

肝移植患儿并发淋巴组织增生性疾病缓解后继发颅内 Burkitt 淋巴瘤一例

徐韵佳^{1,2}, 姜健¹, 孙妍¹, 李学荣¹, 孙立荣¹, 王玲珍¹

(1. 青岛大学附属医院儿童血液肿瘤科, 山东 青岛 266500; 2. 兰陵县中医医院儿科, 山东 临沂 277700)

[关键词] 儿童; 肝移植; 移植后淋巴组织增生性疾病; 大剂量甲氨蝶呤; Burkitt 淋巴瘤

[中图分类号] R733.4 [文献标志码] A [文章编号] 1671-7783(2026)04-0352-04

DOI: 10.13312/j.issn.1671-7783.y250110

[引用格式] 徐韵佳, 姜健, 孙妍, 等. 肝移植患儿并发淋巴组织增生性疾病缓解后继发颅内 Burkitt 淋巴瘤一例[J]. 江苏大学学报(医学版), 2026, 36(4): 352-355.

移植后淋巴组织增生性疾病(post-transplantation lymphoproliferative disorders, PTLD)为造血干细胞移植、实体器官同种异体移植后少见并发症,是移植后最高发恶性肿瘤^[1]。儿童肝移植后 PTLD 发病率 4.6%~20%^[2],约 80%病例于肝移植术后 2 年内发病^[3]。儿童肝移植患者全身 PTLD 治疗达缓解后继发颅内 Burkitt 淋巴瘤临床罕见,国内以大剂量甲氨蝶呤(high-dose methotrexate, HDMTX)为基础方案治疗该类病例报道极少,现报道本院一例肝移植术后确诊 PTLD、病情缓解后新发颅内 Burkitt 淋巴瘤患儿完整诊疗经过。

1 临床资料

患儿男,11岁7月龄,2021年6月3日因“胆管闭锁”行劈离式肝移植术(左外叶、背驮式),供肝者:患儿父亲,活体供肝,血浆 EB 病毒 DNA 在正常范围。术后采用他克莫司为主免疫抑制方案,早期联合甲泼尼龙,术后3个月逐步减停激素;他克莫司维持剂量 1.5~4.0 mg/d,血药浓度控制 8.9~11.0 $\mu\text{g/L}$,移植术后全程无急性排斥发作,多次复查血浆 EB 病毒 DNA 均未见升高。

肝移植术后 1 年 9 个月,患儿因“睡眠障碍 2 周,右侧腋窝新发肿块 1 天”入院。入院血浆 EB 病毒 DNA: 1.469×10^6 拷贝数/mL;全身 PET-CT 提示双侧颈部、肺门、纵隔、内乳、腋窝、腹腔、腹膜后、髂血管、腹股沟多发肿大淋巴结,肝包膜、肝内、双肾多发代谢增高结节,左侧背部皮下高代谢软组织病灶,全身多处骨骼呈弥漫性代谢异常增高。

2023 年 3 月 23 日行右侧腋窝淋巴结活检,病

理提示淋巴组织增生病变;免疫组化: Ki-67(热点区 80%+), CD3、CD4、CD5、CD8(T 细胞+), CD20、Pax-5(B 细胞+), CD21(滤泡树突网+), IgD(部分+), CyclinD1(少量+), Bcl-2(副皮质区+), Bcl-6、CD10(生发中心+), CD30(零星+), CD56(-); EBER 原位杂交(+), 确诊 EBV 阳性 PTLD。

治疗方案: 下调他克莫司剂量、加用西罗莫司; 予利妥昔单抗 375 mg/m^2 , 每周 1 次, 共 4 周期。2023 年 4 月 28 日复查 PET-CT 示全身淋巴结体积缩小、病灶代谢显著下降, 血浆 EB 病毒 DNA 降至 2.414×10^3 拷贝数/mL(参考值 $\leq 5.00 \times 10^3$ 拷贝数/mL); 后续逐步减停他克莫司、减量西罗莫司维持。

利妥昔单抗结束 3 个月余, 患儿因“周围性面神经麻痹”再次入院, 血浆 EB 病毒 DNA 回升至 7.135×10^4 拷贝数/mL; PET-CT 提示左侧桥小脑角结节、颈部、纵隔淋巴结代谢增高, 考虑 PTLD 复发。予 R-CHOP 方案化疗 5 周期+利妥昔单抗 2 次, 同步下调西罗莫司剂量; 患儿口角歪斜完全恢复, 复查血浆 EB 病毒 DNA 降至 1.928×10^2 拷贝数/mL, 病情再次缓解。

2024 年 3 月 25 日患儿因“头晕伴口周麻木 3 d、恶心呕吐伴左耳听力下降 1 d”入院。患儿 3 d 前无诱因发作眩晕, 右侧卧位减轻、平卧或左侧卧位加重, 伴口周麻木, 无发热、黑蒙、视物不清、肢体感觉异常、面瘫; 近 1 d 出现非喷射性胃内容物呕吐, 合并左耳听力减退, 无耳鸣、持续性头痛。体格检查: 神志清楚, 精神欠佳, 被动右侧卧位; 心率 96 次/min, 心律齐, 心音正常; 腹平软, 上腹部可见长约 40 cm

人字形陈旧肝移植手术瘢痕,无腹壁静脉曲张、胃肠蠕动波,全腹无压痛、反跳痛,肝脾肋下未触及;肝肾区无叩痛,移动性浊音阴性,肠鸣音 4 次/min,未闻血管杂音。神经查体:左侧 Babinski 征、Chaddock 征阳性,右侧病理征阴性。

1.1 影像学、脑脊液检查

2024 年 3 月 26 日颅脑 MR 平扫:左侧桥小脑角区、双侧侧脑室前角-胼胝体、右侧枕叶、左侧侧脑室后角旁、双侧额顶叶、脑室壁多发团块样长 T1、稍长 T2 信号,FLAIR 等信号,DWI 高信号、ADC 减低(提示高细胞密度肿瘤病灶);最大病灶位于左侧桥小脑角,大小 48 mm×33 mm,病灶周围伴血管源性水肿;该病灶较前次影像增大,颅内其余病灶为新发。幕上脑室无扩张,脑沟脑池无增宽,中线居中(图 1)。

腰椎穿刺脑脊液检测:白细胞 25.00×10⁶/L,生

化指标正常;脑脊液涂片可见少量异型细胞;流式细胞术:CD45dimCD19⁺ 异常细胞占全部有核细胞 16.15%,同步表达 CD10、CD19、CD34、CD38,提示幼稚 B 细胞肿瘤浸润(图 2);脑脊液 mNGS EB 病毒序列数 3 651(阳性阈值≥3)。

2024 年 4 月 1 日颅脑增强 MR 示,颅内多发病灶明显异常强化,病灶范围广泛(图 3)。

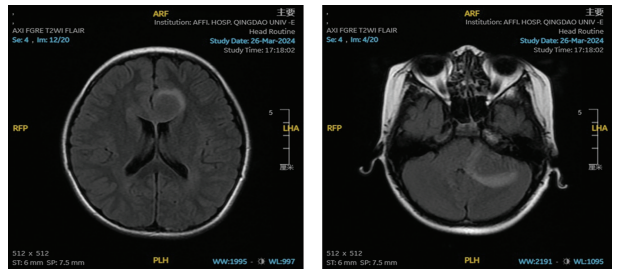
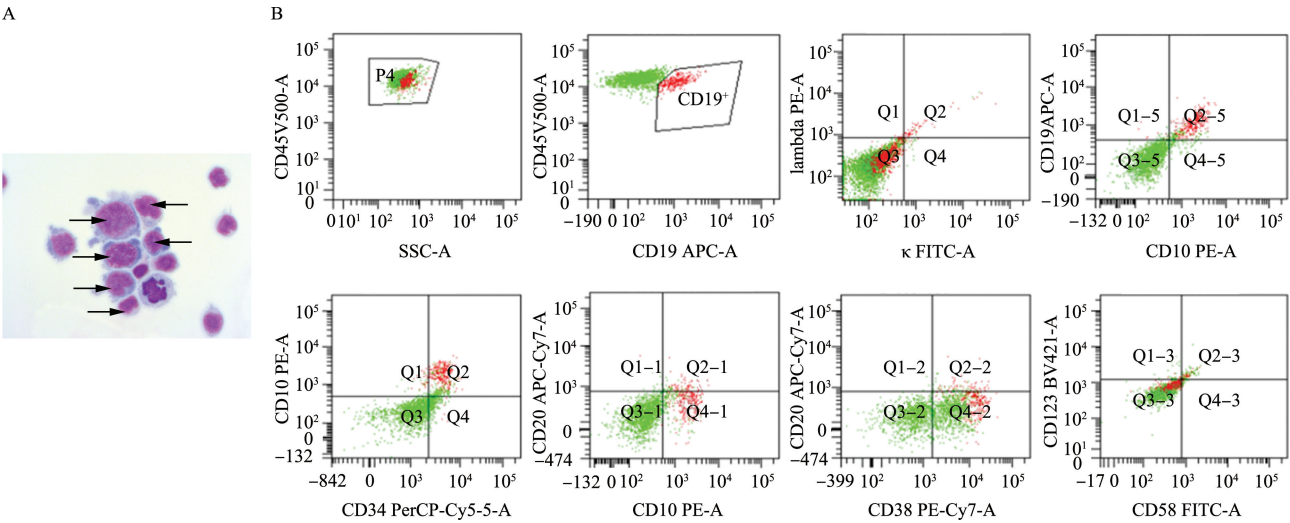
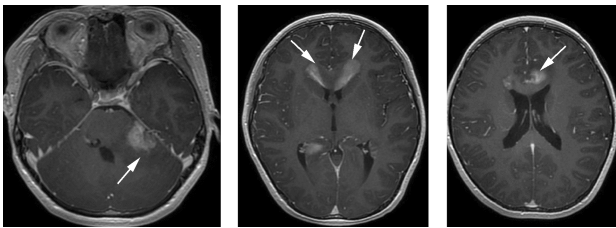


图 1 患儿入院后颅脑 MR 示脑内多发异常信号影



A:脑脊液瑞氏染色见异型淋巴样细胞;B:脑脊液流式细胞检测图谱

图 2 脑脊液细胞学及流式检测结果



左侧桥小脑角区、右侧小脑半球、双侧侧脑室前后角-胼胝体、右侧额顶叶、左侧额叶及双侧侧脑室壁见多发团块状高信号,较大者位于胼胝体压部,大小约为 37 mm×33 mm×30 mm,周围可见水肿样低信号影,幕上脑室系统未见扩张,脑沟、脑池无加深,中线结构居中

图 3 2024 年 4 月 1 日颅脑 MR 增强扫描

1.2 颅内活检病理结果

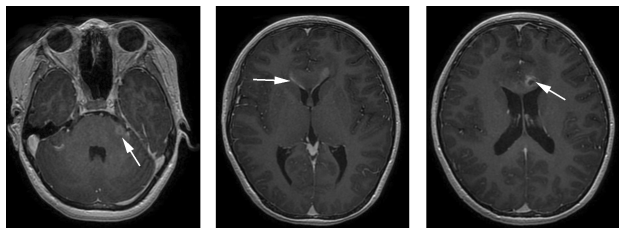
2024 年 4 月 3 日全麻下行颅内病灶穿刺活检,病理确诊 Burkitt 淋巴瘤;免疫组化:CD3、CD5(T 细

胞+), CD20、CD19(+), CD10、Bcl-6(+), Bcl-2、CD30、ALK、CD23、TDT、CD99、CD56、CyclinD1、MUM1、MPO、CD34、CD117(-);Ki-67 增殖指数约 95%,c-myc(95%+),p53 野生型;EBER(+);FISH 检测:无 BCL2 易位,MYC 基因分离信号阳性。

综合移植病史、全身及颅内病灶、脑脊液、病理结果,最终诊断:肝移植术后 PTLTD 缓解后继发 EBV 阳性中枢 Burkitt 淋巴瘤(单形性 PTLTD 亚型)。

1.3 化疗、CAR-T 全程治疗经过

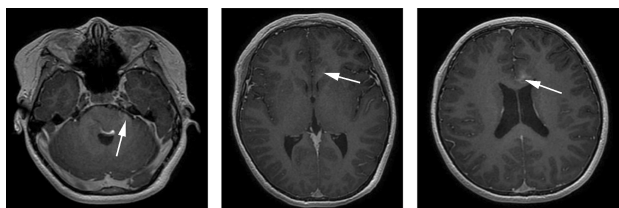
1.3.1 诱导期 2024 年 4 月 12 日启动治疗,长春新碱 1.5 mg/m²+HDMTX 3 g/m²+地塞米松 8 mg/m²,连续 5 d;同步腰椎穿刺鞘内注射阿糖胞苷 30 mg+甲氨蝶呤 15 mg+地塞米松 4 mg。2024 年 4 月 29 日增强 MR 示,颅内全部病灶体积缩小约 89%(图 4)。



左侧额部骨质信号不连续,左侧侧脑室前角-胼胝体见多发斑片状高低混杂信号影,边界模糊不清,其中较大者范围约 $28\text{ mm}\times 13\text{ mm}\times 11\text{ mm}$ 。左侧桥小脑角区、双侧侧脑室旁-胼胝体见多发斑片状等或稍高信号影,后者为著。幕上脑室系统未见扩张,脑沟、脑池无加深。中线结构居中。以上所见异常信号影范围较前均减小

图4 2024年4月29日颅脑MR增强扫描

1.3.2 巩固周期 分别于2024年4月28日、5月15日、6月2日给予HDMTX 5 g/m^2 +长春新碱,联合单次利妥昔单抗 375 mg/m^2 ,每周期同步鞘内化疗;2024年6月4日复查颅脑增强MR,病灶整体缩小94%,患儿左耳听力明显改善(图5)。



左侧额部骨质信号不连续,左侧侧脑室前角-胼胝体见多发斑片状高低混杂信号影,边界模糊不清,其中较大者范围约 $14\text{ mm}\times 13\text{ mm}\times 12\text{ mm}$,较前范围减小。左侧桥小脑角区、双侧侧脑室旁-胼胝体见多发斑片状等或稍高信号影,后者为著,较前范围减小。幕上脑室系统未见扩张,脑沟、脑池无加深。中线结构居中

图5 2024年6月4日颅脑MR增强扫描

1.3.3 CAR-T细胞桥接治疗 2024年7月5日至7日连续3次腰穿鞘内给药;FC预处理方案:氟达拉滨总 120 mg/m^2 分2d给药,环磷酰胺 1 g/m^2 分2d给药;2024年7月10日回输鼠源靶向CD19/20/22自体CAR-T细胞,外周静脉输注剂量 $7.02\times 10^6/\text{kg}$,同步鞘内输注 $7.00\times 10^5/\text{kg}$;2024年8月13日回输CAR-T饲养细胞19 mL,全程无严重不良反应。

末次治疗复查:血浆EB病毒DNA降至正常参考范围,颅脑增强MR示颅内肿瘤病灶完全消退,患儿听力恢复正常,随访未见复发。

2 讨论

PTLD为实体器官移植后严重远期并发症,是儿童肝移植受者最常见移植相关恶性肿瘤,核心发病机制为长期免疫抑制造成EB病毒清除障碍、B细胞单克隆异常增殖。PTLD发病高危因素包含低

龄受体,供、受者EBV血清学不匹配,钙调磷酸酶抑制剂(他克莫司、环孢素)长期足量使用,移植术后早期原发EB病毒感染^[4]。

儿童肝移植受体多数术前EBV血清阴性,若接受EBV阳性成人供肝,免疫抑制状态下极易发生原发性EBV激活,显著升高PTLD发病风险^[5];本例患儿确诊全身PTLD时血浆EB病毒高拷贝,与上述机制相符。不同实体器官移植PTLD发病率存在差异:肠移植19%、肺移植8%、心脏移植3%、肝移植介于二者之间、肾移植<1%,差异考虑与各脏器固有免疫细胞功能不同相关^[6]。PTLD发病存在双高峰^[7]:移植后1~2年、5~10年,本例患儿于术后1年9个月发病,处于首个高发时段,与国内外文献一致。

PTLD经典累及部位为外周淋巴结,结外病灶多见于胃肠道;中枢神经系统PTLD(CNS-PTLD)相对少见,1970年Schneck与Penn首次报道肾移植后颅内淋巴瘤病例^[8]。回顾性登记研究提示^[9],CNS-PTLD病灶多分布于基底节、皮层下白质,常颅内多发,本例患儿影像学病灶分布完全符合该特征。单纯颅内PTLD预后优于全身合并中枢受累病例^[10];本例核心临床特点:PTLD全身病灶经免疫减量+利妥昔单抗、R-CHOP化疗达到完全缓解后,单独新发颅内Burkitt淋巴瘤,该病程模式国内报道极少,随访至PTLD起病后1年5个月,颅内病灶完全消退,预后尚可。

病理分型层面,EBV相关PTLD以单形性病变为主(占83.6%),弥漫大B细胞淋巴瘤为最常见亚型^[11];本病例病理为Burkitt淋巴瘤,属于罕见PTLD亚型,MYC基因断裂阳性、Ki-67接近100%增殖指数,肿瘤侵袭性更强,常规CHOP类化疗药物颅内穿透能力有限,单纯全身化疗颅内病灶控制效果有限。

PTLD一线基础治疗方案为免疫抑制减量(RIS),CD20阳性病例联合利妥昔单抗单药即可使25%患者达到长期完全缓解,44%~79%成人患者可获得部分缓解^[12];本例初发全身PTLD即采用RIS+利妥昔单抗,短期实现病灶缩小。针对进展、复发PTLD临床多选用R-CHOP方案,整体完全缓解率68%,但长期生存率仅60%~70%,骨髓、胃肠道不良反应明显^[13];国外推荐EPOCH、CP方案降低毒副反应^[14]。

针对颅内受累PTLD,常规化疗药物血脑屏障穿透差,HDMTX联合鞘内注射是提升颅内药物浓度、控制中枢病灶的核心方案,国内儿童肝移植继发

Burkitt 淋巴瘤使用该方案的病例报道稀缺。本例患儿 HDMTX 全身联合规律鞘内化疗后,颅内病灶两次复查分别缩小 89%、94%,快速降低肿瘤负荷,为后续 CAR-T 细胞治疗创造窗口。

近年靶向 CAR-T 细胞成为复发难治 B 细胞 PTLD 新型根治手段。2021 年国外首次报道肝移植后难治 Burkitt PTLD 经 CD19 CAR-T 治疗长期无复发^[15];2025 年一项儿童成熟 B 细胞淋巴瘤临床试验显示,12 例入组 CAR-T 患儿 10 例获得客观缓解(6 例完全缓解、4 例部分缓解)^[16]。本例患儿 HDMTX 桥接降低颅内肿瘤负荷后,采用静脉联合鞘内双途径输注多靶点 CAR-T 细胞,最终颅内病灶完全消失,规避全脑放疗带来的儿童脑组织永久性损伤,最大限度保护患儿神经、听觉功能,为本类罕见病例提供完整可行治疗方案。

[参考文献]

- [1] Llaurador G, McLaughlin L, Wistinghausen B. Management of post-transplant lymphoproliferative disorders[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2017, 29(1): 34-40.
- [2] Hsu CT, Chang MH, Ho MC, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disease in pediatric liver recipients in Taiwan[J]. *J Formos Med Assoc*, 2019, 118(11): 1537-1545.
- [3] Liu Y, Sun LY, Zhu ZJ, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder after paediatric liver transplantation[J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(4): e13843.
- [4] Barış Z, Özçay F, Yılmaz Özbek Ö, et al. A single-center experience of post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) cases after pediatric liver transplantation; Incidence, outcomes, and association with food allergy[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2018, 29(3): 354-360.
- [5] Baker A, Frauca Remacha E, Torres Canizales J, et al. Current practices on diagnosis, prevention and treatment of post-transplant lymphoproliferative disorder in pediatric patients after solid organ transplantation; results of ERN TransplantChild healthcare working group survey[J]. *Children (Basel)*, 2021, 8(8): 661.
- [6] Simakachorn L, Tanpowpong P, Lertudomphonwanit C, et al. Various initial presentations of Epstein-Barr virus infection-associated post-transplant lymphoproliferative disorder in pediatric liver transplantation recipients; case series and literature review[J]. *Pediatr Transplant*, 2019, 23(2): e13357.
- [7] Opelz G, Döhler B, Ruhenstroth A. Cytomegalovirus prophylaxis and graft outcome in solid organ transplantation: a collaborative transplant study report[J]. *Am J Transplant*, 2004, 4(6): 928-936.
- [8] Schneck SA, Penn I. Cerebral neoplasms associated with renal transplantation[J]. *Arch Neurol*, 1970, 22(3): 226-233.
- [9] Cavaliere R, Petroni G, Lopes MB, et al. Primary central nervous system post-transplantation lymphoproliferative disorder: an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report[J]. *Cancer*, 2010, 116(4): 863-870.
- [10] Buell JF, Gross TG, Hanaway MJ, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorder: significance of central nervous system involvement[J]. *Transplant Proc*, 2005, 37(2): 954-955.
- [11] Gregorek H, Jankowska I, Dzierzanowska-Fangrat K, et al. Long-term monitoring of Epstein-Barr virus DNA load and humoral parameter abnormalities in pediatric liver transplant recipients before development of malignancy[J]. *Pediatr Transplant*, 2010, 14(5): 629-635.
- [12] Dierickx D, Habermann TM. Post-transplantation lymphoproliferative disorders in adults[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(6): 549-562.
- [13] Trappe R, Oertel S, Leblond V, et al. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLD-I trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2): 196-206.
- [14] Rubinstein JD, Shah R, Breese EH, et al. Treatment of posttransplant lymphoproliferative disorder with poor prognostic features in children and young adults: short-course EPOCH regimens are safe and effective[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68(8): e29126.
- [15] Wang T, Feng M, Luo C, et al. Successful treatment of pediatric refractory burkitt lymphoma PTLD after liver transplantation using anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy[J]. *Cell Transplant*, 2021, 30: 963689721996649.
- [16] Abramovich A, Adam E, Shapira A, et al. CD28-costimulated CD19 CAR-T cells for pediatric mature non-Hodgkin B-cell lymphoma[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2025, 60(7): 1045-1051.