

造血幹細胞移植期間的 Epstein–Barr Virus (EBV) 感染與 EBV-PTLD

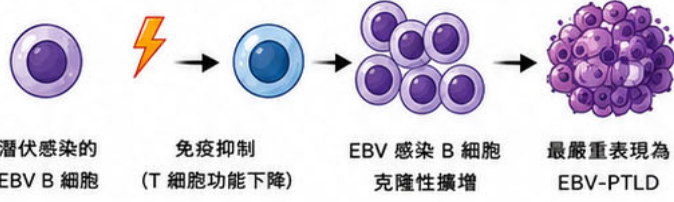
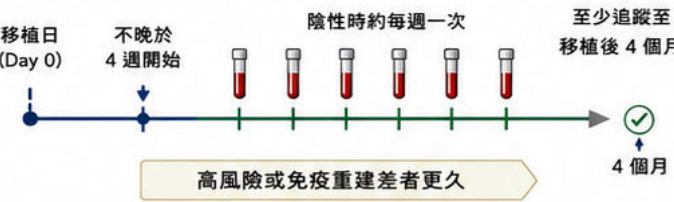
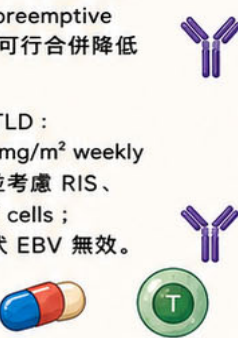
臨床定位

本文件主要聚焦於造血幹細胞移植（尤其異體 allo-HCT）後的 EBV DNAemia、EBV 終末器官疾病及 EBV 相關移植後淋巴增生性疾病（EBV-PTLD）。EBV PCR 陽性或上升並不等於 PTLD；若懷疑 PTLD，組織病理與 EBER 原位雜交（EBER-ISH）仍是確診核心。

臨床重點

項目	實務重點
主要臨床問題	免疫抑制導致 EBV 潛伏感染失去 T 細胞控制，造成 EBV 感染 B 細胞克隆性擴增，最嚴重表現為 EBV-PTLD。
高風險族群	T-cell depletion、ATG/alemtuzumab、無關或不相合捐贈者、臍帶血、嚴重 GVHD/高度免疫抑制、T 細胞重建不良等。
監測	高風險 allo-HCT 以定量 EBV PCR 連續監測；通常不晚於移植後 4 週開始，陰性時約每週一次，至少追蹤至移植後 4 個月；高風險或免疫重建差者更久。
診斷	EBV DNAemia 是預警工具，不是 PTLD 的單獨診斷。PTLD 宜以病灶切片、組織學與 EBER-ISH 證實，PET-CT/CT/MRI 用於病灶評估與分期。
治療	高風險 EBV DNAemia：中心自訂門檻 + 病毒動力學 + 免疫狀態決定 preemptive rituximab；若可行合併降低免疫抑制。已確立 EBV-PTLD：rituximab 375 mg/m ² weekly 為一線核心，並考慮 RIS、EBV-specific T cells；抗病毒藥對潛伏 EBV 無效。

造血幹細胞移植期間的 EBV 感染：臨床重點總覽

項目	實務重點	主要臨床問題
免疫抑制導致 	 潛伏感染的 EBV B 細胞 → 免疫抑制 (T 細胞功能下降) → EBV 感染 B 細胞 克隆性擴增 → 最嚴重表現為 EBV-PTLD	免疫抑制導致 EBV 潛伏感染失去 T 細胞控制，造成 EBV 感染 B 細胞克隆性擴增，最嚴重表現為 EBV-PTLD。 
高風險族群 	 T-cell depletion ATG / alemtuzumab 無關或不相合供者 脾帶血 嚴重 GVHD / 高度免疫抑制 T 細胞重建不良	T-cell depletion、ATG/alemtuzumab、無關或不相合供者、脾帶血、嚴重 GVHD/高度免疫抑制、T 細胞重建不良等。
監測 	 移植日 (Day 0) 不晚於 4 週開始 陰性時約每週一次 至少追蹤至移植後 4 個月 高風險或免疫重建差者更久	高風險 allo-HCT 以定量 EBV PCR 連續監測；通常不晚於移植後 4 週開始，陰性時約每週一次，至少追蹤至移植後 4 個月；高風險或免疫重建差者更久。 
診斷 	 EBV DNAemia (定量 PCR) 預警工具，非 PTLD 診斷 病灶切片、組織學與 EBER-ISH 證實 (診斷金標準) PET-CT / CT / MRI 病灶評估與分期	EBV DNAemia 是預警工具，不是 PTLD 的單獨診斷。PTLD 宜以病灶切片、組織學與 EBER-ISH 證實，PET-CT/CT/MRI 用於病灶評估與分期。 
治療 	高風險 EBV DNAemia 中心自訂門檻 + 病毒動力學 + 免疫狀態評估 ↓ preemptive rituximab ↓ 若可行 降低免疫抑制 已確立 EBV-PTLD ↓ rituximab 375 mg/m² weekly ↓ 考慮合併 RIS 考慮 EBV-specific T cells 抗病毒藥對潛伏 EBV 無效	高風險 EBV DNAemia： 中心自訂門檻 + 病毒動力學 + 免疫狀態決定 preemptive rituximab；若可行合併降低免疫抑制。 已確立 EBV-PTLD： rituximab 375 mg/m ² weekly 為一線核心，並考慮 RIS、EBV-specific T cells；抗病毒藥對潛伏 EBV 無效。 
核心原則 	 早期監測 定期 EBV PCR 監測是關鍵  及早介入 高風險 DNAemia 及早處置  病理證實 PTLD 需病理與 EBER-ISH 證實  個別化治療與免疫調節 依風險與免疫狀態調整策略  降低 EBV-PTLD 相關死亡 多面向整合管理	

註：EBV = Epstein-Barr virus；PTLD = post-transplant lymphoproliferative disorder；allo-HCT = allogeneic hematopoietic stem cell transplantation；GVHD = graft-versus-host disease；RIS = reduction of immunosuppression.

1. 疾病的特殊特徵 (Special characteristics)

EBV 是人類疱疹病毒第 4 型 (HHV-4)，在多數成人中終生潛伏於 B 淋巴球。移植後的問題通常不是單純「新感染」，而是潛伏 EBV 在細胞免疫不足時重新活化與擴增。^{1,2}

造血幹細胞移植後 EBV 疾病以異體移植最具臨床重要性；自體移植後發生 EBV-PTLD 風險很低。風險強度與 T 細胞功能受損程度高度相關。^{1,2}

臨床表現可形成連續光譜：無症狀 EBV DNAemia → 症狀性 EBV 終末器官疾病 → EB 病毒相關移植後淋巴增生性疾病(EBV-PTLD)。EBV-PTLD 多為 B-細胞淋巴增生，可能快速進展並造成多器官衰竭。^{1,2}

EBV DNA 病毒量是重要的早期警示與治療反應指標，但不同檢體 (全血、血漿、血清)、PCR 平台與單位間差異大，因此沒有一個可普遍適用的單一數值門檻能直接診斷 PTLD 或決定所有病人的治療。^{1,2}

EBV-PTLD 在幹細胞移植後常具有源自捐贈者(donor-origin) 特性，因此捐贈者 EBV 血清狀態與移植物中的免疫細胞組成會影響風險。¹

2. 病理生理 (Pathology / Pathophysiology)

核心病理機轉可概括為「潛伏 EBV + T 細胞監控失效 + B 細胞克隆性擴增」。^{1,2}

1. EBV 進入 B 細胞並建立潛伏感染；病毒可表現 EBNA(Epstein-Barr virus nuclear antigen)、LMP(Latent membrane protein)、EBER (Epstein-Barr virus-encoded small RNA) 等潛伏相關產物。
2. 正常免疫宿主依靠 EBV 特異性殺手 T 細胞(EBV-specific cytotoxic T lymphocytes, CTLs) 控制受感染 B 細胞。
3. 移植前後中的 conditioning、GVHD prophylaxis、ATG/alemtuzumab、ex vivo T-cell depletion 及 GVHD 治療會延遲或削弱 EBV-specific T-cell immunity。
4. 失去 T 細胞監控後，EBV 感染 B 細胞可多克隆、寡克隆至單克隆擴增，逐步形成免疫缺陷相關 EB 病毒相關移植後淋巴增生性疾病(EBV-PTLD)。
5. 典型 EBV-PTLD 常呈高度免疫原性的第三型潛伏模式(latency III pattern)；但在嚴重免疫抑制下宿主無法有效清除。

病理診斷重點

- 組織切片需評估淋巴組織架構破壞、細胞族群的單克隆/寡克隆性與 EBV 證據。
- EBER-ISH 是組織中證明 EBV 的首選方法；EBV 蛋白免疫組織化學特異性佳，但敏感度較低。

- 單靠組織 PCR 檢出 EBV DNA 不宜作為 PTLD 的病理確診方法，因敏感度過高但陽性預測值有限。

3. 臨床表現 (Clinical presentation)

最常見表現為發燒與淋巴結腫大；病程可很快進展，因此在高風險 allo-HCT 病人出現不明原因發燒、淋巴結或器官病灶時應高度警覺。^{1,2}

系統 / 表現	可能症狀與徵象	臨床提醒
全身性	持續或反覆發燒、倦怠、體重下降	需排除細菌、真菌、CMV、HHV-6、藥物熱及 GVHD。
淋巴 / 網狀內皮	淋巴結腫大、扁桃腺腫大、肝脾腫大	是 EBV-PTLD 最典型線索。
胃腸道	腹痛、腹瀉、出血、腸壁病灶	可與 GI-GVHD、CMV 腸炎重疊；必要時內視鏡切片。
肝臟	肝炎、膽紅素/轉胺酶上升	需與藥物性肝損傷、GVHD、其他病毒鑑別。
肺部	肺炎樣表現、呼吸困難、浸潤	EBV 肺炎少見，但屬嚴重終末器官疾病 (end-organ disease)。
中樞神經	頭痛、意識改變、局灶神經症狀、腦炎/脊髓炎	CNS-PTLD 或 EBV 腦炎 需 MRI、CSF 與組織/細胞學綜合判斷。
血液 / 免疫	血球低下、LDH 上升；少數可合併 HLH	非特異性但可提示高度疾病活動。

4. 診斷 (Diagnosis)

診斷應同時回答三個問題：是否有 EBV replication？是否已有器官疾病？是否已形成 EBV-PTLD？^{1,2}

4.1 移植前評估

- 捐贈者與受者 EBV serology (通常 VCA IgG/EBNA IgG) 可協助風險分層與判讀 初次感染 (primary)或 復發或重複感染(recurrent infection)。
- 辨識高風險移植策略：T-cell depletion、ATG/alemtuzumab、cord blood、無關/不相合捐贈者、預期需高度 GVHD 免疫抑制等。

4.2 移植後 EBV DNA 監測

- 以 定量聚合酶鏈式反應(quantitative PCR)連續監測 EBV DNAemia。全血、血漿或血清均可使用，但同一病人應盡可能固定檢體種類與平台，以利趨勢比較。
- 有風險因子的病人通常在血液學恢復後開始，且不晚於移植後 4 週；EBV PCR 陰性時約每週一次，至少追蹤至移植後 4 個月。
- 若病毒量快速上升，因 EBV 倍增時間(doubling time)可短至約 56 小時，應縮短採檢間隔。
- 重度 GVHD、T-cell reconstitution 不良、haplo-HCT、T-cell depletion、ATG/alemtuzumab 或早期 EBV reactivation 者，監測宜延長。
- 沒有可普遍套用的單一 EBV DNA cutoff；應結合中心平台、病毒上升速度、病人免疫功能與臨床風險決定先發性治療(preemptive therapy)。

4.3 懷疑 EBV-PTLD 時的診斷流程

1. 完整理學檢查：發燒、扁桃腺、淋巴結、肝脾腫大、皮膚與神經學表現。
2. 實驗室：EBV quantitative PCR、CBC、LDH、肝腎功能；依症狀加做其他感染檢查。
3. 影像：FDG-PET/CT 常用於病灶偵測與分期；CT/MRI 依器官與 CNS 病灶選擇。
4. 胃腸症狀：考慮 endoscopy + biopsy，以區分 PTLD、GVHD、CMV 等。
5. 可取得病灶時應進行 tissue biopsy：組織病理、免疫表型/flow cytometry、EBER-ISH；必要時做 clonality。
6. CNS 症狀：MRI brain/spine、CSF cell count/protein/glucose、EBV PCR、cytology/flow；若可行仍以病灶組織證據最具確診價值。

4.4 Probable 與 Proven EBV disease / PTLD

層級	實務定義
Probable EBV disease(可能 EB 病毒感染症)	明顯淋巴結腫大、肝脾腫大或其他器官表現，找不到更合理的原因，且伴顯著 EBV

	DNAemia；尚未取得組織證實。
Proven EBV disease / EBV-PTLD 「確診之 EB 病毒疾病 / EB 病毒相關移植後淋巴增生性疾病」	有相應器官症狀/徵象，且在受侵犯組織中以 EBER-ISH 等適當方法證實 EBV，並有相符的 lymphoproliferative histopathology。

5. 危險因子 (Risk factors)

最核心的危險因子是 EBV-specific T-cell immunity 的受損程度；其他因素多是透過加重 T 細胞缺陷而增加風險。^{1,2,6}

危險因子	為何增加風險	臨床層級
Ex vivo / in vivo T-cell depletion	直接削弱 EBV-specific CTL 監控	高
ATG 或 alemtuzumab	長時間 T 細胞耗竭/重建延遲	高
無關捐贈者 MUD、mismatched donor	免疫重建較慢，常伴較強 GVHD prophylaxis	中-高
Umbilical cord blood transplant	初始 T 細胞量與成熟度較低，免疫重建延遲	高
Severe acute/chronic GVHD	需要更強、更久的免疫抑制	高
Poor T-cell reconstitution / profound lymphopenia	缺乏 EBV-specific cellular immunity	高
EBV donor/recipient serologic mismatch	反映 EBV 傳入與免疫記憶不匹配；HCT 的 PTLD 多可為捐贈源(donor-origin)	中
Splenectomy	部分研究顯示風險上升	中
早期或快速上升 EBV DNAemia	提示病毒擴增速度超過免疫控制	動態高風險指標

6. 治療與管理 (Management)

管理分為：監測/預防、preemptive therapy，以及已建立 EBV-PTLD 的治療。^{1,2}

6.1 監測與預防

- 對具有 EBV-PTLD 危險因子的 allo-HCT 病人執行 serial EBV quantitative PCR。
- 避免不必要的過度免疫抑制；若 EBV DNAemia 上升，及早重新檢視 GVHD immunosuppression 的必要性。
- 常規 acyclovir、ganciclovir、foscarnet 或 cidofovir 不能有效治療潛伏於 B 細胞的 EBV，因此不建議作為 EBV-PTLD 的預防或治療策略。
- 預防性 rituximab 可降低 EBV DNAemia，但並非常規用於所有 allo-HCT 病人；需權衡 B-cell depletion、低免疫球蛋白血症與感染風險。

6.2 Preemptive therapy：有 EBV DNAemia、尚無明確 PTLD

- 適用於高風險病人出現顯著或快速上升 EBV DNAemia，尚未出現可確立的 EBV disease/PTLD。
- Rituximab 為主要 preemptive therapy。常用 375 mg/m² IV，每週一次；許多病人 1–2 劑即可使 EBV DNA 明顯下降或轉陰，但實際療程依病毒動力學及中心 protocol。
- 若臨床允許，合併 reduction of immunosuppression (RIS)；若有 uncontrolled severe acute/chronic GVHD，RIS 可能不可行。
- 治療目標：EBV PCR 轉陰，或下降到中心定義的安全門檻且不再反彈。
- 評估 rituximab 反應時，第一週 EBV DNAemia 下降 ≥ 1 log 可作為良好反應線索。

6.3 已確立 probable/proven EBV-PTLD

策略	用法 / 角色	優點	注意事項
Rituximab	375 mg/m ² IV weekly；常作為一線核心治療	快速 B-cell depletion；HCT-PTLD 有較多經驗	監測 infusion reaction、HBV reactivation、hypogammaglobulinemia、感染；CD20-negative disease 可能無效。
Reduction of immunosuppression (RIS)	在 GVHD 允許時減少免疫抑制，通常與 rituximab 合併	恢復宿主/捐贈者 EBV-specific T-cell control	單獨效果有限；可能誘發或惡化 GVHD。
EBV-specific CTLs / VSTs	捐贈者或 third-party EBV-specific T	直接恢復 EBV-specific cellular	可近性有限；需專門中心。

策略	用法 / 角色	優點	注意事項
	cells ; rituximab failure 或高風險時尤其重要	immunity	
DLI (donor lymphocyte infusion)	可作為 rituximab refractory 的救援策略之一	提供廣泛 T-cell immunity	GVHD 風險較高，通常不如 virus-specific T cells 精準。
Chemotherapy ± rituximab	單株抗體失敗、bulky/advanced lymphoma 或病理型態需要時	依 lymphoma subtype 可達腫瘤控制	移植後病人耐受性差，感染與骨髓抑制風險高。
CNS-directed therapy	依情況 systemic/intrathecal rituximab、EBV-CTL、radiotherapy、HD-MTX-based regimen	處理特殊 sanctuary site (如腦)	沒有單一標準；需神經腫瘤/移植多專科決策。

6.4 不建議作為 EBV-PTLD 特異性治療

- Acyclovir / valacyclovir
- Ganciclovir / valganciclovir
- Foscarnet / cidofovir
- IVIG 單獨治療
- Interferon 作為常規治療

原因：EBV-PTLD 的主要病理是「潛伏 EBV 驅動的 B 細胞增生」，潛伏期感染細胞不依賴病毒 thymidine kinase 進行複製，因此傳統抗疱疹病毒藥物無法有效清除這類細胞。^{1,2}

6.5 建議的臨床處置流程

1. 移植前：EBV serology + 風險分層。
2. 高風險 allo-HCT：移植後 serial quantitative EBV PCR。

3. EBV PCR 陰性：每週監測；至少至 day +120 左右，高風險者延長。
4. EBV DNA 上升：確認同平台趨勢、縮短採檢間隔、評估免疫重建與 GVHD therapy、進行症狀/理學檢查。
5. 無症狀但高風險且病毒量顯著/快速上升：依中心 threshold 啟動 preemptive rituximab ± RIS。
6. 有發燒、淋巴結、器官病灶：PET-CT/CT/MRI + 儘速 tissue biopsy + EBER-ISH。
7. Probable/proven EBV-PTLD：rituximab + RIS (若可行)；依病情考慮 EBV-CTL/VST、DLI 或 lymphoma-directed chemotherapy。
8. 追蹤：臨床症狀、EBV DNA kinetics、影像與器官功能；評估 B-cell depletion 相關感染與免疫球蛋白狀態。

臨床重點 Pearls

- 「EBV PCR positive」≠「EBV-PTLD」。PCR 是風險與動態監測工具；PTLD 的確診核心仍是病灶組織。
- 沒有跨所有實驗室通用的 EBV DNA treatment threshold；同一中心應固定 specimen、assay、unit 與演算法。
- 病毒量的「上升速度」和「病人的 T-cell immune status」往往比單次數值更有臨床價值。
- Rituximab 對 preemptive setting 很有效，但會造成 B-cell depletion；應同步管理 HBV、免疫球蛋白及感染風險。

作者：方麗華藥師

7. 參考文獻 (AMA format)

1. Styczynski J, Giebel S. Posttransplant lymphoproliferative syndromes. In: Sureda A, Corbacioglu S, Greco R, et al, eds. The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies. 8th ed. Springer; 2024. Chap 45. doi:10.1007/978-3-031-44080-9_45
2. Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, et al. Management of Epstein-Barr virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. Haematologica. 2016;101(7):803-811. doi:10.3324/haematol.2016.144428
4. Dierickx D, Habermann TM. Post-transplantation lymphoproliferative disorders in adults. N Engl J Med. 2018;378(6):549-562. doi:10.1056/NEJMra1702693

5. Styczynski J, Gil L, Tridello G, et al. Response to rituximab-based therapy and risk factor analysis in Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative disorders after hematopoietic stem cell transplantation in children and adults: a study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Clin Infect Dis*. 2013;57(6):794-802. doi:10.1093/cid/cit391
6. Uhlin M, Wikell H, Sundin M, et al. Risk factors for Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2014;99(2):346-352. doi:10.3324/haematol.2013.087338
7. Prockop S, Doubrovina E, Suser S, et al. Off-the-shelf EBV-specific T cell immunotherapy for rituximab-refractory EBV-associated lymphoma following transplantation. *J Clin Invest*. 2020;130(2):733-747. doi:10.1172/JCI121127