

· 临床论著 ·

异基因造血干细胞移植后带状疱疹的临床分析

郝新建 周健 房佰俊 张龚莉 符粤文 喻凤宽 魏旭东 宋永平

【摘要】 目的 探讨异体基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后带状疱疹的发病情况、临床特点、诊治及预后。**方法** 对河南省肿瘤医院血液科 allo-HSCT 受者带状疱疹的发生时间、临床表现、治疗及预后进行回顾性分析。**结果** 可评估的 191 例接受 allo-HSCT 患者中有 18 例并发带状疱疹,发病率为 9.42%,其中 14 例发生在干细胞移植治疗后 3~12 个月内。10 例合并慢性移植抗宿主病(GVHD),1 例合并急性 GVHD。临床表现主要为区域性皮肤疱疹。3 例出现严重疱疹后神经痛,需强效止痛。无泛发性疱疹及内脏受累病例。所有患者接受抗病毒药物阿昔洛韦和阿糖腺苷静脉输注治疗,全部治愈,无疱疹相关死亡患者,平均治疗时间为 15.5 d。**结论** 带状疱疹是 allo-HSCT 后常见的病毒感染性疾病,主要发生在干细胞移植治疗后 3~12 个月,GVHD 是其发生的高危因素。阿昔洛韦和阿糖腺苷的疗效较好。

【关键词】 造血干细胞移植;疱疹病毒 3 型,人;免疫抑制剂

Clinical analysis on herpes zoster in patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

HAO Xin-jian, ZHOU Jian, FANG Bai-jun, ZHANG Gong-li, FU Yue-wen, YU Feng-kuan, WEI Xu-dong, SONG Yong-ping. Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: SONG Yong-ping, Email: songyongping@medmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the incidence, characteristics, treatment, and outcomes of varicella-zoster virus (VZV) infection in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). **Methods** The data of patients complicated with VZV after allo-HSCT in our hospital with emphasis on clinical date, treatments, clinical manifestations, follow-up results were analyzed, retrospectively. **Results** Total of 18 patients (9.42%) among the 191 evaluated patients were complicated with VZV infection after allo-HSCT, 14 of which (77.78%) had VZV infection during 3-12 months after allo-HSCT. Among the 18 patients with VZV, 10 patients occurred chronic graft versus host disease (GVHD) and 1 with acute GVHD. Characteristic vesicular skin lesions occurred in a dermatomal distribution in all cases. Three patients developed severe neuralgia and required powerful pain relief. No patient had herpetic dissemination and visceral involvement. All cases were treated with acyclovir and/or arabinosyl adenine through intravenously for 15.5 days averagely. No patient died of VZV infection. **Conclusions** VZV infection was common in patients after allo-HSCT, which occurred during 3-12 months after treatment. GVHD was a high risk factor to VZV infection. acyclovir and arabinosyl adenine were effective drugs.

【Key words】 Hematopoietic stem cell transplantation; Herpesvirus 3, human; Immunosuppressive agents

带状疱疹是由水痘-带状疱疹病毒(Varicella-zoster virus, VZV)感染所引起的一种以沿周围神经分布的群集疱疹和神经痛为特征的急性疱疹性皮肤病。异体基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)后

患者长期、大量服用免疫抑制剂,造成机体抵抗力下降,容易发生病毒和真菌感染。尤其当细胞免疫功能低下时,潜伏于体内的 VZV 被激活,可造成病毒大量繁殖、复制,或因重新感染由脊髓后根神经节侵入引起带状疱疹^[1]。VZV 感染后不仅可诱导移植抗宿主病(GVHD)发生,而且可导致肺部感染,严重者甚至危及生命^[2]。为此,本文回顾分析了本科室自 2001 年 10 月至 2011 年 10 月收治 allo-HSCT 患者的临床资料,对其中 18 例并发带状疱疹患者的诊治过程进行分析,现报道如下。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2012.03.011

作者单位:450052 郑州市,河南省肿瘤医院血液科(郑州大学附属肿瘤医院血液科;河南省血液病研究所)(郝新建、周健、房佰俊、张龚莉、符粤文、喻凤宽、魏旭东、宋永平);郑州大学第一附属医院血液科(郝新建)

通讯作者:宋永平,Email:songyongping@medmail.com

资料与方法

一、一般资料

2001年10月至2010年10月本科室共行 allo-HSCT 206例,其中15例患者干细胞移植治疗后因其他感染、出血等并发症死亡。可评估的191例患者中行同胞全相合造血干细胞移植161例、单倍体造血干细胞移植9例、非亲缘造血干细胞移植21例。患者原发病包括恶性淋巴瘤、急性髓系白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性粒细胞白血病、骨髓增殖性疾病、再生障碍性贫血等。均根据临床表现和血常规、骨髓象、免疫分型及融合基因等检测结果确诊。其中18例患者发生带状疱疹病毒感染,其中男性11例,女性7例,中位年龄34岁(16~48岁),其中急性髓系白血病7例,慢性粒细胞白血病6例,重型再生障碍性贫血2例,急性淋巴细胞白血病3例。治疗行同胞全相合造血干细胞移植11例,非血缘造血干细胞移植4例,单倍体造血干细胞移植3例。治疗前均对患者进行常规全身检查,所有患者皮肤均完好、无异常。

二、预处理方案和干细胞移植治疗

患者药浴后住无菌层流病房,口服肠道不吸收抗菌药物,全环境保护。采用经典 Bu/Cy、改良 Bu/Cy 或 TBI/Cy 进行预处理。口服苯妥英钠预防癫痫,水化、碱化尿液,强迫利尿及 meisinger 预防出血性膀胱炎。采用复方丹参注射液或前列腺素 E1 预防肝静脉闭塞征。回输骨髓细胞后第2天,患者开始使用 G-CSF 或 GM-CSF 促进造血功能恢复;Hb < 60 g/L 者给予压积红细胞,PLT < $20 \times 10^9/L$ 或有出血倾向者输注血小板。血液制品输注前均经 γ -射线 2000 cGy 照射。体温 > 38℃ 者给予广谱抗菌药物,同时进行保护肝脏、心脏等支持治疗。供者动员采用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)皮下注射,连用4d,第5、6d采集骨髓和(或)外周血干细胞,计数单核细胞、测定 CD34⁺ 细胞数,18例患者均接受未去 T 淋巴细胞的骨髓或外周血干细胞输注。

三、干细胞移植抗宿主病(GVHD)的诊断和预防

急性 GVHD 的诊断和分级采用西雅图标准。同胞全相合造血干细胞移植采用环孢素 A(CsA)加短程甲氨蝶呤预防 GVHD;单倍体相合和非血缘造血干细胞移植加用霉酚酸酯和抗-胸腺细胞免疫球蛋白(ATG)或抗-CD25 治疗。CsA 采用持续 18~24 h 静脉滴注,待患者无严重肠道症状后改口服。期间每周监测 CsA 血药浓度,当 CsA 谷浓度维持在 200~400 $\mu g/L$,如患者无严重 GVHD 发生,则于干

细胞移植治疗后 40~50 d 逐渐减量,每周减量 5%。一旦发生急性 GVHD,则加用甲基泼尼松龙,病情控制后再逐渐减量或加用抗-CD25。

四、病毒感染的预防

干细胞移植治疗前供、受者均需检测 CMV 和 EBV DNA 含量,本研究中 18 例患者干细胞移植治疗前供、受者 CMV 和 EBV DNA 均为阴性。预防性使用更昔洛韦(DHPG) $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,于治疗前 9~10 d 静脉输注,于造血干细胞输注后停用,造血功能恢复后继续使用,至治疗后 60 d 定期监测患者 CMV 和 EBV DNA 含量。

五、统计学处理

采用 SPSS 11.0 软件进行分析,应用 χ^2 检验比较不同干细胞移植治疗类型的 VZV 感染发生率,检验水准为 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、患者造血重建及植入情况

18 例患者均获造血重建,中性粒细胞 $> 0.5 \times 10^9/L$ 和 PLT $> 20 \times 10^9/L$ 的中位时间分别为 15(12~26)d 和 19(14~36)d。通过性染色体、HLA 抗原或 STR-PCR 鉴定证实患者均为供者型植入。

二、患者带状疱疹发生情况

1. 发生率:191 例接受 allo-HSCT 患者中有 18 例(9.42%)发生 VZV 感染,其中单倍体干细胞移植发生率为 22.22%(2/9)、非血缘干细胞移植发生率为 28.57%(6/21)、同胞全相合移植发生率为 6.21%(10/161)。非亲缘干细胞移植与同胞全相合干细胞移植的 VZV 感染发生率差异具有统计学意义($\chi^2 = 11.584, P = 0.001$);单倍体干细胞移植与非亲缘干细胞移植的 VZV 感染发生率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.133, P = 0.715$);单倍体干细胞移植和同胞全相合干细胞移植的 VZV 感染发生率差异无统计学意义($\chi^2 = 3.331, P = 0.068$)。

2. 临床表现:多数患者临床症状不典型,发病前局部皮肤均有持续性刺痛或伴有痛觉异常,1~7 d 后出现簇状红斑,继而出现粟粒大小丘疹,呈带状分布,很快成为密集的绿豆大小且张力高的水疱,疱液清亮透明。14 例患者有水疱形成,其中 3 例伴有严重疱疹后神经痛,需强效止痛。

3. 发病时间:18 例患者 VZV 感染发生的中位时间为治疗后 142 d(38 d~29 个月),干细胞移植后 3 月内、3~6 个月、6~12 个月、12~36 个月分别有 2、8、6 和 2 例患者发生 VZV 感染。其中 15 例(83.33%)发生在 allo-HSCT 后 3~12 个月。

4. 发病部位:其中发生于躯干部的患者 10 例,其中上下肢各 4 例,头面部 1 例,3 例同时累计躯干和四肢,所有患者均为单侧躯体发病。

5. 发病过程:18 例患者中有 6 例伴有不同程度发热,3 例并发肺部感染,1 例并发肺结核;5 例疼痛剧烈;1 例发生肠道 GVHD,给予甲强龙冲击治疗后逆转。全部患者均出现不同程度疱疹后神经痛。

三、带状疱疹患者发生 GVHD 的情况

18 例患者中 1 例合并 II 度急性 GVHD,7 例合并局限性慢性 GVHD,3 例合并广泛性慢性 GVHD。

四、CMV 和 EBV 感染情况

18 例患者中 2 例于 allo-HSCT 后出现 CMV DNA 血症,3 例出现 EBV DNA 血症,更昔洛韦或阿昔洛韦治疗 2~3 周后病毒 DNA 转阴。

五、带状疱疹的治疗

1. 全身治疗:阿昔洛韦(ACV)静脉输注,0.5 g, 2 次/d。8 例患者同时应用阿糖腺苷,疗程为 12~29 (平均 15.5) d。

2. 局部治疗:局部碘伏消毒后,外用 ACV 软膏, 3~6 次/d。呈大水疱者,碘伏消毒后用无菌注射器抽液,涂抹 ACV 软膏。疱疹溃破或糜烂者给予疮疡灵软膏涂抹,2~3 次/d,涂抹后用无菌纱布覆盖。

3. 免疫治疗:尽量减少免疫抑制剂的用量,输注静脉丙种球蛋白。

4. 对症治疗:有明显神经痛者给予镇痛药物治疗,给予维生素 B₁₂ 和维生素 B₁ 等营养神经。1 例并发肺结核的患者给予抗结核治疗,并发其他感染者给予相应的抗感染治疗。

5. 其他:用无环鸟苷眼药水和利福平眼药水交替滴眼,每 3 h 滴 1 次。每日监测血氧饱和度,必要时行胸部 CT 检查。监测 CSA 浓度、血常规和肝肾功能,观察 GVHD 情况。

六、预后

所有患者治疗后均出现水疱干瘪结痂,最后痊愈,原疱疹部位皮肤粗糙、留下不同程度色素沉着斑。病程 12~29 (平均 15.5) d。疱疹后神经痛持续时间为 0.5~20 个月,5 例患者出现严重疱疹后神经痛,需强效止痛。无泛发性疱疹及脏器受累病例,无疱疹相关死亡病例,全部患者均获治愈。

讨 论

allo-HSCT 过程中大剂量的化疗、免疫抑制剂治疗和 GVHD 等均可使患者免疫功能严重受损和缺陷。尽管造血重建后,白细胞恢复正常,但免疫细胞及其亚群数量的重建只是免疫重建的一部分,而其功能的重建更为重要,其数量的恢复常需要 1 年左

右,而功能的恢复则需要更长的时间,特别是细胞免疫功能恢复更为缓慢^[3]。因此,allo-HSCT 后 1 年内患者易发生病毒感染,以巨细胞病毒和 EB 病毒多见,VZV 感染亦不少见。VZV 具有亲神经性,可长期潜伏于脊神经后跟神经节的神经元内,当机体免疫功能减退时病毒被激活,可引起该神经区的带状疱疹,病程一般为 2~3 周,可留下严重疱疹后神经痛,个别患者发生全身播散性病毒感染,甚至死亡。allo-HSCT 后 VZV 感染一般为机体原潜伏病毒再激活所致,其发生越早,感染往往越严重。GVHD 是影响 HSCT 后患者免疫功能的另一个重要因素^[4], I 度与 II~IV 度急性 GVHD 患者发生率分别为 7% 和 46%,这与急性 GVHD 患者 T 细胞免疫功能重建延缓及病毒相关特异性 T 细胞缺乏有关^[5]。本研究 18 例患者中有 1 例合并 II 度急性 GVHD,7 例合并局限性慢性 GVHD,3 例合并广泛性慢性 GVHD,提示 GVHD 为 allo-HSCT 后 VZV 感染的重要因素之一。

国内外各干细胞移植治疗中心对 allo-HSCT 后 VZV 感染的发生情况报道不一, Kim 等^[6] 研究结果显示,192 例 allo-HSCT 受者中,22% 发生 VZV 感染,1 年内发生率为 (19.3 ± 3.3)%, 3 年内发生率为 (36.8 ± 5.2)%。Offdani 等^[7] 报道 HSCT 后 30 d CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞数低下的患者, VZV 感染的发生率高, HSCT 后 1 年内的发生率为 48%。本文结果显示,191 例接受 HSCT 患者中有 18 例 (9.42%) 发生带状疱疹,单倍体移植、非血缘移植和同胞全相合移植的 VZV 感染发生率分别为 22.22% (2/9)、28.57% (6/21) 和 6.21% (10/161)。非亲缘干细胞移植与同胞全相合干细胞移植 VZV 感染发生率差异有统计学意义;单倍体移植与同胞全相合干细胞移植和非亲缘干细胞移植 VZV 感染发生率差异均无统计学意义。非血缘和单倍体干细胞移植的 VZV 感染发生率均高于同胞全相合干细胞移植,这与非血缘和单倍体干细胞移植过程中应用的免疫抑制剂的种类多、剂量大,导致机体免疫功能更低有关。但由于本研究单倍体移植的样本量较少,故与同胞移植相比差异无统计学意义。VZV 的诊断多根据典型皮疹及神经痛体征等临床表现而确定。大多数病例可通过临床表现而准确诊断,也可通过从活检组织或抽吸液中行病毒培养检测 VZV,但操作繁琐、工作量大、要求条件高、用时较长;采用 PCR 检测组织或体液中 VZV DNA 可早期快速明确诊断,简单快捷,值得临床推广。本组患者均根据临床表现得以诊断。多数文献显示 VZV 感染多发生于 allo-HSCT 后 1 年内,本研究结果显示 VZV 感染发生

的中位时间为干细胞移植治疗后 142 d, 其中 15 例 (83.33%) 发生在 allo-HSCT 后 3 ~ 12 个月。表明 HSCT 后 1 年内是 VZV 感染的高发期, 与国内外的报道一致。Lucksley 等^[8]研究的 195 例骨髓移植患者中, VZV 感染累及部位: 头部 16%, 颈部 17%, 胸部 47%, 腰部 21%, 骶部 12%。本组 18 例 VZV 感染发生于躯干部 10 例, 上下肢各 4 例, 头面部 1 例, 与文献报道相近, 但有 3 例患者同时累及躯干和四肢。

allo-HSCT 后 VZV 感染的发生主要是由于受者的机体免疫受抑制所致, 因此治疗 VZV 感染的根本是解除免疫抑制, 恢复机体的细胞和体液免疫功能。但由于 GVHD 的存在, 免疫抑制剂无法快速停用, 所以仍然以抗病毒药物治疗为主, 尽可能减少免疫抑制剂的用量, 可辅以内种球蛋白静脉输注。用于治疗 VZV 感染的药物主要有阿昔洛韦 (ACV)、DHPG 和膦甲酸钠, 新近出现伐昔洛韦对 VZV 感染的效果良好^[9]。VZV 感染者的死亡原因多是由于 VZV 感染播散所致。ACV 不仅可快速清除儿童 HSCT 后 VZV 感染, 还能有效防止 VZV 播散, 抑制疾病的进展^[10]。DHPG 也可有效地治疗 VZV 感染, 但其主要不良反应是骨髓抑制, 使用 DHPG 过程中出现白细胞和 (或) 血小板较少时, 则需停用 DHPG, 改用膦甲酸钠或 ACV 等治疗。近年偶有 VZV 对 ACV 耐药的报道, 但膦甲酸钠较为有效^[11]。allo-HSCT 后采取的常规预防病毒感染措施使 VZV 感染率显著下降, 2008 年的 1 项对照性研究显示, 272 例 allo-HSCT 患者中, 短期口服 400 mg/d ACV 治疗组的 VZV 感染发生率为 22%, 1 年和 2 年 VZV 感染发生率分别为 15.8% 和 20.7%, 而长期口服 800 mg/d ACV 治疗组的 VZV 感染发生率仅为 8%, 1 年和 2 年 VZV 感染的发生率分别为 2.5% 和 5.8%^[12]。本组 18 例患者全部接受 ACV 静脉治疗, 8 例患者同时应用阿糖腺苷, 平均疗程 15.5 d, 全部患者均获治愈, 无泛发性疱疹及脏器受累病例, 无疱疹相关死亡病例。allo-HSCT 后免疫功能降低, 受者不仅易发生病毒感染, 同样易并发真菌感染, 所以本研究在治疗过程中要求患者注意隔离保护和个人卫生, 防止真菌感染。头面部的 VZV 感染易侵害三叉神经、眼睑、角膜及结膜, 甚至全眼球炎以致失明, 故给予 ACV 眼药水和环丙沙星眼药水交替滴眼以防病毒感染。暂停或减少免疫抑制剂用量的患者, 要密切监测肝功能, 观察皮肤和大便情况, 关注 GVHD 的发生, 要早发现、及时处理; 同时, 监测血氧

饱和度, 了解肺功能, 当血氧饱和度低于 90% 时, 及时行胸部 CT 检查以便发现肺部感染并及时治疗。应注意监测血常规, 由于病毒感和抗病毒药物会影响骨髓造血功能, 而导致全血细胞减少。

allo-HSCT 后 VZV 感染的发生率虽不如巨细胞病毒和 EB 病毒高, 但仍是移植后的主要感染病毒之一。VZV 感染主要发生在干细胞移植治疗后 3 ~ 12 个月, GVHD 是其发生的高危因素。阿昔洛韦和阿糖腺苷疗效较好, 预后良好。常规的病毒预防措施可以有效降低 VZV 感染的发生率。此外, 早期诊断和早期治疗可以缩短该病的疗程, 预防其后期的并发症。

参 考 文 献

- 1 Vandenbosch K, Ovetchkine P, Champagne MA, et al. Varicella-zoster virus disease is more frequent after cord blood than after bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008, 14 (8): 867-871.
- 2 Wingard JR. Viral infections in leukemia and bone marrow transplant patients. *Leuk Lymphoma*, 1993, 11 (Suppl 2): 115-125.
- 3 Storek J, Sawson MA, Storer B, et al. Immune reconstitution after allogeneic marrow transplantation compared with blood stem cell transplantation. *Blood*, 2001, 97 (11): 3380-3389.
- 4 Tomonari A, Takahashi S, Iseki T, et al. Herpes simplex virus infection in adult patients after unrelated cord blood transplantation: a single-institute experience in Japan. *Bone Marrow Transplant*, 2004, 33 (3): 317-320.
- 5 Chakrabarti S, Pillay D, Ratcliffe D, et al. Resistance to antiviral drugs in herpes simplex virus infections among allogeneic stem cell transplant recipients: risk factors and prognostic significance. *J Infect Dis*, 2000, 181 (6): 2055-2058.
- 6 Kim DH, Messner H, Minden M, et al. Factors influencing varicella zoster virus infection after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: low-dose acyclovir prophylaxis and pre-transplant diagnosis of lymphoproliferative disorders. *Transpl Infect Dis*, 2008, 10 (2): 90-98.
- 7 Offidani M, Corvatta L, Olivieri A, et al. A Predictive model of varicella-zoster Virus infection after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Clin Infect Dis*, 2001, 32 (10): 1414-1422.
- 8 Locksley RM, Flournoy N, Sullivan KM, et al. Infection with varicella-zoster virus after bone marrow transplantation. *J Infect Dis*, 1985, 152 (6): 1172-1181.
- 9 Klein A, Miller KB, Sprague K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of valacyclovir prophylaxis to prevent zoster recurrence from months 4 to 24 after BMT. *Bone Marrow Transplant*, 2011, 46 (2): 294-299.
- 10 Whitley RJ, Gnann JW, Hinthorn D, et al. Disseminated herpes zoster in the immunocompromised host: a comparative trial of acyclovir and vidarabine. *J Infect Dis*, 1992, 165 (3): 450-455.
- 11 Smith KJ, Kahlter DC, Davis C, et al. Acyclovir-resistant varicella zoster responsive to foscarnet. *Arch Dermatol*, 1991, 127 (7): 1069-1071.
- 12 Kim DH, Kumar D, Messner HA, et al. Clinical efficacy of prophylactic strategy of long-term low-dose acyclovir for Varicella-Zoster virus infection after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Clin Transplant*, 2008, 22 (6): 770-779.

(收稿日期: 2011-11-06)

(本文编辑: 孙荣华)