

我如何管理造血干细胞移植后巨细胞病毒感染

刘启发

How I manage cytomegalovirus infection after hematopoietic stem cell transplantation Liu Qifa

Corresponding author: Liu Qifa, Department of Hematology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China. Email: liuqifa628@163.com

巨细胞病毒(CMV)为DNA病毒,属于疱疹病毒科,宿主具有种属特异性,感染人类的CMV也称人巨细胞病毒(HCMV)。70%~80%的健康成人有CMV感染史。造血干细胞移植(HSCT)患者由于免疫功能低下,不能有效清除CMV,易发生原发性CMV感染或潜伏的CMV再激活。HSCT患者的CMV感染/再激活发生率达80%,可引起CMV相关发热直至器官累及的系列相关性疾病,具有很高的病死率^[1]。笔者以1例重症CMV肺炎为例,介绍HSCT后CMV感染的管理。

一、临床病例

患者,男,40岁,因急性髓系白血病M_{2a}行同胞HLA全相合HSCT。预处理方案为Bu/Cy(白消安+环磷酰胺),移植物抗宿主病(GVHD)预防方案为环孢素A+短程甲氨蝶呤。移植前供受者CMV-IgG均为阳性,CMV-DNA均为阴性。移植后第28天(+28 d)发生肠道Ⅱ度急性GVHD(aGVHD),糖皮质激素治疗后完全缓解。出院后外周血CMV-DNA持续阴性。+108 d患者出现间断性发热,伴干咳、气促,4 d后CT示双肺上叶及右肺中叶斑片状影,外周血CMV、EBV及腺病毒-DNA检测均阴性。予奥司他韦、利巴韦林抗病毒及抗细菌治疗,症状无明显改善。+124 d(治疗2周)复查肺部CT:双肺斑片状增多和扩大,同时出现新的云絮状密度增高影,

提示疾病进展;次日支气管肺泡灌洗液检查示CMV-DNA阳性,涂片示革兰阳性菌,细菌培养示“鲍曼/醋酸钙不动杆菌复合体及大肠埃希菌”。诊断:CMV肺炎合并细菌性肺炎。予更昔洛韦抗病毒、头孢哌酮/舒巴坦联合阿米卡星抗细菌治疗,1周后体温开始逐渐下降,10 d后体温正常;在诊断CMV肺炎后第12天予以供者淋巴细胞输注(DLI)。治疗4周CT:双肺斑片状模糊影及云絮状影较前明显吸收。出院后口服更昔洛韦继续治疗2周。停药2周后患者再次出现发热伴气促,门诊予阿奇霉素口服5 d,症状无改善而再次住院。入院时血氧饱和度90%~96%,外周血相关病毒(包括CMV-DNA)检测均为阴性,肺部CT示双肺斑片状磨玻璃样变,边界模糊。予抗细菌、抗真菌及更昔洛韦抗病毒治疗,同时予大剂量静脉丙种球蛋白(IVIG)输注。治疗72 h患者仍高热,气促症状未缓解。入院4 d患者血氧饱和度降至83%,行气管插管呼吸机辅助呼吸。支气管肺泡灌洗液检查CMV-DNA阳性,纤维支气管镜活检病理:见病毒包涵体。给予机械通气辅助呼吸,更昔洛韦抗病毒联合抗细菌、抗真菌治疗及IVIG输注,患者体温逐渐恢复正常,呼吸衰竭纠正。抗病毒治疗4周复查支气管肺泡灌洗液示CMV-DNA阴性;机械通气27 d后脱机,复查CT示双肺病灶较前明显吸收。继续抗CMV治疗4周,复查CT示双肺病灶基本吸收。HSCT后10个月患者出现皮肤斑疹及口腔溃疡,诊断为局限性慢性GVHD(cGVHD),予糖皮质激素及环孢素A治疗后症状好转。HSCT后12个月出现气促,无发热,肺部CT示马赛克征、双上肺肺大泡形成,肺功能检查示混合性通气功能障碍。诊断为闭塞性细支气管炎(BO),予间充质干细胞(MSC)、酪氨酸激酶抑制剂治疗。随访至移植后47个月,患者仍为无白血病患者生存状态。

本例为同胞全相合HSCT患者,+108 d以“发热、干咳、气促”症状起病,CT示双肺斑片状及云絮状病灶,支气管肺泡灌洗液检查示CMV-DNA阳性,抗CMV治疗有效。但患者在停用抗病毒药物2周后再次出现高热,并快速进展至呼吸衰竭,CT示双

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.11.002

基金项目:国家自然科学基金(81400141、81470349);广东省科技计划(2014B020226004);广州市科技计划产学研协同创新重大专项(201508020254)

作者单位:510515 广州,南方医科大学南方医院

通信作者:刘启发,Email:liuqifa628@163.com

肺斑片状磨玻璃样变,支气管肺泡灌洗液检查示CMV-DNA阳性,再次给予抗CMV治疗获得缓解,最终患者发生BO。移植前和移植后全过程监测患者外周血CMV-DNA均为阴性。

二、移植后CMV相关性疾病

异基因HSCT具有极高的CMV感染发生率,其感染主要来源于潜伏的CMV再激活,原发性CMV感染较少见。如果不进行CMV预防或抢先治疗,CMV相关疾病(CMV综合征、肺炎、胃肠炎、肝炎、视网膜炎和脑炎等)的发生率可高达20%~35%。尽管预防或抢先治疗已广泛应用,仍有约5%的患者发生CMV疾病^[2]。CMV相关疾病的临床表现包括非特异性发热和器官累及的特异性表现。

三、诊断

欧洲白血病抗感染指南(ECIL)建议移植后CMV感染的诊断包括CMV血症、有症状CMV感染和CMV终末器官疾病^[3]。①CMV血症:诊断基于血液中检测到CMV-DNA或CMV抗原。既往多采用免疫方法检测CMV抗原pp65;近年来实时定量PCR因敏感性及特异性较高已成为检测CMV-DNA的标准方法^[4]。②有症状CMV感染和(或)再激活的诊断:在CMV血症的基础上患者有发热症状,排除其他原因引起的发热且无CMV终末器官疾病。在ECIL建议之前,Fishman提出“CMV综合征”概念,具体是指在CMV血症基础上出现发热、乏力、肌痛、关节痛或骨髓抑制等表现^[5]。CMV综合征可能是CMV终末器官疾病的前期表现,因此,对于这类患者需立即治疗。笔者认为采用CMV综合征替代有症状CMV感染的诊断可能会更加合适,这有助于临床上引起重视,及时给予抗病毒治疗。③CMV终末器官疾病的诊断:基于器官受累的症状及相应部位检出CMV进行诊断^[3]。由于HSCT患者常因血小板减少而无法进行组织活检,基于外周血CMV检测结果作出诊断。但近年一些研究结果提示:外周血与组织CMV标本存在分离现象,即外周血阴性而组织标本为阳性^[6-7]。这种情况在CMV肠炎中尤为常见^[6]。本例患者入院早期没有诊断CMV肺炎的原因正是如此,提示在外周血CMV检测阴性但高度怀疑CMV终末器官疾病时,应积极行组织活检或分泌物病毒检测。

四、预防和治疗

影响HSCT后CMV感染及相关疾病发生与发展的因素包括:供受者血清学状态、预处理强度、移植供者类型、HLA配型、GVHD和免疫抑制剂的应

用等。CMV感染和疾病的预防主要为药物预防,包括非特异性预防和特异性预防二种策略。非特异性预防是指针对全部移植患者均接受抗病毒药物预防。移植前抗病毒药物预防的效果未被文献证实,移植后非特异性抗病毒药物预防尽管可降低CMV再激活率,但因预防药物引起的骨髓抑制及继发感染等不良反应,患者可能并无获益^[8-9],还可能导致CMV的耐药^[9]。因此,目前指南仅推荐在CMV高风险患者中采用非特异性预防^[3,9]。特异性预防即针对CMV血症给予抢先治疗,是最佳的移植后CMV预防措施^[3,8-9]。移植后外周血CMV监测是抢先治疗的基础。多种指南均推荐在移植后至少100d内每周检测1次外周血CMV,高危(如无关及不相合供者移植)患者需延长监测时间到6~12个月^[3,8-9]。抢先治疗至少持续2周,如CMV-DNA仍阳性需继续应用。更昔洛韦是抢先治疗的一线药物,但常因骨髓抑制而停药,WBC $<0.5\times 10^9/L$ 或PLT $<20\times 10^9/L$ 的患者应谨慎使用。膦甲酸钠和西多福韦可作为抢先治疗的二线药物。膦甲酸钠的主要不良反应为肾毒性,西多福韦的不良反应该包括肾毒性和骨髓抑制。对于抗病毒治疗后出现的骨髓抑制患者(尤其是疗效不理想的患者),除考虑药物不良反应外,也应考虑CMV本身对造血的抑制作用^[10]。

尽管抢先治疗的效果已得到证实,仍有5%左右的患者会发生CMV终末器官疾病^[2]。CMV疾病的治疗分为诱导治疗和维持治疗,疗程尚无定论。诱导治疗是指开始治疗至症状缓解且外周血CMV转阴,通常需要3~4周。当CMV转阴后继续维持治疗2~4周^[8]。移植后CMV疾病复发率目前报道较少,本例患者在第1次诊断CMV肺炎后根据临床症状及影像学表现,共给予抗病毒治疗6周,但停药2周后CMV肺炎复发。由于全过程中外周血CMV-DNA均为阴性,无法通过外周血CMV-DNA来判断停药时机。在CMV肺炎第2次治疗过程中,我们基于支气管肺泡灌洗液CMV-DNA检查结果来判断停药时机获得了理想的结果。因此,对于这类患者是否可以通过检测组织标本或分泌物中CMV以决定疗程,有待进一步研究。CMV疾病的一线与二线抗病毒药物选择与抢先治疗相同^[3,9]。更昔洛韦联合膦甲酸钠并不能增加疗效,但往往会增加毒性。西多福韦联合更昔洛韦或膦甲酸钠可能提高疗效^[11]。CMV耐药较少见,若治疗2周后CMV定量增加、伴或不伴CMV疾病临床表现的进展,则考

虑存在CMV耐药,需更换为二线治疗^[3]。治疗早期部分患者对抗病毒药物反应差还可能与患者自身免疫状态、合并GVHD等其他疾病相关。IVIG在CMV疾病治疗中的作用一直存在争议,但考虑到CMV疾病的高病死率,仍建议对于严重患者可加用IVIG^[3]。抗病毒新药包括Maribavir、Letermovir、CMX-001等,目前尚无大宗的临床研究证实疗效^[12]。

CMV疾病发生的主要机制是:移植后机体免疫功能低下不能有效控制CMV复制,导致CMV疾病发生与发展,因此促进移植后CMV特异性免疫恢复与重建是控制CMV感染的关键。CMV感染和(或)再激活的发病高峰通常在移植后1~3个月,此时通过免疫抑制剂减量来实现移植后CMV特异性免疫恢复与重建,但存在增加GVHD发生的风险。CMV过继细胞免疫治疗包括CMV特异性细胞毒性T淋巴细胞(CMV-CTL)和DLI。尽管一些研究证明过继细胞免疫对CMV具有良好的疗效,但也存在增加GVHD发生、不能及时获得、价格昂贵等诸多不足。因此目前国际指南上尚未推荐其为一、二线方案^[3,9]。过继免疫细胞来源包括移植供者第二方和无关第三方供者,CMV-CTL可直接从外周血中分离或通过体外抗原刺激扩增获得^[12]。Leen等^[13]报道CMV-CTL治疗CMV疾病的有效率为73.9%。北京大学人民医院应用CMV-CTL治疗更昔洛韦和膦甲酸钠无效CMV疾病的有效率为57%^[14]。DLI是一种十分简便有效的过继免疫治疗,但存在增加GVHD发生风险,在临床应用中受到限制。笔者单位开展了一项难治性CMV感染临床研究,如患者无GVHD征象且感染发生在移植3个月后,在免疫抑制剂减量的基础上加用DLI及MSC(Clinical Trials注册号:NCT02083731),初步小样本结果提示可能具有较好疗效且不增加GVHD发生风险。

在HSCT后CMV终末器官疾病中,以CMV肺炎最为常见。近年来,aGVHD后CMV肠炎受到关注^[6]。这类患者在诊断和治疗上均存在极大的困难。CMV肠炎通常发生在aGVHD治疗后,临床主要表现为肠道GVHD控制不理想或肠道GVHD治疗有效后出现加重。对于出现这种情况的患者需高度怀疑CMV肠炎的可能性,及时进行肠镜组织病理活检和肠道脱落黏膜CMV检测。因为存在外周血和组织标本病毒分离现象,即使患者外周血CMV-DNA检测阴性,也应尽可能检测组织标本CMV。这类患者应尝试免疫抑制剂减量,同时给予

抗病毒药物治疗。值得注意的是,这类患者通常伴有血细胞减少和其他并发症而不能耐受抗病毒药物,过继细胞免疫治疗可能是更好的选择。

本例患者在移植后10个月发生以皮疹及口腔溃疡为初表现表现的cGVHD,在应用免疫抑制剂的情况下进展至BO。CMV感染已被证实是cGVHD的危险因素^[1]。国内外研究均发现CMV肺炎可能是BO的危险因素,其机制可能是CMV肺炎时炎症反应损伤肺实质和小气道,导致肺间质形成瘢痕和纤维化,同时CMV感染引起T细胞免疫反应,最终导致BO的发生与发展^[15-16]。

总之,CMV感染是HSCT后常见的感染性并发症,并与GVHD、植入功能不良及其他感染密切相关,CMV终末器官疾病仍具有较高的致死率。随着无关及单倍体HSCT的广泛应用,CMV感染似有上升趋势。有效的移植后CMV管理能够减少CMV感染进展为终末器官疾病。

参考文献

- [1] Chan ST, Logan AC. The clinical impact of cytomegalovirus infection following allogeneic hematopoietic cell transplantation: Why the quest for meaningful prophylaxis still matters [J]. *Blood Rev*, 2017, 31 (3):173-183. DOI: 10.1016/j.blre.2017.01.002.
- [2] Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, et al. Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity [J]. *Blood*, 2003, 101 (2):407-414. DOI: 10.1182/blood-2002-03-0993.
- [3] Ljungman P, de la Camara R, Cordonnier C, et al. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2008, 42 (4): 227-240. DOI: 10.1038/bmt.2008.162.
- [4] Lin R, Liu Q. Diagnosis and treatment of viral diseases in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *J Hematol Oncol*, 2013, 6:94. DOI: 10.1186/1756-8722-6-94.
- [5] Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357 (25):2601-2614. DOI: 10.1056/NEJMr064928.
- [6] Bhutani D, Dyson G, Manasa R, et al. Incidence, risk factors, and outcome of cytomegalovirus viremia and gastroenteritis in patients with gastrointestinal graft-versus-host disease [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21 (1):159-164. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.10.004.
- [7] Seo S, Renaud C, Kuypers JM, et al. Idiopathic pneumonia syndrome after hematopoietic cell transplantation: evidence of occult infectious etiologies [J]. *Blood*, 2015, 125 (24):3789-3797. DOI: 10.1182/blood-2014-12-617035.

- [8] Zaia J, Baden L, Boeckh M J, et al. Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation [J]. Bone Marrow Transplant, 2009, 44(8):471-482. DOI: 10.1038/bmt.2009.258.
- [9] Emery V, Zuckerman M, Jackson G, et al. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation [J]. Br J Haematol, 2013, 162 (1):25-39. DOI: 10.1111/bjh.12363.
- [10] Goodrum F, Jordan CT, Terhune SS, et al. Differential outcomes of human cytomegalovirus infection in primitive hematopoietic cell subpopulations [J]. Blood, 2004, 104 (3):687-695. DOI: 10.1182/blood-2003-12-4344.
- [11] Ariza-Heredia E J, Neshor L, Chemaly R F. Cytomegalovirus diseases after hematopoietic stem cell transplantation: a mini-review [J]. Cancer Lett, 2014, 342 (1):1-8. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.09.004.
- [12] Boeckh M, Murphy WJ, Peggs KS. Reprint of: recent advances in cytomegalovirus: an update on pharmacologic and cellular therapies [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21 (2 Suppl):S19-S24. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.034.
- [13] Leen AM, Bollard CM, Mendizabal AM, et al. Multicenter study of banked third-party virus-specific T cells to treat severe viral infections after hematopoietic stem cell transplantation [J]. Blood, 2013, 121(26):5113-5123. DOI: 10.1182/blood-2013-02-486324.
- [14] 徐郑丽, 黄晓军, 孙于谦, 等. 巨细胞病毒特异性细胞毒性 T 淋巴细胞治疗造血干细胞移植后难治复发性巨细胞病毒感染的临床分析 [J]. 中华内科杂志, 2015, 54 (2):101-105. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.02.004.
- [15] Versluys AB, Rossen JW, van Ewijk B, et al. Strong association between respiratory viral infection early after hematopoietic stem cell transplantation and the development of life-threatening acute and chronic alloimmune lung syndromes [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2010, 16 (6):782-791. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.12.534.
- [16] 徐静, 陈广华, 宋铁梅, 等. 异基因造血干细胞移植后 CMV 重激活与闭塞性细支气管炎相关性探讨 [J]. 中华血液学杂志, 2015, 36 (5): 389-392. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.05.007.

(收稿日期:2017-06-27)

(本文编辑:徐茂强)

·读者·作者·编者·

2017 年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

磷酸盐缓冲液	PBS	乳酸脱氢酶	LDH	粒-巨噬细胞集落刺激因子	GM-CSF
胎牛血清	FBS	凝血酶原时间	PT	巨噬细胞集落刺激因子	M-CSF
血红蛋白	HGB	部分激活的凝血活酶时间	APTT	粒-巨噬细胞集落形成单位	CFU-GM
红细胞计数	RBC	EB病毒	EBV	细胞毒性 T 淋巴细胞	CTL
白细胞计数	WBC	巨细胞病毒	CMV	噻唑蓝实验	MTT 实验
血小板计数	PLT	乙型肝炎病毒	HBV	弥散性血管内凝血	DIC
中性粒细胞绝对计数	ANC	丙型肝炎病毒	HCV	磁共振成像	MRI
核因子-κB	NF-κB	人类免疫缺陷病毒	HIV	正电子发射断层扫描	PET
聚合酶链反应	PCR	自然杀伤细胞	NK 细胞	乙二胺四乙酸	EDTA
逆转录-聚合酶链反应	RT-PCR	白细胞介素	IL	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳	SDS-PAGE
酶联免疫吸附实验	ELISA	干扰素	IFN	二甲基亚砷	DMSO
辅助性 T 淋巴细胞	Th	肿瘤坏死因子	TNF	荧光原位杂交	FISH
丙氨酸转氨酶	ALT	红细胞生成素	EPO	美国国家综合癌症网络	NCCN
天冬氨酸转氨酶	AST	血小板生成素	TPO	国际预后积分系统	IPSS
谷氨酰转氨酶	GGT	干细胞生长因子	SCF	常见不良反应事件评价标准	CTCAE
碱性磷酸酶	ALP	粒细胞集落刺激因子	G-CSF		

本刊编辑部