

· 标准 · 方案 · 指南 ·

儿童获得性再生障碍性贫血诊疗建议

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

再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)是一组以骨髓有核细胞增生减低和外周全血细胞减少为特征的骨髓衰竭性疾病^[1-3]。根据国际上骨髓衰竭综合征领域的研究进展^[4],结合我国儿童 AA 临床诊治实际情况^[5-6],中华医学会儿科学分会血液学组和《中华儿科杂志》编辑委员会组织有关专家制定本版建议,以规范我国儿童获得性 AA 的诊疗行为,提高诊治水平。

AA 分为先天性和获得性两大类。先天性 AA 主要包括 Fanconi 贫血、先天性角化不良、Shwachman-Diamond 综合征、Diamond-Blackfan 贫血和先天性无巨核细胞性血小板减少症等。如因明确病因(如药物、放射损伤、病毒感染等)所致获得性 AA 称为继发性获得性 AA;无明确致病因素的获得性 AA 称为特发性获得性 AA。本建议主要适用于特发性获得性 AA。

一、诊断和分型标准

(一)诊断标准

1. 临床表现:主要表现为贫血、出血、感染等血细胞减少的相应临床表现。一般无肝、脾、淋巴结肿大。

2. 实验室检查:(1)血常规检查:红细胞、粒细胞和血小板减少,校正后的网织红细胞 $<1\%$ 。至少符合以下 3 项中的 2 项:①血红蛋白 $<100\text{ g/L}$;②血小板 $<100\times 10^9/\text{L}$;③中性粒细胞绝对值 $<1.5\times 10^9/\text{L}$ (如为两系减少则必须包含血小板减少)^[2,7]。(2)骨髓穿刺检查:骨髓有核细胞增生程度活跃或减低,骨髓小粒造血细胞减少,非造血细胞(淋巴细胞、网状细胞、浆细胞、肥大细胞等)比例增高;巨核细胞明显减少或缺如,红系、粒系可明显减少。由于儿童不同部位造血程度存在较大差异,骨髓穿刺部位推荐首选髂骨或胫骨(年龄小于 1 岁者)^[1,8-12]。(3)骨髓活检:骨髓有核细胞增生减低,巨核细胞减少或缺如,造血组织减少,脂肪和(或)非造血细胞增多,无纤维组织增生,网状纤维染色阴性,无异常细胞浸润。如骨髓活检困难可行骨髓凝块病理检查^[13-15]。

3. 除外可致全血细胞减少的其他疾病。

(二)分型诊断标准

符合上述 AA 诊断标准者,根据骨髓病理及外周血细胞计数分型^[4,11-13]。

1. 重型 AA(severe aplastic anemia, SAA):(1)骨髓有核

细胞增生程度 $25\%\sim 50\%$,残余造血细胞少于 30% 或有核细胞增生程度低于 25% 。(2)外周血象至少符合以下 3 项中的 2 项:①中性粒细胞绝对值 $<0.5\times 10^9/\text{L}$;②血小板计数 $<20\times 10^9/\text{L}$;③网织红细胞绝对值 $<20\times 10^9/\text{L}$,或校正后的网织红细胞 $<1\%$ 。

2. 极重型 AA(very severe aplastic anemia, vSAA):除满足 SAA 条件外,中性粒细胞绝对值 $<0.2\times 10^9/\text{L}$ 。

3. 非重型 AA(non-severe aplastic anemia, NSAA):未达到 SAA 和 vSAA 诊断标准。

二、鉴别诊断

获得性 AA 应与导致全血细胞减少的其他疾病相鉴别,如先天性骨髓衰竭性疾病、肿瘤性疾病(低增生性白血病、淋巴瘤、恶性肿瘤骨髓转移等)、骨髓增生异常综合征、原发性骨髓纤维化、溶血性疾病(遗传性溶血性贫血、自身免疫性溶血性贫血、阵发性睡眠性血红蛋白尿症等)及其他疾病(肝病、营养不良、病毒感染、结缔组织病等)^[16-19]。

对拟诊 AA 的患儿,推荐进行下述实验室和辅助检查项目,以排除继发性 AA:(1)血液常规和涂片检查(包括网织红细胞计数);(2)骨髓穿刺涂片和骨髓活检,有条件可行免疫病理学检查;(3)骨髓细胞遗传学检查:①外周血淋巴细胞染色体断裂(丝裂霉素 C 诱导)分析;②染色体检查,荧光原位杂交检查异常染色体(特别是 5 号、7 号染色体);(4)基因检查:根据条件可进行先天性骨髓衰竭性疾病相关的基因检查;(5)酸溶血试验和 PNH 克隆检测;(6)尿含铁血黄素试验;(7)抗碱血红蛋白含量测定;(8)淋巴细胞亚群检测;(9)肝肾功能检查;(10)病毒学检查:肝炎病毒、EB 病毒、巨细胞病毒、人类免疫缺陷病毒、人微小病毒 B19 等;(11)自身免疫性疾病相关抗体检测;(12)胸部、骨骼 X 线检查;(13)心脏/腹部 B 超检查。

诊断流程图见图 1。

三、治疗

(一)对症支持治疗

1. 一般措施:避免剧烈活动,防止外伤及出血,尽量避免接触对骨髓有损伤作用的药物;注意饮食和口腔卫生,定期应用消毒剂(如西吡氯漱口水、盐水等)清洁口腔。

2. 感染防治:出现发热时,应按“中性粒细胞减少伴发热”的治疗处理^[20]。

3. 成分输血:根据卫生部 2000 年 6 月颁布的《临床输血技术规范》内科输血指南,红细胞输注指征为血红蛋白 $<60\text{ g/L}$,但需氧量增加(如感染、发热、疼痛等)时可放宽红细胞输注指征。预防性血小板输注指征为血小板 $<10\times$

DOI:10.3760/ema.j.issn.0578-1310.2014.02.006

基金项目:2010-2012 卫生部部属(管)医院学科重点项目

通信作者:竺晓凡,300020,天津,中国医学科学院血液病医院(血液学研究所)儿童血液病诊疗中心(E-mail:xfzhu1981@126.com)

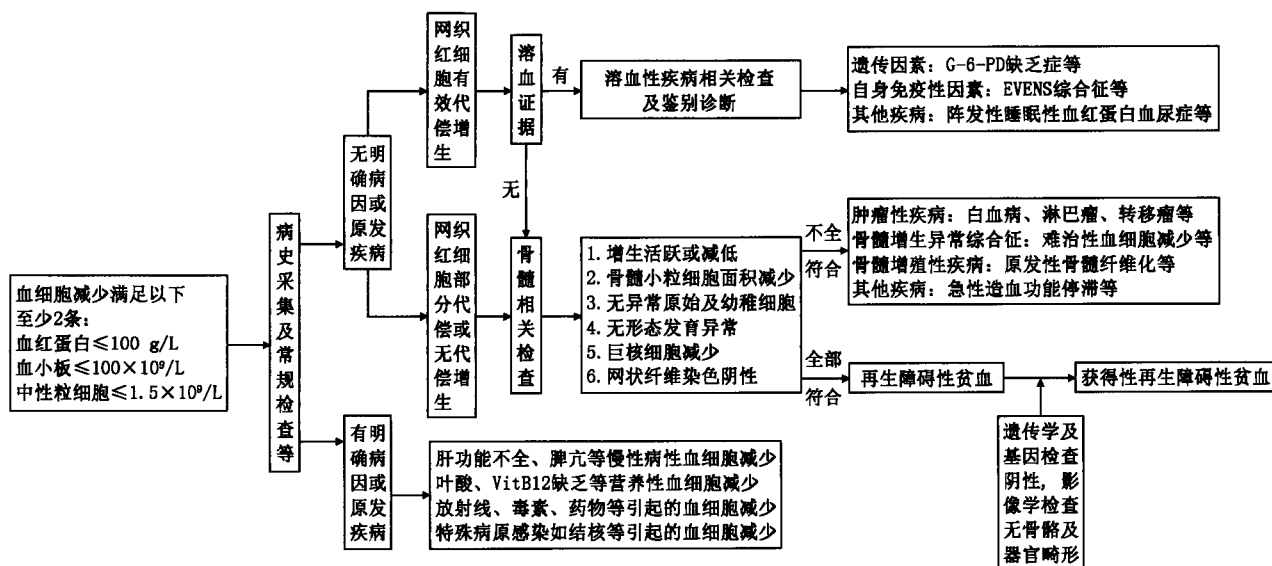


图1 儿童获得性再生障碍性贫血诊断流程图

$10^9/L$,存在血小板消耗危险因素者可放宽输注阈值。对严重出血者应积极给予成分血输注,使血红蛋白和血小板达到相对安全的水平。血小板输注无效者推荐 HLA 配型相合血小板输注。强调成分血输注,有条件时建议对血液制品进行过滤和(或)照射。

4. 造血生长因子的应用:对于粒细胞缺乏伴严重感染者可应用粒细胞集落刺激因子。

5. 铁过载的治疗:对于反复输血所致铁过载,当血清铁蛋白 $>1000 \mu g/L$ 时可考虑祛铁治疗^[21-22]。

6. 疫苗接种:推荐免疫抑制治疗(immunosuppressive therapy, IST)期间及停药半年内避免接种一切疫苗。停用 IST 半年后,如免疫功能大部分恢复或基本恢复可接种必要的灭活或减毒疫苗^[23]。

(二)造血干细胞移植治疗

造血干细胞移植是治疗 AA 的有效方法,具有起效快、疗效彻底、远期复发和克隆性疾病转化风险小等特点^[24]。移植时机与疾病严重程度、供体来源、HLA 相合度密切相关,应严格掌握指征。

1. 适应证:SAA、vSAA 或 IST 治疗无效的输血依赖性 NSAA。

2. 移植时机及供者的选择:SAA、vSAA 患儿如有同胞相合供者,应尽快进行造血干细胞移植治疗^[4];预计在短期(1~2个月)内能找到 9~10/10 位点相合的非血缘相关供者并完成供者体检的 SAA、vSAA 患儿,可在接受不包括 ATG 的 IST 治疗后直接进行造血干细胞移植^[23-26];其余患儿则在接受了包括 ATG 在内的 IST 治疗 3~6 个月无效后再接受造血干细胞移植治疗^[4, 27-28],应尽可能选择相合度高的非血缘或亲缘相关的供者^[25, 29-30]进行移植。

3. 造血干细胞的来源:骨髓是最理想的造血干细胞来源,外周血干细胞次之,脐血移植治疗 AA 的失败率较高,应慎重选择^[31-33]。

4. 注意事项:(1)SAA 和 vSAA 患儿一经确诊应尽早进行 HLA 配型^[4]。(2)输血依赖性 NSAA 的移植策略同 SAA^[4]。(3)持续的粒细胞缺乏常使 SAA,尤其是 vSAA 患儿面临难以控制的感染,且活动性感染并非移植的绝对禁忌证。而移植后粒细胞重建较快,通过移植重建的中性粒细胞来控制感染,可能是这些患儿生存的唯一希望^[4]。然而,由于这类移植的风险性高,因此,建议在具有相当移植经验的医院对患儿的疾病状态进行严格的评估,并在取得家长积极配合的前提下进行。(4)移植前需避免输注亲缘血液,尽量输注去除白细胞的血液制品以减少移植失败的几率^[4]。

(三)IST

IST 是无合适供者获得性 AA 的有效治疗方法。目前常用方案包括抗胸腺/淋巴细胞球蛋白(antithymocyte/lymphocyte globulin, ATG/ALG)和环孢菌素 A(Cyclosporine, CsA)。

1. ATG/ALG:(1)适应证:①无 HLA 相合同胞供者的 SAA 和 vSAA;②血象指标中有一项达 SAA 标准的 NSAA 和输血依赖的 NSAA,且无 HLA 相合同胞供者^[34];③第一次 ATG/ALG 治疗后 3~6 个月无效,且无合适供者行造血干细胞移植的患儿。ATG/ALG 治疗应在无感染或感染控制后、血红蛋白 $80 g/L$ 以上和血小板 $20 \times 10^9/L$ 以上时进行。(2)药物剂型与剂量:临床上 ATG 的应用相对比 ALG 更多,但疗效因动物来源和品牌的不同而存在差异。药物剂量参照相应产品说明书。(3)不良反应和注意事项:①ATG/ALG 急性不良反应包括过敏反应、发热、僵直、皮疹、高血压或低血压及液体潴留等,应给予泼尼松 $1 \sim 2 mg/(kg \cdot d)$ 或相应剂量其他糖皮质激素进行预防。②血清病:包括关节痛、肌痛、皮疹、轻度蛋白尿和血小板减少等,一般发生在 ATG/ALG 治疗后 1 周左右,糖皮质激素应足量应用至治疗后 15 d,随后减量,一般 2 周减完(总疗程 4 周)。若血清病严重,糖皮质激素剂量根据患儿情况进行调整。

2. CsA: (1) 适应证: ① ATG/ALG 治疗的 SAA/vSAA 患儿; ② NSAA 患儿。 (2) 使用方法: 一旦确诊, 应尽早治疗^[7,35-36]。口服起始剂量为 5 mg/(kg·d)。服药 2 周后监测 CsA 血药浓度, 建议全血谷浓度维持在 100~200 μg/L, 在保持谷浓度的前提下尽量将峰浓度维持在 300~400 μg/L^[37]。疗效达平台期后 12 个月方可减量。应按原剂量的 10%~20% 递减, 每 3 个月减量 1 次。减量期间密切观察血象, 如有波动需慎重减量。一般 CsA 总疗程应在 2~3 年, 减量过快可能增加复发风险。 (3) 不良反应与处理: 主要不良反应为消化道症状、齿龈增生、色素沉着、肌肉震颤、肝肾功能损害, 极少数患儿可发生头痛和血压增高, 但大多症状轻微或对症处理后减轻, 必要时可调换 CsA 剂型或选择其他免疫抑制剂。服药期间应定期监测血药浓度、肝功能和血压等。

3. 其他 IST: (1) 大剂量环磷酰胺 (HD-CTX)^[38-40]; (2) 普乐可复 (FK506)^[40]; (3) 抗 CD52 单抗: 对于难治、复发的 SAA 患儿可能有效, 应用经验多来源于成人 SAA, 且仍为探讨性治疗手段^[41]。

(四) 其他药物治疗

雄激素有促造血作用, 主要副作用为男性化。如能被患儿和家长接受则推荐全程应用。用药期间应定期复查肝肾功能。

治疗流程见图 2。

四、疗效标准

1. 完全缓解 (CR): 中性粒细胞绝对值 $>1.5 \times 10^9/L$, 血

红蛋白 $>110 g/L$, 血小板 $>100 \times 10^9/L$, 脱离红细胞及血小板输注, 并维持 3 个月以上。

2. 部分缓解 (PR): 中性粒细胞绝对值 $>0.5 \times 10^9/L$, 血红蛋白 $>80 g/L$, 血小板 $>20 \times 10^9/L$, 脱离红细胞及血小板输注, 并维持 3 个月以上。

3. 未缓解 (NR): 未达到 PR 或 CR 标准^[42]。

五、随访

建议随访观察点为: IST 开始后 3、6、9 个月, 1、1.5、2、3、4、5、10 年。治疗后 6 个月内血常规至少每 1~2 周检查 1 次, 治疗 6 个月后血常规至少每月检查 1 次, 肝肾功能至少每月检查 1 次。血红蛋白 $>120 g/L$ 后转入维持治疗。建议患儿每年进行 PNH 克隆筛查。

(陈静 竺晓凡 执笔)

参与本建议审定人员 (按姓氏笔画为序) 于洁 马廉 王天有 方建培 卢新天 刘文君 李文益 汤永民 孙立荣 李志光 乔丽津 李健 汤静燕 宋华 何志旭 郝良纯 何海龙 吴敏媛 罗建明 金润铭 陈静 郑胡镛 胡群 栾佐 贾苍松 高怡瑾 高举 唐锁勤 盛光耀 曹励之 谢晓恬 蒋慧 鞠秀丽

参 考 文 献

- [1] Biswajit H, Pratim PP, Kumar ST, et al. Aplastic anemia: a common hematological abnormality among peripheral pancytopenia [J]. N Am J Med Sci, 2012, 4: 384-388.
- [2] Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia [J]. Blood, 2006, 108: 2509-2519.
- [3] Găman A, Găman G, Bold A. Acquired aplastic anemia: correlation between etiology, pathophysiology, bone marrow histology and prognosis factors [J]. Rom J Morphol Embryol, 2009, 50: 669-674.
- [4] Marsh JCW, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia [J]. Br J Haematol, 2009, 147: 43-70.
- [5] 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. 小儿再生障碍性贫血的诊疗建议 [J]. 中华儿科杂志, 2001, 39: 422-423.
- [6] 中国小儿血液与肿瘤杂志编辑委员会. 小儿再生障碍性贫血诊疗建议 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2007, 12: 236-240.
- [7] Nishio N, Yagasaki H, Takahashi Y, et al. Natural history of transfusion-independent non-severe aplastic anemia in children [J]. Int J Hematol, 2009, 89: 409-413.
- [8] 宋鲁燕, 竺晓凡, 刘恩, 等. 儿童再生障碍性贫血的分型研究 [J]. 中国小儿血液, 2000, 15: 414-416.
- [9] 王书春, 竺晓凡. 儿童再生障碍性贫血的诊断及鉴别诊断 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2009, 2: 55-57.
- [10] Camitta BM, Storb R, Thomas ED. Aplastic anemia (first of two parts):

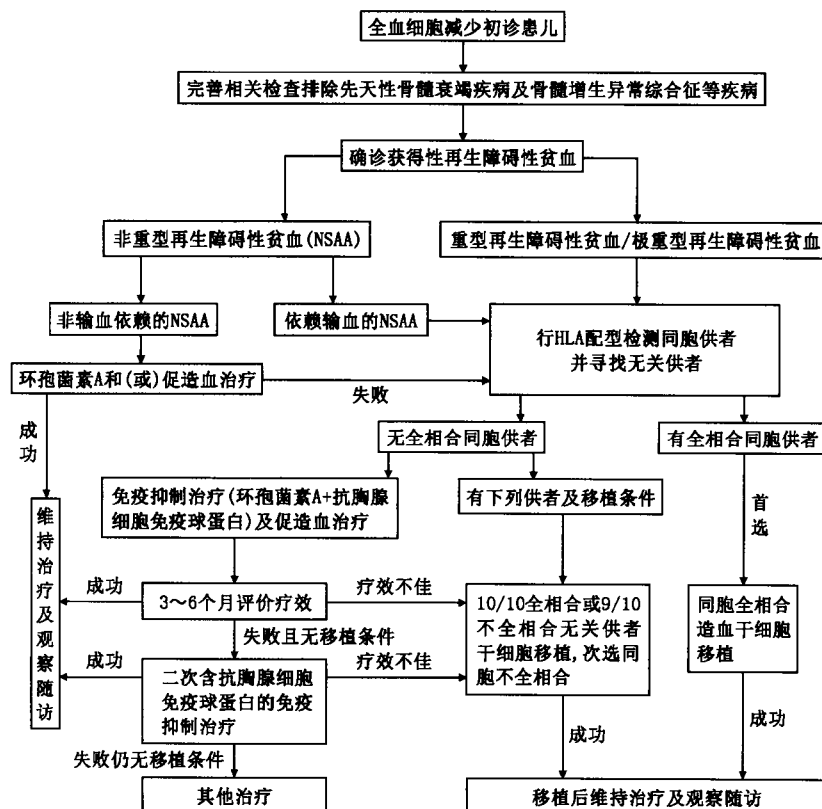


图 2 儿童获得性再生障碍性贫血治疗流程图

- pathogenesis, diagnosis, treatment, and prognosis[J]. *N Engl J Med*, 1982, 306: 645-652.
- [11] Camitta BM, Storb R, Thomas ED. Aplastic anemia (second of two parts): pathogenesis, diagnosis, treatment, and prognosis[J]. *N Engl J Med*, 1982, 306: 712-718.
 - [12] Incidence of aplastic anemia; the relevance of diagnostic criteria. By the International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study[J]. *Blood*, 1987, 70: 1718-1721.
 - [13] 陈辉树. 血液病骨髓活检病理诊断[J]. *诊断病理学杂志*, 2007, 14: 321-324.
 - [14] 邓家栋, 杨崇礼, 杨天楹. 血液病实验诊断[M]. 天津: 天津科技出版社, 1985: 72.
 - [15] Fong TP, Okafor LA, Schmitz TH, et al. An evaluation of cellularity in various types of bone marrow specimens[J]. *Am J Clin Pathol*, 1979, 72: 812-816.
 - [16] Auerbach AD. Fanconi anemia and its diagnosis[J]. *Mutation Research*, 2009, 668(1-2): 4-10.
 - [17] Touzot F, Le Guen T, de Villartay JP, et al. Dyskeratosis congenita; short telomeres are not the rule[J]. *Med Sci (Paris)*, 2012, 28(6-7): 618-624.
 - [18] Kathuria R, Poddar U, Yachha SK. Shwachman-Diamond Syndrome; are we missing many[J]? *Indian Pediatr*, 2012, 49: 748-749.
 - [19] Geddis AE. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 57: 199-203.
 - [20] De Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, et al. Management of febrile neutropenia; ESMO Clinical Practice Guidelines[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21 (Suppl 5): v252-v256.
 - [21] Porter JB. Practical management of iron overload[J]. *Br J Haematol*, 2001, 115: 239-252.
 - [22] Kwiatkowski JL. Real-world use of iron chelators[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2011: 451-458.
 - [23] Samarasinghe S, Webb DK. How I manage aplastic anaemia in children[J]. *Br J Haematol*, 2012, 157: 26-40.
 - [24] Meyers G, Maziarz RT. Is it time for a change? The case for early application of unrelated allo-SCT for severe aplastic anemia[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45: 1479-1488.
 - [25] Samarasinghe S, Steward C, Hiwarkar P, et al. Excellent outcome of matched unrelated donor transplantation in paediatric aplastic anaemia following failure with immunosuppressive therapy; a United Kingdom multicentre retrospective experience[J]. *Br J Haematol*, 2012, 157: 339-346.
 - [26] Armand P, Antin JH. Allogeneic stem cell transplantation for aplastic anemia[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2007, 13: 505-516.
 - [27] Bacigalupo A, Socie G, Lanino E, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, antithymocyte globulin, with or without low dose total body irradiation, for alternative donor transplants, in acquired severe aplastic anemia; a retrospective study from the EBMT-SAA working party[J]. *Haematologica*, 2010, 95: 976-982.
 - [28] Bacigalupo A, Locatelli F, Lanino E, et al. Fludarabine, cyclophosphamide and anti-thymocyte globulin for alternative donor transplants in acquired severe aplastic anemia; a report from the EBMT-SAA Working Party[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2005, 36: 947-950.
 - [29] Yagasaki H, Takahashi Y, Kudo K, et al. Feasibility and results of bone marrow transplantation from an HLA-mismatched unrelated donor for children and young adults with acquired severe aplastic anemia[J]. *Int J Hematol*, 2007, 85: 437-442.
 - [30] Xu LP, Liu KY, Liu DH, et al. A novel protocol for haploidentical hematopoietic SCT without in vitro T-cell depletion in the treatment of severe acquired aplastic anemia[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47: 1507-1512.
 - [31] Eapen M, Le Rademacher J, Antin JH, et al. Effect of stem cell source on outcomes after unrelated donor transplantation in severe aplastic anemia[J]. *Blood*, 2011, 118: 2618-2621.
 - [32] Chu R, Brazauskas R, Kan F, et al. Comparison of outcomes after transplantation of G-CSF-stimulated bone marrow grafts versus bone marrow or peripheral blood grafts from HLA-matched sibling donors for patients with severe aplastic anemia[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17: 1018-1024.
 - [33] Liu HL, Sun ZM, Geng LQ, et al. Unrelated cord blood transplantation for newly diagnosed patients with severe acquired aplastic anemia using a reduced-intensity conditioning; high graft rejection, but good survival[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47: 1186-1190.
 - [34] Kurre P, Johnson FL, Deeg HJ, et al. Diagnosis and treatment of children with aplastic anemia[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2005, 45: 770-780.
 - [35] Howard SC, Naidu PE, Hu XJ, et al. Natural history of moderate aplastic anemia in children[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2004, 43: 545-551.
 - [36] Wang S, Chen Y, Zou Y, et al. The progression risk factors of children with transfusion-independent non-severe aplastic anemia[J]. *Int J Hematol*, 2013, 97: 210-215.
 - [37] 竺晓凡, 王建祥, 韩明哲, 等. 小儿血液学[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2003: 130-131.
 - [38] Brodsky RA, Sensenbrenner LL, Jones RJ. Complete remission in severe aplastic anemia after high-dose cyclophosphamide without bone marrow transplantation[J]. *Blood*, 1996, 87: 491-494.
 - [39] Tisdale JF, Dunn DE, Geller N, et al. High-dose cyclophosphamide in severe aplastic anaemia: A randomised trial[J]. *Lancet*, 2000, 356: 1554-1559.
 - [40] Alsultan A, Goldenberg NA, Kaiser N, et al. Tacrolimus as an alternative to cyclosporine in the maintenance phase of immunosuppressive therapy for severe aplastic anemia in children[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 52: 626-630.
 - [41] Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. Activity of alemtuzumab monotherapy in treatment-naive, relapsed, and refractory severe acquired aplastic anemia[J]. *Blood*, 2012, 119: 345-354.
 - [42] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 再生障碍性贫血诊断治疗专家共识[J]. *中华血液学杂志*, 2010, 11: 790-792.

(收稿日期:2013-06-21)

(本文编辑:付晓霞)