

临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.000651

湿疹-血小板减少伴免疫缺陷综合征 行造血干细胞移植的治疗及护理

黎小芹, 陈学兰

(重庆医科大学附属儿童医院肾脏免疫科, 重庆 400014)

【摘要】目的:总结 29 例湿疹-血小板减少伴免疫缺陷综合征(Wiskott-Aldrich syndrome, WAS)行造血干细胞移植的治疗和护理。**方法:**对我院 2007 年 6 月至 2014 年 12 月 29 例 WAS 患儿行造血干细胞移植的治疗和护理进行总结。包括保护性隔离、加强基础护理;移植抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)的治疗及护理;预防和控制感染;出血的治疗、观察与护理;饮食指导;心理护理;健康教育等。**结果:**29 例 WAS 患儿行造血干细胞移植,经过规范的治疗和精心的护理,获得了免疫重建,随访 2 月~7 年,现健康存活 22 例。**结论:**对 GVHD 的治疗和护理,积极预防及控制感染是造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)治疗 WAS 成功的关键。

【关键词】湿疹-血小板减少伴免疫缺陷综合征;造血干细胞移植;移植抗宿主病;治疗及护理

【中图分类号】R725.9

【文献标志码】A

【收稿日期】2014-12-24

Treatment and nursing for hematopoietic stem cell transplantation with Wiskott-Aldrich syndrome

Li Xiaolin, Chen Xuelan

(Department of Nephrology and Immunology, the Children's Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To summarize the treatment and nursing for hematopoietic stem cell transplantation with Wiskott-Aldrich syndrome(WAS). **Methods:** Treatment and nursing data of 29 patients with WAS who received hematopoietic stem cell transplantation in our hospital from June 2007 to December 2014 were summarized, including reverse isolation, strengthening basic nursing, treatment and nursing of graft versus host disease, infection prevention and control, observation and nursing of hemorrhage, diet nursing, psychological nursing, health education, etc. **Results:** All 29 patients with WAS who received hematopoietic stem cell transplantation acquired immune reconstitution after careful treatment and care. The follow-up lasted for 2 months to 7 years; 22 cases survived with healthy. **Conclusion:** The keys of success with hematopoietic stem cell transplantation of WAS are the prevention of graft versus host disease and control of infection and nursing.

【Key words】Wiskott-Aldrich syndrome; hematopoietic stem cell transplantation; graft versus host disease; treatment and nursing

湿疹-血小板减少伴免疫缺陷综合征(Wiskott-Aldrich syndrome, WAS), 1937 年 Wiskott 首先报道此病^[1], 1954 年 Aldrich 报道了第 2 例^[2], 故而得名。WAS 为 X 连锁隐性遗传, 女性携带致病基因, 男性发病^[3-5], 是以湿疹、血小板减少、反复感染及易患淋

巴系统恶性肿瘤和自身免疫性疾病为特征的原发性免疫缺陷病^[6]。到目前为止, WAS 发生自身免疫性疾病的发病机制尚不清楚, 可能与抗原的不完全清除和自身抗原的耐受缺陷有关^[7-8]。本病多见于 6 个月以内的小婴儿, 发病率为 1/100 万~10/100 万^[9]。如果不及时行造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT), 终将发生感染、出血和恶性肿瘤等严重并发症导致患儿死亡^[10], 早期行 HSCT 是目前治疗 WAS 最有效的手段^[11], 以降低死亡率, 提高生存生活质量。人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)同型同胞供体移植效果最佳^[12-13]。

作者介绍:黎小芹, Email: CXL-303@126.com,

研究方向:小儿肾脏。

通信作者:陈学兰, Email: 1367482133@qq.com。

基金项目:2013~2014 年度国家重点专科建设经费资助项目(编号:国卫办医函[2013]544 号)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150519.2204.020.html>
(2015-05-19)

我院是全国最早开展 WAS 患儿行 HSCT 的单位,现有较为成熟的医疗和护理技术。自 2007 年 6 月在国内首次开展以来(2007 年 6 月至 2014 年 12 月),共有 29 例 WAS 患儿已完成 HSCT,经过规范的治疗和精心的护理,获得了免疫重建,随访 2 月~7 年,现健康存活 22 例,取得了较为满意的效果,现将治疗和护理体会总结如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

本组患儿均为男性,年龄 28 d~4 岁,平均年龄 6 月,1 岁以内 18 例,1~3 岁 10 例,3 岁以上 1 例。发病时间 4 d~3 岁,诊断年龄 1 月~4 岁。临床表现:①反复湿疹,本组患儿均出现不同程度的湿疹,其中 5 例出现严重的湿疹伴瘙痒,予炉甘石洗剂涂擦后好转。②血小板减少,29 例均有不同程度的血小板减少,最低 5×10^9 个/L。③出血,26 例有轻中度出血,表现为血便、瘀斑瘀点、咯血和血尿等,严重出血 3 例表现为肺出血、颅内出血。④反复感染,29 例均有反复的感染,包括单纯疱疹病毒、巨细胞病毒、肺炎链球菌、真菌等,其中 20 例出现反复肠道感染,表现为腹泻或(和)血便等。有阳性家族史 12 例,HLA 配型位点 7~10 个,血缘关系 5 例(同胞供体 2 例,姐姐为供体 2 例,妹妹脐带血移植 1 例),非血缘关系 24 例。其中脐带血移植 23 例,骨髓移植 6 例。

1.2 方法

对症治疗:血小板减少或出血时使用激素、静脉丙球、输血小板;抗细菌、抗病毒、抗真菌药物控制感染。HSCT 采用白消安/环磷酰胺为核心的移植预处理方案,环孢素 A+甲基强的松龙为移植抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)防治方案。

2 结果

移植过程均顺利,造血及免疫功能随访至移植后 2 月~7 年,患儿血小板稳定在正常水平,WAS 蛋白表达均显示阳性,短串联重复序列显示完全嵌合,获得了免疫重建,免疫功能检查显示正常。跟踪随访 2 月~7 年,现健康存活 22 例,4 例患儿在移植后 1~3 月并发感染巨细胞病毒肺炎死亡,3 例死于 GVHD。

3 治疗及护理

3.1 移植前的治疗及护理

3.1.1 保护性隔离 将患儿安置在单人房,限制探视人员,备快速洗手液、悬挂保护性隔离标识。室内应定时通风、换气、

消毒,室温调节至 28°C ~ 30°C ,湿度 50%~60%。医护人员进入病房需穿专用隔离衣、戴口罩、帽子和鞋套。床旁备专用体温计、听诊器并定期进行消毒。

3.1.2 加强基础护理 保持患儿皮肤清洁干燥,每日给予温水擦浴,嘱患儿穿棉质、宽松的衣物,勤更换,剪短患儿指甲,避免抓搔皮疹,皮疹发痒时给予炉甘石洗剂涂擦。患儿每次大小便后予柔软毛巾擦洗肛门及会阴。本组患儿中有 20 例首次入院有腹泻伴肛周发红,予紫草油涂肛 3~4 次/d,腹泻控制后 2~7 d 肛周恢复正常。保持口腔清洁卫生,早晚刷牙,选择软毛牙刷,餐后温水漱口。婴幼儿行口腔护理时动作要轻柔,严密观察患儿口腔黏膜是否光滑、牙龈是否出血。本组 8 例患儿有口腔真菌感染患鹅口疮,予 3%碳酸氢钠和制霉菌素片涂洗口腔后 3~7 d 恢复正常。

3.1.3 出血的治疗及护理 血小板 $<20 \times 10^9$ 个/L,易发生消化道、皮肤黏膜、内脏、颅内等脏器出血。护理中严密监测患儿生命体征、鼻出血、牙龈出血、皮肤淤点及大小便情况,备好各种抢救设施、药品,定期复查血常规和大小便常规。保持患儿安静,避免患儿哭吵和剧烈运动。血小板 $<10 \times 10^9$ 个/L 应绝对卧床休息,以免引起颅内等重要脏器出血。如有大量的鲜血便,伴头晕、头痛、呕吐烦躁、心率血压不稳、呼吸增快等症状时,及时通知医生急查血常规,及时输注新鲜血浆和血小板。本组患儿移植前后均有白细胞、血小板、红细胞下降,白细胞 $<2 \times 10^9$ 个/L 时,遵医嘱予特利津升白细胞,血小板 $<10 \times 10^9$ 个/L,伴有消化道、皮肤黏膜、内脏、颅内等脏器出血时,予特利康升血小板,卡洛磺止血,机采血小板、红细胞悬液及洗涤红细胞补充血小板,纠正贫血。 $+28 \sim +40$ d(造血干细胞回输当日为 0 d)短串联重复序列提示造血干细胞完全植入,患儿不再依赖输入血小板、红细胞,临床症状逐渐消失,血常规恢复正常。

3.1.4 饮食指导 本组以身高和体质量作为营养不良的评价依据,评价方法为:以同等身高下体质量的第 50 百分位数,即为中位数为该身高的标准体质量。标准体质量为 100%, $\pm 10\%$ 为正常,低于标准体质量 90% 为营养不良。根据百分位数分为轻度($<90\%$)、中度($<80\%$)、重度($<70\%$)和极重度($<60\%$)。本组中 4 例营养正常,18 例有轻度营养不良,5 例有中度营养不良,2 例重度营养不良,结合患儿的病情,营养状况,父母的文化程度等,与营养科医生共同制定饮食计划,提供有效的营养方案和喂养指导,保证患儿的生长需要,为 HSCT 打下良好的基础。予清淡易消化的食物,少食多餐,注意饮食卫生,防止腹泻。本组中 20 例出现反复肠道感染,表现为腹泻、血便等。腹泻明显的患儿遵医嘱服用腹泻奶粉;便血或大便隐血试验阳性患儿应禁食,静脉补液维持生理需要量,直至大便隐血转为阴性,待病情稳定后逐步改为流质、半流质、软食。

3.1.5 心理护理 WAS 患儿治疗时间长,费用高,家长心理紧张、焦虑、恐惧,医护人员须以高度的责任心积极全力救治,精心护理,理解家长的心情和处境。查阅相关文献,告知

其成功病例,鼓励家属之间沟通,增强家属的信心。

3.1.6 建立安全长效的静脉管路,加强置管的护理 本组中采取中心静脉置管(central venous catheterization,CVC)12例,外周静脉穿刺中心静脉置管(peripherally inserted central catheters,PICC)17例,在使用 CVC 和 PICC 过程中须严格遵守操作规程,封管采用(10 ml 空针)肝素盐水 3~6 ml(肝素浓度 12.5 U/ml)脉冲、正压封管。血小板明显减少、凝血功能异常或有出血倾向的患儿采用生理盐水 4~6 ml 脉冲、正压封管。本组患儿移植前血小板维持在 $(5\sim 80)\times 10^9$ 个/L,采用生理盐水 4~6 ml 封管,移植后血小板逐渐恢复正常采用肝素盐水封管。护理过程中严格无菌操作,密切观察穿刺点及其周围皮肤有无发红、肿胀、渗血渗液,如发现异常,应立即处理保持穿刺局部干燥清洁,导管置入后 24 h 做第 1 次敷料更换,以后每周更换敷料 2 次,防止局部感染。若发现敷料有潮湿,松动应及时更换敷料。经过精心的护理,本组患儿未出现导管堵塞、脱落等,1 例患儿置管 4 周,穿刺处有发红,立即予拔管留取标本培养,并行血培养,均未培养出细菌。

3.2 移植中的治疗及护理

3.2.1 环境要求 使用百级层流病房,入住前对层流病房净化舱进行清洁、消毒、空气及送风系统消毒。各种物品、药品均需经严格消毒灭菌后才可进入层流病房。

3.2.2 预处理期的治疗及护理 移植前 9~10 d(-9 d~-10 d)予患儿 0.05%碘伏消毒剂药浴,时间 15 min,水温为 39~41 ℃,药浴后入住百级层流病房,开始接受白消安环磷酰胺方案预处理。预处理是移植前在患儿体内输入大量的化疗/放疗药物,抑制机体免疫功能,减少或消灭机体对回输的造血干细胞的排斥反应,清空患儿骨髓细胞占据的位置,有利于回输的造血干细胞的生长。本组采用白消安 3~5 mg/(kg·d),每天 1 次,-9 d~-6 d 静脉注射白消安时,床旁备压舌板,服用苯妥英钠防止该药物不良反应即癫痫发作。环磷酰胺 50 mg/(kg·d),静滴,-5 d~-2 d;静脉滴注环磷酰胺时,观察尿量、尿色、血电解质及排尿时有无尿频、尿急、尿痛等膀胱刺激症状,尽量让患儿多饮水并保证足够的液体输入达到水化,按时给予美司钠解毒,输注碳酸氢钠碱化尿液,速利尿尿以减少出血性膀胱炎的发生。尿量维持在 3~5 ml/(kg·h),准确记录 24 h 出入量。输注环磷酰胺前静脉用昂丹司琼,缓解药物不良反应导致的呕吐不适。本组均有不同程度的消化道反应,症状明显的给予止吐药后好转。经过充分的水化、碱化后,本组均未出现出血性膀胱炎。

3.2.3 移植方法 输注造血干细胞前静脉缓推地塞米松、肌肉注射异丙嗪,避免过敏反应发生。同时,输注造血干细胞前后静脉输注碳酸氢钠以碱化尿液。回输造血干细胞时先将输血管(无滤器)垂直插入造血干细胞血袋回输管内,缓慢提起血袋挂至输液架上,调节滴速,当袋内血量剩余 1/8 时(约为 5 ml),取 20 ml 注射器接 0.8 mm(21 G)针头抽生理盐水 20 ml 插入血袋另一无菌胶管内,脉冲式冲洗。血袋内冲洗干净后,将输血管旋转针头斜面缓慢拔出,迅速插入准备好的无

菌生理盐水中,继续冲管的同时取下血袋,回抽插在另一胶管内的 20 ml 注射器,抽出约 1 ml 稀释造血干细胞,将其经茂非氏壶注入输血器内,随冲管液输入患儿体内。

3.2.4 移植中病情的观察及护理 密切观察患儿生命体征,皮肤有无皮疹,大小便的颜色、形状、量等。造血干细胞回输时间是 15~30 min,本组患儿输注后生命体征平稳,无头痛、胸痛、呼吸困难等急性肺水肿的表现;无发热、新生皮疹等过敏反应;15 例患儿出现轻~中度血红蛋白尿伴腰部不适,回输后静脉输注碳酸氢钠碱化尿液,2~6 d 小便恢复正常。

3.3 移植后的治疗及护理

3.3.1 皮肤移植植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)的治疗及护理 皮肤受损是急性移植植物抗宿主病最常见,典型表现。多始于头颈部、耳后、面部、身、肩膀、手掌足心,主要为充血样皮疹,无症状或轻度瘙痒或疼痛,少数可出现水疱。皮疹出现时,嘱患儿勿搔抓,予炉甘石洗剂和普特彼软膏外用。若出现水疱,在无菌操作下抽出液体,用无菌纱布覆盖。本组中 5 例于 0 d~+2 d 出现皮疹伴瘙痒,予炉甘石洗剂涂抹,静脉滴注甲基强的松龙 2.5 mg/(kg·d)静滴后好转。对于重度的急性 GVHD 导致的皮肤损伤,用 0.5%碘伏灭菌纱布布外敷创面,并定期换药,具有良好的效果^[14]。本组中 2 例+1 d~+2 d 出现重度的急性 GVHD,皮疹明显伴有皮损,予 0.5%碘伏灭菌纱布覆盖皮损处,静脉滴注美能 0.5 ml/(kg·d),甲基强的松龙 2.5 mg/(kg·d),治疗 5~7 d 后恢复。

3.3.2 肝脏 GVHD 的治疗及护理 本组使用凯时、熊去氧胆酸预防肝静脉闭塞病,防止肝脏 GVHD 的发生。责任护士每天观察患儿巩膜和皮肤的颜色变化、肝功能检查报告。如发现巩膜黄染,皮肤发黄,并伴有恶心、厌食,应及时汇报医师,配合医师做好各项治疗。本组中 1 例+20 d 出现总胆红素 150 μmol/L,谷丙转氨酶、碱性磷酸酶增高均增高,巩膜、皮肤黄染,遵医嘱予口服齐墩果酸、肌苷片,静滴阿拓莫兰等保肝药物效果改善不明显,急请肾脏免疫科会诊行血浆置换 2 次后肝功逐渐恢复正常,巩膜、皮肤黄染消退,经过积极有效的治疗和护理,+65 d 康复出院。1 例+12 d 出现肝静脉闭塞病,表现为肝脏肿大和肝区疼痛、黄疸、血清胆红素 166 μmol/L、腹水、体重增加超过原有体质量的 5%。遵医嘱予保肝药物、血液透析滤过 2 次和血浆置换 2 次,患儿肝功短期内恢复正常,腹水减轻,但其伴有肝性脑病且合并多器官功能衰竭,+55 d 死亡。有研究表明^[15],血液净化治疗对降低肝静脉闭塞病的病死率有明显疗效。另 2 例移植后 15~20 d 出现严重的肝脏 GVHD,经过保肝、血液净化等治疗无效,家属放弃治疗出院死亡。

3.3.3 消化道 GVHD 的治疗及护理 消化道 GVHD 表现为口腔黏膜水肿、溃疡、白斑及胃部不适、食欲减退、恶心呕吐、腹痛、腹泻、血便。责任护士每日观察患儿口腔黏膜变化,观察呕吐次数,呕吐量及呕吐物性状,大便的次数、颜色、性状、量并记录交班。患儿每次便后予 1:5 000 高锰酸钾溶液坐浴,每天检查患者肛周皮肤。本组中 8 例患儿+10 d~+15 d 出现

口腔白色假膜伴溃疡,白色念珠菌感染,使用 3%碳酸氢钠、制霉菌素涂擦口腔,惯新克局喷溃疡处,治疗 3~7 d 后恢复正常。20 例患儿移植后有不同程度的腹泻,予思密达、杜拉宝口服及补液等处理,肛周发红者予紫草油涂擦。2 例患儿大便培养出近平滑假丝酵母菌;2 例患儿腹泻中有血便,考虑有伪膜性肠炎,加用万古霉素治疗 5~7 d 后好转;1 例患儿乳糖不耐受试验弱阳性,改用腹泻奶粉后好转。

3.3.4 预防和控制感染 移植后 3 个月内加强呼吸道症状的观察,遵医嘱予吡哌酸、磺胺甲恶唑、阿昔洛韦等清除感染。本组有 8 例患儿移植后有巨细胞病毒感染,其中 4 例予更昔洛韦抗巨细胞病毒、脐带血间充质干细胞输注免疫调节治疗后有效,4 例有严重巨细胞病毒感染,予更昔洛韦、膦甲酸钠、脐带血间充质干细胞输注治疗后效果均不佳,死亡于呼吸衰竭。

3.3.5 出院教育与指导 ①教会家长出院后每天定时给患儿测体温、体重并相应好记录,如有异常及时就诊。②正确服用免疫抑制剂,按医嘱服用,切勿擅自更改药物剂量或停药。③定期随访,复查血常规、肝肾功能及环孢素的血药浓度,调整用药剂量。④尽量避免到公共场所,加强患儿个人卫生,以防感染。⑤避免接种活疫苗。⑥加强优生优育,本病男性发病,如果再生育,一定要到医院做基因筛查和羊水检查。国内已建立中国 PID 关爱中心(<http://www.pidchina.org>),便于患儿家属与医师、患儿家属之间交流。笔者所在单位联合国内几家大型儿童医院建立了 PID 病历登记网站(<http://piddata.gotoip2.com/login.php>),为患儿提供健康指导,并跟踪随访终生。

4 讨 论

WAS 是一种原发性免疫缺陷病,早期行 HSCT 是目前治疗 WAS 最有效的手段^[1]。本组患儿中有 4 例感染巨细胞病毒死亡,3 例死亡于 GVHD,健康存活 22 例。对于移植前充分的预处理、移植过程中 GVHD 的治疗和护理以及积极预防和有效的控制感染是造血干细胞移植治疗 WAS 成功的关键。对患儿进行保护性隔离,指导家属正确喂养,加强基础护理和环境管理是造血干细胞移植成功的基础。感染是导致移植失败的主要原因,移植前完善病原学检查,控制感染,清除残留病灶,提高患儿的抵抗力。HSCT 治疗 WAS 后的感染主要为巨细胞病毒感染及卡氏肺孢菌感染,主要发生在移植后 3 个月内,平均发病时间为+50~+75 d,有轻到中度咳嗽,突发性呼吸急促或进行性呼吸困难,心动过速,发绀,低氧血症或伴心力衰竭,肺部听诊为啰音,X 线示弥漫性间质性浸润,重者在发病后 10~15 d 死亡。同时,

护士正确输入造血干细胞,可有效避免造血干细胞的沉淀丢失,保证了输入人体内的造血干细胞数量,在一定程度上保障了移植成功率^[6]。避免骨髓造血干细胞移植回输时骨髓内脂肪颗粒上浮,每瓶最后剩余的含有脂肪颗粒的少量骨髓液最好弃掉,以防止回输过程延长和脂肪颗粒回输到体内后引起脂肪栓塞。

WAS 为 x 连锁隐性遗传,女性携带致病基因,男性发病,对于有 WAS 高危人群或高危孕妇加强遗传咨询和进行必要的产前诊断,对防止缺陷胎儿出生具有重要意义。笔者所在单位也开展了 WAS 产前脐血检查,取得良好效果^[17]。而且运用该技术可以进行产前免疫配型,为现症 WAS 患者脐带血干细胞移植相关供者筛选提供重要来源。及时的产前诊断可以为早期干预赢得时间,比如脐血干细胞移植治疗。目前 HSCT 虽是根治 WAS 最有效的方法,但配型困难,价格昂贵,有研究表明^[18],基因治疗由于避免了移植后的排斥反应,无需进行配型,有利于 WAS 的及时治疗。有 2 例取得成功,但其安全性还有待进一步提高。

参 考 文 献

- [1] Wiskott A. Familiarer angeborener morbus werhofii[J]. Monatsschr Kinderheilkd, 1937(68):212-216.
- [2] Aldrich RA, Steinberg AG, Campbell DC. Pedigree demonstrating a sex-linked recessive condition characterized by draining ears, eczematoid dermatitis and bloody diarrhea[J]. Pediatrics, 1954(13):133-139.
- [3] 赵晓东. Wiskott-Aldrich 综合征研究进展[J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27(21):1621-1623.
- [4] Andmu N, Pujol-Moix N, Martinez-Lostao L, et al. Wiskott-Aldrich syndrome in a female with skewed X-chromosome inactivation[J]. Blood Cells Mol Dis, 2003, 31(3):332-337.
- [5] 赵 琴, 赵晓东. Wiskott-Aldrich 综合征致病基因的回复突变现象及其临床意义[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48(3):236.
- [6] 于 洁, 管贤敏, 戴碧涛, 等. 造血干细胞移植治疗 Wiskott-Aldrich 综合征一例报告及文献复习[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(3):186.
- [7] Cleland SY, Siegel RM. Wiskott-Aldrich Syndrome at the nexus of autoimmune and primary immunodeficiency diseases[J]. FEBS Letters, 2011, 585(23):3710-3714.
- [8] Bosticardo M, Marangoni F, Aiuti A, et al. Recent advances in understanding the pathophysiology of Wiskott-Aldrich syndrome[J]. Blood, 2009, 113(25):6288-6295.
- [9] Ochs HD, Thrasher AJ. The Wiskott-Aldrich syndrome[J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 117(4):725-738.