

## · 罕见病研究 · 短篇

## 儿童EB病毒相关性噬血细胞综合征死亡1例分析并文献复习\*

沈丽贤 李 学\* 陈乐欢 王晓玲 焦亚龙 张亚芹

河北中医肝病医院内二科 (河北 石家庄 050800)

【摘要】EB病毒相关性噬血细胞综合征(EBV-AHS)是临床上罕见的一种综合征,该疾病以持续发热、肝脾大、全血细胞减少、脏器功能衰竭为主要特点,预后凶险,病死率高。本文就1例EBV-AHS死亡患儿的临床资料进行回顾性分析总结,并进行文献复习。

【关键词】EB病毒相关性噬血细胞综合征; 诊断; 治疗; 文献复习

【中图分类号】R55

【文献标识码】D

【基金项目】河北省中医药管理局科学技术研究计划课题(2019492)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2021.06.001

## Epstein-Barr Virus Associated Hemophagocytic Syndrome: A Dead Case Report and Literature Review\*

SHEN Li-xian, LI Xue\*, CHEN Le-huan, WANG Xiao-ling, JIAO Ya-long, ZHANG Ya-qin.

The Second Department Of Internal Medicine, Hebei Hepatopathy Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050800, Hebei Province, China

**Abstract:** Epstein-Barr virus associated hemophagocytic syndrome (EBV-AHS) is a rare clinical syndrome. The disease is characterized by persistent fever, hepatosplenomegaly, pancytopenia and organ failure. The prognosis is dangerous and the mortality is high. The clinical data of a child die from EBV-AHS were retrospectively analyzed and summarized, and the literature was reviewed.

**Keywords:** Epstein-Barr Virus Associated Hemophagocytic Syndrome; Diagnosis; Treatment; Literature Review

## 1 病例介绍

患者女, 12岁, 主因间断腹胀、鼻衄、发热2年, 加重1个月于2020年2月1日入院。2年前无明显诱因出现腹胀, 反复发热, 体温最高39.8℃, 于河北省儿童医院行骨髓穿刺术示“三系增生骨髓象”; 肝脏穿刺活检病理结果显示“肝脏纤维增生性病变”, 同时中日友好医院病理回报肝穿刺病理切片“EB病毒性肝炎, 伴轻度肝脂变”。EB病毒四联检: “EB病毒IgG/VCA阳性; EB病毒IgG/NA1阳性”。基因分析报告: “未发现与疾病表型相关的明确致病性突变”, 初步诊断为EB病毒性肝炎、肝功能异常、肝纤维化。予“还原型谷胱甘肽、复方甘草酸苷”等保肝降酶治疗后出院, 此后肝功能转氨酶反复异常, 多次复查EB病毒定量结果均为阳性, 反复发热。入院前1个月患者无明显诱因出现腹胀、鼻衄症状, 伴尿黄再次就诊于我院。自发病以来纳差, 睡眠差, 小便短赤, 大便调, 无呕血、便血, 无皮肤瘙痒, 无关节疼痛及意识障碍等。否认其他慢性疾病病史, 否认手术、外伤及输血史, 否认食物、药物过敏史。

入院查体: T 37.6℃, P 110次/min, R 18次/min, BP 98/58mmHg。神清语利, 精神欠佳。身材矮小, 营养状态差, 发育迟缓, 结膜稍苍白, 巩膜中度黄染, 全身皮肤粘膜中度黄染, 无瘀点、瘀斑及出血点, 无肝掌、蜘蛛

痣, 周身浅表未触及肿大淋巴结。心肺检查无明显异常。腹部高度膨隆, 腹壁静脉曲张, 肝肋下12cm, 剑突下14cm, 质如触额, 脾肋下20cm, 质韧, 肝脾区无叩击痛, 移动性浊音阳性, 肠鸣音正常。“巴氏征”、“布氏征”阴性, 扑翼样震颤及踝阵挛未引出。

实验室检查: 血常规: WBC  $2.66 \times 10^9/L$ , RBC  $3.09 \times 10^{12}/L$ , HGB 68g/L, PLT  $37 \times 10^9/L$ , NEUT% 37.90%; 血糖 5.11mmol/L; PCT 1.14ng/mL, CRP 10.10mg/L; 肝功能: ALT 85.90U/L, AST 218.30U/L, TBIL 99.80μmol/L, DBIL 68.30μmol/L, IBIL 31.50μmol/L, ALB 14.10g/L, GLB 41.40g/L, A/G 0.34, ALP 256.40U/L, GGT 238.60U/L, PALB 52.00mg/L, TBA 113.40μmol/L; 血脂八项: CHO 2.63mmol/L, TG 6.06mmol/L, HDLC 0.10mmol/L, LDLC 1.50mmol/L, VLDL 1.21mmol/L; 免疫五项: IgG 23.40g/L, IgA 5.89, IgM 0.39g/L, C3 0.54g/L, C4 0.26g/L; 肝纤四项: LN 75.98ng/mL, HA 998.54ng/mL, PIIINP 18.55ng/mL, C-IV 652.41ng/mL; 肿瘤四项: AFP 1.47ng/mL, CA19-9 120.65U/mL, CEA 2.25ng/mL, FERR 485.59ng/mL; 甲肝抗体(-); 戊肝IgG(-)戊肝IgM(-); 巨细胞病毒抗体IgG(+), 巨细胞病毒抗体IgM(-); 乙肝五项: HBsAg(-), HBsAb(+), HBeAg(-) HBeAb(-), HBcAb(-); 丙肝抗体(-); HIV(-); TP(-); 血凝

【第一作者】沈丽贤, 女, 副主任医师, 主要研究方向: 肝脏疾病诊治及上消化道出血内镜下治疗。E-mail: frank.641@163.com

【通讯作者】李 学, 男, 主任医师, 主要研究方向: 肝胆内科、消化内科疾病中西医结合诊治。E-mail: 13091006959a@sina.com

四项PT 16.1s, PTA 66.3%; 肾功能: BUN 4.22mmol/L, CRE 61.5μmol/L, UA 394μmol/L; 电解质: K 2.75mmol/L, Na 124.91mmol/L, Cl 86.27mmol/L, Ca 2.04mmol/L, CO<sub>2</sub> 27.58mmol/L; 血清铁蛋白≥500mg/L, 腹部彩超示: (1)肝硬化? 脂肪肝? 门静脉增宽; (2)胆囊水肿; (3)脾大, 脾静脉增宽; (4)腹水(+). 肝脏超声影像和瞬时弹性成像检测报告单: 肝脏硬度(KPA)17.3, 脂肪衰减(db/m)183. 胸部CT: (1)右肺上叶炎症; (2)肝脏明显增大, 密度减低. 肝脏穿刺病理诊断(河北省儿童医院2018年5月14日): 肝脏纤维增生性病变, 考虑与病毒感染相关. 肝脏穿刺病理诊断(北京中日友好医院2018年5月22日): EB病毒性肝炎, 伴轻度肝脂变. 肝脏穿刺病理诊断(解放军第302医院2018年8月27日): 重叠非嗜肝病毒性肝炎(不排除EB病毒感染等). 初步诊断: 中医诊断为臌胀、肝郁脾虚型; 西医诊断为EB病毒相关性噬血细胞综合征, 慢性活动性肝炎, 腹水, 胸腔积液.

入院后予以感染病和肝病护理常规, 中医治则以疏肝健脾, 行气活血为主, 西医给予异甘草酸镁注射液静点改善肝功能; 人血白蛋白静点纠正低蛋白血症; 浓氯化钠注射液静点纠正低钠低氯血症, 熊去氧胆酸250mg口服, 每日一次, 呋塞米注射液、螺内酯片利尿, 咖啡酸片提升白细胞、血小板. 2月6日复查血常规: WBC  $2.54 \times 10^9/L$ , RBC  $2.48 \times 10^{12}/L$ , HGB 57g/L, PLT  $48 \times 10^9/L$ , NEUT% 39.30%; 电解质: K 4.28mmol/L, Na 127.31mmol/L, Cl 92.20mmol/L, Ca 2.35mmol/L, CO<sub>2</sub> 23.35mmol/L; 抗体四项: 抗核抗体(ANA)<1:80; 抗线粒体抗体(AMA)阴性; 抗平滑肌抗体(ASMA)阴性; 抗肾小球基底膜抗体(GBM)阴性; 铜蓝蛋白17.5mg/dL; 血清铜746.3μg/L; 肾功能: BUN 2.46mmol/L, CRE 132.40μmol/L, UA 272.00μmol/L. 较前明显好转, 继续给予保肝、改善肝功能等对症治疗. 2月9日复查肝功能: ALT 65.30U/L, AST 172.00U/L, TBIL 146.70μmol/L, DBIL 103.30μmol/L, IBIL 43.4μmol/L, ALB 23.3g/L, GLB 34.00g/L, A/G 0.69, ALP 174.60U/L, GGT 184.10U/L, PALB 63.00mg/L, TBA 137.70μmol/L. 复查结果较前明显好转, 继续给予保肝、改善肝功能等对症治疗. 患者家属要求出院, 未进一步治疗. 出院后随访患者1个月后病情恶化, 死于多脏器功能衰竭.

## 2 讨论

EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)属于疱疹病毒γ亚科, 是一种DNA病毒, 广泛分布, 人群一般普遍易感, 具有在体内、外专一地感染人类及某些灵长类B细胞的生物学特性<sup>[1-2]</sup>. 我国约90%的成人个体为病毒携带者, 多为婴幼儿及儿童时期感染. EB病毒的潜伏感染普遍存在, 可长期潜伏体内, 若免疫力正常, 一般不会出现临床症状. 人是EBV感染的宿主, 主要通过唾液传播, 也可经输血传染, 所以对婴幼儿来说, 养成手卫生和饮食卫生良好习惯是至

关重要的, 血液传播途径如不洁注射等也是应该极力避免的<sup>[3-4]</sup>.

国外报道, 成人约90%以上血清EBV抗体阳性, 我国3~5岁儿童的EBV抗体阳性率亦达90%以上. 在急性EBV感染后, 35%~50%的患者表现为传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM), 属急性或亚急性发病的淋巴增殖性疾病, 病程多呈自限性, 预后良好. 但在极少数情况下, EBV感染的症状会反复出现或持续数月以上, 发生EB病毒相关性噬血细胞综合征(EBV-associated hemophagocytic syndrome, EBV-AHS), 是一种危及生命的高炎症反应综合征, CTL细胞和NK细胞感染EBV后, 功能发生改变, 变成大颗粒淋巴细胞(LGLs), 异常增生并分泌大量细胞因子诱导巨噬细胞活化, 广泛损伤组织, 严重威胁患者正常生理功能, 5年生存率仅22%, 该病临床可呈暴发性经过, 预后凶险, 死亡率高<sup>[5-7]</sup>. 回顾分析本例患儿家庭条件和卫生条件差, 本病初期也没有得到及时有效的抗病毒治疗, 以致于迁延日久, 变成慢性而后加重直至死亡.

EBV-AHS以持续性发热, 肝脾大, 全血细胞减少, 脏器功能损害甚至衰竭为其临床特点. EB病毒是儿童噬血细胞综合征常见病因, 具体发病机制尚未完全得到阐述<sup>[8-10]</sup>. 目前认为可能与SH2D1A基因突变和EB病毒潜在膜蛋白1有关, 具体发病机制有以下几个方面: (1)NK细胞活性减低或缺失. NK细胞是机体重要的免疫细胞, 不仅与抗肿瘤、抗病毒感染和免疫调节有关, 而且参与超敏反应和自身免疫性疾病的发生, 能够识别并杀伤靶细胞. EBV-AHS患儿体内EB病毒载量高, NK细胞活性低甚至缺乏; 而IM患儿体内EB病毒载量低, NK细胞活性较高, 因此推测, 在EB病毒感染早期NK细胞可起到保护作用, 有效阻止IM进展到EBV-AHS. (2)EB病毒感染载量的动态变化. 在IM发展阶段, EBV载量相对较低, 其主要感染B淋巴细胞; 而随着EBV载量的增加, 发展至EBV-AHS阶段时, EBV可直接感染T/NK淋巴细胞, 导致患者免疫功能缺陷, EBV清除障碍, 体内EBV载量进一步升高, 形成恶性循环, EBV持续性感染<sup>[11-12]</sup>. (3)炎症因子风暴. 在EBV-AHS的发生、发展过程中, 有多种细胞炎性因子的参与, 包括IL-12、IL-18、TNF-α等, 其中IL-12刺激NK细胞和细胞毒性T细胞, 使两者增殖并分泌TNF-α; IL-18与IL-12均可促进T细胞活化及干扰素生成分泌. 同时异常增殖活化的淋巴细胞和巨噬细胞释放大量细胞因子, 形成细胞因子风暴, 导致多系统炎症反应损伤机体组织, 促进ASH的发生与发展<sup>[13-14]</sup>. (4)遗传因素. 研究表明, 亚裔人群EBV-AHS和慢性活动性EBV感染(CAEBV)的发生率高于西方人群, 这种差异的产生可能与穿孔素(perforin)基因突变有关. 穿孔素由T细胞、NK细胞分泌, 基因突变后可导致细胞毒介导的杀伤作用及免疫系统清除能力减弱, 高达60%家族性嗜血细胞综合征(familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, FHLH)与穿孔素突变相关<sup>[15]</sup>. 另有研究表明, SH2D1A基

因突变导致表面信号淋巴细胞激活分子相关蛋白(SLAM associated protein, SAP)的功能缺陷,使患者感染EBV后不能产生有效的免疫应答,也可导致IM或EBV-AHS的发生<sup>[16-17]</sup>。

对于EB病毒感染者,最初主要给予阿昔洛韦、更昔洛韦、膦甲酸钠、干扰素等抗病毒药物,其次为糖皮质激素类免疫抑制剂。总体来说,阿昔洛韦、更昔洛韦、膦甲酸钠、干扰素这些药物的抗病毒疗效差,目前尚缺乏有效的抗病毒方法,激素虽能短暂控制症状,但停药后仍反复。大多数HLH患者在确诊时有严重全身症状,早期给予静注免疫球蛋白或皮质类固醇可在短期内控制症状<sup>[18-20]</sup>。HLH的有效初始治疗包括促细胞凋亡化疗、靶向活化T细胞和巨噬细胞的免疫抑制剂。目前国内普遍采取HLH-2004方案进行治疗,但疗效报道不一,尚未形成统一认识。安琪等<sup>[21]</sup>采用HLH-2004方案治疗HLH患者40例,主要采用环孢素A、依托泊苷和地塞米松等免疫化学疗法,结果总体生存率仅67.5%,病死率高达32.5%。郑宝英等<sup>[22]</sup>采用HLH-2004方案治疗18例EBV-AHS患者,结果仅存活10例,1例途中放弃治疗,死亡7例,且治疗过程中出现肝功能损伤、酶学改变和低蛋白血症,总体疗效欠佳。Liu等<sup>[23]</sup>应用纳武单抗(nivolumab)治疗7例复发难治性,经过平均16个月的随访,5例患者获得完全临床缓解,且血浆和细胞EBV-DNA完全清除。提示纳武单抗有可能为单药治疗复发难治性EBV-AHS提供可能,但因为纳入病例数较少,其价值有待进一步通过大样本研究予以证实。阿巴西普(abatacept)是一种免疫应答调节剂,具有靶向T细胞治疗作用,临床上多应用于类风湿性关节炎,近年国外有将其应用于EBV-AHS患者治疗的个案报道<sup>[24-25]</sup>,治疗转归也大相径庭,2例患者中,1例治愈、1例死亡,可能与具体病情及个体差异有关,但也体现了学界在EBV-AHS治疗上的探索与尝试。

总之,EBV-AHS的治疗目前多采取综合治疗,以化疗为基础,联合单克隆抗体治疗及异基因造血干细胞移植,以及近年兴起的免疫治疗方法等,辅以对症支持治疗。

## 参考文献

- [1] 郭霞,李强,周晨,等. 儿童EB病毒感染相关性噬血细胞综合征临床特点分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2013, 21 (2): 460-464.
- [2] 谢正德. 儿童EB病毒传染性单核细胞增多症临床特征及诊断标准[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22 (22): 1759-1760.
- [3] 韩静,肖丽,张会,等. EB病毒性肝炎40例临床分析[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22 (5): 23-25.
- [4] 徐玉敏. 成人EB病毒相关性急性肝炎25例临床分析[C]. 中华医学会

第十六次全国病毒性肝炎及肝病学术会议论文汇编. 2013.

- [5] 王晓凤,杜国强,刘振宁,等. EB病毒感染相关成人嗜血细胞综合征1例并文献复习[J]. 山东大学学报(医学版), 2019, 57 (12): 121-124.
- [6] 焦君, 慈瑞. 成人EB病毒相关嗜血细胞综合征1例报道并文献复习[J]. 重庆医学, 2020, 49 (1): 116-119, 124.
- [7] 马丽霞, 邹怀宾, 周莉, 等. 治疗EB病毒相关噬血细胞综合征致药物性肝损伤1例[J]. 肝脏, 2019, 24 (8): 968-970.
- [8] 都泓莲, 盛云建, 李烨, 等. EB病毒性肝炎29例临床分析[J]. 泸州医学院学报, 2016, 39 (2): 148-150.
- [9] Cetinkaya P G, Ayvaz D, Gumruk F, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in patients with primary immunodeficiency[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2020, 21.
- [10] 刘雪凯, 王迎时, 辛勤, 等. EB病毒感染患儿免疫细胞功能变化及其临床意义[J]. 中国医药导报, 2019, 16 (8): 72-75, 95.
- [11] 王洪莎, 魏祺, 雷嫚嫚, 等. 急性乙型肝炎合并EB病毒感染1例报告[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33 (4): 725-727.
- [12] 朴正花. 更昔洛韦治疗EB病毒感染儿童传染性单核细胞增多症的疗效观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6 (80): 31.
- [13] 张婷. 噬血细胞综合征治疗进展[J]. 医学信息, 2019, 32 (22): 46-48.
- [14] 王江娅, 孙萌, 郑有宁. EB病毒相关性噬血细胞综合征一例报道并文献复习[J]. 中国全科医学, 2020, 23 (11): 1445-1448.
- [15] 郭霞, 李强, 周晨燕, 等. 儿童EB病毒感染相关性噬血细胞综合征临床特点分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2013, 21 (2): 460-464.
- [16] Tripathi J K, Sharma A, Gupta K, et al. Function of SLAM-associated protein (SAP) in acute pneumoseptic bacterial infection[J]. J Mol Biol, 2019, 431 (21): 4345-4353.
- [17] Dragovich M A, Mor A. The SLAM family receptors: Potential therapeutic targets for inflammatory and autoimmune diseases[J]. Autoimmun Rev, 2018, 17 (7): 674-682.
- [18] Locatelli F, Jordan M B, Allen C, et al. Emapalumab in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. N Engl J Med, 2020, 382 (19): 1811-1822.
- [19] 吴永军. 探讨儿童EB病毒相关噬血细胞综合征的临床特点及治疗方法[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2018, 2 (9): 73.
- [20] 胡冰, 刘春玲. EB病毒性肝炎56例临床分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2005, 8 (6): 363-364.
- [21] 安琪, 玄承敏, 金明卫, 等. HLH-2004方案治疗儿童噬血细胞综合征40例临床分析[J]. 临床儿科杂志, 37 (5): 336-340.
- [22] 郑宝英, 袁艺, 曹玲. 儿童EB病毒相关性噬血细胞综合征18例临床特点及预后分析[J]. 中国医刊, 2014, 49 (11): 42-45.
- [23] Liu P, Pan X, Chen C, et al. Nivolumab treatment of relapsed/refractory epstein-barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults[J]. Blood, 2020, 135 (11): 826-833.
- [24] Kawabe A, Nakano K, Miyata H, et al. Fatal chronic active epstein-barr virus infection in a rheumatoid arthritis patient treated with abatacept[J]. Intern Med, 2019, 58 (4): 585-591.
- [25] Dalal R S, LeGovan M P, Stachurski D R, et al. Pstein-barr virus associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in a rheumatic patient receiving abatacept therapy[J]. R I Med J, 2014, 97 (8): 28-31.

(收稿日期: 2020-08-06)