

肝脏移植术后移植物抗宿主病的诊断和治疗

张 剑, 纳 宁, 汪国营, 姜 楠, 李 华, 汪根树, 杨 扬, 陈规划

(中山大学附属第三医院器官移植中心, 广东 广州 510630)

摘 要:【目的】探讨肝脏移植术后移植物抗宿主病(GVHD)的诊断和治疗。【方法】分析我院 2003 年 10 月至 2009 年 6 月完成的 772 例肝脏移植的临床资料,总结肝脏移植术后 GVHD 的诊断和治疗经验。【结果】772 例肝脏移植术后 5 例病人发生 GVHD,发病率为 0.65%(5/772),5 例患者均在肝脏移植后 2~5 周出现发热、皮疹、腹泻和全血细胞减少,肝功能均接近正常,经皮肤活检和骨髓穿刺检查证实,并排除巨细胞病毒(CMV)和 EB 病毒感染。经过调整免疫抑制剂,加用 IL-2 受体单克隆抗体,积极抗感染和支持对症治疗,2 例患者痊愈,3 例患者死于严重感染、消化道出血和多器官功能衰竭。【结论】肝脏移植术后 GVHD 死亡率高,早期诊断,及时调整免疫抑制剂方案,积极抗感染和营养支持是治疗的关键。

关键词: 肝脏移植;移植物抗宿主病

中图分类号:R657.3

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2011)06-0768-04

Diagnosis and Treatment of Graft Versus Host Disease after Liver Transplantation

ZHANG Jian, NA Ning, WANG Guo-ying, JIANG Nan, LI Hua, WANG Gen-shu, YANG Yang, CHEN Gui-hua

(Department of Organ Transplantation, Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Abstract:【Objective】To explore the diagnosis and treatment of graft -versus-host disease (GVHD) after liver transplantation.【Methods】The clinical data of 772 cases of liver transplantation consecutively between October 2003 and June 2009 were analyzed retrospectively. The clinical experience in the diagnosis and treatment was summarized.【Results】Five patients after liver transplantation suffered GVHD with incidence rate of 0.65% (5/772). All five cases developed skin rash, diarrhea, and pancytopenia within 2 to 5 weeks after liver transplantation. The liver function was normal. EBV antibody and CMV antigen were negative. Skin biopsy and bone marrow aspiration were done for the diagnosis of GVHD. After adjustment immunosuppressive drugs, treatment with interleukin-2 receptor monoclonal antibody, anti-infection and support treatment, two patients fully recovered from GVHD, but three patients died from alimentary tract bleeding, infection, or multiple organ failure in the end.【Conclusion】Mortality of GVHD after liver transplantation was high. Diagnosis in early stage, adjustment immunosuppressive drugs, symptomatic treatment, supplementation of nutrition, prevention of infections may be the optimal treatment of GVHD.

Key words: liver transplantation; graft versus host disease

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci),2011,32(6):768-771]

移植物抗宿主病 (graft versus host disease, GVHD) 是骨髓移植和小肠移植术后的常见并发症^[1-2],在肝脏移植术后较少见,文献报道^[3-4]肝脏移植术后发病率仅为 1%,主要累及皮肤、消化道和骨髓等器官,早期症状不典型,容易误诊,加之缺乏有效的治疗方法,死亡率较高。国外学者^[5]统计自 1988 年 Burdick 等^[6]报道首例肝移植后 GVHD 以来,全球共发现 81 例肝移植术后

GVHD,仅 18 例存活,死亡率高达 78%。我院 2003 年 10 月至 2009 年 6 月期间共完成 772 例肝脏移植,5 例患者移植术后发生 GVHD,成功救治 2 例,现分析报道如下。

1 材料与方 法

2003 年 10 月至 2009 年 6 月期间我院共完成

收稿日期:2011-05-12

基金项目:国家自然科学基金(81070382);广东省科技计划项目(2008B030301050)

作者简介:张剑,博士,副教授,硕士生导师,研究方向:器官移植,E-mail: zhangjian629@sina.com

772例肝脏移植手术,5例患者移植术后发生GVHD,发生率为0.65%(5/772)。5例患者均为男性,年龄45~65岁,中位年龄50岁;原发病2例为乙型肝炎后肝硬化,3例为原发性肝癌;5例供受体血型均相符合,均行改良背托式原位肝脏移植。术后给予三联免疫抑制治疗:他克莫司(FK506)+霉酚酸酯(MMF)或西罗莫司+甲泼尼龙,术后早期FK506血药浓度控制在8~12ng/L,西罗莫司控制在3~6ng/L。术后两周内给予更昔洛韦预防巨细胞病毒感染,氟康唑预防真菌感染。

2 结 果

5例患者肝移植术后2周内恢复顺利,肝功能正常或接近正常,在术后19~42d内出现无明显诱因发热、皮疹、腹泻、全血细胞减少。体温波动在38~41℃,无明显畏寒、寒颤,2~3d后出现皮疹,开始出现于头颈部、躯干、四肢,逐渐扩展到全身,呈弥漫性暗红色斑丘疹,逐渐融合成片(图1);2例患者出现口腔黏膜溃疡。5例患者均出现水样腹泻,每日5~10次;全部患者出现全血细胞减少,呈进行性下降,以中性粒细胞和血小板明显。最低时中性粒细胞小于 $0.1 \times 10^9/L$,血小板小于 $5 \times 10^9/L$ 。



图1 肝移植术后GVHD患者全身弥漫性暗红色斑丘疹照片

Fig.1 Photo of General diffuse dark red stain papule on GVHD patient after liver transplantation

诊断主要根据临床表现和辅助检查结果。第一例患者根据临床症状,早期曾被误诊为感染。后经病原学培养和影像学检查,排除细菌、真菌及病毒感染,骨髓穿刺提示:造血组织破坏,以粒细胞系和红细胞系减少为主(图2)。皮肤活检提示:鳞

状上皮基底细胞部分液化变性,可见凋亡小体,鳞状上皮内个别淋巴细胞浸润;真皮浅层及附件周围可见淋巴细胞浸润,纤维增生伴胶原化,符合GVHD病理改变(图3)。后2例患者采用HLA序列特异性引物PCR法(PCR-SSP)检测到供体来源的HLA等位基因,确诊为GVHD。

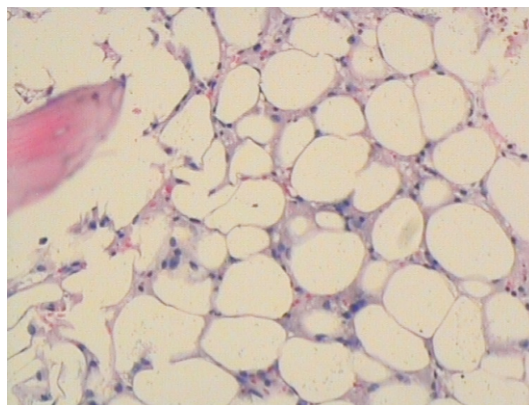


图2 肝移植术后GVHD患者骨髓穿刺检查

Fig.2 Bone marrow examination of GVHD patient after liver transplantation

hematopoietic organ damage, mainly to granulocytes and red blood cell reduction (HE $\times 100$)

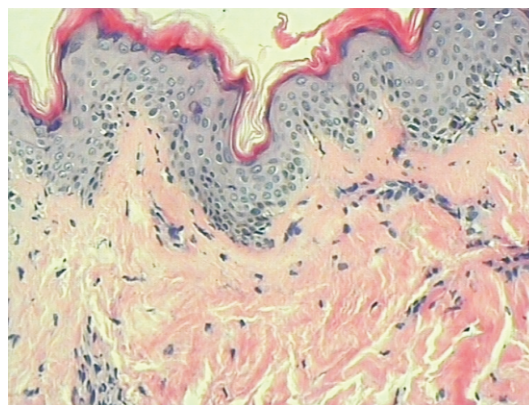


图3 GVHD患者皮肤活检病理图

Fig.3 Biopsy of the skin rash of patient with GVHD

Basal cells degeneration and necrosis, monocyte and lymphocyte infiltrations and fibroplasia can be seen in squamous epithelium (HE $\times 100$)

治疗采用调整免疫抑制剂方案、提高患者免疫力和加强对症支持治疗的方法。前2例患者减少他克莫司剂量,后3例患者完全停用他克莫司;第1例患者采用甲泼尼龙冲击治疗(500 mg/d,逐渐减量至80 mg/d),4例患者增加甲泼尼龙用量(80 mg/d),前2例患者加用抗胸腺免疫球蛋白

(ATG, 75 mg/d), 后 2 例加用 IL-2 受体单克隆抗体-赛尼哌(daclizumab, 50 mg/次)。全部患者采用广谱抗菌素预防感染, 加用抗病毒和抗真菌药物; 当出现骨髓抑制时, 及时使用集落刺激因子(G-CSF 和 GM-CSF); 给予大剂量丙种球蛋白(20 g/d)和 α -胸腺肽(1.6 mg/d)支持治疗。

经上述治疗后, 5 例患者相继出现呼吸道、肠道细菌感染, 1 例患者出现真菌感染, 1 例患者出现消化道大出血, 1 例病人出现脑出血; 3 例病人出现多器官功能衰竭, 最终死亡。最后 2 例患者经早期诊断, 完全停用他克莫司, 使用 IL-2 受体单克隆抗体-赛尼哌(daclizumab)(50 mg/次, 连续 3 次), 给予大剂量丙种球蛋白(20 g/d)和 α -胸腺肽(1.6 mg/d)积极支持治疗, 治疗 2~3 周后临床症状逐渐缓解, 治疗 6~8 周后痊愈出院。

3 讨论

移植物抗宿主病(GVHD)是由移植物中淋巴细胞识别宿主的主要组织相容性复合物抗原, 从而致敏激活, 增殖分化, 进而攻击受体皮肤、消化道、骨髓等靶器官而引起的一种全身性疾病。有研究认为^[7]GVHD 的发生必须具备 3 个条件: ①供体必须具有免疫活性细胞; ②受体拥有供体不具备的组织抗原; ③受体不能对供体产生有效的免疫反应。肝移植 GVHD 发生的高危因素主要有: ①供受体 HLA 配合率高: 研究发现 2 个以上 HLA-I 类位点相配时, 发生 GVHD 的危险性达到 10.3%, 如果再有 1 个以上 HLA-II 位点相配, 危险性则高达 22.2%^[3]。②受体年龄过大: 年龄大于 65 岁的受体发生 GVHD 的几率比小于 65 岁者高 9 倍以上^[3]。本组病例 5 例中有 1 例年龄达到 65 岁。③受体免疫功能低下: 我们对后 4 例 GVHD 患者进行了 IMMO-KNOW 检测, 其值均小于 100, 证实患者免疫能力较弱。

肝移植术后 GVHD 早期缺乏典型和特异性的临床表现, 早期诊断较为困难, 而且还容易误诊为感染或药物的毒副作用。有学者^[7]将肝移植术后 GVHD 的诊断标准归纳为 3 个方面: ①靶器官(皮肤、消化道、骨髓等)受累而引起的症状和体征; ②受累靶器官的组织病理学检查结果; ③受体外周血或受累靶器官中存在供体 T 淋巴细胞的 HLA 或 DNA 证据。本组第一病例早期由于对肝移植术

后 GVHD 的认识不足, 曾被误诊为感染, 后经皮肤组织活检和骨髓穿刺检查, 符合 GVHD 病理改变, 并排除细菌、真菌和病毒感染, 明确诊断。有了第一病例的经验, 后面 4 例病例出现发热、皮疹、腹泻、全血细胞减少的临床表现后, 及时进行皮肤活检和骨髓穿刺检查; 尽快行病原学和影像学检查, 排除感染; 最后 2 例病例还进行了供体来源的 HLA 等位基因的检测, 尽早明确诊断。我们 772 例肝脏移植, 有 5 例发生 GVHD, 发生率为 0.65% (5/772), 略低于文献报道^[1]的 1%。

肝移植术后 GVHD 的治疗目前还没有明确和统一的方案, 主要借鉴骨髓移植 GVHD 的治疗方法。治疗措施主要包括皮质激素的应用、免疫抑制剂用量的调整、抗 IL-2 受体单克隆抗体的应用、抗感染和提高机体免疫力等。有报道采用大剂量激素冲击治疗成功救治肝移植术后 GVHD 患者^[8]。肝移植术后 GVHD 对激素敏感性较差, 并且大剂量激素冲击, 有增加感染的风险。本组第一例病例采用了激素冲击治疗, 疗效不佳。后 4 例病例采用增加激素用量的治疗(80 mg/d), 未采用冲击治疗。肝移植术后 GVHD 的发生主要是受体免疫力低下或受体过度的免疫抑制, 所以应减少或停用免疫抑制剂, 让受体能重新建立自己的免疫系统, 以抵抗供体来源的淋巴细胞的攻击^[9]。本组 5 例患者中前 2 例减少他克莫司用量, 后 3 例完全停用他克莫司, 同时给予大剂量丙种球蛋白和胸腺肽, 提高机体免疫力, 成功救治 2 例患者。有研究完全撤退免疫抑制剂, 并用抗胸腺免疫球蛋白成功治疗肝移植术后 GVHD^[10]。本组前 2 例患者采用抗胸腺免疫球蛋白(ATG), 疗效不佳。抗 IL-2 受体单克隆抗体能特异性和 CD25 抗原相结合, 从而阻止 T 淋巴细胞的活化。Sudhindran 对激素治疗无效的患者, 采用 IL-2 受体单克隆抗体进行治疗, 成功治疗了 2 例肝移植术后 GVHD^[11]。我们后 3 例患者采用 IL-2 受体单克隆抗体(赛尼哌)进行治疗, 成功救治 2 例。肝移植术后 GVHD 患者在后期经常出现骨髓抑制和各种难以控制的感染。本组 5 例患者均出现细菌感染, 1 例合并真菌感染。我们使用广谱抗生素和抗真菌药物。在出现骨髓抑制的患者, 采用集落刺激因子(G-CSF 和 GM-CSF)进行治疗, 2 例病例感染得到控制, 骨髓抑制得到恢复, 最后痊愈出院。3 例患者死于严重感染、消化道大出血和多器官功能衰竭, 病死率为 60%, 低

于文献报道的 78%^[5]。

综上所述,肝脏移植术后 GVHD 死亡率极高,目前缺乏有效的治疗,早期诊断、及时调整免疫抑制剂方案、积极抗感染和营养支持是治疗的关键。

参考文献:

- [1] Wu G, Selvaggi G, Nishida S, et al. Graft-versus-host disease after intestinal and multivisceral transplantation [J]. *Transplantation*, 2011, 91(2): 219-224.
- [2] Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, et al. Graft-versus-host disease [J]. *Lancet*, 2009, 373 (9674):1550-1561.
- [3] Smith DM, Agura E, Netto G, et al. Liver transplant-associated graft-versus-host disease [J]. *Transplantation*, 2003, 75(1):118-126.
- [4] Taylor AL, Gibbs P, Bradley JA. Acute graft versus host disease following liver transplantation: the enemy within [J]. *Am J Transpl*, 2004, 4(4): 466-474.
- [5] Kohler S, Pascher A, Junge G, et al. Graft versus host disease after liver transplantation -a single center experience and review of literature[J]. *Transplant*, 2008, 21(5): 441-451.

- [6] Burdick JF, Vogelsang GB, Smith WJ, et al. Severe graft-versus-host disease in a liver-transplant recipient [J]. *N Engl J Med*, 1988, 318(11): 689-691.
- [7] Triulzi DJ, Nalesnik MA. Microchimerism, GVHD, and tolerance in solid organ transplantation [J]. *Transfusion*, 2001, 41(3): 419-426.
- [8] Knox KS, Behnia M, Smith LR, et al. Acute graft-versus-host disease of the lung after liver transplantation [J]. *Liver Transpl*, 2002, 8(10): 968-971.
- [9] Dunn S, Krueger LJ, Butani L, et al. Late onset of severe graft-versus-host disease in a pediatric liver transplant recipient [J]. *Transplantation*, 2001, 71(10): 1483-1485.
- [10] Lehner F, Becker T, Sybercht L, et al. Successful outcome of acute graft-versus-host disease in a liver allograft recipient by withdrawal of immunosuppression [J]. *Transplantation*, 2002, 73(2): 307-310.
- [11] Sudhindran S, Taylor A, Delriviera L, et al. Treatment of graft-versus-host disease after liver transplantation with basiliximab followed by bowel resection [J]. *Am J Transpl*, 2003, 3(8): 1024-1029.

(编辑 徐 杰)

(上接第 767 页 from page 767)

参考文献:

- [1] Ahsberg K, Höglund P, Kim WH, et al. Impact of aspirin, NSAIDs, warfarin, corticosteroids and SSRIs on the site and outcome of non-variceal upper and lower gastrointestinal bleeding [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2010, 45(12): 1404-1415.
- [2] Sostres C, Lanas A. Gastrointestinal effects of aspirin [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 8(7): 385-394.
- [3] Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, et al. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2010, 24(2): 121-132.
- [4] Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications [J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(3): 728-738.
- [5] Okan A, Tankurt E, Aslan BU, et al. Relationship between non-steroidal anti-inflammatory drug use and Helicobacter pylori infection in bleeding or uncomplicated peptic ulcers: A case-control study [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 18(1): 18-25.
- [6] Papatheodoridis GV, Sougioultzis S, Archimandritis AJ.

Effects of Helicobacter pylori and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer disease: a systematic review [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4(2): 130-142.

- [7] Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis [J]. *Lancet*, 2002, 359(9300): 14-22.
- [8] Weck MN, Brenner H. Association of Helicobacter pylori infection with chronic atrophic gastritis: Meta-analyses according to type of disease definition [J]. *Int J Cancer*, 2008, 123(4): 874-881.
- [9] Weck MN, Gao L, Brenner H. Helicobacter pylori infection and chronic atrophic gastritis: associations according to severity of disease [J]. *Epidemiology*, 2009, 20(4): 569-574.
- [10] Tanigawa T, Watanabe T, Higuchi K, et al. Long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs normalizes the kinetics of gastric epithelial cells in patients with Helicobacter pylori infection via attenuation of gastric mucosal inflammation [J]. *J Gastroenterol*, 2009, 44 (Suppl 19): 8-17.

(编辑 孙慧兰)