

- cations are associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2006, 107:742-751. doi:10.1182/blood-2005-05-2093.
- [8] 刘洁,常进.慢性B淋巴细胞增殖性疾病各亚型的鉴别诊断[J]. *白血病.淋巴瘤*, 2014, 23(8):495-497. doi:10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2014.08.013
- [9] 邱录贵.慢性淋巴细胞白血病治疗模式的转变[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(4):275-277. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.04.002.
- [10] 曹蕾,范磊,徐卫,等.第56届美国血液学年会研究热点报道:慢性淋巴细胞白血病治疗研究进展[J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(4):358-360. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.04.023.
- [11] Vasyutina E, Boucas JM, Bloehdorn J, et al. The regulatory interaction of EVI1 with the TCL1A oncogene impacts cell survival and clinical outcome in CLL [J]. *Leukemia*, 2015, 29:2003-2014. doi:10.1038/leu.2015.114.

(收稿日期:2016-04-08)

(本文编辑:董文革)

## 重型再生障碍性贫血异基因造血干细胞移植后EBV相关淋巴细胞增殖性疾病五例报告及文献复习

周健 韩利杰 祖璿玲 张奕莉 喻凤宽 符粤文  
王倩 梁利杰 周虎 房佰俊 魏旭东 宋永平

**EBV related post-transplantation lymphoproliferative diseases in patients with severe aplastic anemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: five cases report and literatures review** Zhou Jian, Han Lijie, Zu Yingling, Zhang Yanli, Yu Fengkuan, Fu Yuewen, Wang Qian, Liang Lijie, Zhou Hu, Fang Baijun, Wei Xudong, Song Yongping

Corresponding author: Song Yongping, Department of Hematology Affiliated Cancer Hospital Zhengzhou University, Henan Tumor Hospital, Institute of Hematology Henan Province, Zhengzhou 450003, China. Email: songyongping@medmail.com.cn

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后的淋巴细胞增殖性疾病(PTLD)是一种少见的致命并发症,病死率高达90%以上<sup>[1]</sup>。国内外有关重型再生障碍性贫血(SAA)allo-HSCT后PTLD的报道较少。我们回顾性分析我院allo-HSCT后发生EBV相关PTLD SAA患者的临床特征及转归,现报告如下。

### 病例与方法

1. 病例资料:回顾性分析2001年1月至2016年1月在我

院行allo-HSCT的57例SAA患者,其中男39例,女18例,中位年龄10(2~45)岁。SAA-I型21例,SAA-II型36例。同胞相合移植31例,亲缘不合移植2例,无关供者移植24例;外周血干细胞移植41例,骨髓移植2例,骨髓联合外周血干细胞移植10例,脐血移植4例。

2. 移植方案及移植后监测与处理:参照文献[2-3]。

3. PTLD的诊断标准:参照2009年欧洲白血病感染EBV相关性疾病诊断标准<sup>[4]</sup>进行诊断,依据WHO 2008标准进行病理学诊断分型。

### 结 果

1. PTLD发病情况:57例行allo-HSCT的SAA患者中,5例(8.77%)患者经病理活检确诊为EBV相关PTLD,其中3例结合脑脊液EBV-DNA定量、中枢神经系统(CNS)影像学检查证实PTLD累及CNS。患者一般临床资料见表1。

2. PTLD临床表现和实验室诊断结果:①发病时间:5例患者PTLD均在移植后2~3个月发生,中位发病时间为移植后54(44~70)d,发病前患者均处于完全嵌合状态。②发热:5例患者均出现广谱经验性抗感染治疗无效的反复高热。③淋巴结肿大:5例患者均有浅表淋巴结进行性肿大,伴疼痛,颈部多见。④其他器官肿大:2例患者扁桃体肿大,3例脾脏肿大,1例肝脏肿大。⑤血常规:均有不同程度PLT下降,2例患者需输注血小板,3例患者出现不同程度WBC下降,其中1例发展至粒细胞缺乏。⑥CNS:3例患者出现CNS受累,例1和例2表现为肌肉痉挛,其中例1发展至昏迷,例5表现为双侧臀部和下肢疼痛,24 h内发展为瘫痪;MRI显示

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.11.015

作者单位:450003 郑州大学附属肿瘤医院,河南省肿瘤医院血液科,河南省血液病研究所

通信作者:宋永平,Email:songyongping@medmail.com.cn

表1 5例移植后发生EBV相关淋巴细胞增殖性疾病的重型再生障碍性贫血(SAA)患者一般资料

例号	性别	年龄(岁)	疾病类型	移植类型	HLA相合情况	预处理方案	输注MNC数( $\times 10^8/\text{kg}$ )	输注CD34 <sup>+</sup> 细胞数( $\times 10^6/\text{kg}$ )	GVHD预防
1	男	26	SAA-II	骨髓+外周血	同胞6/6	CY+ATG+Flu+TBI	13.40	3.72	CsA+MTX
2	女	13	SAA-II	骨髓+外周血	同胞6/6	CY+ATG+Flu	19.70	6.08	CsA+MTX
3	男	26	SAA-I	外周血	同胞6/6	CY+ATG	14.07	13.37	CsA+MTX
4	男	9	SAA-II	外周血	同胞6/6	CY+ATG+BU	13.84	9.28	CsA+MTX
5	男	19	SAA-I	外周血	同胞5/6	CY+ATG+Flu	5.88	2.92	CsA+MTX

注:CY:环磷酰胺;ATG:抗胸腺细胞球蛋白;Flu:氟达拉滨;TBI:全身照射;BU:白消安;MNC:单个核细胞;GVHD:移植抗宿主病;CsA:环孢素A;MTX:甲氨蝶呤

例1、例2颅脑受累,例5累及腰部脊髓;例1、例2继发于系统性PTLD,例5为系统性PTLD和CNS同时发病。⑦外周血EBV-DNA监测:5例患者发病时外周血EBV-DNA均阳性,其中3例在发病前2周呈逐步升高趋势;4例PTLD治疗有效的病例EBV-DNA转阴,1例部分有效的患者EBV-DNA有所下降,但持续阳性;例1、例2 CNS受累时脑脊液EBV-DNA阳性,但外周血EBV-DNA阴性;例5脑脊液和外周血EBV-DNA同时阳性。⑧其他:例1双下肢骨痛,MRI检测提示双侧股骨和胫腓骨多发受累。治疗有效后双下肢骨痛消失,MRI检测恢复正常,骨髓液EBV-DNA由阳性转为阴性。

3. 治疗及转归:明确诊断后免疫抑制剂立即减量或停用,同时予阿昔洛韦或更昔洛韦抗病毒治疗,并静脉输注丙种球蛋白。例3经上述治疗后痊愈,截至末次随访存活。例1和例4静脉注射利妥昔单抗后体温恢复正常、淋巴结和扁桃体明显缩小、下肢疼痛消失,后采用每周2次小剂量供者淋巴细胞输注(DLI)治疗。例4治疗后1个月后痊愈,截至末次随访存活。例1 DLI输注1周后体温再次升高伴一过性肌肉痉挛,最终昏迷,经MRI和脑脊液EBV-DNA检测诊断为CNS-PTLD,鞘注利妥昔单抗50 mg后神志恢复,后经多次鞘注供者淋巴细胞(平均每次 $2.24 \times 10^6$ )后痊愈,7个月后死于肺部感染。例2每周2次小剂量DLI治疗后体温控制,淋巴结回缩至正常大小,外周血EBV-DNA转阴后出院。2周后出现癫痫,进一步检查诊断为CNS-PTLD,多次鞘注利妥昔单抗(每次30 mg)和DLI(平均每次 $1.91 \times 10^6$ )后痊愈,截至末次随访存活。例5减量免疫抑制剂,同时予DLI,EBV-DNA有所下降,但患者由双侧臀部和下肢疼痛迅速发展为瘫痪,治疗后无好转,家属放弃治疗,于PTLD诊断26 d后死亡(表2)。

## 讨 论

文献报道SAA患者allo-HSCT后PTLD的发生率为6.3%<sup>[6]</sup>,本研究中的检出率为8.77%(5/57),高于文献报道。这可能与移植后没有采用常规方案预防EBV有关。因此,建议高危患者应早期常规预防EBV。PTLD多发生于allo-HSCT后2~3个月,随着移植时间的延长,其发生率逐渐下降。本资料中PTLD的中位发生时间为移植后54(44~70)

d,和文献报道一致。移植后3~6个月内受者体内对EBV感染的B细胞增殖起重要调控作用的细胞毒性T淋巴细胞(CTL)功能尚未重建,而这与PTLD的高发时间一致。

PTLD的发病主要与受体移植后免疫功能持续低下,尤其是T细胞功能缺陷和EBV感染有关<sup>[7]</sup>。SAA的预处理药物和TBI都强烈抑制淋巴细胞功能,使PTLD发生的风险相对较高。85%~90%的PTLD患者外周血EBV阳性,并且发病时常伴外周血EBV负荷快速增加<sup>[4]</sup>。本组5例患者PTLD发病时外周血EBV-DNA均阳性,活检组织中EBV也均阳性。因此笔者建议,采用意大利皮萨罗移植中心的方法在移植后早期应用利妥昔单抗预防EBV感染<sup>[8]</sup>,同时遵照“第二届欧洲血液学会议指南”,移植后前3个月应每周检测1次EBV-DNA,对EBV升高的患者监测应更加密切<sup>[4]</sup>。一旦发生EBV血症,应及时使用阿昔洛韦治疗。

PTLD常见的累及部位为淋巴造血系统,亦可累及CNS、肺和肾脏等器官。本研究中5例患者均累及浅表淋巴结,3例累及扁桃体,3例累及CNS,1例累及骨骼。CNS-PTLD可以单独发病,也可作为系统性PTLD的一部分,病理活检仍是诊断的金标准,但在临床实际工作中基本无法实现。目前依赖临床症状、脑脊液EBV-DNA检测、IgH基因重排、MRI、PET-CT,结合病史进行诊断<sup>[9]</sup>。本组3例累及CNS的PTLD均为临床诊断。3例患者继发于系统性PTLD,2例发生于系统性PTLD好转或控制后。CNS-PTLD发病时,2例患者脑脊液EBV-DNA阳性,但外周血EBV-DNA阴性。因此,脑脊液和外周血EBV DNA存在分离现象。1例患者同时累及双下肢,骨髓EBV-DNA阳性。PTLD控制后,骨痛消失,骨髓EBV-DNA转阴,影像学恢复正常。

目前PTLD的一线治疗是减停免疫抑制剂和使用利妥昔单抗,抗病毒药物无明显疗效。减停免疫抑制剂的总有效率达50%,但存在加重移植抗宿主病(GVHD)的风险。本组4例患者停用免疫抑制剂,1例痊愈,无GVHD发生,此后未再使用免疫抑制剂,血常规指标正常,生存良好。利妥昔单抗能特异性溶解杀伤B细胞,是治疗EBV相关PTLD的重要药物,有效率为37%~69%<sup>[7]</sup>,其疗效依赖于EBV感染的B细胞表面CD20的表达水平。除此之外,PTLD的治疗还有化疗和细胞免疫治疗等。因感染率和致死率高,化疗不能作

表2 5例患者造血干细胞移植后EBV相关淋巴瘤增殖性疾病(PTLD)发生情况及转归

例号	EBV 激活时间	PTLD 发生时间	临床表现	累及部位	治疗	疗效	随访时间	转归
1	+48 d	+58 d	发热,昏迷,双下肢骨痛,扁桃 体肿大,颈部、腋窝淋巴结肿大	扁桃体、浅表 淋巴结、 CNS、骨骼	停用免疫抑制剂,DLI+利妥昔单抗 静脉注射,鞘注利妥昔单抗和供者 淋巴细胞	痊愈	12个月	死于肺 部感染
2	+54 d	+70 d	发热,肌肉痉挛,颈部、腋窝淋 巴结肿大	CNS、浅表淋 巴结	停用免疫抑制剂,DLI,鞘注利妥昔 单抗和供者淋巴细胞	痊愈	20个月	存活
3	+35 d	+44 d	发热,颈部、腋窝淋巴结肿大	浅表淋巴结	停用免疫抑制剂	痊愈	27个月	存活
4	+43 d	+54 d	发热,颈部、腹股沟淋巴结肿大	浅表淋巴结	停用免疫抑制剂,DLI+利妥昔单抗 静脉注射	痊愈	35个月	存活
5	+31 d	+52 d	发热,扁桃体肿大,颈部淋巴结 肿大,双下肢疼痛迅速瘫痪	扁桃体、浅表 淋巴结、CNS	免疫抑制剂减量,DLI	部分 有效	77 d	死于 PTLD

注:CNS:中枢神经系统;DLI:供者淋巴细胞输注

为一线治疗。细胞免疫治疗主要是输注DLI或EBV特异性CTL(EBV-CTL),重建受者T细胞免疫反应,杀伤EBV感染的B细胞。DLI与EBV-CTL的治疗有效率大致相同,均在64%以上<sup>[1,5]</sup>,但与后者相比,DLI可引发严重的GVHD<sup>[1]</sup>。本组2例患者采用利妥昔单抗联合小量多次DLI疗效满意;2例仅应用DLI的患者,1例痊愈,1例部分有效。笔者认为,利妥昔单抗联合DLI是目前治疗PTLD的最佳方法。利妥昔单抗治疗PTLD起效快,DLI起效慢,但作用持久,二者联合可使优势互补,疗效更佳。DLI以小量多次输注为好,以降低严重GVHD的发生。CNS-PTLD预后极差,病情凶险。目前,国内外都缺乏CNS-PTLD的大样本分析,尚无标准的治疗方案。主要治疗方法有CNS放疗、全身化疗,鞘注化疗药物或利妥昔单抗等。鞘注利妥昔单抗是一种相对简单有效的方法,并且不良反应较小<sup>[10]</sup>。本研究2例患者采用鞘注利妥昔单抗和供者淋巴细胞痊愈。此外,外周血和脑脊液EBV-DNA含量是评估PTLD疗效的重要指标。

参考文献

[1] Doubrovina E, Oflaz-Sozmen B, Prockop SE, et al. Adoptive immunotherapy with unselected or EBV-specific T cells for biopsy-proven EBV+ lymphomas after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Blood*, 2012, 119 (11):2644-2656. doi: 10.1182/blood-2011-08-371971.

[2] 顾斌,陈广华,王炎,等. 异基因造血干细胞移植后淋巴瘤增殖性疾病的临床分析[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(12): 1046-1049. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.12.015.

[3] 周健,张葵莉,符粤文,等. 异基因造血干细胞移植治疗41例重型再生障碍性贫血疗效分析[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37 (8): 661-665. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.08.006.

[4] Styczynski J, Reusser P, Einsele H, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological

malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2009, 43 (10):757-770. doi: 10.1038/bmt.2008.386.

[5] 许兰平,刘代红,刘开彦,等. 供者淋巴细胞输注治疗异基因造血干细胞移植后EB病毒相关的淋巴瘤增殖性疾病的疗效和安全性[J]. *中华内科杂志*, 2010, 49 (11):955-958. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2010.11.016.

[6] Buyck HC, Ball S, Junagade P, et al. Prior immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin increases the risk of EBV-related lymphoproliferative disorder following allo- SCT for acquired aplastic anaemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2009, 43(10):813-816. doi: 10.1038/bmt.2008.394.

[7] Rasche L, Kapp M, Einsele H, et al. EBV-induced post-transplant lymphoproliferative disorders: a persisting challenge in allogeneic hematopoietic SCT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(2):163-167. doi: 10.1038/bmt.2013.96.

[8] Dominietto A, Tedone E, Soracco M, et al. In vivo B-cell depletion with rituximab for alternative donor hemopoietic SCT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47 (1):101- 106. doi: 10.1038/bmt.2011.28.

[9] Shimizu H, Saitoh T, Koya H, et al. Discrepancy in EBV-DNA load between peripheral blood and cerebrospinal fluid in a patient with isolated CNS post-transplant lymphoproliferative disorder [J]. *Int J Hematol*, 2011, 94 (5):495-498. doi: 10.1007/s12185-011-0951-3.

[10] Czystewski K, Styczynski J, Krenska A, et al. Intrathecal therapy with rituximab in central nervous system involvement of post-transplant lymphoproliferative disorder [J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(3):503-506. doi: 10.3109/10428194.2012.718342.

(收稿日期:2016-03-18)

(本文编辑:刘爽)