

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.01.025
网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191104.0914.002.html(2019-11-04)

成人 EB 病毒相关嗜血细胞综合征 1 例报道并文献复习

焦 君, 蒯 瑞[△]

(中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院血液科, 兰州 730050)

[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,提高临床诊断准确性,防止漏诊和误诊。**方法** 回顾性分析 2019 年 2 月该院血液科收治的 1 例成人 EBV 相关 HPS 患者的资料,分析诊治经过。**结果** 患者主要表现为发热和颈部淋巴结肿大,胸部 CT 检查示:双肺多发散在的不规则结节影,呈棉花团样改变,左侧锁骨上淋巴结肿大明显,边界模糊,大小约 4.6 cm×4.3 cm,淋巴结病理活检示:免疫组织化学 CD3(+),少量 CD20(+),ki-67 20%,少量 CD79a(+),CD163(+),CD68(+),散在 CD5(+),EBNA-2(+),EBV(+),分子病理结果为 EBER(+),考虑 HPS,EBV 相关。**结论** 成人 EBV 相关 HPS 临床表现多变,缺乏特异性,胸部 CT 和淋巴结病理活检可帮助诊断。

[关键词] 疱疹病毒 4 型,人;淋巴组织细胞增多症,嗜血细胞性;发热;淋巴结

[中图法分类号] R511 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)01-0116-04

Adult EB virus associated hemophylic syndrome: 1 case report and literature review

JIAO Jun, XI Rui[△]

(Department of Hematology, 940th Hospital, Joint Logistic Support Force of the People's Liberation Army, Lanzhou, Gansu 730050, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical symptoms, signs and imaging manifestations of adult EB virus (EBV) associated hemophylic syndrome (HPS), and improve the accuracy of clinical diagnosis and to prevent missed diagnosis and misdiagnosis. **Methods** The data of an adult patient with EBV associated HPS treated in February 2019 was analyzed retrospectively, analyzed the whole treatment. **Results** The main manifestations of the patients were fever and cervical lymph node enlargement. Chest CT examination showed that there were irregular nodules scattered in both lungs, showing cotton mass-like changes, obvious enlargement of the left supraclavicular lymph node and blurred boundary, with a size of about 4.6 cm×4.3 cm. Pathological examination of lymph nodes showed that CD3(+), little CD20(+), ki-67 20%, little CD79a(+), CD163(+), CD68(+), scattered CD5(+), EBNA-2(+), EBV(+), the molecular pathological result was EBER(+), considering HPS, EBV associated. **Conclusion** The clinical manifestations of adult EBV-associated HPS are changeable and lack of specificity. Chest CT and lymph node pathological biopsies can help diagnose.

[Key words] herpesvirus 4, human; lymphohistiocytosis, hemophagocytic; fever; lymph nodes

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)又称噬血细胞性淋巴组织增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH),是一种病因及发病机制复杂,病理组织表现为嗜血活性,本质上是原发性或继发性人体免疫系统失调引起的过度炎症反应综合征。EB 病毒(EBV)属于人类疱疹病毒亚群,为双链 DNA 病毒,主要经过唾液和飞沫传播,也可通过输血、性传播^[1]。EBV 感染后通常无症状,保持较长的潜伏期,少数会表现为急性传染性单核细胞增多症,极少数患者表现为慢性活动性 EBV 感染,伴 HPS,此病病死率较高,预后较差,且临床上容易出现误诊、误治,错失该病最佳的治疗时机。国内外成人 EBV 相关 HPS 报道较少,笔者总结治疗过的 1 例成人 EBV 相关 HPS,现报道如下。

1 临床资料

患者男,26 岁,因“双侧颈部肿物 1 年,发热 1 周”入院。2 年前发现右侧颈部有 1 个约“花生米”大小的肿物,质硬,界限欠清,压痛伴发热,就诊于当地医院,诊断为颈部坏死性淋巴结炎,给予抗炎、抗病毒对症治疗后续颈部肿物缩小。入院前 1 个月发现左侧颈部数个肿大的结节伴发热,于午后和夜间发热为著,最高体温为 39.0℃,到当地肿瘤医院行左颈淋巴结活检,病检回报:左颈淋巴结良性病变,多考虑组织细胞坏死性淋巴结炎;行骨髓细胞形态学检查:正常骨髓象,给予泼尼松 40 mg 口服,每天 1 次。入院前 1 周出现持续发热伴胸闷、气短,当地医院行胸部 CT 示肺部感染;腹部彩超示脾大、双侧颈部多发淋巴结肿大(左侧为著);血常规:白细胞(WBC) $2.01\times 10^9/L$,中性粒细胞(N) $1.43\times 10^9/L$,血红蛋白(HGB)147 g/L,血小板(PLT) $43\times 10^9/L$,予以抗感染治疗无效就诊于本院。患者家族中无类似病史。

入院查体:体温 38.9℃,发热面容,左颈部颌后区可触及 3.5 cm×3.0 cm 大小肿物,质硬,表面光滑,无溃破,明显压痛,边界较清楚,与周围组织无明显粘连,双侧腋窝淋巴结肿大,双肺呼吸音粗,可闻及少量干性啰音,脾脏肋下 3 横指。

血常规:WBC $3.40\times 10^9/L$ 、N 86%,Hb 144 g/L、PLT $36\times 10^9/L$ 。生化:丙氨酸氨基转移酶(AST)75 IU/L、总蛋白(TP)50.8 g/L、清蛋白(ALB)29.0 g/L、乳酸脱氢酶(LDH)1 371 IU/L。凝血:活化部分凝血活酶时间(APTT)36.6 s,纤维蛋白原(FIB)1.41 g/L。转铁蛋白(SFn)3 828.2 μg/L,明显增高。T-SPOT 检查阴性,非特异性 γ-干扰素 205 825.00 μg。总胆固醇(TG)2.5 mmol/L,降钙素原(PCT)0.17 ng/L,白细胞介素-6(IL-6)4.3 pg/mL,C 反应蛋白(CRP)11.90 mg/L,内毒素阴性。尿便常规、流感相关病毒检查、肿瘤指标均阴性,黑热病、布什杆菌检查送地方病研究所检查阴性。穿孔蛋白基因(PRF1)、原发性 HPS 相关基因检查无遗传性 HPS 相关突变发生。胸部 CT:(1)双肺多发结节,多考虑为淋巴瘤或淋巴瘤样肉芽肿,不排除真菌感染;(2)心包、双侧胸腔少量积液,见图 1。浅表超声:双侧颈部、腹股沟、腋窝淋巴结肿大,见图 2。骨髓细胞形态学检查:各系增生活跃,形态基本正常,淋巴细胞增生,见个别不典型淋巴细胞;全片观察组织细胞较易见,见少数嗜血组织细胞。

入院初步考虑淋巴瘤可能,不排除肺部合并感染,予莫西沙星联合伏立康唑抗感染及对症治疗,并联合地塞米松控制体温、减轻颈部压迫症状。治疗 2~4 d 患者体温恢复正常,腹部饱满减轻、脾肿大略

改善,颈部包块无缩小,治疗至第 8 天发热、气促、腹胀等症状反复并加剧。行原左颈部淋巴结活检组织病理会诊,病理检查回报:送检组织中见片状淋巴组织及坏死,免疫组织化学:CD3(+),少量 CD20(+),ki-67 20%,少量 CD79a(+),CD163(+),CD68(+),散在 CD5(+),EBNA-2(+),EBV(+);分子病理结果 EBER(+);考虑:组织坏死性淋巴结炎,EBV 相关,见图 3。EBV-DNA 检查阳性: 6.87×10^4 copis/mL(正常小于 1×10^3 copis/mL)。为进一步排除肺部、脾脏淋巴瘤行正电子发射计算机断层显像(PET-CT)检查,结果显示:(1)双肺多发结节、肝脏及脾脏、左侧颈部及锁骨上区多发淋巴结氟代脱氧葡萄糖(FDG)代谢不均匀轻度增高,符合 EBV 感染所致全身多系统受累之代谢及形态改变;(2)纵隔及双侧腋窝多发小淋巴结 FDG 代谢轻度增高,考虑:淋巴结炎。



图 1 入院后胸部 CT 检查



箭头:左侧颈部淋巴结肿大。

图 2 入院后颈部超声检查

综合上述结果诊断为 EBV 相关 HPS,高危组。按 2018 年《噬血细胞综合征中国专家共识》应以 HPS-2004 方案治疗,但患者症状及血常规、肝功进行性恶化,无法耐受高强度治疗,故于 2018 年 2 月 18 日开始予 HPS 高危 L-DEP 方案中骨髓抑制及器官毒性较低药物联合治疗,具体为:环孢素 75 mg 口服,每天 2 次,依托泊苷(VP-16)100 mg/m² 静脉滴注 14 d,甲泼尼龙 15 mg/kg 静脉滴注 3 d、0.75 mg/kg 静脉滴注 4 d、0.25 mg/kg 静脉滴注 3 d、0.10 mg/kg 静脉滴注 4 d,每 14 天重复 1 次,第 2 次及以后重复时初始甲泼尼龙按 2 mg/kg 计算。治疗 1 周患者病情

改善后,开始联合脂质体多柔比星、培门冬酶($1\ 800\ \text{U}/\text{m}^2$)治疗,辅以输注新鲜冰冻血浆、补充清蛋白、抗病毒等治疗。至 2 月 24 日体温逐步恢复正常,肝功能逐渐好转,超声提示淋巴结缓慢缩小、脾肿大较前有所改善。2018 年 3 月 15 日复查 EBV-DNA 阴性,骨髓细胞形态学:未见嗜血组织细胞。目前患者已行 L-DEP 循环化疗 8 次,一般状况可,2018 年 10 月复查血常规:WBC $3.65\times 10^9/\text{L}$ 、N 86%,Hb 116 g/L、PLT $120\times 10^9/\text{L}$ 。生化:AST 40 IU/L、TP 50.9 g/L、ALB 33.6 g/L、LDH 222 IU/L。凝血:APTT 24.1 s, FIB 2.22 g/L。SFn 593.5 $\mu\text{g}/\text{L}$,明显增高。TG 1.67 mmol/L, TC 4.99 mmol/L, IL-6 1.2 pg/mL, CRP 3.42 mg/L 骨髓细胞形态学未见嗜血组织细胞,EBV-DNA 阴性,胸部 CT 和颈部超声检查示肺部感染已吸收,现随访中,见图 4、5。

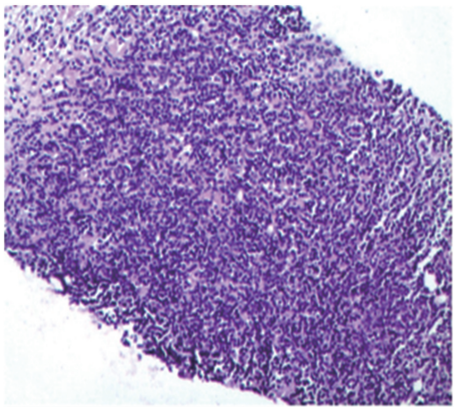
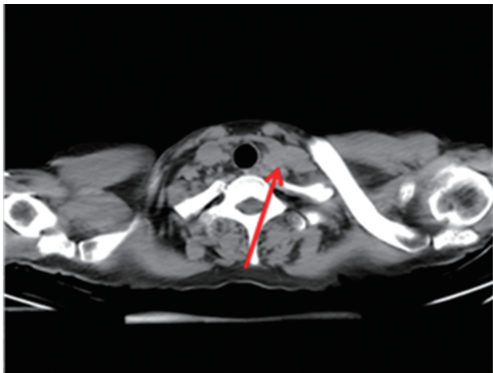


图 3 淋巴组织病理切片(苏木素-伊红染色, $\times 100$)



图 4 治疗后胸部 CT



箭头:颈部淋巴结肿大变小。

图 5 治疗后颈部超声检查

2 讨 论

HPS 按其发病机制分为原发性(遗传性)和继发性(淋巴瘤、感染等)两大类,原发性 HPS 为常染色体或性染色体隐性遗传性疾病,多见于儿童。继发性 HPS 原因众多,各年龄阶段均可发病,除常见病原菌感染、肿瘤、自身免疫疾病,一些少见病原体也会引起 HPS^[3],如利什曼原虫、甲型流感、斑疹伤寒,EBV 感染是临床最常见的引起继发性 HPS 的病因^[4]。EBV 感染人体后存在一定的潜伏期,当人体免疫系统功能减弱或低下时,侵袭人体免疫系统,若感染 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/自然杀伤(NK)细胞,使细胞持续活化,巨噬细胞分泌大量细胞因子,产生细胞因子风暴,导致细胞免疫缺陷、全身高炎症反应,则引起 EBV 相关 HPS^[5],致使患者出现如发热、黄疸、肝脾肿大、浅表淋巴结肿大、全血细胞减少、肝功能异常等不适症状。

有相关病例报道,EBV 相关 HPS 高发于亚洲人群^[6],亚洲国家 EBV 相关 HPS 多见于儿童,成人发病报道少^[7]。成人 EBV 相关 HPS 常伴发淋巴瘤,本病例中该患者为成年男性,发热及淋巴结肿大明显、肺部结节影、脾肿大,临床表现首先考虑淋巴瘤,但病理活检不支持,结合 PET-CT 等检查最终确诊,结合该患者曾有类似病史,不排除慢性活动性 EBV 感染(CAEBV)可能,有相关报道 CAEBV 常进展为恶性疾病,其中包括进展为 EBV 相关 HPS 的可能^[8]。因此,对临床出现发热、淋巴组织疾病、肝脾肿大等症状,除考虑淋巴瘤外,需怀疑该病的可能,提高对 CAEBV 的认识。

早期诊断 EBV 相关 HPS 具有一定的难度,因为 EBV 相关 HPS 相对少见,具有非特异性的症状和体征,且涉及多个学科,起病时不完全符合诊断标准,进行化验检查需要一定的时间。且在各种类型的 HPS 的复杂病程中 EBV 感染也可参与其中,并不是其病因,所以对于 EBV 相关 HPS 诊断,目前在满足 HPS-2004 诊断标准^[9]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,上述检查可进一步协助诊断^[1],同时除外原发性 HPS 及肿瘤、免疫等引起其他继发性 HPS。

关于 HPS 的治疗,主要予以控制全身炎症反应、去除病因、改善免疫功能缺陷,防止病情进展和(或)复发。关于 HPS 的治疗 2018 年《嗜血细胞综合征诊治中国专家共识》^[1]有详细的提及,如早期有 HPS-1994^[10]、HPS-2004^[11] 方案,以及混合免疫方案:ATG、VP-16、DEX;待免疫功能恢复、无基因缺陷者

进入 VP-16、DEX 方案维持治疗;针对遗传性、NK 细胞功能障碍、中枢性、复发难治的 HPS,可进行异基因干细胞移植。WANG 等^[12]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^[13]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,化疗后缓解或化疗效果不佳时,可考虑行造血干细胞移植。LI 等^[14]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。孙瑞娟等^[15]认为移植前病毒种类、病毒载量与移植后病毒血症的发生无太大关系,移植前合理的预处理可以减少移植后并发症。EBV 相关 HPS 非缓解期患者移植治疗的效果明显低于缓解期病。AHN 等^[16]研究发现,HPS 患者体内 EBV 病毒载量与预后相关,而针对是否进行抗病毒治疗,IMASHUKU 等^[17]认为抗病毒在整个治疗过程中的作用不明确。卢象对等^[18]不建议单独使用抗病毒药物,可与免疫化疗连用。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^[19]。也有文献推荐使用利妥昔单抗治疗 EBV 诱导的 HPS^[20],2018 噬血细胞综合征诊治中国专家共识,虽未指明抗病毒治疗方案,但针对高病毒的 EBV 相关 HPS 可从去除发病源头出发予联合抗病毒治疗。

综上所述,目前针对 EBV 相关 HPS 治疗基本认同环孢素、VP-16、激素联合脂质体阿霉素及培门冬酶为主的药物,效果欠佳及有遗传因素的患者可采取异基因干细胞移植,如有病毒复制可抗病毒联合免疫化疗治疗,应及时评价疗效及免疫功能来制订进一步治疗方案。

参考文献

- [1] 嗜血细胞综合征中国专家联盟. 中华医学会儿科学分会血液学组. 嗜血细胞综合征诊治中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(2): 91-95.
- [2] HENTER J I, HORNE A, ARICÓ M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2): 124-131.
- [3] PARK H S, LEE J H, LEE J H, et al. Fludarabine/melphalan 100 mg/m² conditioning therapy followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(6): 1116-1121.
- [4] ISHII E, OHGA S, IMASHUKU S, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan[J]. *Int J Hematol*, 2007, 86(1): 58-65.
- [5] TAYLOR G S, LONG H M, BROOKS J M, et al. The immunology of Epstein-Barr virus-induced disease [J]. *Annu Rev Immunol*, 2015, 33: 787-821.
- [6] BELYEA B, HINSON A, MORAN C, et al. Spontaneous resolution of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 55(4): 754-756.
- [7] LINDEMANN T L, GREENE J S. Persistent cervical lymphadenopathy in an adolescent with Epstein-Barr induced hemophagocytic syndrome: manifestations of a rare but often fatal disease [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2005, 69(7): 1011-1014.
- [8] FUJIWARA S, KIMURA H, IMADOME K, et al. Current research on chronic active Epstein-Barr virus infection in Japan [J]. *Pediatr Int*, 2014, 56(2): 159-166.
- [9] JORDAN M B, HILDEMAN D, KAPPLER J, et al. An animal model of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): CD8⁺ T cells and interferon gamma are essential for the disorder [J]. *Blood*, 2004, 104(3): 735-743.
- [10] HENTER J I, ARICÓ M, EGELER R M, et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study group of the histiocyte society [J]. *Med Pediatr Oncol*, 1997, 28(5): 342-347.
- [11] RAMACHANDRAN S, ZAIDI F, AGGARWAL A. Recent advances in diagnostic and therapeutic guidelines for primary and secondary Hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2017, 64: 53-57.
- [12] WANG J, WANG Y, WU L, et al. PEG-asparaginase and DEP regimen combination therapy for refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 84-90.
- [13] 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. (下转第 124 页)

- 家共识(2017)[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(21): 1607-1614.
- [7] 中华医学会神经外科学分会. 神经外科重症管理专家共识(2013 版)[J]. 中国脑血管病杂志, 2013, 93(8): 1765-1779.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会呼吸治疗学组. 人工气道气囊的管理专家共识(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(11): 816-819.
- [9] 杜光, 赵杰, 卜书红, 等. 雾化吸入疗法合理用药专家共识(2019 年版)[J]. 医药报, 2019, 38(2): 135-146.
- [10] 中华医学会神经外科学分会, 中国神经外科重症管理协作组. 中国神经外科重症患者气道管理专家共识(2016)[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(21): 1639-1642.
- [11] 徐春蕾, 王志超, 薛雅卓. 基于 Citespace 的奥马哈系统的国内外研究热点可视化分析[J]. 护理研究, 2018, 32(23): 3758-3762.
- [12] 张永燕, 许华. 神经外科围术期多模式镇痛治疗研究进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2017, 33(5): 515-518.
- [13] 周娟. 预见性护理在神经外科重症监护病房安全管理中的应用效果[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(27): 181-182.
- [14] ROBERTSON F C, LOGSDON J L, DASENBROCK H H, et al. Transitional care services: a quality and safety process improvement program in neurosurgery[J]. J Neurosurg, 2018, 128(5): 1570-1577.
- [15] 王丹丹, 柏亚妹, 徐玮, 等. 东中西部地区三甲医院住院护理服务调查[J]. 重庆医学, 2018, 47(23): 75-78.
- [16] 吴胜梅, 李茶香, 袁玉兰. 神经外科实施延续性护理的实践探讨[J]. 中国护理管理, 2012, 12(10): 84-86.
- [17] 徐静, 何厚建, 陈盈, 等. 巴林特小组应用于国内护患沟通的研究分析[J]. 医学与哲学, 2019, 40(1): 57-60.
- [18] 王婷, 邵晓芳, 陈上中. CICARE 沟通模式在 ICU 护患沟通中的应用研究[J]. 医院管理论坛, 2019, 36(3): 23-25.
- [19] 李乐之. 磁性医院认证体系对我国构建健康护理工作环境的启示[J]. 护理学杂志, 2015, 30(1): 1-3.
- [20] KUTNEY-LEE A, STIMPFEL A W, SLOANE D M, et al. Changes in patient and nurse outcomes associated with magnet hospital recognition[J]. Med Care, 2015, 53(6): 550-557.
- [21] BEKELIS K, MISSIOS S, MACKENZIE T A. Association of magnet status with hospitalization outcomes for ischemic stroke patients[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(4): e005880.

(收稿日期: 2019-03-24 修回日期: 2019-06-08)

(上接第 119 页)

- [14] LI Z, WANG Y, WANG J, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Leuk Lymphoma, 2018, 59(1): 77-84.
- [15] 孙瑞娟, 肖娟, 孙媛, 等. 异基因造血干细胞移植治疗嗜血细胞综合征[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(2): 94-98.
- [16] AHN J S, REW S Y, SHIN M G, et al. Clinical significance of clonality and Epstein-Barr virus infection in adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Am J Hematol, 2010, 85(9): 719-722.
- [17] IMASHUKU S. Treatment of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH); update 2010 [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2011, 33(1): 35-39.
- [18] 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.
- [19] JOHNSON T S, TERRELL C E, MILLEN S H, et al. Etoposide selectively ablates activated T cells to control the immunoregulatory disorder hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. J Immunol, 2014, 192(1): 84-91.
- [20] PAPAGEORGIOU S G, TSIODRAS S, SIAKALIS G, et al. Epstein barr virus hemophagocytic lymphohistiocytosis related to rituximab use and immunopathogenetic insights [J]. Pathol Res Pract, 2016, 212(12): 1194-1198.

(收稿日期: 2019-03-26 修回日期: 2019-06-10)