

异基因造血干细胞移植术后腺病毒感染三例临床分析

孙于谦 黄晓军 韩婷婷 王景枝 王峰蓉 陈育红

韩伟 陈欢 张晓辉 刘代红 刘开彦 许兰平

A clinical analysis of adenovirus infection after allogeneic stem cell transplantation in 3 patients

Sun Yuqian, Huang Xiaojun, Han Tingting, Wang Jingzhi, Wang Fengrong, Chen Yuhong, Han Wei, Chen Huan, Zhang Xiaohui, Liu Daihong, Liu Kaiyan, Xu Lanping

Corresponding author: Xu Lanping, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Hematological Diseases, Beijing 100044, China. Email: lpxu_0415@sina.com

腺病毒(ADV)是一种双链DNA病毒,绝大多数免疫功能正常者在儿童时期发生过感染并已获得免疫。然而,在免疫功能低下人群,尤其是异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)患者中,ADV可以再次激活,发生播散性感染(如肺炎、肠炎、肝炎等),导致严重的并发症。了解患者HSCT后ADV感染发生率以及临床特点有助于改进其防治措施。国内目前尚缺乏allo-HSCT后ADV感染的相关研究^[1]。我们对3例allo-HSCT后发生ADV感染患者进行临床特点分析。

病例和方法

1. 病例:本研究为前瞻性观察性研究。病例入选标准:①2013年3月1日至2014年2月28日在我所接受allo-HSCT的连续病例;②首次allo-HSCT的患者。

2. ADV监测方法:采用中山大学达安基因公司荧光基因探针PCR试剂盒进行ADV检测,取肝素抗凝的外周血3 ml。对所有allo-HSCT患者自预处理开始进行每周1~2次监测,直至移植后100 d。

3. allo-HSCT方案:参照我所既往方案^[2]:同胞相合移植采用改良的白消安(Bu)/环磷酰胺(Cy)预处理方案;亲属单倍体相合移植预处理方案采用改良Bu/Cy+抗胸腺细胞球蛋白(ATG);非血缘供者移植预处理方案采用改良Bu/Cy+ATG。移植植物为rhG-CSF动员的供者骨髓联合外周血干细胞。按照我所移植模式常规预防细菌、真菌、肺孢子菌、病毒

等致病微生物感染。移植抗宿主病(GVHD)预防采用环孢素+短程甲氨蝶呤(MTX)+霉酚酸酯方案。

4. 定义:ADV血症:应用PCR方法从患者外周血中检测出ADV DNA 1次即可诊断;临床诊断ADV病:ADV阳性同时伴有相应的临床症状,但无组织病理学证实;确诊ADV病:ADV阳性同时伴有相应的临床症状,组织病理学证实ADV阳性^[3]。

结 果

1. 病例特点:共420例allo-HSCT患者入选本研究,患者基本临床资料见表1。

表1 420例异基因造血干细胞移植患者临床资料

临床特征	结果
性别(男/女)[例(%)]	220(52.4)/200(47.6)
中位年龄[岁, M(范围)]	30(1~61)
<14岁[例(%)]	51(12.3)
供者类型[例(%)]	
同胞相合	105(25.0)
非血缘	15(3.6)
单倍体	300(71.4)
基础疾病[例(%)]	
急性髓系白血病	165(39.3)
急性淋巴细胞白血病	128(30.5)
慢性髓性白血病	24(5.7)
骨髓增生异常综合征	50(11.9)
再生障碍性贫血	26(6.2)
多发性骨髓瘤	3(0.7)
非霍奇金淋巴瘤	8(1.9)
其他	16(3.8)

2. ADV血症发生率:共检测出ADV血症3例,ADV感染发生的中位时间为30(22~75)d,其中3例同时存在CMV血症,2例合并EBV血症,3例患者之前均发生了急性GVHD。ADV感染均发生在单倍体相合移植后,而同胞相合移植及非血缘移植后无ADV感染发生。单倍体移植后100 d ADV血症累积发生率为1.1%,ADV病累积发生率为0.4%;对移植100 d后出现发热、腹泻或肺炎的患者也进行了ADV检测,未检测到ADV血症或ADV病。3例患者中2例为成人,1例为儿童。

3. 转归:见表2。3例ADV患者中,例1未接受抗病毒治疗,ADV血症7 d后自行转阴;例3未接受抗病毒治疗,在发

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.02.017

基金项目:科技北京百名领军人才培养工程(Z121107002612035);首都医学发展科研专项重点攻关项目(2011-4022-08)

作者单位:100044 北京大学人民医院、北京大学血液病研究所;北京市造血干细胞移植重点实验室

通信作者:许兰平,Email:lpxu_0415@sina.com

现ADV血症后20 d死于GVHD,死亡前外周血ADV仍阳性;例2于移植后第75天发生ADV血症及ADV肠炎(临床诊断,腹泻伴有粪便ADV阳性),经西多福韦(每周5 mg/kg)治疗2周后外周血ADV转阴,腹泻明显改善,但最终死于GVHD。

讨 论

ADV是allo-HSCT后的重要感染病原,国内移植中心很少进行常规监测。我们在研究中发现HSCT后ADV感染总体发生率并不高,国外报道HSCT后ADV感染总体发生率为3%~21%^[4-6],与国外研究相比,本研究中ADV感染发生率偏低,致命性的ADV感染并不常见,尤其是在同胞相合移植或非血缘移植中未发生ADV感染。其原因可能有:①本研究只进行了血液标本的检测,而其他研究则同时进行了血液、咽拭子、尿液、粪便等标本检测^[5];②本研究中监测只持续至移植后第100天,而国外报道ADV发生中位时间为135(10~2 400) d^[5],因此可能有部分100 d后发生的感染未能监测到;③国外常采用去T细胞移植模式,而本研究中患者均采用不去T细胞移植,本研究中ADV感染发生率低可能与非体外去除T细胞移植模式免疫重建更快有关。

国外研究提示儿童ADV感染发生率较高,儿童HSCT患者中ADV血症发生率为6%~28%,而在成人HSCT患者中为0~6%^[7]。而本研究中成人与儿童ADV发生率未见差异。其原因目前还不清楚,下一步我们会对本中心非体外去除T细胞移植模式下儿童免疫重建的数据进行研究,从而寻找原因。当然,病例数较少可能也是影响因素之一。

国外报道ADV感染的危险因素包括:儿童、去T细胞移植、GVHD发生、单倍体相合移植、外周血淋巴细胞计数 $< 0.2 \times 10^9/L$ 等^[8]。本研究数据初步提示单倍体移植后ADV感染发生率可能高于其他移植模式,对于这一部分人群应重视ADV的监测。另一方面,在同胞相合移植和非血缘移植患者中未常规监测到ADV感染,这也提示我们,对于这一类人群可能无需常规监测,只需在高度怀疑病毒性疾病的人群中进行监测即可,这也与欧洲白血病感染会议(ECIL)的推荐^[3]一致。ECIL推荐在同胞相合移植患者,不常规进行ADV检

测,对于有危险因素患者,推荐每周至少进行1次外周血PCR监测,监测的时间应考虑宿主免疫重建的情况。但是,ADV感染高危人群需要进一步研究确定。

总之,在本所的移植模式下,HSCT后ADV感染总体发生率并不高,相对于常规检测,对有临床症状的患者进行监测可能更合理。

参 考 文 献

- [1] 陈育红,许兰平. 异基因造血干细胞移植后的腺病毒感染的研究进展[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(11):992-994.
- [2] Chang YJ, Huang XJ. Haploidentical bone marrow transplantation without T-cell depletion[J]. Semin Oncol, 2012, 39(6):653-663.
- [3] Matthes-Martin S, Feuchtinger T, Shaw PJ, et al. European guidelines for diagnosis and treatment of adenovirus infection in leukemia and stem cell transplantation: summary of ECIL-4 (2011)[J]. Transpl Infect Dis, 2012,14(6): 555-563.
- [4] La Rosa AM, Champlin RE, Mirza N, et al. Adenovirus infections in adult recipients of blood and marrow transplants [J]. Transpl Infect Dis, 2001, 32(6): 871-876.
- [5] Yilmaz M, Chemaly RF, Han XY, et al. Adenoviral infections in adult allogeneic hematopoietic SCT recipients: a single center experience [J]. Bone Marrow Transplant, 2013, 48(9): 1218-1223.
- [6] van Tol MJ, Kroes AC, Schinkel J, et al. Adenovirus infection in paediatric stem cell transplant recipients: increased risk in young children with a delayed immune recovery [J]. Bone Marrow Transplant, 2005, 36(1): 39-50.
- [7] Lion T, Baumgartinger R, Watzinger F, et al. Molecular monitoring of adenovirus in peripheral blood after allogeneic bone marrow transplantation permits early diagnosis of disseminated disease[J]. Blood, 2003, 102(3): 1114-1120.
- [8] Robin M, Marque-Juillet S, Scieux C, et al. Disseminated adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and outcome [J]. Haematologica, 2007, 92(9): 1254-1257.

表2 3例腺病毒(ADV)感染异基因造血干细胞移植患者临床资料

例号	性别	年龄(岁)	原发病	移植类型	诊断	诊断距移植时间(d)	是否应用西多福韦	转归	生存
1	男	8	Fanconi贫血	单倍体	ADV血症	30	否	自行转阴	存活
2	女	19	AML	单倍体	ADV血症+肠炎	75	是	转阴	死亡
3	男	51	ALL	单倍体	ADV血症	22	否	未转阴	死亡

注:AML:急性髓系白血病;ALL:急性淋巴细胞白血病

(收稿日期:2014-07-30)

(本文编辑:董文革)