

EB 病毒相关噬血细胞综合征研究进展

卫青, 王昭

首都医科大学附属北京友谊医院血液科, 北京 100050

摘要 噬血细胞综合征(HPS)又称噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(HLH), 病毒相关噬血细胞综合征(VAHS), 其中以EB病毒相关噬血细胞综合征(EBV-HLH)在临床上最为常见。EBV-HLH临床表现多种多样, 其诊断需符合HLH诊断标准、存在EBV感染证据及除外原发性HLH及淋巴瘤相关噬血细胞综合征等原发病。治疗首选地塞米松、依托泊苷(VP-16)和环孢菌素A联合化疗, 若化疗效果欠佳, 可行造血干细胞移植。本文总结了近年来EBV-HLH发病机制、临床表现、诊断及治疗和预后等方面的研究进展。

关键词 噬血细胞综合征; EB病毒; 诊断; 治疗

中图分类号 R551.2

文献标识码 A

Research Advance on Epstein-Barr Virus-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis—Review

WEI Qing, WANG Zhao

Department of Hematology, Capital Medical University Beijing Friendship Hospital, Beijing 100050, China

Corresponding Author: WANG Zhao, Professor. Tel: (010)63138336. E-mail: zhaowww263@yahoo.com

Abstract Epstein-Barr virus (EBV) is the major triggering factor producing virus-associated hemophagocytic syndrome (VAHS). The clinical manifestations were various and it's diagnosis should meet HLH-2004 criteria as well as EBV-positive, and familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and lymphoma-associated hemophagocytic syndrome must be ruled out, too. In terms of treatment, combination of dexamethasone, VP-16 and cyclosporin A is the first choice, if they do not work, hematopoietic stem cell transplantation can be done. In this review, the recent advance on pathogenesis, clinical features, diagnostic problems, treatment strategies and prognosis of EBV-HLH have been described.

Key words hemophagocytic lymphohistiocytosis; Epstein-Barr virus; diagnosis; treatment

J Exp Hematol 2011; 19(6):1541-1544

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)又称噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), 是一种少见的单核吞噬细胞系统反应性增生性疾病, 可导致多个组织器官中大量组织细胞增生和浸润^[1]。

HLH分为原发性噬血细胞综合征(FHLH)和继发性噬血细胞综合征(sHLH)两大类。sHLH在各个年龄段都可发病, 其病因主要包括肿瘤、自身免疫病和感染^[1]。继发于病毒感染者称为病毒相关性噬血细胞综合征(virus-associated hemophagocytic syndrom, VAHS), 引起VAHS的常见病毒有EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)、巨细胞病毒、艾滋病病毒、肝炎病毒、水痘-带状疱疹病毒等, 其中以EBV相关噬血细胞综合征(Epstein-Barr virus-associated lymphohistiocytosis hemophagocytic, EBV-HLH)在临床最为常见^[2]。大部分关于EBV-HLH的报道都来自东亚。目前很少有关于EBV-HLH的发病机

制、诊断、治疗及预后的系统报道。

发病机制

EBV首先在非洲儿童霍奇金病中发现, 大部分成年人感染有EBV, 它可以终生存在于健康人的B细胞中, 一般不致病。

EBV-HLH的具体机制至今尚未完全明确。有研究认为EBV感染NK/T细胞后使其扩增, 选择性地上调TNF- α 、IFN- γ 及其他一些细胞因子的表达, 而这又反过来刺激组织细胞和巨噬细胞^[3], 导致大量活化的T细胞和组织细胞在各器官大量积聚。最

基金项目:首都医学发展科研基金(编号2009-1032);北京市科技计划首都临床特色应用研究(编号D101100050010005);中华医学会儿科学临床科研专项基金资助(编号11010020246)

通讯作者:王昭, 教授。电话:(010)63138336。E-mail: zhaowww263@yahoo.com

2011-06-20 收稿; 2011-06-24 接受

近有人报道了 6 例发生于既往体健的青少年和年轻患者的 EBV-HLH, 他们均表现为 T 细胞爆发性的增殖紊乱, 并且病情迅速恶化, 预后不良^[4]。

有研究表明, EBV 在感染 T 细胞后可表达 EBV 潜在膜蛋白 1 (Epstein-Barr virus latent membrane protein-1, LMP-1), 其与 EBV 相关性恶性疾病的发生关系密切。LMP-1 可通过 TNF 相关因子及核因子- κ B 途径导致大量 Th1 细胞因子分泌, 引起细胞因子风暴导致机体组织损伤^[5]。LMP-1 还可通过上调活化转录因子 5 水平抑制淋巴细胞活化信号分子相关蛋白的表达, 这可能是 EBV-HLH 发病的重要机制^[6]。

虽然在大多数病例中 EBV 主要见于 T 细胞, 但有研究发现, CD56⁺ CD3⁻ NK 细胞也可作为外周血的 EBV 主要感染细胞^[7]。Beutel 等^[8]报道了在一些非亚洲裔儿童中的 B 细胞内也检测到相当数量的 EBV 拷贝, 尽管这些淋巴细胞亚群的免疫表型和 EBV 的克隆尚未弄清。

临床表现及实验室检查

临床表现

EBV-HLH 病情轻重不一。目前没有报道表明 EBV-HLH 的临床表现与 sHLH 不相同。对于长期高热并且抗生素治疗无效, 出现肝功能异常、血细胞减少的病例, 应考虑 HLH。Imashuku 等^[9]曾将 EBV-HLH 的临床严重程度分为轻、中、重三度。王旖旎等^[10]曾对多中心来源的 72 例确诊 HLH 患者进行诊疗分析, 发现所有患者均有发热, 其余依次为脾脏肿大 (83.3%)、呼吸系统症状 (63.9%)、肝脏肿大 (54.2%)、浅表淋巴结肿大 (48.6%)、黄疸 (38.9%)、皮疹 (34.8%)、浆膜腔积液 (33.3%)、皮肤淤斑或出血点 (33.3%)、中枢神经系统症状 (5.6%)、肾功能损害 (4.2%) 等。

实验室检查

包括对 EBV 感染证据的检查及对 HLH 各诊断相关指标的检测。

HLH 相关指标 台湾学者研究发现, 低血小板血症最常见, 发生率为 93%, 其余依次为血清乳酸脱氢酶水平升高 (80%)、贫血 (67%)、白细胞减少 (60%)^[11]。其他异常主要为血清铁蛋白升高、肝酶升高、NK 细胞活性减低或缺如、可溶性 CD25 水平升高、纤维蛋白原降低及甘油三酯、胆红素水平升高等, 有中枢系统症状的患者脑脊液检查可发现脑脊

液内细胞增多, 有时可以发现噬血细胞。骨髓病理检查或淋巴结、肝脾穿刺可见噬血现象, 但噬血现象并不是必须的^[12]。

最近研究发现, 在 EBV-HLH 患者中 CD5 表达下降的 CD8⁺ T 细胞显著增加, HLA-DR 也有明显的表达, 而在传染性单核细胞增多症患者或是对照组中均无此现象。而且这些细胞数量进行性下降, 与铁蛋白相一致, 这可能为 EBV-HLH 的诊断提供又一个有意义的检测手段^[13]。此外, 对 TNF- α 、IFN- γ 等细胞因子水平进行检测, 可能有助于筛选出更灵敏、更特异的实验室指标, 提高 HLH 的诊断率。

EBV 感染相关指标 分子生物学检测血清、骨髓、淋巴结等受累组织中 EBV-DNA 的拷贝数升高可明确 EBV 感染诊断。此外, 多次血清抗 EBV 抗体 (抗 EBV 衣壳抗原 (CA) IgG 抗体、抗 EBV-CA-IgM 抗体、抗 EBV 早期抗原 IgG 抗体、抗 EBV 核抗原 IgG 抗体和抗 EBV-CA-IgG 亲和力) 检测也可协诊。

诊断

EBV-HLH 表现多种多样, 预后差异很大, 报道中一些预后不良的病例可能是由于同时存在基因缺陷或伴随淋巴瘤, 所以, 我们认为 EBV-HLH 的诊断需要满足以下 3 个条件。

符合 HLH 的诊断标准

根据 HLH-2004 诊断标准^[14], 分子生物学诊断符合 HLH 或以下 8 条指标中符合 5 条: ①发热持续 > 7 天, 体温 > 38.5℃; ②脾脏肿大; ③血细胞减少 (外周血三系中至少有两系减少): 血红蛋白 < 90 g/L (< 4 周的婴儿: < 100 g/L), 血小板 < 100 × 10⁹/L, 中性粒细胞 < 1.0 × 10⁹/L, 且由非骨髓造血功能减低所致; ④高甘油三酯血症和 (或) 低纤维蛋白原血症: 空腹甘油三酯 ≥ 3.0 mmol/L, 纤维蛋白原 ≤ 1.5 g/L; ⑤骨髓、脾脏或淋巴结中发现噬血现象, 无恶性肿瘤证据; ⑥NK 细胞活性减低或缺失; ⑦铁蛋白水平 ≥ 500 μg/L; ⑧可溶性 IL-2 受体 (sCD25) ≥ 2400 U/ml, 即可诊断 HLH。

研究发现, 血清总铁蛋白水平 > 500 μg/L 诊断 sHLH 的灵敏度为 77.3%, 特异性为 42.9%, 而血清糖化铁蛋白百分比 < 38.6% 诊断 HLH 的灵敏度为 86.4%, 特异度为 71.4%^[15], 提示血清糖化铁蛋白百分比对诊断 HLH 的意义大于血清总铁蛋白。

EBV 活动性感染的证据

EBV 活动性感染的证据包括血清学抗体检测提示

急性初次 EBV 感染或活动性感染和 PCR、原位杂交或 Southern 杂交等分子生物学方法检查患者血清、骨髓、淋巴结等受累组织中 EBV DNA 的拷贝数。Imashuku^[16]回顾了 94 例经 EBV DNA 检测确诊的 EBV-HLH 病例,其中只有 34 例患者的血清学能证实近期有 EBV 感染或 EBV 再激活,这说明在诊断 EBV-HLH 时血清学抗体检测的意义有限。故在临床高度怀疑 EBV-HLH 但血清学无 EBV 感染证据时应及时行分子生物学检查,早期明确诊断。

排除 FHLH 及淋巴瘤相关噬血细胞综合征继发 EBV 感染

FHLH 与 sHLH 的临床表现类似,二者的鉴别比较困难。穿孔蛋白基因 (*PRF1*) 突变是导致患者罹患 FHLH 的重要原因,*UNC13D*、*STX11*、*SAP*、*XIAP* 等基因改变在其发病机制中也起到重要作用。Marsh 等^[17]报道,60% *SAP* 基因缺陷的患者和 30% *XIAP* 基因缺陷的病例可发展成为 EBV-HLH。因此,对考虑 EBV-HLH 而抗病毒治疗效果不佳,病情反复发作的患者,尤其是幼儿及青少年病例,应进行基因筛查以排除 FHLH。

成人 EBV-HLH 常和淋巴瘤伴发,尽管淋巴瘤是 sHLH 的病因之一,但对于 EBV DNA 血清检测阴性的淋巴瘤患者并不常见,提示 EBV 感染在淋巴瘤发病中起到重要作用。HLH 患者可能同时存在感染和肿瘤。淋巴瘤相关噬血细胞综合征 (lymphoma-associated hemophagocytic syndrome, LAHS) 常见体征有脾肿大、呼吸系统症状、肝脏肿大、浅表淋巴结肿大(以颈部和腹股沟淋巴结肿大较为常见)、皮疹、黄疸、浆膜腔积液、皮肤瘀斑或出血点、中枢神经系统症状等^[18],与 EBV-HLH 不易区分,因此怀疑 EBV-HLH 而临床反应不良,EBV DNA 持续阳性的患者还需行多部位的病理活检或 PET/CT 以除外淋巴瘤等恶性肿瘤伴发 HLH。若淋巴瘤证据明确,则应诊断为 LAHS。

治疗及预后

近年来,随着治疗指南的出现及大量研究者的积极参与,HLH 的生存率有了很大的提高。目前 HLH 的治疗主要依据 HLH-2004 治疗方案,其分为诱导治疗(1-8 周)和维持治疗(9-40 周)。HLH-2004 指南建议联合地塞米松、依托泊苷 (VP-16) 和环孢菌素 A 作为诱导治疗。也可在此基础上加用大剂量免疫球蛋白辅助治疗。

HLH-2004 方案适用于 FHLH 和 sHLH,但绝大部分循证的治疗基本上都是针对 FHLH 提出的。研究表明早期使用 HLH-2004 化疗方案可迅速控制高细胞因子血症,清除克隆增殖的 NK/T 细胞和活化的巨噬细胞^[9]。HLH 需采用化疗控制细胞因子风暴,但化疗对机体免疫的抑制又可激活 EBV 的复制,这使得 EBV-HLH 治疗十分困难。

VP-16 可非特异性的选择作用于单核系统,抑制 EBV 核心抗原决定簇的合成,具有抗 EBV 的作用,有研究表明早期使用 VP-16 和地塞米松可减少 EBV-HLH 急性期的病死率^[19],未应用 VP-16 或诊断 4 周后再应用 VP-16,患者死亡风险大大增加,所以应适当放宽 EBV-HLH 患者使用 VP-16 的适应证。Belyea 等^[20]报道了 2 例 EBV-HLH 患者在使用规范化疗前即出现病情自发好转的情况,这极为少见,其缓解机制需进一步研究。HLH-2004 治疗方案存在一定风险,据报道,2-20 年内继发于 VP-16 治疗的继发性 AML 发生率为 1% - 5%^[21]。由于 EBV-HPS 的病情复杂,可能存在未知的原发病,对于潜在的原发病而言其用药毒性不容小视,是否应常规使用免疫调节剂或者何时使用免疫调节剂甚至进行造血干细胞移植还有待探讨。

有人提出最佳治疗策略应该包括 3 个步骤:第一,对细胞因子风暴的控制,包括凝血障碍和器官衰竭;第二,控制机会性感染;第三,通过免疫化疗根除克隆增殖的 EBV 感染的 NK/T 细胞,必要时行造血干细胞/骨髓移植^[9]。造血干细胞移植是唯一能治愈 FHLH 的方法,而对于难治性 EBV-HLH,早期采用正规化疗方案,病情稳定后及时进行造血干细胞移植也有助于改善患者预后。脐带血造血干细胞移植也可作为 EBV-HLH 的治疗手段之一^[22]。还有利用利妥昔单抗及阿仑单抗治疗 EBV-HLH 的报道^[23-25]。抗病毒在 EBV-HLH 治疗中的作用目前仍未明确^[26]。

大多数研究报道 EBV-HLH 的预后不良,这可能因为其研究对象主要是儿童及青少年患者,而其中 EBV 相关恶性肿瘤和 FHLH 的比例较大。Imashuku 等^[19]报道,日本儿童 50% 以上 HLH 与 EBV 有关,病死率高达 41%。他们总结了 47 例经包括 VP-16 的免疫化疗 EBV-HLH 患者的 4 年总生存率,结果显示其生存率显著提高到 (78.3 ± 6.7)%。他们又对以地塞米松和 VP-16 为基础方案治疗的 78 例 EBV-HLH 患者(73 例年龄 ≤ 15 岁)进行了 43 个月的随访,其总体生存率为 75.6%^[27]。最近一项针对 163 例 EBV-HLH 的回顾性研究得出

的预后较前二者稍好,其5年总生存率为82.7%,研究还发现,预后极差的相关因素包括病情严重($p < 0.0001$)、病毒再活化($p < 0.0001$)、需要多药联合化疗($p = 0.002$)和成年患者($p = 0.0298$)^[2]。Ohga等^[28]对进行了异基因造血干细胞移植的14例EBV-HLH患者进行了随访,其10年总生存率为(85.7 ± 9.4)%,他们还提到即使移植失败或移植后复发的病例也可能获得长期存活。EBV-HLH的治疗及预后还有待进一步分析和探讨。

综上所述,EBV-HLH的诊断需符合HLH诊断标准、存在EBV感染证据及除外FHLH及LAHS等原发病。治疗首选地塞米松、VP-16和环孢菌素A联合化疗,若化疗效果欠佳,可行造血干细胞移植。早期明确诊断和治疗方案有助于改善患者预后。

参 考 文 献

- Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev* 2007;21(5): 245 - 253
- Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol*, 2007; 86(1): 58 - 65
- Larroche C, Mauthon L. Pathogenesis of hemophagocytic syndrome. *Autoimmun Rev* 2004;3(2):69 - 75
- Quintanilla-Martinez L, Kumar S, Fend F, et al. Fulminant EBV (+) T-cell lymphoproliferative disorder following acute/chronic EBV infection; a distinct clinicopathologic syndrome. *Blood*, 2000; 96(2):443 - 451
- Chuang HC, Lay JD, Chuang SE, et al. Epstein-Barr virus (EBV) latent membraneprotein-1 down regulates tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) receptor-1 and confers resistance to TNF-alpha induced apoptosis in T cells; implication for the progression to T cell lymphoma in EBV-associated hemophagocytic syndrome. *Am J Pathol*, 2007; 170(5): 1607 - 1617
- Chuang HC, Wang JM, Hsieh WC, et al. Up regulation of activating transcription factor-5 suppresses SAP expression to activate T cells in hemophagocytic syndrome associated with Epstein-Barr virus infection and immune disorders. *Am J Pathol*, 2008; 173(5): 1397 - 1405
- Fox CP, Shannon-Lowe C, Gothard P, et al. Epstein-Barr Virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults characterized by high viral genome load within circulating natural killer cells. *Clinical Infectious Diseases*, 2010; 51(1):66 - 69
- Beutel K, Gross-Wieltsch U, Wiesel T, et al. Infection of T lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children of non-Asian origin. *Pediatr Blood Cancer*, 2009; 53(2):184 - 190
- Imashuku S, Tabata Y, Teramura T, et al. Treatment strategies for Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH). *Leuk Lymphoma*, 2000; 39(1-2): 37 - 49
- 王旖旎,王昭,吴林.多中心72例噬血细胞综合征诊疗分析. *中华血液学杂志*, 2009;30(12):793 - 798
- Tseng YT, Sheng WH, Lin BH, et al. Causes, clinical symptoms, and outcomes of infectious diseases associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis in Taiwanese adults. *J Microbiol, Immunol Infect.* 2011;44(3):191 - 197
- 王昭,陈哲,吴林等.噬血细胞现象在诊断噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增多症中意义的探讨. *中国实验血液学杂志*, 2009;17(4): 1064 - 1066
- Akiko Toga, Taizo Wada, Yasuhisa Sakakibara, et al. Clinical Significance of Cloned Expansion and CD5 Down-Regulation in Epstein-Barr Virus (EBV)-Infected CD8⁺ T Lymphocytes in EBV-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *The Journal of Infectious Diseases*, 2010;201(12):1923 - 1932
- Henter JL, Home AC, Egeler RM, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*, 2007; 48(2):124 - 131
- Wang Z, Wang Y, Wang J, et al. Early diagnostic value of low percentage of glycosylated ferritin in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol*, 2009; 90(4): 501 - 505
- Imashuku S. Systemic type Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative diseases in children and young adults: challenges for pediatric hemato-oncologists and infectious disease specialists. *Pediatr Hematol Oncol*, 2007;24(8):563 - 568
- Marsh RA, Madden L, Kitchen BJ, et al. XIAP deficiency: a unique primary immunodeficiency best classified as X-linked familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and not as X-linked lymphoproliferative disease. *Blood*, 2010;116(7):1079 - 1082
- 王晶石,王昭,吴林等.淋巴瘤相关性噬血细胞综合征14例临床分析. *中国实验血液学杂志*, 2009;17(5): 1352 - 1355
- Imashuku S, Kuriyama K, Teramura T, et al. Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Oncol*, 2001;19(10): 2665 - 2673
- Belyea B, Hinson A, Moran C, et al. Spontaneous resolution of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood Cancer*, 2010;55(4):754 - 756
- Thompson PA, Allen CE, Horton T, et al. Severe neurologic side effects in patients being treated for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*, 2009;52(5):621 - 625
- Minegishi M, Ohashi Y, Kumaki S, et al. Successful umbilical cord blood transplantation from an unrelated donor for a patient with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Bone Marrow Transplant*, 2001;27(8):883 - 886
- Milone MC, Tsai DE, Hodinka RL, et al. Treatment of primary Epstein-Barr virus infection in patients with X-linked lymphoproliferative disease using B-cell-directed therapy. *Blood*, 2005;105(3):994 - 996
- Balamuth NJ, Nichols KE, Paessler M, et al. Use of rituximab in conjunction with immunosuppressive chemotherapy as a novel therapy for Epstein Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2007;29(8):569 - 573
- Strout MP, Seropian S, Berliner N, et al. Alemtuzumab as a bridge to allogeneic SCT in atypical hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010;7(7):415 - 420
- Imashuku S. Treatment of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH); update 2010. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2011;33(1):35 - 39
- Imashuku S, Teramura T, Tauchi H, et al. Longitudinal follow-up of patients with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica*, 2004; 89(2):183 - 188
- Ohga S, Kudo K, Ishii E, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Pediatr Blood Cancer*, 2010;54(2):299 - 306