

探讨儿童 EB 病毒相关噬血细胞综合症的临床特点及治疗方法

吴永军

(新疆维吾尔自治区吐鲁番市人民医院儿科, 新疆 吐鲁番 838000)

【摘要】目的 研究儿童 EB 病毒相关噬血细胞综合征(EBV-AHS)的临床特点 and 治疗方法。方法 选取 2012 年 4 月至 2017 年 8 月于我院就诊的共 12 例 EBV-AHS 患儿作为研究对象, 对其进行临床特点分析、实验室结果和治疗方法分析。结果 EBV-AHS 患儿临床表现为高热, 淋巴结、脾脏、肝脏肿大, 皮疹, 出血等, 伴有异常增高的 LDH、增高的血清铁蛋白、不同程度减少的血细胞, 且噬血细胞出现在骨髓中。静脉 IVIG、糖皮质激素、VP-16 和 CoA 联合化疗有效。结论 EBV-AHS 病死率高、病情凶险、病因复杂, IVIG、糖皮质激素、联合治疗效果较好。

【关键词】 EB 病毒; 噬血细胞综合征; 病因; 治疗

【中图分类号】 R720.5

【文献标识码】 B

【文章编号】 ISSN. 2096-3718. 2018. 09. 0073. 01

感染 EB 病毒后血细胞被大量吞噬, 导致组织细胞异常增生的一系列临床综合征称为小儿 EBV-AHS^[1]。其临床特点主要是淋巴结、脾、肝肿大, 高热, 肝功能异常和全血细胞减少。其主要特征为组织或骨髓涂片中血细胞被大量吞噬, 并出现体积较大的噬血细胞。本研究对 EBV-AHS 进行分析, 现报道如下。

1 资料与方法

选取 2012 年 4 月至 2017 年 8 月于我院就诊的共 12 例 EBV-AHS 患儿作为研究对象, 患儿符合噬血细胞综合征 2004 年诊断指南, EBV-DNA PCR 在骨髓、血液等组织中阳性, 血清 VCA-IgM 阳性。年龄为 1 岁 2 个月至 3 岁 11 个月。其中 8 例男性, 4 例女性。

2 结果

2.1 临床表现

首发症状多以咳嗽开始, 其中 11 例发热, 体温 38℃~40℃, 持续一周左右, 1 例患者体温<38℃。在发热 3~5d 时出现皮疹。体格检查: 眼睑浮肿, 扁桃体会白色分泌物, 红肿。伴有进行性增大的肝脏和脾脏, 脾脏增大至左侧肋下 3~6cm, 肝脏可达肋下 4~7cm。所有患儿发病早期出现轻度肿大的浅表淋巴结, 其中 9 例患儿浅表淋巴结进行性肿大。

2.2 实验室检查

所有患儿均表现为随病情进展而持续的全血细胞减少并加重, 其中血小板 $6\sim 64\times 10^9/L$, Hb $59\sim 84g/L$, 红细胞 $2.2\sim 3.6\times 10^{12}/L$, 中性粒细胞 $0.11\sim 1.4\times 10^9/L$, 其中 57%~94% 为淋巴细胞, 另有 6%~43% 异形淋巴细胞。骨髓细胞学检查: 噬血细胞数量为 1.4%~7.6%。可见增生明显活跃或活跃, 见组织成熟细胞吞噬血小板、白细胞、红细胞和幼红细胞等。生化检查: 所有患儿均出现明显增高的肝酶, 低纤维蛋白原 $0.66\sim 1.52g/L$, TG $3.3\sim 6.97mmol/L$, LDH $448\sim 1984IU/L$, ALT $152\sim 434IU/L$ 。所有患儿血液 EBV-DNA 阳性, 4 例患儿血清 VCA-IgM 阳性。9 例患儿合并 FDP、D-二聚体阳性的凝血功能障碍; CPR 增高, 血沉增快, 血清铁蛋白 $>1520\mu g/mL$ 。

2.3 治疗过程

2 例患儿在给予抗病毒治疗, 如更昔洛韦或阿昔洛韦等基础上, 应用 $1.0g/kg$ 静脉丙种球蛋白(IVIG)冲击治疗, 同时加用 $15\sim 30mg/kg$ 甲基泼尼松龙, 或 $10mg/(m^2\cdot d)$ 地塞米松冲击治疗, 病情均明显缓解。病情严重患儿给予抗 DIC、抗休克治疗。大部分患儿(10 例)同时联合化疗: $6mg/kg$ 的环孢素 A(CoA), 剂量调整通过血液浓度检测; $150mg/m^2$ 足叶乙苷(VP-16), 每周两次, 治疗 2 周后每周一次, 共 40 周。所有患儿均随访结束。其中 4 例死亡, 8 例存活, 存活病例中 3 例处于化疗间歇期, 5 例痊愈。

3 讨论

作为一种多发于儿童时期的疱疹病毒, EBV 可在全球范围内出现广泛感染。多种临床疾病与 EBV 感染密切相关, 如再生障碍性贫血、霍奇金淋巴瘤、传染性单核细胞增多症等。在我国, 90% 以上 3~5 岁儿童经血清学调查发现 EBV-VCA 抗体 IgG 阳性。

本病发病机制尚未明确, 以往认为是 EBV 感染导致的增生性疾病, 为非恶性呈反应性和进行性^[2]。而目前研究发现 EBV 感染后异常高分泌的细胞因子和免疫功能紊乱同为其发病机制之一, 会导致淋巴细胞功能异常, 巨噬细胞吞噬活性增强, 细胞因子过量释放, 不可控制的免疫激活。在 EBV-AHS 患者中 sFasL、TNF- α 、INF- γ 、IL-2 等淋巴细胞起源的细胞因子表达增加, 使单核巨噬细胞吞噬作用提升, 增加 IL-1、6、12、18 分泌, 淋巴细胞又通过上述因子作用增加而形成瀑布级联反应, 如此往复、病情恶化。凝血因子消耗导致出血以及纤维蛋白原降低, 肝细胞破坏增多及巨噬细胞增加释放可导致肝功能受损、铁蛋白增高; 细胞因子抑制骨髓, 增强巨噬细胞吞噬作用引起血细胞减少; 过量 INF- γ 、TNF 和 IL-1 引起发热。本研究中对患儿的临床和生化检测即与疾病的上述发病机制相符。

EBV-AHS 临床症状多样, 且可发生于任何年龄, 其诊断标准是在有 EBV 感染基础上, 合并噬血细胞综合征。参考 2004 年国际 HLH 研究小组的诊断标准 8 项中的 5 项^[3]即可确诊。本研究中所有患儿均出现持续高热, 内脏器官功能受损, 血细胞 ≥ 2 系减少, 有持续发热, 有 EB 病毒感染的血清学证据, 伴有铁蛋白非肝病引起的显著增高等巨噬细胞异常活化表现, 伴有噬血细胞出现在淋巴结、脾脏、骨髓、肝脾肿大等, 因此可明确诊断。

EBV-AHS 进展较快且死亡率高, 及早诊断治疗是关键, 在未确诊但有较高疑似情况下即可开展早期治疗, 避免瀑布级联反应出现造成的严重后果。据其发病机制认为需及时改善机体免疫阻止病情进展, 并针对病毒感染进行治疗。本研究中对患儿进行抗病毒联合激素治疗, 患儿病情均明显缓解, 所得结果与上述分析相吻合。但由于本研究纳入病例数较少, 未作随机对照实验, 还需作进一步深入研究。

参考文献

- [1] 彭一中. EB 病毒感染相关性噬血细胞综合征[J]. 临床内科杂志 2017, 34(5): 299-301.
- [2] 王冬. 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[J]. 中华实用儿科临床杂志 2016, 31(22): 1754-1757.
- [3] 郭霞. 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): 460-464.

本文编辑: 贺攀