

腹部大器官移植及移植后淋巴细胞增生性疾病

于颖彦

于颖彦, 上海交通大学医学院附属瑞金医院器官移植中心
上海消化外科研究所 上海市200025

于颖彦, 医学博士, 教授, 主任医师, 博士生导师. 1992年日本
国立冈山大学医学部医学博士, 2002年美国匹兹堡大学Starzl
移植中心访问学者, 主要从事消化外科病理学与器官移植病理
学研究.

通讯作者: 于颖彦, 200025, 上海市瑞金二路197号, 瑞金医院消
化外科研究所与器官移植中心. yingyan3y@yahoo.com.cn

电话: 021-64370045-611018 传真: 021-64373909

收稿日期: 2006-05-09 接受日期: 2006-06-24

摘要

腹部大器官移植主要指肝移植、胰腺移植、小肠移植以及多器官联合移植. 目前已成为拯救上述器官功能衰竭的有效治疗手段. 为了控制受体手术后对异体移植器官产生的排斥反应, 患者需要长期服用免疫抑制剂. 长期服用免疫抑制剂可产生一系列的并发症, 移植后淋巴细胞增生性疾病便是其中一种. 现就腹部大器官移植后淋巴细胞增生性疾病的发病情况、临床病理学特点、疾病的临床分期以及治疗措施等进行系统论述.

关键词: 器官移植; 肝脏; 胰腺; 小肠; 移植后淋巴细胞增生性疾病

于颖彦. 腹部大器官移植及移植后淋巴细胞增生性疾病. 世界华人消化杂志 2006;14(28):2743-2746

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2743.asp>

0 引言

腹部大器官移植主要指肝移植、胰腺移植、小肠移植以及多器官联合移植. 肝移植是治疗终末期肝病的唯一有效手段, 人类同种异体原位肝移植自1963年起步至今历时40余载, 目前, 在欧美大型器官移植中心已作为常规手术. 胰腺移植起始于1966年, 但真正获得发展是在最近10余年, 主要用于治疗胰岛素依赖型I型糖尿病尤其是合并糖尿病性肾病, 偶而用于治疗II型糖尿病或慢性胰腺炎所致的胰腺功能衰竭. 手术以胰肾联合移植多见, 也可是肾移植后胰腺移植或胰腺单独移植. 美国目前每年进行胰腺或胰肾联合移植超过1000例, 成功的胰腺移植可使血糖水平恢复正常, 不需要注射胰岛素;

可以明显改善慢性高血糖所致的全身血管性并发症. 1960年代以来国外便开始尝试临床小肠移植, 但多以失败告终, 移植受体的主要死亡原因是重度排异反应、感染等手术并发症. 近年来随着外科手术技术提高以及高效免疫抑制剂的引入, 临床小肠移植成功率正在不断提高, 小肠移植已被确立为不可逆性肠衰竭或短肠综合征的治疗手段^[1]. 进入21世纪以来我国器官移植事业发展迅速, 各大移植中心移植病例逐年递增, 由于手术技术的日趋完善与术后综合治疗水平的提高, 器官移植受体长期生存病例逐年增加, 一些术后不太常见的并发症逐渐显现, 其中包括移植后淋巴细胞增生性疾病(post-transplant lymphoproliferative disease, PTLD). PTLD的发生与长期使用免疫抑制剂或使用免疫抑制剂过量有关, 特别是使用抗淋巴细胞治疗后. 患者常常先有EB病毒再活化或感染, 之后出现B淋巴细胞的恶性转化, 发展为恶性淋巴瘤. PTLD是导致器官移植受体晚期移植未成功的原因之一^[2]. PTLD虽然发病率不高, 但若缺乏足够的认识致使临床处理不当却危及患者生命.

1 PTLD的临床病理分类与临床分期

PTLD的发病率及发病时间依移植器官的种类不同而有差异. 成人肝移植后PTLD的发病率在1%-3%不等, 儿童肝移植后发生PTLD的危险可能高于成人, 患儿常以扁桃体肿大为首发症状^[3]. 胰腺移植后PTLD的发病率为12%^[4-5], 小肠移植后PTLD的发病率在11%-15%左右^[6]. PTLD可以发生于异体移植体内, 也可以出现在移植体外或呈全身播散性. 一般而言, 移植体内PTLD发病早于移植体外PTLD发病. PTLD的临床处理恰当与否有赖于病理诊断的精确性. 以往病理学上将PTLD分为两类, 即多形性弥漫性B细胞增生与多形性弥漫性B细胞淋巴瘤. 2001年, 美国匹兹堡大学移植中心的Nalesnik *et al*^[7]提出了PTLD的临床病理学新分类(表1).

PTLD的组织学异质性较大, 包括良性的多克隆性淋巴细胞增生和明显的单克隆增生性

■背景资料

移植后淋巴细胞增生性疾病(PTLD)是长期存活器官移植患者可以见到的一种并发症. 随着我国器官移植事业的蓬勃发展, 移植后长期生存病例逐渐增多, PTLD开始出现, 但国内少见有关该病的文献报道. 由于PTLD的发生与长期高剂量服用免疫抑制剂有关, 但器官移植患者目前尚不能停止服用免疫抑制剂, 因此, PTLD便成为移植外科与内科医师面临的一个棘手问题.

■创新盘点

本文从发病机制、临床病理学诊断与分期以及临床应对措施等多方面对PTLD进行系统评述,有助于读者对该病的全面认识。

表 1 PTLT的临床病理分类

英文名称	对应中文名称
Hyperplastic PTLD (early lesions)	增生性PTLD (早期病变)
Reactive plasmacytic hyperplasia	反应性浆细胞增生
Infectious mononucleosis	感染性单核细胞增生症
Atypical lymphoid hyperplasia with architectural retention	保留结构的不典型淋巴细胞增生
Polymorphic PTLD	多型性PTLD
Lymphomatous PTLD (monomorphic PTLD)	淋巴瘤性PTLD(单型性PTLD)
B-cell lymphoma	B细胞淋巴瘤
Diffuse large B-cell lymphoma	弥漫性大B细胞淋巴瘤
(Immunoblastic, Centroblastic, Anaplastic)	(免疫母性、中心母性、间变性)
Burkitt/Burkitt-like lymphoma	Burkitt/Burkitt样淋巴瘤
MALToma	黏膜相关淋巴瘤
T-cell lymphoma	T细胞淋巴瘤
Peripheral T-cell lymphoma, unspecified	外周T细胞淋巴瘤, 非特化的
(usually large cell)	(通常为大型细胞)
Anaplastic large cell lymphoma (T or null cell)	间变性大细胞淋巴瘤(T或裸细胞)
Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma	肝脾gamma-delta T淋巴瘤
Other (e.g. T-NK)	其他(如T-NK细胞)
Other	其他
Plasmacytoma	浆细胞瘤
Myeloma	骨髓瘤
T-cell rich/Hodgkin's disease-like large B-cell lymphoma	富于T细胞的霍奇金病样大B淋巴瘤

表 2 恶性淋巴瘤的修订Ann Arbor分期标准

分期	描述
I	单个淋巴结区受累
I E	局限于单结外器官或部位
II	横膈同侧的2个或更多淋巴结区受累
II E	局限于单结外器官或部位及所属淋巴结, 有或无横膈同侧的其他淋巴结受累
III	横膈两侧的多组淋巴结区受累
III E	横膈两侧的多组淋巴结区受累伴结外器官受累
III S	横膈两侧的多组淋巴结区受累伴脾脏受累
III E+S	横膈两侧的多组淋巴结区受累, 同时伴结外器官与脾脏受累
IV	播散性(多灶性)结外器官及其所属淋巴结受累
IV E	结外器官受累并累及远处淋巴结(非所属区域)

恶性淋巴瘤^[8]。如Ziarkiewicz-Wroblewska *et al*^[5]报道过一例肝移植后4 mo, 因全身感染、黄疸、肝大、贫血与血小板减少而死亡。受体的尸体解剖发现, 该患者除检测到EB病毒感染外, 组织学检查发现患者淋巴结内有大量浆细胞增生, 故认为EB病毒感染是导致浆细胞增多的原因。移植肝感染EB病毒后可以表现为肝炎也可直接表现为PTLD。EB病毒性肝炎通常发生于肝移植后4-6 mo, 严重的EB病毒感染或PTLD累及的肝脏有时可出现大块性肝坏死。胰腺移植后出现PTLD可表现为移植胰腺的弥漫性肿大, 与急性胰腺炎或急性排斥反应很难区分, PTLD的发生时间一般在术后4-348(平均137)d。PTLD可以累及移植的胰腺, 也可以累及胰腺外其他组织如肾脏、肝脏、骨髓、淋巴结和胆囊等。病理学可以是多克隆性B淋巴细胞增生, 也可表现为B细胞性淋巴瘤等^[4]。小肠移植或腹部多器官联合

移植后往往免疫抑制剂用量较大, 术后EB病毒感染或PTLD的发生危险性增加。其组织学变化从淋巴浆细胞样增生到明显的恶性淋巴瘤, 出现时间以术后2-4 mo较为多见。EB病毒感染后由于肠系膜淋巴结肿大及肠道淋巴组织增生可引起肠套叠^[8-10]。

PTLD的临床分期取决于发病部位与病变扩散程度。目前仍参照恶性淋巴瘤的临床分期执行(表2)^[11]。

2 PTLT的临床诊断

EB病毒是一种广泛存在的疱疹病毒, 在人群B淋巴细胞中呈潜伏感染。儿童感染后一般无症状, 或出现感染性单核细胞增生症。EB病毒感染后机体可产生EB病毒核抗体IgG, (EBNA)并持续终生。在感染潜伏期, 循环血中每10⁵个B细胞可有一个感染。在正常人群由于体内有EB病毒特

■应用要点

规范的病理诊断与临床分期是个体化治疗的基础。临床应当根据患者具体病情选择合适的临床处理措施。

表 3 PTLD的临床治疗措施

治疗手段	不适合该治疗的情况
降低免疫抑制剂	有急慢性排斥反应者
抗病毒治疗	对潜伏性EB病毒感染或感染的B淋巴细胞已有增殖者
化疗	毒副反应大或粒细胞减少者
放疗	已有广泛播散者
外科切除	已有广泛播散或其他外科并发症者
自体EB病毒特异性CTL ¹ 输注	要求快速治疗者(因制备CTL ¹ 需要时间较长)
异基因HLA配型的CTL ¹ 输注	出现移植宿主疾病者
抗-CD20单克隆抗体	CD20-阴性肿瘤患者, 颅内 PTLD患者

¹: 细胞毒性T淋巴细胞.

异性细胞毒性T淋巴细胞监测, 可以防止EB病毒感染的B细胞过度增殖^[12]. 据报道, 半数以上的PTLD患者体内可以检测到EB病毒感染^[13], 还有报道称, 几乎所有的移植早期恶性淋巴瘤均可以检测到EB病毒^[14], 但目前国际上通用的PTLD临床病理分类标准中并未将EB病毒感染作为PTLD诊断的必备指标^[7]. 因此, 只要组织形态学符合, 不论EB病毒阳性与否均可以作出PTLD的诊断. 但不可否认, 如果检测到EB病毒感染可为确立PTLD的诊断增加佐证. 目前, 国外多采用原位杂交的方法在病变组织内检测EB病毒编码的RNA(EBER). 而临床上对患者循环血进行EBV-DNA定量检测也有助于诊断^[15]. 另外, 也可以应用免疫组织化学方法检测EB病毒特异性核抗原基因编码的核抗原(有6种, 从EBNA1到EBNA6)或潜伏性膜蛋白(LMP1), 但该法不如原位杂法敏感, 在mRNA阳性病例中仅有一半病例可以检测到EB病毒抗原^[13]. 典型的EB病毒阳性表现为在CD20阳性的B淋巴细胞中有EB病毒编码RNA或核抗原表达. 此外, PTLT患者的CD4阳性T细胞与CD8阳性T细胞的比值出现倒置^[13-14].

3 PTLD的治疗

目前为止, 针对PTLD尚无标准治疗方案. 其基本治疗原则是尽早降低免疫抑制剂用量. 但对器官移植患者而言并非易事, 因为随时有发生排斥反应的危险. 一般而言, 对于多形性的淋巴、浆细胞增殖通过降低免疫抑制剂等保守治疗常常可以缓解^[15]. 对于局限性恶性淋巴瘤, 可采用手术摘除移植物的方法. 如Meador *et al*^[14]报道的胰腺移植后8例PTLD有7例做了胰腺摘除, 其中2例还同时摘除了移植的肾脏. 对于多器官受累的PTLD, 以往采用联合化疗, 使用的药物包括环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和强地松,

但副作用较大, 死亡率较高. 抗人单纯疱疹病毒的抗病毒治疗方案如阿昔洛韦和更昔洛韦可用于EB病毒的治疗, 但疗效尚无法肯定. 最近, 一种针对CD20阳性的B淋巴细胞鼠/人嵌合型mAb-CD20(美罗华, rituximab)已用于临床, 有些移植中心已将抗CD-20作为一线药物治疗PTLD. 有报道应用美罗华mAb, 剂量为每周静脉给药375 mg/m², 连续4 wk, 同时降低免疫抑制剂用量, 可获得明显疗效. 有些患者淋巴结明显缩小, 血清EB病毒抗体滴度下降^[9-10]. 美罗华mAb对PTLD的总体疗效仍然需要不断积累病例进行评估. 但对于其他治疗失败或肿瘤细胞CD20阴性患者仍考虑联合化疗^[14](表3)^[12]. 目前, 由于PTLD发病率不高, 其病变组织形态学异质性较大, 国内外对其诊断与治疗均缺乏足够的经验, 故PTLD的诊断与治疗无论是对移植病理学工作者还是临床一线医师均是很大的挑战.

4 参考文献

- 1 于颖彦. 腹部大器官移植的免疫病理学. 中华病理学杂志 2004; 33: 82-85
- 2 Wiesner RH, Menon KV. Late hepatic allograft dysfunction. *Liver Transpl* 2001; 7: S60-S73
- 3 Nalesnik MA. Posttransplant lymphoproliferative disorder and tonsillectomy in a pediatric liver transplant population. *Liver Transpl* 2001; 7: 466-468
- 4 Meador TL, Krebs TL, Cheong JJ, Daly B, Keay S, Bartlett S. Imaging features of posttransplantation lymphoproliferative disorder in pancreas transplant recipients. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 121-124
- 5 Ziarkiewicz-Wroblewska B, Gornicka B, Oldakowska U, Suleiman W, Pratnicki A, Szymanska-Giemza O, Ziolkowski J, Senatorski G, Pacholczyk M, Lagiewska B, Rowinski W, Paczek L, Wasutynski A. Plasmacytic hyperplasia--the early form of posttransplant lymphoproliferative disorder--with atypical morphology and clinical course in patient after liver transplantation: a case report. *Transplant Proc* 2003; 35: 2320-2322
- 6 Robert CD, Lacaille F, Canioni D, Quartier-dit-Maire P, Talbotec C, Goulet O. EBV-negative lymphoproliferative disease with hyper-IgA,

■同行评价

肝移植面临的缺血再灌注损害、免疫排斥反应等问题的基因治疗是目前研究的热点问题,而以重组病毒为载体的基因治疗因其独特的优势,尤其是AAV作为目前临床可以应用的病毒载体备受瞩目。作者以AAV在肝移植应用的优势及面临问题进行综述,具有一定的意义。

- in a child with combined liver and small bowel transplantation. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 305-307
- 7 Nalesnik MA. The diverse pathology of post-transplant lymphoproliferative disorders: the importance of a standardized approach. *Transpl Infect Dis* 2001; 3: 88-96
- 8 Ruiz P, Soares MF, Garcia M, Nicolas M, Kato T, Mittal N, Nishida S, Levi D, Selvaggi G, Madariaga J, Tzakis A. Lymphoplasmacytic hyperplasia (possibly pre-PTLD) has varied expression and appearance in intestinal transplant recipients receiving Campath immunosuppression. *Transplant Proc* 2004; 36: 386-387
- 9 Codeluppi M, Cocchi S, Guaraldi G, Di Benedetto F, Bagni A, Pecorari M, Gennari W, Pinna AD, Gerunda GE, Esposito R. Rituximab as treatment of posttransplant lymphoproliferative disorder in patients who underwent small bowel/multivisceral transplantation: report of three cases. *Transplant Proc* 2005; 37: 2634-2635
- 10 Barshes NR, Lee TC, Karpen SJ, Bristow LJ, Quiros-Tejiera RE, Goss JA. Asymptomatic small bowel intussusception associated with post-transplant lymphoproliferative disease. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 196-197
- 11 Ansell SM, Armitage J. Non-Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1087-1097
- 12 Davis JE, Moss DJ. Treatment options for post-transplant lymphoproliferative disorder and other Epstein-Barr virus-associated malignancies. *Tissue Antigens* 2004; 63: 285-92
- 13 Yamamoto T, Nakamura Y, Kishimoto K, Takeuchi H, Shirakata M, Mitsuya T, Hirai K. Epstein-Barr virus (EBV)-infected cells were frequently but dispersely detected in T-cell lymphomas of various types by in situ hybridization with an RNA probe specific to EBV-specific nuclear antigen 1. *Virus Res* 1999; 65: 43-55
- 14 Bakker NA, van Imhoff GW, Verschuuren EA, van Son WJ, Homan van der Heide JJ, Veeger NJ, Kluin PM, Kluin-Nelemans HC. Early onset post-transplant lymphoproliferative disease is associated with allograft localization. *Clin Transplant* 2005; 19: 327-334

电编 李琪 编辑 潘伯荣

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

世界华人消化杂志关于作者署名的声明

本刊讯 世界华人消化杂志要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献。第一方面是直接参与,包括:(1)酝酿和设计实验;(2)采集数据;(3)分析/解释数据。第二方面是文章撰写,包括:(1)起草文章;(2)对文章的知识性内容作批评性审阅。第三方面是工作支持,包括:(1)统计分析;(2)获取研究经费;(3)行政、技术或材料支持;(4)指导;(5)支持性贡献。每个人必须在第一至第三方面至少具备一条,才能成为文章的署名作者。世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者。(世界胃肠病学杂志社2006-10-08)