

个案报道

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003407

慢性活动性 EB 病毒感染合并多部位出血 1 例报道

唐岩岩¹,王建春²,张 峰²

(1. 山东第一医科大学临床医学院,济南 271021;2. 山东第一医科大学附属省立医院老年医学科,济南 250021)

Chronic active Epstein-Barr virus infection with multisite hemorrhage: A case report

Tang Yanyan¹, Wang Jianchun², Zhang Feng²(1. Department of Clinical Medicine, Shandong First Medical University; 2. Department of Geriatrics,
Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University)

【中图分类号】R511

【文献标志码】B

【收稿日期】2023-08-23

慢性活动性 EB 病毒感染(chronic active Epstein-Barr virus infection, CAEBV)是一种罕见的致命的 EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染引起的疾病,主要临床症状是传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM)表现:持续或间断发热、淋巴结肿大、肝脾大等^[1]。慢性活动性 EB 病毒感染发病率低,死亡率高,病情凶险,且临床早期识别较为困难,尚缺乏特异性治疗手段,预后差。CAEBV 可发生于任何年龄段,既往研究也以儿童居多,对于老年患者研究较少,诊治经验缺乏^[2]。本文报道 1 例慢性活动性 EB 病毒感染合并多部位出血的老年患者病例,以期提高临床医师对老年 CAEBV 的认识。

1 病例资料

患者,男,79岁,因“浅表淋巴结肿大3月余,皮肤散在紫癜1周”入住山东第一医科大学附属省立医院老年医学科。患者于2022年4月开始反复淋巴结肿大,最大者位于右颈部,直径约5cm,质韧,有压痛,活动度可。B超示:双侧颈部、锁骨上、下窝、腋窝、腹股沟及腹腔内多发淋巴结肿大,脾大。在门诊于2022年5月24日行超声引导下右侧颈部肿大淋巴结穿刺活检术,结果脱落细胞学示涂片见较多成熟淋巴细胞,少量幼稚淋巴细胞、浆细胞,未见其他细胞成分。病理结果显示淋巴组织增生,以T细胞增生为主,结合免疫标记,淋巴结结构存在,考虑T淋巴细胞不典型增生,T细胞增生活跃,建议结合临床密切随诊,必要时取完整淋巴结检查。免

作者介绍:唐岩岩,Email:tangyanyan20000214@163.com,

研究方向:老年医学。

通信作者:张 峰,Email:zhangfengjn@163.com。

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划资助项目(编号:2021BJ000002)。

优先出版:https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240119.1558.018

(2024-01-23)

疫组化:CD20部分+、CD3+、PAX5少量+、CD21 FDC+、CD10-、B 细胞淋巴瘤-2 基因(B-cell lymphoma-2, BCL-2)-、MUM-1部分+、BCL6-、CD30-、Ki-67 约 40%, 颗粒酶 B(Granzyme-B)-、T 细胞胞浆内抗原(TIA-1)-、CD56-、CD5 片状+、CD2 片状+。未治疗。入院前 1 周患者出现反复双下肢及胸腹部皮肤瘙痒,并出现瘀斑和紫癜。

入院查体:体温 36.6 ℃, 双下肢及胸腹部可见散在片状瘀斑和出血点, 颈前、颈部、腋窝、腹股沟可触及大小不等淋巴结, 大者直径约 5 cm, 质韧, 部分有压痛, 活动度可, 双肺未闻及干湿啰音, 双下肢轻度水肿。

2022 年 5 月 24 日血常规示:白细胞 10.76×10^9 个/L、血红蛋白 107 g/L、血小板 24×10^9 个/L。EBV-DNA 定量 2.99×10^7 copy/mL, 可溶性 CD25 为 14 960 pg/mL。铁蛋白 300.08 ng/mL, 天门冬氨酸氨基转移酶 95 U/L, 丙氨酸氨基转移酶 76 U/L, 白蛋白 23.7 g/L, 球蛋白 58.1 g/L, 乳酸脱氢酶 456.40 U/L, 免疫球蛋白 A、G、E 均升高, 入院后监测血常规发现患者血小板持续性降低, 血小板(platelet, PLT)最低: 1×10^9 个/L。瘀斑增多, 反复发热。给予输注血小板, 重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)特比澳, 止血敏及对症支持治疗, 并给予地塞米松控制体温。PET-CT 结果:①鼻咽后壁黏膜增厚, 氟代脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)高代谢(最高值 14.6), 右侧耳后、双侧颈部, 双侧腋窝、左侧肩关节皮下、胸壁肌间隙、双侧内乳区、双肺门、纵隔内、双侧肋膈角、腹腔、盆腔、腹膜后及双侧腹股沟区多发大小不等淋巴结, FDG 高代谢, 符合淋巴瘤表现;②肝脏体积不大, FDG 代谢较肝脏高, 考虑淋巴瘤浸润。骨髓常规示:骨髓浆细胞占 23.5%。流式细胞学结果显示:异常表型 T 细胞占有核细胞 0.66%(占淋巴细胞 12.3%), 可疑 T 细胞克隆性增殖;T 细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)重排阴性。骨髓病理:骨髓增生活跃, 粒红巨三系造血细胞增生, 未见原始细胞明显增多, 淋巴细胞未见明显异常, 可见小灶

性坏死。染色体核型:45,X,-Y[8]/46,XY[12]。患者因血小板极低,不能行淋巴结切除活检。淋巴结穿刺活检病理会诊:(右颈部淋巴结)穿刺:T区细胞增生伴少量EBV感染,需要鉴别EBV相关的淋巴细胞增殖。免疫组化:CD20部分+、CD3+,PAX5少量+,CD21 FDC+,CD10-,BCL-2-,MUM-1部分+,BCL6-,CD30-,Ki-67约40%、Granzyme-B-,TIA-1-,CD56-,CD5片状+,CD2片状+。感染EB病毒的淋巴细胞亚群2022年7月18日检测结果显示:CD3+CD4+细胞12 000个/100万、CD8+CD4+细胞24 000个/100万、CD3-CD19+细胞23 000 000个/100万、CD56+细胞未检出,提示EBV感染侵及T/B淋巴细胞。胸部CT显示支气管炎、双肺多发炎性灶;双肺结节灶;双肺肺气肿、肺大泡;右侧第10、11肋骨走行欠规整,肝脏被膜下混杂密度灶,考虑血肿;左侧肾上腺局部增粗,考虑增生;前列腺增生伴钙化;盆腔积液(血);双侧腋窝、双侧腹股沟区、腹部及盆腔多发淋巴结。根据2016年新版WHO诊断标准,患者诊断为慢性活动性EB病毒感染,多部位出血(皮肤黏膜、肝被膜下、盆腔)。

由于患者年龄等问题,无法行干细胞移植,且无法耐受联合化疗等高强度治疗,故采用毒性较低的药物联合治疗方案:皮质激素联合CD20单抗(于2022年7月16日应用甲泼尼龙80 mg 4 d后逐渐减量,7月22日给予美罗华100 mg,7月23日给予美罗华500 mg)治疗后,血小板低,应用上述方案和特比澳效果无明显改善。于2022年7月27日加用新型(thrombopoietin receptor agonist, TPO-RA)药物阿伐曲泊帕60 mg每日1次。患者8月12日体温逐步恢复正常,淋巴结缓慢缩小、血小板升至 66×10^9 个/L,8月22日复查EBV-DNA定量小于5 000 copy/mL,PLT: 131×10^9 个/L,患者病情缓解出院,院外定期随访,患者无特殊不适,血常规未见明显异常。

2 讨 论

EB病毒属于人类疱疹病毒4型,是一种嗜淋巴细胞的DNA病毒,人群感染率超过90%^[3],一旦感染,大多数会以无症状的感染形式在B淋巴细胞中潜伏^[4]。35%~50%的EBV感染表现为传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM),病程多呈自限性,预后良好。B细胞不是EBV感染的唯一宿主,少数情况下,EBV感染侵及T细胞、NK(natural killer cell, NK)细胞,发热、淋巴结肿大、肝脾大/肝转氨酶升高IM样症状会反复出现或持续数月以上,即慢性活动性EB病毒感染^[5]。CAEBV发生率低,死亡率高,往往进展迅速,预后差。文献报道CAEBV可出现血细胞异常,通常表现为轻中度的贫血和血小板减少^[6],重度血小板减少罕见。本例患者表现为持续明显的血小板减少(7月9日至7月29日患者血小板计数均低于 10×10^9 个/L)(图1),并出现了皮肤黏膜的紫癜瘀斑,发病过程中患者有腹痛等症状,CT检查发现有肝被膜下、盆腔等多部位的出血。

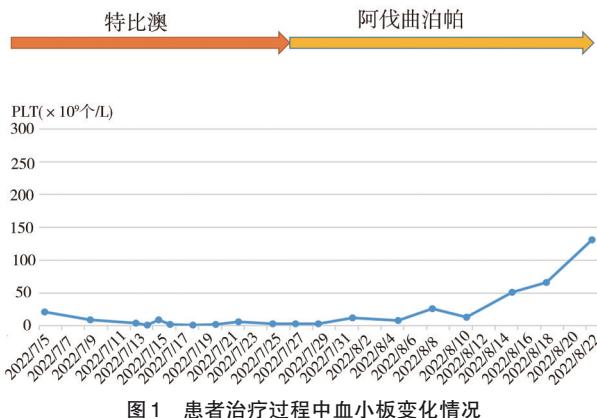


图1 患者治疗过程中血小板变化情况

由于CAEBV相对罕见,临床表现复杂多样且具有误导性,常因不明原因发热就诊,早期容易误诊为噬血细胞综合征(hemophagocytic histiocytosis, HLH)、非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphomas, NHL)等或其他感染性疾病,自身免疫性疾病。IM样症状延长或复发是诊断CAEBV的主要线索。当患者表现出IM样症状,反复发热,淋巴结肿大,需要监测血常规、EBV-DNA定量、铁蛋白,警惕CAEBV,筛查HLH、NHL等恶性疾病,临床工作中应注意鉴别。

CAEBV的实验室检查主要表现为EBV-DNA的升高,血液中EBV-DNA水平升高比EBV抗体水平升高对CAEBV更有特异性^[7]。荧光定量聚合酶链反应(fluorescence quantitative-polymerase chain reaction, FQ-PCR)检测血清EBV-DNA载量拷贝数对疾病的诊断筛查治疗有一定提示意义,大于500 copy/mL,提示患者体内存在活动性EBV病毒复制,比如IM患者活动感染时血清中的EBV-DNA载量一般可达 $10^3\sim 10^5$ copy/mL,但随着临床症状缓解,很快转阴^[8]。CAEBV患者血清EBV-DNA往往可高达 $10^5\sim 10^6$ copy/mL甚至更高^[9]。本例患者血清中EBV-DNA载量高达29 800 000 copy/mL,经治疗后小于5 000 copy/mL(图2)。因此血清中EBV-DNA载量是目前CAEBV诊断不可缺少的一项实验室检查^[10-11]。

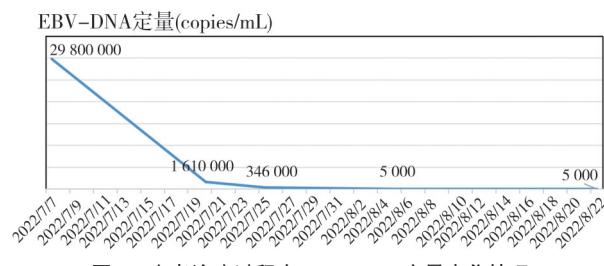


图2 患者治疗过程中EBV-DNA定量变化情况

另外,淋巴细胞亚群的检查主要用于确定EB病毒的感染是在B细胞、T细胞或者NK细胞中哪一个淋巴细胞亚群上发生的。感染EB病毒的淋巴细胞亚群检测结果提示EBV感染侵及T/NK淋巴细胞,有助于确定CAEBV的诊断。此外,EBV感染的细胞不同,治疗方案亦不同,因此在确诊CAEBV后可通过淋巴细胞亚群的检查来确定EBV感染的细

胞,有助于临床治疗方案的确定^[12]。

目前,CAEBV 仍缺乏有效规范的药物治疗方案。免疫调节治疗、糖皮质类固醇和其他免疫抑制剂如环孢素,甚至联合化疗,只能暂时减轻症状,不能改变疾病结局^[13]。

目前根据日本 2020 年全国性调查提示,接受异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)治疗的患者 3 年生存率大于 65%,未接受移植的 3 年内生存率为 0。HSCT 也被认为是唯一可治愈 CAEBV 的方法。但移植对年龄和身体条件有一定的要求,治疗风险高,移植后可能并发严重并发症,不适用于老年人和伴有基因免疫缺陷、难治/复发的 CAEBV 患者。由于缺乏有效的治疗手段,CAEBV 老年患者预后较其他人群更差,治疗非常棘手。因此,许多研究正致力于更适合老年患者的除移植以外其他的治疗药物和治疗策略。

CD20 单抗和多药物联合化疗可以清除 B 细胞等受感染细胞,有助于控制病情,改善症状^[14]。硼替佐米、丙戊酸药物可诱导 EBV 感染的人类 T 细胞和 NK 细胞凋亡,可能有治疗作用,其确切疗效还需要进一步临床试验^[15]。此外,JAK1/2 抑制剂芦可替尼^[16]、程序性死亡受体-1/程序性死亡受体-配体 1(PD-1/PD-L1)抑制剂、白细胞介素 10(interleukin-10, IL-10)、CD30、CD38、CD40 等与 EBV 相关的免疫治疗靶点的研究也有所进展,展示出一定的治疗潜能^[3,17]。

本例患者确诊为 CAEBV,EBV 感染 T 细胞和 B 细胞,由于高龄和活动性出血等合并症原因。初始激素治疗无效后,无法耐受规范的联合化疗方案,应用利妥昔单抗,旨在清除被 EBV 感染的淋巴细胞,化疗后淋巴结较前缩小,血清中 EBV-DNA 载量降至正常。

患者发病后出现血小板减少,皮肤瘀斑,CT 提示肝被膜下血肿和盆腔出血,予以血小板输注,rhTPO、激素冲击治疗后效果不佳,排除了噬血细胞综合征、弥散性血管内凝血等继发性血小板减少,应用了 TPO-RA 药物。阿伐曲泊帕是第 2 代 TPO-RA 药物,治疗后血小板逐渐升至正常。这也提示 TPO-RA 药物在临幊上解决血小板减少这一难题将会是重要治疗手段,这不仅避免了血小板输注面临的潜在风险,也改善了患者预后,可以为临幊医生处理 CAEBV 伴血小板减少提供一定的借鉴。

综上所述,CAEBV 不易诊断,侵袭性高。既往少有 CAEBV 合并多部位出血的老年病例报道,严重血小板减少导致多部位出血增加了活检的风险,这对早期的诊断和治疗非常不利,病情往往进展迅速,死亡率高,因此迫切进一步新的治疗策略的研究与应用。

参 考 文 献

- [1] 谢杨新,周志平,许文,等.慢性活动性 EB 病毒感染 15 例临床分析[J].疑难病杂志,2014,13(5):490-493.
Xie YX, Zhou ZP, Xu W, et al. Clinical characteristics of 15 cases with chronic active Epstein-Barr virus infection[J]. Chin J Difficult Compl-

cat Cases, 2014, 13(5):490-493.

- [2] Kawamoto K, Miyoshi H, Suzuki T, et al. A distinct subtype of Epstein-Barr virus-positive T/NK-cell lymphoproliferative disorder: adult patients with chronic active Epstein-Barr virus infection-like features[J]. Haematologica, 2018, 103(6):1018-1028.
[3] 周哲,邵凌云,张文宏.慢性活动性 EB 病毒感染临床诊断与治疗进展[J].临床血液学杂志,2022,35(1):11-15.
Zhou Z, Shao LY, Zhang WH. Progress in clinical diagnosis and treatment of chronic active Epstein-Barr virus infection[J]. J Clin Hematol, 2022,35(1):11-15.
[4] Nowalk A, Green M. Epstein-barr virus[J]. Microbiol Spectr, 2016, 4(3):10-1128.
[5] Collins PJ, Fox CP, George L, et al. Characterizing EBV-associated lymphoproliferative diseases and the role of myeloid-derived suppressor cells[J]. Blood, 2021,137(2):203-215.
[6] 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.
[7] 荣婷婷,王维维,王娟娟,等. EB 病毒感染患儿淋巴细胞亚群特征和 EBV DNA 载量分析[J].检验医学,2018,33(4):285-289.
Rong TT, Wang WW, Wang JJ, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and Epstein-Barr virus DNA load in children with Epstein-Barr virus infection[J]. Lab Med, 2018,33(4):285-289.
[9] 明茜,肖毅.慢性活动性 EB 病毒感染的诊断和治疗进展[J].中国实用内科杂志,2020,40(7):599-603.
Ming X, Xiao Y. Progress in diagnosis and treatment of chronic active Epstein-Barr virus infection[J]. Chin J Pract Intern Med, 2020, 40(7): 599-603.
[10] Hübner M, Bozic M, Konrad PM, et al. Analytical and clinical performance of a new molecular assay for Epstein-Barr virus DNA quantitation[J]. J Virol Methods, 2015, 212:39-43.
[11] Yu SL, Yang QL, Wu J, et al. Clinical application of Epstein-Barr virus DNA loads in Epstein-Barr virus-associated diseases: a cohort study[J]. J Infect, 2021, 82(1):105-111.
[12] Fournier B, Bouboul D, Bruneau J, et al. Rapid identification and characterization of infected cells in blood during chronic active Epstein-Barr virus infection[J]. J Exp Med, 2020, 217(11):e20192262.
[13] 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.
[14] Sawada A, Inoue M, Kawa K. How we treat chronic active Epstein-Barr virus infection[J]. Int J Hematol, 2017, 105(4):406-418.
[15] Fujiwara S, Kimura H, Imadome K, et al. Current research on chronic active Epstein-Barr virus infection in Japan[J]. Pediatr Int, 2014, 56(2):159-166.
[16] Jin ZL, Wang YN, Wang JS, et al. Long-term survival benefit of ruxolitinib in a patient with relapsed refractory chronic active Epstein-Barr virus[J]. Ann Hematol, 2019, 98(8):2003-2004.
[17] Xue WL, Zhang MZ. Updating targets for natural killer/T-cell lymphoma immunotherapy[J]. Cancer Biol Med, 2021, 18(1):52-62.

(责任编辑:曾玲)