

论著·临床研究

## 4例EB病毒感染相关急性肝功能衰竭患儿的临床特点分析

刘瑞海 李晶 曲妮燕 李自普

(青岛市妇女儿童医院重症医学中心, 山东 青岛 266034)

**[摘要]** 4例EB病毒感染相关急性肝功能衰竭患儿中男2例、女2例, 年龄10(8.5~44)个月。3例诊断为传染性单核细胞增多症(IM), 其中2例符合噬血细胞淋巴瘤组织细胞增生症(HLH)诊断标准; 1例诊断为EBV既往感染。4例患儿的血EBV-DNA载量均阳性。4例患儿入院时均有发热、肝大、黄疸, 3例患儿具有脾大、腹水或者呕吐症状, 2例患儿有颈淋巴结大、皮疹或胸水, 1例患儿出现消化道出血或者2期肝性脑病。4例患儿的异型淋巴细胞计数均<10%, 仅1例出现白细胞升高和血小板减少; 4例患儿的转氨酶10~100倍升高、以直接胆红素为主的总胆红素3~5倍升高、乳酸脱氢酶数10倍升高、凝血酶原时间显著延长。4例患儿均静脉给予阿昔洛韦或更昔洛韦抗病毒、促肝细胞生长因子促进肝细胞生长以及激素减轻炎症反应等治疗; 2例加用血浆置换治疗, 其中1例联合连续性静脉-静脉血液透析滤过治疗; 2例HLH患儿按照HLH 2004方案化疗。3例存活, 1例HLH因多脏器功能衰竭死亡。EB病毒感染可以引起儿童急性肝功能衰竭, 早期给予包括血液净化治疗在内的综合治疗手段可能对预后有益。[中国当代儿科杂志, 2018, 20(12): 1030-1033]

**[关键词]** 急性肝功能衰竭; 病毒性肝炎; EB病毒; 儿童

### Clinical features of children with Epstein-Barr virus-related acute liver failure: an analysis of four cases

LIU Rui-Hai, LI Jing, QU Ni-Yan, LI Zi-Pu. Department of Pediatric Intensive Care Unit, Critical Care Medicine Center of Qingdao Women and Children's Hospital, Qingdao, Shandong 266034, China (Li Z-P, Email: 13370871121@163.com)

**Abstract:** A retrospective analysis was performed for the clinical data of four children with Epstein-Barr virus (EBV)-related acute liver failure. There were two boys and two girls with a median age of 10 months (range 8.5-44 months). Of the four children, three were diagnosed with infectious mononucleosis (IM), among whom two met the diagnostic criteria of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), and one was diagnosed with past EBV infection. All the children had positive EBV DNA in blood and all had pyrexia, hepatomegaly, and jaundice on admission. Three children had the symptom of splenomegaly, ascites, or vomiting. Two children had enlargement of cervical lymph nodes, skin rash, or pleural effusion. One child had gastrointestinal bleeding or stage 2 hepatic encephalopathy. All the children had an abnormal lymphocyte count of <10%, and only one child had leukocytosis and thrombocytopenia. Among the four children, alanine aminotransferase level increased by 10-100 times; total bilirubin level increased by 3-5 times; lactate dehydrogenase level increased by many 10 times; prothrombin time prolonged significantly. All the children were given antiviral therapy with intravenously injected acyclovir or ganciclovir, as well as hepatocyte growth factor to promote hepatocyte growth and hormone to alleviate inflammatory response. Two children were given plasma exchange in addition, among whom one was given the combination of continuous venovenous hemodiafiltration. Two children with HLH were given chemotherapy according to the HLH-2004 regimen. Three children survived, and one child with HLH died of multiple organ failure. It is concluded that EBV infection can cause acute liver failure and that early use of multimodality therapy including blood purification may be beneficial for prognosis in these children.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(12): 1030-1033]

**Key words:** Acute liver failure; Viral hepatitis; Epstein-Barr virus; Child

[收稿日期] 2018-06-12; [接受日期] 2018-11-12

[作者简介] 刘瑞海, 男, 硕士, 副主任医师。

[通信作者] 李自普, 男, 教授。

儿童急性肝功能衰竭 (pediatric acute liver failure, PALF) 是重症监护病房较为严重的致死性原因之一, 发病率低, 但病死率高<sup>[1]</sup>。PALF 以凝血机制障碍和黄疸、脑病、腹水等多见, 病因及发病机制错综复杂, 在儿科不同年龄人群具有不同致病原因, 即使进行病理学检查, 仍有近 50% 的患儿未能找到明确病因<sup>[2-3]</sup>。病毒感染是导致 PALF 的重要原因之一。

EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 是一种对人类致病的疱疹病毒, EBV 感染在全球范围内非常普遍。我国 20 世纪 80 年代调查资料显示, 3~5 岁儿童血清 EBV 抗体阳性率为 80.7%~100%, 至 10 岁时已增至 100%<sup>[4]</sup>。然而, EBV 感染致严重病毒性肝炎, 甚至发展为肝功能衰竭在儿童甚为少见。本研究总结 4 例 EBV 感染相关 PALF 患儿的临床特点, 以期提高临床医师对该病的认识。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

2013 年 3 月至 2018 年 3 月青岛市妇女儿童医院 PICU 共收治急性肝功能衰竭 (PALF) 患儿 11 例, 其中诊断为 EBV 感染相关的 4 例。4 例患儿中男 2 例、女 2 例, 年龄 10 (8.5~44) 个月。3 例诊断为传染性单核细胞增多症 (infectious mononucleosis, IM)、1 例诊断为 EBV 既往感染。3 例 IM 中有 2 例符合噬血细胞淋巴瘤组织细胞增生症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) 诊断标准, 家族性 HLH 相关基因 (PRF1、STX11、STXBP2、UNC13D、SH2D1A、XIAP、ITK、LYST、RAB27A) 均阴性。4 例患儿既往健康, 均无肝脏疾病、代谢病、免疫缺陷病或 HLH 等家族史。

PALF 诊断标准<sup>[1]</sup>: 既往无已知慢性肝病的患儿出现急性肝细胞坏死, 并引起严重肝损害, 导致多系统功能紊乱, 伴或不伴肝性脑病, 且具备相关生化证据的临床综合征, 依据包括: 维生素 K1 无法纠正的凝血功能紊乱; 有肝性脑病表现者注射维生素 K1 后 INR  $\geq 1.5$  或凝血酶原时间  $\geq 15$  s; 无肝性脑病表现者注射维生素 K1 后 INR  $\geq 2.0$  或凝血酶原时间  $\geq 20$  s。

IM 诊断参照文献<sup>[5]</sup>标准: (1) 临床症状和体征: 发热、咽扁桃体炎、颈淋巴结大、肝脾大、

眼睑水肿, 符合其中任意 3 项; (2) 抗 EBV- 衣壳抗原 (VCA) -IgM 体阳性, 且抗 EBV- 核抗原 (NA) -IgG 抗体阴性; (3) 血清 EBV-DNA 载量  $>1.0 \times 10^3$  /mL。

EBV 既往感染诊断标准<sup>[6]</sup>: 抗 EBV-VCA-IgM 阴性, 抗 EBV-VCA-IgG 抗体阳性, 且抗 EBV-NA-IgG 抗体阳性。

HLH 诊断参照 HLH 2004 标准<sup>[7]</sup>。

### 1.2 研究方法

制定统一的临床和实验室观察标准。(1) 临床观察指标: 精神状态、最高体温、热程、呕吐、皮疹、淋巴结及肝脾肿大情况、胸腹水等体征, 及心、肺、肾、脑和血液系统并发症。(2) 实验室: 血常规及外周血异型淋巴细胞计数, 血糖、血氨、乳酸、甲胎蛋白、肝肾功能、电解质、凝血功能, 以及肝炎病毒 (A、B、C)、HIV、单疱病毒、风疹病毒、水痘-带状疱疹病毒、巨细胞病毒、EBV 等血清学检查和 EBV-DNA 载量、腹部 B 超等。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 11.5 软件进行数据处理。计量资料采用中位数 (范围) 表示, 计数资料用百分率 (%) 表示。

## 2 结果

### 2.1 临床特点

4 例患儿均有发热, 入院时热程 4 (3~6) d, 发热呈弛张热, 热峰均  $>39.5^\circ\text{C}$ 。4 例均有肝大、黄疸, 3 例 (75%) 具有脾大或者腹水或者呕吐症状, 2 例 (50%) 有颈淋巴结大或皮疹或胸水, 1 例 (25%) 出现消化道出血或者 2 期肝性脑病。

入院时 4 例患儿血常规白细胞计数为  $8.2 (4.4\sim15.1) \times 10^9/\text{L}$ 、血红蛋白  $113 (110\sim129) \text{ g/L}$ 、血小板  $146 (44\sim102) \times 10^9/\text{L}$ , 4 例患儿的异型淋巴细胞均  $<10\%$ , 1 例 (25%) 出现白细胞升高或者血小板减少。4 例患儿转氨酶 10~100 倍升高、以直接胆红素为主的总胆红素 3~5 倍升高、低蛋白血症、低钠血症, 乳酸脱氢酶 10 倍升高、凝血功能显著异常; 2 例患儿 (50%) 血氨轻度升高或血尿素氮轻度升高或甲胎蛋白升高; 1 例 (25%) 患儿具有轻度低血糖或血肌酐轻度升高。见表 1。4 例患儿的甲、乙、丙型肝炎病毒及 HIV、单疱

病毒、风疹病毒、水痘-带状疱疹病毒和巨细胞病毒血清学检查均阴性。4例患儿血清EBV-DNA均阳性：拷贝数 $9.17 \times 10^4 \sim 1.11 \times 10^9$ /mL；3例患儿EBV血清学检查符合IM血清学诊断标准，1例提示EBV既往感染。

## 2.2 治疗及转归

4例患儿均静脉给予阿昔洛韦或更昔洛韦抗病毒，促肝细胞生长因子，以及大剂量甲基强的松龙（每日20 mg/kg，3~5 d后逐渐减量）减轻炎症反应；2例患儿予以血浆置换治疗，其中1例联合连续性静脉-静脉血液透析滤过（CVVHDF）治疗；2例HLH患儿按照HLH 2004方案化疗。3例患儿存活（其中1例未给予血液净化治疗），1例HLH患儿因多脏器功能衰竭（肝功能衰竭、呼吸窘迫综合征、肺出血、DIC）死亡。

表1 4例患儿的血生化和凝血功能特点

| 指标            | 中位数（范围）            | 参考值     | 增高<br>[例（%）] | 降低<br>[例（%）] |
|---------------|--------------------|---------|--------------|--------------|
| ALT (U/L)     | 1 893(640~4 368)   | 9~40    | 4(100)       | 0            |
| AST (U/L)     | 4 812(498~9 194)   | 15~40   | 4(100)       | 0            |
| TBIL (μmol/L) | 86.8(65.2~96.0)    | 2~22    | 4(100)       | 0            |
| DBIL (μmol/L) | 62.6(59.8~67.5)    | 0~8     | 4(100)       | 0            |
| 白蛋白 (g/L)     | 26(23~30)          | 40~55   | 4(100)       | 0            |
| 血糖 (mmol/L)   | 5.1(2.9~10.8)      | 3.9~6.1 | 1(25)        | 1(25)        |
| 血钠 (mmol/L)   | 127(124~130)       | 135~145 | 0            | 4(100)       |
| 血氨 (μmol/L)   | 62(26~98)          | 9~47    | 2(50)        | 0            |
| 血尿素氮 (mmol/L) | 8.9(5.8~12.6)      | 1.7~8.3 | 2(50)        | 0            |
| 血肌酐 (μmol/L)  | 72(33~108)         | 46~106  | 1(25)        | 1(25)        |
| 乳酸脱氢酶 (U/L)   | 3 230(1 623~6 297) | 80~220  | 4(100)       | 0            |
| 甲胎蛋白 (ng/L)   | 11(4~56)           | 0~7     | 2(50)        | 0            |
| PT (s)        | 24.8(20.9~28.8)    | 10~14   | 4(100)       | 0            |
| APTT (s)      | 79.3(56.3~115.2)   | 23~35   | 4(100)       | 0            |
| INR           | 2.1(1.8~2.8)       | 0.8~1.5 | 4(100)       | 0            |

注：[ALT] 丙氨酸氨基转移酶；[AST] 门冬氨酸氨基转移酶；[TBIL] 总胆红素；[DBIL] 直接胆红素；[PT] 凝血酶原时间；[APTT] 活化部分凝血活酶时间；[INR] 国际标准化比值。

## 3 讨论

EBV感染引起急性肝功能衰竭较罕见，有研究<sup>[6]</sup>表明成人1 887例接受肝移植的患者中仅0.21%的肝功能衰竭由EBV感染所致。本研究4例EBV感染相关急性肝功能衰竭患儿，其中仅1例有肝性脑病2期表现。婴幼儿肝性脑病临床表

现不典型，部分甚至不出现肝性脑病症状直接进入肝功能衰竭终末期，诊断更为困难<sup>[1]</sup>。本组患儿的异型淋巴细胞均<10%，仅1例（25%）出现白细胞升高或者血小板减少，说明以脏器损伤为突出表现的IM患儿可能缺乏典型血象改变。EBV感染所致的肝功能损害ALT一般不高于正常上限的5倍，很少超过10倍，极少超过1 000 U/L；少数出现血清直接胆红素升高和胆汁淤积性黄疸<sup>[8-9]</sup>。本组患儿血清转氨酶增高10~100倍、凝血指标明显异常、均有以直接胆红素为主的黄疸，说明EBV感染可能导致大量肝细胞坏死、急性肝功能衰竭。

EBV感染相关肝损害并非EBV直接侵犯肝细胞，而是由于EBV感染后淋巴细胞浸润和细胞因子释放导致的免疫损伤，是机体对感染了EBV的B细胞的应答反应，因此EBV肝炎的病理改变一般没有肝细胞坏死，仅极少数出现肝衰竭、肝细胞坏死<sup>[6,10]</sup>。本组有2例EBV感染相关HLH，提示EBV感染所致的细胞因子风暴也是造成严重肝功能损害的重要原因<sup>[11]</sup>。

EBV感染相关急性肝炎的早期诊断较为困难，尤其小婴儿产生抗体能力差，EBV血清学检查阳性率低。因此EBV-DNA定量检测对诊断EBV感染有重要意义<sup>[12]</sup>。本组4例患儿血清学抗体或血清EBV-DNA载量均证实为EBV感染，并除外其他病原所致，符合EBV感染相关急性肝炎，但因条件所限未能行肝脏组织病理学检查及肝组织EBV分子生物学检测。

关于EBV感染相关肝炎的抗病毒治疗报道极少<sup>[6]</sup>。目前尚缺乏EBV感染相关肝炎的治疗指南。本组患儿均给予阿昔洛韦或更昔洛韦静脉注射，3例存活，遗憾的是未能对EBV-DNA进行治疗后的动态监测。本组患儿给予大剂量甲基强的松龙以减轻EBV感染所致的过度炎症反应，但关于大剂量激素治疗EBV相关急性肝功能衰竭目前尚缺乏随机对照试验研究。血浆置换对于防治急性肝功能衰竭凝血功能障碍所致的致命性出血有益<sup>[13]</sup>。戎群芳等<sup>[14]</sup>报道5例CVVHDF治疗儿童急性肝功能衰竭患儿，认为能够改善临床症状和肝功能、降低血氨水平，是儿童肝功能衰竭的救治手段之一。但关于血液净化治疗急性肝功能衰竭的指征尚无定论。许焯等<sup>[15]</sup>认为凝血酶原活动度<40%、

TBIL>5 mg/dL 的 PALF 患儿应进行血液净化早期干预。本组患儿 1 例采用血浆置换、1 例给予血浆置换联合 CVVHDF 辅助治疗, 2 例患儿的肝功能明显好转、凝血功能恢复正常, 均存活。有研究报道<sup>[16]</sup> 25 例 EBV 感染引起的爆发性肝炎或急性肝功能衰竭, 死亡率达 68% (17/25), 存活者 8 例中 5 例进行了紧急肝移植。本组 4 例中 1 例死亡, 其死亡率较低的原因可能为肝功能损害程度轻, 尤其是总胆红素和直接胆红素增高程度较低且未出现胆酶分离, 以及血氨水平较低, PICU 治疗时间早, 无或肝性脑病程度轻, 以及早期采用血浆置换或血浆置换联合 CVVHDF 有关<sup>[2,6,15,17-18]</sup>。

总之, EBV 感染可能引起儿童急性肝功能衰竭并死亡, 早期给予包括血液净化治疗在内的综合治疗可能改善预后, 但本研究例数较少, 没有获得 EBV 损害肝脏组织的直接依据, 有待进一步研究以指导临床。

#### 【参 考 文 献】

- [1] 李晓卿, 黄敬孚. 儿童急性肝功能衰竭的诊疗进展 [J]. 医学综述, 2015, 21(4): 674-676.
- [2] 裴亮, 文广富, 郭张妍, 等. 儿童急性肝功能衰竭短期预后的影响因素 [J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(12): 1250-1254.
- [3] Squires RH Jr, Shneider BL, Bucuvalas J, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group [J]. J Pediatr, 2006, 148(5): 652-658.
- [4] 高立伟, 谢正德, 么远, 等. 儿童 EB 病毒感染传染性单核细胞增多症的临床特征 [J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(10): 725-727.
- [5] 中华医学会儿科学分会感染学组, 全国儿童 EB 病毒感染协作组. 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.
- [6] Mellinger JL, Rossaro L, Naugler WE, et al. Epstein-Barr virus (EBV) related acute liver failure: a case series from the US Acute Liver Failure Study Group [J]. Dig Dis Sci, 2014, 59(7): 1630-1637.
- [7] Henter JL, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48(2): 124-131.
- [8] Yang SI, Geong JH, Kim JY. Clinical characteristics of primary Epstein-Barr virus hepatitis with elevation of alkaline phosphatase and  $\gamma$ -glutamyltransferase in children [J]. Yonsei Med J, 2014, 55(1): 107-112.
- [9] Crum NF. Epstein Barr virus hepatitis: case series and review [J]. South Med J, 2006, 99(5): 544-547.
- [10] 刘钢. 儿童 EB 病毒肝炎治疗 [J]. 中国实用儿科杂志, 2015, 30(5): 343-346.
- [11] 霍黎, 李强. EB 病毒感染相关性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症的研究进展 [J]. 国际输血及血液学杂志, 2012, 35(4): 297-304.
- [12] 陶佳, 陈福雄, 陈德辉, 等. 儿童 EB 病毒感染及传染性单核细胞增多症临床特点和实验室检查分析 [J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(3): 200-203.
- [13] Singer AL, Olthoff KM, Kim H, et al. Role of plasmapheresis in the management of acute hepatic failure in children [J]. Ann Surg, 2001, 234(3): 418-424.
- [14] 戎群芳, 张育才, 朱艳, 等. 连续性静-静脉血液净化辅助治疗儿童急性肝功能衰竭 5 例临床分析 [J]. 中国实用儿科杂志, 2011, 26(4): 272-273.
- [15] 许焯, 余帮, 祝彬, 等. 血液净化 (人工肝) 在急性肝功能衰竭患儿中的临床应用 [J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(6): 433-437.
- [16] Nakazawa A, Nakano N, Fukuda A, et al. Use of serial assessment of disease severity and liver biopsy for indication for liver transplantation in pediatric Epstein-Barr virus-induced fulminant hepatic failure [J]. Liver Transpl, 2015, 21(3): 362-368.
- [17] Zhao P, Wang CY, Liu WW, et al. Acute liver failure in Chinese children: a multicenter investigation [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2014, 13(3): 277-280.
- [18] Deep A, Stewart CE, Dhawan A, et al. Effect of continuous renal replacement therapy on outcome in pediatric acute liver failure [J]. Crit Care Med, 2016, 44(10): 1910-1919.

(本文编辑: 俞燕)