

## · 胸部疾病 ·

# 支气管肺泡灌洗液联合血清学诊断免疫正常婴儿巨细胞病毒肺炎分析

1. 深圳市第六人民医院儿科 (广东 深圳 518052)

2. 深圳市第六人民医院病案统计室 (广东 深圳 518052)

王 姝<sup>1,2</sup> 冯 斌<sup>1</sup>

**【摘要】** **目的** 免疫正常婴儿巨细胞病毒 (CMV) 肺炎的临床特点。 **方法** 对免疫功能正常, 经支气管肺泡灌洗液CMV-DNA和血清CMV-IgM检测, 并排除合并其他病原感染, 确诊为CMV肺炎的患儿进行分析。 **结果** 13例患儿纳入, 男: 女=8: 5; 年龄1-3个月10例; 入院时病程>2周7例。咳嗽100%; 气促76.9%; 喘息61.5%; 发绀23%; 发热30.8%; 肺部湿性啰音92.3%; 部分伴肝功能和听力异常。血常规淋巴细胞升高, 84.6% CRP正常。胸部CT提示4例实质改变, 6例间质改变, 3例实质合并间质改变。12例予不同疗程更昔洛韦治疗, 1例仅给予丙种球蛋白治疗。所有病人临床改善, 影像学病灶吸收好转。治疗期间1例出现可逆性外周血粒细胞降低。 **结论** 免疫正常婴儿CMV肺炎临床表现为病程较长的咳嗽, 喘息、气促症状较常见, 可伴肺外症状。影像学可为间质或实质改变; 更昔洛韦治疗安全有效。

**【关键词】** 巨细胞病毒; 肺炎; 免疫正常; 支气管肺泡灌洗液; 婴儿

**【中图分类号】** R563.1

**【文献标识码】** A

**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-3257.2016.02.006

## Clinical Characteristics of Cytomegalovirus Pneumonia in Immunocompetent Infants Diagnosed by Bronchoalveolar Lavage Fluid Plus Serology

WANG Shu, FENG Bin. Department of Pediatrics, ShenZhen Sixth People's Hospital, Shenzhen, 518052, Guangdong Province, China

**【Abstract】** **Objective** To investigate the clinical characteristics of cytomegalovirus (CMV) pneumonia in immunocompetent infants. **Methods** Analyze the clinical datas of 10 infants with CMV pneumonia was diagnosed by CMV-DNA quantitative detection in bronchoalveolar lavage fluid plus CMV-IgM detection by ELISA, and cases co-infection with other pathogens were excluded. **Results** Thirteen cases were recruited, 8 cases were male, 10 cases aged ranged from 1 to 3 months, 7 cases have a course more than two weeks on admission. All had cough; 76.9% cases had tachypnea; 61.5% cases had wheezing; 23% cases had cyanosis and 30.8% cases had fever 92.3% cases had rales. Some cases had liver function and audition damage. The lymphocytes were increased, CRP were normal in 84.6% cases. There was no child with jaundice, hepatosplenomegaly, rash or malnutrition. The chest Computed Tomography showing consolidation in 4 cases and interstitial lesions in 6 cases and mixed in 3 cases. Except one treated with immunoglobulin, 12 cases treated with Ganciclovir in different course, all alleviated the symptom and lesions in X-ray. Only one case had reversible neutropenia during treat. **Conclusion** CMV pneumonia in immunocompetent infants had long course of cough, probably accompany with wheezing and tachypnea and might had damage in other systems. The X-ray showing could be consolidation or interstitial lesions. The Ganciclovir is safe and effective for CMV pneumonia.

**【Key words】** Cytomegalovirus; Pneumonia; Immunocompetent; Bronchoalveolar Lavage Fluid; Infants

巨细胞病毒 (Cytomegalovirus, CMV) 感染可导致多系统损害<sup>[1,2]</sup>, 是免疫缺陷个体的重要病原<sup>[3]</sup>。在免疫正常个体, 巨细胞病毒肺炎也可发生<sup>[4]</sup>。但在我国, CMV潜伏感染相当普遍, 确诊CMV肺炎是个难题。一般认为, CMV-IgM阳性提示现症感染, 而支气管肺

泡灌洗液 (Bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 的病原检测可代表下呼吸道病原。因此本研究联合BALF CMV-DNA定量PCR和血清CMV-IgM抗体ELISA检测, 并除外常见肺炎病原的合并感染, 旨在探讨免疫正常婴儿CMV肺炎的临床特点与治疗。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 2013年1月~2014年12月住院诊断CMV肺炎的患儿。参考文献<sup>[1]</sup>，纳入标准：(1)因咳嗽、喘息等呼吸道症状入院；(2)肺部X线或CT提示肺炎；(3)经气管镜检查，BALF CMV-DNA定量检测拷贝数 $\geq 5.0 \times 10^2$ /ml。排除标准：(1)体液免疫、淋巴细胞计数及HIV检查其中阳性者，或存在基础疾病如免疫缺陷病、重度营养不良、潜在的肿瘤患者；(2)未检测血清CMV-IgM或检测结果阴性；(3)合并其他病原感染，包括咽拭子呼吸道合胞病毒、腺病毒、流感病毒(A、B)、副流感病毒(I、II、III)抗原免疫荧光、BALF细菌培养、咽拭子支原体DNA、EB病毒DNA其中之一检测阳性。

**1.2 方法** 采用ELISA法检测血清CMV-IgM；荧光定量PCR检测BALF CMV-DNA。以上检查由医院检验科完成。

截取以下资料分析：①一般情况 ②入院时点的发病病程、症状、体征、白细胞、C反应蛋白、肝功能、脑干听力诱发电位、BALF CMV-DNA定量检测、胸部X线或胸部CT结果等指标 ③治疗药物及疗程，疗效 ④出院后门诊随访2个月，评估预后情况。

## 2 结果

**2.1 一般情况** 共47例BALF CMV-DNA检测阳性的肺炎患儿，排除合并基础疾病4例，排除CMV-IgM未检测或结果阴性 24例，排除合并感染6例，最后13例纳入研究。男8例，女5例。年龄1~3个月10例，4~6月2例，6~12月1例。

**2.2 临床特点** 所有病例均在普通病房住院。入院时病程： $< 1$ 周2例，1~2周4例， $> 2$ 周7例。咳嗽13例，占100%(13/13)；气促10例，占76.9%(10/13)；发热4例，占30.8%(4/13)，热峰最高39.0度，热程在一周内；喘息8例，占61.5%(8/13)；发绀3例，占23%(3/13)；肺部湿性啰音12例，占92.3%(12/13)；肝脾肿大4例；ALT增高4例，其中超过正常值2倍1例。直接胆红素超过正常值2倍2例。脑干听力诱发电位检测8例，4例异常。视觉诱发电位检测3例，2例轻度异常。血常规：WBC $(6.6-21.3) \times 10^9$ /L，中位数 $14.6 \times 10^9$ /L；均以淋巴细胞比例占优势。CRP 11例正常范围，2例 $> 10$ mg/L。

BALF CMV-DNA  $1.92 \times 10^3$ /L- $1.68 \times 10^8$ /L，中

位数 $5.87 \times 10^6$ /L；12例检测外周血CMV-DNA 11例阳性；8例检测尿CMV-DNA均阳性；4例检测母亲母乳CMV-DNA均阳性。支气管镜检查均可见气管内膜炎症。其中3例喉软化；3例气管支气管软化(轻度)。

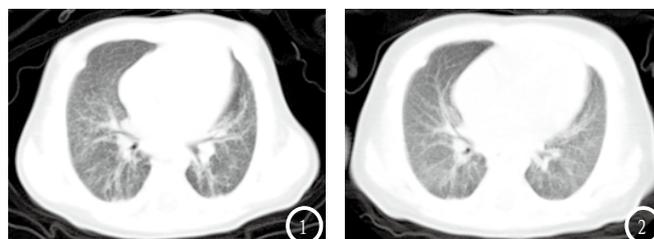
13例均查胸部CT，4例实质改变，6例间质改变，3例实质合并间质改变。其中1例存在肺不张，见图1-2。

**2.3 治疗和转归** 更昔洛韦(Ganciclovir, GCV)诱导治疗：5mg/Kg/次，每12小时静滴1次，连用2周；维持治疗：5mg/Kg/次，每天1次，5~7天为一疗程；伴肝功能损害者予护肝治疗；每周复查血常规、肝肾功能。12例完成总疗程2~4周不等疗程；治疗后临床痊愈7例，好转5例。治疗后11~40天复查胸片或CT，病灶吸收6例，好转6例。1例因患儿家长顾虑，未使用更昔洛韦，仅予丙种球蛋白抗病毒、调节免疫治疗，病情渐好转，出院前复查CT肺部病灶好转，出院2周后门诊随访，症状体征完全消失，出院6周后复查CT，胸部病灶完全吸收。

1例使用更昔洛韦第1个疗程后期，中性粒细胞降低至 $0.9 \times 10^9$ /L，继续用药，3天后复查正常，其余未发现粒细胞降低。所有病例均未发现肝肾功能损害病例。

## 3 结论

CMV感染在我国极为普遍，CMV抗体阳性率在一般人群为86%~96%，在婴幼儿期为60%~80%<sup>[1]</sup>。在免疫抑制个体，CMV是常见致病原，可引起全身多脏器损害，肺部常被侵及，死亡率高，因而备受重视<sup>[3]</sup>。作为一种弱致病因子，CMV在免疫正常个体多表现为无症状性感染。然而，免疫正常个体的CMV肺炎在国内可见报道<sup>[5,6]</sup>。然而，既往报道的CMV肺炎一般通过检查血清CMV-IgM或咽拭子CMV-DNA诊断，并且存在未排除合并其它感染的情况，这可能导致一部分CMV的潜伏感染被过度诊断为CMV肺炎<sup>[6-8]</sup>。最近我国浙江温



患儿女，1月，因“咳嗽伴吐沫半月余”入院。图1 入院CT两肺纹理增多，散在多发网格、斑点及条索状影，提示间质改变。更昔洛韦治疗后，患儿症状明显改善。图2 治疗后3周复查CT，肺部病变减轻。

州地区报道,通过PCR方法检测,在住院患儿诱导痰中,社区获得性肺炎组CMV阳性率高达91.6%<sup>[9]</sup>,CMV作为肺炎病原显然不可能有这么高的比例。BALF检查CMV-DNA可提示肺部的病原,CMV-IgM阳性提示感染为活动性。因此本研究联合二者,并除外其它常见病原感染,提高了CMV肺炎诊断的准确性,与国外报道的方法一致<sup>[10]</sup>。

本研究发现免疫功能正常患儿CMV肺炎多见于<6个月婴儿,尤其以3个月以内婴儿多见,临床表现为咳嗽,一般病程较长,多数伴有喘息、气促症状,肺部可闻及湿性啰音。发热相对少见。血象升高以淋巴为主,CRP不高,提示病毒性感染。部分病人可有肺外症状,如肝脏肿大、肝功损害、胆汁淤积、听力损害等。气管镜检查除气管内膜炎症以外,无特殊发现。胸部影像学表现为间质改变、实质改变或混合性改变。与刘丽等<sup>[11]</sup>联合血清CMV-IgM和咽分泌物CMV-DNA检测,报道49例CMV肺炎临床表现相近。CMV肺炎临床突出表现为病程较长的咳嗽,伴发喘息比例较高,影像表现为间质或实质改变,甚至有报道胸部X线可表现正常<sup>[10]</sup>。最近Doan T T等<sup>[12]</sup>报道了43例免疫正常婴儿的CMV肺炎,入选病例排除了合并常见的呼吸道病毒病原感染,平均年龄2月,43例(100%)均有咳嗽、喘息症状,此外还有贫血(67.4%),白细胞增多(90.7%),肝脾肿大(60.5%),肝酶增高(74.4%)等,胸部X线平片提示间质改变65.1%,实质改变11.6%,间质合并实质改变46.5%。

CMV肺炎首选更昔洛韦治疗,多数研究均表明疗效肯定<sup>[11,12]</sup>。本研究表明,更昔洛韦安全,对血细胞及肝肾功影响小。经抗病毒治疗,临床症状及影像学均有改善。尽管部分病人更昔洛韦疗程未达到标准的3-4周,但随访表明也获得了远期疗效,因此疗程可根据病情调整。Doan T T<sup>[12]</sup>报道的43例CMV肺炎,经更昔洛韦治疗平均疗程12天,97.7%患儿治愈出院,提示更昔洛韦治疗CMV肺炎,可能不需要CMV肺炎那样的长疗程。值得注意的是,本组1例未使用更昔洛韦,仅给予丙种球蛋白治疗也获得临床痊愈,提示部分病例通过药物或自身的免疫功能调节,使CMV肺炎痊愈。有研究表明,丙种球蛋白治疗新生儿巨细胞病

毒感染性肺炎疗效与更昔洛韦相近<sup>[13]</sup>。因此,免疫正常婴儿CMV肺炎最适宜的治疗仍有待进一步探讨。

## 参考文献

- [1] 方峰,董永绥.巨细胞病毒和巨细胞病毒感染的诊断[J].中华儿科杂志,1999,7:397-399.
- [2] 王宏.婴儿巨细胞病毒感染146例临床分析[J].中国临床研究,2012,4:354-355.
- [3] Tamm M, Traenkle P, Grilli B, et al: Pulmonary cytomegalovirus infection in Immunocompromised Patients[J]. Chest 2001, 119:834-838.
- [4] Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, et al: Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review[J]. Virol J, 2008, 5:47.
- [5] Cunha BA, Pherez F, Walls N: Severe cytomegalovirus (CMV) community acquired pneumonia (CAP) in a nonimmunocompromised host[J]. Lung, 2009, 38:243-248.
- [6] 马红玲,禹定乐,孙洁,等.无免疫缺陷婴儿巨细胞病毒肺炎10例临床分析[J].中华实用诊断与治疗杂志,2014,28(10):970-972.
- [7] 赵武,刘欣,陈兰举,等.婴儿巨细胞病毒肺炎24例[J].中华实用儿科临床杂志,2005,4:326-327.
- [8] 万盛华,张双红,黄雄七,等.婴幼儿巨细胞病毒性肺炎62例临床分析[J].南昌大学学报:医学版,2009,49:82-83.
- [9] Zhou W, Lin F, Teng L, et al. Prevalence of Herpes and Respiratory Viruses in Induced Sputum among Hospitalized Children with Non Typical Bacterial Community-Acquired Pneumonia[J]. PLoS one, 2013, 8(11): e79477.
- [10] Suresh N, Thiruvengadam V. Ganciclovir therapy in two immunocompetent infants with severe acquired CMV pneumonitis[J]. Paediatr Int Child Health, 2013, 33(1): 46-48.
- [11] 刘丽,鲁继荣,乔红梅,等.婴幼儿巨细胞病毒性肺炎49例临床分析[J].临床儿科杂志,2007,7:544-546.
- [12] Doan T T, Phung T T, Pham H V, et al. Effect of ganciclovir for the treatment of severe cytomegalovirus-associated pneumonia in children without a specific immunocompromised state[J]. BMC infectious diseases, 2013, 13(1): 424.
- [13] 陈壮桂,纪经智,陈奋华,等.丙种球蛋白治疗新生儿巨细胞病毒肺炎的临床疗效分析[J].中华实验和临床病毒学杂志,2006,4:407-409.

【收稿日期】2016-04-07