doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.11.016

· 经验交流与病例报道 ·

静脉注射免疫球蛋白治疗儿重症传染性单核细胞增多症 2 例

魏雪梅,周燕清,邓继岩(深圳市儿童医院,广东深圳 518038)

[中图分类号]R725.1 [文献标识码]B [文章编号]1672-108X(2022)11-0065-02

传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis,IM)是由 EB 病毒(Epstein-Barr virus,EBV)原发感染所致的一种淋巴细胞急性增生性疾病,以发热、咽扁桃体炎及淋巴结肿大三联征为特征,可合并肝脾肿大、外周血异型淋巴细胞增多。IM 为自限性疾病,仅需对症治疗,如无并发症预后良好。本研究报道一对同卵双生的男性幼儿确诊 EBV 感染所致 IM,并复习相关文献。2 例患儿均高热难退,有感染中毒症状,并发肺炎,伴类白血病反应,淋巴细胞免疫功能严重紊乱,给予静脉注射免疫球蛋白(IVIG)后热退,好转出院。

1 病例资料

患儿 1,男,1 岁 4 个月(双胎之大),因咳嗽 2 周至当地市级医院就诊。查体:神志清楚,颈部淋巴结肿大,扁桃体见白色分泌物,双肺无啰音,腹软,肝脾肿大。实验室检查显示,白细胞计数(WBC)35.37×10^9/L,淋巴细胞比例(L)61%,外周血异型淋巴细胞比例 40%。诊断为 IM,给予头孢噻肟、阿昔洛韦静脉滴注 3 d。入院第 4 天患儿出现高热、皮疹、眼睑浮肿,转至当地省级医院,查体:双肺闻及湿啰音,余同前。实验室检查显示,WBC 27.75×10^9/L,L 79%,C 反应蛋白(CRP)水平正常,外周血异型淋巴细胞比例 17%。肝功能正常,血浆 EBV-DNA 1.58×10^6copy/mL,血清 EBV 衣壳抗原 IgM(VCA-IgM)及早期抗原 IgG(EA-IgG)阳性。血培养阴性,咽拭子呼吸道病原核酸检测阴性。淋巴细胞免疫分析 $CD19^+$ B 2.26%,$CD4^+$ T 14.15%,$CD8^+$ T 76.11%,$CD4^+/CD8^+$ 0.19。骨髓细胞学检查示髓象增生,粒红二系比例降低,淋巴细胞比例增加,异型淋巴细胞比例 6%。胸部 CT 示双肺纹理模糊,右肺中叶胸膜下结节影。补充诊断肺炎。给予更昔洛韦、去甲万古霉素抗感染,患儿仍高热,精神萎靡。血甘油三酯、铁蛋白及纤维蛋白原均正常。给予 IVIG 500 mg/(kg·d)治疗 3 天,热退。复查血常规:WBC 14.08×10^9/L,L 76%,外周血异型淋巴细胞比例 10%。共住院治疗 12 天后出院。

患儿 2,男,1 岁 4 个月(双胎之小),因“发热、咳嗽 6 d”由深圳市儿童医院收治入院(患儿 1 出院后 1 周发病)。查体:神志清楚,颈部淋巴结肿大,扁桃体见白色分泌物,双肺闻及湿啰音,腹软,肝脾肿大。实验室检查显示,WBC 25.15×10^9/L,L 48%,CRP 水平正常,外周血异型淋巴细胞比例 21%。肝功能正常,血浆 EBV-DNA 为 1.05×10^4copy/mL,血 EBV VCA-IgM >160 U/mL。血培养阴性,咽拭子呼吸道病原核酸检测阴性。淋巴细胞免疫分析 $CD19^+$ B 4.84%,$CD4^+$ T 12.78%,$CD8^+$ T 74.72%,$CD4^+/CD8^+$ 0.17。胸部 CT 示右肺斑片状模糊影,右肺中叶及左肺下叶小结节影,诊断为 IM、肺炎。给予干扰素雾化,退热、止咳、补液治疗,仍高热,精神萎靡。入院第 6 天血常规:WBC 48.37×10^9/L,L 36%,外周血异型淋巴细胞比例 37%,血甘油三酯、铁蛋白及纤维蛋白原均正常,给予 IVIG 500 mg/(kg·d)治疗 2 d,热退。复查血常规:WBC 16.95×10^9/L,L 60%,外周血异型淋巴细胞比例 13%。住院 11 d 后出院。

2 讨论

EBV 所致 IM 为儿科常见病,国内报道的发病高峰年龄为 4~6 岁[1]。虽然大部分 IM 预后良好,但热程较长、无特效药物、临床治疗棘手,少部分可并发噬血细胞性淋巴组织细胞增生症或发展为慢性活动性 EBV 感染。

有研究[2]表明,基因易感性在感染性疾病的发病机制中发挥着重要作用。本研究 2 例患儿的特殊性在于同卵双生,遗传背景相同,临床表现、辅助检查及对治疗的反应高度一致。有病例系列报道 *GATA2* 基因缺陷与需住院治疗的重症原发性 EBV 感染相关,基因缺陷可影响疾病表型[3]。一项对双胎 IM 的研究发现,同卵双生儿较异卵双生儿发生 IM 的一致性更高,并指出基因易感性如 *HLA* 基因多态性导致了宿主在抗原识别、免疫反应及细胞因子产生上的差异,且临床表现及其严重程度均有差异[4]。一般认为幼儿 IM 症状较轻且不典型,异型淋巴细胞水平较低[5]。但本研究 2 例患儿 IM 症状典型,异型淋巴细胞水平异常增高,肺部病变突出,有反复高热、精神萎靡等感染中毒症状,推测其重症表现与遗传背景密切相关,但因经济原因,患儿家属拒绝行相关基因检测。

2 例患儿均在接受 IVIG 治疗后明显好转。患儿 1 抗感染治疗无效。对于无细菌感染依据 IM 患儿,抗菌药物应用不合理且无效。抗病毒治疗也不能缓解临床症状,原因可能为 IM 症状中病毒持续复制所发挥的作用较小,更多症状与免疫应答相关。国内外众多指南[6-7]均表明 IM 无特效抗病毒药物。IVIG 对 IM 患儿的具体作用机制尚未明确。国外关于 IVIG 在 IM 中应用的报道多为 IM 并发症或合并症需 IVIG 治疗,包括免疫性血小板减少症、格林-巴利综合征、川崎病等,多为个案报道[8-10]。国内相关研究多为抗病毒药物联合 IVIG 治疗 IM 疗效评价,其分组

基金项目:广东省高水平临床重点专科项目,编号 SZGSP012。

作者简介:魏雪梅(1978.05-),女(回族),硕士,副主任医师,主要从事儿童感染性疾病研究,E-mail:donnawei2007@hotmail.com。

均按照随机原则,未提及 IVIG 应用指征[11-12]。

目前已明确 IM 患儿存在免疫紊乱及损伤。大量研究[13-15]表明,IM 患儿 $CD19^+$及 $CD4^+$淋巴细胞表达水平下降,$CD8^+$淋巴细胞表达水平上升,$CD4^+/CD8^+$下降;WBC 水平越高,上述变化越明显。$CD19^+$是 B 淋巴细胞的表面标志,而 B 淋巴细胞是 EBV 原发感染的靶细胞。患儿感染 EBV 后,$CD8^+$细胞毒性 T 细胞(CTL)增生活化,识别并杀死 EBV 感染的 B 细胞、分泌并诱导产生多种炎症因子[肿瘤坏死因子(TNF)-α、白细胞介素(IL)-6];$CD4^+$ T 细胞作为免疫辅助细胞,发挥维持 EBV 感染后细胞免疫反应与被感染细胞清除平衡的作用。$CD4^+$ T 细胞的衰竭及 $CD8^+$ T 细胞的过度激活可引起免疫抑制及损伤,$CD8^+$ T 细胞水平越高,免疫功能越紊乱,临床症状越严重。目前已明确异型淋巴细胞主要为活化的 $CD8^+$ T 细胞,也包含自然杀伤(NK)细胞及少量 $CD19^+$的 B 淋巴细胞[16-17],提示显著升高的异型淋巴细胞水平反映了机体异常的免疫状态。

本研究 2 例患儿并发类白血病反应,外周血 WBC 水平>35×10^9/L,异型淋巴细胞比例>35%,$CD4^+/CD8^+$低至 0.17~0.19(正常值 1.00~2.00),提示患儿免疫功能严重紊乱,推测其体内产生了大量的炎症因子,临床表现为高热、精神萎靡等感染中毒症状。IVIG 可调节免疫功能,中和游离抗体,拮抗炎症因子,改善临床症状。已有研究报道 IM 患儿 IVIG 治疗后外周血总 T 细胞和 $CD8^+$ T 细胞的表达水平降低,$CD4^+$ T 细胞、B 淋巴细胞及 $CD4^+/CD8^+$增高,IVIG 治疗有助于机体抗感染免疫的恢复[15,18],为 IVIG 在重症 IM 患儿的应用提供了参考。

值得注意的是,IM 为自限性疾病,大部分患儿无需特殊治疗。IVIG 为血液制剂且价格昂贵,其应用需严格把握指征。本研究 2 例患儿感染中毒症状明显,血液及呼吸系统受累,重症 IM 可诊断。实验室检查未发现其他病原菌感染,也排除了噬血细胞性淋巴组织细胞增生症,考虑免疫紊乱及损伤为重要的致病机制。2 例患儿应用 IVIG 的总剂量为 1~2 g/kg,该剂量可迅速提高血液 IgG 水平,增强机体的抗感染能力及免疫调节功能。综上所述,对于 IM 患儿需进行全面评估,确定为严重免疫紊乱所致重症患者方可酌情使用,即 IVIG 治疗为个体化的精准治疗而非常规治疗。因限于病案报道的局限性,本研究不能完全阐明基因与免疫在 IM 中的作用,也不能明确使用 IVIG 的量化指标及确切疗效,但有助于临床医师了解 IM 临床表现与遗传背景、免疫紊乱密切相关,治疗方案需个体化,对于重症病例,IVIG 治疗可能有益。

参考文献:

[1] 中华医学会儿科学分会感染学组. 儿童主要非肿瘤性 EB 病毒感染相关疾病的诊断和治疗原则建议[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(8): 563-568.

[2] TIAN C, HROMATKA B S, KIEFER A K, et al. Genome-wide association and HLA region fine-mapping studies identify susceptibility loci for multiple common infections [J]. Nature communications, 2017, 8(1). doi: 10.1038/s41467-017-00257-5.

[3] COHEN J I, DROPULIC L, HSU A P, et al. Association of GATA2 deficiency with severe primary Epstein-Barr virus (EBV) infection and EBV-associated cancers [J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(1): 41-47.

[4] HWANG A E, HAMILTON A S, COCKBURN M G, et al. Evidence of genetic susceptibility to infectious mononucleosis: a twin study [J]. Epidemiol Infect, 2012, 140(11): 2089-2095.

[5] 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, 29(6): 518-521.

[6] 国家卫生计生委医政医管局, 国家卫生计生委合理用药专家委员会. 国家抗微生物治疗指南[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 34.

[7] JAY P S. 桑福德抗微生物治疗指南[M]. 第 48 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2019: 175.

[8] WALTER R B, HONG T C, BACHLI E B. Life-threatening thrombocytopenia associated with acute Epstein-Barr virus infection in an older adult [J]. Ann Hematol, 2002, 81(11): 672-675.

[9] HJBERG L, SNDERGRD E, PEDERSEN C. A case of Epstein-Barr virus infection complicated with Guillain-Barré syndrome involving several cranial nerves [J]. Scand J Infect Dis, 2005; 37(6-7): 522-524.

[10] ROSENFELD N, TASHER D, OVADIA A, et al. Kawasaki disease with a concomitant primary Epstein-Barr virus infection [J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2020, 18(1): 65.

[11] 陈冠华. 丙种球蛋白辅助治疗儿童传染性单核细胞增多症的临床效果[J]. 临床合理用药, 2021, 14(8A): 138-142.

[12] 丛璇, 赵欣. 干扰素联合丙种球蛋白治疗儿童传染性单核细胞增多症的疗效[J]. 中国药物经济学, 2017, 12(3): 72-74.

[13] 孙丹, 李艳艳, 田秀颖, 等. IM 患儿外周血单核细胞 TLR2、TLR9 及 $CD19^+$、$CD23^+$表达水平及意义[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(6): 707-709.

[14] 陈春法, 张文喜, 赵佳佳, 等. 传染性单核细胞增多症患儿血淋巴细胞亚群及 NK 细胞的变化分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(20): 4727-4729.

[15] 郑丽君, 吴梦, 张淑平. 传染性单核细胞增多症患儿外周血淋巴细胞亚群的分布及意义[J]. 现代免疫学, 2017, 37(6): 485-488.

[16] 王颖超, 朱桂英, 张秋堂, 等. 传染性单核细胞增多症和慢性活动性 EB 病毒感染患儿免疫功能分析[J]. 中国全科医学, 2017, 20(17): 2089-2093.

[17] FEDYANINA O S, FILIPPOVA A E, DEMINA O I, et al. The nature and clinical significance of atypical mononuclear cells in infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus in children [J]. Journal of infectious diseases, 2020, 223(10): 1699-1706.

[18] CHEN Z G, LI M, JI J Z, et al. Significance of changes of T lymphocytes subsets in children with infectious mononucleosis and the effects of different interventions [J]. Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi, 2009, 23(2): 118-120.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2021-08-08　修回日期:2021-10-15)