

EB病毒相关嗜血细胞综合征1例报道并文献复习

翁俊娜, 高飞*

西安医学院第一附属医院神经内科, 陕西 西安

收稿日期: 2024年1月18日; 录用日期: 2024年2月11日; 发布日期: 2024年2月19日

摘要

目的: 探讨成人EB病毒(EBV)相关嗜血细胞综合征(HPS)的临床症状体征和影像学表现, 提高临床诊断准确率, 减少漏诊和误诊。方法: 回顾性分析2021年11月西安医学院第一附属医院呼吸与危重症医学科收治的1例成人EBV相关HPS患者的资料, 分析诊疗过程。结果: 患者主要临床表现为发热、血小板减少和脾肿大、胆汁淤积、脂肪肝, 血NGS对EB病毒DNA检测阳性, 结合病史查体及辅助检查结果明确诊断为EB病毒相关嗜血细胞综合征。结论: 成人EBV相关HPS临床表现多变, 缺乏特异性, 血NGS检测和腹部CT可协助明确诊断, 提高了临床医师对该病的诊出率, 减少误诊漏诊的发生。

关键词

疱疹病毒4型, 嗜血细胞综合征, 淋巴组织细胞增多症, 嗜血细胞性, 脾肿大

EB Virus-Associated Hemophylic Syndrome: A Case Report and Literature Review

Junna Weng, Fei Gao*

Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Jan. 18th, 2024; accepted: Feb. 11th, 2024; published: Feb. 19th, 2024

Abstract

Objective: To explore the clinical symptoms, signs and imaging findings of adult EB virus (EBV)-associated hemophylic syndrome (HPS), so as to improve the accuracy of clinical diagnosis and reduce missed diagnosis and misdiagnosis. **Method:** The data of an adult patient with EBV-related HPS treated in the Department of Respiratory and Critical Care in The First Affiliated Hospital of

*通讯作者。

Xi'an Medical College in November 2021 were analyzed retrospectively. Results: The main clinical manifestations of the patients were fever, thrombocytopenia and splenomegaly, cholestasis and fatty liver. Blood NGS was positive for EB virus DNA. Combined with medical history and auxiliary examination, the patient was diagnosed as EB virus-associated hemophilia syndrome. Conclusion: The clinical manifestations of adult EBV-related HPS are changeable and lack of specificity. The detection of blood NGS and abdominal CT can help to make a clear diagnosis, improve the diagnosis rate of clinicians and reduce the occurrence of misdiagnosis and missed diagnosis.

Keywords

Herpesvirus 4, Haemophilic Syndrome, Lymphohistiocytosis, Hemophilia, Splenomegaly

Copyright © 2024 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

嗜血细胞综合征 (hemophagocytic syndrome, HPS) 又称嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), 是一种免疫异常激活综合征, 其特征是巨噬细胞和淋巴细胞过度活跃、吞噬细胞增多及多器官功能损害[1]。以发热、血细胞减少、肝脾肿大及肝、脾、淋巴结和骨髓组织发现嗜血现象为主要临床特征, 该病可分为原发性 HLH 和继发性 HLH。HLH 发病机制可能原因与 T 淋巴细胞和 NK 细胞调节功能紊乱导致的巨噬细胞和淋巴细胞过度激活有关[1]。感染因素占成人继发性 HLH 中的 15%, 以 EB 病毒(Epstein-Barrvirus, EBV)感染最为多见, 约占感染相关 HLH (IAHLH) 的 70% [2] [3]。恶性肿瘤和自身免疫性疾病也是 HLH 常见的易感因素, 其临床表现、治疗及预后与原发病密切相关[4], 其中恶性肿瘤相关的 HLH 起病凶险、误诊率和死亡率非常高, 然而仍有 20% 的患者无法确定病因[5]。EB 病毒相关的 HLH (EBV-HLH) 在成人中较为罕见, EBV-HLH 的 3 年生存率仅为 55% [6]。由于该病临床表现复杂多样、诊断困难、进展快, 死亡率高, 因此本文就 2021 年 11 月西安医学院第一附属医院呼吸与危重症医学科 1 例成人 EBV-HLH 病例进行报道。

2. 病例资料

患者, 男, 25 岁。主因“发热伴咳嗽咳痰 5 d, 加重 3 d”入院。5 d 前受凉后出现发热, 体温最高 39.2℃, 伴寒战发冷, 伴头晕, 无头痛, 伴咳嗽, 咳少量白痰, 易咳出, 无臭味及血丝, 无胸闷气短, 无胸痛咯血, 无心悸、心前区不适, 无恶心呕吐, 无腹泻, 无尿频尿急尿痛, 2021-11-18 就诊于西安医学院第一附属医院发热门诊, 血常规检查提示: 白细胞计数(WBC) $4.49 \times 10^9/L$, 中性粒细胞(N) 62.2%, 红细胞(RBC) $5.31 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白(HBG) 161 g/L, 血小板(PLT) $61 \times 10^9/L$; 胸部 CT: 两肺多发实性及磨玻璃微结节; 右肺中叶内侧段部分膨胀不全, 两肺背侧轻度间质增生, 前上纵膈偏左侧(约胸锁关节水平)稍低密度结节影, 直径约 14 mm, 淋巴结可能, 前上纵膈三角形等稍低密度影, 考虑残余胸腺; 脂肪肝; 脾脏体积增大。按“上呼吸道感染”给予抗感染(具体不详)治疗后体温无明显下降, 咳嗽加重, 咳痰量增加, 呈白色黏痰。为进一步诊治再次呼吸与危重症医学科门诊就诊, 复查血常规: WBC $2.58 \times 10^9/L$, N 63.1%, RBC $5.48 \times 10^{12}/L$, HBG 168 g/L, PLT $23 \times 10^9/L$, 以“发热待查 病毒感染 血小板降低”诊断收住入院。自发病以来, 精神差, 食欲欠佳, 睡眠差, 二便正常, 近期体重无明显变化。既往史: 2

年前有血小板减少、脾肿大病史, 就诊于当地医院当时给予输注血小板治疗, 其它治疗不详, 好转后出院, 未定期复查。

体格检查: 体温: 37.6℃, 脉搏: 166 次/分, 呼吸: 26 次/分, 血压: 80/64 mmHg。神志清, 查体合作。全身皮肤无黄染, 未见皮疹、出血点, 睑结膜无苍白, 巩膜无黄染, 咽红, 扁桃体无肿大。颈软, 无抵抗, 心肺查体未见明显异常, 腹部脾脏肋下 3 指可触及, 余未见明显异常。

辅助检查: 凝血功能检查提示: 部分凝血酶原时间 51.6S、D-二聚体 23.43 mg/L、凝血酶原时间 20.00 S、纤维蛋白原 1.27 g/L、降钙素原 3.81 ng/mL、纤维蛋白降解产物 56.90 mg/L; 血分析: 白细胞 $1.79 \times 10^9/L$ 、淋巴细胞 $0.46 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞 $1.23 \times 10^9/L$ 、单核细胞 $0.09 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 145 g/L、血小板 $25 \times 10^9/L$, 生化检查: 钠 126.5 mmol/L、钾 3.1 mmol/L、白蛋白 34.0 g/L、总胆红素 112.8 umol/L、间接胆红素 25 umol/L、总胆汁酸 78.1 umol/L、尿素 13.6 mmol/L、谷草转氨酶 152 u/L、尿酸 674 umol/L、谷丙转氨酶 78 u/L、肌酐 129.6 umol/L、碱性磷酸酶 226 u/L、肌酸激酶同工酶 2.1 ng/mL、肌酸激酶 237 u/L、乳酸脱氢酶 1163 u/L、直接胆红素 87.8 umol/L。全腹 CT (图 1) 提示: 胆囊壁毛躁, 胆囊炎可能, 胆汁淤积征象; 脾脏明显增大; 脂肪肝; 右肾中部类圆形低密度影, 考虑囊性变; 盆腔少量积液。血 NGS 中 DNA 及 RNA 检测均提示 EB 病毒感染; EB 病毒抗体: 病毒核抗原 IgG 抗体(1:10)阳性、EB 病毒衣壳抗原(IgG) (1:10)阳性, EB 病毒 DNA 检测阳性, 铁蛋白 > 1500 ng/mL, 余甲肝、戊肝、巨细胞病毒、呼吸道病毒、肿瘤标志物、血管炎系列均阴性, 骨髓穿刺检查未见异常, 肝胆胰脾 MR + MRCP 未见异常。痰培养及血培养结果阴性, 乙肝、丙肝、梅毒、HIV、出血热抗体、G 实验 + 内毒素 + GM 实验均阴性。

入院诊断: 1. 慢性活动型 EB 病毒感染 2. 嗜血细胞综合征 3. 血小板减少症 4. 凝血功能异常 5. 低钾血症 6. 胆囊炎。

治疗方案: 入院后给予莫西沙星抗感染、氨溴索化痰、奥司他韦抗病毒、胸腺法新增强免疫力治疗, 并予输注血小板。入院后持续发热, 且出现恶心、呕吐, 复查感染指标高, 结合感染科会诊意见给予亚胺培南西司他汀抗感染治疗。患者白细胞低, 给予地榆升白片、重组人粒细胞刺激因子对症治疗, 同时给予保肝护肾治疗。

患者有发热、脾肿大、血细胞减少、低纤维蛋白血症、高铁蛋白血症, 结合症状体征、检查结果及感染科医师会诊意见后考虑慢性活动型 EB 病毒感染后继发嗜血细胞综合征, 给予人免疫球蛋白 20 g/d (连用 5 天), 并联合静脉输注甲强龙 80 mg/d 连用 5 d, 5 天后减量为 40 mg/d, 继续连用 5 d, 再减为 20 mg/d,

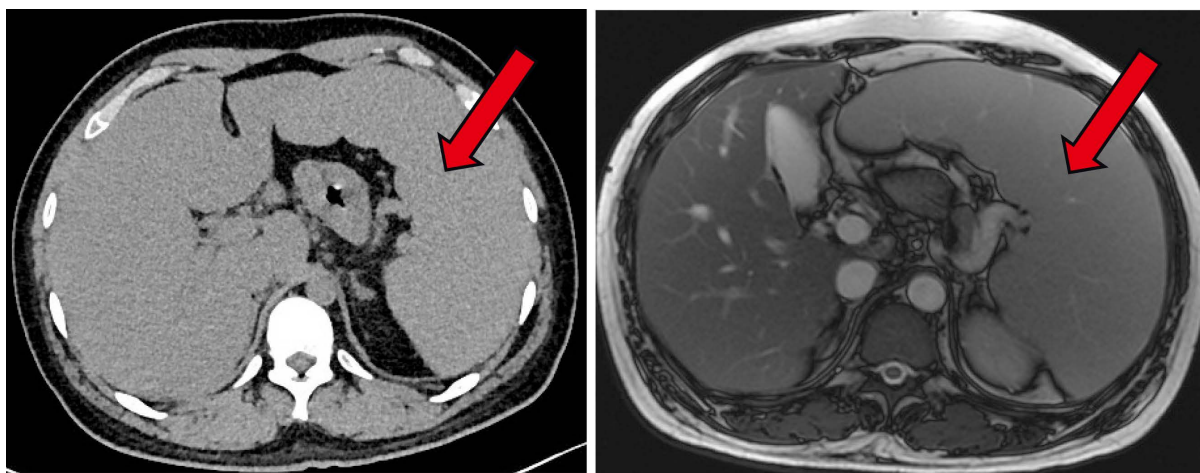


Figure 1. Splenomegaly can be seen in total abdominal CT (left) and total abdominal MRI (right) on admission

图 1. 入院全腹部 CT (图左) 检查和全腹部 MRI (图右) 可见脾脏肿大

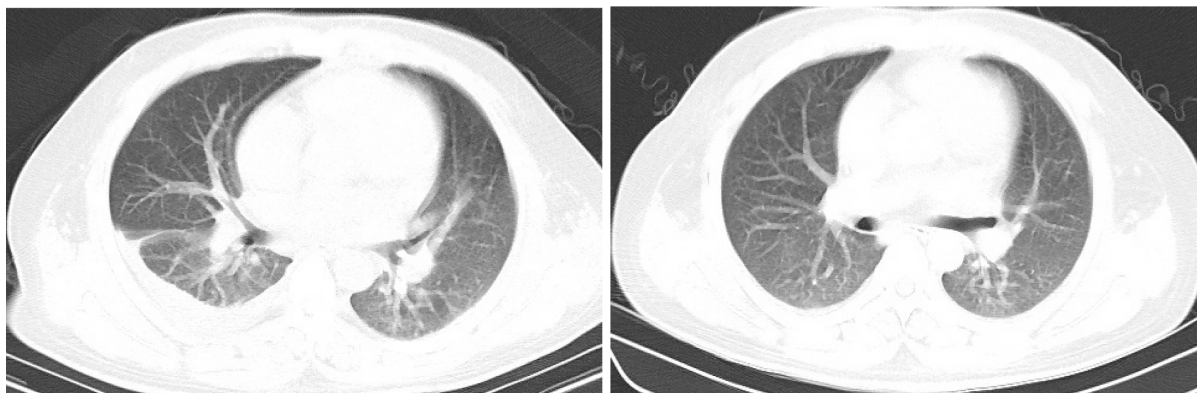


Figure 2. Chest CT examination on admission (left) and discharge (right) showed that the pulmonary inflammatory response was significantly reduced

图 2. 入院时(左图)和出院时(右图)胸部 CT 检查可见肺部炎性反应明显减轻

连用 2 d; 2 天后改为口服甲泼尼龙片 20 mg 1 次/日, 1 周后减为 16 mg, 后逐渐减量。经治疗后患者无明显发热, 咳嗽咳痰症状减轻, 肝肾功和血小板指标好转, 结合患者临床表现、体征及入院前后胸部 CT (图 2)检查提示当前治疗方案有效。

3. 讨论

嗜血细胞综合征(HPS)是一种遗传性或获得性免疫调节功能异常导致的严重炎症反应综合征。根据是否存在 HPS 相关的基因异常, 可分为原发性(家族性)和继发性(感染和淋巴瘤、药物相关性)两大类[7]。原发性 HPS 由遗传性淋巴细胞毒功能受损或炎症活性相关基因缺陷导致, 继发性 HPS 由肿瘤、风湿免疫性疾病、感染、器官和造血干细胞移植、免疫治疗、妊娠、药物等多种诱因所致的严重炎症反应综合征[8]。各年龄阶段均可发病, 其中 EBV 感染是临床最常见的引起继发性 HPS 的病因[9], 一些少见病原体也会引起 HPS [10]。若 EBV 只是感染 B 淋巴细胞, 则多数发展为传染性单核细胞增多症, 而感染 T 淋巴细胞或 NK 细胞时, 杀伤性 T 淋巴细胞及 NK 淋巴细胞失去清除被 EBV 感染淋巴细胞的能力, 被感染的淋巴细胞活化、增殖引起细胞因子的大量释放及其级联反应, 从而激活巨噬细胞, 诱发巨噬细胞吞噬血细胞, 导致全升高炎症反应, 则引起 EBV 相关 HPS [11]。据报道, EBV 相关 HPS 高发于亚洲人群[11], 亚洲国家 EBV 相关 HPS 多见于儿童, 成人发病报道少[12]。在临床工作中需要提高对慢性活动性 EBV 感染(chronic active Epstein-Barr virus infection, CAEBV)的认识, CAEBV 有进展为 EBV 相关 HPS 的可能[13]。

分析误诊原因可能主要有以下两点: 1) 早期 EBV 相关性 HPS 常发生在婴幼儿及儿童, 成年人群发生率低, 且有非特异性的症状和体征, 涉及多个学科, 发病初期符合诊断标准的人群较少, 很大一部分患者是在病情进展中逐渐符合标准[14]。2) 在各种类型的 HPS 的复杂病程中 EBV 感染也可参与其中, 所以对于 EBV 相关 HPS 诊断目前在满足 HPS-2004 诊断标准[15]的基础上, 需要检测血液中 EBV-DNA, 和(或)组织病理结果中检测出 EBER 阳性。

EBV-HLH 诊断标准除了符合 HLH-2004 诊断标准[15], 而且检测发现 EB 病毒在外周血或组织中有包含 EB 病毒编码的小 DNA。本次汇报的病例一方面外周血有 EB 病毒高载量 DNA 复制, 另一方面符合 HLH-2004 诊断标准[15]中的发热、脾肿大、血细胞减少、低纤维蛋白血症、高铁蛋白血症 5 条, 因此考虑诊断为 EBV-HLH。

HPS 病情进展快, 甚至危及生命, 预后极差, 死亡率高[16]。Parikh 等[17]报道成人 HPS 的中位生存

期是 2.1 个月, 42 个月生存率为 34%。2022 年《嗜血细胞综合征诊治中国专家共识》[8]有详细的提及, 如早期有 HPS-1994 [18]、HPS-2004H [19]方案。WANG 等[20]研究认为, VP-16、脂质体多柔比星、培门冬酶联合甲泼尼龙化疗(L-DEP)治疗难治性 EBV 相关 HPS 患者中应答率可达 82%。程雪等[19]认为 EBV 相关 HPS 治疗首选 VP-16、地塞米松和环孢菌素 A 联合化疗, LI 等[20]认为单倍型造血干细胞移植是治疗成人 HPS 的有效方法之一, AHN 等[21]研究发现, HPS 患者体内 EBV 病毒载量与预后相关, IMASHUKU 等[22]认为抗病毒在整个治疗过程中的作用不明确。卢象对等[23]不建议单独使用抗病毒药物。还有学者认为 VP-16 可以抑制 EBV 核抗原合成和转化从而抗感染[24]。也有文献推荐使用利妥昔单抗治疗 EBV 诱导的 HPS [25], 2022 年嗜血细胞综合征诊治中国专家共识, 指出针对高病毒的 EBV 相关 HPS 可从去除发病源头出发予联合抗病毒治疗。

而 EBV-HLH 给予抗病毒治疗并无显著的临床获益[2] [3], 且目前尚缺乏有效的抗病毒方法, 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, 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] Liu, C., Li, M., Wu, X., *et al.* (2018) Type 2 Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Half Brothers: A Case Report. *Medicine*, **97**, e11577. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011577>
- [2] Imashuku, S., Morimoto, A. and Ishii, E. (2021) Virus-Triggered Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Acta Paediatrica*, **110**, 2729-2736. <https://doi.org/10.1111/apa.15973>
- [3] 谢正德, 申昆玲. 重视儿童非肿瘤性 EB 病毒感染疾病的研究[J]. 首都医科大学学报, 2010, 31(2): 213-216.
- [4] Hines, M.R., Von Bahr Greenwood, T., Beutel, G., *et al.* (2022) Consensus-Based Guidelines for the Recognition, Diagnosis, and Management of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically Ill Children and Adults. *Critical Care Medicine*, **50**, 860-872. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005361>
- [5] Otrrock, Z.K. and Eby, C.S. (2015) Clinical Characteristics, Prognostic Factors, and Outcomes of Adult Patients with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *American Journal of Hematology*, **90**, 220-224. <https://doi.org/10.1002/ajh.23911>
- [6] Henter, J.I., Samuelsson-Horne, A., Aricò, M., *et al.* (2002) Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis with HLH-94 Immunochemotherapy and Bone Marrow Transplantation. *Blood*, **100**, 2367-2373. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-01-0172>
- [7] 丁秀云. 小儿嗜血细胞综合征误诊 5 例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2006, 6(10): 1911-1912.
- [8] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会儿科学分会血液学组, 嗜血细胞综合征中国专家联盟. 中国嗜血细胞综合征诊断与治疗指南(2022 年版) [J]. 中华医学杂志, 2022, 102(20): 1492-1499.
- [9] Ishii, E., Ohga, S., Imashuku, S., *et al.* (2007) Nationwide Survey of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Japan. *International Journal of Hematology*, **86**, 58-65. <https://doi.org/10.1532/IJH97.07012>
- [10] Park, H.S., Lee, J.H., Lee, J.H., *et al.* (2019) Fludarabine/Melphalan 100 mg/m² Conditioning Therapy Followed by Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Adult Patients with Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Transplantation and Cellular Therapy*, **25**, 1116-1121. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.11.032>
- [11] Taylor, G.S., Long, H.M., Brooks, J.M., *et al.* (2015) The Immunology of Epstein-Barr Virus-Induced Disease. *Annual Review of Immunology*, **33**, 787-821. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112326>
- [12] Lindemann, T.L. and Greene, J.S. (2005) Persistent Cervical Lymphadenopathy in an Adolescent with Epstein-Barr Induced Hemophagocytic Syndrome: Manifestations of a Rare But Often Fatal Disease. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, **69**, 1011-1014. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2005.02.014>
- [13] Fujiwara, S., Kimura, H., Imadome, K., *et al.* (2014) Current Research on Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection in Japan. *Pediatrics International*, **56**, 159-166. <https://doi.org/10.1111/ped.12314>
- [14] 杨骏, 张永红, 谢正德, 等. 儿童 EB 病毒相关嗜血淋巴组织细胞增生症 26 例[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2007, 12(4): 157-160.
- [15] Henter, J.I., Horne, A., Aricò, M., *et al.* (2007) HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophago-

- cytic Lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer*, **48**, 124-131. <https://doi.org/10.1002/pbc.21039>
- [16] Wang, Y., Huang, W., Hu, L., *et al.* (2015) Multicenter Study of Combination DEP Regimen as a Salvage Therapy for Adult Refractory Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Blood*, **126**, 2186-2192. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-05-644914>
- [17] Parikh, S.A., Kapoor, P., Letendre, L., *et al.* (2014) Prognostic Factors and Outcomes of Adults with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Mayo Clinic Proceedings*, **89**, 484-492. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.12.012>
- [18] Wang, J., Wang, Y., Wu, L., *et al.* (2016) PEG-Asparaginase and DEP Regimen Combination Therapy for Refractory Epstein-Barr Virus-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Journal of Hematology & Oncology*, **9**, Article No. 84. <https://doi.org/10.1186/s13045-016-0317-7>
- [19] 程雪, 徐之良. 儿童 EB 病毒相关性噬血细胞综合征的诊治进展[J]. 医学综述, 2018, 24(18): 3658-3663.
- [20] Li, Z., Wang, Y., Wang, J., *et al.* (2018) Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Adult Patients with Epstein-Barr Virus-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Leukemia & Lymphoma*, **59**, 77-84. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1330467>
- [21] Ahn, J.S., Rew, S.Y., Shin, M.G., *et al.* (2010) Clinical Significance of Clonality and Epstein-Barr Virus Infection in Adult Patients with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *American Journal of Hematology*, **85**, 719-722. <https://doi.org/10.1002/ajh.21795>
- [22] Imashuku, S. (2011) Treatment of Epstein-Barr Virus-Related Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (EBV-HLH); Update 2010. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, **33**, 35-39. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e3181f84a52>
- [23] 卢象对, 彭建明. EB 病毒混合感染的临床分析[J]. 中国实用医药, 2019, 14(15): 69-70.
- [24] Johnson, T.S., Terrell, C.E., Millen, S.H., *et al.* (2014) Etoposide Selectively Ablates Activated T Cells to Control the Immunoregulatory Disorder Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *The Journal of Immunology*, **192**, 84-91. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302282>
- [25] Papageorgiou, S.G., Tsiodras, S., Siakallis, G., *et al.* (2016) Epstein Barr Virus Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Related to Rituximab Use and Immunopathogenetic Insights. *Pathology—Research and Practice*, **212**, 1194-1198. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2016.10.003>