

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.08.1019

## 异基因造血干细胞移植后结核感染的临床特征分析

夏新新, 胡晓霞, 章卫平, 杨建民, 王健民\*

第二军医大学长海医院血液科, 上海 200433

**[摘要]** **目的** 分析异基因造血干细胞移植后发生结核感染的患者的临床特征、易感因素及转归, 探讨其临床诊治经验。**方法** 收集7例在第二军医大学长海医院血液科行异基因造血干细胞移植后诊断为结核患者的发病时间、症状、实验室检查、影像、治疗及转归情况, 总结其临床特点和规律。**结果** 第二军医大学长海医院血液科自2004年起共进行异基因造血干细胞移植481例, 其中7例患者移植后并发结核感染, 女性2例、男性5例, 平均年龄为(31.3±9.6)岁, 移植后结核的发病率为1.46%。7例患者中肺结核5例(血行播散型2例)、结核性胸膜炎1例、结核性脑膜炎2例、膀胱结核1例。临床表现多样化, 包括发热、咳嗽、尿路刺激症状、头痛。有急/慢性移植物抗宿主病病史1例, 慢性移植物抗宿主病病史2例。7例患者发病后结核菌素试验(PPD)、结核抗体检测均阴性, 有3例外周血结核T细胞斑点检测(T-SPOT)阳性, 其中1例肺泡灌洗液涂片抗酸染色阳性。1例行膀胱镜活检病理示炎性肉芽肿, 1例行肺穿刺活检病理示肉芽肿性炎症伴凝固性坏死。影像学表现: 肺部CT表现为斑片状影3例, 粟粒状结节影2例, 胸腔积液1例; 合并真菌感染1例。经抗结核治疗后临床治愈6例, 死亡1例, 有效率85.7%。**结论** 异基因造血干细胞移植患者出现感染症状时需警惕结核的发生, 早期进行筛查, 避免误诊、漏诊。早期诊断并及时予以正规抗结核治疗可以取得较理想的疗效。

**[关键词]** 异基因造血干细胞移植; 移植物抗宿主病; 结核; 间充质干细胞

**[中图分类号]** R 457.7; R 52 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2016)08-1019-04

## Tuberculosis infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an analysis of clinical characteristics

XIA Xin-xin, HU Xiao-xia, ZHANG Wei-ping, YANG Jian-min, WANG Jian-min\*

Department of Hematology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[Abstract]** **Objective** To analyze the clinical characteristics, predisposing factors and prognosis of tuberculosis (TB) patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), and to summarize the clinical treatment experience. **Methods** The information of 7 confirmed TB patients after allo-HSCT, including the onset time, symptoms, laboratory findings, imaging findings, treatment and prognosis, was collected, and their clinical characteristics and regulations were summarized. **Results** Seven of the 481 patients who received allo-HSCT were found to have TB, with a post-transplantation TB incidence rate of 1.46%. The seven patients included 2 females and 5 males, ranging 18-46 years and averaging (31.3±9.6) years old. Five patients had pulmonary tuberculosis (2 with hematogenous disseminated pulmonary tuberculosis), 1 had tuberculous pleurisy, 2 had tuberculous meningitis, and 1 had bladder tuberculosis. The clinical manifestations included fever, cough, urinary tract symptom, and headache. Three cases had history of chronic graft versus host disease (GVHD) while one of them experienced acute GVHD. PPD test and tuberculosis antibody test were negative in all the 7 patients; peripheral blood T-SPOT test was positive in 3 cases, with one having positive bronchoalveolar lavage fluid smear. Biopsy results showed granulomatous inflammation in 2 cases, with 1 accompanied by coagulative necrosis. Chest CT showed patched shadow in 3 cases, miliary nodule shadows in 2 and pleural effusion in one. Six patients were clinically cured after anti-tuberculosis treatment and one died, with an effective rate of 85.7%. **Conclusion** TB infection should be considered once the patients receiving allo-HSCT have infectious symptoms, and early screening should be done to avoid misdiagnosis and missed diagnosis. Early diagnosis and routine anti-TB treatment can yield good outcome.

**[Key words]** allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; graft vs host disease; tuberculosis; mesenchymal stem cells

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(8): 1019-1022]

**[收稿日期]** 2015-10-21 **[接受日期]** 2015-12-20

**[基金项目]** 上海市卫生系统优秀青年人才培养计划(XYQ2011007). Supported by Outstanding Young Talent Training Plan of Health System of Shanghai (XYQ2011007).

**[作者简介]** 夏新新, 硕士. E-mail: xiasmmu2003@163.com

\* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31161293, E-mail: jmwangch@139.com

造血干细胞移植已成为治疗恶性血液病、再生障碍性贫血等疾病的重要手段。由于原发病、化放疗、免疫抑制、移植物抗宿主病的影响,造血干细胞移植患者移植后的结核发生率较普通人群高10~40倍<sup>[1]</sup>。异基因造血干细胞移植后结核感染的发生率从美国的0.29%至巴基斯坦的16%不等<sup>[2]</sup>,取决于移植类型与地域<sup>[1,3-7]</sup>。国内造血干细胞移植后结核感染的发生率尚无大样本研究。本研究通过收集自2004年以来第二军医大学长海医院血液科7例移植后诊断为结核感染患者的临床资料,回顾性分析异基因造血干细胞移植后结核感染患者的临床特征、易感因素及其转归,探讨其临床诊治经验。

## 1 对象和方法

1.1 研究对象 收集自2004年在第二军医大学长海医院血液科行异基因造血干细胞移植后诊断为结核感染的患者共7例,女性2例,男性5例,平均年龄为(31.3±9.6)岁。移植前诊断为急性淋巴细胞白血病4例,多发性骨髓瘤1例,慢性粒细胞白血病2例,既往均无结核病史。所有患者均为异基因移植,其中清髓性移植5例,非清髓性移植2例。清髓性移植采用改良白消安/环磷酰胺或环磷酰胺+依托泊苷+全身照射(TBI)方案,非清髓性移植采用氟达拉滨联合白消安方案。同胞供者全相合移植3例,无关供者全相合移植4例。所有7例患者干细胞植入均成功,移植后常规应用环孢素6个月、吗替麦考酚酯胶囊1个月,预防移植物抗宿主病的发生。其中1例合并急性移植物抗宿主病,应用甲泼尼龙、环孢素治疗后得到控制,其后又出现慢性移植物抗宿主病;另外有2例出现慢性移植物抗宿主病,应用甲泼尼龙、环孢素免疫抑制治疗。

1.2 诊断标准 根据我国2008年制定的菌阴性结核病诊断标准:(1)典型肺结核临床症状和胸部X线表现;(2)抗结核治疗有效;(3)临床可排除其他非结核性肺部疾患;(4)结核菌素试验(PPD)强阳性,血清抗结核抗体阳性;(5)痰结核菌PCR探针检测呈阳性;(6)肺外组织病理证实结核病变;(7)支气管肺泡灌洗液(BALF)检出抗酸分支杆菌;(8)支气管或肺部组织病理证实结核病变。具备1~6条中3项或7~8条中任何一项可确诊。

1.3 观察分析指标 移植后记录、统计分析结核感染患者的发病率、男女比例、发病年龄、结核发生的时间、出现症状到诊断的时间、结核类型、临床表现、实验室检查、影像学表现及预后情况。

## 2 结果

自2004年起在第二军医大学长海医院血液科共进行异基因造血干细胞移植481例,移植后诊断为结核感染的患者共7例,发病率为1.46%;男性5例,女性2例,平均年龄为(31.3±9.6)岁;移植后并发结核感染的平均时间为(17.1±17.7)个月,出现症状到确诊的平均时间为(20.1±20.2)d。其中肺结核5例(血行播散型2例),结核性胸膜炎1例,结核性脑膜炎2例,膀胱结核1例;累及2种及以上组织和器官者2例。临床表现多样化,发热6例,有呼吸道症状3例,尿频、尿急、尿痛1例,头痛2例。有急性移植物抗宿主病(GVHD)病史1例,慢性GVHD病史3例。实验室检查移植前均无结核病史,均未进行PPD、结核抗体等检验。发病时痰涂片抗酸染色均为阴性;PPD、结核抗体均阴性;3例外周血T-SPOT阳性;3例行纤维支气管镜检BALF,其中1例BALF涂片抗酸染色阳性,且外周血T-SPOT阳性。1例行膀胱镜活检病理示炎性肉芽肿;1例行肺穿刺活检病理示肉芽肿性炎症伴凝固性坏死。影像学表现:肺部CT表现为斑片状影3例,粟粒状结节影2例,胸腔积液1例;合并真菌感染1例。预后情况:临床治愈6例,死亡1例,总有效率85.7%。详见表1。

治愈6例患者均采用直接面试下短程督导化疗,住院期间接受4药联合方案治疗,临床症状得到控制,影像学或检验等指标有改善;出院后继续治疗8~10个月,然后改为两药联合巩固治疗10~15个月,尤其是脑膜结核患者,整个治疗周期为2年。期间定期随访影像学、血常规、肝肾功能以及有无神经炎、过敏、听力下降等,评估病情调整用药剂量、用药组合以及作相应的支持治疗,如升白细胞、补充维生素B12、抗过敏等。

死亡患者系41岁男性,原发病为慢性粒细胞白血病,2004年2月26日行同胞供体外周血干细胞移植,移植预处理方案为环磷酰胺+TBI,移植后14d粒系、巨核系造血植入。移植后常规予吗替麦考酚酯胶囊1个月、环孢素6个月预防移植物抗宿主病,移植后合并急性移植物抗宿主病,经甲泼尼龙、环孢素治疗后好转。2004年7月23日出现发热、咳嗽、盗汗;8月1日胸部CT示两肺斑片状影伴纤维条索、边界不清,住院后查T-SPOT阳性,予利福平、异烟肼、吡嗪酰胺、乙胺丁醇抗结核;8月6日复查胸部CT示双肺病灶扩散,药物调整为利福平、吡嗪酰胺、链霉素、左氧氟沙星及注射用甲泼尼龙琥珀酸钠,病情进展;8月7日出现急性呼吸窘迫综合征,且相继出现急性肝损害、急性肾功能衰竭,后死亡。

表1 7例异基因造血干细胞移植后合并结核感染患者的部分临床资料

患者	结核类型	临床表现	累及器官	影像学	GVHD	免疫抑制剂	治疗	预后
1	浸润型肺结核	发热、咳嗽	双肺	双肺斑片状渗出影	无	环孢素 6个月	HEZA 10个月, HE 10个月	存活
2	脑膜结核	发热、头痛	脑膜	无	无	环孢素 6个月	HEAL 9个月, HE 15个月	存活
3	血行播散型肺结核	发热、咳嗽	双肺	双肺弥漫性粟粒状高密度影	无	环孢素 6个月	HRZM 9个月, HR 12个月	存活
4	泌尿系结核	尿频、尿急、尿痛	泌尿道	无	无	环孢素 6个月, 吗替麦考酚酯 胶囊 1个月	HRZ 8个月, HR 12个月	存活
5	浸润型肺结核	发热、干咳、盗汗	双肺	双肺斑片状渗出影伴纤维条索	aGVHD cGVHD	环孢素 10个月, 吗替麦考酚酯 胶囊 1个月	HREZ 5 d,病灶 扩散,RZSL+注射用 甲泼尼龙琥珀酸钠, 合并 ARDS、ARF	死亡
6	浸润型肺结核	发热、胸闷、气促	双肺、胸膜	双肺斑片状渗出影伴纤维条索	cGVHD	环孢素 12个月, 吗替麦考酚酯 胶囊 1个月	HRLP 9个月, HR 14个月	存活
7	血行播散型肺结核、脑膜结核	发热、头痛	双肺、脑膜	双肺多发粟粒状高密度影伴纤维条索	cGVHD	环孢素 12个月, 吗替麦考酚酯 胶囊 1个月	HRAP+注射用甲泼 尼龙琥珀酸钠(逐渐 减量)半个月,RtHEP 9个月,RtH 15个月	存活

GVHD: 移植物抗宿主病; aGVHD: 急性移植物抗宿主病; cGVHD: 慢性移植物抗宿主病; H: 异烟肼; R: 利福平; E: 乙胺丁醇; Z: 吡嗪酰胺; A: 丁胺卡那霉素; L: 左氧氟沙星; M: 莫西沙星; P: 对氨基水杨酸; Rt: 利福喷丁; ARDS: 急性呼吸窘迫综合征; ARF: 急性肾功能衰竭

### 3 讨论

各种造血干细胞移植后均可以发生结核感染,目前第二军医大学长海医院血液科尚未发现自体外周血干细胞移植术后并发结核感染的病例;而异基因造血干细胞移植术后结核感染的发生率为1.46%。国际上报道异基因造血干细胞移植后结核感染发生率差异很大,美国为0.29%~3%,最高的是巴基斯坦(16%),中国香港、台湾为8.57%,这与不同国家、地域普通人群结核感染率呈正相关<sup>[1-2]</sup>。国内尚缺乏大样本的调查数据。苏州大学附属第一医院苗皓等<sup>[8]</sup>研究显示,异基因造血干细胞移植后结核感染的发生率为1.9%,与本研究结果相近。造血干细胞移植后结核感染发生的高危因素主要有移植后合并急慢性移植物抗宿主病、长期使用激素或环孢素等免疫抑制剂、接触结核患者。本组的7例移植后结核感染患者中有3例发生移植物抗宿主病,接受了较长时间激素及环孢素免疫抑制治疗,表明移植后免疫功能低下可能是发生结核感染的重要因素之一。

结核感染多发生于移植90d后,中位诊断时间为移植后257d<sup>[1]</sup>。本研究中移植后结核感染的平均时间为移植后(17.1±17.7)个月,远长于文献报道数据,推测其原因可能是我科移植中心要求造血干细胞移植患者出院后在上海居住1年左右接受随

访,期间移植患者主要在家休养,避免外出而减少接触感染。结核感染的诊断主要依据临床表现和影像学表现,临床获得各种标本的涂片及培养、组织活检病理、分子检测或诊断性抗痨治疗。造血干细胞移植后结核感染临床表现不典型,且移植后细菌、真菌感染较常见,结核的诊断较为困难。故临床工作中应综合利用获取的各种标本作培养、涂片,利用T-SPOT及影像学等手段快速准确诊断结核感染。本研究确诊的移植后结核感染病例临床表现多样,发热占85.7%(6/7)、咳嗽占42.9%(3/7)、头痛占28.6%(2/7)、尿路刺激症状占14.3%(1/7)。胸部影像学表现有斑片状渗出42.9%(3/7)、纤维条索42.9%(3/7)、粟粒状结节28.6%(2/7)。外周血T-SPOT检测阳性率为42.9%(3/7),且其中1例肺泡灌洗液T-SPOT检测亦阳性。另有2例患者进行病灶的病理检查,组织学均提示肉芽性炎症,其中1例伴有凝固性坏死。

国外研究报道肺泡灌洗液涂片阳性而培养阴性的发生率为0.5%~25.6%<sup>[7,9]</sup>。Akan等<sup>[7]</sup>回顾分析了56例移植后合并结核感染的病例资料,结果发现培养只有55%的阳性率,组织学占20.3%、肺泡灌洗液涂片占26%、通过分子生物学手段联合其他检查手段确诊占3.7%;而影像学异常改变包括胸片可见气腔实变100%和结节80%,胸部CT表现为实变100%、结节71%、树芽征43%和毛玻璃样阴

影 43%<sup>[10]</sup>。所以临床工作中需要结合多种辅助检查手段明确诊断。

结核确诊后需接受正规抗痨治疗,即直接面试下短程督导化疗。由于造血干细胞移植患者免疫重建完全需要2年时间,在恢复之前免疫系统较为脆弱,抗结核治疗需持续20个月以上,较普通结核患者治疗时间长1年左右;尤其是脑膜结核患者,需要抗结核治疗2年。移植后发生结核感染的患者一般预后更差,主要是因为早期诊断较为困难,合并症较多影响疗效;且抗结核药物存在骨髓抑制、肝损伤等不良反应,治疗周期较长,其耐药也越来越常见。多重耐药(MDR)或广泛耐药(XDR)的结核感染预后更差。Erokhin等<sup>[11]</sup>回顾分析27例间充质干细胞治疗结核感染患者(15例MDR,12例XDR)的疗效,随访3~4个月时20例患者肺部炎症稳定,11例炎症病灶吸收;16例患者随访18~24个月时9例开始持续缓解,6例出现显著细菌学和影像学改善。Skrahin等<sup>[12]</sup>进行的一项I期临床研究显示,30例结核患者(MDR, XDR)在4周抗结核治疗后接受自体骨髓来源间充质干细胞( $1 \times 10^6$ /kg),大部分不良反应为1~2级,安全性可靠。目前正进行II期临床试验。目前这两项研究报告均显示自体骨髓来源的间充质干细胞联合药物治疗耐药结核安全有效。

我国异基因造血干细胞移植后结核感染的发生率尚无大规模的数据,根据目前研究推测发生率为1%~2%。我国异基因造血干细胞移植后结核感染多发生于移植后1年,临床表现多样化,发热、咳嗽是其常见表现,常缺乏典型全身中毒症状;肺外结核亦不少见,本研究中肺外结核比例为42.9%(3/7),其中2例累及脑膜、1例累及泌尿系统。早期诊断较困难,容易漏诊。因此,移植后并发急慢性移植抗宿主病的患者出现不明显原因发热或肺外病灶时,需警惕结核感染可能,早期进行筛查,避免误诊、漏诊。早期诊断并及时予正规抗结核治疗对预后尤为重要。移植前密切接触活动性结核、PPD试验阳性或干扰素释放试验阳性的患者需接受6~9个月的异烟肼预防治疗<sup>[9]</sup>。对于耐药结核的治疗,间充质干细胞联合药物治疗似乎安全有效,仍需进一步临床试验验证。

## [参考文献]

- [1] AL-ANAZI K A, AL-JASSER A M, ALSALEH K. Infections caused by *Mycobacterium tuberculosis* in recipients of hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Front Oncol*, 2014, 4: 1-11.
- [2] RUSSO R L, DULLEY F L, SUGANUMA L, FRANÇA I L, YASUDA M A, COSTA S F. Tuberculosis in hematopoietic stem cell transplant patients; case report and review of the literature[J]. *Int J Infect Dis*, 2010, 14(Suppl 3): e187-e191.
- [3] GARCES AMBROSSI G, JAKUBOWSKI A, FEINSTEIN M B, WEINSTOCK D M. Active tuberculosis limited to foreign-born patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplant[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2005, 36: 741-743.
- [4] RAMOS J F, BATISTA M V, COSTA S F. Tuberculosis in hematopoietic stem cell transplant recipients[J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2013, 5: e201306.
- [5] LEE H J, KWON J C, KIM S H, PARK S H, CHOI S M, LEE D G, et al. High incidence of tuberculosis among allogeneic stem cell transplant recipients in Korea [G]. *Transplant and immunocompromised hosts*, 2012.
- [6] DE ASSIS R A, KERBAUTY F R, RODRIGUES M, SEGURO F S, ARANHA L F, FAYAD L, et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection: a rare late complication after cord blood hematopoietic SCT[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2008, 43: 667-668.
- [7] AKAN H, ARSLAN O, AKAN O A. Tuberculosis in stem cell transplant patients[J]. *Hosp Infect*, 2006, 62: 421-426.
- [8] 苗 瞄, 吴德沛, 孙爱宁, 金正明, 仇惠英, 唐晓文, 等. 造血干细胞移植后并发结核病的临床特点分析[J]. *中华血液学杂志*, 2009, 30: 553-554.
- [9] LEE J S, KIM E C, JOO S I, LEE S M, YOO C G, KIM Y W, et al. The incidence and clinical implication of sputum with positive acid-fast bacilli smear but negative in mycobacterial culture in a tertiary referral hospital in South Korea[J]. *Korean Med Sci*, 2008, 5: 767-771.
- [10] JUNG J I, LEE D G, KIM Y J, YOON H K, KIM C C, PARK S H. Pulmonary tuberculosis after hematopoietic stem cell transplantation; radiologic findings[J]. *Thorac Imaging*, 2009, 1: 10-16.
- [11] EROKHIN V V, VASIL'EVA I A, KONOPLIANNIKOV A G, CHUKANOV V I, TSYB A F, BAQDASARIAN T R, et al. [Systemic transplantation of autologous mesenchymal stem cells of the bone marrow in the treatment of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis][J]. *Probl Tuberk Bolezn Legk*, 2008, 10: 3-6.
- [12] SKRAHIN A, AHMED R K, FERRARA G, RANE L, POIRET T, ISAIKINA Y, et al. Autologous mesenchymal stromal cell infusion as adjunct treatment in patients with multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: an open label phase 1 safety trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2: 108-122.