

# EB 病毒相关性嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症患儿的临床特点及预后分析

任 伟, 李小琳, 刘玉玲, 张 莉<sup>△</sup>(南方医科大学附属中山市博爱医院儿科, 广东中山 528403)

**【摘要】目的** 探讨儿童 EB 病毒相关性嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症(EBV-HLH)的临床特点及预后危险因素。**方法** 回顾性分析本院 2003 年 4 月至 2013 年 6 月收治的 22 例 EBV-HLH 患者的临床特征,包括年龄、性别、临床表现、实验室资料及预后,采用 Logistic 回归分析影响预后的因素。**结果** EBV-HLH 的发病年龄为 3 个月至 14 岁,高峰在 1~3 岁,所有患儿均有发热,铁蛋白升高,至少有外周血两系减低。伴有肝肿大 19 例(86.3%),脾肿大 16 例(72.7%),淋巴结肿大 14 例(63.6%)。血生化检查肝功能损害,凝血功能异常;骨髓中找到嗜血细胞 13 例(59.1%),所有病例血清中 EBV-DNA 检测阳性,病毒载量 copy 在  $1.60 \times 10^3$  copy/mL~ $3.29 \times 10^7$  copy/mL 之间;22 例中死亡 9 例,好转或治愈 9 例,失访 4 例。铁蛋白(SF)大于 2 000 ng/mL,乳酸脱氢酶(LDH)大于 2 000 U/L 与 EBV-HLH 的预后呈显著相关性,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** EBV-HLH 在儿童中病死率高、预后差。SF、乳酸脱氢酶(LDH)水平是影响其预后的主要危险因素。

**【关键词】** 淋巴组织细胞增生症; 嗜血细胞; 儿童; 临床特点; 危险因素

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.15.011 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)15-2068-02

**Retrospective analysis of clinical characteristics and factors affecting prognosis of children with Epstein-Barr virus associated hemophagocytic lymphohistiocytosis** REN Wei, LI Xiao-lin, LIU Yu-ling, ZHANG Li<sup>△</sup> (Bo'ai Hospital of Zhongshan, the Affiliated Hospital of Southern Medical University, Zhongshan, Guangdong 528403, China)

**【Abstract】Objective** To evaluate the clinical features of Epstein-Barr virus associated hemophagocytic lymphohistiocytosis(EBV-HLH) in children and to explore its prognosis and risk factors. **Methods** A retrospective study was performed on 22 pediatric patient with EBV-HLH who were admitted to our hospital between Apr. 2003 to Jun. 2008. All patients medical records were reviewed and analyzed. For each patient, demographic, clinical laboratory and outcome information was collected. Logistic regression analysis was performed to determine possible factors affecting prognosis. **Results** The age of onset ranged from 2 month to 14 years and most of the patients were between 1 and 3 years of age. All patients exhibited fever, elevation of serum ferritin and cytopenia  $\geq 2$  cell lines. Most of the patient presented with hepatomegaly(86.3%), splenomegaly(72.7%) and lymphadenopathy(63.6%). Laboratory tests showed liver dysfunction, coagulation disorders. Hemophagocytosis was found in bow narrow of 59.1% patients. All cases detected EBV-DNA in serum, Virus load between  $1.60 \times 10^3$  copy/mL— $3.29 \times 10^7$  copy/mL patients. Nine patients died, 9 patients recovered, while 4 patients missed during follow-up. Multivariate Logistic regression indicated that level of SF  $> 2 000$  ng/mL and LDH  $> 2 000$  U/L significantly predicted an increased risk of death. **Conclusion** EBV-HLH is a severe disease with a high fatality rate that occurs mainly after EBV reactivation. Early initiation of chemotherapy and timely diagnosis significantly improve survival rate. Level of SF and LDH were the main risk factors of affect the prognosis.

**【Key words】** lymphohistiocytosis; hemophagocytic; child; clinical characteristics; risk factors

嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)又称为嗜血细胞综合征(HPS),由 Janka 等<sup>[1]</sup>于 1975 年首次报道,常见于儿童,多由感染诱发,又以 EB 病毒最常见<sup>[2]</sup>,称为 EBV 相关性嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症(EBV-HLH),其临床治疗困难,病死率非常高。为进一步提高对本病的了解,现对近 10 年本院收治的 22 例 EBV-HLH 患儿临床特征、实验室特点及预后因素进行了回顾性分析,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2003 年 4 月至 2013 年 6 月本院诊治的 22 例 EBV-HLH 患儿,所有纳入的研究对象均为初治患儿。

**1.2 诊断标准** 参照国际组织细胞病协会指定的 HLH-94(2004 年以前)及 HLH-04 方案(2004 年以后)诊断标准,指标包括:(1)发热超过 7 d,热峰大于或等于  $38.5^\circ\text{C}$ ;(2)脾脏肿大

(肋缘下 3 cm 以上);(3)外周血中 2 系或者 3 系减少(包括血红蛋白小于  $90\text{ g/L}$ ,血小板小于  $100 \times 10^9/\text{L}$ ,中性粒细胞绝对值小于  $1.0 \times 10^9/\text{L}$ );(4)高三酰甘油血症和(或)低纤维蛋白原血症(三酰甘油大于或等于  $3.0\text{ mmol/L}$ ,纤维蛋白原小于  $1.5\text{ g/L}$ );(5)血清铁蛋白升高( $\geq 500\text{ ng/mL}$ );(6)血浆可溶性 CD25 升高( $\geq 2 400\text{ U/mL}$ );(7)自然杀伤细胞(NK)活性下降或缺乏;(8)骨髓、脾脏、脑脊液或淋巴结活检发现组织细胞增生并伴嗜血细胞现象,且无恶性疾病依据。符合上述 8 条中的 5 条则诊断成立。EBV 感染的诊断:所有病例均抽取外周血进行实时荧光定量 PCR 检测 EBV-DNA,均检测到 copy 升高。所有病例 HIV 抗体均阴性,并排除了恶性肿瘤及并发其他病毒感染。

**1.3 研究方法** EBV-DNA 检测:EBV-DNA 定量检测采用美

国 BIO-RAD 公司荧光定量 PCR 扩增仪(MJopticon2), EBV 核酸扩增荧光检测试剂盒由广州中山大学达安基因股份有限公司提供。EBV-DNA 载量检测范围为  $1.0 \times 10^3$  copy/mL ~  $5.0 \times 10^8$  copy/mL, 小于  $1.0 \times 10^3$  copy/mL 为阴性。

**1.4 治疗方法** 2004 年以前无特定方案, 多采用抗病毒、丙种球蛋白免疫调控及激素冲击治疗。2004 年以后病例一经诊断即按 HLH-04 方案化疗, 所有病例均予更昔洛韦抗病毒治疗直至 EBV-DNA 检测阴性, 若病情复发, EBV-DNA 升高, 则重新开始化疗及再次行更昔洛韦抗病毒治疗。临床症状和体征均完全消失、实验室检查正常、骨髓细胞学中嗜血细胞消失为完全缓解(CR); 患儿仍发热, 血清铁蛋白(SF)仍高, 骨髓涂片可见嗜血细胞为未缓解。

**1.5 随访** 所有病例均于 2013 年 7 月间进行电话回访。

**1.6 统计学方法** 采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析, 预后因素采用多因素非条件 Logistic 回归分析, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料** 本组男女比例为 1.75 : 1, 发病年龄 3 个月至 14 岁, 平均年龄 5.2 岁, 其中 3 岁以下 14 例, ~6 岁例, 5 例, ~14 岁 3 例, 入院就诊时病程 3 d 至 2 月, 均未发现家族遗传病史。

### 2.2 临床症状和体征

**2.2.1 发热** 本组病例均有发热, 多为中、高热, 入院后测体温波动于  $37.8 \sim 40.3$  °C, 热型不规则, 对抗生素治疗反应差。

**2.2.2 肝、脾、淋巴结肿大** 其中肝肿大 19 例(86.3%), 右肋缘下 1~6 cm、脾肿大 16 例(72.7%), 左肋缘下 1~6 cm、浅表淋巴结大 14 例(63.6%)。

**2.2.3 呼吸系统受累** 14 例入院治疗过程中出现呼吸系统感染, 表现为咳嗽、咳痰, 10 例发展为肺炎, 1 例出现呼吸衰竭需上呼吸机治疗。

**2.2.4 神经系统受累** 2 例出现神经、精神系统症状, 1 例表现为少语、反应迟钝、神情淡漠、目光呆滞; 另 1 例表现为无热抽搐。

**2.2.5 浆膜腔积液** 2 例出现胸腔积液, 其中 1 例并发腹腔积液, 均为影像学检查发现, 积液量不多, 未行处理。

**2.2.6 其他** 出现消化功能紊乱 6 例, 皮疹 5 例, 胆囊炎 1 例, 弥散性血管内凝血 1 例, 多脏器功能衰竭 2 例。

### 2.3 实验室检查

**2.3.1 血常规** 白细胞数波动范围较大, 入院时白细胞数正常者有 4 例, 随病情发展, 有 3 例出现了降低。22 例患儿中 19 例有白细胞数下降( $< 4.0 \times 10^9/L$ ), 比例为(86.3%), 波动范围为  $0.42 \sim 12.4 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞小于  $1.0 \times 10^9/L$  者 17 例(77.3%); 血红蛋白(HGB) $< 90$  g/L 者 12 例(54.5%), 波动范围  $57 \sim 120$  g/L; 血小板(PLT) $< 100 \times 10^9/L$  者 21 例(95.5%), 波动范围( $10 \sim 101$ ) $\times 10^9/L$ ; PLT $< 50 \times 10^9/L$  者 6 例(27.3%)。22 例患儿均存在 2 系减少, 并发 3 系减少者共 12 例(54.5%)。

**2.3.2 血清铁蛋白(SF)** 22 例患儿均行 SF 检测, 测得值均大于 500 ng/mL, 波动范围为(714.1~12 334)ng/mL, 平均值为 1 904.7 ng/mL, 其中大于 1 000 ng/mL 者 14 例。

**2.3.3 乳酸脱氢酶(LDH)** 22 例患儿均行 LDH 检测, 波动范围为  $484 \sim 3 260$  U/L, 平均值为 1 599.7 U/L。

**2.3.4 纤维蛋白原(FIB)** 22 例患儿均行 FIB 检测。波动范围为  $0.13 \sim 4.22$  g/L,  $< 1.5$  g/L 有 15 例, 平均值为

1.31 g/L。

**2.3.5 EBV-DNA 检测** 22 例均检测到血清 EBV-DNA 升高, 病毒 copy 在  $1.60 \times 10^3 \sim 3.29 \times 10^7$  copy/mL 之间。14 例患儿在接受 HLH-04 方案治疗中, 动态监测了 EBV-DNA copy 变化, 11 例患儿于用药后 3 d 内体温降至正常, 3 周时有 7 例患儿 EBV-DNA copy 降至正常( $< 10^3$  copy  $\cdot L^{-1}$ ), 4 例患儿病情复发时, 再次检测到 copy 上升。

**2.3.6 所有患儿均行 1 次以上骨髓穿刺检查, 发现有明显组织细胞吞噬血细胞现象 13 例(59.1%)。**

**2.4 治疗和转归** 所有 22 例患儿均接受了更昔洛韦抗病毒治疗(10 mg/kg  $\cdot$  d, 静脉滴注), 其中 14 例接受了 HLH-04 方案治疗, 好转或治愈 9 例(40.9%), 死亡 5 例(22.7%), 就诊至死亡时间 22~326 d, 平均 54.3 d。8 例放弃治疗出院, 截止至 2013 年 6 月, 均进行了随访, 其中死亡 4 例, 失访 4 例。死亡主要原因包括多功能脏器衰竭 2 例, 其中 1 例并发条件致病菌感染, 呼吸功能衰竭 2 例, 肺出血 1 例。

**2.5 预后因素分析** 对患儿 EBV-DNA 载量、SF、LDH、FIB、PLT 等进行预后因素分析(均选取病程中极值), 结果显示 SF $> 2 000$  ng/mL, LDH $> 2 000$  U/L 是影响其预后的危险因素(表 1)。

表 1 EBV-HLH 患儿预后因素分析

危险因素	OR	95%可信区间	P	Wald	B
SF $> 2 000$ U/L	8.042	1.104~18.727	0.035	4.271	2.328
EBV-DNA $> 10^4$ copy $\cdot L^{-1}$	1.131	0.030~42.290	0.947	2.024	2.005
LDH $> 2 000$ U/L	10.915	0.053~69.850	0.023	4.534	3.374
FIB $< 1.0$ g/L	1.644	0.052~51.858	0.778	2.315	2.436
PLT $< 50 \times 10^9/L$	1.506	0.014~11.758	0.106	3.832	1.051

## 3 讨论

EBV-HLH 是儿童和青少年的继发性 HLH 中最重要的类型。临床重症发病者以亚洲地区为多见<sup>[4]</sup>, 发病凶险, 进展迅速, 预后不良, 国内数据显示其病死率可高达 56.7%<sup>[5]</sup>。

EBV-HLH 标准化疗时间长达 40 周, 在此过程中, 需要一个理想的病情转归及预后判断指标。刘苗等<sup>[6]</sup>报道患儿年龄小于 2 岁、LDH $> 2 000$  U/L 是 HLH 预后危险因素, 范璟等<sup>[7]</sup>报道年龄、肺部感染、SF 增高是 EBV-HLH 死亡的危险因素。于润红等<sup>[8]</sup>报道 SF 值的变化与病情活动度有关, 且对临床疗效有评价作用。本研究选取上述 LDH、SF 为自变量, 并增加 PLT、FIB 以及 EBV-DNA 病毒 copy 3 个指标, 以患儿预后为因变量, 进行了多因素非条件 Logistic 回归分析, 结果再次证实 SF $> 2 000$  U/L、LDH $> 2 000$  U/L 为 EBV-HLH 患儿死亡的独立危险因素, 与上述报道一致。本研究未发现 PLT $< 50 \times 10^9/L$ 、FIB $< 1.0$  g/L 及 EBV-DNA copy 大于  $10^4$  copy/L 与疾病预后存明显相关性, 但此结论也可能与指标临界值的选取有关, 下次研究可在多个水平取值进行分析。

EBV 早期其诊断主要依赖血清标志物的检测, 包括 EA-IgM、VCA-IgM、EBV-DNase 等, 因受个体体质、疾病状态或受多重感染等影响, 抗体检测可有假阴性或假阳性情况存在, 临床应用存一定局限。荧光定量 PCR 测定 EBV-DNA 用于临床较晚, 具有敏感性高、重复性好、可精确定量的特征, 其与 EBV 相关疾病, 如鼻咽癌诊断、复发及转移中的作用已有报道<sup>[9-10]</sup>。但 EBV-DNA 定量与 EBV-HLH 的病情转归, (下转第 2072 页)

流 PS 值开展研究,因此通过对不同孕周胎儿 RA 中 PS 值的变化规律进行研究<sup>[12]</sup>。可为临床早期诊断胎儿窘迫提供新的预测指标,而本研究中测定的 PS 值可作为胎儿动脉血流研究的参考数据。

综上所述,胎儿 RA、UA、MCA 中各指标变化随着孕周增加而发生相应的改变,通过测定胎儿 RA、UA、MCA 中的血流指标可有效反映主要动脉血供情况,从而能正确了解不同孕周胎儿脑部、肾动脉、脐动脉中血流变化规律,为临床更好地评价胎儿宫内情况提供依据。通过建立正常胎儿不同孕周肾动脉、脑部、脐动脉血流动力学参数参考范围可为临床更好地评价胎儿宫内生长发育情况提供指导。

## 参考文献

- [1] 王咏梅,徐倩君,查文,等.彩色多普勒超声对正常晚孕子宫螺旋动脉血流的研究[J].中国超声医学杂志,2011,27(3):249-251.
- [2] 王文荣,吴海倩,宋杰东,等.超声动态血流监测重度先兆子痫前期孕妇胎儿血流动力学变化的临床意义[J].临床超声医学杂志,2012,14(10):695-696.
- [3] 邓文秋,覃献珍.多普勒超声对晚孕妇女正常胎儿与宫内发育迟缓胎儿动脉血流指数的比较[J].中国妇幼保健,2011,26(34):5403-5404.
- [4] 任华,陶静西.56例妊娠期糖尿病胎儿脐动脉、大脑中动脉血流彩色多普勒超声检查分析[J].实用临床医药杂志,2011,15(23):146-147.
- [5] 李涛,冯泽平,田艾军,等.超声观察正常胎儿肾动脉的血

流动力学参数及其临床价值[J].中国医学影像技术,2012,28(5):974-977.

- [6] 吴亮,张艺,江玲,等.宫内缺氧胎儿氧疗前后彩色多普勒血流动力学变化[J].中国妇幼保健,2011,26(2):282-284.
- [7] 罗艳红,陈怡.彩色多普勒超声对宫内发育迟缓胎儿动脉的血流动力学研究[J].临床超声医学杂志,2011,13(12):831-833.
- [8] Pashaj S, Merz E. Prenatal demonstration of normal variants of the pericallosal artery by 3D ultrasound[J]. *Ultraschall Med*, 2013, 5(7):996.
- [9] 杨筱,姜玉新,孟华,等.胎儿脐动脉血流 S/D 用于预测帆状胎盘妊娠结局的价值[J].中华医学超声杂志:电子版,2011,8(1):72-77.
- [10] Thuring A, Brännström KJ, Ewerlöf M, et al. Operator auditory perception and spectral quantification of umbilical artery Doppler ultrasound signals [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5):e64033.
- [11] 吕国荣,赵艳春,刘金蓉,等.产前超声检查顺序对脐动脉和大脑中动脉血流动力学的影响[J].中国超声医学杂志,2011,27(7):653-655.
- [12] 李昕,张晗,韩蓁,等.妊娠 12~24 周胎盘床血流参数彩超测定研究[J].中国妇幼健康研究,2012,23(2):199-202.

(收稿日期:2013-11-12 修回日期:2014-01-01)

(上接第 2069 页)

国内尚未见报道,目前其作用多限于 EB 病毒感染的诊断。本研究中,14 例患儿在接受 HLH-04 方案治疗中,动态监测了 EB-DNA copy 变化,11 例患儿于用药后 3 d 内体温降至正常,3 周时有 7 例患儿 EB-DNA copy 降至正常,4 例病情复发时,可再次检测到该值上升,提示了 EB-DNA copy 与病情的活动度具有相关性,可作为 EBV-HLH 治疗过程中一个病情监测指标。但此次收集的病例数仍偏少,且非前瞻性研究,故未对二者的相关性进行分析。下一步,可将更多符合标准的病例纳入研究。

目前,血浆可溶性 CD25、NK 细胞、骨髓嗜血细胞的寻找在许多基层医院尚未能开展,而 HLH-04 方案诊断标准中其余 5 条标准则缺乏一定的临床特异性,故嗜血细胞综合征的早期诊断仍是目前面临的问题。在临床上碰到持续发热、抗感染疗效欠佳的患儿时,需注意动态监测血象及完善 SF、三酰甘油、FIB 及 EB 病毒相关检查,以期及早对该病作出诊治。

## 参考文献

- [1] Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Eur J Pediatr*, 2007, 166(2):95-109.
- [2] Roupael NG, Talati NJ, Vaughan C, et al. Infection associated with haemophagocytic syndrome[J]. *Lancet Infect Dis*, 2007, 7(3):814-822.
- [4] Kawashiri S, Nakamura H, Kawakami A, et al. Emergence

of Epstein-Barr virus-associated haemophagocytic syndrome up-on treatment of systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2006, 15(1):51-53.

- [5] Jin YK, Xe 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.
- [6] 刘苗,徐佳伟,王艳荣,等.儿童噬血细胞综合征 28 例临床特点和预后分析[J].临床儿科杂志,2009,27(8):727-730.
- [7] 范璟,张耀东,谭莉娜,等. EB 病毒相关性噬血细胞组织增生征死亡危险因素分析[J].重庆医学,2011,40(29):2993-2995.
- [8] 于润红,刘玉峰,曾利,等.血清铁蛋白检测在噬血性淋巴瘤组织细胞增生征患儿诊断和疗效评价中的作用[J].实用儿科临床杂志,2010,9(25):667-669.
- [9] 黄爽,管西寅,应红梅.血浆 EB 病毒 DNA 检测在鼻咽癌中的应用进展[J].中国癌症杂志,2012,3(22):227-231.
- [10] 赵超颖,赵淑芬,陈新林,等. EB 病毒 DNA 定量测定与鼻咽癌“中国 2008TNM 分期”的关系[J].中国癌症,2011,10(20):772-774.

(收稿日期:2014-01-19 修回日期:2014-03-25)