

儿童异基因造血干细胞移植术后移植物抗宿主病多系统受累的影像学表现

林洁琼, 孙龙伟, 李志勇, 曾洪武

【摘要】 目的:总结血液病患者异基因造血干细胞移植术后并发移植物抗宿主病(GVHD)多系统受累的影像学表现,探讨其在GVHD诊断中的临床意义。**方法:**回顾性分析2016年11月—2020年9月深圳市儿童医院收治确诊为GVHD的12名患者的影像学及临床资料,男9例,女3例。由两名医师观察颅脑、胸部、腹部等部位的平片、CT及MRI图像。**结果:**累及呼吸系统9例,其中7例为慢性GVHD,胸部CT上5例见肺部条索灶,3例出现斑片状实变,2例出现磨玻璃样影,1例出现结节影,2例充气不均,可见“马赛克灌注征”,2例支气管壁增厚,1例支气管扩张,可见“印戒征”,1例间质性肺水肿,2例胸腔积液,1例闭塞性毛细支气管炎,1例肺纤维化。累及循环系统1例,出现心包积液。累及中枢神经系统1例,MRI示病灶累及皮层、皮层下白质及深部核团, T_1 WI呈低信号, T_2 WI、FLAIR、DWI及ADC呈高信号。累及消化系统3例,2例出现反复肠梗阻、部分肠壁增厚伴肠管内积液,1例见肠系膜多发淋巴结肿大,1例见弥漫分布肠袢扩张,肠壁脂肪间隙模糊及腹腔少许积液,1例并发血栓性微血管病,1例并发颅内出血及脑疝。12例患者有4例因多器官衰竭抢救无效死亡。**结论:**异基因造血干细胞移植术后并发GVHD患儿的影像学改变表现多样,累及重要部位者易出现致命并发症,影像学检查为移植后GVHD的严重程度判断和活检定位可提供较为可靠的影像学依据。临床工作中遇到影像学表现轻但有移植史的患者应提高警惕,密切注意患儿病情变化。

【关键词】 异基因造血干细胞移植; 移植物抗宿主病; 多系统; 儿童; 体层摄影术, X线计算机; 磁共振成像

【中图分类号】 R445.2; R725.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2022)03-0367-07

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2022.03.015

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Imaging features of graft versus-host disease with multiple system impairment after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children LIN Jie-qiong, SUN Long-wei, Li Zhi-yong, et al. Department of Shantou University Medical College, Guangdong 515041, China

【Abstract】 Objective: To summarize the imaging features (including X-ray, CT and MRI) of graft versus-host disease (GVHD) with multiple system impairment after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children, and to improve the understanding of the disease. **Methods:** The clinical and imaging data of 12 patients with GVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the Shenzhen Children's Hospital from November 2016 to September 2020 were analyzed retrospectively. **Results:** Respiratory and circulatory system involvement was found in 9 cases, including 7 chronic GVHD. Chest CT scan showed striped lesions in the lungs in 5 cases, patchy consolidation in 3 cases, ground-glass opacity in 2 cases, nodule in 1 case, incomplete aeration in 2 cases (mosaic perfusion), thickened bronchial wall in 2 cases, bronchiectasis in 1 case (signet ring sign), interstitial pulmonary edema in 1 case, pleural effusion in 2 cases, pericardial effusion in 1 case, bronchiolitis obliterans in 1 case and pulmonary fibrosis in 1 case. Central nervous system involvement was found in 1 case. The cerebral cortex, subcortical white matter and deep nuclei were involved. Lesions showed hypointensity on T_1 WI and hyperintensity on T_2 WI, FLAIR, DWI and ADC. Digestive system involvement

作者单位: 515041 广东, 广东省汕头大学医学院(林洁琼); 518038 广东, 广东省深圳市儿童医院放射科(孙龙伟、李志勇、曾洪武)

作者简介: 林洁琼(1996—), 女, 广东汕头人, 硕士研究生, 主要从事神经影像学研究。

通讯作者: 曾洪武, E-mail: homerzeng@126.com

基金项目: 深圳市医疗卫生三名工程项目(SZSM202011005)

was found in 3 cases. Repeatedly intestinal obstruction, partially thickened intestinal wall and intestinal effusion were found in 2 cases. Swollen lymph nodes was found in 1 case, diffuse dilated bowels loops, blurred surrounding fat space and few ascites was found in 1 case. There was 1 case with transplantation-associated thrombotic microangiopathy and 1 case with intracranial hemorrhage and cerebral hernia. 4 of 12 cases eventually died due to multiple organ failure. **Conclusion:** The imaging features of GVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children are various and latent. The risk of fatal complications increases when vital sites involved. Radiographic examination can provide reliable evidence for disease evaluation and biopsy location. Children showed slightly imaging features with history of transplantation should be paid much attention to the condition changes.

【Key words】 Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Graft versus-host disease; Multiple system; Children; Tomography, X-ray computed; Magnetic resonance imaging

异基因造血干细胞移植(allo-genetic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是指将他人的造血干细胞移植到患者体内,发挥重建造血及免疫系统的作用,目前已成为治疗儿童恶性血液疾病、再生障碍性贫血以及一些先天性疾病的有效手段之一。但在移植后随访期间,由于移植物免疫细胞对受体产生反应,高达50%以上的患者可出现不同程度的移植物抗宿主病(graft versus-host disease, GVHD)^[1]。作为移植后主要并发症之一,GVHD可累及全身任何一个或多个器官,累及部位多见于皮肤、毛发、指甲、口腔、肝脏、眼睛、胃肠道、生殖器、关节筋膜或骨关节。供受体人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)差异越大,发生GVHD的可能性和严重程度也增加^[2]。急性GVHD约占移植后死亡的15%~50%^[3-4],早期诊断主要依靠临床表现。GVHD会导致免疫失调,除了GVHD本身表现外,还会使患者面临细菌、真菌和病毒感染的风险。现将2016年11月—2020年9月深圳市儿童医院收治并确诊为GVHD的12例患者的病例和影像学资料进行总结分析,旨在提高临床及影像医生对GVHD的诊疗水平。

材料与方 法

1. 研究对象

收集2016年11月—2020年9月在深圳市儿童医院进行异基因造血干细胞移植术(allo-HSCT)且并发GVHD的12例血液病患儿的病例资料。其中男9例,女3例,年龄2~11岁,中位年龄5.5岁。病例基线资料见表1。纳入标准参照2015年美国国立卫生院制定的GVHD诊断标准^[5]。临床资料包括性别、年龄、基础疾病、移植时间、移植后发病时间、累及部位、主要临床表现、GVHD确诊方式、是否伴发感染、干细胞来源、转归,实验室检查包括血常规、肝肾、凝血功能、C反应蛋白、红细胞沉降率、血痰或肺泡灌洗液培养(包括细菌、病毒、真菌、支原体、衣原体)。所有患者

中共10例经临床确诊,其中有9例出现呼吸、循环及消化道症状的患者先行抗生素治疗无效后行免疫抑制剂治疗症状表现好转,影像学减轻,1例中枢神经系统症状无法用其他疾病解释(如感染、肿瘤等),予激素冲击及联合其他免疫抑制剂治疗后症状缓解,影像学病灶消失,2例出现消化系统症状行电子肠镜活检检查,经组织学检查证实为GVHD。本研究经深圳市儿童医院医学伦理委员会批准免除知情同意书(伦理批件号:伦审第202103702号)。

2. 仪器设备与检查方法

12例患者中有10例行CT平扫检查。所有患儿取仰卧位,头先进,采用GE Optima CT680 64排螺旋CT进行扫描,头颅扫描以听眶上线为基线行头颅断层扫描,胸部扫描范围自肺底肋膈角水平至胸廓入口。全腹扫描范围从膈顶至耻骨联合。扫描参数:管电压100 kVp,自动管电流,螺距0.984,层厚7.5 mm,重建间隔0.625 mm,矩阵512×512。原始图像传输至工作站观察,肺窗窗宽1200 HU,窗位-600 HU;纵隔窗窗宽300 HU,窗位40 HU;腹窗窗宽360 HU,窗位60 HU。按照0.5 mL/kg给予10%水合氯醛灌肠或口服镇静,或者等待患儿自动深度睡眠时再检查。

有3例患者行MRI检查,其中1例加行增强扫描。采用Siemens Skyra 3.0T MR仪。颅脑MRI平扫采用FSE或TSE序列,层厚6.0 mm,层间距1.0 mm,矩阵256×256,常规行横断面T₁WI、T₂WI、液体衰减反转恢复序列(FLAIR)及矢状面T₁WI扫描。对于不配合的患儿,按0.5 mL/kg给予10%水合氯醛口服或直肠给药镇静。

2例有X线检查结果。采用GS-150型号的X线摄影机(广西南宁桂林琦俊龙医疗电子有限公司,锐珂DRX-Evolution)进行X线检查。

3. 图像分析

由1名放射科主任医师和1名主治医师采用双盲法阅片,重点观察:颅脑、胸部、腹部等部位的平片、CT

表1 异基因造血干细胞移植术后并发GVHD患儿基线资料

年龄	性别	原发疾病	影像学检查	累及部位	确诊方式	临床表现	移植后发病时间
11岁	女	β 型地中海贫血	胸部CT	皮肤、心肺、肝脏	临床	无明显诱因气促、乏力	4月
6岁	男	重型地中海贫血基因携带者(CD41-42/IVS-II-654 双重突变杂合子)	胸部CT、颅脑MR	皮肤、肺部、中枢	临床	咳嗽,意识不清,抽搐	4月
5岁	男	极重型再生障碍性贫血	胸部CT	肺部	临床	呼吸费力,咳嗽	5.5月
7岁	男	先天性X连锁无丙种球蛋白血症	颅脑MR、全腹CT、腹三位片	皮肤、胃肠道	病理	发热、皮疹、腹泻、间断腹痛;恶性高热,意识障碍	17.5月
8岁	男	β 型地中海贫血基因携带者(CD17/-28 杂合子)	颅脑MR	皮肤、胃肠道	临床	低热、口腔溃疡、血小板减少	13月
3岁	男	β 型地中海贫血基因携带者(CD41-42 纯合子)	胸部CT	皮肤、肺部	临床	无明显诱因活动后气促,说话费力中断,无明显咳嗽	4月
4岁	男	范科尼贫血; β -地贫(β 41-42M/ β N);先天性双侧外耳道闭锁	全腹CT、腹三位片	皮肤、肝脏、胃肠道	病理	无明显诱因烦躁、呼吸急促、端坐呼吸、腹胀、腹痛、呕吐;全身躯干四肢足底斑丘疹皮疹,大片脱皮,水泡;瘙痒;皮疹、咳嗽、干咳,间断有痰咽部不适,喘息、气促、发热	0.5月
11岁	男	急性混合性白血病(BCR/ABL1 P210+)	胸部CT	肺部	临床	皮疹、咳嗽、干咳,间断有痰咽部不适,喘息、气促、发热	6月
5岁	女	重型 β 型地中海贫血(CD41-42 纯合子)	胸部CT	皮肤、肺部	临床	咳嗽、发热	2.5月
8岁	男	噬血细胞综合征	胸部CT	皮肤、肺部	临床	发热	32月
7岁	女	重型地中海贫血	胸部CT	皮肤、肺部	临床	皮疹、反复发热、打鼾、肝脏、淋巴结肿大	1月
2岁	男	重型再生障碍性贫血	胸部CT	皮肤、肺部	临床	咳嗽、气促、喘息	6月

及MRI图像。颅脑影像重点观察皮层下及深部白质异常信号、环状强化、脑萎缩样改变;胸部影像重点观察实变、磨玻璃样影(实变定义为肺实质内均匀高密度影,掩盖肺纹理;磨玻璃样影定义为其内肺纹理仍可见的模糊密度增高影)、条索影、肺结节、肿块、支气管充气征、支气管壁有无增厚、支气管扩张、纵隔及肺门淋巴结、胸膜病变、胸腔积液、心包积液等;腹部影像重点观察肠祥扩张、肠管内积液、肠壁增厚、肠粘膜强化、肠系膜血管增粗、肠系膜脂肪密度增高、腹腔积液、腹腔脏器受累情况等。两名医师意见不一致时协商讨论解决。

结果

1. 病变部位及影像学表现

12例患儿中,累及呼吸系统9例,以两肺间质性改变及支气管病变为主。其中5例伴有纤维条索影(图1),2例出现磨玻璃样影,2例充气不均,可见“马赛克灌注征”(图2),3例出现小斑片状实变影,1例出现结节影,2例出现支气管壁增厚,1例出现支气管扩张,可见“印戒征”(图3),1例出现间质性肺水肿,2例出现胸腔积液,1例合并闭塞性毛细支气管炎,1例出现肺纤维化。累及循环系统1例,表现为中量心包积液(图4)。

累及消化系统3例,2例可见肠梗阻表现,局部肠壁增厚伴肠管内积液,1例可见多发肠系膜淋巴结肿大;1例见弥漫分布的肠祥扩张,局部肠壁黏膜变薄,肠壁脂肪间隙模糊及腹腔少许积液(图5)。

累及中枢系统1例,累及皮层、皮层下白质及深部核团,边界清晰,呈不对称分布。MRI病灶 T_1 WI呈低信号, T_2 WI、FLAIR、DWI及ADC呈高信号(图6)。本例患者伴有轻度脑萎缩表现。

2. 患儿复查随访与治疗

9例出现咳嗽、气促、皮疹等症状后怀疑感染先行抗生素治疗无效,行免疫抑制剂治疗后症状短期内好转,影像学表现减轻。累及中枢神经系统者经免疫抑制剂治疗后临床症状缓解,影像学病灶消失。累及消化系统者1例并发移植相关血栓性微血管病(图7),表现为左侧大脑皮层、右侧丘脑、右侧内囊后肢多发低密度影,右侧基底节区稍高密度影,1例并发颅内出血及脑疝。10个月后随访4例临床症状加重,最终因多器官衰竭死亡。HLA嵌合情况及其临床特征详见表2。

讨论

异基因造血干细胞移植后的GVHD严重影响治疗效果,现有大部分GVHD研究临床上已有报道,影

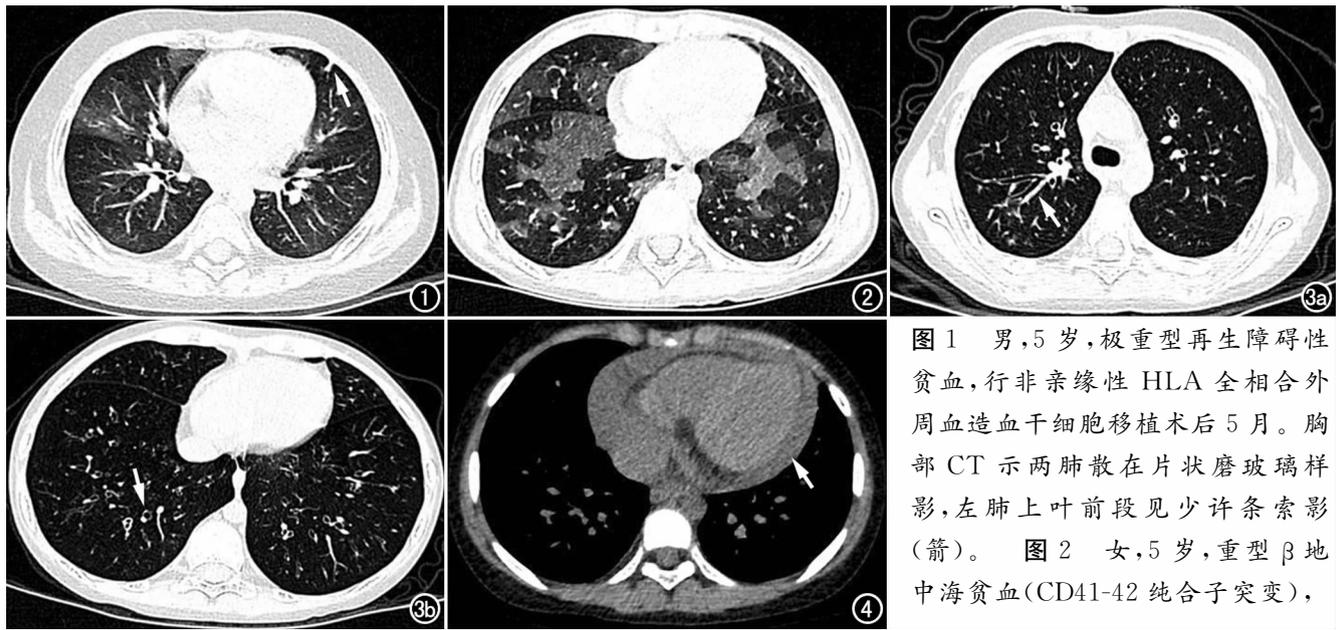


图1 男,5岁,极重型再生障碍性贫血,行非亲缘性HLA全相合外周血造血干细胞移植术后5月。胸部CT示两肺散在片状磨玻璃样影,左肺上叶前段见少许条索影(箭)。图2 女,5岁,重型 β 地中海贫血(CD41-42纯合子突变),

行非亲缘性HLA全相合外周血造血干细胞移植术后4个月,出现反复咳嗽、气促。胸部CT示两肺充气不均,可见多发斑片状磨玻璃样密度影与透过度增高区相间,呈“马赛克灌注征”。图3 男,11岁,急性混合性白血病(BCR/ABL1P210阳性),亲缘性HLA不全相合外周血造血干细胞移植术后6月,出现反复干咳、喘息、气促。a)胸部CT示右肺下叶支气管管壁增厚(箭);b)支气管扩张,可见“印戒征”(箭)。图4 女,10岁,地中海贫血,亲缘性HLA全相合脐血造血干细胞移植失败,第二次亲缘性HLA不全相合外周血及骨髓造血干细胞移植术后4个月,出现无明显诱因气促,乏力,胸部CT示中量心包积液(箭)。

表2 HLA全相合与不全相合移植患者GVHD受累临床特征

组别	例数	受累器官/[例(%)]			病程[例(%)]		转归[例(%)]	
		1个	2个	≥ 3 个	急性	慢性	存活	死亡
HLA全相合	3	2(66.7)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	3(100.0)	2(66.7)	1(33.3)
HLA不全相合	9	0(0.0)	6(66.7)	3(33.3)	3(33.3)	6(66.7)	6(66.7)	3(33.3)
合计	12	2(16.7)	7(58.3)	3(25.0)	3(25.0)	9(75.0)	8(66.7)	4(33.3)

注:HLA为人类白细胞抗原;GVHD为移植物抗宿主病。

像方面多关注成人,针对婴幼儿、儿童及青少年的研究相对不足。目前普遍使用的是2014年美国国立卫生研究院共识标准NIH-CC,但对于儿童群体的诊断仍有待完善^[6]。对于造血干细胞移植后的儿童,GVHD已成为死亡的原因之一。研究表明,GVHD的风险取决于人类白细胞抗原匹配程度、供体和受体之间的遗传关系、适应类型、移植物类型以及供体和受体的特征,如性别、年龄、胎次等。然而,即使在白细胞抗原匹配良好并且移植后免疫抑制的情况下,仍难以完全遏制GVHD的发生^[1]。

目前认为急性GVHD的发病机制是基础疾病、感染、放化疗及移植前预处理等造成机体上皮细胞和内皮细胞损伤,大量炎症细胞因子如IL- β 、IL-6、TNF- α 等释放形成“细胞因子风暴”,攻击受者靶器官从而导致包括皮肤、肝、肺、胃肠道等多部位的病理损伤。器官受累类型和程度常影响临床治疗时机,因此,综合评估GVHD在各器官系统受累情况,对早期诊断及临床决策尤为重要。

在儿童群体中,急性胃肠道损伤应当成为重点关注内容。本组3例因消化道症状就诊后被确诊为GVHD的患者有2例出现反复肠梗阻表现,且伴有其他器官系统受累,所见肠袢扩张,肠壁增厚,肠管内积液均与文献相符。既往成人文献报道急性期GVHD可出现肠壁增厚、累及整个胃肠道的肠袢聚集液体,肠梗阻样特征^[7],亚急性期(出现胃肠道症状后13~96天)表现类似急性期;至康复期时末端回肠局限性肠壁增厚、系膜血管组织增多,肠粘膜强化,少数见肠壁积气^[8]、同心圆征、肠系膜脂肪组织浸润等征象。本组病例有1例在平扫下呈现回肠远端部分肠壁密度增高表现,考虑与血管增生有关。3例患者最终均死亡的结果提示儿童胃肠道GVHD病情较成人凶险,死亡率高。儿童胃肠道黏膜易受破坏,化疗过程中大剂量甲氨蝶呤的使用可使胃肠道黏膜广泛脱落,脱落黏膜与粪石混杂容易导致肠管堵塞,肠内容物通过受阻,并发严重肠梗阻。并且肠道GVHD可造成肠道微生物群紊乱,增加感染风险^[9-10]。近来研究不建议出现不全

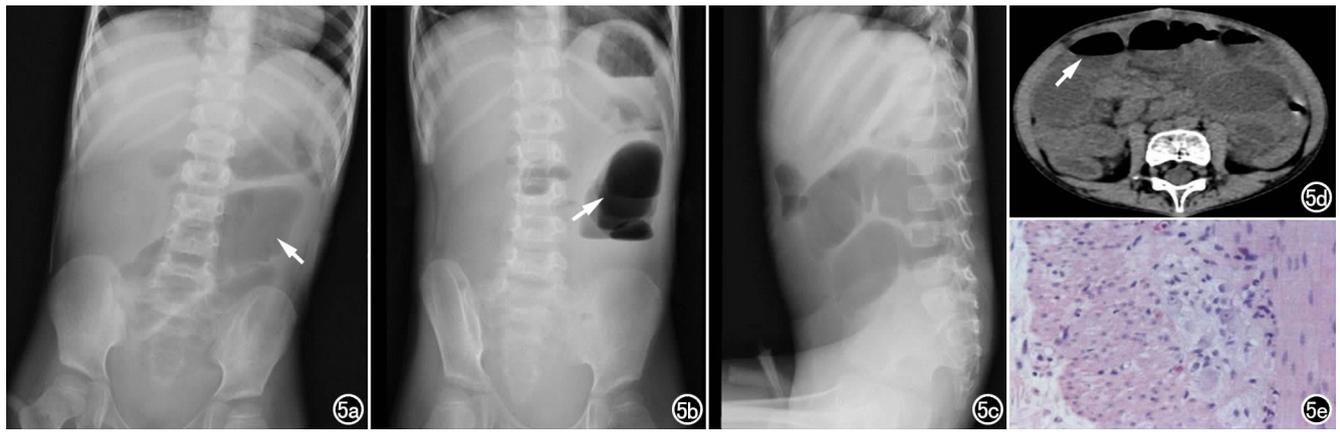


图5 男,4岁,范科尼贫血,行非亲缘性HLA不全相合脐血造血干细胞移植后23天。a)腹部卧位平片示腹部肠管扩张(箭);b)腹部立位片见多发大小不等气液平面(箭);c)侧位示骶前直肠充气不明显;d)CT平扫横轴面示多发弥漫分布的肠袢扩张,肠管内积液,见宽大气液平面(箭);e)镜下见(小肠)肠壁粘膜大部分坏死脱落,可见纤维素样渗出物伴淋巴细胞、组织细胞样细胞浸润(HE,×100)。

性肠梗阻的GVHD患者轻易手术,因术后虽暂时解除梗阻,但肠壁仍持续水肿,肠道功能未恢复,肠黏膜可继续坏死脱落,且患者本身移植术后造血功能未恢复,免疫功能尚未重建,不仅易加重感染,更因伴发肝衰竭及凝血功能异常,造瘘口难以恢复,易进一步出现反复肠梗阻,使病情加重。

在诊断胃肠道GVHD时也应注意鉴别其他因素

如放化疗毒性反应、药物副作用或感染也可引起包括厌食、恶心、呕吐、腹泻、体重减轻等症状;另外,对于反复剧烈腹痛患者,即使有排便,也要考虑不完全性肠梗阻的可能。既往文献报道在接受造血干细胞移植术的患者中,30%~75%的急性GVHD伴有某种形式的胃肠道受累,且这些患者典型症状表现为皮疹和胃肠道症状,肺部症状不常见^[11];本组病例诊断为胃肠道

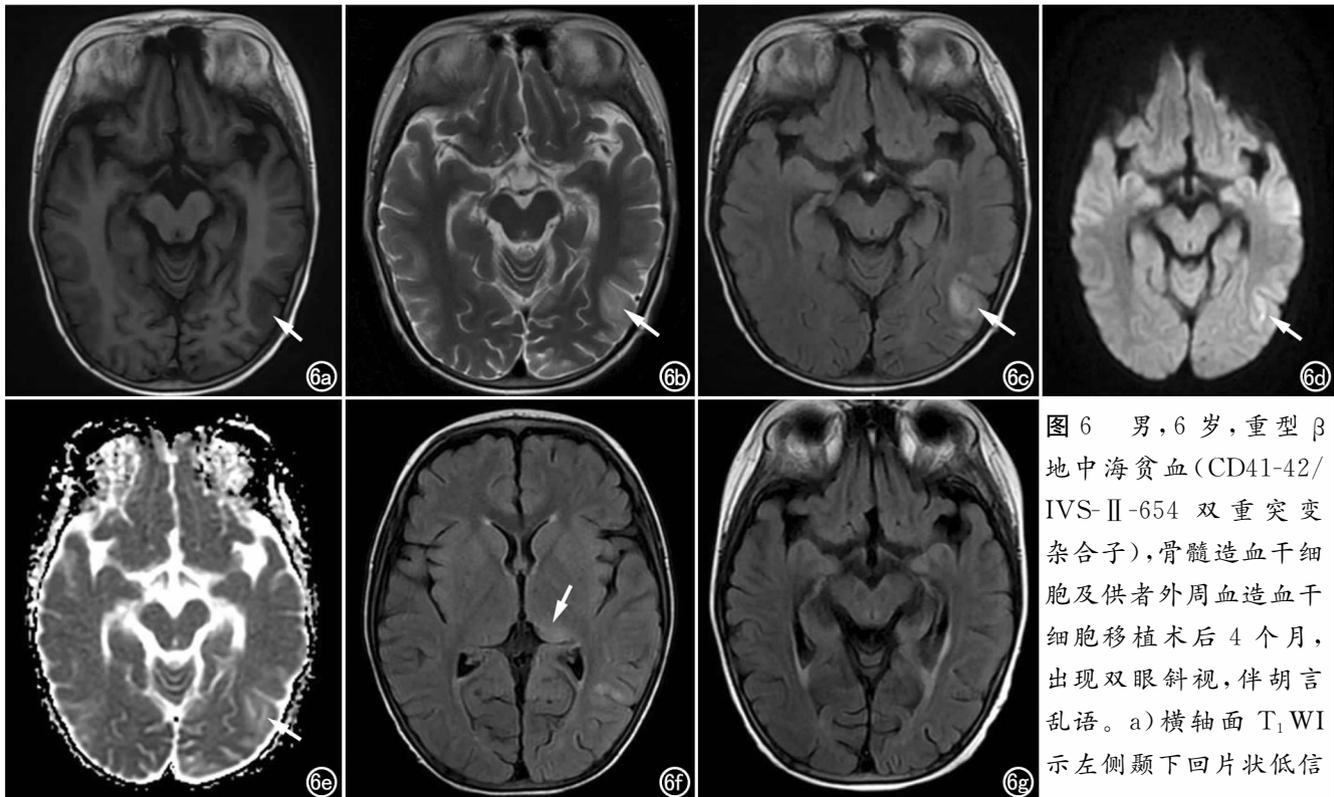


图6 男,6岁,重型β地中海贫血(CD41-42/IVS-II-654双重突变杂合子),骨髓造血干细胞及供者外周血造血干细胞移植术后4个月,出现双眼斜视,伴胡言乱语。a)横轴面T₁WI示左侧颞下回片状低信

号影(箭);b)横轴面T₂WI示病灶呈高信号(箭);c)横轴面液体衰减反转恢复(FLAIR)序列T₂WI示病灶呈高信号(箭);d)横轴面DWI示病灶呈稍高信号(箭);e)横轴面ADC图示病灶呈稍高信号(箭);f)横轴面FLAIR示左侧背侧丘脑受累,FLAIR呈高信号(箭);g)予激素冲击及联合其他免疫抑制剂治疗1月余后,横轴面FLAIR示异常信号消失。

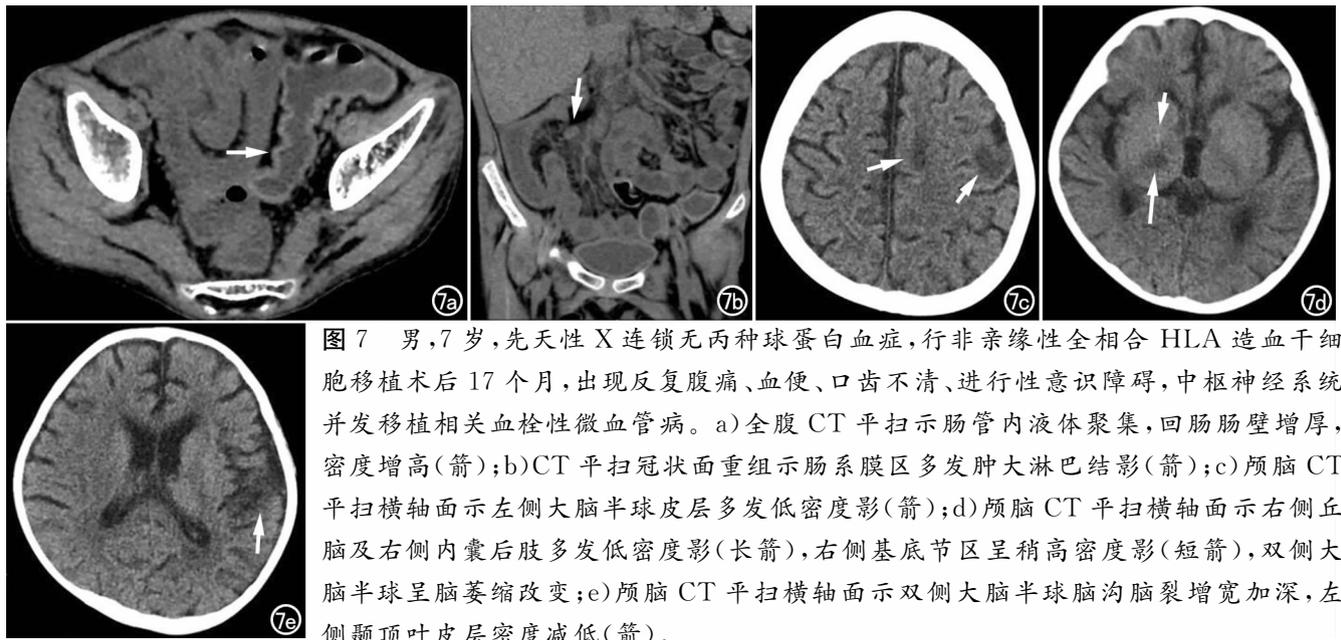


图7 男,7岁,先天性X连锁无丙种球蛋白血症,行非亲缘性全相合HLA造血干细胞移植术后17个月,出现反复腹痛、血便、口齿不清、进行性意识障碍,中枢神经系统并发移植相关血栓性微血管病。a)全腹CT平扫示肠管内液体聚集,回肠肠壁增厚,密度增高(箭);b)CT平扫冠状面重组示肠系膜区多发肿大淋巴结影(箭);c)颅脑CT平扫横轴面示左侧大脑半球皮层多发低密度影(箭);d)颅脑CT平扫横轴面示右侧丘脑及右侧内囊后肢多发低密度影(长箭),右侧基底节区呈稍高密度影(短箭),双侧大脑半球呈脑萎缩改变;e)颅脑CT平扫横轴面示双侧大脑半球脑沟脑裂增宽加深,左侧颞顶叶皮层密度减低(箭)。

GVHD的患者均未出现肺部表现,与文献报道相符。在3例累及胃肠道的患儿中,有1例并发中枢系统移植相关血栓性微血管病,表现为CT上脑回及深部灰质核团多发低密度影,文献报道该类并发症与GVHD有密切关联^[12],且进展快、死亡率高,主要与血管内皮细胞损伤,微循环中多发血小板-纤维素血栓形成有关;另有1例因血小板低下并发颅内出血和脑疝,GVHD诊断时的血小板减少($<100000/\mu\text{L}$)与不良预后相关^[13],累及胃肠道者病情往往较凶险,并发症多。基于现有病例报道,在儿童群体中,对于怀疑胃肠道GVHD的患者更应密切关注其病情变化,避免延误病情甚至造成无法挽回的后果。

慢性GVHD发病机制较急性更为复杂,除上皮细胞及内皮细胞损伤外,长期免疫紊乱还与胸腺损伤密切相关。感染、放化疗以及机体CD4⁺、CD8⁺T细胞导致的胸腺损伤削弱了胸腺内阴性选择,使自身反应性T细胞增多,通过直接细胞毒作用及炎症因子分泌等多种途径介导靶器官损害及纤维化。本组病例12例确诊GVHD的患者有9例有肺部症状,影像学呈现长期的间质性改变,且病灶多为肺野外周分布,同时部分合并斑片状结节状实变影、支气管壁增厚、支气管扩张、间质性肺水肿、胸腔积液等表现,这与成人GVHD所见基本相符。成人慢性GVHD唯一的肺部表现是活检证实的闭塞性细支气管炎,其机制目前认为是因为免疫反应引起的终末细支气管炎和纤维化,导致气流阻塞和气体陷闭^[14-15]。然而,此类患者早期症状常不明显,往往需要结合移植后第100天、初次诊断GVHD、移植后1年、初次诊断慢性GVHD后前两年每隔6个月筛查肺功能测试进行诊断^[16]。儿童肺部GVHD往往较成人更不典型,病灶更隐匿,且临床症

状不明显,在临床工作中要注意与肺部炎症感染相鉴别,当出现造血干细胞术后肺部间质性改变,并且使用抗生素治疗未见好转时,应警惕肺部GVHD的发生。

除肺部常受累外,中枢神经系统亦应引起重视。临床上GVHD累及颅脑者可出现不同程度神经系统症状,如癫痫发作、意识障碍、烦躁等,目前多认为由脑血管炎、脱髓鞘或炎症细胞浸润等导致。本组病例明确被诊断为中枢神经系统GVHD的患者,出现意识障碍表现,与其临床症状相符。本组病例灰白质均可见受累,且皮层及深部核团受累范围更大,且DWI和ADC均呈高信号,考虑T2穿透效应导致,结合其部位及信号特点,应与自身反应性T细胞浸润血管,引发相应血管炎,造成血脑屏障受破坏,引发血管源性水肿有关。文献报道中枢GVHD以白质受累为主,小脑及深部核团、脑干可出现异常信号,可见“核心+晕环”表现,DWI呈等或高信号,增强见“开环征”^[17]。本组病例尚未发现累及小脑及脑干表现,可能与病例数较少有关。累及中枢神经系统者应注意与移植相关血栓性微血管病相鉴别,后者常表现为影像学上多发脑梗塞灶或颅内出血灶,需要结合血小板计数、血红蛋白水平、破碎红细胞比例等溶血指标进行诊断。本例患者病程中有脑萎缩表现,表现为脑沟脑裂增宽,考虑为激素使用所致。因患者余颅内病灶随免疫抑制治疗而逐渐消失,不再考虑药物相关性脑病,结合实验室检查,排除中枢系统感染及潜在肿瘤复发,且既往临床活检及尸检表明中枢神经系统是GVHD靶系统之一,临床仍考虑GVHD累及中枢神经系统诊断。研究报道造血和免疫异常通常与慢性GVHD相关,但不能用于建立诊断。

一般而言,HLA全相合的同胞是allo-HSCT的

首选供者,HLA的不匹配会增加移植后GVHD的风险。本研究12例患者有9例为HLA不全相合,其中有3例为急性GVHD,并且3例最终死亡,提示HLA匹配程度不佳对病情进展、转归有一定影响。出现急性GVHD的患者中有1例出现严重反复性肠梗阻,1例出现明显闭塞性细支气管炎表现,影像上均较慢性GVHD典型、临床症状更重,影像检查是否对急性GVHD更加敏感,需要今后在更大样本量中进行研究。

2012年英国血液学标准委员会的血液肿瘤学小组和英国骨髓移植学会发布的共识提出,所有在一个器官提示慢性GVHD体征或症状的患者都应评估其他器官是否受累。目前GVHD的诊断需要结合患者既往造血干细胞移植病史、移植类型、预处理方式,至少一个靶器官出现相应症状,且经临床排除感染、药物不良反应或肿瘤复发等可能。影像学上第一可以早期对疑似病灶进行定位,提示临床关注该部位相应症状;第二可以通过随访无创动态观察病变变化,对于大部分患者而言,由于症状不特异且缺乏相应活检指征,组织病理学检查极少使用,影像随访有助于临床在缺乏敏感生物学标志物和病理证据的情况下进行诊断;第三可以关注严重并发症的发生和进展,对判断GVHD的严重程度有一定借鉴意义。

综上所述,儿童异基因造血干细胞移植术后并发的移植物抗宿主病常累及包括皮肤、肺部、消化道、颅脑、肝脏、骨骼等多器官/系统,临床表现多样,儿童有其特点因而症状较成人更隐匿,更容易出现多种致命并发症。尤其对于重要脏器受累者,应密切随访关注并发症的发生和进展。综合利用多种影像学检查方法,结合实验室检查,对于移植物抗宿主病病灶定位、器官受累范围以及病情严重程度判断有重要意义。

参考文献:

[1] Baron F, Storb R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation as treatment for hematological malignancies; a review[J]. Springer Semin Immunopathol, 2004, 26(1-2): 71-94.

[2] Lubner MG, Menias CO, Agrons M, et al. Imaging of abdominal and pelvic manifestations of graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplant[J]. AJR, 2017, 209(1): 33-45.

[3] Lowsky R, Takahashi T, Liu YP, et al. Protective conditioning for acute graft-versus-host disease[J]. N Engl J Med, 2005, 353(13): 1321-1331.

[4] Kambham N, Higgins JP, Sundram U, et al. Hematopoietic stem cell transplantation: graft versus host disease and pathology of

gastrointestinal tract, liver, and lung[J]. Adv Anat Pathol, 2014, 21(5): 301-20.

- [5] Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(3): 389-401.
- [6] Cuvelier G, Nemecek ER, Wahlstrom JT, et al. Benefits and challenges with diagnosing chronic and late acute GVHD in children using the NIH consensus criteria[J]. Blood, 2019, 134(3): 304-316.
- [7] Ketelsen D, Vogel W, Faul C, 等. 急性胃肠道移植物抗宿主病的影像学诊断[J]. 放射学实践, 2008, 23(5): 577-578.
- [8] 石玉铸, 朱凯, 宋杰, 等. 造血干细胞移植后肠道移植物抗宿主病的特殊CT表现[J]. 实用放射学杂志, 2018, 34(2): 313-314.
- [9] Shono Y, van den Brink M. Gut microbiota injury in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation[J]. Nat Rev Cancer, 2018, 18(5): 283-295.
- [10] Ingham AC, Kielsen K, Mordhorst H, et al. Microbiota long-term dynamics and prediction of acute graft-versus-host disease in pediatric allogeneic stem cell transplantation[J]. Microbiome, 2021, 9(1): 148.
- [11] Mahgerefteh SY, Sosna J, Bogot N, et al. Radiologic imaging and intervention for gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation[J]. Radiology, 2011, 258(3): 660-671.
- [12] Kraft S, Bollinger N, Bodenmann B, et al. High mortality in hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy with and without concomitant acute graft-versus-host disease[J]. Bone Marrow Transplant, 2019, 54(4): 540-548.
- [13] Li T, Luo C, Zhang J, et al. Efficacy and safety of mesenchymal stem cells co-infusion in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; a systematic review and meta-analysis[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 246.
- [14] Grønningseter IS, Tsykunova G, Lilleeng K, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome in adults after allogeneic stem cell transplantation-pathophysiology, diagnostics and treatment[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2017, 13(6): 553-569.
- [15] 周婷, 肖坤, 闫鹏, 等. 异基因造血干细胞移植术后肺部移植物抗宿主病的临床特点及细胞免疫特征[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(12): 938-940.
- [16] Hildebrandt GC, Fazekas T, Lawitschka A, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary chronic GVHD; report from the consensus conference on clinical practice in chronic GVHD[J]. Bone Marrow Transplant, 2011, 46(10): 1283-1295.
- [17] 石玉铸, 郝新民. 血液病异基因造血干细胞移植后中枢神经系统慢性移植物抗宿主病的MRI表现[J]. 放射学实践, 2019, 34(12): 1295-1298.

(收稿日期: 2021-05-07 修回日期: 2021-08-12)