诊断。重型 β 地中海贫血的典型临床表现包括重度贫血、面色苍白、特殊面容、肝脾肿大、反复依赖输血等。然而,近年来,重型 β 地中海贫血患者经过规律的输血和祛铁治疗,临床症状已得到明显改善,体征可不典型甚至近于正常。实验室检查提示的小细胞低色素性贫血,应注意排除缺铁性贫血。血红蛋白(Hb)电泳是诊断地中海贫血的重要方法,HbF显著增高,一般达30%~90%。骨髓象呈红细胞系统增生明显活跃,以中、晚幼红细胞占多数。尽管骨髓细胞学检查并非诊断重型 β 地中海贫血的主要条件,但有助于排除白血病、单纯红细胞性再生障碍性贫血等疾病。另外有关实验室检查应注意排除近期输血影响,必要时应于输血后3个月左右复查。

基因型为纯合子或复合杂合子为确诊重型 β 地中海贫血的重要指标。目前世界范围已发现200多种 β 珠蛋白基因突变类型。根据新的命名规范,《2017指南》指出,中国人有以下6种热点突变:c.126_129delCTTT、c.315+654C>T、c.52A>T、-28A>G、c.217dupA和c.79G>A^[3]。目前国内实验室多应用反向点杂交方法进行地中海贫血的基因诊断,但该方法主要针对我国常见的珠蛋白基因突变类型进行检测。因此,临床诊断成立的重型 β 地中海贫血,且基因不是已知突变点者,应在明确家族调查资料证实父母均为轻型 β 地中海贫血的背景下,开展基因测序。

基因诊断同时又是“逆向诊断”。理论上,重型 β 地中海贫血应该均为“纯合子”或“复合杂合子”。但基因为“复合杂合子”者临床不一定是重型,对基因结果的分析应紧密结合临床;而且,应以临床为主导。导致基因与临床不符的原因如下^[4-5]:(1)Hb的 α 链和 β 链的相对平衡,如重型 β 地中海贫血者同时又患 α 地中海贫血,可以减轻贫血的严重程度。(2)11号染色体的某一单体连续出现两个突变点,同源的另一单体正常,临床上呈轻度贫血。(3)持续性胎儿Hb增高症(HPFH)。

有关鉴别诊断方面,《2010指南》提出重型 β 地中海贫血应与缺铁性贫血、红细胞6-磷酸葡萄糖脱氢酶(G-6PD)缺乏所致先天性非球形细胞性溶血性贫血、遗传性球形红细胞增多症和慢性自身免疫性贫血等相鉴别。《2017指南》还增加了与幼年型粒单核细胞白血病的鉴别,进一步拓宽了

鉴别诊断思路。

3 重型 β 地中海贫血的治疗

3.1 输血治疗 《2010指南》和《2017指南》均明确指出:对已经确诊为重型 β 地中海贫血的患者,推荐Hb<90 g/L时启动输血计划。这对国内规范重型 β 地中海贫血输血治疗有重要的临床意义和应用价值,也为国内血库和输血科对重型 β 地中海贫血的输血阈值提供了参考。此外,指南对重型 β 地中海贫血患者具体输血计划和血制品选择均有明确说明。重型 β 地中海贫血长期依赖输血治疗,需注意患者体内由于反复输血可产生群体反应性抗体,该抗体可能对输血治疗及造血干细胞移植的疗效均有影响。

3.2 铁负荷评估及祛铁治疗 地中海贫血患者铁负荷评估的手段有血清铁蛋白检测、肝穿刺活检、核磁共振成像(MRI)T2*等。《2010指南》还提及超导量子干涉设备,但该设备价格昂贵,国内尚未开展。《2017指南》重点强调MRI T2*在铁负荷评估过程有重要临床意义,该检测手段具有无创性,且能检测患者体内多脏器铁负荷情况,已在国内多个医疗单位推广应用。肝脏MRI T2*可反映肝脏铁负荷情况,并与肝脏铁浓度(LIC)检测有相关性。根据国外指南及相关文献^[6-8],《2017指南》对心脏MRI T2*具体数值的意义及复查时间均作出明确说明,为国内应用MRI T2*评估地中海贫血患者心脏及肝脏铁负荷提供参考。

祛铁治疗的开始时机主要根据输血次数及血清铁蛋白情况,《2017指南》建议在LIC>7 mg/(kg·d)时开始祛铁治疗,而LIC<7 mg/(kg·d)可暂停使用铁螯合剂。目前临床上应用的铁螯合剂主要包括去铁胺、去铁酮和地拉罗司。《2017指南》对各种铁螯合剂的具体用法、注意事项及副反应均有详细说明。《2017指南》对去铁酮的严重副反应作了修改,提出若出现粒细胞减少症应暂停使用;若出现粒细胞缺乏症,待粒细胞恢复正常后可再次使用,但需严密观察,同时注意排除感染,如再次出现粒细胞缺乏症,则从此禁用^[9]。

《2017指南》对联合应用铁螯合剂的适应证作出了明确说明:对于重度铁过载(血清铁蛋白>2500 μ g/L或LIC>15 mg/(kg·d)或造血干细胞移植前患者,如单独应用铁螯合剂而祛铁疗效不佳,可予两种铁螯合剂联合应用。还建议对重型 β 地

中海贫血合并急性心衰患者联合高剂量连续静脉滴注去铁胺和口服去铁酮治疗^[10]。

3.3 造血干细胞移植 与《2010指南》相比,《2017指南》增加了供者造血干/祖细胞数“阈值”、移植预处理方案、移植抗宿主病的预防方案和移植后嵌合状态等内容,让医生对造血干细胞移植治疗重型 β 地中海贫血有更深入的认识。移植前Pesa-ro危险度评分是地中海贫血患者移植前的重要评估,目前国际上主张I度和II度的重型 β 地中海贫血患者,只要有合适的供者应尽快行造血干细胞移植。对于III度的重型地中海贫血,由于移植排斥率高及预处理相关毒性等影响,移植前预处理方案是国内外研究的热点^[11]。《2017指南》也指出,I度患者移植治愈率高且合并症少。重型 β 地中海贫血患者年龄越小,移植效果也越好,有条件应尽早(2~6岁)接受造血干细胞移植。

经典预处理方案由白消安和环磷酰胺组成。I度和II度地中海贫血患者预处理方案多采用白消安12.8 mg/kg(静脉)和环磷酰胺200 mg/kg。但为克服III度地中海贫血患者的异常骨髓增生和高排斥率,常在此经典预处理方案基础上加入塞替派、氟达拉滨、抗胸腺细胞免疫球蛋白或二羟马利兰等^[12-13]。由于清髓预处理方案化疗强度较高,可对地中海贫血患者产生较大的细胞毒性作用并带来较高的移植相关死亡率,还可能对患者生殖能力造成影响,近年有学者提出适当减低了强度的预处理方案,其疗效有待观察^[14-15]。最近笔者所在课题组报告应用白消安、环磷酰胺、氟达拉滨和抗胸腺细胞免疫球蛋白进行预处理,分析50例非血缘相关外周血干细胞移植治疗重型 β 地中海贫血,3年总生存率和无病生存率分别为94%和92%^[16]。

干细胞来源分为骨髓移植、外周血干细胞移植和脐血移植。为解决造血干细胞数量有限的问题,目前还有联合脐血、外周血及骨髓等进行混合移植的研究。单倍体供者移植是近年造血干细胞移植的重要进展,丰富了移植供者来源。移植后监测供者植入百分比对预测移植排斥/移植失败有重要的临床意义。《2017指南》对移植后嵌合状态的不同水平均有明确说明。治疗上,对嵌合程度2患者,建议减停免疫抑制药物。对嵌合程度3患者,可应用供者淋巴细胞输注;如治疗后无反应,还可予氟达拉滨预处理后输注供者外周血造血干细胞^[17-18]。

3.4 脾切除 脾切除术为治疗重型 β 地中海贫血患者的姑息手段,《2017指南》对重型 β 地中海贫血患者脾切除具体指征有明确说明。脾切除面临着发生暴发性感染等致命并发症的风险,故应严格掌握脾切除的适应证。全脾切除外科手术有开腹和腹腔镜两种方法,近年还有应用达芬奇机器人进行脾切除。腹腔镜手术具有修复时间短及无手术瘢痕等优点,但耗时较长,且对巨脾患者不适用。一些治疗中心应用部分脾切除术,在减少脾功能亢进的同时保存了脾脏的部分免疫功能,这种方法的长期疗效有待评价,尤其是在脾脏的再生和为保存免疫功能脾髓所需容量两个方面。

根据国外相关指南^[19-20],《2017指南》增加了有关脾切除前后疫苗接种的具体建议:建议术前2周完成免疫接种,包括肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、脑膜炎奈瑟菌等疫苗,术后每年接种流感病毒疫苗。《2017指南》还增加了血栓形成是脾切除术后常见并发症,建议定期监测凝血功能及血常规,处于高凝状态或血小板明显增高的患者可予抗凝剂治疗。

4 重型 β 地中海贫血的预防

积极开展优生优育工作,以减少和控制地中海贫血基因的遗传,这是降低重型 β 地中海贫血发病率的最佳措施。婚前进行地中海贫血筛查,避免轻型地中海贫血患者联婚,或孕早期追踪产前筛查等,可明显降低重型、中间型地中海贫血患儿的出生率。《2017指南》指出,目前主张推广产前诊断技术,若父母双方为 β 地中海贫血基因携带者,于妊娠的不同时期,可分别采集胎儿绒毛、羊水细胞或脐血,获得基因组脱氧核糖核酸(DNA)对高危胎儿进行产前诊断,若诊断明确为重型 β 地中海贫血则建议中止妊娠。近年还有应用试管婴儿技术,取样于早期胚胎细胞,用聚合酶链反应(PCR)技术对可疑地中海贫血胚胎细胞进行胚胎植入前遗传学诊断,在妊娠前即可选择健康(非地中海贫血胚胎)的胎儿^[21]。伴随分子生物学技术的发展,数字PCR、高分辨率溶解曲线分析、探针等技术开始用于地中海贫血人群筛查及产前诊断,极大地提高了精确度及诊断速度,同时降低了样本采集量的需求。通过产前诊断和优生指导,能有效降低重型 β 地中海贫血的出生率,将从根本上减轻家庭与社会的压力和负担。

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会血液学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 重型 β 地中海贫血的诊断和治疗指南[J]. 中华儿科杂志, 2010,48(3):186-189.
- [2] 中华医学会儿科学分会血液学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 重型 β 地中海贫血的诊断和治疗指南(2017年)[J]. 中华儿科杂志, 2018,56(10):724-729.
- [3] Zhang J, Zhu BS, He J, et al. The spectrum of α - and β -thalassaemia mutations in Yunnan Province of southwestern China[J]. Hemoglobin, 2012, 36(5):464-473.
- [4] 李欣瑜, 刘满姣, 许吕宏, 等. β 地中海贫血三例临床分析[J]. 中华儿科杂志, 2018,56(4):294-297.
- [5] 方建培, 许吕宏. 规范儿童重型 β 地中海贫血的诊治[J]. 中华儿科杂志, 2010,48(3):166-169.
- [6] Yardumian A, Telfer P, Darbyshire P. Standards for the clinical care of children and adults with thalassaemia in the UK[M]. ed 2. London, United Kingdom Thalassaemia Society, 2008.
- [7] Vichinsky E, Levine L, Bhatia S, et al. Standards of care guidelines for thalassemia[C]. Oakland, Children's Hospital and Research Center Oakland, 2009.
- [8] Ho PJ, Tay L, Lindeman R, et al. Australian guidelines for the assessment of iron overload and iron chelation in transfusion-dependent thalassaemia major, sickle cell disease and other congenital anaemias[J]. Intern Med J, 2011,41(7):516-524.
- [9] Cappellini MD, Cohen A, Porter J, et al. Guidelines for the management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT)[Internet]. 3rd ed. Nicosia(CY):Thalassaemia International Federation, 2014.
- [10] Pennell DJ, Udelson JE, Arai AE, et al. Cardiovascular function and treatment in β -thalassemia major: a consensus statement from the American Heart Association [J]. Circulation, 2013,128(3):281-308.
- [11] Issaragrisil S, Kunacheewa C. Matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia [J]. Curr Opin Hematol, 2016,23(6):508-514.
- [12] Li XY, Sun X, Chen J, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for children with β -thalassemia major: multicenter experience in China[J]. World J Pediatr, 2018, 14(1):92-99.
- [13] Huang K, Zhou DH, Li Y, et al. Modified conditioning regimen improves outcomes of unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation for β -thalassaemia major patients[J]. Pediatr Blood Cancer, 2018,65(7):27026.
- [14] Anurathapan U, Pakakasama S, Mekjaruskul P, et al. Outcomes of thalassemia patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation by using a standard myeloablative versus a novel reduced-toxicity conditioning regimen according to a new risk stratification[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(12):2066-2071.
- [15] King AA, Kamani N, Bunin N, et al. Successful matched sibling donor marrow transplantation following reduced intensity conditioning in children with hemoglobinopathies[J]. Am J Hematol, 2015,90(12):1093-1098.
- [16] Huang K, Zhou DH, Li Y, et al. Modified conditioning regimen improves outcomes of unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation for β -thalassaemia major patients[J]. Pediatr Blood Cancer, 2018,65(7):e27026.
- [17] 许吕宏, 方建培. 造血干细胞移植治疗重型 β -地中海贫血的研究进展[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2017,22(5):231-233.
- [18] Strocchio L, Locatelli F. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2018, 32(2):317-328.
- [19] Musallam KM, Angastiniotis M, Eleftheriou A, et al. Cross-talk between available guidelines for the management of patients with beta-thalassemia major[J]. Acta Haematol, 2013, 130(1):64-73.
- [20] Cappellini MD, Grespi E, Cassinerio E, et al. Coagulation and splenectomy: an overview[J]. Ann N Y Acad Sci, 2005, 1054:317-324.
- [21] Khosravi S, Salehi M, Ramezanzadeh M, et al. Novel multiplex fluorescent PCR-based method for HLA typing and preimplantational genetic diagnosis of β -thalassemia[J]. Arch Med Res, 2016,47(4):293-298.

(2018-09-11 收稿)

读者·作者·编者

更正

《中国实用儿科杂志》2018 年 9 月第 33 卷第 9 期第 704 页右栏第 6 行“在 7 种荚膜型中, b 型株致病力最强”改为“在 6 种荚膜型中, b 型(Hib)株致病力最强”。

特此更正。

《中国实用儿科杂志》编辑部