

· 抗 HLA 抗体专题 ·

预致敏婴儿再次肾移植一例并文献复习

朱兰¹ 冯豪¹ 张瑜² 贾金东¹ 胡新月¹ 林正斌¹ 仇丽茹² 周建华² 陈刚¹

¹华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植研究所 教育部/卫生健康委员会/中国医学科学院器官移植重点实验室, 武汉 430030; ²华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科, 武汉 430030

通信作者: 陈刚, Email: gchen@tjh. tjmu. edu. cn

【摘要】目的 探讨预致敏婴儿接受婴儿供者供肾移植的可行性和安全性, 并总结文献经验。**方法** 回顾性分析 2017 年 7 月 1 例预致敏婴儿成功接受二次肾移植的临床资料。受者首次肾移植时年龄 6 个月, 二次移植时年龄 8 个月, 由于初次肾移植后的急性排斥反应(AR)而致敏, 在二次肾移植术前预存有低水平的抗 HLA 供者特异性抗体(DSA), 术前行单次血浆置换 + 静脉注射免疫球蛋白 + 抗 CD20 单抗处理。**结果** 移植肾功能立即恢复, 术后 1 周复查预存 DSA 仍为低水平阳性, 无新生 DSA。移植后 1 年复查预存 DSA 转阴。随访 2 年, 无新生 DSA, 未发生 AR, 蛋白尿阴性, 最近一次复查血肌酐为 31 $\mu\text{mol/L}$, 估算肾小球滤过率为 110 $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{m}^2$ 。受者体格发育亦呈追赶性生长, 2 岁 8 个月时身高 93 cm, 体重 13.5 kg, 符合同龄儿童正常的生长曲线。**结论** 预致敏患儿对脱敏处理耐受性良好, 效果满意。在精密手术和精细化管理下, 婴儿接受婴儿供肾移植可获得良好效果。

【关键词】 婴儿; 肾移植; 预致敏; 人类白细胞抗原; 供者特异性抗体

基金项目: 2017 年湖北省科技计划项目(2017ACA096); 同济医院临床研究领航项目(2019CR108)

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-1785. 2019. 08. 006

Renal re-transplantation in a pre-sensitized small infant and literature review

Zhu Lan¹, Feng Hao¹, Zhang Yu², Jia Jindong¹, Hu Xinyue¹, Lin Zhengbin¹, Qiu Liru², Zhou Jianhua², Chen Gang¹

¹Institute of Organ Transplantation, Tongji Hospital, Huazhong University of Science & Technology, Key Laboratory of Organ Transplantation, Ministry of Education, Ministry of Public Health, Chinese Academy of Medical Sciences, Wuhan 430030, China; ²Department of Pediatrics, Tongji Hospital, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: Chen Gang, Email: gchen@tjh. tjmu. edu. cn

【Abstract】Objective To explore the feasibility and safety of kidney transplantation for pre-sensitized infants using deceased donors and summarize the relevant literature reports. **Methods** A second kidney transplantation was successfully performed for an 8-month-old pre-sensitized girl in July 2017. She had a low level of donor specific antibody (DSA) against human leucocyte antigen (HLA) B62 due to severe acute rejection (AR) after her first kidney transplantation. For desensitization, plasmapheresis and intravenous immunoglobulin plus anti-CD20 antibodies were offered on operative day. Clinical data and outcomes were retrospectively analyzed. **Results** Renal graft regained immediate function after transplantation. Preformed DSA could be detected at 1 week. However, there was no de novo DSA. At 1 year post-transplantation, preformed DSA turned negative. During a follow-up period of 2 years, renal graft showed an excellent function with a serum creatinine of 31 $\mu\text{mol/l}$ and eGFR of 110 $\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$. No AR episode or proteinuria occurred. DSA stayed negative. Simultaneously physical development also caught up. Her height of 93 cm tall and weight of 13.5 kg at month 24 & 8 months corresponded to normal growth curve of her age. **Conclusions** Pre-sensitized infant could tolerate desensitization therapy well and achieve satisfactory outcomes. With surgical precisions and optimized managements, kidney transplantation provides excellent renal functions and survivals for infants with organs from deceased donors.

【Key words】 Infant; Kidney transplantation; Pre-sensitization; Human leucocyte antigen;

Donor specific antibodies

Fund program: Science & Technology Foundation of Hubei Province (2017ACA096); Clinical Research Flagship Program of Tongji Hospital (2019CR108)
DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.08.006

1 岁以内的婴儿接受肾移植在我国尚未见报道。即使在欧美发达国家, 婴儿受者也仅占所有儿童肾移植受者的 3%~5%。约 80% 的在新生儿期即需要肾脏替代治疗的患儿需等到年龄 > 2 岁或体重 > 10 kg 后才被施行肾移植^[1]。2017 年 7 月, 我中心对 1 例 8 月龄先天性肾病综合征患儿, 在其初次肾移植失败且对 HLA 致敏后, 经二次肾移植围手术期脱敏处理, 成功实施了新生儿死亡后器官捐献供肾来源的再次肾移植, 获得良好效果。现将该病例的临床特点和诊治经过, 以及结合现有相关文献报道的经验, 总结报告如下。

资料与方法

一、一般资料和初次肾移植

受者, 女, 原发病为先天性肾病综合征(芬兰型), 在 6 个月龄、体重 5.8 kg 时, 因大量蛋白尿(3735 mg/24 h)、低蛋白血症(总蛋白 40 g/L, 白蛋白 18 g/L)及严重浮肿接受初次肾移植。供者 5 个月龄, 体重 4.5 kg, 原发病为先天性心脏病。受者的术前群体反应性抗体(PRA)阴性, 与供者 HLA-A、B、DR 和 DQ 错配数为 5(供者 A 11, 24; B 60, 75; DR 12, —; DQ 7, —; 受者 A 2, 31; B 38, 51; DR 8, 14; DQ 5, 7)。手术方式为自体双肾切除(防止移植后继续大量漏尿蛋白使低蛋白血症难以纠正)+腹腔内单肾移植术(图 1)。供肾冷缺血时间 20 h。诱导治疗采用甲泼尼龙+环磷酰胺, 序贯环孢素 A 静脉泵入+吗替麦考酚酯(MMF)口服。血环孢素 A 浓度维持在 200~300 ng/ml。

术后出现移植肾功能恢复延迟(DGF), 启用床边持续性肾脏替代治疗(CRRT)。因 DGF 至术后 3 周仍未恢复, 怀疑急性排斥反应(AR)而给予激素冲击治疗(甲泼尼龙 50 mg 连用 3 d, 之后 30 mg 连用 2 d), 并于术后 27 d 行移植肾穿刺活检, 结果显示 T 淋巴细胞介导的排斥反应(Banff 2013 分级为 IIB, i2, t2, g2, v2; ci0, ct0, cg2, cv0, mm1, ah0, ptc0, c4d-)和肾组织间局灶性出血坏死(图 2)。同时送检 PRA I 类升高至 17%, II 类保持阴性。进一步 Luminex 单抗体检测 3 个新生 DSA: 抗 A24 的平均荧光度(MFI)为 2427, 抗 B75 的 MFI 值为 1947 和抗 B60 的 MFI 值为 1758, 另存在一些非 DSA, 如抗 B76 的 MFI 值为

3588、抗 A23 的 MFI 值为 3543、抗 A80 的 MFI 值为 2858、抗 B61 的 MFI 值为 1335 和抗 B62 的 MFI 值为 1110 等。考虑到移植肾功能恢复的可能性极小, 未进一步给予抗排斥反应治疗措施, 受者继续每日接受 CRRT, 并等待再次肾移植。

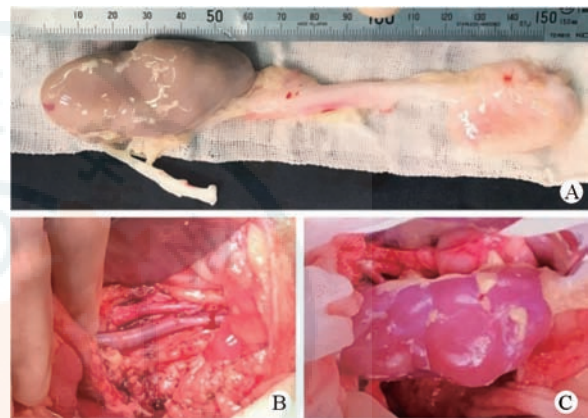


图 1 受者首次肾移植手术情况 a 为修整后的供肾, b 为腹主动脉和下腔静脉, c 为开放血流后移植肾色泽红润

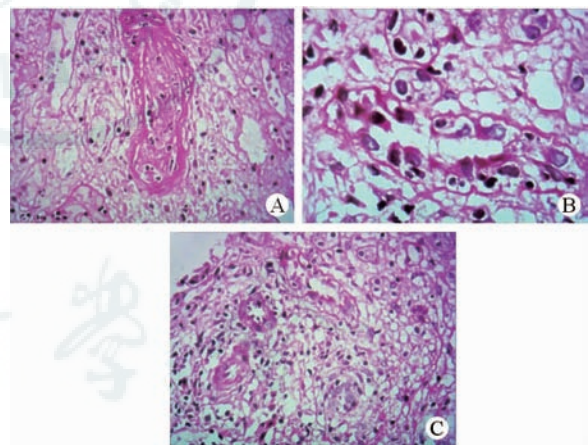


图 2 首次肾移植后移植肾穿刺活检结果 a 为动脉内膜炎(HE×200), b 为肾小管上皮炎(HE×400), c 为小动脉炎和间质淋巴细胞浸润(HE×200)

二、预致敏处理与二次肾移植

初次肾移植后 55 d, 受者 8 个月龄、体重 5.6 kg 时等待到潜在外地肾源, 供者为出生 9 d、体重 2.6 kg 的早产儿, 死亡原因为窒息。供、受者 HLA 配型为全错配(供者 A 3, 11; B 8, 62; DR 4, —; DQ 9, —), 且复查受者的 Luminex 单抗仍为多个阳性, 其中抗 B62 的非 DSA 成为直接针对第 2 个移植肾的预存 DSA

(MFI 值为 902)。因器官转运路途遥远,预计无时间窗口行淋巴毒试验。但为使受者尽早脱离 CRRT,决定进行一次急诊血浆置换(PP)+静脉注射免疫球蛋白(IVIG)+抗 CD20 单抗处理后实施二次肾移植手术。血浆置换量为 500 ml, IVIG 剂量为 2.5 g, 抗 CD20 单抗剂量为 50 mg。采用兔抗人胸腺免疫球蛋白 $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 免疫诱导,首剂于术中移植肾血流开放前给予,之后连用 3 d。

二次肾移植术中,首先切除原吻合在腹主动脉和下腔静脉上的初次移植肾,发现血管周围粘连严重,尤其下腔静脉易出血,很难进行再次吻合,遂决定关腹和尝试左侧髂窝内植入供肾(因右股静脉留置有中心静脉导管)。供肾为左肾,长宽径为 $3.8 \text{ cm} \times 2.0 \text{ cm}$,双支动脉,热缺血时间 20 min,冷缺血时间 14 h。供肾双支动脉带腹主动脉瓣与受者髂外动脉用 8-0 的不可吸收线连续缝合(图 3),开放血流后移植肾立即出现排尿。

术后 1 d,行淋巴细胞毒交叉配合试验结果为阴性。术后 3 d 开始静脉泵入环孢素 A,调整血环孢素 A 浓度为 $200 \sim 300 \text{ ng/ml}$,术后 7 d 序贯口服环孢素 A,维持血环孢素 A 浓度谷值 $180 \sim 250 \text{ ng/ml}$ 、峰值 $800 \sim 1200 \text{ ng/ml}$,直至术后 3 周时出现多毛而将环孢素 A 转换为他克莫司。术后第 3 天起口服 MMF $600 \text{ mg} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{d}^{-1}$ 。术后当天至术后 2 d 静脉使用甲泼尼龙 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,之后逐渐减量,到术后 1 周时改为口服甲泼尼龙至术后 3 周时停用。采用美罗培南和米卡芬净预防感染。

结 果

再次肾移植术后,受者尿量为 $500 \sim 1000 \text{ ml/d}$,肌酐持续下降,至术后 14 d 时为 $58 \mu\text{mol/L}$ 。术后 1 周复查预存 DSA 保持阳性(抗 B62 的 MFI 值 1078),但无新生 DSA。术后 5 d 时,移植肾周引流液培养出耐碳氢酶烯的肺炎克雷伯杆菌(CRKP)和尿肠球菌,加用利奈唑胺,并将美罗培南加量和调整用药方式为长时程静脉泵入(0.2 g ,每 8 h 给药 1 次,每次泵入 4 h);术后 8 d 时,尿培养为嗜麦芽窄食单胞菌,同时受者体温上升至 $38.5 \text{ }^\circ\text{C}$,C 反应蛋白为 70.5 mg/L ,降钙素原为 $2.05 \mu\text{g/L}$ 。经家属知情同意后,停用 MMF,并联合静脉滴注替加环素 6 mg (12 h 一次,共使用 14 d)。术后 18 d,引流液和尿培养均转阴;术后 22 d 停用美罗培南、替加环素和米卡芬净(图 4)。受者于术后 36 d 出院。

术后 1 年复查,受者预存 DSA 转阴,无新生 DSA。至今随访 2 年,受者的估算肾小球滤过率(eGFR)为 $110 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ (由 Schwartz 公式计算获得),血压 $95/49 \text{ mmHg}$,血红蛋白 131 g/L ,无蛋白尿。术后移植肾体积持续增大,术后 9 个月内生长速率较快,9 个月时移植肾长宽径为 $7.3 \text{ cm} \times 3.8 \text{ cm}$,24 个月时为 $8.3 \text{ cm} \times 4.1 \text{ cm}$ 。无移植肾积水。此外,受者生长发育良好,身高由手术时的 52 cm 增长到 93 cm,体重从 5.3 kg 增长到 13.5 kg,均达到同龄儿童的标准生长曲线。随访期间,未发生 AR,因不良反应共住院 3 次,分别为急性腹泻 1 次和泌尿系感染 2 次。

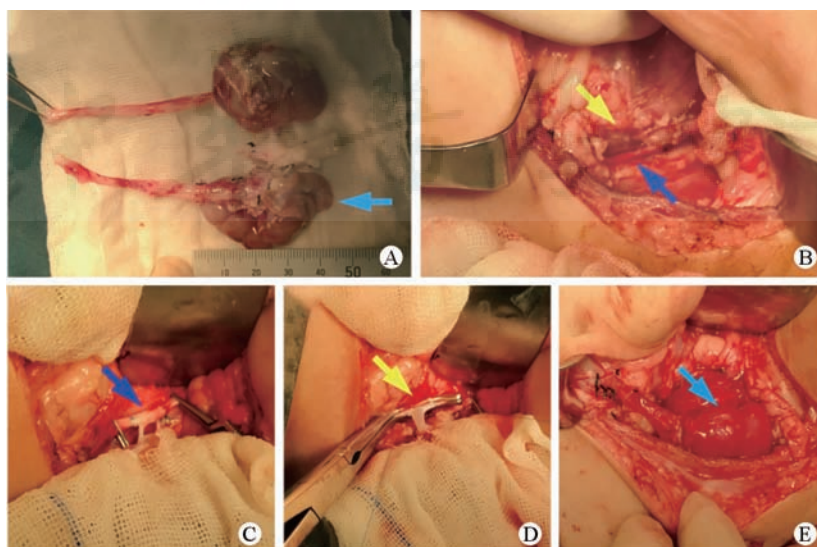


图 3 再次肾移植手术图 A 图蓝箭头示修整后的左侧供肾(右肾废弃),B 图深蓝箭头示髂外动脉、黄箭头示髂外静脉,C 图深蓝箭头示供肾双支动脉带腹主动脉瓣与髂外动脉吻合,D 图黄箭头示供肾静脉带下腔静脉瓣与髂外静脉吻合,E 图蓝箭头示开放血流后移植肾色泽红润

讨 论

近年新兴的儿童器官捐献工作,为我国终末期肾病患者带来了肾移植机会和新生希望。肾移植对这些患儿,尤其低龄患儿,比其它替代治疗更具优势。不仅可避免许多透析相关的并发症(腹膜炎、败血症、血栓、疝气等),更可带来优良的远期存活率。如 0~4 岁患儿接受血液透析或腹膜透析后的 10 年存活率不到 70%,而肾移植后 10 年存活率接近 90%^[2]。现今国际上的普遍观念是,年龄段较小的患儿,尤宜早期实施肾移植。据报道,2007 年美国仅 127 例年龄在 1~5 岁的患儿接受肾移植,占有儿童受者的 16.4%;而 2017 年该年龄段的移植患儿增加至 243 例,占 24.9%^[3]。即在目前美国新移植的儿童受者中,约 1/4 为学龄前患儿。对于年龄更小的婴儿患者,是选择主动移植还是先透析过渡到一定年龄和体重再移植呢?由于缺少合适的供肾和伦理争议、技术难题等原因,全世界实施<1 岁的婴儿肾移植病例都非常少,在美国每年仅 3~5 例^[3-4]。通常认为,婴儿在 1 岁之后再行肾移植较为合适。如北欧数据显示,0~2 岁接受肾移植患儿的平均年龄为(1.4±0.3)岁,体重为(10.5±1.5)kg^[5]。然而严峻的客观事实是,1 岁以内患儿由于体重小、血管细、抵抗力差而难以耐受长时间的透析治疗,甚至多达 18%的患儿在等待肾移植中死亡^[6]。Hogan 等^[7]总结了 224 例 2 岁之内启动肾脏替代治疗的患儿资料,发现透析相关死亡率是移植

相关死亡率的 4.4 倍,尤其对年龄 0~6 个月和 6~12 个月的小婴儿,透析死亡危险是 18~24 个月透析患儿的 7.7 倍和 3.8 倍。可以说,成功的肾移植是挽救婴儿生命的唯一治疗手段。

AR 是儿童肾移植后常见并发症,不同年龄受者的 AR 风险有所不同,<6 岁受者的 AR 发生率最高(13.5%),6~10 岁受者的 AR 发生率最低(9.7%)^[3]。美国明尼苏达大学医院是全球最早开展儿童肾移植的单位之一,Chinnakotla 等^[8]报道该中心从 1963 年 6 月至 2016 年 10 月间完成的 1 056 例儿童肾移植效果,发现尽管 68%的供肾来自活体,AR 仍是移植后 1 年内导致移植肾丢失的最主要原因。Chavers 等^[9]进一步分析了该中心于 1984—2014 年间施行的 136 例 2 岁之内肾移植患儿的资料发现,虽然术后 10 年移植肾存活率从早期的 60%提高到近期的 80%,但 AR 发生率并未随时代进步而大幅下降(1984—1993 年的 39%与 2004—2014 年的 26%,二者差异无统计学意义)。此外,Weitz 等^[10]比较了体重<10 kg 的 38 例小婴儿(低体重组)和体重 10~15 kg 的 76 例稍大婴儿(对照组)接受肾移植的效果,发现两组受者在存活率、eGFR 和外科并发症、感染、肿瘤等方面的差异均无统计学意义,仅低体重组受者术后 AR 发生率(14%)显著低于对照组(29%)。

除了细胞介导的排斥反应,抗体介导的排斥反应(AMR)在儿童同成人一样治疗困难而预后差。Cioni 等^[11]报道的单中心 114 例儿童肾移植受者中,

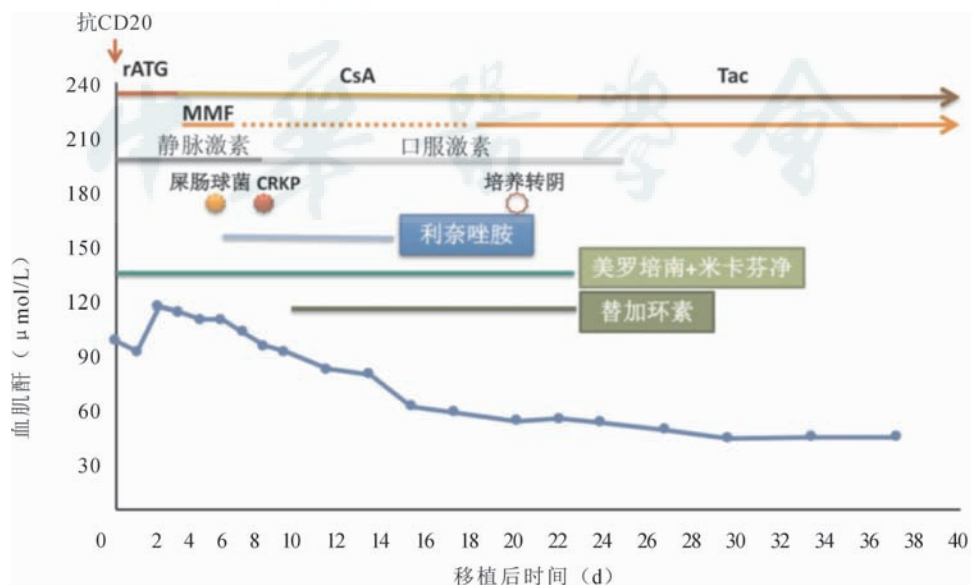


图 4 婴儿受者再次肾移植后主要治疗措施和血肌酐水平的变化 rATG 为兔抗人胸腺免疫球蛋白,CsA 为环孢素 A, Tac 为他克莫司,MMF 为吗替麦考酚酯,CRKP 为耐碳青霉烯的肺炎克雷伯菌

39 例出现新生 DSA (34%)。DSA 出现时间较早(移植后 1 年之内)患儿的年龄较 DSA 出现较晚(移植 1 年之后)患儿的年龄低(平均 11.5 岁与 14.2 岁),但无论是早期 DSA 还是晚期 DSA,均对移植肾造成不良影响。在 24 例产生晚期 DSA 且病理诊断为 AMR 的患儿中,即使给予 PP + IVIG + 抗 CD20 单抗治疗,仍有 10 例(41.7%)移植肾不足 3 年即失功。统计提示,C3d 结合的新生 DSA 和高 MFI 值 DSA 最难清除(并非 C1q 结合 DSA),是预测 AMR 后移植肾快速丢失的主要危险因素^[12]。婴儿受者的 AMR 罕有研究,仅前述 Weitz 报道的对照组出现 AMR 2 例(2.6%),低体重组无 AMR。

此外值得思考的是,因移植肾寿命有限,接受肾移植患儿的年龄越小,其未来接受再次和多次肾移植的可能性就越大,免疫难度也逐级升级。为减少 HLA 致敏和发生排斥反应的风险,在可以选择的情况下,应注重 HLA 位点的匹配,尤其对 DR 位点。据统计,在导致儿童初次肾移植后移植肾功能丧失的因素中,2 个 DR 位点错配的危险比是 0 和 1 个 DR 位点错配的 2.29 倍^[7]。

本例患儿为国内首例 <1 岁的肾移植受者,初次肾移植未使用抗体诱导治疗,结果移植后 1 个月内发生了中度 T 淋巴细胞介导的排斥反应,导致移植肾丢失,且 B 淋巴细胞免疫也被 T 淋巴细胞辅助激活,产生了一定水平的针对 HLA I 类抗原的 DSA 和非 DSA,提示小婴儿的免疫力并非我们所想象的因免疫系统发育不完善而低下,相反同种异体免疫反应的出现可以既早又重。在二次肾移植,因预存 DSA 水平较低,且我们针对性采用了去致敏处理(PP + IVIG + 抗 CD20 单抗)和使用淋巴细胞清除性抗体诱导,最后取得了满意的移植效果。该病例提示我们,低龄儿童肾移植的急性排斥反应不容忽视,应当重视和积极预防。

致谢 上海长海医院和昆明市第一人民医院的器官获取组织为本病例提供了宝贵的移植所需器官,郭晖教授提供了及时准确的病理诊断,我院器官移植护理团队和儿科 CRRT 团队为本例患儿的治疗和康复提供了重要保障,郭志良同学协助收集临床资料,北京天使妈妈基金会提供了一定的医疗经费援助,在此一并感谢。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Jalanko H, Mattila I, Holmberg C. Renal transplantation in infants[J]. *Pediatr Nephrol*, 2016, 31(5): 725-735. DOI: 10.1007/s00467-015-3144-0.
- [2] USRDS 2016 Annual Report[DB]. <https://www.usrds.org/2016/view/Default.aspx>
- [3] Hart A, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Kidney[J]. *Am J Transplant*, 2019, 19 Suppl 2: 19-123. DOI: 10.1111/ajt.15274.
- [4] van Stralen KJ, Borzych-Duzalka D, Hataya H, et al. Survival and clinical outcomes of children starting renal replacement therapy in the neonatal period[J]. *Kidney Int*, 2014, 86: 168-174.
- [5] NPRTSG 1994-2014 report[DB]. www.scandiatransplant.org/members/nprtsg/NPRTSG1994_2014.pdf
- [6] Dufek S, Ylinen E, Trautmann A, et al. Infants with congenital nephrotic syndrome have comparable outcomes to infants with other renal diseases[J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34: 649-655. DOI: 10.1007/s00467-018-4122-0.
- [7] Hogan J, Bacchetta J, Charbit M, et al. Patient and transplant outcome in infants starting renal replacement therapy before 2 years of age[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(8): 1459-1465. DOI: 10.1093/ndt/gfy040.
- [8] Chinnakotla S, Verghese P, Chavers B, et al. Outcomes and Risk Factors for Graft Loss: Lessons Learned from 1,056 Pediatric Kidney Transplants at the University of Minnesota [J]. *J Am Coll Surg*, 2017, 224(4): 473-486. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.027.
- [9] Chavers BM, Rheault MN, Matas AJ, et al. Improved Outcomes of Kidney Transplantation in Infants (Age < 2 years): A Single-Center Experience [J]. *Transplantation*, 2018, 102(2): 284-290. DOI: 10.1097/TP.0000000000001929.
- [10] Weitz M, Laube GF, Schmidt M, et al. Outcome of renal transplantation in small infants: a match-controlled analysis [J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33(6): 1057-1068. DOI: 10.1007/s00467-018-3895-5.
- [11] Cioni M, Nocera A, Innocente A, et al. De Novo Donor-Specific HLA Antibodies Developing Early or Late after Transplant Are Associated with the Same Risk of Graft Damage and Loss in Nonsensitized Kidney Recipients[J]. *J Immunol Res*, 2017, 2017: 1747030. DOI: 10.1155/2017/1747030.
- [12] Cioni M, Nocera A, Tagliamacco A, et al. Failure to remove de novo donor-specific HLA antibodies is influenced by antibody properties and identifies kidney recipients with late antibody-mediated rejection destined to graft loss - a retrospective study [J]. *Transpl Int*, 2019, 32(1): 38-48. DOI: 10.1111/tri.13325.

(收稿日期: 2019-06-30)