

# 罕见成人慢性活动性 EB 病毒感染 1 例报告

贾胜男, 杨岚岚, 邵雪, 柳思琪, 金珍婧  
(吉林大学第二医院 肝胆胰内科, 长春 130041)

关键词: 疱疹病毒 4 型, 人; 爱泼斯坦巴尔病毒感染; 病例报告

中图分类号: R752.1

文献标志码: B

文章编号: 1001-5256(2016)07-1394-02

## One rare case of chronic active Epstein – Barr virus infection in adults

JIA Shengnan, YANG Lanlan, SHAO Xue, et al. (Department of Hepatology, Second Hospital, Jilin University, Changchun 130041, China)

**Key words:** herpesvirus 4, human; Epstein – Barr virus infections; case reports

### 1 病例资料

患者男性, 27 岁, 因“反复发热 7 周, 发现肝功能异常 1 个月”于 2014 年 8 月 20 日入本院。患者于 7 周前无明显诱因出现发热, 多发生于晚间(约 16:00~19:00), 体温最高为 38.5℃, 伴有咽痛, 偶有咳嗽、咳痰, 痰为白色泡沫样, 伴有散在皮肤疱疹, 约米粒大小, 自服“布洛芬”后体温逐渐降至正常, 不曾系统诊治。1 个月前体检发现肝功能轻度异常(ALT 62 U/L, AST 80 U/L), 应用“思美泰”2 周后肝功能无明显好转。既往咽炎 2 年, 时有咽干、咽痛。间断左上腹刺痛 3 个月, 于当地医院诊断为“脾大、脾功能亢进[白细胞(WBC)  $3.2 \times 10^9/L$ , 血小板(PLT)  $90 \times 10^9/L$ ], 2 个月前于本院外科行骨髓穿刺显示增生性骨髓象, 给予“全脾切除术”, 术后脾脏病理检查示淤血性脾肿大。同时肝脏 CT 见左叶低密度影, 行肝穿刺病理显示肝小叶内肝细胞有灶状坏死, 汇管区内见炎细胞浸润, 未见肿瘤。否认肝炎病史、饮酒嗜好及药物和毒物暴露史。入院查体: 全身浅表淋巴结未触及肿大。右手臂可见数个疱疹, 约米粒大小。心肺腹查体未见明显异常体征。入院后查血常规: WBC  $6.1 \times 10^9/L$ , 嗜碱粒细胞计数  $0.08 \times 10^9/L$ , PLT  $424 \times 10^9/L$ ; 凝血常规: 凝血酶原时间(PT) 13.5 s, 凝血酶原活动度 75%, 活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT) 45.6 s; 生化指标: AST 54 U/L, ALP 190 U/L, GGT 119.2 U/L; 尿常规、便常规、肝炎病毒系列、流行性出血热抗体、抗核抗体、血培养 6 次、降钙素原均无异常。呼吸道合胞病毒 IgM、腺病毒 IgM、柯萨奇病毒 IgM、风疹病毒 IgM、埃可病毒 IgM 均为阴性。喉镜示急性咽峡炎, 深部咽拭子涂片见真菌。胸部 CT 见双侧腋窝下淋巴结显示、支气管炎; 全腹部 CT 平扫 + 增强见肝左叶低密度病灶, 盆腔积液。综上, 初步诊断为肝损伤、急性咽峡炎、肝占位性病变; 脾切除术后, 给予抗感染(莫

西沙星、喜炎平、伏立康唑)、保肝(美能)及对症治疗后发热无好转, 仍有肝功能、凝血轻度异常。遂于 2014 年 9 月 5 日至北京协和医院检查, 结果示 EB 病毒(Epstein – Bar virus, EBV) DNA 12 000 拷贝/ml; 巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV) DNA < 500 拷贝/ml; EBV 核抗原(nuclear antigen, NA) – IgG 阳性, EBV 早期抗原(early antigen, EA) – IgA 阳性, EBV 衣壳抗原(viral capsid antigen, VCA) – IgA 阳性, EBV VCA – IgM 阴性; CMV – IgG 阳性, CMV – IgM 阴性; CMV PP65 阴性; T、B 淋巴细胞亚群 11 项示 B 淋巴细胞 CD19 2.3%, 自然杀伤细胞 CD16/56 61.2%, T 淋巴细胞 CD3 35.9%, CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞 20.3%, CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞 13.5%, 记忆 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞 78.3%, 45RA<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞 21.7%, 纯真 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞 10.7%, CD8<sup>+</sup> DR<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 72.0%, CD8<sup>+</sup> CD38<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 82.1%; 白细胞介素 6 检测: 9.4 pg/ml。免疫固定电泳(IgA + IgG + IgM)阴性; 超敏 C 反应蛋白(high sensitive C – reactive protein, hsCRP) 12.62 mg/L。综上, 更正临床诊断为 EBV 感染; 脾切除术后, 给予更昔洛韦 0.25 g, 1 次/d, 静点; 胸腺五肽 10 mg, 1 次/d, 皮下注射; 干扰素  $\alpha - 2b$  300 万单位, 1 次/d, 皮下注射; 免疫球蛋白间断输注。经上述治疗 18 d 后体温逐渐下降至 36.5~37.0℃。但于复查 EBV DNA 显示  $9.26 \times 10^5$  拷贝/ml; T 淋巴细胞亚群显示免疫细胞紊乱未见好转, 转诊至上海华山医院感染科, 考虑体温已控制, 建议换用泛昔洛韦(西班牙生产, 3 粒, 3 次/d, 口服)、胸腺肽  $\alpha 1$ (日达仙, 1.6 mg, 隔 1 天 1 次, 皮下注射), 于治疗 2 个月后复查 EBV DNA 示  $8.05 \times 10^7$  拷贝/ml, 细胞免疫功能较前仍未见好转, 故而再次就診于北京协和医院, 考虑体温已控制在正常范围, 继续应用日达仙, 定期复查随诊。患者间断低热, 每隔 3 个月患者随访 EBV DNA 检查提示 EBV 持续高病毒载量复制。于 2015 年 9 月至北京友谊医院复查肝功能轻度异常(ALT 60 U/L, AST 66 U/L, 乳酸脱氢酶 573 U/L, ALP 158 U/L), 凝血轻度异常(PT 14.5 s, APTT 38 s), 双颈部、双腋下、双腹股沟区可见多发淋巴结肿大。单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV) I DNA、HSV II DNA、水痘 – 带状疱疹病

doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.07.040

收稿日期: 2016-02-15; 修回日期: 2016-03-15。

作者简介: 贾胜男(1985-), 女, 主要从事肝脏炎症及肝硬化的研究。

通信作者: 金珍婧, 电子信箱: jinyu0429@sina.com。

毒 DNA、CMV DNA、人类疱疹病毒(human herpes virus, HHV)6 DNA、HHV7 DNA、HHV8 DNA 均为阴性。综上,明确慢性活动性 EBV 感染、脾切除术后的临床诊断。

## 2 讨论

EBV 是一种双链 DNA 病毒,属于疱疹病毒科,是一种重要的肿瘤相关病毒,据统计 EBV 与鼻咽癌、淋巴瘤、胃癌等多种肿瘤的发生密切相关, Kimura 等<sup>[1]</sup>统计得出全世界 EBV 相关肿瘤的比例达到 1%。EBV 可通过唾液、飞沫、血液等传播,人群感染率超过 90%<sup>[2]</sup>。EBV 感染在不同人群中可有以下 3 种状态:(1)在免疫正常人群中,原发感染可无症状或出现传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM);(2)在免疫缺陷包括先天及后天的因素中,EBV 感染可引起淋巴瘤异常增生性疾病或嗜血细胞综合征;(3)在有免疫能力的个别人体中,可出现慢性或复发性 IM 样症状,伴有特异性的抗 EBV 抗体,主要是 VCA-IgG、EA-IgG、NA-IgG 的增高,称为慢性活动性 EBV 感染(chronic active Epstein-Barr virus infection, CAEBV)。

目前 CAEBV 的发病机制不甚明确,研究<sup>[3]</sup>证实 CAEBV 时 EBV 可感染 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞和自然杀伤细胞,且感染细胞可进行克隆性增殖,从而产生大量细胞因子,进一步激发免疫反应,故目前认为 CAEBV 发病的关键是 EBV 感染 T 淋巴细胞/自然杀伤细胞并造成其克隆增殖。EBV 在原发感染后常潜伏在 B 淋巴细胞,随细胞周期进行单拷贝复制,机体的免疫机制可随时消灭过度复制的 EBV,使机体与 EBV 处于动态平衡。当机体免疫功能下降以及受某些因素激发时,潜伏感染状态下的 EBV 再次激活并大量复制,机体将再次进入病理状态,即为 CAEBV,可引起一系列临床综合征。成人 CAEBV 属于罕见病例,病死率较高,预后差,多伴有淋巴瘤、嗜血细胞综合征、间质性肺炎等严重并发症,CAEBV 的诊断标准包括 EBV 相关疾病的临床表现、持续时间、EBV 病毒量的异常增高及组织病理损伤与 EBV 感染相关联的证据。目前最新的 CAEBV 的诊断标准<sup>[4]</sup>中指出:(1)病例中存在持续或复发性的发热、淋巴结肿大、肝脾肿大等 IM 样症状,同时可伴有血液系统、消化系统、神经系统、心血管系统、肺、眼、皮肤等其他系统的并发症;(2)机体内存在抗 EBV VCA 和 EBV EA 抗体的异常升高, VCA-IgG  $\geq 1:640$  和 EA-IgG  $\geq 1:160$  或存在 VCA-IgA 和(或)EA-IgA, 和外周血中 EBV DNA 拷贝数增高,或检测到受累组织 EBV DNA 阳性;(3)慢性病程不能用其他疾病所解释。满足以上 3 条标准才能得出 CAEBV 的临床诊断,同时在此诊断标准中特别推荐检测组织、外周血中 EBV DNA、RNA 和进行组织病理学、免疫学等方法,与之前的诊断标准相比不再强调慢性病程需 >6 个月,更注重病例的临床特点和实验室检查结果,能更好地应用于临床诊断。

CAEBV 治疗的根本是重新建立机体免疫力,彻底清除被

EBV 感染的或克隆增殖的淋巴细胞。目前报道治疗 CAEBV 的案例多为个案报道,缺乏统一有效的治疗方案,归纳起来有以下几个方面:(1)抗病毒治疗:阿昔洛韦、更昔洛韦等;(2)免疫调节治疗:干扰素、免疫球蛋白、白细胞介素 2、糖皮质激素等;(3)化疗药物:环孢素、氟达拉滨等;(4)输注 EBV 特异性 T 淋巴细胞和造血干细胞移植治疗。Cohen 等<sup>[5]</sup>回顾美国 28 年 CAEBV 诊疗表明:抗病毒治疗与免疫调节治疗在短期内可以缓解发热等症状,已证实长期治疗无效,患者最终会因为免疫缺陷并发机会感染或淋巴增殖性疾病进而死亡;化疗药物也很少有效,某些病例中造血干细胞移植被证实为有效的治疗手段。

本例患者,CAEBV 诊断明确,自脾切除术后 1 周开始出现反复发热、淋巴结肿大等一系列症状,且 EBV DNA 持续存在高病毒载量复制,目前未见确切疗效治疗措施,未来是否会出现 EBV 相关的肿瘤,仍需继续密切监测随访。故本病例警示国内疑难、罕见病例的多学科会诊意识不足,不明原因脾大的全脾脏切除术需谨慎,对于发热、肝损伤伴有脾大、淋巴结增大等情况的患者,需考虑 CAEBV 的可能,进一步行 EBV DNA、EBV 抗体检查。同时整理此病例亦是向国内外专家求援,对于该青年男性患者,未来治疗、随访及监测方案亦需同道们的关注。

## 参考文献:

- [1] KIMURA H, ITO Y, SUZUKI R, et al. Measuring Epstein-Barr virus load: the significance and application for each EBV-associated disease[J]. Rev Med Virol, 2008, 18(5): 305-319.
- [2] XIE ZD, SHEN KL. Emphasis on the study of non-malignant disease associated with Epstein-Barr virus infection in children[J]. J Caput Univ Med Sci, 2010, 31(2): 213-216. (in Chinese)  
谢正德, 申昆玲. 重视儿童非肿瘤性 EB 病毒感染疾病的研究[J]. 首都医科大学学报, 2010, 31(2): 213-216.
- [3] YAMASHITA N, KIMURA H, MORISIMA T. Virological aspects of Epstein-Barr virus infections[J]. Acta Med Okayama, 2005, 59(6): 239-246.
- [4] 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.
- [5] COHEN JI, JAFFE ES, DALE JK, et al. Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease: a 28-year experience in the United States[J]. Blood, 2011, 117(22): 5835-5849.

引证本文: JIA SN, YANG LL, SHAO X, et al. One rare case of chronic active Epstein-Barr virus infection in adults[J]. J Clin Hepatol, 2016, 32(7): 1394-1395. (in Chinese)  
贾胜男, 杨岚岚, 邵雪, 等. 罕见成人慢性活动性 EB 病毒感染 1 例报告[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(7): 1394-1395.

(本文编辑: 林 姣)