

·临床研究报道·

小儿 EB 病毒相关噬血细胞综合征 3 例报告及文献复习

徐宏贵¹, 林泽军², 方建培¹

(1. 中山大学附属第二医院儿科, 广东 广州 510120; 2. 潮阳市人民医院儿科, 广东 潮阳 515100)

[摘要] EB 病毒相关噬血细胞综合征 (EBV - AHS) 是 EB 病毒感染诱发组织细胞异常增生并大量吞噬血细胞而引起的一系列临床综合征。其临床特点主要表现为高热、肝脾淋巴结肿大、全血细胞减少和肝功能异常, 其显著的特征是骨髓涂片或组织中出现体积较大的噬血组织细胞, 并吞噬血细胞。该文报告 3 例并结合文献对本病的发病机制、临床表现、诊断及治疗进行复习。

[关键词] 噬血细胞综合征; EB 病毒

[中图分类号] R551.1 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1008 - 8830(2003)03 - 0258 - 03

小儿 EB 病毒相关噬血细胞综合征 (EB virus associated hemophagocytic syndrome, EBV-AHS), 起病凶险, 进展急剧, 预后多不良。近年国内陆续有个案报道。现报告我们新近收治的 3 例, 并结合文献复习, 以提高对本病的认识和诊治。

1 临床资料

例 1, 女, 13 岁, 因反复高热、腹胀 2 月, 伴关节痛、四肢末稍受凉后青紫 1 周, 拟诊“结缔组织病”收入院, 体查: T 38.2, 面色中度苍白, 颈部、腋下及腹股沟可触及多个肿大的淋巴结, 心肺正常, 腹胀, 腹肌韧有揉面感, 肝肋下 2.0 cm, 脾肋下 1.0 cm, 质地均中等, 双下肢轻度凹陷性浮肿。辅助检查: 血象 WBC $41.9 \times 10^9/L$, N 0.7, L 0.3, Hb 98 g/L, PLT $159 \times 10^9/L$ 。IgA, IgG 明显升高。心肌酶: 肌酸激酶同工酶 (CK-MB), 乳酸脱氢酶 (LDH) 大于 1 000 U/L; 肝功能: 谷丙转氨酶 (ALT) 97 U/L, 谷草转氨酶 (AST) 446 U/L, 白蛋白 (ALB) 24.8 g/L。B 超示肝脾大, 盆腔积液。骨髓报告符合增生性贫血骨髓象。血细菌、真菌培养及结核抗体检查均阴性。EB 病毒抗体: 衣壳抗体 (抗 VCA IgM) 1 640, IgG 1 640, 早期抗体 (抗 EA IgM 1 640)。予头孢他啶、阿奇霉素抗感染, 输注白蛋白等对症支持治疗, 肝脾、淋巴结渐增大, 贫血加重, WBC 下降至低于正常。入院第 17 天, 患儿出现全

身性抽搐, 随后昏迷。脑脊液检查仅蛋白轻度升高。行腹股沟淋巴结活检, 报告为窦外组织细胞明显增生并见活跃吞噬红细胞现象, 符合噬血细胞综合征改变。遂改用丽科伟加干扰素抗病毒, 大剂量地塞米松抗炎, 甘露醇脱水等治疗。第 20 天热退, 神志逐渐转清。1 周后肝脾渐缩小, 腹胀、关节痛消失, 血象回升, 病情好转出院, 随访中。

例 2, 女, 8 个月, 因发热、皮肤出血点及黄染 3 d 入院, 体查: T 38.8, 烦躁不安, 面色苍白, 皮肤巩膜中度黄染, 全身皮肤及口腔粘膜散在出血点, 浅表淋巴结不大, 心肺 (-), 肝肋下 5.0 cm, 脾肋下 1.5 cm, 质地中等。辅助检查: 血象 WBC $1.8 \times 10^9/L$, Hb 71 g/L, PLT $40 \times 10^9/L$ 。血电解质 Na^+ 125.8 mmol/L。CK-MB、LDH 明显升高。ALT 129.6 U/L, AST 339.2 U/L, ALB 35 g/L。凝血功能: 凝血酶原时间 (PT) 1.67 INR, 部分凝血活酶时间 (APTT) 84.8 s, 凝血酶时间 (TT) 109.4 s, 纤维蛋白原 (FIB) 1.57 g/L, 血浆鱼精蛋白副凝试验 (3P) 试验 (-)。血细菌培养阴性。EB 病毒抗体: 抗 VCA IgM 1 160, IgG 1 320, 抗 EA IgM 1 160。予泰能、丽科伟抗感染, 丙种球蛋白每日 500 mg/kg, 共 4 d, 大剂量激素等治疗。入院次日, 出血情况加重, 复查血象下降, 3P 试验 (+), 考虑合并有 DIC, 予肝素及成分输血等抗 DIC 处理, 病情无好转。第 3 天出现昏迷、呼吸衰竭, 前囟隆起, 拟诊为“颅内出血”。经止血、脱水及机械通气等积极抢救

[收稿日期] 2002 - 10 - 29; [修回日期] 2003 - 01 - 28

[作者简介] 徐宏贵 (1972 -), 男, 硕士, 主治医师。主攻方向: 小儿血液病。

无效死亡。骨髓报告:片周及片尾见大量吞噬样网状细胞,胞浆内吞噬有淋巴细胞、红细胞及血小板,诊断为噬血细胞综合征。

例3,女,7个月,因腹泻10 d、发热4 d、气促腹胀1 d入院。体查:T 39.6,精神差,面色苍白,浅表淋巴结无肿大,心肺无异常,腹胀,肝肋下6.0 cm,质地中等,脾未及。辅助检查:血象 WBC $2.37 \times 10^9/L$, Hb 70 g/L, PLT $38 \times 10^9/L$,外周血异形淋巴细胞占38%。ALT 194 U/L, AST 322 U/L, ALB 36.4 g/L。血电解质 Na^+ 124 mmol/L。肾功能正常。心肌酶明显升高。血细菌培养阴性。凝血功能:FIB 0.58 g/L。EB病毒抗体:抗VCA IgM 1 640, IgG 1 130, 抗EA IgM 1 80。骨髓象:有核细胞增生活跃,组织细胞占21%,并见吞噬淋巴细胞及血小板现象。诊断:EB病毒相关噬血细胞综合征。予多次成分输血、丙种球蛋白、维持水电解质及酸碱平衡、抗感染等处理,体温持续不降,血象急剧下降,先后出现抽搐昏迷、心衰及消化道出血,入院第6天家长放弃抢救,死于多脏器功能衰竭。

2 讨论

EB病毒是小儿常见的病毒性感染病原菌,多数初次感染无症状,部分表现为典型传染性单核细胞增多症,少数可累及全身多个系统出现严重的并发症,如溶血性贫血、血小板减少性紫癜、再生障碍性贫血等,但引起噬血细胞综合征即EBV-AHS,较为罕见。1979年由risdall等^[1]首次报道以来,近年国内已有少量文献报道^[2],以国外报道较多。

本病发病机制至今尚未完全明确。既往认为是EB病毒感染所诱发的一种进行性、反应性但非恶性的增生性疾病。但近年来的研究显示,在EBV-AHS患者T细胞中用PCR检测到TCR β 和 γ 基因单克隆重排^[3],吞噬血细胞的组织细胞(巨噬细胞)中也证实有克隆性增生^[4],表明EB病毒感染时可能将其DNA整合到宿主T细胞染色体基因,使后者发生从良性到新生物前期或明显的恶性增生,提示本病并非都是反应性的,实际也存在着恶性的增生。这也部分解释了本病临床过程凶险,病死率高,表现为恶性病程的特点。此外,EB病毒感染后免疫功能紊乱和细胞因子异常高分泌(如INF- γ 、TNF- α 、IL-6等)也是发病机制之一。

EBV-AHS任何年龄均可发病,临床症状多样,其诊断标准^[5,6]: 临床表现:发热超过1周、热峰 ≥ 38.5 ,肝脾淋巴结肿大,皮疹,出血,关节受累,

肺部浸润及中枢神经系统症状等; 实验室检查:全血细胞减少(至少累及两个细胞系);肝功能异常,LDH ≥ 1000 U/L或 $\geq$ 正常值+3SD,凝血功能障碍(血纤维蛋白原 ≤ 1.5 g/L或 $\leq$ 正常值+3SD),高甘油三酯血症(≥ 2.0 mmol/L或 $\geq$ 正常值+3SD),伴高铁蛋白血症(≥ 1000 ng/L或 $\geq$ 正常值+3SD); 细胞学检查:噬血细胞占骨髓有核细胞 $\geq 3\%$,或/和累及淋巴结、肝、脾及中枢神经系统的组织学改变; EB病毒感染依据:血抗VCA-IgM、IgA $\geq 1:10$ 或/和VCA-IgG $\geq 1:160$ 或/和PCR检测EBV DNA阳性。本文3例血清抗VCA-IgM和VCA-IgG阳性,结合症状、体征和细胞学均符合上述诊断标准。3例骨髓检查,2例见组织细胞增生及噬血细胞现象,其中例1早期出现多脏器损害,而血象仅为贫血,白细胞反而升高,骨髓未有阳性发现,随着病情的发展,后期血色素和白细胞进行性下降,经淋巴结活检方得以诊断。提示对于可疑病例,临床应密切观察血象变化,一次骨穿阴性不能排除诊断,应多次、多部位复查,尤其注意骨髓片尾及边缘,必要时应行淋巴结或肝脾等活检^[6]。例2、例3临床表现较为典型,呈爆发性经过,早期即出现DIC,起病至死亡时间分别为6 d和16 d。

本病需与原发性(家族性)噬血细胞综合征和其它原因(包括细菌、真菌、寄生虫及其它病毒感染、恶性肿瘤、先天性免疫缺陷病、自身免疫疾病和药物)所致的继发性噬血细胞综合征鉴别。它们临床表现相似,但前者为常染色体隐性遗传病,可有家族史,通常在生后1个月内发病,持续性低NK细胞活性是其特征。后者根据不同继发原因的病史和相应的病原学及实验室检查可资鉴别。其次,要与恶性组织细胞病(恶组)相鉴别,恶组的骨髓组织细胞有形态异常,而本病形态正常,但有时两者骨髓很难区别,真正鉴别有待恶组细胞克隆标记的确立。鉴于目前对EBV-AHS发病机制的新认识,有学者已对区分此两种病的必要性提出质疑^[5]。

关于本病治疗,目前尚缺乏确切有效的治疗方案,主要是针对EB病毒和免疫紊乱而采用的综合性治疗。有报道用大剂量丙种球蛋白和激素、环孢菌素A、抗胸腺细胞球蛋白联用粒细胞集落刺激因子有效^[5~7]。足叶乙甙(VP-16)可抑制EB病毒核心抗原决定簇的合成,因而具有抗EB病毒作用,有报道早期与地塞米松合用可减少本病急性期死亡率^[5]。对于耐化疗病例,异基因造血干细胞移植亦有成功的报道^[8]。本病预后不良。本文3例在丽科伟抗病毒基础上,联合激素和丙种球蛋白治疗2例,

皆死亡,分别死于 DIC 和多脏器功能衰竭。联合激素治疗 1 例,好转。一组报道 99 例 EBV-AHS 患者,死亡 72 例,主要死亡原因为出血、感染、多脏器功能衰竭和 DIC。死亡的高危因素为:年龄 > 30 岁、合并 DIC、铁蛋白 > 50 ng/ml、贫血 Hb < 100 g/L 伴血小板减少 < 100 ×10⁹/L 和黄疸^[5]。

[参 考 文 献]

[1] Risdall RJ, Mckenna RW, Nesbit ME, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis [J]. Cancer, 1979, 44 (3): 993 - 997.

[2] 王秀霞,吕彦双. 病毒相关性噬血细胞综合征 1 例报告 [J]. 中国当代儿科杂志,2001, 3(5): 528.

[3] Bird G, Peel D, Mcarthy K, et al. Epstein-barr virus induced

virus-associated hemophagocytic syndrome and monoclonal TCR-beta rearrangement: a case report [J]. Hematol Oncol, 1997, 15 (1): 47 - 52.

[4] 肖燕,林雯,费洪宝. 噬血细胞综合征的克隆性研究 [J]. 中华儿科杂志,2002, 40(8): 486 - 498.

[5] Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, et al. Prognostic factors of hemophagocytic syndrome in adults: analysis of 34 cases [J]. Eur J Haematol, 1997, 59(4): 247 - 253.

[6] 李文益,陈述枚. 儿科学新理论和新技术 [M]. 北京:人民卫生出版社,2002, 344 - 347.

[7] Janka G, Imashuka S, Elinder G, et al. Infection and malignancy-associated hemophagocytic syndrome [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 1998, 12(2): 435 - 444.

[8] Collins P, Watts M, Brocklesby M, et al. Successful engraftment of haploidentical stem cell transplant for familial hemophagocytic syndrome using both bone marrow and peripheral blood stem cells [J]. Br J Haematol, 1997, 96(3): 644 - 646.

(本文编辑:吉耕中)

(上接第 257 页)

治疗则可转成肺炎,尤其是先心病的婴儿。上世纪 90 年代以来,我县开展了 WHO 提倡的儿童急性呼吸系统感染标准病例管理和临床管理,进行了大量的工作,肺炎死亡占婴儿死亡的构成比有下降趋势。

本研究发现,1~5 岁儿童死亡原因中,以意外伤害最常见,包括溺水、交通事故、中毒和跌伤,其中 74.5 %为溺水。虽然,意外伤害的构成比有逐年下降的趋势,但仍居 1~5 岁儿童死亡原因的榜首,所以应加强家长对意外伤害的防范意识。同时,本组资料还显示,在 28 d~1 岁和 1~5 岁两个年龄段中,居于死因第 2 位的均为先心病,许多先心病儿童在未能得到及时手术治疗时而死亡,故儿童先心病的防治工作也是非常重要的。

综上所述,为了有效降低我县 5 岁以下儿童死亡率,我们必须首先加强围产期保健工作,提倡优生优育,开展产前诊断、遗传咨询和孕期保健,抓好高危孕妇的管理,降低先天性畸形儿出生率和早产发生率,提倡住院分娩,取缔家庭接生,加强对妇产科

医生、儿科医生专业知识培训,重点推广新生儿窒息复苏技术,提高产科质量,从而有效降低新生儿窒息所致的死亡;其次广泛开展健康教育,提高群众的保健意识和保健知识,提高人们对儿童意外伤害死亡的重视和防范,从而降低 5 岁以下儿童死亡率。

[参 考 文 献]

[1] 刘晓瑛. 苏州地区 1980~1999 年新生儿死亡率及死因的变动趋势. 中国优生与遗传杂志,2001, 9(6): 78 - 79.

[2] 邢林,杜洪蓉. 57 例围生期新生儿死亡分析 [J]. 中国当代儿科杂志,2001, 3(1): 90.

[3] 吴虹. 185 例早产儿疾病及死因分析 [J]. 中国当代儿科杂志, 1999, 1(1): 30 - 31.

[4] 郝波,王临江,郭素芳. 农村贫困地区围产保健服务情况及其对孕妇和新生儿死亡率的影响. 中国公共卫生,2001, 17(9): 790 - 791.

[5] 陈世东. 平果县 1991~2000 年婴儿死亡率及主要死因变化分析. 中国农村卫生事业管理,2002, 22(6): 55 - 57.

(本文编辑:吉耕中)