

# 心脏移植术后发生移植后淋巴组织增生性疾病二例并文献复习

倪旭鸣 严志焜 黄强 许林海 朱理

**【摘要】** 目的 探讨心脏移植术后发生移植后淋巴组织增生性疾病(PTLD)的发病原因、临床表现、病理特点及防治措施。方法 1997年1月至2013年12月,浙江省人民医院心胸外科共开展心脏移植18例,其中2例发生PTLD。回顾性分析2例患者的临床资料并进行文献复习。结果 2例患者心脏原位移植术后使用以环孢素为基础的三联免疫抑制方案。从移植术后到确诊PTLD的时间分别为12年和9年。患者均以颈部淋巴肿大为临床表现,病理活检均提示“非霍奇金恶性淋巴瘤, B细胞源性,弥漫性大B细胞淋巴瘤”。在调整免疫抑制方案的基础上,给予美罗华®+半剂量CHOP化疗方案。随访至2013年12月2例患者生活工作均正常。结论 对于心脏移植术后确诊为PTLD的患者,半剂量CHOP方案化疗既不影响心脏移植的抗排斥反应,又能有效控制肿瘤的进展;美罗华®可增强化疗药物作用。因此,美罗华®+半剂量CHOP化疗方案是治疗PTLD的优选方案。

**【关键词】** 心脏移植; 移植后淋巴组织增生性疾病; 免疫抑制; 化疗

**Posttransplant lymphoproliferative disorder after heart transplantation: two cases report and literature review** Ni Xuming, Yan Zhikun, Huang Qiang, Xu Linhai, Zhu Li. Department of Cardiothoracic Surgery, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, China  
Corresponding author: Ni Xuming, Email: doctornxm@126.com

**【Abstract】 Objective** To discuss the etiology, clinical manifestation, pathological characteristics, control measures of posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) after heart transplantation. **Method** Among eighteen heart transplantation cases, two cases occurred PTLD from January 1997 to December 2013. The clinical data of two patients were retrospectively analyzed. **Results** Two cases were used to immunosuppression based on cyclosporin A after heart transplantation. There were 12 years and 9 years from transplantation to diagnose PTLD. Both of the two cases occurred cervical lymph node enlargement. Both of the result of pathological biopsy were non-Hodgkin malignant lymphoma, origin of B cell, and diffuse large B cell lymphoma. On the basis of adjusting immune suppression scheme, the PTLD patients were given mabthera and CHOP (half dose) chemotherapy regimens. Follow-up to December 2013, two cases were healthy. **Conclusions** For the patients with diagnosis of PTLD after heart transplantation, half dose CHOP scheme chemotherapy does not affect the resistance of heart transplant rejection, and can effectively control the progress of tumor. Mabthera can enhance chemotherapy drug effect. Therefore, R-miniCHOP chemotherapy scheme is the optimal method for the treatment of PTLD.

**【Key words】** Heart transplantation; Posttransplant lymphoproliferative disorder; Immunosuppression; Chemotherapy

移植后淋巴组织增生性疾病(posttransplantation lymphoproliferative disorder, PTLD)是器官移植后持续免疫缺陷下发生的一种由增生性到肿瘤性的淋巴

系统增殖性疾病。PTLD是心脏移植的中远期严重并发症之一,发生率为2%~6%,预后较差<sup>[1]</sup>,至今国内外对如何有效治疗PTLD的文献报道并不多。1997年至今,浙江省人民医院心胸外科共开展心脏移植18例,其中2例发生PTLD。现报道2例PTLD患者的临床资料,并结合文献讨论PTLD的发病原因、临床表现、病理特点及个体化治疗方法。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1647-3903.2014.02.007

作者单位: 310014 杭州 浙江省人民医院心胸外科(倪旭鸣、严志焜、许林海、朱理);血液科(黄强)

通信作者: 倪旭鸣, Email: doctornxm@126.com

## 1 临床资料

### 1.1 病例1 临床资料

男性, 38岁, 因“扩张性心肌病终末期”于1997年6月行原位心脏移植术, 术前EB病毒阴性。术后恢复顺利, 一直服用环孢素+硫唑嘌呤+泼尼松等抗排斥药物治疗, 病情稳定。(1) 环孢素: 术前4 h口服4 mg/kg; 术后早期4~6 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 分2次口服, 使血药浓度谷值维持在150~250 μg/L, 1个月后减为3~4 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 血药浓度谷值控制在50~150 μg/L。(2) 硫唑嘌呤: 术前4 h口服4 mg/kg, 术后第2天开始2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 4周后减为1 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>维持。(3) 糖皮质激素: 术前静脉给予甲基强的松龙300~500 mg; 术中升主动脉开放前给予甲基强的松龙300~500 mg; 术后第1天每8小时静脉给予甲基强的松龙1次, 剂量为100~150 mg; 术后第2天开始口服泼尼松, 初始剂量1 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>左右, 逐渐减量, 5周后减为维持剂量10 mg/d, 3个月后减至5 mg/d。

移植术后第12年(2009年3月), 患者因感冒偶然发现右侧颈部多个肿块, 直径1~3 cm不等, 均质中、活动差、无压痛。B超检查全身浅表淋巴结, 除右颈部淋巴结肿大外, 其余均正常; 腹后膜淋巴结大小正常。心肌活检提示: 心肌排斥反应0~1级。颈部肿大淋巴结细针穿刺活检提示: 高度怀疑恶性淋巴瘤。右侧颈部肿大淋巴结活检病理提示: 非霍奇金恶性淋巴瘤, B细胞源性, 弥漫性大B细胞淋巴瘤(图1a)。骨髓涂片检查正常。改他克莫司+吗替麦考酚酯免疫抑制治疗, 并予利妥昔单抗(美罗华® R)联合CHOP方案化疗。考虑到患者体质和化疗的不良反应, 给予CHOP常规剂量的一半(miniCHOP)。第1个化疗疗程结束后颈部肿块消退, 6个疗程后完全缓解。后改为美罗华®巩固治疗, 每3个月1次, 共8个疗程。随访至2013年12月, 患者生活工作正常, 期间并发2型糖尿病, 右下肢动脉硬化闭塞症、左髂外动脉节段性狭窄, 经球囊扩张和髂动脉支架植入后通畅。

### 1.2 病例2 临床资料

男性, 43岁, 因“扩张性心肌病终末期”于2002年6月行原位心脏移植术, 术前EB病毒阴性, 术后恢复顺利。一直服用环孢素+硫唑嘌呤或吗替麦考酚酯+甲基泼尼松等抗排斥药物治疗。(1) 环孢素: 术

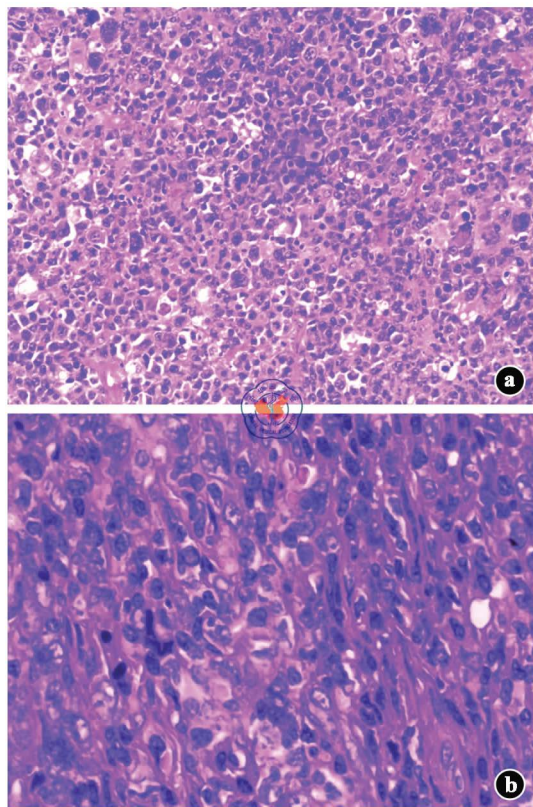
前4 h口服4 mg/kg; 术后早期4~6 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 分2次口服, 使血药浓度谷值维持在150~250 μg/L; 1个月后减为3~4 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 血药浓度谷值控制在50~150 μg/L。(2) 硫唑嘌呤: 术前4 h口服4 mg/kg, 术后第2天开始2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 4周后减为1 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>维持; 后因骨髓抑制改用吗替麦考酚酯, 1 g/次, 2次/d, 患者病情稳定。(3) 糖皮质激素: 术前静脉给予甲基强的松龙300~500 mg; 术中升主动脉开放前给予甲基强的松龙300~500 mg; 术后第1天每8小时静脉给予甲基强的松龙1次, 剂量为100~150 mg; 术后第2天开始服用泼尼松, 初始剂量1 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>左右, 逐渐减量, 5周后减为维持剂量10 mg/d, 3个月后减至5 mg/d。

移植术后第9年(2011年8月)发现左侧颈部肿块, 大小约2 cm×2 cm, 质中偏硬、活动差、无压痛。B超检查全身浅表淋巴结, 除左侧颈部淋巴结肿大外, 未见其余淋巴结明显异常; 腹后膜淋巴结大小正常。颈部肿大淋巴结活检病理提示: 非霍奇金恶性淋巴瘤, B细胞源性, 弥漫性大B细胞淋巴瘤(图1b)。骨髓穿刺涂片检查正常。停用环孢素24 h后改他克莫司, 0.2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 分2次给药, 每12小时1次, 维持血药浓度谷值在6~12 μg/L。继续加用吗替麦考酚酯免疫抑制治疗。同时予R+miniCHOP方案化疗, 患者病情逐步缓解, 4个疗程后颈部淋巴结肿大完全消退。因患者经济原因停用美罗华®, miniCHOP巩固化疗2个疗程。初期疗效非常满意, 但6个疗程的化疗结束后仅2个月, 患者常规全身浅表淋巴结B超复查发现“颈部并锁骨上淋巴结增大”, 给予6MV-XDT 46 Gy/23 F局部放疗。放疗结束半年后复查, 发现骨髓抑制(再生障碍性贫血), 予自体干细胞移植1次, 病情控制满意。期间发生III度房室传导阻滞、室性逸搏心律, 置入永久起搏器(百多力Philos II D); 移植心脏发生轻度排斥反应伴急性心衰、血清肌酐水平上升, 经甲强龙抗排斥反应并积极抗心衰治疗后痊愈。随访至2013年12月, 患者生活工作正常。

## 2 讨论

### 2.1 PTLD的发病因素

PTLD的发病多与免疫抑制剂的应用和EB病毒感染有关<sup>[2-3]</sup>。EB病毒主要感染B细胞并使受感染的B细胞保持长期生长及增殖的能力。原发



注: a. 病例 1 右侧颈部; b. 病例 2 左侧颈部, 均提示非霍奇金恶性淋巴瘤, B 细胞源性, 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤

图 1 心脏移植术后发生移植后淋巴组织增生性疾病患者  
颈部肿大淋巴结活检病理结果( HE 染色,  $\times 100$ )

感染后, 机体产生特异性中和抗体和细胞免疫, 虽能终止外源性再感染, 但不能完全清除潜伏在细胞中的 EB 病毒。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 细胞的缺乏, 导致 EB 病毒再激活、病毒复制、EB 病毒癌基因的表达, 获得额外的改变等, 从而最终导致单克隆侵袭性淋巴瘤的发生<sup>[4-6]</sup>。局部细胞因子环境及异体抗原对 B 细胞的慢性刺激在 PTLD 的发生过程中可能起到了重要作用<sup>[7]</sup>。最近的研究提示, 细胞因子基因多态性也可促使 PTLD 的发生。Jaffe 等<sup>[8]</sup>报道移植前血清 EB 病毒阴性患者发生 PTLD 的危险远远大于 EB 病毒阳性患者, 前者发病率可高达 30% ~ 50%; 且 EB 病毒阴性患者发生 PTLD 的时间晚于阳性患者。本中心 2 例 PTLD 患者移植前血清 EB 病毒均阴性, 发病时间也较晚(移植术后 108 个月和 143 个月), 与文献报道类似。

长期服用抗排斥药物、免疫功能低下的患者是

PTLD 高发人群。他克莫司属钙调磷酸酶抑制剂, 可抑制 IL-2 的合成与释放, 抑制 T 细胞和 B 细胞的增殖; 其抑制 IL-2 合成和释放的能力是环孢素的 10 ~ 100 倍, 且肝肾毒性小<sup>[9]</sup>。改用他克莫司是否有助于降低 PTLD 的发生, 仍有待进一步证实。

## 2.2 PTLD 的病理改变

大多数 PTLD 起源于 B 细胞单克隆恶性增殖, 少数为 T 细胞型<sup>[7, 10]</sup>。典型的病理改变为淋巴组织中有大量浆细胞样 B 细胞, 伴少量 T 细胞, 常有局灶性坏死区。PTLD 尚无单独的分期系统, 与非霍奇金淋巴瘤相同<sup>[7]</sup>。病理分型为: (1) PTLD 早期损害, 包括传染性单核细胞增多症和浆细胞增生症, 免疫表型为 EB 病毒潜伏膜蛋白阳性; (2) 多形性 PTLD, 特点为免疫母细胞、浆细胞和中等大小的淋巴细胞发生破坏性病变, 使淋巴结结构消失或在结外形成破坏性肿块, 但仍有 B 细胞成熟的全过程, 大部分免疫母细胞可检出 EB 病毒潜伏膜蛋白-1 和 EB 病毒核抗原-2; (3) 单形性 PTLD, 特征是淋巴结结构消失或结外部位浸润, 肿瘤性生长; (4) 霍奇金淋巴瘤和霍奇金病样 PTLD, 典型的霍奇金淋巴瘤表达 CD15 和 CD30, 而霍奇金病样 PTLD 常常有不典型的 B 细胞抗原表达, 所有病例血清 EB 病毒阳性。本中心 2 例 PTLD 患者均表现为颈部淋巴结肿大, 活检病理结果均提示“非霍奇金恶性淋巴瘤, B 细胞源性, 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤”。

## 2.3 PTLD 临床特征及诊断

PTLD 的临床表现与发病部位及程度有关。最常见的临床表现是发热、淋巴结肿大和间歇性扁桃体肿大。PTLD 的影像学检查缺乏特异性, 确诊主要依靠病理学检查。

PTLD 的病变部位与免疫抑制剂的种类有一定关系, 如硫唑嘌呤治疗后易累及移植物和中枢神经系统; 而环孢素或他克莫司治疗后易累及淋巴结、骨髓、肝、肺和消化道, 较少浸润中枢神经系统<sup>[8]</sup>。但也有学者认为 PTLD 的发生主要与免疫抑制剂的剂量有关, 而与免疫抑制剂的种类无直接关系<sup>[11]</sup>。因此, 器官移植后出现原因不明的发热、盗汗、体重减轻等症状, 抗感染治疗无效, 或淋巴结肿大、肝脾肿大以及脏器浸润性肿块者要高度怀疑 PTLD, 应及时行活检确诊。本中心 2 例 PTLD 患者均无明显诱因, 偶然发现颈部淋巴结肿大, 实验室检查均未见明显异常, 最后均经淋巴结活检确诊。

## 2.4 治 疗

PTLD 的治疗至今尚无统一、规范的方案,目前的策略是控制 B 细胞过度增殖,同时促进记忆性细胞毒性 T 淋巴细胞的监视功能,可根据患者病变范围采用全身治疗或局部治疗。免疫抑制剂停用或减量往往是控制 PTLD 的首要选择,但会导致移植排斥反应。联合化疗是有效选择,最常用为美罗华®联合 CHOP 方案,病情缓解后美罗华®维持治疗;化疗不仅抑制淋巴细胞的增殖,还能控制移植后的排斥反应及移植抗宿主疾病。但如果 PTLD 患者应用治疗淋巴瘤的传统剂量,可致较多脏器出现不良反应和增加感染率,因此本中心给予 CHOP 常规剂量的一半。本中心 2 例 PTLD 患者确诊后即撤换环孢素为他克莫司,并个体化治疗,均获得满意效果。因无明确病毒感染证据,未予抗病毒治疗。第 2 例化疗期间曾发生 III 度房室传导阻滞,置入永久起搏器;出现移植心脏轻度排斥反应伴急性心衰,治疗后痊愈。该例患者化疗后效果欠佳又局部放疗,检查发现骨髓抑制后予自体干细胞移植。

## 2.5 预 后

PTLD 是心脏移植术后继发性恶性肿瘤,严重影响了心脏移植后受者的生存质量和疗效,是导致远期死亡的严重并发症之一,且临床表现无特异性,治疗后多有心功能衰竭、心律失常、肺部感染、泌尿道感染、糖代谢异常及血管闭塞等并发症。因此,预防比早期诊断和治疗更为重要,尽可能缩短免疫抑制剂使用的时间和有效的低剂量维持等。同时加强监测,对预示发生 PTLD 的可能病例,及时诊断并个体化治疗,可获得满意效果。

## 3 结 语

对于心脏移植术后确诊为 PTLD 的患者,半剂量 CHOP 方案化疗既不影响心脏移植的抗排斥反应,又能有效控制肿瘤的进展;利妥昔单抗可增强化

疗药物作用。因此,R-miniCHOP 化疗方案是治疗 PTLD 的优选方案。

## 参 考 文 献

- 1 Palma JH, Guilhen JC, Gaia DF, et al. Post-transplant lymphoproliferative disease presenting as a mass in the left ventricle in a heart transplant recipient at long-term follow-up [J]. J Heart Lung Transplant, 2009, 28(2): 206-208.
- 2 Paya CV, Fung JJ, Nalesnik MA, et al. Epstein-Barr virus-induced posttransplant lymphoproliferative disorders. ASTS/ASTP EBV-PTLD Task Force and The Mayo Clinic Organized International Consensus Development Meeting [J]. Transplantation, 1999, 68(10): 1517-1525.
- 3 Hamida H, Bart NL, Pierre P, et al. Monocyte derived dendritic cells induce a house dust mite specific Th2 allergic inflammation in the lung of humanized SCID mice: involvement of CCR7 [J]. J Immunol, 2002, 169(3): 1524-1534.
- 4 Sivaraman P, Lye WC. Epstein-Barr virus-associated T-cell lymphoma in solid organ transplant recipients [J]. Biomed Pharmacother, 2001, 55(7): 366-368.
- 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.
- 6 Bunns DM, Cnrfodr DH. Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T-lymphocytes for adoptive immunotherapy of post-transplant lymphoproliferative disease [J]. Blood Rev, 2004, 18(3): 193-209.
- 7 Lundell R, Elenitoba-Johnson KS, Lim MS. T-cell posttransplant lymphoproliferative disorder occurring in a pediatric solid-organ transplant patient [J]. Am J Surg Pathol, 2004, 28(7): 967-973.
- 8 Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. Lyon: IARC Press, 2001.
- 9 孟旭,陈宝田. FK506 与心脏移植 [J]. 中华胸心血管外科杂志, 1998, 14(2): 120-121.
- 10 Schubert S, Renner C, Hammer M, et al. Relationship of immunosuppression to Epstein-Barr viral load and lymphoproliferative disease in pediatric heart transplant patients [J]. J Heart Lung Transplant, 2008, 27(1): 100-105.
- 11 Koike J, Yamaguchi Y, Hoshikawa M, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders in kidney transplantation: histological and molecular genetic assessment [J]. Clin Transplant, 2002, 16(Suppl 8): 12-17.

(收稿日期: 2014-01-23)

(本文编辑: 杨扬)

倪旭鸣,严志焜,黄强,等. 心脏移植术后发生移植后淋巴组织增生性疾病二例并文献复习 [J/CD]. 中华移植杂志: 电子版, 2014, 8(2): 90-93.