

# 肝移植术后淋巴组织增生性疾病的 诊断及治疗(附 1 例报告)

公 伟,刘 军

(山东大学附属省立医院,济南 250021)

**摘要:**目的 探讨肝移植后淋巴组织增生性疾病(PTLD)的临床特点和防治措施。方法 回顾性分析 1 例肝移植术后 PTLD 患者的临床病理资料。结果 1 例肝移植术后患者术后病理证实发生多形性 PTLD,CD<sub>20</sub>阳性,EB 病毒潜伏膜蛋白(LMP)-1 阳性。减量应用免疫抑制剂,给予抗病毒治疗,随访至今 17 个月,仍无瘤存活。结论 PTLD 是肝移植术后严重并发症,其发病可能与 EB 病毒感染和免疫抑制有关。对肝脏 PTLD 的高危患者,术后应减量应用免疫抑制剂,常规应用抗病毒药物。早期确诊和及时治疗是提高预后的关键。

**关键词:**肝移植术;移植后淋巴组织增生性疾病

中图分类号:R657.3 文献标志码:B 文章编号:1002-266X(2009)46-0052-02

移植后淋巴组织增生性疾病(PTLD)是发生于人类实质器官和干细胞移植受体的一组严重疾病,预后凶险,其发病多与免疫抑制剂的应用和 EB 病毒(EBV)感染有关<sup>[1]</sup>。2008 年 5 月我们曾收治肝脏 PTLD 1 例,经及时诊治,患者康复。现回顾性分析该例的临床资料,并结合文献探讨肝脏 PTLD 的临床特点与诊治方法。

## 1 病例报告

患者男,53 岁。因乙型肝炎后肝硬化、肝功能失代偿行原位肝移植术,术后应用三联免疫抑制剂他克莫司(FK506) + 霉酚酸酯(MMF) + 泼尼松治疗。术前 EBV 检查阴性。术后 5 个月时出现发热,肝酶升高,B 超发现肝门部有一肿大淋巴结,约 2 cm × 2 cm,穿刺活检诊断为多形性 PTLD,免疫组化检查 CD<sub>20</sub>、EBV 潜伏膜蛋白(LMP)-1 染色均阳性。减量应用他克莫司维持免疫抑制,停用泼尼松,给予更昔洛韦抗病毒治疗。2 周后淋巴结逐渐缩小,复查 EBV 抗体阴性,病情好转出院。随访至今 17 个月,患者仍无瘤生存,移植肝功能正常,无排斥反应征象。

## 2 讨论

PTLD 是人体实体器官移植和骨髓移植后的严重并发症,大多数来源于 B 淋巴细胞,少数来源于 T 淋巴细胞。其发病率因移植物和免疫抑制剂的类型不同而不同,肝移植患者 PTLD 的发病率为 1% ~ 2%<sup>[2]</sup>,儿童 PTLD 的发病率较成人高,这可能与儿童术前血清 EBV 反应多数呈阴性,对其缺乏抵抗力,术后易发生 EBV 感染有关。PTLD 的好发部位

主要是淋巴结、移植器官、胃肠道和中枢神经系统,最常发生移植后 1 a 内,EBV 阳性者 PTLD 的发生时间较 EBV 阴性者要提前<sup>[3]</sup>。本例移植术前 EBV 阴性,PTLD 发生于肝移植后 5 个月时。

PTLD 的发病机制目前尚未明确,但一般认为与 EBV 感染、免疫功能抑制、免疫监视缺失、免疫抑制剂致瘤作用、移植物的慢性抗原刺激等因素有关<sup>[4]</sup>。EBV 主要感染 B 细胞并使受感染的 B 细胞保持长期生长及增殖能力。感染后,机体产生的特异性中和抗体和细胞免疫,虽然能终止外源性再感染,但不能完全清除潜伏在细胞中的 EBV。在免疫功能减退或免疫缺陷的个体中,由于控制 B 细胞增殖的 T 细胞缺乏,导致 EBV 再激活、病毒复制、EBV 癌基因表达,获得额外的改变如 Bcl-6 突变、c-myc 重排及 p53 缺失等,从而导致单克隆侵袭性淋巴瘤的发生<sup>[5]</sup>。本例肝移植术前 EBV 血清学检查阴性,术后 EBV 免疫组织化学染色阳性,供者虽未行 EBV 相关检测,考虑 PTLD 发生与术后免疫抑制状态下 EBV 感染有关。

PTLD 病理形态学多样,根据 WHO 淋巴造血组织肿瘤分类,PTLD 分为以下几类:①早期病变,包括反应性浆细胞增多症及传染性单核细胞增生症样 PTLD;②多形性 PTLD;③单形性 PTLD(包括 B、T 细胞淋巴瘤的各种类型);④霍奇金淋巴瘤及霍奇金淋巴瘤样 PTLD。本例病理证实为多形性 PTLD。

PTLD 的临床表现多样,缺乏特异性,主要与发病部位及病变的严重程度有关,一般症状包括抗生素难以控制的高热、贫血、中性粒细胞减少、食欲减

退、腹泻及腹痛等。在没有合并细菌感染的情况下， $T < 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。如果深部淋巴结肿大、肝脾肿大，会出现腹痛、呕吐或腹泻等消化道症状以及压迫症状。目前，PTLD 的诊断主要依据临床表现、实验室检查和组织病理学检查，综合诊断。诊断要点：① 器官移植后出现原因不明的发热、盗汗、体质量减轻等，抗感染治疗无效；② 淋巴结肿大或肝脾肿大，脏器浸润性肿块；③ 原因不明的皮肤结节或肿块；④ 血清乳酸脱氢酶增高；⑤ 组织活检具有 PTLD 的病理学特征；⑥ 免疫球蛋白基因重排阳性或 EBV-DNA 急剧增高，肿瘤基因和肿瘤抑制基因改变，病因不明的单克隆丙种球蛋白病。

PTLD 一旦确诊，应首先减少或停用免疫抑制剂。部分 PTLD 患者在免疫抑制解除后，PTLD 可自行缓解。但目前免疫抑制剂如何减量、减量或停药需持续多长时间以及减量后的疗效标准等仍不明确。对 EBV 感染患者可以联合抗病毒治疗。有人主张对外周血 EBV 负荷高而 EBV 血清反应阴性者应给予抗病毒治疗，如静注阿昔洛韦和免疫球蛋白等。多数 PTLD 是 B 淋巴细胞增殖，在 B 淋巴细胞表面广泛表

达  $CD_{20}$ ，可用抗 B 淋巴细胞单克隆抗体治疗。细胞毒 T 细胞 (CTL) 可抑制感染 EBV 的淋巴细胞增殖，输注 EBV 特异性 CTL 可弥补 PTLD 患者 T 淋巴细胞免疫的缺陷。化疗常被用作辅助治疗，最常用的是环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松方案。本例减量应用免疫抑制剂他克莫司维持免疫抑制，联合抗病毒治疗，获得良好疗效。

参考文献：

- [1] Cohen JL. Epstein-Barr virus infection[J]. N Engl J Med, 2000, 3439 (4): 481-492.
- [2] Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report [J]. Am J Transplant, 2004, 4 (3): 222-230.
- [3] Doria C, Marino IR, Scott VL, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders presenting at sites of previous surgical intervention[J]. Transplantation, 2003, 75 (12): 1066-1069
- [4] Merlini C, Cavallo R, Bergallo M, et al. Epstein Barr viral load monitoring by quantitative PCR in renal transplant patients[J]. New Microbiol, 2003, 26 (2): 141-149.
- [5] Taylor AL, Marcus R, Bradley JA. Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2005, 56 (2): 155-167. (收稿日期: 2009-10-09)

· 经验交流 ·

口服布洛芬治疗早产儿动脉导管未闭 12 例

马法运, 李玉梅

(定陶县人民医院, 山东定陶 274100)

早产儿动脉导管未闭 (PDA) 是导致早产儿左心功能衰竭的常见原因, 也是导致早产儿易患呼吸道感染的原因。目前, 国内多采用消炎痛治疗, 虽取得一定疗效, 但易导致肾功能损害。2004 年 7 月~2007 年 10 月, 我们采用布洛芬治疗早产儿 PDA 12 例, 疗效满意。现报告如下。

资料与方法: PDA 患儿 23 例, 年龄 0~7 d, 其中重症肺炎 2 例, 肺内出血、呼吸暂停各 1 例, 均在出现 PDA 症状后经心脏超声确诊。随机分治疗组 (12 例) 和对照组 (11 例)。

两组均于发现 PDA 后第 3 天在补液、持续气道正压给氧的基础上开始给药。治疗组给予布洛芬混悬液 (吉浩) 15 mg/(kg·次) 口服, 1 次/d, 3 d 为 1 个疗程, 对照组消炎痛一次口服 0.2 mg/kg, 12 和 24 h 分别再给予 0.2 mg/kg 为 1 个疗程, 两组均给药 2 个疗程, 如无效不再给药。所有患儿在治疗前后采血, 测血清电解质、血糖, 检查血常规及 BUN、Cr、观察 24 h 尿量, 了解出血性肠炎 (NEC)、颅内出血 (ICH) 发生情况。心脏杂音消失后复查彩超。

结果: 治疗组治疗 1 个疗程后杂音消失 9 例, 治疗 2 个疗程后杂音消失 1 例, 无效 2 例; 对照组治疗 1 个疗程后杂音消失 9 例, 治疗 2 个疗程后无效 2 例。治疗组彩超证实

PDA 闭合率 75%, 对照组为 72.7%, 两组比较,  $P > 0.05$  ( $\chi^2$  检验)。治疗组血 Cr 正常, BUN  $\geq 7.5$  mmol/L 者和少尿者各 1 例, 对照组血 Cr  $\geq 133$   $\mu\text{mmol/L}$  者和 BUN  $\geq 7.5$  mmol/L 者各 2 例, 少尿者 4 例, 两组比较,  $P$  均  $< 0.05$ 。治疗后两组均无 ICH、NEC 出现, 血常规正常。

讨论: PDA 常可诱发或加重心力衰竭, 降低早产儿的存活率, 需及时诊治, 目前倾向于早期治疗。药物治疗仍是有效、经济、安全、方便的方法, 口服消炎痛虽获得一定疗效, 但有引起高胆红素血症、NEC、ICH、胃肠道出血等并发症之弊, 有效安全范围小。

近年来, 国外使用布洛芬治疗早产儿 PDA 取得与消炎痛相似的效果, 布洛芬与消炎痛均为前列腺素合成酶抑制剂, 通过抑制该酶活性降低血中前列腺素水平, 促进动脉导管平滑肌收缩与闭合。近来有研究表明布洛芬对脑、肾、肠系膜血流影响小, 动物试验亦证实布洛芬与消炎痛一样发挥关闭动脉导管的作用, 但不减少肾脏血流和脑血流以及肠系膜血流, 还具有对胃肠道细胞的保护作用。本观察结果显示, 采用布洛芬治疗早产儿 PDA 可取得与消炎痛相似的效果, 且不良反应小, 安全。 (收稿日期: 2009-10-18)