

水痘-带状疱疹病毒相关性噬血细胞综合征一例并文献复习

李楠¹ 焦健¹ 尹延旭² 蔡大幸¹

1 山东大学齐鲁医院皮肤科, 山东济南, 250012; 2 山东省南山医院医疗科, 山东济南, 250002

通信作者: 蔡大幸, E-mail: caidaxing@sdu.edu.cn

[摘要] 目的: 总结水痘-带状疱疹病毒相关性噬血细胞综合征(varicella zoster virus associated hemophagocytic syndrome, VZV-HPS)的临床特点。方法: 收集本院 1 例 VZV-HPS 患者的病历资料, 通过检索相关的国内外文献数据库, 筛选并提取 17 个病例进行分析。结果: 18 例 VZV-HPS 患者中男女比例 3.5:1, 12 例(66.7%) ≤ 17 岁。18 例患者均出现皮疹和血细胞减少, 17 例(94.4%) 发热, 15 例(83.3%) 查见噬血细胞, 13 例(72.2%) ALT 或 Fer 升高, 11 例(61.1%) LDH 升高。治疗上主要是应用抗病毒药物、糖皮质激素、人免疫球蛋白。治疗中位周期 28(5~56) 天。15 例患者噬血症状完全缓解, 2 例死亡, 1 例放弃治疗。结论: VZV-HPS 好发于 17 岁以下男性, 以皮疹、发热、血细胞减少、肝损害为主要表现, 病情复杂凶险但治愈率高。

[关键词] 水痘-带状疱疹病毒; 噬血细胞综合征; 临床特点

DOI: 10.12144/zgmfskin202210705

Varicella-zoster virus-related hemophagocytic syndrome: a case report and literature review

LI Nan¹, JIAO Jian¹, YIN Yanxu², CAI Daxing¹

1 Department of Dermatology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China; 2 Medical Department, Nanshan Hospital of Shandong Province, Jinan 250002, China

Corresponding author: CAI Daxing, E-mail: caidaxing@sdu.edu.cn

[Abstract] **Objective:** To summarize the clinical characteristics of varicella zoster virus-associated hemophagocytic syndrome (VZV-HPS). **Methods:** One VZV-HPS patient in our hospital and 17 cases reported in domestic and foreign database were analyzed. **Results:** Eighteen patients were enrolled. The male to female ratio was 3.5:1 and 12 cases (66.7%) were under 17 years old. 18 patients had rash and cytopenia, 17 (94.4%) had fever, 15 (83.3%) had hemophagocytes, 13 (72.2%) had high level of ALT or Fer, and 11 (61.1%) had high level of LDH. The main treatment included antiviral drugs, glucocorticoid, human immunoglobulin. The median treatment period was 28 (5-56) days. 15 patients had complete remission of hemophagy, 2 died and one gave up treatment. **Conclusions:** VZV-HPS most occurs in men under 17 years of age, and the main clinical manifestations are rash, fever, cytopenia and liver damage. The disease is complex and dangerous but the cure rate is high.

[Key words] varicella-zoster virus; hemophagocytic syndrome; clinical features

DOI: 10.12144/zgmfskin202210705

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS) 又称噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistocytosis, HLH), 是一组以 CD8⁺T 淋巴细胞和单核-巨噬细胞系统过度活化增生, 产生大量炎性细胞因子, 导致多器官系统暴发性炎症反应的综合征^[1]。该病是一种罕见疾病, 在普通人群中发病率为 1/150 000 到 1/50 000, 死亡率较高。VZV-HPS 是由水痘-带状疱疹病毒(varicella zoster virus, VZV) 感染引起的继发性噬血细胞综合征, 目前关于 VZV-HPS 临床特点的国内外文献报道少见。本文报道 1 例 VZV-HPS 患者, 并对国内外近 30 年来关于此病报

道的 17 例患者进行总结, 分析该病的临床特点。

1 资料与方法

1.1 资料收集 检索 1992-2022 年发表在中国知网、万方数据库, 检索词分别是“噬血细胞综合征、病毒相关性噬血细胞综合征、水痘-带状疱疹病毒相关性噬血细胞综合征”, 共收集到中文文献 5 篇; 检索百度学术、PUBMED 数据库等, 检索词为“hemophagocytic syndrome”、“varicella-zoster virus associated hemophagocytic syndrome”、“virus-associated hemophagocytic syndrome”, 并根据参考文献进行二次检索, 共收集外文文献 11 篇; 提取诊断明确并具有完整病例资

料的 VZV-HPS 患者 17 例。结合本院 1 例 VZV-HPS 患者的病例资料,共 18 例。

1.2 诊断标准 VZV-HPS 必须符合以下 3 条才能诊断。(1) 根据 2004 年国际组织细胞协会修订标准(04-HLH) 临床及化实验室指标至少符合 8 条中 5 条即可诊断:①发热;②脾大;③血细胞减少,累及外周血两系或三系;④高甘油三酯血症和(或)低纤维蛋白原血症,空腹甘油三酯(TG) ≥3.0 mmol/L,纤维蛋白原(Fib) ≤1.5 g/L;⑤血清铁蛋白(Fer) 升高(≥500 μg/L);⑥可溶性白细胞介素-2 受体(sCD25) ≥2400 U/mL;⑦NK 细胞活性降低或缺乏;⑧骨髓、脾脏或淋巴结活检有吞噬血细胞现象,无恶性肿瘤性疾病证据。(2) VZV 感染符合下面三项中任意一项即可确定诊断:①典型的水痘或带状疱疹临床表现;②分子生物学检测疱疹液、血液或脑脊液 VZV-PCR 阳性;③血清 ELISA 检测 VZV-IgM 阳性。(3) 排除肿瘤等其它诱发 HPS 的因素。

1.3 研究方法 收集 VZV-HPS 患者的发病年龄、性别、基础疾病、发病前用药史、家族史、临床症状、实验室指标、治疗方案、治疗周期及转归情况等,应用百分比、中位数、均数进行统计描述。总结 VZV-HPS 发病的一般情况、临床表现、实验室指标变化及治疗方案、疾病转归特点。

2 结果

2.1 临床资料 患者,男,15 岁。因混合型过敏性紫癜收入院,大剂量糖皮质激素(甲泼尼松龙最大量 80 mg/d) 已连续应用半月余,下肢瘀斑、关节疼痛、腹痛、便血症状已消失,糖皮质激素已减量至甲泼尼松龙 40 mg/d。2016 年 12 月 19 日突然出现双侧腰背部剧烈放电样疼痛,不能变换体位。腰骶部及腰椎 MRI、泌尿系超声检查未见异常;给予吗啡等止痛药物治疗无效。21 日头面部、躯干出现散布的粟粒至豆粒大的水疱,腰背部疼痛无缓解,无发热、头痛、呕吐等不适。考虑水痘给予阿昔洛韦 0.8 g 日 4 次口服、普瑞巴林 75 mg 日 2 次口服,糖皮质激素减量至泼尼松龙 30 mg/d 治疗 1 天,水疱继续增多,腰背部疼痛不缓解,并出现排尿困难。22 日出现发热,体温最高达 40℃,曾出现一次癫痫发作持续约 2 分钟自行缓解,缓解后腰痛症状明显减轻。否认家族遗传病史。系统查体:神志模糊,精神不振,呼之不应。双侧瞳孔等大等圆,对光反应灵敏;心肺肝肾(-);腹软,左上腹部压痛明显,无反跳痛;脾大。颈部略抵抗,双侧腱反射(++),双侧克氏征、巴氏征(-)。皮肤科检查:头面颈部、躯干及四肢近端散布或密布豆粒大水疱,部分血疱,中央有脐凹,周围有红晕,部分水疱破溃、结痂。实验室检查:WBC 23.81 × 10⁹/L,NEU 20.47 × 10⁹/L,RBC 5.58 × 10¹²/L,Hb 169 g/L,PLT 55 ×

10⁹/L;Fib 1.50 g/L;AST 753 U/L,ALT 505 U/L;LDH 12590 IU/L;TG 2.32 mmol/L,肾功正常,外周血中风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒 I/II 型、人类疱疹病毒 4 型均阴性。初步诊断:1、重症水痘合并神经系统损害;2、血小板减少原因待查;3、肝功能异常;4、混合型过敏性紫癜。静脉给予阿昔洛韦 0.75 g q8h × 5 d、人免疫球蛋白 0.4 g/kg · d × 5 d、甲泼尼松龙 500 mg/d × 5 d、新鲜血浆、冷沉淀等治疗。25 日复查 WBC 6.38 × 10⁹/L,NEU 3.75 × 10⁹/L,RBC 2.98 × 10¹²/L,Hb 88 g/L,PLT 8 × 10⁹/L;Fib 0.82 g/L;AST 454 U/L,ALT 452 U/L。26 日患者体温正常。27 日复查 WBC 6.04 × 10⁹/L,NEU 4.43 × 10⁹/L,RBC 2.68 × 10¹²/L,Hb 77.0 g/L,PLT 32 × 10⁹/L;Fib 1.20 g/L;AST 133 U/L,ALT 259 U/L;Fer 7828 ng/mL;30 日骨髓穿刺发现噬血细胞。最终诊断水痘-带状疱疹病毒相关性噬血细胞综合征。继续甲泼尼松龙静滴(250 mg/d × 3 d、120 mg/d × 1 d、80 mg/d × 3 d、40 mg/d × 3 d、20 mg/d × 6 d)、阿昔洛韦(0.75 g 静滴 q8h × 3 d、0.4 g 口服 q4h × 7 d) 及对症支持治疗 16 天。患者全身水疱干涸、脱痂,四肢无瘀斑,无发热、腹痛等不适,复查血常规、凝血、肝肾功均正常。治疗过程中发现血小板数值与病程变化一致,见图 1。患者病情好转,甲泼尼松龙 20 mg/d 口服出院,院外糖皮质激素逐渐减量并于出院后 14 天停药。随访 6 年无异常。

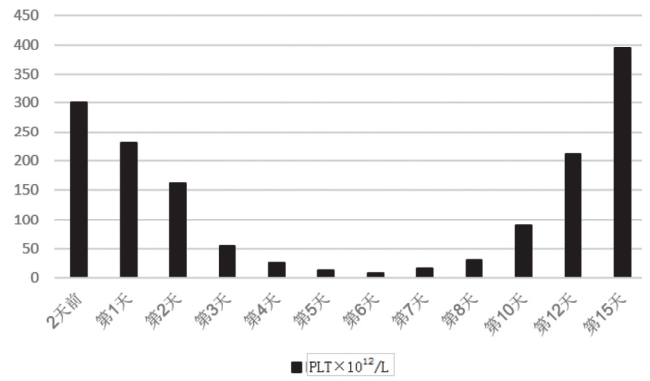


图 1 血小板数值与病程变化

2.2 患者的基线资料 18 例患者中男 14 例,女 4 例,男女比 3.5 : 1,年龄 3 ~ 101 岁,≤ 17 岁 12 例(66.7%);无基础疾病者 8 例(44.4%),干细胞或实体器官移植受者 4 例(22.2%)。发病前无长期用药史 11 例(61.1%),发病前应用免疫抑制剂或(和)糖皮质激素 7 例(38.9%)。18 例(100%) 均无 HPS 家族史。

临床症状中 100% 出现水痘或带状疱疹的皮肤表现,17 例(94.4%) 出现发热,13 例(72.2%) 体温 ≥ 38.5℃,绝大多数表现为 39℃ ~ 40℃ 反复高热;9 例(50%) 肝大;7 例(38.9%) 脾大;7 例(38.9%) 鼻衄、下肢瘀斑;7 例(38.9%) 出现腹痛;5 例(27.8%) 出现

不同程度的神经系统症状,分别为嗜睡、头晕、头痛、惊厥、癫痫样发作;5例(27.8%)淋巴结肿大;4例(22.3%)肺炎表现;2例(11.1%)腹水;1例(5.5%)黄疸;1例(5.5%)失明。

18例VZV-HPS患者实验室检测指标的均值和异常率见表1。此外需要注意的是仅6例(33.3%)行sCD25或sIL-2检查,结果均提示明显升高;仅3例(16.7%)行NK检查,结果均提示活性降低;15例(83.3%)在骨髓或淋巴结活检中查见噬血细胞。

表1 18例VZV-HPS患者实验室检测指标的均值和异常率

检测指标	均值	异常率
PLT($\times 10^9/L$)	64.8 \pm 66.0	77.8%
ALT(U/L)	1315.4 \pm 2349.7	72.2%
AST(U/L)	2522.6 \pm 3499.7	72.2%
Fer($\mu g/L$)	37724.4 \pm 53306.6	72.2%
WBC($\times 10^9/L$)	5.6 \pm 6.5	66.7%
LDH(U/L)	5476.4 \pm 5025.5	61.1%
HGB(g/L)	94.2 \pm 32.9	55.6%
Fib(g/L)	112.4 \pm 26.1	33.3%
TG(mmol/L)	463.5 \pm 343.43	27.8%

注:WBC白细胞计数;HGB血红蛋白;PLT血小板计数;ALT丙氨酸氨基转移酶;AST天门冬氨酸氨基转移酶;Fib纤维蛋白原;Fer铁蛋白;TG甘油三酯

2.3 病因及生存分析 12例(66.7%)由VZV原发感染诱发HPS;6例(33.3%)由VZV再激活诱发HPS。17例(94.4%)应用抗病毒药物,主要是阿昔洛韦;13例(72.2%)系统应用糖皮质激素,主要是地塞米松10~20 mg/d或甲泼尼龙(换算成泼尼松龙1.5~2 mg/kg·d);10例(55.6%)应用人免疫球蛋白;2例(11.1%)应用环孢素A;2例(11.1%)应用依托泊苷。治疗中位周期28(5~56)天。15例(83.3%)噬血症状完全缓解,2例(11.1%)死亡,1例(5.6%)放弃治疗。

3 讨论

VZV-HPS是由VZV原发感染或病毒再激活诱发的,一种以全身炎症反应为特征的临床综合征。该病临床罕见,关于VZV-HPS的文献报道较少,目前对其发病率及发病特点尚无统一认识。

本研究发现VZV-HPS好发于男性,尤以17岁以下多见,皮肤表现主要为水痘或带状疱疹;分析18例患者发病前的基础情况发现,以水痘为皮肤表现的患者多无基础疾病,以带状疱疹为表现的常见于实体器官移植或骨髓移植受者,尤其多见于移植抗宿主病受者且用糖皮质激素和/或免疫抑制剂的患者。

HPS具有典型但缺乏特异性的临床症状,最常见的是发热和脾大。本研究中所有患者都有水痘或带状疱疹皮损。第二大常见症状为发热,94.4%的患者

早期出现持续时间>7天的发热,多数为39℃~40℃的反复高热。此外肝大、脾大、鼻衄、腹痛、嗜睡、头晕、头痛、惊厥、癫痫样发作、淋巴结肿大、肺炎、腹水、失明亦可少量出现。可见VZV-HPS临床症状复杂,可累及全身各个系统,临床症状无特异性,早期诊断难度较大。值得注意的是,与罗欣等^[2]报道的儿童HPS病例分析中脾肿大不常见相似,本研究中只有38.9%患者有脾大。以上数据提示,VZV-HPS患者以皮疹、发热为最常见临床症状,脾大发生率不高。

本研究发现外周血三系或两系减少、肝损害、Fer升高是VZV-HPS发生率较高的实验室指标。72.2%的患者发病初期出现血细胞三系或两系减少,尤以血小板减少更显著;这与Guo等^[3]的研究一致,该研究发现HPS患者通常以血小板减少出现最早,减少最显著,并逐渐发展为严重的全血细胞减少。Weng等^[4]报道PLT<40 $\times 10^9/L$ 可能是HPS患者不良预后的唯一预测因子。也有研究报道治疗2~3周后PLT恢复情况是影响HPS预后的重要因素^[5]。本院收治病例的血小板数值与病程变化曲线图与上述研究结论一致。推测血小板减少可能是VZV-HPS早期的敏感指标,且其数值变化可作为VZV-HPS病情变化的指征之一。

虽然目前尚未列入诊断标准,但不同程度的肝损害被认为是HPS的典型特征^[6],90%以上HPS患者存在肝酶和/或LDH升高。本研究中72.2%ALT、AST明显升高,61.1%LDH升高,说明肝损害可作为VZV-HPS诊断的支持性证据,这与修订版的09-HLH^[7]诊断标准一致。相比于上述指标变化,TG和Fib虽纳入诊断标准,但VZV-HPS患者出现异常率不高,临床无特异性和敏感性。

Fer是巨噬细胞活化的可靠标志物,Fer数值越高,病情越重,治疗过程中恢复越慢,HPS病情预后越差^[8]。在临床实践中,Fer水平敏感性高,但易受多种因素影响,导致该指标特异性较低。目前Fer>500 $\mu g/L$ 是诊断HPS的重要实验室指标。有研究显示Fer的阈值可以增加HPS诊断的特异性^[9]。本研究中72.2%的患者Fer升高,均值高达37724.4 $\mu g/L$,明显高于诊断标准,说明Fer数值越高,VZV-HPS诊断特异性越高。

既往认为HPS患者骨髓、外周血、淋巴结或脑脊液中一定有噬血细胞;Strauss等^[10]研究发现仅64.5%的HPS死亡重症病例发现了噬血细胞;本研究中仅83.3%的患者在骨髓或淋巴结活检中查见噬血细胞,且部分患者的噬血细胞是通过多次活检才发现。由此可见噬血细胞对诊断VZV-HPS既不敏感也不特异。研究证明NK细胞活性减低、sCD25或sIL-2受体水平升高是诊断继发性HPS的敏感性和特异性指

标^[11]。本研究中所有行上述两项检测的结果均异常,这说明上述指标变化的意义在VZV-HPS中同样适用。但临床中受检验技术影响,使用率不高。

HPS目前国际公认的治疗方案04-HLH即第1~8周的诱导治疗主要是地塞米松、环孢素、依托泊苷,第9~40周的维持治疗。本研究中VZV-HPS治疗主要是应用抗病毒药物、糖皮质激素、人免疫球蛋白,极少数患者应用环孢素A和(或)依托泊苷。本研究中VZV-HPS治疗中位周期28(5~56)天,83.3%噬血症状完全缓解。说明VZV-HPS虽然治疗周期长,病情凶险,但治疗方案相对简单,且治愈率高,死亡率低。

综上所述,VZV-HPS常见于17岁以下男性,尤其是器官移植受者、免疫功能低下患者,且有免疫抑制剂和/或糖皮质激素用药史;临床以皮疹、发热、血细胞减少、肝损害为主要表现,如需明确诊断应尽早完善Fer、Fib、NK细胞活性、sCD25或sIL-2受体水平、细胞形态学等检查。大多数患者应用抗病毒药物、糖皮质激素、人免疫球蛋白即可达到临床完全缓解。

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): 993-1002.
- [2] 罗欣, 黄彦龙, 王惠丽, 等. 儿童嗜血细胞综合征回顾性分析 [J]. *中华临床实验室管理电子杂志*, 2021, 9(2): 84-87.
- [3] Guo Y, Bai Y, Gu L. Clinical features and prognostic factors of adult secondary hemophagocytic syndrome: Analysis of 47 cases [J]. *Medicine*, 2017, 96(22): e6935.
- [4] Weng Y, Chen N, Han Y, et al. Clinical and laboratory characteristics of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Chinese patients [J]. *Braz J Infect Dis*, 2014, 18(1): 88-91.
- [5] 黄文秋, 王旖旎, 王晶石, 等. 192例成人噬血细胞淋巴瘤组织细胞增生症患者的临床分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(9): 796-801.
- [6] Schram AM, Berliner N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient [J]. *Blood*, 2015, 125: 2908-2914.
- [7] Castillo L, Carcillo J. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2009, 10: 387-392.
- [8] 于润红, 曾利, 邹旭凤, 等. 儿童病毒相关性噬血细胞综合征32例临床研究 [J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2010, 15(1): 11-17.
- [9] Zhao XX, Lian HY, Zhang L, et al. Significance of serum ferritin level in hemophagocytic lymphohistiocytosis diagnosis [J]. *Int J Lab Hematol*, 2019, 1: 1-6.
- [10] Strauss R, Neureiter D, Westenburger B, et al. Multifactorial risk analysis of bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in critically ill medical patients—a post-mortem clinicopathologic analysis [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(6): 1316-1321.
- [11] 王昭, 王旖旎, 冯翠翠, 等. NK细胞活性和血清可溶性CD25在继发性噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增多症的诊断意义 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2008, 16: 1154-1157.

(收稿日期: 2022-03-28)