

• 研究报告 •

ABO 血型双向错配小儿亲属活体肝移植后
过客淋巴细胞综合征致溶血性贫血一例赵媛¹ 李代红¹ 马楠² 杨洋² 高伟²¹天津市第一中心医院输血科 300992; ²天津市第一中心医院器官移植中心 300192

通信作者:高伟, Email: gao-wei@medmail. com. cn

【摘要】 过客淋巴细胞综合征(PLS)在实体器官移植中发生较少,仅有散在病例报道。ABO 双向错配小儿亲体肝移植后发生 PLS 目前尚无报道。本例发现除与其他个例报道中临床及实验室指征相符外,还发现 C 反应蛋白(CRP)、活化部分凝血活酶时间(APTT)对早期发现 PLS 有意义。本例采用静脉注射免疫球蛋白联合 O 型洗涤辐照红细胞治疗 PLS 取得良好效果,不同于既往报道。

【关键词】 肝移植; ABO 血型; 溶血性贫血

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-1785. 2019. 04. 013

过客淋巴细胞综合征(PLS)是器官移植术后比较少见的并发症,供体器官残存的 B 淋巴细胞或浆细胞进入受者体内产生针对受者抗原的抗体,在补体介导下发生溶血。由于 PLS 的隐匿性、自限性特点,易与器官移植后急性排斥、感染等并发症混淆,目前确诊并报道病例较少,小儿病例尚无报道。我院发现小儿亲属活体肝移植后过客淋巴细胞综合征致溶血性贫血一例,报道如下。

病 例 资 料

受者,男,4 个月 19 天。出生 64 d 腹部超声提示肝稍大、肝门部淋巴肿大、胆囊未见显示,考虑胆道闭锁可能;行开腹探查术,术中确诊胆道闭锁。术后病理回报符合胆道闭锁致肝脏早期损害改变;未进行胆道闭锁手术治疗。受者血型 A 型 RhD 阳性,不规则抗体筛查阴性,无过敏史、输血史。供者男性,30 岁,血型 B 型 RhD 阳性,不规则抗体筛查阴性,与受者为一级亲属关系。术前受者血清学检测抗体滴度 IgM 抗 A 阴性, IgM 抗 B 效价 2; IgG 抗 A 阴性, IgG 抗 B 阴性。于 2018 年 12 月 28 日采用静吸复合麻醉行亲属活体

肝移植术:术中给予巴利昔单抗 10 mg + 甲泼尼龙 60 mg 免疫诱导治疗;术中出血 300 ml,输血 A 型 RhD 阳性去白悬浮红细胞 2U,新鲜冰冻血浆 400 ml。术后使用巴利昔单抗 + 他克莫司 + 皮质激素免疫抑制方案:于术后第 5 天给予巴利昔单抗 10 mg·kg⁻¹·d⁻¹、他克莫司 0.06 mg·kg⁻¹·d⁻¹;甲泼尼龙术后第 1 天 12 mg,每日 2 次,之后递减至术后第 7 天改为口服泼尼松 4 mg 每日 1 次维持。

术后第 1 天血红蛋白(Hb)101 g/L;术后第 7 天开始, Hb 持续下降,并伴有发热惊厥;术后第 13 天 Hb 下降至 54 g/L、血钾升高至 5.68 μmol/L。术后第 7 天活化部分凝血活酶时间(APTT)延长至 99.9 s;术后第 10 天 C 反应蛋白(CRP) 32.44 mg/L、外周血涂片可见大量红细胞碎片、网织红细胞绝对值 192×10⁹/L、血清总胆红素仅见轻度升高(表 1)。患者腹腔引流无血性引出物、结合超声检查排除外科失血、血清总胆红素无显著升高、胆汁引流量及颜色正常,排除排斥反应,无明显感染。申请输注 A 型 RhD 阳性去白悬浮红细胞 1 U。复检血型发现正反定型不符,交叉配血主次侧均凝集。复检受者血型正定型 A 型,抗 A14+;反定型 A1 细胞 2+, A2

表 1 ABO 血型双向错配小儿亲属活体肝移植后过客淋巴细胞综合征受者实验室指标变化

时间	Hb(g/L)	C 反应蛋白(mg/L)	K(μmol/L)	TBIL(μmol/L)	DBIL(μmol/L)	IBIL(μmol/L)	APTT(s)
术前	105	-	4.93	195.71	182.8	12.91	58.50
术后 1 d	101	-	-	110.65	89.73	20.92	33.40
术后 3 d	93	23.75	-	57.94	45.00	12.94	40.40
术后 4 d	86	10.35	-	49.19	37.99	11.42	36.20
术后 5 d	89	6.37	4.04	40.09	30.29	9.80	32.60
术后 6 d	95	4.54	4.29	27.51	23.10	4.41	39.00
术后 7 d	94	7.42	4.06	28.99	21.83	7.16	99.90
术后 8 d	83	11.59	3.69	48.00	24.42	23.58	41.10
术后 10 d	63	32.44	4.19	33.50	16.43	17.07	44.00
术后 13 d	54	11.57	5.68	20.51	11.37	9.14	44.50
术后 15 d	72	1.62	4.93	11.90	8.01	3.89	38.80
术后 17 d	79	1.01	5.48	11.10	4.68	6.12	47.40
术后 20 d	82	7.33	5.70	10.74	4.75	5.95	36.80
术后 22 d	85	1.97	5.32	8.30	4.54	3.76	36.30
术后 24 d	84	3.50	5.06	7.20	4.62	2.58	44.60
术后 31 d	94	0.49	4.68	7.50	4.59	2.91	39.60
术后 45 d	97	0.13	4.64	6.60	4.08	2.52	37.60

注: Hb(血红蛋白); TBIL(血清总胆红素); DBIL(直接胆红素); IBIL(间接胆红素); APTT(活化部分凝血活酶时间)

细胞阴性, B 细胞 1+, O 细胞阴性。不规则抗体筛查阴性, 直接抗人球蛋白试验阳性, 受者红细胞放散液与 A1 细胞凝集, 与 A2 细胞不凝集, 确诊受者血清中存在抗 A1 意外抗体, 抗 A1 抗体滴度 IgG16。诊断为 PLS, 给予 4 次人免疫球蛋白 400 mg·kg⁻¹·d⁻¹。改为输注 O 型 RhD 阳性辐照去白洗涤红细胞 1 U, 输血后 HB 升高至 72 g/L, 之后逐渐升高至 97 g/L 维持。治疗后抗 IgG 抗 A 抗体滴度持续下降, 至术后第 45 天 IgG 抗 A 阴性, 直接抗人球蛋白阴性。

讨 论

PLS 是指供体中残留的 B 细胞针对宿主抗原产生免疫性抗体而引起的特别以溶血为主的一系列症状^[1]。PLS 以 ABO 系统最为常见, 亦可发生于 Rh、MNS、Kell、Kidd、Lewis 等其他血型系统^[2]。PLS 也属于移植物抗宿主病(GVHD)的一种, PLS 最易发生在骨髓移植、造血干细胞移植中, 器官移植发生 PLS 报道仍为少数, 且均为成人次要错配^[3-7]。ABO 血型双向错配小儿肝移植术后发生 PLS 报道较为少见。胆道闭锁发病率为 1:14 000~1:8 000, 多数患儿在 1 年内因肝衰竭死亡, 肝脏移植术是治疗胆道闭锁终末期的唯一治疗手段。对于 1 岁以下的儿童, 应用标准免疫抑制方案, 进行 ABO 血型错配活体肝移植是相对安全的^[8]。移植前使用利妥昔单抗能够控制供者 B 细胞产生针对受者红细胞抗原的抗体, 可能防止 PLS 发生^[9]。肝脏移植术作为胆道闭锁终末期的唯一治疗手段, 由于供者资源紧缺、器官移植伦理原则等因素, 受者与一级亲属间的肝脏移植较为常见。供受者之间人类白细胞抗原(HLA)单倍体相合易发生免疫耐受, 低龄受者免疫系统发育不完全且术后常规联合免疫抑制剂治疗造成免疫应答弱反应, 都是小儿亲属活体肝移植术后发生 PLS 的高风险因素, 应引起临床医生足够重视。

过客淋巴细胞综合征发生时间一般在移植术后 7~14 d, 其临床表现为血红蛋白呈进行性下降, 少尿、巩膜黄染、血清总胆红素(TBIL)逐渐上升, 谷氨酰转肽酶逐渐下降^[10]。本例受者为胆道闭锁皮肤黄染无法通过观察皮肤巩膜症状发现溶血, 受者血钾升高、Hb 持续下降、网织红细胞绝对值升高、TBIL 升高与既往报道相符^[6-7, 11]。但值得注意的是本例受者 TBIL 仅见轻度升高, 或与其处在移植术后肝功能恢复期有关。肝脏移植术后为预防动静脉血栓形成对出凝血时间轻度延长一般不做干预, 当溶血发生后红细胞破坏释放促凝物质, 幼儿网状内皮系统不成熟无法清除过量促凝物质, 凝血系统平衡功能破坏可能监测到活化部分凝血活酶时间(APTT)显著延长。CRP 是具有激活补体、促进吞噬细胞免疫功能作用的急性时相性蛋白与机体免疫应答密切相关。外科手术、感染等因素都会造成 CRP 产生, 当受者术后 CRP 维持正常水平后且排除感染因素, 如监测到 CRP 明显波动, 可考虑其他免疫应答发生。本例受者在无凝血干预、术后 CRP 已恢复至正常水平后且无感染前提下, 观测到 APTT 显著延长和 CRP 明显升高, 且先于 Hb 明显下降和血清学检出抗体之前, 或可作为 PLS 发生的早期预警。

目前已发生报道中多以甲泼尼龙、泼尼松等糖皮质激素类药物治疗 PLS^[3-7], 糖皮质激素大剂量冲击治疗能够直接造成淋巴细胞溶解凋亡, 有效抑制免疫应答, 但有加重感染和肾上腺皮质功能紊乱风险。静脉注射免疫球蛋白(intra-

venous immunoglobulin, IVIg)具有阻止补体结合、减少抗体产生及加速抗体代谢、抑制活化 B 淋巴细胞增殖、中和自身抗体、中和细胞因子、抑制细胞黏附、提高糖皮质激素受体敏感性、抑制抗体依赖细胞介导的细胞毒作用、阻止自身抗体结合等作用^[12]。本例受者发生 PLS 后考虑 1 岁以内儿童免疫系统尚处于建立早起, 未使用大量肾上腺皮质激素方案, 在维持常规免疫抑制激素方案的同时采用静脉注射人免疫球蛋白方案取得良好效果。对于发生过客淋巴细胞综合征的受者, 可以输血, 但要注意的是只能输注供者同型的辐照洗涤红细胞, 输入受者同型的红细胞可能会加重溶血^[13]。由于本例为 ABO 血型双向错配, 使用供者同型红细胞输血不符合 ABO 相容性输血原则, 因此采用 O 型洗涤红细胞同时配合辐照、滤除白细胞预防 PLS 进一步发生。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Sengupta P, Biswas S, Chowdhury S, et al. Passenger lymphocyte syndrome in a renal transplant recipient [J]. J Assoc Physicians India, 2015, 63(12):86-88.
- [2] Monfort M, Honoré P, Gothot A, et al. Simultaneous passenger lymphocyte syndrome and multiple alloimmunization against donor's blood group antigens after liver transplantation [J]. Vox Sang, 2015, 109(1):86-90. DOI:10.1111/vox.12253.
- [3] 王连江, 邓永林, 张闻辉. 次侧 ABO 血型不合肝移植引起的溶血性贫血一例 [J]. 中华医学杂志, 2013, 93(6):408. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.06.022.
- [4] 赵磊, 马路林, 张洪宪, 等. 肾移植后过客淋巴细胞综合征致重度溶血性贫血一例 [J]. 中华器官移植杂志, 2014, 35(11):672-675. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2014.11.008.
- [5] 王立新, 陈龙, 魏曾真, 等. 肝移植后过客淋巴综合征致重度贫血二例 [J]. 中华器官移植杂志, 2016, 37(5):306-307. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2016.05.010.
- [6] 吴迪, 朱志军, 张雅敏, 等. 皮质激素联合洗涤红细胞输注治疗 ABO 血型不合肝移植后过客淋巴细胞综合征一例 [J]. 中华器官移植杂志, 2013, 34(7):438-439. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2013.07.015.
- [7] 余雪渊, 刘培, 刘景峰, 等. 肾上腺皮质激素联合输注供者同型洗涤红细胞治疗 ABO 血型不合肝移植溶血性贫血 [J]. 器官移植, 2017, 8(5):396-398. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2017.04.012.
- [8] Egawa H, Oike F, Buhler L, et al. Impact of recipient age on outcome of ABO-incompatible living-donor liver transplantation [J]. Transplantation, 2004, 77(3):403-411. DOI:10.1097/01.tp.0000110295.88926.5c.
- [9] 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. DOI:10.1111/1744-9987.12483.
- [10] 许志远, 刘亚庆, 张焯, 等. ABO 血型次侧不合肝移植术后过客淋巴细胞综合征的研究 [J]. 北京医学, 2017, 39(10):1068-1070. DOI:CNKI:SUN:BJYX.0.2017-10-032.
- [11] 李娜, 于立新. 肝移植术后自身免疫性溶血性贫血临床特征与治疗 [J]. 器官移植, 2015, 36(1):15-19. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2015.01.004.
- [12] 杨成民, 刘进, 赵桐茂. 中华输血学 [M]. 人民卫生出版社, 2017:765-766.
- [13] 桂嵘, 张志昇, 王勇军, 等. 输血相容性检测及疑难病例分析 [M]. 人民卫生出版社, 2018:160.

(收稿日期:2018-11-28)