

附件10

儿童慢性活动性EB病毒感染诊疗规范

(2021年版)

一、概述

慢性活动性EB病毒感染(chronic active Epstein-Barr virus infection, CAEBV)是EBV感染T细胞或NK细胞引起的淋巴增殖性疾病,2016年WHO将CAEBV分类为EBV相关T或NK细胞淋巴增殖性疾病(EBV-positive T- or NK-lymphoproliferative diseases, EBV-T/NK-LPD)。CAEBV的发病机制并不完全清楚,机体的免疫功能缺陷或病毒基因组片段缺失导致机体的免疫系统不能控制EBV在体内的活动是可能的发病机制。CAEBV临床表现有两个特点:系统性炎症表现和肿瘤性增生表现。EBV相关噬血细胞综合征

(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)即系统性炎症的重要表现。CAEBV在疾病的发展过程中有可能最终转化为EBV相关淋巴瘤。被EBV感染的T或NK细胞浸润组织脏器导致多个系统和脏器损害,浸润血管并继发免疫反应导致血管炎的发生。种痘样水疱病(hydroa vacciniforme, HV)和重度蚊虫叮咬过敏(severe mosquito bite allergy, sMBA)是两种典型的CAEBV引起的皮肤损害。

二、适用范围

符合下述CAEBV诊断标准的患儿。

三、诊断

(一) 临床表现

1. CAEBV的临床表现多种多样，其主要特征是传染性单核细胞增多症（infectious mononucleosis, IM）样症状持续或反复存在。主要表现为发热、咽峡炎、肝、脾、淋巴结肿大、皮疹等。

2. 血液系统：白细胞减低（或增高）、贫血或血小板减少、肝脾淋巴结肿大。

3. 消化系统：腹泻、消化道溃疡、出血、肝功损害、黄疸。

4. 呼吸系统：肺间质病变为主，可表现为咳嗽、气促、呼吸困难，严重时可出现浆膜腔积液。

5. 皮肤黏膜：严重蚊虫叮咬过敏（sMBA）和种痘样水疱病（HV），口唇或咽部疱疹。

6. 心血管系统：心肌炎、血管炎，动脉瘤或肺动脉高压。

7. 中枢神经系统：可表现为后部白质脑病或血管炎，临床主要表现为头痛、抽搐、易激惹、嗜睡、昏迷、活动障碍、颅神经损伤及智力障碍等。

8. 其他：如眼葡萄膜炎。

9. 危及生命的并发症：如HLH、消化道溃疡大出血或穿孔、冠脉瘤或其他动脉瘤以及难治性淋巴瘤。

(二) 实验室检查

1. EBV病毒相关检查

(1) EBV抗体检测：包括VCA-IgG、VCA-IgM、EA-IgG、VCA/EA-IgA、NA-IgG等阳性并滴度升高。

(2) EBV-DNA水平测定：外周血单个核细胞或全血中EBV-DNA水平升高、血清或血浆EBV-DNA水平升高，合并中枢神经系统受累时CSF中EBV-DNA水平升高。

(3) EBER：活检病理组织EBER阳性。

2. 血常规：可有一系至三系减低，以血小板减少和贫血最多见，合并HLH时血细胞减低比较明显。

3. 骨髓检查：骨髓细胞学检查主要用于除外白血病、淋巴瘤等骨髓浸润，合并HLH时骨髓中可见噬血现象，无恶性细胞浸润。CAEBV累及骨髓时骨髓活检可以显示EBV相关T/NK淋巴细胞增殖，EBER阳性。

4. 血生化：可表现有低白蛋白血症，血清转氨酶不同程度升高、胆红素升高、乳酸脱氢酶升高，合并HLH时可有甘油三酯升高。

5. 凝血功能：合并HLH时常有凝血功能异常，低纤维蛋白原血症，活化部分凝血活酶时间（APTT）延长，凝血酶原时间（PT）延长。

6. 细胞因子水平：合并HLH时可溶性CD25（sCD25）即可溶性IL-2受体 α 链升高，IFN- γ 、IL-10或IL-6等也可升高。

7. 铁蛋白：合并HLH时铁蛋白明显升高。

（三）影像学检查

1. B超：腹部B超可明确肝、脾、腹腔淋巴结肿大情况，

同时探查有无脏器实质异常、各种占位性病变以及腹腔大动脉有无动脉瘤。颈部B超可明确颈部淋巴结肿大情况及结构是否有异常。冠状动脉超声可明确有无冠脉增宽或冠脉瘤。

2. CT检查：肺部受累的患儿胸部CT可表现为间质性肺炎，可有胸腔积液等表现。鼻咽部CT可协助除外EBV相关结外NK/T细胞淋巴瘤。

3. 头颅MRI：中枢神经系统各个部位均可受累，早期多表现为脑沟回增深、增宽等征象，主要为淋巴细胞及巨噬细胞浸润所致，此外还可见脑室扩张等各种脑萎缩样改变；也可有脑白质脱髓鞘及坏死等表现。

（四）其他检查

1. 基因检查：目前已知与CAEBV明确相关的基因不多，如PIK3CD和TNFRSF9基因，SH2D1A基因等，但基因检测的阳性率非常低。

2. 活检病理检查：如骨髓、淋巴结、肝脾等组织活检可提示EBV相关T或NK淋巴细胞增殖，并可协助除外淋巴瘤。病理还可协助分级诊断。

3. TCR重排：CAEBV可有TCR多克隆、寡克隆或单克隆重排。

（五）儿童CAEBV的诊断标准

日本EBV协作组2005年提出CAEBV诊疗建议，并在2015年对其进行了更新（表1），强调了EBV感染T细胞或NK细胞。

（六）鉴别诊断

CAEBV主要与以下疾病进行鉴别。

1. 传染性单核细胞增多症 (IM): IM 为 EBV 初次感染引起的, 主要表现为发热、咽峡炎、肝脾和淋巴结肿大、肝功损害, 严重者可合并 HLH、EBV 脑炎或动脉瘤, 全血和血浆 EBV-DNA 一过性升高, 上述表现与 CAEBV 不易鉴别, 但 CAEBV 病程迁延大于 3 个月, EBV 抗体谱有助于二者鉴别, IM 通常 EBV VCA IgM 或低亲合力 VCA IgG 阳性, 提示近期感染, CAEBV 通常 EBV NA IgG 和高亲合力 VCA IgG 阳性, 提示既往感染。

2. 血液系统恶性肿瘤: 如白血病和淋巴瘤, 尤其是 EBV 相关淋巴瘤, 如 NK/T 细胞淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤等, 均可表现为发热、肝脾淋巴结肿大, 甚至合并 HLH, 鉴别主要靠活检病理检查。

3. 其他免疫缺陷综合征: 如 Wiskott-Aldrich 综合征、X 连锁淋巴增殖性疾病和严重联合免疫缺陷病、某些获得性免疫抑制状态等情况下, 合并 EBV 感染时可以出现与 CAEBV 类似的临床表现。基因学检测有助于鉴别诊断。

四、治疗

目前国内外无统一治疗方案, 单纯抗病毒治疗无效, 免疫抑制治疗、细胞毒药物化疗或 CTL 细胞治疗暂时有效, 但大多数病人会再次复发、疾病进展。目前 CAEBV 的治疗主要参照日本 EBV 协作组提出的“三步疗法”, 除常规对症支持治疗外主要靠化疗和异基因造血干细胞移植。移植前疾病的状况与移植后生存率相关, 因此移植前需要化疗来控制炎症反应并清除 EBV 感染的淋巴细胞。

（一）三步疗法

日本 CAEBV 研究组自 1997 年开始使用“三步疗法”治疗 CAEBV，即第一步免疫抑制控制炎症反应，第二步化疗，第三步异基因造血干细胞移植。2017 年日本学者将“三步疗法”进一步更新，具体方案见表 2。

（二）并发症的处理

CAEBV 易浸润消化道，化疗过程中易合并消化道出血，一旦发生需禁食水，输注 VII 因子、血浆、血小板，予氨甲苯酸等止血治疗，并补液、使用制酸剂等，必要时结肠镜或手术止血治疗。消化道穿孔需急诊手术治疗。合并冠脉瘤或其他动脉瘤时需口服华法林、阿司匹林等抗凝治疗。

（三）治疗反应评估

目前国内外无统一评估标准，由于外周血 EBV-DNA 多由感染的 NK 或 T 细胞释放，监测外周血 EBV-DNA 载量目前认为是最好的残留病监测指标，在每一疗程化疗后以及移植前后需定期监测，每疗程化疗外周血 EBV-DNA 降低 10 倍以上为治疗有效。“第二步”中一线治疗无效需二线治疗，如化疗方案均无效或病情进展需紧急造血干细胞移植。

移植前的疾病状态分为疾病活动和疾病无活动，与移植预后相关。根据临床表现和外周血 EBV-DNA 载量将化疗后疾病状态分为疾病活动和疾病非活动，疾病活动定义为：存在 CAEBV 相关症状和体征，如发热、肝炎、明显肝脾淋巴结肿大、血细胞减低和（或）进展性皮肤损害，伴有外周血 EBV-DNA

载量升高。

五、转诊条件

（一）从上级医院转诊到下级或基层医院

1. CAEBV诊断明确；
2. CAEBV病情相对稳定，临床没有活动性出血及脏器功能衰竭表现；
3. 治疗方案确定且后续治疗可以在当地医院完成。

（二）从基层医院转诊到上级医院

1. 拟诊CAEBV但无法明确诊断；
2. 新诊断CAEBV，当地医院无治疗条件；
3. 一线方案治疗无法控制病情；
4. 当地无造血干细胞移植条件。

附：表1. CAEBV的诊断标准（2015年更新）

表2. “三步疗法”

表1 CAEBV诊断标准

同时满足下列条件

1. IM类似症状持续或反复发作3个月以上

IM样症状：发热、淋巴结肿大和肝脾肿大；

IM已报道的其他系统并发症：血液系统、消化系统、神经系统、肺、眼、皮肤和心血管并发症（包括动脉瘤和心瓣膜病）等。

2. 外周血或受累组织中EBV DNA载量升高

外周血中EBV-DNA水平高于 $10^{2.5}$ 拷贝/ μg DNA

3. 受累组织或外周血中EBV感染T细胞或NK细胞*

4. 排除IM、自身免疫性疾病、肿瘤性疾病、HIV以及先天或继发免疫缺陷性疾病

注：*建议同时检测淋巴细胞种类（免疫荧光、免疫组化或磁珠筛选的方法）和EBV（EBNA染色、EBER检测或PCR检测EBV-DNA），以明确EBV感染的淋巴细胞亚型。

表2 “三步疗法”

第一步：免疫抑制治疗

| 免疫抑制治疗 | | 第二步期间 | |
|--------------|--------------------------------------|--|--|
| 醋酸泼尼松 (Pred) | 1~2 mg/(kg·d) × 7 d 口服 | 0.2~0.3 mg/(kg·d) × 7 d 口服 | |
| 环孢素 A (CSA) | 3 mg/(kg·次) q12 h × 7 d 口服 | 2~3 mg/(kg·次) q12 h × 7 d 口服 | |
| 依托泊苷 (VP16) | 150 mg/(m ² ·d) 1次/每周, 静点 | 100~150 mg/(m ² ·d) 1次/每周, 静点 | |

注：如果不合并HLH第一步中可不用VP16。

第二步：化疗

| 改良CHOP (一线) | | d1 | d2 | d3 | d4 | d5 |
|--------------|---------------------------------|----|----|----|----|----|
| 长春新碱 (VCR) | 1.5 mg/m ² (最大量2 mg) | • | | | | |
| 环磷酰胺 (CTX) | 750 mg/m ² | • | | | | |
| 吡柔比星 | 25 mg/(m ² ·d) × 2 d | • | • | | | |
| 醋酸泼尼松 (Pred) | 50 mg/(m ² ·d) × 5 d | • | • | • | • | • |

| ESCAP (二线) | | d1 | d2 | d3 | d4 | d5 | d6 | d7 | d8 | d9 |
|--------------|--------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 依托泊苷 (VP16) | 150 mg/m ² | • | | | | | | | | |
| 阿糖胞苷 (Ara-C) | 1.5 g/(m ² ·次) q12 h × 8次 | • | •• | •• | •• | • | | | | |

| | | | | | | | | | | |
|-----------------|---------------------------------------|---|----|----|----|---|---|---|---|---|
| 左旋门冬酰胺酶 (L-Asp) | 6 000 U/ (m ² ·d) ×5 d | | | | | • | • | • | • | • |
| 甲泼尼龙 (MP) | 62.5 mg/ (m ² ·次) q12 h×8次 | • | •• | •• | •• | • | | | | |
| 醋酸泼尼松 (Pred) | 30 mg/ (m ² ·d) ×4 d | | | | | | | • | • | • |

第三步：免疫重建

| RIC | | d-16 | … | d-8 | d-7 | d-6 | d-5 | d-4 | d-3 | d-2 | d-1 | d0 |
|--------------|---------------------------------------|------|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| | HSCT | | | | | | | | | | | |
| LDEC | civ, 见标注 | •→ | … | •→ | | | | | | | | |
| 氟达拉滨 | 30 mg/ (m ² ·d) ×6 d | | | | • | • | • | • | • | • | | |
| 马法兰 | 70 mg/m ² ×2~3 d | | | ○ | | | | | • | • | | |
| 抗胸腺球蛋白 (ATG) | 1.25 mg/ (kg·d) ×2 d civ | | | | •→ | •→ | | | | | | |
| 甲泼尼龙 (MP) | 250 mg/ (m ² ·次) q12 h×2 d | | | | •• | •• | | | | | | |
| 依托泊苷 (VP16) | 100 mg/ (m ² ·d) ×2 d | | | | | | | | • | • | | |

注：LDEC：VP16 30 mg/ (m²·d)，Ara-C 20 mg/ (m²·d)，持续静点24 h (civ) 至预处理开始，疗程1.5周 (0.5~2周)；“○”表示对于排异风险比较高的患儿可选择性给予。

儿童慢性活动性EB病毒感染诊疗规范

(2021 年版)

编写审定专家组

(按姓氏笔画排序)

组长：王天有

成员：方拥军 方建培 刘玉峰 刘 炜 汤永民

孙立荣 吴润晖 张 蕊 金润明 胡绍燕

翟晓文