

# 儿童EB病毒阳性T/NK细胞淋巴组织增殖性疾病21例临床病理特点及预后分析

杨 梅, 窦 颖, 管贤敏, 郭玉霞, 温贤浩, 于 洁\*

重庆医科大学附属儿童医院血液肿瘤中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿童学重庆市重点实验室, 血液肿瘤中心, 重庆

收稿日期: 2022年6月6日; 录用日期: 2022年6月29日; 发布日期: 2022年7月8日

## 摘 要

目的: 分析儿童EB病毒阳性T/NK细胞淋巴组织增殖性疾病临床病理特征及预后。方法: 回顾性分析了21例儿童EB病毒阳性T/NK细胞淋巴组织增殖性疾病的临床病理资料, 采用Kaplan-Meier法分析预后影响因素。结果: 21例儿童EBV-T/NK-LPDs中男孩12例, 女孩9例, 发病年龄2~14岁(中位年龄8岁)。CAEBV 9例, HV-LPD 8例, CSEBV + TCL 4例, 发病年龄分别为7~14岁(中位年龄10岁), 2~12岁(中位年龄6岁)、6~12岁(中位年龄8.5岁)。临床主要表现为发热(17/21)、肝脏肿大(15/21)、脾脏肿大(14/21)、淋巴结肿大(11/21)和皮疹(10/21), 伴全血细胞减少(10/21)、肝功能异常(9/21)、凝血功能障碍(7/21)、HLH (7/21)及肾功能异常(3/21)。21例患儿全血EBV-DNA拷贝数明显升高, 超过 $10^4$  copies/ml。组织病理特点为EB病毒感染的淋巴细胞增生, 细胞形态多样。免疫组化: CD3、TIA-1阳性, 部分合并CD56阳性。EBER原位杂交阳性。Ki-67增殖指数10%~90%。2例CAEBV、2例CSEBV + TCL及1例HV-LPD患儿检测到TCR $\gamma$ 基因克隆性重排。治疗策略包括抗病毒、糖皮质激素、联合化疗和HLH方案, 1例患儿接受造血干细胞移植。随访20例患儿, 随访时间0.3~59个月, 死亡16例, 存活4例。单因素分析结果: 血小板减少( $P = 0.013$ )、LDH升高( $P = 0.003$ )、胆红素升高( $P = 0$ )、肾功能异常( $P = 0.02$ )、凝血功能障碍( $P = 0$ )、合并HLH ( $P = 0$ )是预后不良的影响因素。结论: 儿童EBV-T/NK-LPDs临床罕见, 侵袭性强, 接受抗病毒、糖皮质激素或按HLH方案治疗, 病死率仍高。血小板减少、LDH升高、胆红素升高、肾功能异常、凝血功能障碍、合并HLH与不良预后相关。

## 关键词

儿童EB病毒阳性T/NK细胞淋巴组织增殖性疾病, 慢性活动性EB病毒感染, 种痘水疱病样淋巴组织增生性疾病, 儿童系统性EB病毒阳性T细胞淋巴瘤, 预后

\*通讯作者。

# Clinicopathological and Prognostic Analysis of 21 Children with Epstein-Barr Virus Positive T and NK-Cell Lymphoproliferative Disease

Mei Yang, Ying Dou, Xianmin Guan, Yuxia Guo, Xianhao Wen, Jie Yu\*

Department of Hematology and Oncology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Center of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Hematology Oncology Department, Chongqing

Received: Jun. 6<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jun. 29<sup>th</sup>, 2022; published: Jul. 8<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

**Objective:** To analyze the clinicopathological features and prognosis factors of Epstein-Barr virus positive T and NK-cell lymphoproliferative diseases of children. **Methods:** The clinicopathological data of 21 children with Epstein-Barr virus positive T and NK-cell lymphoproliferative diseases were retrospectively analyzed according to clinicopathological subtypes. Kaplan-Meier method was used to analyze the prognostic factors. **Results:** Among the 21 patients with this disease, 12 were males and 9 were females. And the age of onset ranged from 2 to 14 years (median onset age, 8 years), 9 of CAEBV, 8 of HV-LPD, and 4 of CSEBV + TCL. The onset ages were 7~14 years (median onset age, 10 years), 2~12 years (median onset age, 6 years) and 6~12 years (median onset age, 8.5 years) separately. The main manifestations included fever (17/21), hepatomegaly (15/21), splenomegaly (14/21), lymphadenopathy (11/21) and rash (10/21). Laboratory examination showed pancytopenia (10/21), abnormal liver function (9/21), coagulation dysfunction (7/21), HLH (7/21) and abnormal kidney function (3/21). EBV genome lode in the peripheral blood of 21 patients was more than 10<sup>4</sup> copies/ml. Histopathology is characterized by EBV positive lymphocytes proliferation with diverse morphology. The immunophenotype showed positive for CD3 and TIA-1(+), and partial positive for CD56. EBER-ISH positive cells were seen in all cases. The Ki-67 index was range from 10 % to 90 %. Clonal TCR- $\gamma$  gene rearrangement was detected in 2 of CAEBV, 2 of CSEBV + TCL, and 1 of HV-LPD. The treatment strategies included antiviral, glucocorticoid, combined chemotherapy and HLH treatment regimen. One child received hematopoietic stem cell transplantation. 20 children were followed up with a follow-up time from 0.3 to 59 months, 16 children died, 4 children survived. Univariate analysis showed that thrombocytopenia ( $P = 0.013$ ), elevated LDH ( $P = 0.003$ ), elevated bilirubin ( $P = 0$ ), renal dysfunction ( $P = 0.02$ ), coagulation dysfunction ( $P = 0$ ), and the presence of HLH ( $P = 0$ ) were associated with poor prognosis. **Conclusion:** EBV-T/NK-LPDs of children is rare and aggressive. The outcome of antiviral therapy, glucocorticoid therapy alone or HLH treatment regimens, is unsatisfactory. Thrombocytopenia, elevated LDH, elevated bilirubin, abnormal renal function, coagulation dysfunction and HLH are associated with poor prognosis.

## Keywords

Epstein-Barr Virus Positive T and NK-Cell Lymphoproliferative Diseases of Children,

# Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection, Hydroa Vacciniforme-Like Lymphoproliferative Disorder, Systemic Epstein-Barr Virus Positive T-Cell Lymphoma of Childhood, Prognosis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

2016年WHO淋巴肿瘤分类将慢性活动性EBV感染(Chronic active Epstein-Barr virus infection, CAEBV)和儿童系统性EBV阳性T细胞淋巴瘤(Systemic EBV-positive T-cell lymphoma of childhood, CSEBV + TCL)纳入EBV阳性T/NK细胞淋巴组织增殖性疾病(Epstein-Barr virus positive T and NK-cell lymphoproliferative diseases, EBV-T/NK-LPDs)。这是一类具有系统性炎症表现和肿瘤性质的异质性疾病[1]。种痘水疱病样淋巴组织增生性疾病(Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder, HV-LPD)和重度蚊虫叮咬过敏是CAEBV以皮疹为突出表现的临床病理亚型。HV-LPD预后优于CAEBV,但具有进展为CAEBV,甚至淋巴瘤的风险。CSEBV + TCL预后最差,急性起病后数天或数周死亡,常合并噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(Hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) [2]。目前,造血干细胞移植是提高儿童EBV-T/NK-LPDs生存率唯一有效的治疗方式。移植前控制疾病活动有助于提高患儿移植后存活率,采用Cooling化疗、CHOP化疗的完全缓解率仅为17%、13% [3]化疗尚不能有效控制疾病活动[4]。因此,本研究纳入21例儿童EBV-T/NK-LPDs临床病理资料,总结疾病活动特点、分析治疗及预后情况,以期对诊断和干预提供依据。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 研究对象

我院2017年1月至2020年9月诊治的21例儿童EBV-T/NK-LPDs,其中2例患儿分别于2014年、2016年明确诊断。诊断标准:1)侵袭性临床病程或持续性、反复性发作传染性单核细胞增多症样表现(如发热、淋巴结肿大、肝脾肿大等)超过3个月和/或皮肤反复丘疱疹、溃疡、凹陷性愈合瘢痕。2)定量PCR检测全血存在高EB病毒载量( $EBV-DNA \geq 1 \times 10^{2.5}$  copies/ml)以及组织病理EBV编码的RNA (EBER)原位杂交阳性。3)组织病理学结果疑诊或诊断为EBV-T/NK-LPDs。4)除外潜在的免疫异常(免疫缺陷、自身免疫性疾病)和肿瘤。必须同时满足以上4条。

### 2.2. 临床病理分型

结合2016年全国儿童EB病毒感染协作组提出的CAEBV诊断标准[2]和2016年版WHO淋巴肿瘤分类[1]进行临床病理分组,CAEBV 9例,HV-LPD 8例,CSEBV + TCL 4例。2例临床呈急性暴发性进展,1例未检测到TCR基因重排,1例无相关资料,发病后3个月内死亡,仍诊断为CSEBV + TCL。将以皮疹起病,病程中出现系统性炎症表现病例,诊断为HV-LPD。

### 2.3. 研究方法

收集资料包括患儿临床表现、血常规、肝肾功能、血脂、凝血功能、病毒抗体、外周血EBV-DNA、病理检查、EBER、T细胞受体重排、治疗方案及治疗后生存状态,随访截止日期为2020年12月1日,或直到发生死亡或失访。以此分析儿童EBV-T/NK-LPDs的临床病理特点及影响预后的因素。

## 2.4. 统计方法

使用 SPSS 26.0 软件进行数据统计分析。定性资料采用例数和百分比表示；3 组临床病理分型间差异性比较采用 Kruskal-Wallis H 检验；预后的影响因素分析采用 Kaplan-Meier 法。P < 0.05 有统计学差异。

## 3. 结果

### 3.1. 一般情况

21 例来自西南地区的儿童 EBV-T/NK-LPDs 发病年龄 2~14 岁(中位年龄 8 岁)，男孩 12 例，女孩 9 例。CAEBV 9 例，HV-LPD 8 例，CSEBV + TCL 4 例，发病年龄分别为 7~14 岁(中位年龄 10 岁)、2~12 岁(中位年龄 6 岁)、6~12 岁(中位年龄 8.5 岁) (表 1)；发病年龄在各临床病理组间存在统计学差异(P = 0.041)，在 CAEBV 和 HV-LPD 间存在统计学差异(P = 0.034)。表 1 显示 CAEBV、HV-LPD、CSEBV + TCL 组内性别分布及发病年龄情况。

### 3.2. 临床表现

表 1 根据临床病理分组总结了 21 例儿童 EBV-T/NK-LPDs 的临床表现。主要为发热、肝脾肿大、淋巴结肿大和皮疹，7 例患儿合并 HLH。此外，4 例 CAEBV 以腹痛、腹胀为主要表现，可不伴发热。HV-LPD 患儿皮疹均位于面部和/或双手，5 例皮疹同时累及非光暴露部位，皮疹特点为丘疱疹、溃疡、脐凹样结痂以及色素沉着，4 例伴面部肿胀；所有患儿均伴有不同程度的全身炎症表现。

**Table 1.** Clinical characteristics of EBV positive T/NK cell lymphoproliferative disease in 21 children  
**表 1.** 21 例儿童 EBV 阳性 T/NK 细胞淋巴组织增殖性疾病患儿临床特征

Clinical index		EBV-T/NK-LPDs (n = 21)	CAEBV (n = 9)	HV-LPD (n = 8)	CSEBV + TCL (n = 4)
General information	Sex (Boy: Girl)	4:3	7:2	1:3	3:1
	Age of onset > 8 years	12	7	3	2
Manifestation	Fever	17	7	6	4
	Lymphadenopathy	11	5	2	4
	Hepatomegaly	15	7	4	4
	Splenomegaly	14	7	3	4
	rash	10	2	8	0
	facial swelling	6	1	5	0
Laboratory examination	Pancytopenia	10	4	4	3
	Thrombocytopenia	11	4	4	3
	Abnormal liver function	9	4	4	1
	Bilirubin disorder	7	2	4	1
	LDH increased	11	5	4	2
	Coagulation disorders	7	2	3	2
	Abnormal renal function	3	2	1	0
Classification	T cell type	16	9	3	4
Complication	HLH	7	3	2	2
Prognosis	Death	16/20 (80%)	6/8 (75%)	6/8 (75%)	4/4 (100%)

注：血小板减少：血小板计数 < 100 × 10<sup>9</sup>/L；全血细胞减少：血红蛋白计数 < 100 g/L，中性粒细胞计数 < 1.5 × 10<sup>9</sup>/L；肝功能异常：谷丙转氨酶水平至少连续 2 次升高到正常上限的 2 倍以上。胆红素代谢障碍：总胆红素 > 17.1 mg/dL；肾功能异常：血尿素氮 > 7.14 mmol/L 和/或血肌酐 > 91 μmol/L；LDH 升高：乳酸脱氢酶升高超过 500 IU/L。

### 3.3. 实验室检查及病毒学检查

儿童 EBV-T/NK-LPDs 可累及造血系统、影响肝肾功能等单个或多个系统(表 2)，其中乳酸脱氢酶升高明显，其中 7 例患儿 LDH 水平超过 1000 IU/L。诊断时，19 例患儿有 EBV 相关血清学检查资料，外周血 EBV-DNA 阳性率 100%，所有患儿 EBV-DNA 拷贝数均超过 104 copies/ml，最高达 108 copies/ml。此外，18 例患儿 EBV VCA-IgM 均阴性，VCA-IgG 均阳性，1 例情况不详。

**Table 2.** Immunophenotype, EBER *in situ* hybridization, TCR rearrangement results (Total number of samples N = 29)  
**表 2.** 免疫表型、EBER 原位杂交、TCR 重排结果(总样本数 N = 29)

Immunophenotype	n/N (%)
CD3+	24/24 (100%)
CD4+CD8+	20/20 (100%)
CD4+/CD8+ > 1	8/20 (40%)
CD4+/CD8+ < 1	6/20 (30%)
CD20+	7/21 (33.3%)
CD56+	8/21 (38.1%)
CD30+	10/18 (55.6%)
TIA-1+	18/18 (100%)
EBER positive	28/29 (96.6%)
EBER > 100 个/HPF	8/29 (27.6%)
Ki-67 (%)	10%~90%
TCR positive	5/10 (50%)

注：TIA-1：T 细胞胞质内抗原-1。“+”表示阳性。

### 3.4. 组织病理结果

12 份淋巴结标本(5 例 CAEBV、4 例 CSEBV + TCL、1 例 HV-LPD)的组织病理结果：淋巴结结构完整 5 份、淋巴结部分结构破坏 5 份，3 份存在吞噬血细胞现象。可见淋巴细胞和/或组织细胞增生，增生细胞形态多样，可见大 - 中等类圆形细胞、小-中等细胞、淋巴样细胞及组织样细胞等，部分病例见淋巴滤泡缩小或被膜下窦、髓窦扩张。

累及皮肤的大多数病例有相似的组织病理表现，14 份皮肤标本(8 例 HV-LPD、2 例 CAEBV)组织病理结果：真皮层及皮下组织内淋巴细胞或淋巴样细胞浸润，浸润深度不一，在 6 份可见淋巴细胞血管中心性浸润，3 份可见皮肤附件周围淋巴细胞浸润。浸润细胞为小型或小 - 中型，1 例为中 - 大型细胞。可见轻度异型性细胞浸润。偶有中性粒细胞、单核细胞、浆细胞和嗜酸性粒细胞等炎性细胞浸润。

11 份骨髓标本(5 例 CAEBV、2 例 CSEBV + TCL、1 例 HV-LPD)的增殖病理结果相似，9 份表现为有核细胞增生活跃，三系增生，6 份可见淋巴组织细胞增生，4 份存在吞噬现象。其中 1 例患儿病程进展时骨髓活检提示有核细胞增生减低。1 例患儿骨髓活检可见微脓肿形成。

肝脏活检：炎性细胞浸润，细胞有轻度异型性。

结肠粘膜组织活检：炎性细胞及淋巴细胞浸润，可见中等偏大细胞异型细胞增生。

鼻咽部组织活检：弥漫性坏死，其间可见小灶肿瘤细胞，小 - 中等大小，胞浆稀少，核浓染，可见细胞浸润血管壁，核碎屑易见。

### 3.5. 免疫表型、EBER 原位杂交、TCR 重排

表2总结了免疫表型、EBER 原位杂交、TCR 重排结果(未纳入骨髓)。CD3 及 TIA-1 阳性率为 100% (24/24, 18/18), CD20 阳性率为 33.3% (7/21), CD56 阳性率为 38.1% (8/21)。CD30 阳性率为 55.6% (10/18)。20 份标本同时表达 CD4 和 CD8 (20/20), 其中 CD4+/CD8+ > 1 有 8 份, CD4+/CD8+ < 1 有 6 份。除 1 例鼻咽部受累患儿的淋巴结组织病理检查 EBER 阴性, 其余 28 份标本 EBER 均阳性。Ki-67 增殖指数 10%~90%。10 例患儿接受 TCR 基因重排检测, 5 例检测到 TCR $\gamma$  基因克隆性重排(2 例 CAEBV、2 例 CSEBV + TCL、1 例 HV-LPD)。

### 3.6. 治疗及随访

21 例患儿接受治疗方案如下: 糖皮质激素联合抗病毒治疗 4 例, 单用糖皮质激素治疗 3 例、干扰素- $\alpha$  和/或更昔洛韦等抗病毒治疗 3 例, 采用 HLH 方案治疗 5 例, 采用 LDEP、CHOP 或 SMILE 联合化疗治疗 2 例。其中 1 例经糖皮质激素联合依托泊苷治疗后仍持续进展的 HV-LPD 患儿, 进行了异基因造血干细胞移植。3 例患儿确诊后放弃治疗。

共随访 20 例患儿, 随访时间 0.3~59 个月, 16 例患儿死亡。另外 4 例患儿在 7~59 个月的随访期内存活。其中, CAEBV 死亡 6 例、HV-LPD 死亡 6 例、CSEBV + TCL 4 例均死亡。16 例死亡患儿的中位生存时间为 16.5 个月(0.3~161 个月)。其中, CAEBV、HV-LPD、CSEBV + TCL 中位生存时间分别是 9 个月(7~25 个月)、60 个月(24~16 个月)、2.5 个月(0.3~6 个月)。生存时间在 3 组临床病理分型间存在统计学差异( $P = 0.002$ ), 在 CSEBV + TCL 与 HV-LPD 间有统计学差异( $P = 0.001$ )。主要死亡原因为多器官功能衰竭以及合并 HLH。

### 3.7. 预后的影响因素分析

对 21 例患儿的临床资料进行单因素分析, 包括发病年龄 > 8 岁、性别、面部肿胀、血小板减少、肝功能异常、胆红素升高、肾功能异常、LDH 升高、凝血功能障碍、合并 HLH, 结果显示儿童 EBV-T/NK-LPDs 预后不良与血小板减少( $P = 0.013$ )、LDH 升高( $P = 0.003$ )、胆红素升高( $P = 0$ )、肾功能异常( $P = 0.02$ )、凝血功能障碍( $P = 0$ )、合并 HLH ( $P = 0$ )有关( $P < 0.05$ )。

## 4. 讨论

儿童 EBV-T/NK-LPDs 临床罕见, 系 EBV 感染 T/NK 细胞后克隆性增殖并浸润组织器官导致。可呈良性自限性或恶性肿瘤性临床表现, 主要发生在亚洲及拉丁美洲[4]。大多数情况下, 该病易反复发作且可能逐渐进展, 当出现全身性炎症表现时, 炎症活动难以控制, 一旦进展至 EBV 相关的淋巴瘤或 HLH, 死亡率极高[5]。本研究随访 20 例患儿, 共死亡 16 例。国内类似研究随访 33 例患儿, 死亡 31 例。可见该病严重影响儿童生存, 亟待相关临床研究提供进一步诊断及治疗指南。

儿童 EBV-T/NK-LPDs 临床特点为反复发作性或持续性传单样表现, 以发热、肝脾肿大、淋巴结肿大为主; 种痘样皮疹是累及皮肤的重要表现。出现系统性炎症表现时, 易累及造血系统、影响肝脏功能[3][6]。本研究部分病例以消化道症状起病, 以腹胀、腹痛为主。国内既往报道过相似病例, 患者出现溃疡性结肠炎样表现, 通过病理活检证实与 EBV 感染相关[7], 最终诊断为儿童 EBV-T/NK-LPDs。该类临床表现不具特异性, 因此, 通过血液及病理活检确定 EBV 感染及明确 EBV 感染的淋巴细胞亚型至关重要[1]。本研究检测到 19 例患儿全血 EBV-DNA 拷贝数均明显升高, 可高达 108 copies/ml。通过 EBER 联合免疫组化检测 EBV 感染的淋巴细胞亚型, 也可采用外周血通过磁珠分选或流式细胞术检测 EBV 感染淋巴细胞表型[3][6]。

本研究发现儿童 EBV-T/NK-LPDs 病理学特点为受累组织淋巴细胞浸润, 可累及皮肤、淋巴结、骨髓、肝脏、消化道、鼻咽部组织。浸润的细胞大小不一, 部分可见轻度异型性。与既往研究结果相似[8]。日本关于 CAEBV 的全国、多中心研究显示[3] [9], EBV 主要感染 T 细胞或 NK 细胞。本研究结果显示大多数病例为 EBV 感染的 T 细胞表型, 其余部分 CD56 阳性的病例被鉴定为 T 细胞和 NK 细胞的混合型。研究表明, CAEBV-T 细胞表型预后较差[9]。

此外, 本研究中 3 例 CSEBV + TCL 全部死亡。CSEBV + TCL 需与其他亚型 EBV-T/NK-LPDs 鉴别, 但临床上与 EBV-HLH 难以完全区分。本研究中 3 例 CSEBV + TCL 在发病以后 3 月内死亡, 另 1 例发病后 6 月内死亡, 其中一半患儿合并 HLH。在既往一些研究中, 并未严格将两者区分[10] [11], 均采用 HLH 方案治疗, 但临床结局均差。所以, 将 CSEBV + TCL 与 EBV-HLH 区别开来, 有利于选择合适的治疗策略改善预后。既往研究认为 TCR 基因克隆性检测有助于鉴别, 但在 EBV-HLH 中 TCR 基因克隆性检测也可呈阳性[10] [11], 该方法存在局限性。因此, 有研究提出异常染色体核型可能是鉴别的依据, 因为存在异常染色体核型患儿死亡率为 100% [12], 突出 CSEBV + TCL 的恶性肿瘤性特点。

在治疗方面, 尚未建立儿童 EBV-T/NK-LPDs 的标准治疗策略。在美国, Jeffrey I Cohen 等人采用大剂量激素, 更昔洛韦与组蛋白去乙酰化酶抑制剂或硼替佐米联合使用, 可暂时缓解病情[13], 为患儿赢得移植的时间。在日本, 主要采用 SAWADA 等人[14]建议的化疗方案, 主要包括糖皮质激素、依托泊苷联合环孢素 A (Cooling 方案), 环磷酰胺、阿霉素、长春新碱联合泼尼松龙(CHOP 方案), 但临床完全缓解率仅为 17%、13%。与本研究采用激素、或依照 HLH 方案治疗, 观察到的临床结局相似。研究表明, 接受化疗、化疗联合移植和仅接受移植的系统性 CAEBV 患儿的 3 年总体生存率分别为 0%、65%、82% [3]。异基因造血干细胞移植是唯一有效提高患者的生存率的方法。因此, 参考日本学者推荐化疗联合异基因造血干细胞移植的三步治疗策略[3], 2021 年王天有等人制定了我国 CAEBV 的治疗规范, 该方案是否适用于我国患儿还有待进一步研究。

近年来, Chon J 提出白人患者的预后优于非白人患者, 较少合并全身炎症表现, 血液中 EBV DNA 拷贝数更低, NK 细胞水平更高。与此同时, 国内有研究指出中国 HV-LPD 患儿可仅采用保守治疗方案, 如糖皮质激素、干扰素, 化疗不推荐为常规推荐[15] [16]。但在本研究中, HV-LPD 患儿合并系统性炎症表现, 采用抗病毒联合激素、HLH 方案治疗, 6 例患儿死亡, 对于处于疾病进展的 HV-LPD 患儿, 可能需要参考 CAEBV 的治疗策略。该病有进展至淋巴瘤的风险, 目前预测病情进展的指标尚不明确。

## 5. 结论

本研究通过 Kaplan-Meier 分析, 发现多个因素与预后不良相关, 既往文献显示血小板减少、肝功能损害、LDH 升高、合并 HLH、发病年龄 > 15 岁是影响患儿预后的主要因素[17]。目前, 造血干细胞移植是唯一可行的治愈该病的方法, 对于合并危险因素患儿, 可能需要尽早开始和完成造血干细胞移植。

## 参考文献

- [1] Swerdlow, S.H., Campo, E., Pileri, S.A., *et al.* (2016) The 2016 Revision of the World Health Organization Classification of Lymphoid Neoplasms. *Blood*, **127**, 2375-2390. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>
- [2] 谢正德, 张蕊, 俞蕙. 儿童主要非肿瘤性 EB 病毒感染相关疾病的诊断和治疗原则建议[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(8): 563-568.
- [3] Yonese, I., Sakashita, C., Imadome, K.I., *et al.* (2020) Nationwide Survey of Systemic Chronic Active EBV Infection in Japan in Accordance with the New WHO Classification. *Blood Advances*, **4**, 2918-2926. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001451>
- [4] Kimura, H., Morishima, T., Kanegane, H., *et al.* (2003) Prognostic Factors for Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection. *The Journal of Infectious Diseases*, **187**, 527-533. <https://doi.org/10.1086/367988>

- 
- [5] Kimura, H., Ito, Y., Kawabe, S., Gotoh, K., *et al.* (2012) EBV-Associated T/NK-Cell Lymphoproliferative Diseases in Non-Immunocompromised Hosts: Prospective Analysis of 108 Cases. *Blood*, **119**, 673-686. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-10-381921>
- [6] Paik, J.H., Choe, J.Y., Kim, H., *et al.* (2017) Clinicopathological Categorization of Epstein-Barr Virus-Positive T/NK-Cell Lymphoproliferative Disease: An Analysis of 42 Cases with an Emphasis on Prognostic Implications. *Leukemia & Lymphoma*, **58**, 53-63. <https://doi.org/10.1080/10428194.2016.1179297>
- [7] Du, H., Chen, H., Ma, P., *et al.* (2018) EBV-Positive Lymphoproliferative Disease: A Case Report. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **11**, 922-928.
- [8] Ohshima, K., Kimura, H., Yoshino, T., Cim, C.W., *et al.* (2008) Proposed Categorization of Pathological States of EBV-Associated T/Natural Killer-Cell Lymphoproliferative Disorder (LPD) in Children and Young Adults: Overlap with Chronic Active EBV Infection and Infantile Fulminant EBV T-LPD. *Pathology International*, **58**, 209-217. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2008.02213.x>
- [9] Kimura, H., Hoshino, Y., Kanegane, H., *et al.* (2001) Clinical and Virologic Characteristics of Chronic Active EPSTEIN-Barr Virus Infection. *Blood*, **98**, 280-286. <https://doi.org/10.1182/blood.V98.2.280>
- [10] Coffey, A.M., Lewis, A., Marcogliese, A.N., *et al.* (2019) A Clinicopathologic Study of the Spectrum of Systemic Forms of EBV-Associated T-Cell Lymphoproliferative Disorders of Childhood: A Single Tertiary Care Pediatric Institution Experience in North America. *Pediatric Blood & Cancer*, **66**, e27798. <https://doi.org/10.1002/pbc.27798>
- [11] Koh, K.N., Im, H.J., Chung, N.G., *et al.* (2015) Clinical Features, Genetics, and Outcome of Pediatric Patients with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Korea: Report of a Nationwide Survey from Korea Histiocytosis Working Party. *European Journal of Haematology*, **94**, 51-59. <https://doi.org/10.1111/ejh.12399>
- [12] Smith, M.C., Cohen, D.N., Greig, B., *et al.* (2015) The Ambiguous Boundary between EBV-Related Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Systemic EBV-Driven T Cell Lymphoproliferative Disorder. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **7**, 5738-5749.
- [13] Bollard, C.M., and Cohen, J.I. (2018) How I Treat T-Cell Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease. *Blood*, **131**, 2899-2905. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-03-785931>
- [14] Sawada, A., Inoue, M., and Kawa, K. (2017) How We Treat Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection. *International Journal of Hematology*, **105**, 406-418. <https://doi.org/10.1007/s12185-017-2192-6>
- [15] Liu, Y.H., Ma, C.L., Wang, G., *et al.* (2019) Hydroa Vacciniforme-Like Lymphoproliferative Disorder: Clinicopathologic Study of 41 Cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **81**, 534-540. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.01.011>
- [16] Xue, R.Z., Elbendary, A., Liu, H.F., *et al.* (2019) Hydroa Vacciniforme-Like Lymphoma: Clinicopathological Description, Treatment and Outcome. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **85**, 752-755.
- [17] Arai, A., Sakashita, C., Hirose, C., Imadome, K.I., *et al.* (2016) Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Adults with EBV-Positive T- or NK-Cell Lymphoproliferative Disorders: Efficacy and Predictive Markers. *Bone Marrow Transplantation*, **51**, 879-882. <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.3>