

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000080

成人传染性单核细胞增多症 39 例临床特点分析

王 爽,熊域皎,刘彦伶,贾 蓓,黄文祥

(重庆医科大学附属第一医院感染科,重庆市传染病寄生虫病学重点实验室,重庆 400016)

【摘要】目的:分析传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis,IM)成人患者的临床表现及实验室检查结果,以提高临床诊疗水平。**方法:**收集 2011 年 4 月至 2013 年 8 月我科收治的 39 例成人 IM 患者的临床资料进行回顾性分析。**结果:**本组患者 16~30 岁 28 例(71.8%),大多预后良好,有 1 例重症病例,发展为格林巴利综合征。临床症状以三联征包括发热(82.1%)、咽峡炎(76.9%)、颈淋巴结肿大(74.4%)最常见,脾脏肿大占 46.2%,皮疹占 41.0%,肝脏肿大者占 2.5%,有合并甲状腺功能亢进症(Graves' disease,Graves' 病)及其他病毒感染。实验室检查:26 例白细胞(white blood cell,WBC)计数 $>10 \times 10^9$ 个/L(66.7%),淋巴细胞比例 $>35\%$ 的患者有 34 例(87.2%), $>50\%$ 的有 28 例(72%),异型淋巴细胞比例 $>10\%$ 者占 84.6%,转氨酶升高者占 89.7%,所有病人的乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)均升高,EB 病毒(Epstein-Barr virus,EBV)的 IgM 抗体阳性率 69.2%。**结论:**成人 IM 临床表现与实验室检查结果较为多样,临床医生应提高对本病临床特点的认识,以减少误诊和漏诊。

【关键词】传染性单核细胞增多症;成人;临床特点**【中图分类号】**R512.7**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2013-11-23

Clinical features of adult patients with infectious mononucleosis

Wang Shuang,Xiong Yujiao,Liu Yanling,Jia Bei,Huang Wenxiang

(Department of Infection,The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University,Key Laboratory of Infectious and Parasitic Diseases in Chongqing)

【Abstract】Objective:To investigate the clinical manifestation and laboratory examination results of infectious mononucleosis(IM) and to improve its clinical diagnosis level. **Methods:**Clinical data of 39 patients with IM admitted to our department from April 2011 to August 2013 were analyzed retrospectively. **Results:**Patients aged between 16 and 30 years old accounted for 71.8%. All patients were recovered completely except one severe case developing to Guillan Barre syndrome. Most common clinical symptoms included fever(82.1%),isthmitis(76.9%) and cervical lymphadenopathy(74.4%). Besides,incidences of splenomegaly,rashes and hepatomegaly were 46.2%,41.0% and 2.5%,respectively. Cases complicated with Graves' disease or other virus infections were found. Laboratory examination results showed that 66.7% IM patients had white blood cell count more than 10×10^9 /L;87.2% had increased lymphocyte ratio more than 35% and 72% more than 50%;84.6% had atypical lymphocyte ratio more than 10%;89.7% had liver function damages with increased alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase levels. All patients had abnormal lactate dehydrogenase enzymes and 69.2% had positive Epstein-Barr virus virus capsid antigen antibody(EBV-VCA-IgM antibody). **Conclusion:**Chances of misdiagnosis and missed diagnosis could be decreased via better understanding of the diverse clinical features in adult patients with IM.

【Key words】infectious mononucleosis;adult;clinical feature

传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis,IM)由机体原发性 EB 病毒(Epstein-Barr virus,EBV)感染所致。EBV 的传播途径是唾液传播,也可经输血传染。原发性 EBV 感染是指患者第一次感染 EBV,其在 6 岁以下幼儿大多表现为无症状感染或仅表现为上呼吸道感染等非特异性表现,但在青少

年约 50% 表现为 IM,本病潜伏期为 5~15 d,通常患者以发热、咽峡炎和颈淋巴结肿大为其典型的临床“三联征”,可合并肝脾肿大和外周血异型淋巴细胞增高。我院为成人医院,现将 2 年 IM 病人临床资料总结分析如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

2011 年 4 月至 2013 年 8 月我科收治的 IM 患者 39 例,

作者介绍:王 爽,Email:472117798@qq.com,

研究方向:细菌耐药性及致病机制研究。

通信作者:贾 蓓,Email:beijia7410@163.com。

优先出版:http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyx.000080.html

其中男性 12 例(30.8%),女性 27 例(69.2%);最小 13 岁,最大 36 岁, ≤ 15 岁 5 例(12.8%),16~30 岁 28 例(71.8%), >30 岁 6 例(15.4%);发病季节:春季(3~5 月)6 例(15.4%),夏季(6~8 月)18 例(46.2%),秋季(9~11 月)6 例(15.4%),冬季(12~2 月)9 例(23.1%)。

1.2 诊断标准

(1)有典型临床表现和体征:发热、咽峡炎、淋巴结肿大、肝脾肿大、皮疹,肝功能异常等;(2)外周血常规变异淋巴细胞 $>10\%$;(3)EBV 抗原 IgM 抗体(EB virus capsid antigen IgM, EBV-CA-IgM)。如果具备(1)中的任何 3 项,同时具备(2)、(3)中的任 1 项即可诊断。

1.3 临床表现

1.3.1 主要症状体征 (1)发热,热度以中高热为主的共 32 例(82.1%),4 例低热(10.3%),3 例不发热(7.7%);入院前发热持续时间为 1~35 d,平均发热 12.7 d 后入院,入院后发热持续时间为 1~13 d,总热程 1~48 d,平均发热时间 15.3 d;(2)咽峡炎 30 例(76.9%),其中扁桃体肿大的 27 例(69.2%),扁桃体可见脓点、黄白色渗出物或假膜形成的共 15 例(38.5%);(3)淋巴结肿大 29 例(74.4%),以双侧颈部淋巴结肿大为主,其余腋下、锁骨上、腹股沟、枕后、颌下及耳后也可触及或 B 超发现肿大淋巴结,一般无触痛;(4)脾肿大 18 例(46.2%),脾脏多以轻中度肿大为主,有轻度触痛;(5)肝肿大 1 例(2.5%);(6)皮肤、黏膜皮疹 16 例(41.0%),多以斑丘疹为主,也有猩红热、麻疹样皮疹,分布以全身为主(12 例),多无瘙痒(10 例)。

1.3.2 其他系统症状 (1)肺部感染 3 例,一般有咳嗽症状,双肺听诊呼吸音粗,可闻及痰鸣,少许湿啰音;(2)甲状腺功能亢进症(Graves' disease, Graves' 病)的 1 例:三碘甲状腺原氨酸升高,四碘甲状腺原氨酸升高和促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)下降;(3)合并其他病毒感染 6 例:麻疹(1 例),风疹(1 例),巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染(3 例),单纯疱疹病毒感染(1 例);(4)过敏:药物性皮炎 1 例。

1.4 实验室检查

(1)血常规有 26 例白细胞(white blood cell, WBC)计数 $>10 \times 10^9$ 个/L(66.7%),最高达 19×10^9 个/L,有 2 例 WBC $<4 \times 10^9$ 个/L,淋巴细胞比例 $>35\%$ 的患者有 34 例(87.2%), $>50\%$ 的有 28 例(72%),所有病例均出现变异淋巴细胞,比例 $>10\%$ 者为 33 例(84.6%),变异淋巴细胞比例最高达 80%;(2)35 例检查转氨酶:谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)升高(89.7%),8 例重度升高(>400 U/L, 20.5%),最高达 3 192/3 525 U/L,以 ALT 升高为主的有 29 例(74.4%);6 例病人出现胆红素升高(1.5%),最高为 52.8 $\mu\text{mol/L}$ (该患者同时合并 Graves' 病);所有病人的乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)均升高,最高 $>12\,500$ U/L,与转氨酶(ALT 和 AST)的上升水平是一致的;(3)EBV 抗体检测采用 ELISA 法检测 EBV-CA-IgM,其中 27 例阳性,阳性率 69.2%;(4)有 20 例行胸片检查,1 例为左下肺炎症,2 例肺纹理增多。

1.5 转归

治疗均常规对症支持,阿昔洛韦或泛昔洛韦抗病毒治疗,胸腺五肽增强免疫力;有 1 例患者 EB 病毒合并麻疹及单纯疱

疹病毒感染,病程中出现皮疹反复加重,发热持续,加用甲泼尼龙 40 mg 静脉滴注每日 1 次治疗 7 d,最后病情好转出院,但 1 周后又因发热皮疹全身乏力再次住院,发展为呼吸肌麻痹,考虑格林巴利综合征,自行出院;其余所有患者均治愈或好转出院。

2 讨论

目前发现 IM 16~30 岁的患者占相当大的比例,35 岁以上少见,40 岁以上如果感染该病毒极易发展为重症,这与本组资料结果是一致的,国外文献报道成人患者的典型表现如咽痛和淋巴结肿大少见,主要为持续发热、疲倦、全身疼痛,但在本组病例中可以看到出现三联征的比例还是很高的,国内以往报道成人 IM 看到三联征的比例都在 60%或以上^[1-3],与儿童病例的临床常见症状体征相比^[4-5],成人肝肿大,眼睑浮肿发生比例低,而皮疹发生率较高,但多无需特别处理,随发热等病情好转而消失,如果合并有其他病毒感染或药物过敏可比较严重,如本组病例中有 1 例皮疹反复,全身泛发,明显瘙痒且发热也持续,用激素后才好转,但最终还是复发;另外 IM 病人的发热常可持续 1~2 周,可以看到本组 IM 病例中发热的时间可长达 48 d,平均 2 周左右,因此该病是发热待查的重要鉴别诊断之一。IM 的发生一般没有性别差异,本组病例夏季病例最多,有资料报道该病秋冬季节较多^[6],但也有报道并无季节区别的^[7]。

国外资料显示 80%~90% 的 IM 患者发生肝功能损害,国内资料亦显示 67.9%~73.0% 的 IM 病例肝脏肿大,但肝功能受损的比例较国外低,约为 50% 左右^[8]。本组资料显示有近 90% 的患者 AST 与 ALT 上升,多为轻、中度,本组资料显示以 ALT 上升为主的占多数,且肝功能损害的程度与患者的年龄相关,年龄越大,肝功能损害的程度越重,尽管肝功能损害的比例较高,但出现相应特异性症状的 EBV 肝炎很少见,并且很少 ALT $>1\,000$ U/L,一般没有黄疸出现^[9],本组病例中出现黄疸的病人仅 1.5%,且均为轻度;本组病例出现 1 例转氨酶高达 3 192/3 525 U/L 的病例,为年龄 35 岁的男性,且排除了其他常见病毒感染所致的肝炎,随访最后恢复也很快,提示通常年轻人中 EBV 所致的肝炎多为自限性的,即使转氨酶升高显著预后通常很好;有研究表示 LDH 升高可作为反映儿童 IM 病情严重程度的指标之一^[3],但本组成人病例中该酶的升高只是与转氨酶的升高水平一致,与病情的严重程度无明显关系;IM 病人出现脾大比例较高且部分有左上腹疼痛但多为轻度肿大而且多为超声发现,如出现肿大明显要警惕

脾破裂,恢复期 1 个月要禁止激烈的体育运动。

本组资料中发现 EBV-CA-IgM 阳性的病人,可合并出现麻疹病毒抗体,CMV-CA-IgM 阳性,风疹病毒及单纯疱疹病毒 IgM 抗体阳性。已知 IM 是由 EBV 感染引起的单核-巨噬细胞系统急性增生性疾病,而由其他微生物感染及药物过敏引起者称传染性单核细胞增多综合征,如肺炎支原体、弓形虫、CMV、腮腺炎病毒、水痘带状疱疹病毒、风疹病毒等,这些病原体感染所致的临床特征与 EBV 所致相似^[10],提示在临床上怀疑 IM 的病人,除了查 EBV 抗体,还应该查肺炎支原体抗体,及其他病毒抗体,要警惕合并感染,往往病情较单独感染者严重,以至发展为格林巴利综合征。

本组病例中有 1 例病人同时发现 Graves' 病,该病通常与自身免疫功能紊乱有关,已知 EBV 能在人体 B 淋巴细胞中终生持续感染,并能改变人体的免疫反应和抑制凋亡,因此该病毒在自身免疫性疾病致病机制中的作用正引起关注。既往的研究提示,EBV 与多种自身免疫性疾病相关,如自身免疫性肝炎、系统性红斑狼疮、多发性硬化、自身免疫性甲状腺炎等^[11-12]。而一直以来多个学者的研究认为病毒感染可触发 Graves' 病的发展,这是基于感染可诱发自身抗原的改变与修饰,分子模拟 TSH 受体,作为超抗原诱导 T 细胞的激活并诱发针对甲状腺细胞的人类白细胞抗原分子的表达,有发现提示 Graves' 病的发病与肠病毒, B 型流感病毒,单纯疱疹病毒的感染相关;IM 表现出的发热、咽痛和颈痛易误诊为亚急性甲状腺炎,而 Graves' 病和破坏性的甲状腺炎在临床上鉴别是非常重要的,因为治疗方法完全不同^[12]。

IM 的实验检查中外周血象的检查非常重要,IM 是病毒感染导致 WBC 升高的常见疾病之一,本组患者 66.7% 出现 WBC 增多, WBC 最高达 19.0×10^9 个/L,以淋巴细胞比例增高为主, >50% 的病例有 28 例,国外最常用的诊断标准包括淋巴细胞比例大于 50% 及异型淋巴细胞比例大于 10%,有文献报道为鉴别 IM 和扁桃体炎,淋巴细胞 >35% 有 90% 的敏感性和 100% 的特异性^[13],本组病例有 34 例出现淋巴细胞比例 >35%,异型淋巴细胞比例大于 10% 在本组患者中有 33 例(84.6%),出现率较一致;异型淋巴细胞多数在病程第 1 周末或第 2 周出现,病程 7~14 d 检出率和比例最高,在病程早期和恢复期,异型淋巴细胞比例较低,因此,对高度怀疑 IM,而检测异型淋巴细胞比值 <10%,不能排除 IM 者应 1 周左右重复检查,可提高阳性率;同时检测 EBV 抗体, EBV-CA-IgM 一般在感染早期出现,持续数周至 3 个

月,是近期 EBV 感染的可靠标志,具有较高的特异性和敏感性,有助于本病的临床诊断检测在本组患者中有 27 例阳性,阳性率 69.2%,与异性淋巴细胞 >10% 的一致性为 53.8% (21/39),如果能测定 EBV-CA-IgG 的滴度,有 4 倍增长也可回顾性诊断。

EBV 感染所致的 IM 依靠典型的临床表现和 EBV 原发感染的血清学证据不难诊断,但因其首发症状及临床表现多样,易误诊为化脓性扁桃体炎、呼吸道感染、肝炎、淋巴瘤、亚甲炎等,也要警惕 EBV 感染可诱发其他疾病,因此几种病可能同时存在,尽管 IM 通常是一种良性自限性疾病,死亡率仅 1%,有少数可出现 EBV 相关噬血细胞性淋巴组织细胞增生症导致死亡,但本组病例除 1 例并发格林巴利综合征外预后均良好。

参 考 文 献

- [1] 邓晓风.成人传染性单核细胞增多症 44 例临床分析[J].四川医学,2011(12):1931-1933.
- [2] 李晶滢,李秀惠.成人传染性单核细胞增多症的临床特点(附 42 例报告)[J].临床误诊误治,2007(10):15-16.
- [3] 李向元.儿童传染性单核细胞增多症的临床特征[J].西部医学,2013(5):737-739.
- [4] 吕洁,金莲花,孙景辉,等.儿童传染性单核细胞增多症临床特点与发病年龄的关系:附 312 例分析[J].临床儿科杂志,2011(6):518-521.
- [5] 岑丹阳,陈纯,薛红漫.儿童传染性单核细胞增多症 238 例临床分析[J].中国热带医学,2008(4):594-596.
- [6] 孙建军,卢洪洲.传染性单核细胞增多症的研究进展[J].诊断学理论与实践,2009(2):205-207.
- [7] Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis[J]. N Engl J Med Overseas Ed, 2010, 362(21): 1993-2000.
- [8] Gao LW, Xie ZD, Liu YY, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of infectious mononucleosis associated with Epstein-Barr virus infection in children in Beijing, China[J]. World J Pediatr, 2011, 7(1): 45-49.
- [9] Vine LJ, Shepherd K, Hunter JG, et al. Characteristics of Epstein-Barr virus hepatitis among patients with jaundice or acute hepatitis[J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2012, 36(1): 16-21.
- [10] 樊继斌.肺炎支原体感染致传染性单核细胞增多综合征 10 例临床分析[J].中国实用医药,2012(22):195-196.
- [11] Toussiot E, Roudier J. Epstein-Barr virus in autoimmune diseases[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2008, 22(5): 883-896.
- [12] Akahori H, Takeshita Y, Saito R, et al. Graves' disease associated with infectious mononucleosis due to primary Epstein-Barr virus infection: report of 3 cases[J]. Internal medicine (Tokyo, Japan), 2010, 49(23): 2599-2603.
- [13] Wolf DM, Friedrichs I, Toma AG. Lymphocyte-white blood cell count ratio: a quickly available screening tool to differentiate acute purulent tonsillitis from glandular fever[J]. Archives of otolaryngology-head & neck surgery, 2007, 133(1): 61-64.

(责任编辑:关蕴良)