

异基因造血干细胞移植后过客淋巴细胞综合征 1 例报告并文献复习

何丽¹ 乾虎² 朱晓健² 杨漾² 黄巾津² 洪振亚² 孟凡凯² 鲍颖^{1*}

¹湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院血液科,湖北襄阳 441000

²华中科技大学同济医学院附属同济医院血液科,湖北武汉 430030

关键词 异基因造血干细胞移植; 过客淋巴细胞综合征; 急性移植物抗宿主病; 溶血性贫血

中图分类号 R557⁺.4

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20230217

过客淋巴细胞综合征 (passenger lymphocyte syndrome, PLS) 是指当供者不具备与受者相同的血型抗原时, 供者残留的 B 淋巴细胞或浆细胞进入受者体内, 进而针对受者血型抗原产生抗体, 通过补体引起同种异体免疫性溶血性贫血, 从而产生一系列相关的临床症状^[1], 是移植的众多并发症之一, 多见于实体器官移植, 造血干细胞移植后报道不多。本文报道 1 例 ABO 血型不合的异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 后发生的 PLS, 并复习相关文献, 以便临床能早期发现并及时诊治。

病例资料

患者男, 46 岁。2021 年 10 月初因“肺部感染”至当地医院住院, 查血常规: 白细胞 $24 \times 10^9/L$, 血红蛋白 82 g/L, 血小板 $56 \times 10^9/L$; 腹部彩超示脾大。转入血液科行骨髓穿刺, 考虑急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL); 10 月 17 日入住同济医院血液科, 查血常规: 白细胞 $4.70 \times 10^9/L$, 血红蛋白 88 g/L, 血小板 $36 \times 10^9/L$; 骨髓细胞学: 骨髓增生极度活跃, 淋巴细胞异常增生, 其中原始、幼稚淋巴细胞占 74%, 胞体偏大, 胞浆量少, 核类圆形, 可见凹陷或切迹, 排列致密, 可见核仁, 该类细胞 POX 染色呈阴性反应, 考虑 ALL 可能。流式细胞学: 原始细胞约占全部有核细胞 58.8%, 表达 CD45、CD34、CD19、人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA)-DR、cCD79a、CD10^{bri}、CD123^{dim}、CD66c、CD24、cTDT、CD22^{dim}, 部分表达 CD33, 上述细胞考虑为恶性 B 系幼稚淋巴细胞, 急性 B 淋巴细胞白血病 [普通 B (common-B) 阶段可能性大], 染色体核型: 46, XY, t(9;22)(q34;q11)[6]45, XY, t(9;2 阳性, 诊断为“Ph 阳性的急性 B 淋巴细胞白血

病”。10 月 27 日开始给予达沙替尼 100 mg/d 联合泼尼松 110 mg/d 治疗 28 d。11 月 30 日复查骨髓细胞学: 骨髓增生明显活跃, 淋巴细胞比例大致正常, 形态无明显异常, 考虑 ALL 治疗后骨髓象获得完全缓解, 骨髓流式微小残留病 (minimal residual disease, MRD): 未见明显异常幼稚 B 淋巴细胞, BCR-ABL P190 转阴。行腰椎穿刺: 脑脊液流式及细胞学均未见幼稚细胞, 并鞘内注射 (甲氨蝶呤 10 mg, 阿糖胞苷 50 mg, 地塞米松 5 mg), 患者继续达沙替尼联合泼尼松治疗 28 d, 并规律行腰椎穿刺及鞘内注射 1 次。2022 年 1 月 7 日给予大剂量甲氨蝶呤化疗 (0.6 g 静脉泵入, 维持 30 min, 2.4 g 静脉泵入, 维持 23.5 h), 患者在输注甲氨蝶呤过程中心率骤降至 30 次/min, 血压降至 60/30 mmHg, 考虑过敏性休克, 甲氨蝶呤诱发的可能性大, 立即停止甲氨蝶呤治疗, 给予对症治疗后好转。患者继续口服达沙替尼治疗。3 月 29 日入院行 allo-HSCT: 患者血型 A 型 Rh +, DSA 阴性; 供者血型 B 型 Rh +; 子供父, 半相合; 4 月 2 日给予 VP/BuCy/MeCCNU/ATG 方案预处理 (依托泊苷 10 mg/kg, -9 d, -7 d; 白消安 3.2 mg/(kg · d), -6d ~ -4 d; 环磷酰胺 1.8 g/(m² · d), -3 ~ -2 d, 并给予免疫抑制抗移植物抗宿主病 (graft versus-host disease, GVHD) [环孢素 2.5 mg/(kg · d), -9 d 开始, ATG 2.5 mg/kg, -3 ~ -1 d, 吗替麦考酚酯 1 g, 0 d 开始], 同时给予水化、碱化、器官支持保护治疗; 4 月 11 日回输异基因外周血 CD34⁺ 细胞 $3.69 \times 10^6/kg$, 4 月 12 日回输异基因外周血 CD34⁺ 细胞 $2.52 \times 10^6/kg$; 4 月 19 日患者出现全身肌肉酸痛伴极度乏力, 4 月 21 日患者血红蛋白降至 48 g/L, 见表 1, 同时出现黄疸, 酱油色尿, 检查提示总胆红素 61.9 μmol/L (参考范围 ≤ 26 μmol/L), 间接胆红素 24.5 μmol/L (参考范围 ≤ 16.8 μmol/L),

* 通信作者: 鲍颖, E-mail: 949399787@qq.com, 湖北省襄阳市解放路 15 号

乳酸脱氢酶 807 $\mu\text{mol/L}$ (参考范围 135 ~ 225 $\mu\text{mol/L}$), 肌酐 125 $\mu\text{mol/L}$ (参考范围 59 ~ 114 $\mu\text{mol/L}$), 尿素氮 16.25 mmol/L (参考范围 3.1 ~ 8.0 mmol/L); 尿沉渣检测: 红细胞(++) , 红细胞形态为混合性, 尿隐血试验: 尿蛋白(++); 游离血红蛋白 > 400 mg/L (参考范围 < 40 mg/L), 结合珠蛋白 < 0.06 g/L (参考范围 0.36 ~ 1.95 g/L), 直接抗人球蛋白试验 (direct antiglobulin test, DAT) (++) , 血型抗体效价测定: IgM 抗-A 效价 1:256, 未检测到补体; 他克莫司浓度 5.95 ng/mL; 外周血涂片见红细胞大小不等, 网织红细胞比例 27.18%, 结合上述检查考虑诊断为 PLS, 给予输注 O + 型洗涤红细胞 (13.5U), 并给予甲泼尼龙 (40 mg, 2 次/d, $\times$ 1d, 80 mg, 2 次/d, $\times$ 8 d)、血浆置换 (2 000 mL $\times$ 2 d)、静脉免疫球蛋白 (20 g $\times$ 3 d, 10 g $\times$ 6 d) 治疗, 期间患者出现皮疹、腹泻, 考虑急性移植物抗宿主病 (acute graft versus host disease, aGVHD), 加用巴利昔单抗 (20 mg $\times$ 2 d) 治疗后好转; 4 月 22 日粒细胞植活, 4 月 30 日溶血性贫血得到控制, 5 月 6 日出移植仓。至 7 月 14 日末次随访, 患者血常规: 白细胞 $3.13 \times 10^9/\text{L}$, 血红蛋白 69 g/L, 血小板 $32 \times 10^9/\text{L}$, 间接胆红素 2.2 $\mu\text{mol/L}$, 游离血红蛋白阴性, 骨髓细胞学完全缓解, 骨髓 MRD 阴性, BCR/ABL μ P190 阴性。

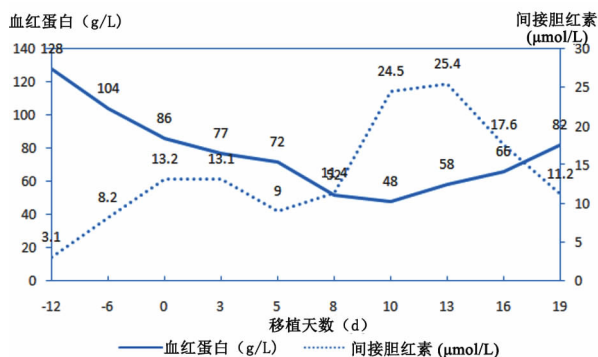


图 1 造血干细胞移植后患者血红蛋白和间接胆红素变化

讨 论

淋巴细胞这一概念最初是 1981 年由 Stevens 提出来的, 他发现供者来源的淋巴细胞会针对受者的红细胞产生抗体, 遂将这些淋巴细胞命名为过客淋巴细胞^[2]。作为 GVHD 的一种特殊并发症, 目前文献中报道的 PLS 多是实体器官移植后相关的: 在肾脏、肝脏、心脏、肺脏、胃肠道等实体器官移植后均可发生^[3~6], 发生率一般 < 1%, 在伴次要 ABO 血型不合的实体器官移植中发生率接近 20%^[7]; 而关于造

血干细胞移植相关 PLS 的报道相对少见, 尚没有大型研究统计 PLS 在造血干细胞移植中的总体发生率。

PLS 作为一种免疫介导的溶血性贫血, 主要由 ABO 血型系统抗体引起, 其次为 Rh 血型系统抗体, 此外还包括 Jka、Jkb、M、N 等抗体^[8], 并且这类抗体可以是 IgG 或 IgM 亚型, 主要为 IgG 抗体^[9]。ABO 血型系统相关的 PLS 主要发生在 ABO 血型次要不合的移植中, 尤其以 O 型供者给 A 型受者移植时多见, 这种情况下 PLS 发生率约 10% ~ 15%, 这可能与 O 型供者血液内含抗 A 或抗 B 的 IgG 抗体^[10]或 A 型红细胞抗原表达更多有关^[11,12]。而 ABO 血型主要不合移植中常见的贫血为纯红细胞再生障碍性贫血, 发生率约 30%, 以 A 型供者给 O 型受者移植时多见。除上述 2 种情况外, ABO 血型不合移植时还可能发生输注时的急性溶血反应。因此, ABO 血型双向不合时, 上述任何一种情况都有可能发生^[13]。本例移植中供者为 B 型而受者为 A 型, 为双向不合, 发生了以 PLS 为主的溶血性贫血。研究发现, 造血干细胞移植发生 PLS 的高危因素包括: 未联合甲氨蝶呤只单独使用环孢素预防 GVHD、外周血干细胞移植、减低预处理的剂量、HLA 不合移植^[14]。本例中患者移植后发生 PLS 的原因, 除了 ABO 血型双向不合, 同时因前期使用甲氨蝶呤化疗出现过敏性休克, 因此只单独使用环孢素而未联合甲氨蝶呤预防 GVHD, 可能与发病有关。

PLS 一般发生在造血干细胞移植后 4 ~ 21 d, 表现为突然发生的溶血性贫血, 可以呈血管内溶血或血管外溶血的特点: 贫血、黄疸、血红蛋白尿、肾功能损害, 实验室检查见血红蛋白骤然下降, 乳酸脱氢酶、总胆红素及间接胆红素升高, 游离血红蛋白水平升高, 结合珠蛋白水平下降, 直接抗人球蛋白试验阳性 (因为包被有供者血型抗体的受者红细胞被快速清除, 有时直接抗人球蛋白试验可以是阴性), 血型抗体效价鉴定相应 PLS 抗体滴度明显升高。PLS 为自限性疾病, 持续 5 ~ 90 d, 个别溶血可持续 182 d^[15]; 随着受者的红细胞溶解殆尽、被输入的 O 型红细胞或者供者干细胞植入而产生供者型红细胞取代、过客淋巴细胞生成的血型抗体逐渐消减, 溶血逐渐缓解。PLS 引起溶血的严重程度或持续时间与多个因素有关, 包括移植前供者体内的血型抗体水平和移植物中的淋巴细胞数量, 还有受者体内血型抗体的分泌状态及其被清除的速度、靶抗原的数量、植活时间等^[15~17]。但移植前供者血型抗体水平是

否与溶血程度相关有争议,因为据报道称移植前供体血清中抗受体 ABO 抗体滴度不能作为 PLS 发生率或严重程度的预测指标^[18]。相反,密切监测 allo-HSCT 后的抗受体 ABO 抗体可能有助于预测 PLS。同一患者先后多次接受 ABO 血型不合的造血干细胞移植,由于血型转换更容易出现 PLS^[19]。

目前 PLS 尚无明确的诊断标准,认为其具有以下特征:ABO 或 Rh 血型系统不合,有免疫相关性溶血性贫血的临床表现及实验室检查特点,血清中检出抗自身红细胞抗原的抗体。本例移植病例,无论临床表现还是实验室检查结果均符合上述特点。但确诊 PLS 同时还需要排除其他原因引起的贫血,如 ABO 血型不合导致的移植物输注时急性溶血以及 ABO 血型主要不合导致的纯红细胞再生障碍性贫血、自身免疫性溶血性贫血、感染、出血、移植相关血栓性微血管病等^[20],这可以从 ABO 相合情况、疾病与移植的发生时间、是否伴随有发热、神经症状、骨髓及血型抗体检测等帮助鉴别诊断。

目前 PLS 的治疗取决于贫血的严重程度,大多数病例症状是轻微自限性的,可以动态观察,对于严重贫血的病例则需要治疗,包括支持治疗及原发病治疗,前者主要是输注 O 型洗涤红细胞保持血红蛋白 >95 g/L、红细胞置换^[21]等,因为输注 O 型洗涤红细胞可减少 ABO 血型系统抗体致敏红细胞导致的溶血反应^[22],且本例患者发生 PLS 时尚未植活,输注 O 型洗涤红细胞而非 A 型或 B 型洗涤红细胞,考虑到可以去除表面结合抗体的病理性红细胞,因此可同时采用红细胞置换;后者包括使用糖皮质激素、免疫球蛋白或 CD20 单抗、血浆置换等方式,主要通过减少 B 淋巴细胞产生的抗体。在实体器官移植中,有研究报道在移植之前使用利妥昔单抗可以预防 PLS 的发生^[23]。Zaimoku 等^[16]回顾性分析了 18 例因血液系统恶性肿瘤接受 allo-HSCT 的患者,有 5 例(28%)在移植后 19 d 左右出现了 PLS 且均有溶血症状,其中 3 例在移植后 1 年内死亡;移植术后 PLS 组 1 年总生存率小于无 PLS 组。因此,监测受者体内血型抗体及其效价,早期发现及诊断 PLS,尽早干预,可以提高患者的预后。

参考文献

- 1 Moosavi M, Duncan A, Stowell SR. Passenger lymphocyte syndrome a review of the diagnosis treatment and proposed detection protocol[J]. *Transfus Med Rev*, 2020, 34(3):178-187.
- 2 Stevens J, Callender CO, Jilly PN. Emergence of red blood cell agglutinins following renal transplantation in a patient with systemic lupus erythematosus[J]. *Transplantation*, 1981, 32(5):398-400.
- 3 Zhao H, Ding Z, Luo Z, et al. Passenger lymphocyte syndrome in renal transplantation: A systematic review of published case reports[J]. *Transpl Immunol*, 2022, 73:101605.
- 4 Low M, Gregory G, Hospital A. Passenger lymphocyte syndrome after lung transplant[J]. *Blood*, 2012, 120(20):4122.
- 5 Aujayeb A, Lordan J, Kilner M, et al. The passenger lymphocyte syndrome - Experience from a cardiothoracic transplant unit[J]. *Transfus Med*, 2014, 24(6):423-425.
- 6 Panaro F, Audet M, Piardi T, et al. Passenger lymphocyte syndrome and liver transplantation[J]. *Clin Dev Immunol*, 2008, 2008:715769.
- 7 Ahrens N, Hutchinson JA. Passenger leucocyte syndrome[J]. *Transplantation*, 2016, 100(9):1787-1788.
- 8 Leo A, Mytilineos J, Voso MT, et al. Passenger lymphocyte syndrome with severe hemolytic anemia due to an anti-Jk(a) after allogeneic PBPC transplantation[J]. *Transfusion*, 2000, 40(6):632-636.
- 9 Hasegawa Y, Kato Y, Kaneko MK, et al. Neutralization of blood group A-antigen by a novel anti-A antibody: overcoming ABO-incompatible solid-organ transplantation[J]. *Transplantation*, 2008, 85(3):378-385.
- 10 Faraci M, Zecca M, Pillon M. Autoimmune hematological diseases after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: an Italian multicenter experience[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(2):272-278.
- 11 Schlitt HJ, Raddatz G, Steinhoff G, et al. Passenger lymphocytes in human liver allografts and their potential role after transplantation[J]. *Transplantation*, 1993, 56(4):951-955.
- 12 Nadarajah L, Ashman N, Thuraingham R, et al. Literature review of passenger lymphocyte syndrome following renal transplantation and two case reports[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(6):1594-1600.
- 13 Migdady Y, Pang Y, Kalsi SS, et al. Post-hematopoietic stem cell transplantation immune-mediated anemia: a literature review and novel therapeutics[J]. *Blood Adv*, 2022, 6(8):2707-2721.
- 14 黄晓军. 实用造血干细胞移植[M]. 北京:人民卫生出版社, 2019:330-333.
- 15 Reed M, Yearsley M, Krugh D, et al. Severe hemolysis due to passenger lymphocyte syndrome after hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-matched related donor[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2003, 127(10):1366-1368.
- 16 Zaimoku Y, Takami A, Sato H, et al. IgM anti-recipient ABO antibodies predict acute graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Int J Hematol*, 2013, 98(1):96-101.
- 17 Hows J, Beddow K, Gordon-Smith E, et al. Donor-derived red blood cell antibodies and immune hemolysis after allogeneic bone marrow transplantation[J]. *Blood*, 1986, 67(1):177-181.
- 18 Teshigawara Tanabe H, Hagihara M, Matsumura A. Passenger lymphocyte syndrome after ABO-incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; dynamics of ABO allo-antibody and blood type conversion[J]. *Hematology (United Kingdom)*, 2021, 26(1):835-839.
- 19 Tsujimura K, Ishida H, Tanabe K. Is efficacy of the anti-Cd20 antibody rituximab preventing hemolysis due to passenger lymphocyte syndrome? [J]. *Ther Apher Dial*, 2017, 21(1):22-25.
- 20 廖艳华. 造血干细胞移植相关血栓性微血管病 TTP(TMA)2 例报道并文献复习[J]. *内科急危重症杂志*, 2016, 22(1):74-76.
- 21 Stussi G, Buser A, Holbro A. Red blood cells: exchange transfuse or deplete[J]. *Transfus Med Hemother*, 2019, 46(6):407-416.
- 22 张嵘, 王文婷, 顾顺利, 等. 过客淋巴细胞综合征监测流程及输血策略探讨[J]. *临床输血与检验*, 2021, 23(6):681-685.
- 23 Tsujimura K, Ishida H, Tanabe K. Is efficacy of the anti-Cd20 antibody rituximab preventing hemolysis due to passenger lymphocyte syndrome? [J]. *Ther Apher Dial*, 2017, 21(1):22-25.

(2022-09-22 收稿 2022-11-16 修回)