

异基因造血干细胞移植治疗儿童肝炎后极重型再生障碍性贫血导致难治性巨细胞病毒肺炎所致死亡1例

王亚宁¹, 徐惠芳², 陈璐璐², 黄宗宣², 张 颢³, 陶艳玲^{2*}

¹济宁医学院研究生院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院儿童血液科血液研究所, 山东 济宁

³济宁医学院附属医院血液科, 山东 济宁

收稿日期: 2023年2月15日; 录用日期: 2023年3月11日; 发布日期: 2023年3月20日

摘 要

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是再生障碍性贫血的重要治疗方法。常见的并发症是机会性感染和移植物抗宿主病(GVHD)。巨细胞病毒(CMV)是机会性感染最常见的原因之一,也是导致移植相关发病率和死亡率的重要原因。本文报道一例肝炎后再生障碍性贫血行异基因造血干细胞移植(亲缘半相合)术后巨细胞病毒感染所致重症肺炎导致死亡的患儿。给予早期、足量、联合、长期的抗病毒治疗后,仍不能阻止病毒在体内的复制,最终导致死亡。

关键词

异基因, 造血干细胞移植, 再生障碍性贫血, 巨细胞病毒感染

A Case of Death Caused by Refractory Cytomegalovirus Pneumonia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Treatment of Severe Aplastic Anemia after Hepatitis in Children

Yaning Wang¹, Huifang Xu², Lulu Chen², Zongxuan Huang², Hao Zhang³, Yanling Tao^{2*}

¹Graduate School, Jining Medical University, Jining Shandong

*通讯作者。

文章引用: 王亚宁, 徐惠芳, 陈璐璐, 黄宗宣, 张颢, 陶艳玲. 异基因造血干细胞移植治疗儿童肝炎后极重型再生障碍性贫血导致难治性巨细胞病毒肺炎所致死亡 1 例[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 3907-3910.

DOI: 10.12677/acm.2023.133560

²Department of Pediatric Hematology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

³Department of Hematology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Institute of Hematology, Jining Shandong

Received: Feb. 15th, 2023; accepted: Mar. 11th, 2023; published: Mar. 20th, 2023

Abstract

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is an important treatment for aplastic anemia. Common complications are opportunistic infections and graft-versus-host disease (GVHD). Cytomegalovirus (CMV) is one of the most common causes of opportunistic infection and is an important cause of transplant-related morbidity and mortality. In this paper, a child with severe pneumonia due to cytomegalovirus infection following an allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (relatives semi-conjugated) is reported in post-hepatitis aplastic anemia. After giving early, adequate, combined, long-term antiviral therapy, it still cannot stop the replication of the virus in the body, which eventually leads to death.

Keywords

Allogeneic, Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Aplastic Anemia, Cytomegalovirus Infection

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 临床资料

患者，女，4岁，因“确诊‘肝炎后再生障碍性贫血(极重型) 13天’，发热5小时”于2021年11月13日入院。既往2021年09月26日因“胆汁淤积性肝炎、胆囊炎、支气管炎、低钾血症”住院治疗11天出院。2021年10月31日因“发热6天”入院，入院后诊断为：“肝炎后再生障碍性贫血(极重型)”，并于11月15日开始口服环孢素抑制免疫反应、复方皂凡丸升血等治疗。

患者移植前合并严重脓毒症，予积极抗感染治疗后，于12月10日开始预处理，预处理方案包括环磷酰胺、氟达拉滨、马法兰。期间予环孢素、米芾预防GVHD，甲强龙、妥珠单抗、CD25单抗抑制细胞因子风暴等治疗。

移植后+20天，三系移植成功。+28天外周血首次检测到CMV病毒(1.11×10^6 /mL病毒基因组拷贝)，并立即开始使用膦甲酸钠进行抗病毒治疗。+31天外周血嵌合率97.9%。+35天，全血细胞开始逐渐减少，嵌合率进行性下降。在+40天，患者出现发热，C反应蛋白也随之增加。尽管先后予大蒜素、更昔洛韦、抗巨细胞病毒静注人免疫球蛋白抗病毒、联合包括美罗培南和伏立康唑在内的广谱抗菌药物治疗，仍难以抑制CMV病毒的复制，并发生了严重的HCMV相关重症肺炎，呼吸困难进行性加重，需持续性面罩吸氧维持血氧饱和度。

由于膦甲酸钠抗巨细胞病毒治疗疗效不佳，从而在+39天联合使用大蒜素，+46天使用更昔洛韦治疗。此次抗病毒治疗方案的转变是在患儿的胸部CT提示双肺弥漫分布结节及斑片影，大部分较前新发，炎性病变可能；纵隔内多发增大淋巴结；双侧胸膜增厚，双侧胸腔少许积液之后。同时，患者的临床状况

持续恶化, 白细胞计数急剧下降, 并呈完全受者嵌合状态。至此, HCMV 感染导致继发性移植失败。

最终在+74 天患者接受纤维支气管镜检查, 结果提示支气管炎, 完善灌洗液宏基因筛查提示巨细胞病毒感染, 支持巨细胞病毒感染诊断。此时, CMV-DNA (血)为 5.11×10^2 mL 病毒基因组拷贝, 外周血巨细胞病毒浓度趋于正常。然而, 患者仍有高烧、进行性呼吸困难等症状。不幸的是, 1 周后, 患者因严重低氧血症和弥散性血管内凝血死亡。根据《赫尔辛基宣言》获得了收集病史和血样的知情同意书, 并得到了当地伦理委员会的批准, 患者提供了发表病例的知情同意书。

2. 讨论

HSCT 是治疗血液系统恶性肿瘤的有效方法,但具有一定的风险性[1]。主要原因是 GVHD 和感染[2]。而异基因造血干细胞移植后巨细胞病毒感染的发生率就很高。其感染主要是由于移植后宿主免疫功能低下, 不能有效控制 CMV 复制, 导致潜伏的巨细胞病毒再激活引起的。如果针对巨细胞病毒感染采取早期预防治疗, 那么巨细胞病毒感染相关疾病(肺炎、胃肠炎、肝炎和脑炎)的发病率可从 30%降至 5% [3]。

目前尚无文献支持移植前进行抗病毒预防治疗, 而移植后使用非特异性抗病毒药物治疗可降低 CMV 再激活率, 但患者可能会出现骨髓抑制、继发感染和诱发耐药性等不良反应[4] [5]。例如: 更昔洛韦作为抗巨细胞病毒感染的一线药物, 经常因为骨髓抑制而停止使用, 白细胞计数 $< 0.5 \times 10^9/L$ 或 PLT 计数 $< 20 \times 10^9/L$ 的患者应谨慎使用更昔洛韦; 膦甲酸钠作为该治疗的二线药物, 具有明显的肾毒性, 约 5% 的患者出现器官受累[6]。且更昔洛韦与膦甲酸钠联合使用不会增加疗效, 但会增加毒性[5]。因此, 目前只建议对高危 CMV 感染患者进行非特异性预防。这也是本例患者在移植后未使用非特异性预防的原因。巨细胞病毒感染或再激活的高峰通常发生在移植后 1 至 3 个月。此时, 减少免疫抑制剂作为移植后巨细胞病毒感染的特异性治疗, 即使免疫恢复和重建, 但也会增加 GVHD 的风险[7]。这就是难点所在。

在本例中, 患者在首次外周血中检测到 CMV-DNA 后, 便接受了为期 50 天的抗病毒诱导治疗, 在整个病程中外周血 CMV-DNA 持续性上升, 仅在应用抗巨细胞病毒静注人免疫球蛋白时有一过性下降, 但仍高于正常值, 且无法阻止病毒的复制, 最终导致实质性脏器出现不可逆损伤, 从而死亡。

静脉注射免疫球蛋白在治疗巨细胞病毒相关疾病中的作用一直存在争议[8] [9]。然而, 考虑到 CMV 相关疾病的高死亡率, 还是建议在重症病例中使用特异性抗巨细胞病毒免疫球蛋白。目前, 国外出现一种新的抗巨细胞病毒疗法: 输注 CMV 特异性细胞毒性 T 淋巴细胞(CMV-CTL) [10]。有国外相关报道称 CMV-CTL 治疗 CMV 相关疾病的有效率为 73.9% [11] [12]; 国内相关报道称 CMV-CTL 治疗对更昔洛韦和膦甲酸钠耐药的 CMV 相关疾病的有效率为 57%, 但仍存在许多不足, 如 GVHD 发病率增加、治疗费用昂贵等。因此, 国际指南尚未推荐过此方案[12] [13]。

总之, CMV 感染是骨髓干细胞移植后常见的并发症, 与预处理强度、HLA 配型、抗 GVHD 和免疫抑制剂的应用相关。随着非亲缘和单倍体供体 HSCT 的广泛应用, CMV 感染的发病率在增加。移植后有效的巨细胞病毒管理可以降低巨细胞病毒感染相关性疾病的死亡率。

参考文献

- [1] Ren, L. and Liu, Q. (2013) Diagnosis and Treatment of Viral Diseases in Recipients of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Journal of Hematology & Oncology*, **6**, Article No. 94. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-6-94>
- [2] Chan, S.T. and Logan, A.C. (2017) The Clinical Impact of Cytomegalovirus Infection Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Why the Quest for Meaningful Prophylaxis Still Matters. *Blood Reviews*, **31**, 173-183. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2017.01.002>
- [3] Michael, B., Wendy, L., Stanley, R.R., et al. (2003) Late Cytomegalovirus Disease and Mortality in Recipients of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplants: Importance of Viral Load and T-Cell Immunity. *Blood*, **101**, 407-414. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-03-0993>

-
- [4] Zaia, J., Baden, L., Boeckh, M.J., *et al.* (2009) Viral Disease Prevention after Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant*, **44**, 471-482. <https://doi.org/10.1038/bmt.2009.258>
- [5] Emery, V., Zuckerman, M., Jackson, G., *et al.* (2013) Management of Cytomegalovirus Infection in Haemopoietic Stem Cell Transplantation. *British Journal of Haematology*, **162**, 25-39. <https://doi.org/10.1111/bjh.12363>
- [6] Ljungman, P., Camara, R.D.L., Cordonnier, C., *et al.* (2008) Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-Sarcoma Herpesvirus (HHV-8) Infections in Patients with Hematological Malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplant*, **42**, 227-240. <https://doi.org/10.1038/bmt.2008.162>
- [7] Celilova, S., Toret, E., Adakl, B.A., *et al.* (2020) CMV-Specific T-Cells for Treatment of CMV Infection after Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a Pediatric Case: First Application in Turkey. *Turkish Journal of Hematology*, **37**, 57-76. <https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0293>
- [8] Ariza-Heredia, E.J., Lior, N. and Chemaly, R.F. (2014) Cytomegalovirus Diseases after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Mini-Review. *Cancer Letters*, **342**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.09.004>
- [9] Michael, B., William, J.M. and Karl, S.P. (2015) Reprint of: Recent Advances in Cytomegalovirus: An Update on Pharmacologic and Cellular Therapies. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **21**, 19-24. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.12.034>
- [10] Xu, Z., Huang, X., Sun, Y., *et al.* (2015) Cytomegalovirus Specific Cytotoxic T Lymphocytes for Treatment of Refractory Cytomegalovirus Infection in Patients Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Chinese Journal of Internal Medicine*, **54**, 101-105.
- [11] Baldo, F., Suárez, N.M., Davison, A.J., *et al.* (2021) Post-HSCT Graft Failure Due to Refractory Human Cytomegalovirus Successfully Treated with Haploidentical Donor-Derived Immunoglobulins and Stem Cell Graft Infusion: A Case Report. *Antiviral Research*, **188**, 105024. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2021.105024>
- [12] Li, Q., Wang, K., Guo, W., *et al.* (2019) Cytomegalovirus Pneumonia in a Patient with T-Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation A Case Report. *Medicine*, **98**, e14221. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014221>
- [13] Ann, M.L., Catherine, M.B., Adam, M.M., *et al.* (2013) Multicenter Study of Banked Third-Party Virus-Specific T Cells to Treat Severe Viral Infections after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Blood*, **121**, 13-23.