

# 儿童 EB 病毒相关噬血细胞性淋巴组织细胞增生症诊疗进展

王冬 王天有 张蕊

100045 儿童血液病与肿瘤分子分型北京市重点实验室,儿科学国家重点学科,儿科重大疾病研究教育部重点实验室,首都医科大学附属北京儿童医院血液肿瘤中心

通信作者:张蕊,Email:ruizh1973@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2016.22.019

**【摘要】** 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)是一类多器官、多系统受累的临床综合征,以持续发热、脾大、血细胞减少、高三酰甘油血症和低纤维蛋白原血症为主要表现。该病发病急、病情进展迅速、病死率高,是儿科疾病中的危重症。EB病毒(EBV)相关HLH(EBV-HLH)是HLH中最重要的类型,同时也是EBV感染的严重并发症,在血液病及感染专业均有深入的研究,现主要阐述儿童EBV-HLH的诊断和治疗方面的研究进展。

**【关键词】** EB病毒;EB病毒相关噬血细胞性淋巴组织细胞增生症;诊断;治疗;儿童

**基金项目:**北京市医院管理局临床医学发展专项经费(ZY201404)

## Progress in diagnosis and treatment of Epstein - Barr virus - associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children

Wang Dong, Wang Tianyou, Zhang Rui

Beijing Key Laboratory of Pediatric Hematology Oncology; National Key Discipline of Pediatrics, Ministry of Education; MOE Key Laboratory of Major Diseases in Children; Hematology Oncology Center, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

Corresponding author: Zhang Rui, Email: ruizh1973@126.com

**【Abstract】** Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a clinical syndrome involved many organs and systems that is characterized by persistent fever, splenomegaly with cytopenia, hypertriglyceridemia and hypofibrinogenemia. It is a critical illness in pediatric diseases with a rapid progress and a high rate of mortality. Epstein - Barr virus (EBV) - associated HLH (EBV - HLH) is the main type of HLH as well as a serious complication of EBV infection, and both of the specialists in department of hematology and infection have deep studied on it. In this paper, the recent progress in diagnosis and treatment of EBV - HLH in children was reviewed.

**【Key words】** Epstein - Barr virus; Epstein - Barr virus - associated hemophagocytic lymphohistiocytosis; Diagnosis; Treatment; Child

**Fund program:** Beijing Municipal Administration of Hospitals Clinical Medicine Development of Special Funding Support (ZY201404)

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH),也被称为噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS),是一类进展迅速、有致命风险的少见疾病,以自然杀伤(NK)细胞和细胞毒性T淋巴细胞功能受损、大量炎性细胞因子释放为主要特征。HLH按病因分为原发性和继发性2种,原发性HLH包括家族性HLH及先天免疫缺陷病相关的HLH,具有基因遗传性,通常发生在婴幼儿;继发性HLH则与感染、自身免疫性疾病、肿瘤等对机体产生的免疫刺激有关<sup>[1]</sup>。

EB病毒(EBV)相关HLH(EBV-HLH)包括原发性HLH由EBV诱发以及EBV驱动的继发性HLH。EBV-HLH是继发性HLH中最常见的类型,另外,巨细胞病毒(CMV)、微小病毒B19、人类免疫缺陷病毒(HIV)等病毒均可诱发HLH<sup>[2]</sup>。EBV-HLH可发生于任何年龄,但多见于亚洲儿童及青少年,可发生于原发性EBV感染时期或既往EBV感染再激活时期<sup>[3]</sup>。儿童EBV原发感染存在一系列的临床表现形式:(1)无症状感染;(2)传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM);(3)有致命风险的淋巴组织增生性疾病(包括HLH等)。IM为一良性自限性疾病,自然病程平均约10 d,EBV-HLH进展快,病死率高,是有致死风险

的严重疾病<sup>[4,5]</sup>。故早期准确的诊断和及时有效的治疗至关重要,现主要就此问题的研究进展进行阐述。

### 1 发病机制

EBV是一种在人类普遍存在的疱疹病毒。EBV原发感染时,一般感染机体B淋巴细胞并进行复制,而EBV特异性细胞毒性T淋巴细胞则产生记忆细胞。在少数情况下,EBV可能感染T淋巴细胞和NK细胞,并诱导持久EBV感染,这可能会导致慢性活动性EBV感染、淋巴增殖性疾病和暴发性EBV-HLH<sup>[6-7]</sup>。

EBV-HLH的具体发病机制至今尚未完全明确,有研究认为,EBV感染T淋巴细胞后可表达潜伏膜蛋白1(latent membrane protein-1, LMP-1),可通过TNF相关因子及核因子- $\kappa$ B途径引起细胞因子风暴,从而引起广泛组织器官损伤。另外还可通过上调活化转录因子5水平抑制信号淋巴细胞活化分子相关蛋白(signaling lymphocyte activation molecule associated protein, SAP)的表达,故LMP-1可能是EBV-HLH发病机制中的关键因子<sup>[8,9]</sup>。

EBV感染后引起多种疾病状态,仅少数患者进展为HLH,且EBV亚洲人高发,提示EBV-HLH患者存在一定的遗传背景。原发性HLH的发病机制主要为基因缺陷及诱发因素导致机体清除

病原体能力下降, T/NK 细胞过度活化从而分泌大量炎症细胞因子, 引起组织细胞损伤。目前发现的与原发性 HLH 相关的基因缺陷有 *PRF1*、*UNC13D*、*STX11*、*STXPB2*、*LYST*、*RAB27A*、*AP3B1* 等, 当存在基因异常的机体感染 EBV 时, 由于细胞毒颗粒依赖的 NK/细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL) 功能缺陷, 阻止了有效免疫应答的完成, 不能清除被 EBV 等感染的 B 淋巴细胞, 抗原持续存在, 从而导致 HLH, 出现危及生命的细胞因子风暴发生。EBV 感染机体后, 除引起 T 淋巴细胞功能缺陷外, 还可导致 T 淋巴细胞信号传导及 T、B 淋巴细胞相互作用异常, 导致机体免疫缺陷, 进而引起 HLH、慢性活动性 EBV 感染、淋巴瘤等疾病, 近来研究也发现了与 EBV-HLH 发病相关的一些基因异常, 如 *SH2D1A*、*XIAP*、*ITK*、*CD27* 等<sup>[10]</sup>。但临床上多数 EBV-HLH 上述基因筛查阴性, 提示还有更多的发病机制有待于去发现。

## 2 临床特点及诊断

EBV-HLH 患儿的临床表现具有特征性, 但缺乏特异性, 同 HLH 一样, 表现为多系统、多器官受累的临床综合征, 如发热、肝脾大、肝功能受损、血细胞减少、高三酰甘油血症、高铁蛋白血症、凝血功能障碍等。多项研究表明, EBV-HLH 患儿以持续高热、肝脾大、淋巴结大为最主要临床表现, 且发病年龄较其他病因所致 HLH 患儿低, 文献中相关数据显示, EBV-HLH 患儿平均年龄为 3~4 岁, 且男性患儿多于女性患儿<sup>[11-13]</sup>。

EBV-HLH 诊断需同时符合 HLH 诊断标准, 并具备 EBV 感染证据。目前 HLH 诊断仍沿用 2004 年国际组织细胞病协会提出的标准<sup>[1]</sup>, 即为检测到 HLH 相关的分子生物学改变或满足以下 8 条标准中的 5 条: (1) 发热; (2) 脾大; (3) 外周血 2 系及以上细胞减低 [Hb < 90 g/L, PLT < 100 × 10<sup>9</sup>/L, 中性粒细胞绝对值 (ANC) < 1 × 10<sup>9</sup>/L] (新生儿 Hb < 100 g/L); (4) 高三酰甘油和/或低纤维蛋白原 (FIB) 血症 [三酰甘油 (TG) ≥ 3 mmol/L, FIB ≤ 1.5 g/L]; (5) 骨髓或淋巴结或脾中发现噬血现象, 无恶性肿瘤依据; (6) NK 细胞活性减低或缺失; (7) 铁蛋白 ≥ 500 μg/L; (8) 可溶性 CD<sub>25</sub> (可溶性 IL-2 受体) ≥ 2.4 × 10<sup>6</sup> U/L。

EBV 感染的诊断标准主要包括 2 个方面: EBV 相关抗体检测提示原发感染或既往感染再激活; EBV-DNA 升高或检测出 EBV 编码小 RNA (EBERs), 近来 EBV-HLH 相关研究大多依照 Imashuku<sup>[14]</sup> 提出的 EBV 感染诊断标准: (1) 抗 EBV 衣壳抗原 (CA) 的 IgM 增高和抗 EBV 核抗原 (NA) 的 IgG 阴性提示 EBV 原发感染, 而 VCA-IgG 增高和早期抗原 (EA) 的 IgG 增高提示 EBV 再激活; (2) 如果血清学检查不能判定, 可根据外周血或组织中 EBV-DNA 明显增高; 在组织或外周血中检测出含 EBERs 细胞。

最近中华医学会儿科学分会感染学组对 EBV-HLH 患儿 EBV 感染的证据进行了完善: (1) 血清学抗体检测提示原发性急性 EBV 感染 (满足以下 3 条中任意 1 条: EBV-CA-IgM 和 EBV-CA-IgG 抗体阳性, 且 EBV-NA-IgG 阴性; EBV-CA-IgM 阴性, 但 EBV-CA-IgG 抗体阳性, 且为低亲和力抗体; 双份血清 EBV-CA-IgM 抗体滴度 4 倍以上升高) 或活动性感染 (血清 EBV 抗体滴度异常增高, 包括抗 CA-IgG ≥ 1: 640 或 EA-IgG ≥ 1: 160, CA-IgA 和/或 EA-IgA 阳性); (2) 分子生物学方法包括 PCR、原位杂交和 Southern 杂交从患者血清、骨髓、淋巴结等受累组织检测 EBV 阳性, 如血清和/或血浆 EBV-DNA 阳性, 受累组织中 EBV-EBERs 原位杂交或 EBV-LMP1 免疫组织化学染色阳性<sup>[15]</sup>。

由于 EBV 也可作为原发性 HLH 的触发因素, 故诊断 EBV-

HLH 之后仍需全面筛查原发性 HLH 相关基因突变情况; 同时, EBV 感染与某些肿瘤 (主要为 B 细胞淋巴瘤) 有密切联系, 在满足 EBV-HLH 诊断标准的情况下, 仍需注意排除肿瘤相关的 HLH。除此之外, 部分 EBV-HLH 患儿, 尤其是症状较轻或疾病早期患儿, 可能在行常规检查后尚不能满足诊断标准而导致漏诊。已有研究表明, 低清蛋白血症是 EBV 感染相关性 IM 进展为 HLH 的独立危险因素, 可作为 EBV-HLH 早期诊断线索<sup>[16]</sup>。故有必要探索更多 EBV-HLH 相关的特异性指标以达到早诊早治、提高生存率的目的。

## 3 治疗

HLH 治疗主要包括 3 个方面: (1) 针对脏器功能受损及并发症的对症支持治疗; (2) 消除诱发因素; (3) 抑制过度炎症反应<sup>[17]</sup>。对于 EBV-HLH 患儿, 阿昔洛韦等抗病毒治疗效果不明显, 故治疗重点则集中于抑制过度炎症反应, 同时给予常规的对症支持治疗。

由于儿童 EBV-HLH 多发于婴幼儿, 病情进展迅速, 病死率高, 早期使用化疗方案可迅速控制高细胞因子血症, 清除病理活化的 T/NK 细胞及巨噬细胞, 抑制危及生命的炎症高反应状态。尤其对于 2 岁以下的 EBV-HLH 患儿, 更加需在早期控制高炎症因子状态。Darteyre 等<sup>[18]</sup>报道了 4 例 EBV-HLH 患儿的治疗及预后情况, 4 例患儿确诊初期均使用了单纯糖皮质激素治疗, 结果 2 例年幼患儿 (年龄分别为 12 个月和 20 个月) 均出现多系统严重并发症, 最终死亡; 另外 2 例患儿 (年龄分别为 6 岁和 7 岁) 则在随访期内病情尚稳定, 未见复发。

目前, 最新化疗方案为国际组织细胞病协会制定的 HLH-2004 方案, 该方案包括依托泊苷 (VP-16)、地塞米松和环孢素, 分为初始治疗及巩固治疗 2 个阶段<sup>[1]</sup>。VP-16 可选择性清除活化的致病性 T 淋巴细胞, 而不影响单核巨噬细胞、抗原提呈细胞、初始 T 淋巴细胞及记忆性 T 淋巴细胞等非活化的淋巴细胞, 同时还具有抗 EBV 的作用, 故 VP-16 是 EBV-HLH 治疗的首选和关键性治疗药物, 在治疗中不仅具有细胞毒性药物的特性而且作为免疫调节剂来发挥作用<sup>[19]</sup>。

丙种球蛋白对 EBV-HLH 有一定疗效, 可能与降低辅助性 T 淋巴细胞的活性、促进抑制性 T 淋巴细胞激活、降低炎症介质分泌有关, 也可能因组织细胞 Fc 受体受阻而进一步减弱了其噬血活性。近来有研究建议 EBV-HLH 患儿病初可使用大剂量丙种球蛋白和/或糖皮质激素治疗, 但如果效果欠佳, 或患儿具有多个危险因素, 应尽快启用化疗方案<sup>[20]</sup>。

EBV-HLH 是极其凶险的、严重危及患儿生命的一类疾病, 且可能存在遗传学异常, 故对常规化疗效果欠佳的难治愈患者, 造血干细胞移植 (HSCT) 仍是唯一治愈手段。Qin 等<sup>[21]</sup>对 1990 年至 2010 年文献报道的 342 例 EBV-HLH 患儿治疗与预后进行了系统性分析, 结果显示 54 例接受 HSCT 的患儿病死率 (20.4%) 低于未接受移植的患儿 (32.3%), 但 Meta 分析结果未发现经常规化疗和 HSCT 治疗的患儿病死率存在统计学差异, 考虑可能与移植时机、预处理方案及严重并发症等因素有关。有研究表明, 低强度预处理 (reduced-intensity conditioning, RIC) 方案可改善接受异基因 HSCT 的 HLH 患者预后, 提高生存率<sup>[22-23]</sup>。日本一项研究中, 14 例 EBV-HLH 患儿接受 HSCT 后, 总生存率高达 85.7%, 其中有 27.2% 患儿采用了 RIC 方案, 研究还表明经 RIC 方案后的无关供体脐血移植 (UCBT) 是极具优势的移植方

式<sup>[24]</sup>。此外,考虑 UCBT 发生排斥反应的频率较高,故需要使用大剂量左旋苯丙氨酸氮芥( $\geq 120 \text{ mg/m}^2$ )、抗胸腺细胞球蛋白(ATG)或低剂量全身放射等疗法以获得稳定嵌合体<sup>[25]</sup>。

研究证明 EBV-HLH 患者在 HLH-2004 方案治疗初期加用利妥昔单抗可能是降低病死率的一项有效疗法<sup>[26-27]</sup>。由于 EBV 首先侵犯 B 淋巴细胞,利妥昔单抗可以减少被 EBV 感染的 B 淋巴细胞,实际上降低病毒载量,但其对 T 淋巴细胞则无明显作用,抗 IFN- $\alpha$  作用也尚未明确,因此需在治疗早期加用靶向治疗才能体现其有效性。

另外,近来也有一些关于 EBV-HLH 患儿预后相关因素的研究。Kogawa 等<sup>[11]</sup>发现,在诊断时存在高胆红素血症( $> 18 \text{ mg/L}$ )和高铁蛋白血症( $> 20.3 \text{ mg/L}$ )的 EBV-HLH 患儿,相比于胆红素和铁蛋白水平较低的患儿,预后明显较差。Trottestam 等<sup>[28]</sup>也经研究证明诊断时高胆红素血症和高铁蛋白血症以及治疗 2 周后的血小板减少及高铁蛋白血症与患儿的预后呈负相关。Xue 等<sup>[29]</sup>对 74 例 EBV-HLH 患儿临床资料的分析结果则表明外周血白细胞计数 $< 3 \times 10^9/\text{L}$ 和脾大 $> 4 \text{ cm}$ 与患儿不良预后呈高度相关性。以上研究结果表明,患儿应根据诊断时实验室检查结果制定个体化的治疗方案。

综上,EBV-HLH 患儿的早期诊断指标有待进一步探索,治疗方面还存在需完善之处,需要对发病机制进行更深入的研究以及多中心前瞻性对照大样本的临床试验,以达到早期诊断、有效治疗的目的,最终提高患儿生存率。

## 参考文献

- [1] Henter JI, Horne A, Ario M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2): 124-131. DOI: 10.1002/pbc.21039.
- [2] Ansuini V, Rigante D, Esposito S. Debate around infection-dependent hemophagocytic syndrome in paediatrics [J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13(1): 1-8. DOI: 10.1186/1471-2334-13-15.
- [3] Iwatsuki K, Yamamoto T, Tsuji K, et al. A spectrum of clinical manifestations caused by host immune responses against Epstein-Barr virus infections[J]. *Acta Med Okayama*, 2004, 58(4): 169-180. DOI: .
- [4] Griffin BE. Epstein-Barr virus (EBV) and human disease: facts, opinions and problems[J]. *Mutat Res*, 2000, 462(2/3): 395-405.
- [5] Tsai MH, Hsu CY, Yen MH, et al. Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis and risk factor analysis for complications in hospitalized children[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2005, 38(4): 255-261.
- [6] Ohshima K, Suzumiya J, Sugihara M, et al. Clinicopathological study of severe chronic active Epstein-Barr virus infection that developed in association with lymphoproliferative disorder and/or hemophagocytic syndrome[J]. *Pathol Int*, 1998, 48(12): 934-943.
- [7] Su IJ, Wang CH, Cheng AL, et al. Hemophagocytic syndrome in Epstein-Barr virus-associated T lymphoproliferative disorders: disease spectrum, pathogenesis, and management[J]. *Leuk Lymphoma*, 1995, 19(5-6): 401-406.
- [8] 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[J]. *Am J Pathol*, 2008, 173(5): 1397-1405. DOI: 10.2353/ajpath.2008.080440.
- [9] Chuang HC, Lay JD, Chuang SE, et al. Epstein-Barr virus (EBV) latent membrane protein-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 [J]. *Am J Pathol*, 2007, 170(5): 1607-1617.
- [10] Parvaneh N, Filipovich AH, Borkhardt A. Primary immunodeficiencies predisposed to Epstein-Barr virus-driven haematological diseases[J]. *Br J Haematol*, 2013, 162(5): 573-586. DOI: 10.1111/bjh.12422.
- [11] Kogawa K, Sato H, Asano T, et al. Prognostic factors of Epstein-Barr vi-

rus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: report of the Japan histiocytosis study group[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(7): 1257-1262. DOI: 10.1002/pbc.24974.

- [12] Jin YK, Xie ZD, Yang S, et al. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a retrospective study of 78 pediatric cases in mainland of China[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(11): 1426-1430.
- [13] 郭霞, 李强, 周晨燕, 等. 儿童 EB 病毒感染相关性噬血细胞综合征临床特点分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2013, 21(2): 1009-2137.
- [14] Guo X, Li Q, Zhou CY, et al. Clinical analysis of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome in children [J]. *J Exp Hematol*, 2013, 21(2): 1009-2137.
- [15] Imashuku S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2002, 44(3): 259-272.
- [16] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.08.002.
- [17] Subspecialty Group of Infection, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, The National Consortium of EBV Infection in Children. The Diagnosis and Treatment Principles Recommendations of Main Non-neoplastic EBV Associated Diseases in Children [J]. *Chin J Pediatr*, 2016, 54(8): 563-568. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.08.002
- [18] Huang SC, Chen JS, Cheng CN, et al. Hypoalbuminaemia is an independent predictor for hemophagocytic lymphohistiocytosis in childhood Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis [J]. *Eur J Haematol*, 2012, 89(5): 417-422. DOI: 10.1111/ejh.12006.
- [19] Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Annu Rev Med*, 2012, 63(1): 233-246. DOI: 10.1146/annurev-med-041610-134208.
- [20] Darteyre S, Ludwig C, Jeziorski E, et al. Syndrome d'activation macrophagique et infection à virus d'Epstein-Barr chez l'enfant [J]. *Med Mal Infect*, 2009, 40(1): 18-26. DOI: 10.1016/j.medmal.2009.06.004.
- [21] Johnson TS, Terrell CE, Millen SH, et al. Etoposide selectively ablates activated T cells to control the immunoregulatory disorder hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *J Immunol*, 2014, 192(1): 84-91. DOI: 10.4049/jimmunol.1302282.
- [22] Ishii E. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children: Pathogenesis and Treatment [J]. *Front Pediatr*, 2016, 4: 47. DOI: 10.3389/fped.2016.00047
- [23] Qin Q, Xie Z, Shen Y, et al. Assessment of immunochemotherapy and stem cell transplantation on EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: a systematic review and meta analysis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2012, 16(5): 672-678.
- [24] Cooper N, Rao K, Gilmour K, et al. Stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 2006, 107(3): 1233-1236.
- [25] Marsh RA, Vaughn G, Kim MO, et al. Reduced-intensity conditioning significantly improves survival of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Blood*, 2010, 116(26): 10. DOI: 10.1182/blood-2010-04-282392.
- [26] 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 [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 54(2): 299-306. DOI: 10.1002/pbc.22310.
- [27] Nishi M, Nishimura R, Suzuki N, et al. Reduced-intensity conditioning in unrelated donor cord blood transplantation for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Am J Hematol*, 2012, 87(6): 637-639. DOI: 10.1002/ajh.23190.
- [28] Balamuth NJ, Nichols KE, Paessler MA. Use of rituximab in conjunction with immunosuppressive chemotherapy as a novel therapy for Epstein Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2007, 29(8): 569-573. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3180f61be3.
- [29] Chellapandian DB, Das R, Zelle KA, et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens [J]. *Br J Haematol*, 2013, 162(3): 376-382. DOI: 10.1111/bjh.12386.

- [28] Trottestam H, Berglöf E, Home A, et al. Risk factors for early death in children with haemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Acta Paediatr, 2012, 101(3):313-318. DOI:10.1111/j.1651-2227.2011.02501.x.
- [29] Xue H, Chen C, Li W, et al. Analysis of prognostic risk factors in children with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome[J].

Minerva Pediatr, 2015, 67(3):251-261.

(收稿日期:2016-09-13)

(本文编辑:单卫华)

## EB 病毒感染相关皮肤疾病的研究进展

刘元香 徐子刚

100045 首都医科大学附属北京儿童医院皮肤科

通信作者:徐子刚, Email:zigangxu@bch.com.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2016.22.020

**【摘要】** EB 病毒(EBV)原发感染在儿童常见,且多无症状或表现为传染性单核细胞增多症。原发感染后,绝大部分进入潜伏感染状态,部分患者呈慢性活动性 EBV 感染状态。近年来逐渐发现 EBV 感染与一些皮肤疾病相关,如药物超敏反应综合征、牛痘样水疱病(HV)、结外自然杀伤细胞/T 细胞淋巴瘤(鼻型)等。认识 EBV 感染的皮肤表现,有助于对相关疾病进行诊断和鉴别。

**【关键词】** EB 病毒;皮肤病;相关性

**基金项目:**国家自然科学基金(81641118);北京市医院管理局临床医学发展专项资助(ZYLX201601)

**Research progress of Epstein - Barr virus - related cutaneous disorders** Liu Yuanxiang, Xu Zigang

Department of Dermatology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

Corresponding author: Xu Zigang, Email: zigangxu@bch.com.cn

**【Abstract】** Primary Epstein - Barr virus (EBV) infection generally occurs in childhood. It may be asymmetric or causes infectious mononucleosis. After primary infection, EBV establishes a latent infection. However, some individuals may progress to chronic active EBV infection. EBV has been found to be associated with a number of skin diseases, such as drug reaction with eosinophilia with systemic symptoms, hydroa vacciniforme and extranodal - nature killer/T - cell lymphoma, and so on. It is useful to make diagnosis and differential diagnosis by understanding the EBV - related skin manifestations.

**【Key words】** Epstein - Barr virus; Cutaneous disorders; Related

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81641118); Beijing Municipal Administration of Hospitals Clinical Medicine Development of Special Funding Support (ZYLX201601)

EB 病毒(EBV)属于人类疱疹病毒科 IV 型,为亲 B 淋巴细胞的双链 DNA 病毒,在自然界中普遍存在。人类是其唯一的宿主。绝大多数 EBV 通过接触呼吸道分泌物传染,少数患者通过输血传播。儿童 EBV 原发感染常无明显临床症状,原发感染数月后,EBV 转变为潜伏状态。在少数个体,由于多种因素不能进入潜伏感染状态,发展为慢性活动性 EBV 感染(chronic active EBV infection, CAEBV),病毒感染的细胞呈克隆性增生。根据外周血中 EBV 感染的细胞类型,CAEBV 主要分为 T 淋巴细胞型和自然杀伤(NK)细胞型(少数为 B 淋巴细胞型)<sup>[1]</sup>。其中 T 淋巴细胞型感染主要表现为反复发热和高滴度 EBV 衣壳抗原(CA)-IgG 抗体,预后相对差;而 NK 细胞型感染主要表现为蚊虫叮咬后高度过敏、高 IgE 抗体。有文献报道指出,CAEBV 患者细胞的克隆性增生特点表明本病具有恶性病的性质,虽然不治疗可以有很长一段时间的稳态,本病仍被理解为一种恶性肿瘤的癌前期阶段<sup>[2]</sup>。肿瘤的发生与环境因素、宿主遗传学特点和对病毒感染的免疫反应等均相关<sup>[3]</sup>。EBV 感染可致多种肿瘤或非肿瘤疾病,如与 EBV 急性感染相关的传染性单核细胞增多症(IM)、药物与病毒相互作用所致的药物超敏反应综合征、牛痘样水疱病(HV)、牛痘样水疱病样淋巴细胞增生性疾病(HV-like LPD)、结外 NK/T 淋巴细胞淋巴瘤(EN-NK/TCL)(鼻型)等肿瘤性疾病。这些疾病具

有显著的皮肤损害,一些患者以皮肤损害为首发或主要症状就诊。

### 1 IM

多数情况下,EBV 原发感染为无症状性感染,仅少数原发感染患者表现为 IM。患者可出现发热、咽扁桃体炎、淋巴结大(其中颈部淋巴结大最常见)典型的三联征表现及肝脾大等全身症状,严重者可合并其他系统损害,如间质性肺炎、中枢神经系统脑膜炎等。本病 3%~15% 的患者会出现皮肤黏膜的损害,主要表现为躯干、上臂部弥散分布米粒大小红色斑疹,呈典型的麻疹样发疹。皮肤损害可累及面部、前臂,并进展至四肢。部分患者可出现荨麻疹样、瘀点样、紫癜样、多形红斑样皮肤损害。实验室检查外周血常规淋巴细胞、异型淋巴细胞的比例增高,EBV-CA-IgM、EBV-CA-IgG 抗体阳性等支持 IM 诊断。有报道指出,不同年龄段儿童 EBV 感染 IM 的临床症状、体征、实验室检查及并发症存在差异<sup>[4]</sup>。IM 的皮疹轻度瘙痒,一般持续 1~2 周,消退较快。IM 本身通常预后良好,一般在临床和实验室诊断后 2~4 周症状可缓解<sup>[5]</sup>。

### 2 药物超敏反应综合征(drug reaction with eosinophilia with systemic symptoms, DRESS)

DRESS 是一种累及多个器官系统并影响生命的双重药疹。本病皮肤损害表现多样,常先累及头面、躯干上部、上肢,逐渐进