

# 慢性活动性EB病毒感染致严重肝损伤1例报告

田宗升<sup>a</sup>, 温晓玉<sup>b</sup>, 王重阳<sup>a</sup>, 李明娴<sup>a</sup>, 金清龙<sup>b</sup>

(吉林大学第一医院 a.呼吸内科; b.肝胆胰内科, 长春 130021)

关键词: 肝疾病; 疱疹病毒4型, 人; 淋巴组织细胞增多症, 嗜血细胞性; 病例报告

中图分类号: R575

文献标志码: B

文章编号: 1001-5256(2015)09-1488-02

## Severe liver damage caused by chronic active Epstein-Barr virus infection in children: a report of one case

TIAN Zongsheng, WEN Xiaoyu, WANG Chongyang, et al. (Department of Respiratory Medicine, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China)

**Key words:** liver diseases; herpesvirus 4, human; lymphohistiocytosis, hemophagocytic; case reports

EB病毒(epstein-barr virus, EBV)感染通常为良性疾病过程,偶尔可致命,尤其是对于儿童和免疫缺陷患者。急性EBV感染多为自限性,预后较好。若患者出现反复的类似传染性单核细胞增多症症状,如发热、肝脾肿大、黄疸等,持续数月,则考虑为慢性活动性EBV感染(chronic active Epstein-Barr virus infection, CAEBV),其预后较差,常因并发严重血液系统疾病、肝衰竭等危及生命。本院收治1例以严重肝损伤为主要表现的CAEBV患者,现报道如下。

### 1 病例资料

患者男性,13岁,入院前4个月无明显诱因出现发热,体温最高达40℃,偶有寒战、畏冷,伴有对称分布性皮疹,就诊于当地医院,考虑病毒感染,给予对症支持治疗(具体不详)后症状未见明显好转。患者4个月间断就诊于多家医院,给予治疗(具体不详)后,发热症状未见好转。1周前患者无明显诱因出现目黄、尿黄,为求进一步诊治,遂入住本院。既往体健。入院查体:一般状态差,意识清楚,精神萎靡,皮肤、巩膜重度黄染,未触及肿大浅表淋巴结,腹软,无反跳痛,肝肋下3cm。肝区叩击痛,脾肋下5cm。移动性浊音阴性。辅助检查:肝功能:AST 129.2 U/L,ALT 92.3 U/L,GGT 246.1 U/L,ALP 558.4 U/L,胆碱酯酶 1796 U/L,总蛋白 42.9 g/L,白蛋白 16.9 g/L,TBil 265.0 μmol/L,DBil 155.0 μmol/L;甘油三酯 9.45 mmol/L;总铁结合力 26.0 μmol/L,铁蛋白 831.9 μg/L,Cu<sup>2+</sup> 9.5 μmol/L;尿常规:尿胆红素(+++);血常规:白细胞 2.97 × 10<sup>9</sup>/L,中性粒细胞绝对值 1.17 × 10<sup>9</sup>/L,红细胞 3.47 × 10<sup>12</sup>/L,血红蛋白 97 g/L,血小板 113 × 10<sup>9</sup>/L;凝血功能:凝血酶原时间 16.4 s,国际标准化比值 1.38,凝血酶原活动度 60%,纤维蛋白原 0.74 g/L。降钙素原 <0.2 ng/ml;超敏C反应蛋白 1 mg/L;铜蓝蛋白 0.4 g/L;血沉 2 mm/1 h;EBV抗体五项检测:EBV衣壳抗原IgG抗体

6.845 S/CO,EBV核心抗原IgG抗体 5.058 S/CO;EBV核酸定量检测 2.94 × 10<sup>4</sup> IU/ml;基因重排:送检标本中T淋巴细胞受体(T cell receptor, TCR)β、TCRγ和B淋巴细胞免疫球蛋白重链基因重排检测结果阴性。心电图检查:窦性心动过速。心脏超声提示:静息状态下内心结构、功能未见异常;降钙素原 <0.5;布氏杆菌凝集试验阴性;甲、乙、丙、丁、戊、庚肝炎病毒抗体阴性;自身免疫性肝病相关自身抗体阴性;腹部彩超提示:肝脾肿大、门静脉压力增高;骨髓涂片:骨髓增生活跃,粒细胞颗粒增多,吞噬细胞易见(图1);骨髓活组织检查:粒红比例大致正常;PET-CT:肝脏体积明显增大,肝脏密度弥漫性减低;脾脏体积明显增大,脾脏放射性核素浓度略增高,考虑血液系统疾病可能(图2)。入院后考虑患者存在CAEBV,不排除EBV感染引起的噬血细胞综合征(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)及淋巴瘤,监测肝功能提示胆红素进行性升高。而后给予血液净化、血浆置换、更昔洛韦抗病毒、甲强龙静点、保肝及对症支持治疗,黄疸一度下降,病情稳定。内科治疗过程中胆红素再度升高且患者逐渐出现嗜睡等肝性脑病表现,病情进行性恶化,拟再次行血液滤过治疗,患者家属因经济原因要求出院,返回当地医院。随访2个月,患者死亡。患者家属诉患者死亡前后出现听力、视力丧失,考虑不排除EBV感染所致肝肾等多器官功能衰竭,中枢神经系统累及脑出血。

### 2 讨论

CAEBV发病机制尚不明确,目前认为高水平的细胞因子如白细胞介素(IL)1β, IL-10和干扰素(IFN)γ等的产生,可能在疾病发生过程中起到重要作用。根据EBV感染的细胞类型,可分为T淋巴细胞型、NK细胞型和混合型,其临床表现及预后不同,其中T淋巴细胞型预后较差<sup>[1]</sup>。CAEBV的病理改变可累及全身多个器官,其临床表现的复杂性增加了诊断难度。本报道中患者病史较长,结合辅助检查、病史及体征,认为败血症、淋巴瘤、药物性肝损伤、肝豆状核变性、自身免疫性疾病等所致肝损伤可能性不大。从国内外关于CAEBV患者的报道看,发热、肝功能异常较为常见,部分患者以肝损伤为主要表现<sup>[2]</sup>。EBV感染后引起肝损伤的机制:肝脏可能选择性地捕获EBV感染的CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞,Kupffer细胞表达可溶性分子,包括IFNγ、Fas配体和肿瘤坏死因子α等,从而导致肝脏免

doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2015.09.031

收稿日期:2015-07-03;修回日期:2015-07-23。

基金项目:国家自然科学基金(81270484)

作者简介:田宗升(1990-),男,主要从事呼吸系统疾病诊断与治疗方面的研究。

通信作者:李明娴,电子信箱:limingxiall\_118@163.com;

金清龙,电子信箱:jinqil2005@hotmail.com。

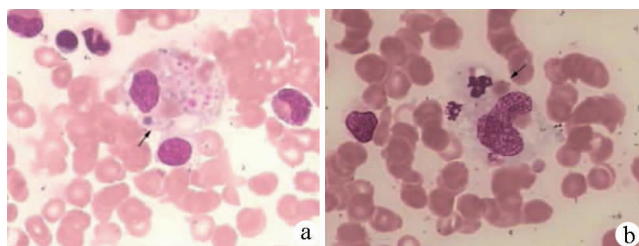


图1 骨髓涂片 箭头所示为吞噬细胞,可见吞噬血小板及红细胞现象(瑞氏染色,×100)

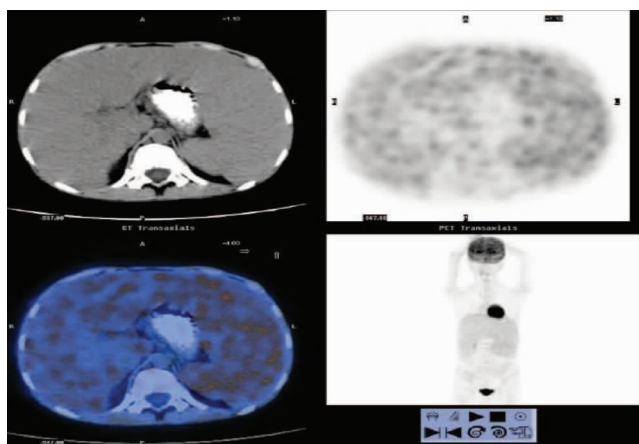


图2 PET-CT 检测结果

疫损伤<sup>[3]</sup>。肝功能异常为患者死亡的独立危险因素<sup>[4]</sup>。

该患儿存在间断发热,肝脾增大,EBV 定量  $2.94 \times 10^4$  IU/ml,符合目前 CAEBV 诊断标准<sup>[5]</sup>。值得指出的是,在 CAEBV 患者外周血细胞或受染细胞中 EBV DNA 拷贝数显著增高,有助于提高该病的诊断,为该病的鉴别和诊断提供依据。CAEBV 病程多较长,虽然 EBV 感染后可产生特定 EBV 特异性抗体表达谱,但抗体检测可出现假阴性,目前认为应用 PCR 测定 EBV 定量较 EBV 抗体滴度测定对评估病情更有意义<sup>[6-7]</sup>。本病例患者以长期发热为主,其 EBV 抗体五项测定中 EBV 衣壳抗原 IgG 抗体 6.845 S/CO,EBV 核心抗原 IgG 抗体 5.058 S/CO,因此单纯依据早期 IgM 抗体可能会引起漏诊与误诊。

本病例患者骨髓涂片中吞噬细胞易见,可见吞噬血小板及红细胞现象,发热病程较长,腹部彩超提示肝脾大,血细胞减少,甘油三酯 9.45 mmol/L,纤维蛋白原 0.74 g/L,铁蛋白 831.9  $\mu$ g/L,根据 2004 年修订的 HLH 诊断标准<sup>[8]</sup>,该患者符合 8 条标准中的 6 条。HLH 发生的常见原因包括感染、遗传性、免疫及肿瘤等。本例患者无 HLH 家族史,考虑遗传可能性不大;患者抗核抗体系列阴性,故不考虑免疫性所致;患者降钙素原、超敏 C 反应蛋白、血沉均在正常范围,考虑感染因素可能性不大;患者查体未见浅表淋巴结肿大,腹部彩超、PET-CT、骨髓穿刺等均未提示淋巴瘤诊断,而患者存在 CAEBV,除其他病因后考虑为 EBV 感染相关的 HLH。CAEBV/EBV-HLH 尚无规范的治疗方法,目前认为 HLH-2004 方案为治疗 EBV-HLH 最为有效方案<sup>[8-9]</sup>。从本例患者的诊治过程中看,对于长期反复发热伴有肝功能损伤的患者应警惕 CAEBV 的可能,在诊断 CAEBV 基础上应充分认识到其可能出现危及生命

的严重并发症,如本例患者因 CAEBV 导致 HLH,应按照现有有效的治疗方案给予治疗,患者从发病到确诊历经 4 个月时间,对该病的认知不足及患者家属治疗不积极等原因限制了其进一步有效治疗。因此做到对该病的充分认识,早期诊断和治疗,可能提高患者的存活率,延长患者生存时间。

## 参考文献:

- [1] FUJIWARA S, KIMURA H, IMADOME K, et al. Current research on chronic active Epstein-Barr virus infection in Japan[J]. *Pediatrics Int*, 2014, 56(2): 159-166.
- [2] YUGE A, KINOSHITA E, MORIUCHI M, et al. Persistent hepatitis associated with chronic active Epstein-Barr virus infection[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23(1): 74-76.
- [3] XIE ZD. Relationship between Epstein-Barr virus infection and hepatic lesions in children[J]. *J Clin Hepatol*, 2012, 28(12): 893-895.  
谢正德. EB 病毒感染与儿童肝损害[J]. *临床肝胆病杂志*, 2012, 28(12): 893-895.
- [4] KIMURA H, ITO Y, KAWABE S, et al. EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases in nonimmunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases[J]. *Blood*, 2012, 119(3): 673-686.
- [5] OKANO M, KAWA K, KIMURA H, et al. Proposed guidelines for diagnosing chronic active Epstein-Barr virus infection[J]. *Am J Hematol*, 2005, 80(1): 64-69.
- [6] WANG M, LU X, LI XT, et al. The detection of anti-EBV antibodies in children and clinical analysis of Epstein-Barr virus associated diseases[J]. *J Radioimmunol*, 2011, 24(6): 682-684. (in Chinese)  
王敏, 卢晓, 李兴涛, 等. 儿童 EB 病毒抗体检测与 EB 病毒感染相关疾病的临床分析[J]. *放射免疫学杂志*, 2011, 24(6): 682-684.
- [7] DUAN HM, XIE ZD, SHEN KL, et al. Advances in research on chronic active Epstein-Barr virus infection[J]. *J Clin Pediatr*, 2007, 25(2): 153-156. (in Chinese)  
段红梅, 谢正德, 申昆玲, 等. 慢性活动性 EB 病毒感染的研究进展[J]. *临床儿科杂志*, 2007, 25(2): 153-156.
- [8] HENTER JI, HORNE A, ARICÓ M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2): 124-131.
- [9] ZHANG JR, LIANG XL, JIN R, et al. HLH-2004 protocol: diagnostic and therapeutic guidelines for childhood hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2013, 15(8): 686-688. (in Chinese)  
张景荣, 梁筱灵, 靳蓉, 等. HLH-2004 方案诊治儿童噬血细胞综合征临床分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(8): 686-688.

引证本文: TIAN ZS, WEN XY, WANG CY, et al. Severe liver damage caused by chronic active Epstein-Barr virus infection in children; a report of one case[J]. *J Clin Hepatol*, 2015, 31(9): 1488-1489. (in Chinese)

田宗升, 温晓玉, 王重阳, 等. 慢性活动性 EB 病毒感染致严重肝损伤 1 例报告[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(9): 1488-1489.

(本文编辑: 葛俊)