

# 异基因造血干细胞移植后肾小球肾炎 六例临床分析

周健 祖璿玲 桂瑞瑞 张奕莉 符粤文 喻凤宽  
赵慧芳 李珍 林全德 王娟 左文丽 宋永平

**【摘要】** 目的 探讨异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后肾小球肾炎的发病、诊断及治疗情况。方法 回顾性分析2008年1月至2016年12月河南省肿瘤医院allo-HSCT后肾小球肾炎患者的临床资料。结果 478例allo-HSCT患者中6例(1.26%)发生肾小球肾炎,男3例,女3例,中位年龄22(12~36)岁;重型再生障碍性贫血(SAA)2例,急性髓系白血病(AML)4例,移植前均无明确的肾脏病史,中位发生时间为移植后447(272~1 495)d。4例患者肾功能异常,5例尿潜血阳性,3例高血压,2例高血脂。5例患者曾发生急性GVHD,4例发病时伴有慢性GVHD。肾脏病理:微小病变型肾病1例,膜性肾病4例,系膜增生性肾小球肾炎伴缺血性损伤1例。肾脏免疫组化:IgG阳性4例,IgM阳性1例,C3阳性3例,C1q阳性1例。2例血清抗核抗体阳性,IgG和IgM升高各1例。仅1例患者糖皮质激素治疗有效。5例患者采用低剂量环磷酰胺联合霉酚酸酯治疗,2例完全有效,3例部分有效。4例患者生存良好,2例患者死于肺感染。**结论** allo-HSCT后肾小球肾炎的病理类型以膜性肾病为主,低剂量环磷酰胺联合霉酚酸酯可获得较好疗效。

**【关键词】** 造血干细胞移植; 肾小球肾炎; 移植物抗宿主病

**Clinical analysis of six cases with the *de novo* glomerulitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation** Zhou Jian, Zu Yingling, Gui Ruirui, Zhang Yanli, Fu Yuewen, Yu Fengkuan, Zhao Huiyang, Li Zhen, Lin Quande, Wang Juan, Zuo Wenli, Song Yongping. Department of Hematology, Affiliated Cancer Hospital Zhengzhou University, Henan Tumor Hospital, Institute of Hematology, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Song Yongping, Email: songyongping001@126.com

**【Abstract】 Objective** To explore the occurrence, clinical characteristics, diagnosis and treatment of glomerulitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). **Methods** Analysis were carried out based on the clinical data of 6 patients with *de novo* glomerulitis following allo-HSCT hospitalized in Henan Tumor Hospital from January 2008 to December 2016, and the clinical manifestation, pathology, diagnosis, treatment and outcome were investigated. **Results** The occurrence of glomerulitis was 1.26% (6/478). The median time was 447(272-1 495) d after allo-HSCT. Proteinuria and varying degrees of edema were present in all patients. Of the 6 patients, 4 patients with impaired renal function, 3 cases of hypertension, 5 cases of urine occult blood positive, 2 cases of hyperlipidemia. 5 patients underwent acute graft-versus-host disease (GVHD), 4 patients accompanied with chronic GVHD at diagnosis. Kidney pathology showed typical features of minimal change diseases in 1 patient, membranous nephropathy in 4 patients and mesangial proliferative glomerulonephritis in 1 case. Immunohistochemistry of glomerular lesions revealed that the immune complex deposition included IgG in 4 patients, C3 in 3 patients, IgM and C1q in 1 patient. Serum ANA was positive in 2 patients and serum IgG and IgM were in high level in 1 patient, respectively. Only 1 case was effective on glucocorticoid. 5 cases treated by low dose cyclophosphamide combined with mycophenolate mofetil (MMF), 2 cases achieved complete remission, and 3 cases were partial remission. Up to now, 2 cases died with lung infection, and 4 patients survived. **Conclusion** The predominant pathological type of glomerulitis was membranous nephropathy. Low-dose cyclophosphamide combined with MMF was an effective treatment.

**【Key words】** Hematopoietic stem cell transplantation; Glomerulonephritis; Graft vs host disease

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)已广泛应用于多种血液系统疾病的治疗。随着移植技术的逐渐进步,移植后存活率提高且生存时间明显延长,造血干细胞移植相关肾病也逐渐引起重视。本研究对近年来河南省肿瘤医院血液科治疗的6例allo-HSCT后新发肾小球肾炎患者的临床资料进行回顾性分析,以加深对移植后肾小球肾炎的了解。

### 病例与方法

1. 病例:2008年1月至2016年12月,在河南省肿瘤医院血液科接受allo-HSCT且移植后存活>100 d的血液病患者共478例(男287例,女191例),其中6例(1.26%)患者诊断为移植后肾小球肾炎。诊断符合以下标准:移植6个月后发病、伴蛋白尿,肾脏病理诊断为肾小球病变<sup>[1]</sup>。

2. 预处理方案和GVHD的预防及诊断标准:重型再生障碍性贫血(SAA)患者预处理方案采用环磷酰胺+兔抗胸腺细胞球蛋白(ATG)+氟达拉滨(Flu)±全身放疗(TBI),急性髓系白血病(AML)患者采用Bu/Cy(白消安+环磷酰胺)为基础的预处理方案。同胞相合移植采用环孢素A(CsA)联合短疗程甲氨蝶呤(MTX)预防移植抗宿主病(GVHD),无关供者移植加用吗替麦考酚酯(MMF)。急性GVHD和慢性GVHD的诊断采用西雅图标准。

3. 移植后肾小球肾炎的治疗:首选糖皮质激素治疗,对移植后免疫抑制剂已停用或减量患者给予甲泼尼龙1~2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>治疗;糖皮质激素无效患者改用低剂量环磷酰胺(200 mg每周1次)联合MMF治疗。疗效标准<sup>[2]</sup>:完全缓解(CR):24 h尿蛋白≤0.3 g;部分缓解(PR):24 h尿蛋白>0.3~3.4 g;无效(NR):24 h尿蛋白>3.4 g。

4. 随访:所有病例通过门诊和电话随访,随访

截止时间为2018年2月28日,中位随访时间为31(5~34)个月。

### 结 果

1. 一般资料:478例allo-HSCT后生存期长于3个月的患者中,6例(1.26%)确诊为新发的肾小球肾炎,男3例,女3例,中位年龄22(12~36)岁;SAA 2例,AML 4例。同胞全相合移植3例,无关供者移植3例;干细胞来源均为外周血干细胞。回输单个核细胞(MNC)中位数10.26(4.79~17.42)×10<sup>8</sup>/kg,CD34<sup>+</sup>细胞中位数4.83(2.14~14.98)×10<sup>6</sup>/kg。6例患者移植前均无乙型肝炎、丙型肝炎和糖尿病病史。6例患者基本资料见表1。

2. 临床表现:6例患者发病时间均在移植6个月后,中位发病时间为移植后447(272~1 495)d。下肢水肿5例,眼睑水肿2例,大量腹水1例,1例患者无明显水肿症状,高血压3例。2例患者已停用免疫抑制剂;2例处于慢性GVHD治疗期间,2例处于免疫抑制剂减量过程中。5例曾发生急性GVHD,4例患者诊断时合并慢性GVHD,其中局限型3例、广泛型1例(表2)。

3. 病理学检测:微小病变型肾病(MCD)1例,膜性肾病(MGN)4例,系膜增生性肾小球肾炎(MPG)伴缺血性损伤1例。6例患者肾脏病理抗体中,IgG(+)4例,IgM(+)1例,C3(+)3例,C1q(+)1例,1例IgA(±)(表2)。

4. 相关实验室检查:全部患者随机尿常规检查尿蛋白阳性;4例患者有血肌酐升高,肾功能I/II度异常,5例患者血尿素氮升高,4例患者血尿酸升高。5例患者尿潜血阳性,2例患者血脂升高。3例患者白蛋白<30 g/L,24 h尿蛋白定量>3.5 g,达到肾病综合征的诊断标准。2例患者ANA阳性,1例

表1 6例异基因造血干细胞移植后肾小球肾炎患者的一般资料

例号	性别	年龄(岁)	诊断	干细胞来源	HLA配型	预处理方案	GVHD预防方案	急性GVHD	慢性GVHD	随访时间(月)
1	男	33	SAA	外周血	无关供者8/10	Cy+Flu+ATG+TBI	CsA+MTX+MMF	有	有	34
2	男	12	SAA	外周血	无关供者10/10	Cy+Flu+ATG	CsA+MTX+MMF	无	有	33
3	女	22	AML	外周血	无关供者10/10	BU/Cy+Vp16+ATG	CsA+MTX+MMF	有	无	24
4	女	36	AML	外周血	同胞低分6/6	BU/Cy	CsA+MTX	有	有	13
5	女	22	AML	外周血	同胞低分6/6	改良BU/Cy	CsA+MTX	有	无	19
6	男	42	AML	外周血	同胞低分6/6	改良BU/Cy	CsA+MTX	有	有	5

注:HLA:人类白细胞抗原;SAA:重型再生障碍性贫血;AML:急性髓系白血病;Cy:环磷酰胺;Flu:氟达拉滨;ATG:抗胸腺细胞球蛋白;TBI:全身放疗;Vp16:依托泊苷;Bu:白消安;CsA:环孢素A;MTX:甲氨蝶呤;MMF:霉酚酸酯

表 2 6 例异基因造血干细胞移植后肾小球肾炎患者的临床资料

例号	发病时间 (d)	临床表现	诊断时 cGVHD	诊断时免疫抑制剂	24 h 尿蛋白定量 (g)	肾脏病理诊断	尿潜血	肌酐	抗核抗体	病理抗体	血清 Ig	治疗与转归
1	+272	下肢及眼睑水肿	广泛性	减量	3.79	MPG	阳性	升高	+	IgM	IgM	糖皮质激素(NR) MMF+Cy(PR)
2	+367	下肢水肿	局限性	使用	3.92	MGN	阳性	正常	-	IgG、C3	正常	糖皮质激素(NR) MMF+Cy(PR)
3	+546	无	无	停用	0.62	MGN	阴性	升高	-	IgG	正常	MMF+Cy(CR)
4	+527	下肢及眼睑水肿、 腹水	局限性	使用	14.4	MGN	阳性	正常	-	IgG、C3	IgG	糖皮质激素(NR) MMF+Cy(PR) 死于肺感染
5	+1 495	下肢水肿	无	停用	0.81	MGN	阳性	升高	+	IgG、C3	正常	糖皮质激素(NR) MMF+Cy(CR)
6	+298	下肢水肿	局限性	减量	1.85	MCD	阳性	升高	-	阴性	正常	糖皮质激素(CR) 死于肺感染

注:cGVHD:慢性移植物抗宿主病;MCD:微小病变血型肾病;MGN:膜性肾病;MPG:系膜增生性肾小球肾炎。MMF:吗替麦考酚酯;Cy:环磷酰胺。CR:完全缓解;PR:部分有效;NR:无反应

血清 IgG 升高, 1 例血清 IgM 升高。

5. 疗效与转归: 全部患者治疗时间均 > 6 个月。5 例患者在原有免疫抑制剂基础上给予甲泼尼龙  $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  治疗, 仅 1 例患者达到 CR, 糖皮质激素减量后出现复发; 4 例患者糖皮质激素治疗 4 周后无好转, 换用低剂量环磷酰胺联合 MMF 治疗, 同时快速减量甲泼尼龙; 1 例患者直接采用环磷酰胺联合 MMF 治疗。治疗 1 个月后评估, CR 1 例, PR 1 例, NR 4 例; 治疗 6 个月后评估, CR 1 例, PR 5 例。2 例患者因肺部真菌感染分别在治疗 6 个月和 9 个月时死亡。治疗 1 年后评估, CR 2 例, PR 2 例。至随访截止, 2 例患者死亡, 4 例存活患者均为无病生存, 仍在维持治疗中。

## 讨 论

allo-HSCT 后迟发性肾病主要指移植 6 个月后发生的肾小球肾炎, 常发生在 allo-HSCT 后 6 ~ 48 个月<sup>[3]</sup>。本组 6 例患者的中位发病时间为 447 (272 ~ 1 495) d。1988 年 Hiesse 等<sup>[4]</sup>首先报道 1 例慢性髓性白血病患者骨髓移植后发生肾病综合征。allo-HSCT 肾小球肾炎发病率较低, Cho 等<sup>[2]</sup>报道, 韩国 2 800 例骨髓移植患者中 15 例 (0.54%) 发生肾小球肾炎。成人移植后肾病综合征的发生率为 0.37% ~ 1.00%<sup>[1, 5-6]</sup>。本中心移植后肾小球肾炎的发生率为 1.26% (6/478), 稍高于文献报道。这可能与本中心多采用外周血干细胞移植有关。allo-HSCT 后肾小球肾炎的主要临床表现为蛋白尿和肾病综

合征。蛋白尿是早期表现, 可伴有不同程度下肢水肿, 镜下血尿不明显, 肾功能大多正常, 病情进展到严重的程度, 即表现为肾病综合征<sup>[1]</sup>。本资料中 6 例患者均有蛋白尿, 4 例血肌酐升高, 5 例血尿素氮升高, 4 例血尿酸升高, 4 例尿潜血阳性; 3 例患者合并高血压, 2 例血脂升高。本研究 6 例患者中 MGN 4 例, MCD 1 例, MPG 伴缺血性损伤 1 例, 和其他文献报道一致。

移植后肾小球肾炎 (包括肾病综合征) 蛋白尿的病因和发病机制仍不清楚, 目前多数学者认为是慢性 GVHD 的一种少见的表现形式<sup>[7]</sup>, 原因如下: ①均发生于移植 3 个月后, 多发生于免疫抑制剂减量或停药后数月, 且往往同时出现<sup>[8]</sup>。本组 6 例患者发病均在移植 6 个月后, 3 例发病时合并慢性 GVHD, 2 例患者已停用免疫抑制剂, 2 例处于慢性 GVHD 治疗期间, 2 例处在免疫抑制剂减量过程中。②大部分病例肾脏病理活检可见大量上皮下沉积物, 与 GVHD 小鼠模型肾脏病理相似, 考虑为 GVHD 导致的抗原抗体复合物<sup>[9]</sup>。③约 70% 的患者体内出现高水平自身抗体<sup>[10]</sup>, 循环中自身抗体的出现与病情并不一致<sup>[11]</sup>。④ CD20 单抗用于治疗难治性移植后肾病同样有效<sup>[5, 12]</sup>。因此, 慢性 GVHD 相关 MGN 病的发病可能与移植物 T 淋巴细胞识别宿主抗原而致敏、增殖、分化, 使 B 淋巴细胞活化, 产生自身抗体, 并使免疫复合物在肾小球上皮下沉积或上皮下产生原位免疫复合物, 及免疫细胞释放细胞因子损伤肾基底膜有关<sup>[13]</sup>。也有人认为活化 T 细胞

分泌的干扰素 $\gamma$ 和肿瘤坏死因子与肾病综合征的发生有关<sup>[14]</sup>。此外,一些研究认为移植后肾病与年龄、巨细胞病毒感染、放射性肾病、干细胞来源、预防GVHD药物引起的肾毒性作用及溶血尿毒综合征等有关<sup>[15]</sup>。本组6例患者中5例曾发生急性GVHD,其中4例诊断时有慢性GVHD表现。本研究未发现移植后肾小球肾炎的危险因素,因其发病率低,危险因素尚不清楚,有学者认为可能和干细胞来源、慢性GVHD和HLA匹配程度有关,确切的危险因素需要将来分析多中心的临床资料获取。

移植后肾小球肾炎的治疗多采用联合使用免疫抑制剂。如病理类型为MCD,治疗多以糖皮质激素治疗为主,若为MGN则在糖皮质激素治疗的基础上联合使用CsA、他克莫司、MMF或硫唑嘌呤等免疫抑制剂。与原发MGN相比,GVHD相关MGN对免疫抑制剂的反应较好<sup>[6]</sup>。多数患者预后较好,但症状消退缓慢,疗程需2~12个月,大剂量糖皮质激素冲击及联合用药均不能缩短病程<sup>[13]</sup>。本研究中5例患者采用糖皮质激素联合CsA或他克莫司治疗,仅1例有效,换用低剂量环磷酰胺联合MMF后均有效。体内B淋巴细胞异常在慢性GVHD发生与发展中起一定作用,用抗CD20单克隆抗体治疗难治性移植后肾病可取得满意疗效<sup>[5,12]</sup>。有报道间充质干细胞在治疗中也有一定的疗效<sup>[16]</sup>。此外,对少数顽固性病例,肿瘤坏死因子阻断剂可能有效<sup>[17]</sup>。

总之,移植后的肾病重在早期发现早期治疗,蛋白尿是移植后肾病的早期信号,要重视尿常规的监测。不同的病理类型在免疫抑制剂的治疗强度有所不同,一旦明确诊断移植后肾病,建议停用CsA和他克莫司等肾毒性强的药物,换用MMF或西罗莫司等肾毒性弱的药物,从而减少肾毒性强的药物的使用可以延缓肾功能的恶化。我们建议对疗效不佳的患者加用环磷酰胺或MMF。

志谢:郑州大学第一附属医院肾脏病理科权松霞老师协助进行肾脏病理检查

#### 参考文献

[1] Imai H, Oyama Y, Miura AB, et al. Hematopoietic cell transplantation-related nephropathy in Japan [J]. *Am J Kidney Dis*, 2000, 36(3): 474-480. DOI:10.1053/ajkd.2000.9787.

[2] Cho YH, Kang SH, Kim Y, et al. De novo glomerulitis associated with graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience [J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2013, 32(3): 121-126. DOI: 10.1016/j.krcp.2013.07.004.

[3] 韩晶晶, 仇惠英, 卢国元, 等. 异基因造血干细胞移植相关性膜性肾病2例 [J]. *中国实用内科杂志*, 2008, 28(3): 230-231. DOI: 10.3969/j.issn.1005-2194.2008.03.025.

[4] Hiesse C, Goldschmidt E, Santelli G, et al. Membranous nephropathy in a bone marrow transplant recipient [J]. *Am J Kidney Dis*, 1988, 11(2): 188-191.

[5] Reddy P, Johnson K, Uberti JP, et al. Nephrotic syndrome associated with chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2006, 38(5): 351-357. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705446.

[6] 陈瑶, 黄晓军, 张晓辉, 等. 异基因造血干细胞移植后并发肾综合征的单中心临床分析 [J]. *中华内科杂志*, 2011, 50(7): 572-575. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2011.07.010.

[7] 于建平, 崔若兰, 童书鹏, 等. 异基因外周血造血干细胞移植后膜性肾病临床和病理表现 [J]. *中华血液学杂志*, 2001, 22(8): 415-417. DOI: 10.3760/j.issn:0253-2727.2001.08.006.

[8] Brukamp K, Doyle AM, Bloom RD, et al. Nephrotic syndrome after hematopoietic cell transplantation: do glomerular lesions represent renal graft-versus-host disease? [J] *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006, 1(4):685-694. DOI: 10.2215/CJN.00380705.

[9] van Leer EH, Bruijn JA, Prins FA, et al. Redistribution of glomerular dipeptidyl peptidase type IV in experimental lupus nephritis. Demonstration of decreased enzyme activity at the ultrastructural level [J]. *Lab Invest*, 1993, 68(5):550-556.

[10] Svegliati S, Olivieri A, Campelli N, et al. Stimulatory autoantibodies to PDGF receptor in patients with extensive chronic graft-versus-host disease [J]. *Blood*, 2007, 110(1): 237-241. DOI: 10.1182/blood-2007-01-071043.

[11] Haseyama K, Watanabe J, Oda T, et al. Nephrotic syndrome related to chronic graft versus host disease after allogeneic bone marrow transplantation in a patient with malignant lymphoma [J]. *Rinsho Ketsueki*, 1996, 37(12):1383-1388.

[12] Vischini G, Cudillo L, Ferrannini M, et al. Rituximab in post allogeneic hematopoietic stem cell transplantation membranous nephropathy: a case report [J]. *J Nephrol*, 2009, 22(1):160-163.

[13] Hingorani S. Chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation: epidemiology, pathogenesis, and treatment [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(7): 1995-2005. DOI: 10.1681/ASN.2006020118.

[14] Seconi J, Watt V, Ritchie DS. Nephrotic syndrome following allogeneic stem cell transplantation associated with increased production of TNF-alpha and interferon-gamma by donor T cells [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 32(4):447-450. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704151.

[15] 罗晓丹, 刘启发, 宁涓, 等. 异基因造血干细胞移植后迟发性肾综合征临床分析 [J]. *中华医学杂志*, 2007, 87(46): 3280-3283. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2007.46.011.

[16] Zhang X, Peng Y, Fan Z, et al. Mesenchymal stem cells may ameliorate nephrotic syndrome post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation-case report [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 962. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00962.

[17] Ducloux D, Bresson-Vautrin C, Chalopin J. Use of pentoxifylline in membranous nephropathy [J]. *Lancet*, 2001, 357(9269): 1672-1673.

(收稿日期:2018-03-13)

(本文编辑:徐茂强)