

## · 临床病理(例)讨论 ·

## 发热 肝脾大 双下肢无力

丁玲玲 王琳 刘明生 彭斌 崔丽英

【关键词】 爱泼斯坦巴尔病毒感染; 脑脊髓炎; 病例报告

【Key words】 Epstein-Barr virus infections; Encephalomyelitis; Case reports

## Fever hepatosplenomegaly weakness of lower limbs

DING Ling-ling<sup>1</sup>, WANG Lin<sup>1</sup>, LIU Ming-sheng<sup>1</sup>, PENG Bin<sup>1</sup>, CUI Li-ying<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China<sup>2</sup>Neurosciences Center, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: CUI Li-ying (Email: pumchcuily@sina.com)

## 病历摘要

患者 女性, 22 岁。主因反复发热 1 年余, 双下肢无力 20 余天, 于 2016 年 10 月 26 日入院。患者于 1 年余前(2015 年 5 月)无明显诱因出现反复发热, 体温最高达 40 °C, 外院实验室检查: 血常规白细胞计数为  $1.04 \times 10^9/L$  [(3.50 ~ 9.50)  $\times 10^9/L$ ], 网织红细胞比例 0.0145 (0.80 ~ 2.00), 血红蛋白 92 g/L (110 ~ 150 g/L), 血小板计数为  $72 \times 10^9/L$  [(100 ~ 350)  $\times 10^9/L$ ]; 外周血 EB 病毒 DNA 测定  $416 \times 10^3$  拷贝/ml; 腹部超声显示, 肝右斜径 16.10 cm, 门静脉内径 1.30 cm, 脾门处脾厚 7.40 cm, 脾静脉内径 1 cm, 侧卧位脾肋下 16 cm、平卧位脾过中线 5 cm, 提示肝脏肿大, 肝实质弥漫性改变, 巨脾, 门静脉系统轻度扩张; 胸部 CT 显示双肺多发性结节影, 提示炎症性改变; 骨髓细胞学检查可见三系增生骨髓象, 红系比例增加; 骨髓活检提示骨髓增生大致正常, 三系增生伴巨核细胞形态轻度异常; *JAK2* V617F 定量 0%, *CALR* Exon9 和 *MPL* Exon10 突变阴性; 流式细胞术显示, 粒系比例增加, 出现核左移, *CD13* 表达下调; 免疫组织化学染色, *CD41*<sup>+</sup> 巨核细胞计数 1391 个, 其中正常巨核细胞计数 1238 个, 中性粒细胞碱性磷酸酶(NAP)和糖原高碘酸-雪夫(PAS)染色阴性, 铁粒幼细胞阳性率为 2% (27% ~ 94%)。临床考虑 EB 病毒感染, 遂予以抗感染、保护肝脏和静脉注射免疫球蛋白(具体方案不详)治疗, 2 个月后发热症状逐渐缓解。此后定期复查血常规显示全血细胞计数减少; 腹部超声显示, 肝脾大, 门静脉系统持续扩张。患者 20 余天前无明显诱因出现双下肢无

力, 行走时双下肢沉重、僵硬, 症状进行性加重; 14 d 前需搀扶行走, 不能自行蹲起, 偶有跌倒; 7 d 前症状略减轻, 病程中无头晕、头痛, 无恶心、呕吐, 无视物模糊、视物成双, 无言语不清、饮水呛咳, 无肢体麻木, 无大小便障碍。外院胸椎 MRI 检查(2016 年 10 月 19 日)显示, 胸髓内弥漫性斑片状异常信号影, 考虑炎症脱髓鞘病变可能。为求进一步诊断与治疗, 至我院就诊, 门诊以“脊髓病变”收入院。患者自发病以来, 精神、睡眠、饮食尚可, 大小便正常, 体重无明显减轻, 否认眼干、口干、脱发、皮疹、关节肿痛和雷诺现象等免疫色彩。

既往史、个人史及家族史均无特殊。

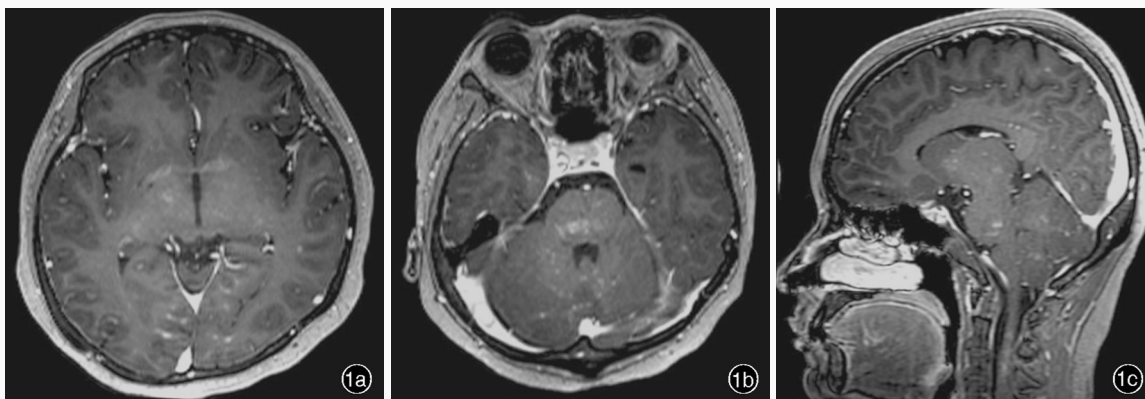
入院后体格检查 患者体温 37.2 °C, 脉搏 80 次/min, 呼吸 23 次/min, 血压 105/64 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。右侧颌下触及 1 个小淋巴结, 黄豆大小, 活动度可, 质地坚韧, 无压痛。腹部柔软, 无压痛, 肝脏肋下未触及, 脾大, 肋下约 8 cm。神经系统检查: 神志清楚, 语言流利, 视力、视野粗测正常, 双侧瞳孔等大、等圆, 直径约 4 mm, 对光反射灵敏, 余脑神经未见异常; 双上肢肌力 5 级、肌张力正常, 双下肢肌力 5 级、肌张力增高; 针刺觉、音叉震动觉正常; 双侧指鼻试验、快复轮替动作和跟-膝-胫试验稳准; 四肢腱反射活跃; 右侧 Hoffmann 征阳性、左侧阴性, 双侧 Rossolimo 征阳性, 双侧 Babinski 征阳性、Chaddock 征阳性, 双侧踝阵挛阳性, Romberg 征阴性; 呈痉挛步态; 脑膜刺激征阴性。神经心理学测验: 简易智能状态检查量表(MMSE)评分 24 分, 蒙特利尔认知评价量表(MoCA)评分 23 分。

辅助检查 实验室检查: 血常规白细胞计数  $0.80 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞计数  $0.49 \times 10^9/L$  [(2.00 ~ 7.50)  $\times 10^9/L$ ], 网织红细胞计数  $99.70 \times 10^9/L$  [(24 ~ 84)  $\times 10^9/L$ ], 网织红细胞比例 0.0241, 血红蛋白 114 g/L, 血小板计数  $45 \times 10^9/L$ , 红细胞沉降率(ESR) 2 mm/h (0 ~ 20 mm/h); 血涂片: 红细胞大小轻度不等, 白细胞形态大致正常, 血小板少见。血液化学总胆红素 26.50  $\mu\text{mol/L}$  (5.10 ~ 22.20  $\mu\text{mol/L}$ ), 直接胆红素 10.40  $\mu\text{mol/L}$

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2017.10.012

作者单位: 100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经科(丁玲玲, 王琳, 刘明生, 彭斌, 崔丽英); 100730 北京, 中国医学科学院神经科学中心(崔丽英)

通讯作者: 崔丽英 (Email: pumchcuily@sina.com)



**图 1** 头部 MRI 检查所见 1a 横断面增强 T<sub>1</sub>WI 显示, 双侧额叶、枕叶皮质下、双侧基底节区、丘脑斑点样和结节状强化信号影 1b 横断面增强 T<sub>1</sub>WI 显示, 脑干、双侧小脑半球斑点样和结节状强化信号影 1c 矢状位增强 T<sub>1</sub>WI 显示, 双侧大脑半球、双侧基底节区、丘脑、脑干、双侧小脑半球和双侧脑桥臂弥漫性斑点样和结节状强化信号影

**Figure 1** Head MRI findings Axial enhanced T<sub>1</sub>WI showed multiple punctate and nodular enhancement of the lesion in bilateral frontal and occipital lobes, basal ganglia and thalamus (Panel 1a). Axial enhanced T<sub>1</sub>WI showed multiple punctate and nodular enhancement of the lesion in brain stem and cerebellum (Panel 1b). Sagittal enhanced T<sub>1</sub>WI demonstrated multiple punctate and nodular enhancement of the lesion in cerebral hemisphere, basal ganglia, thalamus, brain stem, cerebellum and brachium pontis (Panel 1c).

(0 ~ 6.80 μmol/L), 丙氨酸转氨酶(ALT)51 U/L(7 ~ 40 U/L), 天冬氨酸转氨酶(AST)77 U/L(13 ~ 35 U/L), γ-谷氨酰转氨酶(GGT)88 U/L(7 ~ 45 U/L), 碱性磷酸酶(ALP)149 U/L(35 ~ 100 U/L), 前白蛋白 171 mg/L(200 ~ 400 mg/L), 超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)0.64 mg/L(0 ~ 3 mg/L); 外周血 EB 病毒 DNA 测定为 4600 拷贝/ml, EB 病毒四项衣壳抗原 IgG(VCA-IgG)呈阳性(6.97 U/ml), 衣壳抗原 IgM(VCA-IgM)、衣壳抗原 IgA(VCA-IgA)和早期抗原 IgA(EA-IgA)阴性; 免疫学指标水通道蛋白 4(AQP4)及其特异性抗体 NMO-IgG 阴性, 抗可溶性核抗原(ENA)抗体(4 + 7 项)阴性; 淋巴细胞亚群 11 项: (1) B 淋巴细胞、自然杀伤 T 细胞(NKT)、CD4<sup>+</sup>T 细胞和 CD8<sup>+</sup>T 细胞计数均显著减少, CD4<sup>+</sup>T 细胞/CD8<sup>+</sup>T 细胞比值增加。(2) 纯真 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数和比例显著减少。(3) CD4<sup>+</sup>T 细胞第二信号受体(CD28)比例正常, CD8<sup>+</sup>T 细胞第二信号受体(CD28)比例增加。(4) CD8<sup>+</sup>T 细胞 CD38 比例增加。腹部超声检查显示, 肝脏剑突下 1.90 cm、肋下未见, 右肝斜径 13.50 cm, 肝实质回声尚均匀, 门静脉内径 1.80 cm; 脾厚 7.50 cm、长径 25.80 cm、肋下 8 cm, 脾门处脾静脉内径 1.90 cm, 肠系膜上静脉内径 1.80 cm, 提示脾大, 门静脉系统扩张。甲状腺和颈部淋巴结超声未见明显肿大淋巴结, 甲状腺左叶实性结节。胸部 CT 显示, 双肺多发性结节影, 双肺多发性淡片索条影, 考虑感染性病变可能。骨髓细胞学检查(2016 年 10 月 28 日), 三系增生活跃, 粒系比例 55.5%, 红系比例 29.5%, 粒红比例 1.88 : 1(1.00 ~ 5.20 : 1), 粒系各阶段细胞比例和形态大致正常, 红系早幼红细胞和中幼红细胞比例增加、形态正常, 红细胞形态正常, 淋巴细胞与单核细胞比例和形态正常, 骨髓涂片巨核细胞计数 15 个, 均为颗粒巨核细胞, 血小板计数减少。骨髓活检显示髂后少许骨和骨髓组织, 骨髓组织中造血组织略减少, 脂肪组织略增多, 造血组织中粒红比例大致正常, 巨核

细胞可见。免疫组织化学染色, CD138、CD20、CD3 和 CD38 呈散在阳性, CD15 和髓过氧化物酶(MPO)呈阳性。腰椎穿刺脑脊液检查(2016 年 10 月 31 日), 外观清亮、透明, 压力 110 mm H<sub>2</sub>O(1 mm H<sub>2</sub>O = 9.81 × 10<sup>-3</sup> kPa, 80 ~ 180 mm H<sub>2</sub>O), 细胞数为零, 蛋白定量 790 mg/L(150 ~ 450 mg/L), 葡萄糖 2.20 mmol/L(2.50 ~ 4.50 mmol/L), 氯化物 123 mmol/L(120 ~ 132 mmol/L), 乳酸水平为 1.75 mmol/L; 细胞学白细胞计数 200 个/0.50 ml, 激活淋巴细胞阳性, 淋巴细胞比例 0.90, 提示轻度淋巴细胞反应; 脑脊液 EB 病毒 DNA 测定 1700 拷贝/ml (< 500 拷贝/ml), EB 病毒四项 VCA-IgG 阳性(3.83 U/ml), VCA-IgM、VCA-IgA、EA-IgA 呈阴性; 寡克隆区带(OB)阴性。影像学检查: 头部 MRI 显示, 脑桥、双侧脑桥臂、双侧小脑半球、双侧额叶和右侧顶叶皮质下、双侧侧脑室旁、双侧侧脑室后角旁枕叶多发性斑点样和结节状异常信号影, 考虑炎症性病变、脱髓鞘病变可能(图 1)。颈胸椎 MRI 显示, C<sub>2-3</sub>、C<sub>5-7</sub>和 T<sub>1-12</sub>水平髓内多发性异常信号影, 增强扫描病变呈强化征象, 考虑脱髓鞘病变可能(图 2, 3); 颈椎生理曲度稍直。神经电生理学检查: 肌电图(2016 年 11 月 4 日)显示, 体感诱发电位(VEP)正常, 左侧脑干听觉诱发电位(BAEP)正常、右侧大致正常。

**诊断与治疗经过** 临床诊断为慢性活动性 EB 病毒感染, 脑脊髓炎。遂予以静脉注射免疫球蛋白 20 g/d(x 5 d), 更昔洛韦 250 mg(2 次/d x 10 d) 静脉滴注抗病毒, 重组人粒细胞刺激因子(吉赛欣)150 U/d 皮下注射改善粒细胞缺乏, 静脉输注血小板, 葡醛内酯 100 mg(3 次/d) 口服保护肝脏, 甲钴胺(弥可保)0.50 mg(3 次/d)、维生素 B<sub>1</sub> 10 mg(3 次/d) 口服营养神经, 以及巴氯芬 5 mg(2 次/d) 口服降低肌张力治疗。患者共住院 16 d, 出院时双下肢肌张力较前降低, 行走困难较前改善。



图 2 颈椎 MRI 检查所见 2a 矢状位 T<sub>2</sub>WI 显示, C<sub>2-3</sub>、C<sub>5-7</sub> 水平髓内多发异常高信号影(箭头所示) 2b 矢状位增强 T<sub>1</sub>WI 显示, 病灶呈强化征象(箭头所示) 2c 横断面 T<sub>2</sub>WI 显示, 髓内斑片状异常高信号影(箭头所示) 2d 横断面增强 T<sub>1</sub>WI 显示, 髓内病变呈异常强化征象(箭头所示) 图 3 胸椎 MRI 检查所见 3a 矢状位 T<sub>2</sub>WI 显示, T<sub>1-12</sub> 水平髓内多发斑片状异常高信号影(箭头所示) 3b 矢状位增强 T<sub>1</sub>WI 显示, 病灶呈强化征象(箭头所示) 3c 横断面 T<sub>2</sub>WI 显示, 髓内斑片状异常高信号影(箭头所示) 3d 横断面增强 T<sub>1</sub>WI 显示, 髓内病变呈异常强化征象(箭头所示)

影(箭头所示) 3d 横断面增强 T<sub>1</sub>WI 显示, 髓内病变呈异常强化征象(箭头所示)

**Figure 2** Cervical cord MRI findings Sagittal T<sub>2</sub>WI demonstrated abnormal high signals on the level of C<sub>2-3</sub> and C<sub>5-7</sub> (arrow indicates, Panel 2a). Sagittal enhanced T<sub>1</sub>WI showed nodular enhancement of the lesion (arrow indicates, Panel 2b). Axial T<sub>2</sub>WI showed the high patchy signals in the cervical spinal cord (arrow indicates, Panel 2c). Axial enhanced T<sub>1</sub>WI showed abnormal enhancement of the lesion (arrow indicates, Panel 2d). **Figure 3** Thoracic cord MRI findings Sagittal T<sub>2</sub>WI demonstrated abnormal high patchy signals on the level of T<sub>1-12</sub> (arrow indicates, Panel 3a). Sagittal enhanced T<sub>1</sub>WI showed enhancement of the lesion (arrow indicates, Panel 3b). Axial T<sub>2</sub>WI showed high patchy signals in the thoracic spinal cord (arrow indicates, Panel 3c). Axial enhanced T<sub>1</sub>WI showed abnormal enhancement of the lesion (arrow indicates, Panel 3d).

### 临床讨论

**神经内科主治医师** 定位诊断: 双下肢肌力下降、肌张力增高、腱反射活跃、病理征阳性, 定位于双侧锥体束; 影像学显示脑和脊髓多部位受累, 提示广泛中枢神经系统病变。定性诊断: 青年女性, 慢性病程, 1 年前出现持续发热、肝脾大等传染性单核细胞增多样症状, EB 病毒 DNA 拷贝数显著升高, 支持 EB 病毒感染, 此后全血细胞计数减少、肝功能异常, 肝脾大持续存在, 符合慢性活动性 EB 病毒感染。患者 20 余

天前出现双下肢无力, 无感觉异常和大小便障碍; 外周血和脑脊液 EB 病毒 DNA 拷贝数显著升高, EB 病毒 VCA-IgG 阳性; MRI 显示颅内多发性斑片状异常信号影, 伴斑点样和结节状异常强化征象, 颈髓和胸髓多发性异常信号影伴强化征象, 受累范围广泛, 考虑广泛中枢神经系统病变与慢性活动性 EB 病毒感染, 定性诊断首先考虑 EB 病毒直接感染中枢神经系统或继发性炎性脱髓鞘可能。鉴别诊断: (1) 中枢神经系统脱髓鞘疾病。急性播散性脑脊髓炎 (ADEM) 可以继发于 EB 病毒感染, 常于感染后 1~2 周急性起病, 病情危重, 神

经系统多部位受累,但不同于EB病毒感染后病程迁延并逐渐出现神经系统受累的慢性病程。多发性硬化(MS)多为复发-缓解病程,EB病毒感染可以增加多发性硬化风险,但多发性硬化的脊髓病灶一般<3个节段,该例患者脊髓受累广泛,单向病程,脑脊液寡克隆区带阴性均不支持多发性硬化的诊断。该例患者脊髓病灶>3个节段,还应注意与视神经脊髓炎(NMO)/视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)相鉴别,但该例患者NMO-IgG阴性,亦无视神经受累证据和其他视神经脊髓炎典型影像学表现,故不支持NMO-IgG阴性视神经脊髓炎/视神经脊髓炎谱系疾病的诊断。(2)结缔组织病累及中枢神经系统。患者为青年女性,为结缔组织病如系统性红斑狼疮(SLE)、干燥综合征(SS)、强直性脊柱炎(AS)和类风湿性关节炎(RA)等的好发人群,应注意鉴别,但该例患者否认皮疹、眼干、口干和关节肿痛等症状,自身免疫性相关抗体阴性,故不支持结缔组织病累及中枢神经系统的诊断。(3)中枢神经系统肿瘤。EB病毒感染与淋巴瘤发病相关,通常呈慢性病程,症状进行性加重。患者入院前症状趋于平稳并略有减轻,不符合肿瘤的病程特点,而且神经影像学表现较重,而临床症状相对较轻,血液系统相关检查无淋巴瘤等肿瘤学证据,故中枢神经系统肿瘤证据不足。

**感染科医师** 患者既往发热、淋巴结肿大、肝脾大伴肝功能异常、全血细胞计数减少,持续时间>6个月,外周血EB病毒拷贝数显著升高,可以诊断慢性活动性EB病毒感染,该病活跃期可出现多系统受累表现,故可以诊断为慢性活动性EB病毒感染相关脑脊髓炎,肺部感染也与EB病毒感染有关。予更昔洛韦抗病毒治疗2~3周,部分患者可有短期疗效。目前认为,慢性活动性EB病毒感染尚无确切有效的治疗方法,总体远期预后欠佳,除异基因造血干细胞骨髓移植术外,其他治疗方法均无效,建议血液科进一步诊断与治疗。

**血液科医师** 患者慢性活动性EB病毒感染诊断明确,考虑为自身免疫调节功能下降,无法有效清除EB病毒。患者反复发热、肝脾大、中枢神经系统广泛受累,生存期短,预后差。目前尚无高热等感染征象,无进行性肝脾大,药物治疗后血小板计数、粒细胞计数可维持于一定水平,病情尚平稳,噬血细胞综合征(HLH)不支持,但外周血和脑脊液EB病毒DNA拷贝数明显升高,提示EB病毒复制活跃。存在病情进展并向淋巴瘤转变的风险,异基因造血干细胞骨髓移植术是目前唯一可能的根治方法,可尝试,但风险较高,患者无兄弟姐妹,单倍体移植成功率低、病死率高,且存在排异反应风险,术前需预处理清除病毒,因存在血-脑屏障,中枢神经系统清除病毒困难,异基因造血干细胞骨髓移植术效果较差。

**外科医师** 考虑白细胞和血小板计数减少系脾功能亢进所致,目前脾较前有所减小,脾切除术需考虑手术时机并评估手术风险,手术风险包括脾切除术后可能出现的暴发性感染、胰液外溢、深静脉血栓(DVT)等,故暂予内科保守治疗,如果促进白细胞增生药治疗无效可行脾切除术,并可为诊断提供组织病理学依据。

**神经科教授** 患者临床疾病分为两部分,一部分为1年前反复发热,EB病毒感染诊断明确,合并全血细胞计数减少、肝脾大、肝功能异常、门静脉系统扩张,1年来间断随复查,病情尚稳定;另一部分为此次发病,表现为行走困难、痉挛性截瘫,纯运动系统受累,影像学提示颈髓和胸髓长T<sub>1</sub>、长T<sub>2</sub>信号,伴强化征象,脊髓水肿。定位诊断:双侧锥体束,但患者临床表现与影像学表现不平行,临床表现为非全横贯性脊髓损害,双下肢肌力5级,但行走困难症状较重,可进一步定位脊髓后索等其他传导束损害。定性诊断:(1)炎症性病变。患者青年女性,急性起病,3周后自行缓解,有自限性,符合病毒感染病程,但EB病毒直接感染导致的脊髓病变多累及灰质和脊髓前角,且脑脊液细胞学白细胞计数未增加,不符合急性炎症性病变。(2)免疫介导。EB病毒感染后免疫介导可以导致脊髓脱髓鞘病变,但该例患者NMO-IgG阴性不支持视神经脊髓炎/视神经脊髓炎谱系疾病。(3)中枢神经系统肿瘤。长节段脊髓病变不能排除脊髓肿瘤,且EB病毒感染可合并淋巴瘤,但该例患者起病迅速且有自发缓解倾向,疾病演变过程与中枢神经系统肿瘤不符。(4)血管病。患者存在门静脉系统高压,还应考虑门静脉高压引起脊髓静脉回流受阻导致的脊髓病变,目前影像学表现无特异性,也不能解释颅内病灶。治疗方面,患者慢性活动性EB病毒感染诊断明确,在长期病毒感染情况下,应用激素可能引起免疫抑制导致病情加重,不建议应用激素;可尝试静脉注射免疫球蛋白;长期EB病毒感染,可予抗病毒治疗,患者肝功能异常,应注意加重肝功能损害的药物不良反应。

## 讨 论

慢性活动性EB病毒感染(CAEBV)为无明确免疫缺陷的个体感染EB病毒后出现的慢性或复发性传染性单核细胞增多症,伴抗EB病毒抗体异常和EB病毒DNA拷贝数明显升高。日本、韩国等亚洲国家的报道较多,西方国家相对少见。可发生于任何年龄段,多见于儿童和青少年<sup>[1-2]</sup>。

EB病毒是双链DNA病毒,属疱疹病毒科。人体感染EB病毒后可建立终身潜伏感染,人群感染率超过90%,大多数发生于儿童期,且通常无症状,青少年期常导致传染性单核细胞增多症,表现为发热、淋巴结肿大、脾大等。EB病毒原发感染后潜伏于B淋巴细胞,建立以自然杀伤T细胞为主的免疫监视系统,当EB病毒再次激活、过度复制时,可以杀伤EB病毒和感染的细胞。然而在极少数情况下,EB病毒感染T淋巴细胞和自然杀伤T细胞,进展为危及生命的慢性活动性EB病毒感染,外周血EB病毒VCA-IgG和EA-IgG水平升高,EB病毒DNA和RNA拷贝数明显升高,提示EB病毒再次活跃复制<sup>[2-5]</sup>。慢性活动性EB病毒感染的发生与宿主免疫功能下降相关,EB病毒特异性细胞毒性T细胞活性和抗体依赖性细胞介导的细胞毒性功能缺陷、干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )合成减少、自然杀伤T细胞活性降低均可能参与发病。

慢性活动性EB病毒感染是临床少见的发生于无明确免

疫缺陷个体的综合征,主要表现为发热、肝脾大、肝功能异常、血小板计数减少、贫血和淋巴结肿大等。约 42% 患者发病时表现为传染性单核细胞增多样症状<sup>[1]</sup>。该病累及多器官,最常受累器官依次为淋巴结(63%)、骨髓(37%)、肝脏(26%)、脾(21%)、肺(21%)和皮肤(16%)<sup>[2,4,6-7]</sup>。慢性活动性 EB 病毒感染累及中枢神经系统极为少见。2008 年, Kobayashi 等<sup>[8]</sup>报道 1 例 27 岁男性复发性呼吸道和中枢神经系统症状及噬血细胞综合征, MRI 显示脑和脊髓多发病变伴强化征象,尸体解剖显示脑实质多发性炎性细胞浸润和坏死,以胸髓后索和侧索脱髓鞘改变为主,中间外侧核不受累,脑组织 CD3<sup>+</sup>T 细胞 EB 病毒编码 RNA1 (EBER1) 阳性,证实为慢性活动性 EB 病毒感染累及中枢神经系统。

目前主要采用 Okano 等<sup>[9]</sup>于 2005 年提出的慢性活动性 EB 病毒感染建议诊断指南:(1)持续性或间断性传染性单核细胞增多样症状。(2)抗 EB 病毒抗体(VCA-IgG 和 EA-IgG)水平升高和(或)受累组织和外周血 EB 病毒拷贝数升高。(3)慢性疾病无法用其他疾病解释。

慢性活动性 EB 病毒感染是较严重的 EB 病毒感染相关疾病,病程中可出现严重或致死性并发症,预后不良,目前尚无有效治疗方法。抗病毒治疗和免疫调节治疗可于短期内缓解症状,但不能提供持续疗效,患者多因机会性感染或并发淋巴增殖性疾病而致死。鲜见药物化疗成功的病例报告。造血干细胞骨髓移植术是在某些病例中证实有效的治疗方法,但是由于慢性活动性 EB 病毒感染患者常有多器官损害和严重并发症,移植术后并发症的风险较高<sup>[10]</sup>。

### 参 考 文 献

[1] Kimura H, Morishima T, Kanegane H, Ohga S, Hoshino Y, Maeda A, Imai S, Okano M, Morio T, Yokota S, Tsuchiya S, Yachie A, Imashuku S, Kawa K, Wakiguchi H; Japanese Association for Research on Epstein-Barr Virus and Related

Diseases. Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis*, 2003, 187:527-533.

- [2] Cohen JI, Jaffe ES, Dale JK, Pittaluga S, Heslop HE, Rooney CM, Gottschalk S, Bollard CM, Rao VK, Marques A, Burbelo PD, Turk SP, Fulton R, Wayne AS, Little RF, Cairo MS, El-Mallawany NK, Fowler D, Sportes C, Bishop MR, Wilson W, Straus SE. Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease: a 28-year experience in the United States. *Blood*, 2011, 117:5835-5849.
- [3] Kimura H. Chronic active Epstein-Barr virus infection. *Uirusu*, 2011, 61:163-173.
- [4] Kimura H, Hoshino Y, Kanegane H, Tsuge I, Okamura T, Kawa K, Morishima T. Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Blood*, 2001, 98:280-286.
- [5] Ohga S, Kimura N, Takada H, Nagano M, Ohshima K, Nomura A, Muraoka K, Take H, Yamamori S, Hara T. Restricted diversification of T-cells in chronic active Epstein-Barr virus infection: potential inclination to T-lymphoproliferative disease. *Am J Hematol*, 1999, 61:26-33.
- [6] Fujiwara S, Kimura H, Imadome K, Arai A, Kodama E, Morio T, Shimizu N, Wakiguchi H. Current research on chronic active Epstein-Barr virus infection in Japan. *Pediatr Int*, 2014, 56:159-166.
- [7] Arai A, Imadome K, Watanabe Y, Yoshimori M, Koyama T, Kawaguchi T, Nakaseko C, Fujiwara S, Miura O. Clinical features of adult-onset chronic active Epstein-Barr virus infection: a retrospective analysis. *Int J Hematol*, 2011, 93:602-609.
- [8] Kobayashi Z, Tsuchiya K, Takahashi M, Yokota O, Sasaki A, Bhunchet E, Arai T, Akiyama H, Kamoshita M, Kotera M, Mizusawa H. An autopsy case of chronic active Epstein-Barr virus infection (CAEBV): distribution of central nervous system (CNS) lesions. *J Neurol Sci*, 2008, 275:170-177.
- [9] Okano M, Kawa K, Kimura H, Yachie A, Wakiguchi H, Maeda A, Imai S, Ohga S, Kanegane H, Tsuchiya S, Morio T, Mori M, Yokota S, Imashuku S. Proposed guidelines for diagnosing chronic active Epstein-Barr virus infection. *Am J Hematol*, 2005, 80:64-69.
- [10] Sawada A, Inoue M, Kawa K. How we treat chronic active Epstein-Barr virus infection. *Int J Hematol*, 2017, 105:406-418.

(收稿日期:2017-08-16)

## 第八届世界华人神经外科学术大会征文通知

由世界华人神经外科协会、北京市神经外科研究所和北京王忠诚医学基金会联合主办,江西省医学会神经外科学分会和南昌大学第一附属医院承办的第八届世界华人神经外科学术大会拟定于 2018 年 5 月 11-13 日在江西省南昌市召开。大会自 2004 年举办以来,每两年一届,已成功举办 7 届,成为世界华人神经外科规模最大、水平最高的盛会。欢迎全国神经外科同道积极参会,踊跃投稿。

1. 征文内容 中枢神经系统肿瘤、脑血管病、颅脑创伤、神经外科重症管理、功能神经外科、脊柱脊髓疾病、小儿神经外科、先天性疾病、神经介入、神经内镜、护理、基础研究(含转化医学)等基础与临床研究。

2. 征文要求 尚未在国内外公开发表的论文摘要 1 份,字数 800~1000 字,请按照目的、方法、结果、结论四部分格式书写,并于文题下注明作者和通讯作者姓名、单位(含科室)、联系方式、邮政编码、Email 和基金资助项目。

3. 投稿方式 (1)网络投稿途径:请登录会议官方网站 [icfns.cnming.com](http://icfns.cnming.com) 在线注册并投稿。(2)Email 投稿:请发送至 [master@icfns.com](mailto:master@icfns.com)。

4. 截稿日期 2018 年 2 月 28 日。

5. 联系方式 联系人:何乐,汪阳,郑苏月。联系电话:(010)67022886 和 67028663,13970966877,18507915590。详情请登录会议官方网址 <http://icfns.cnming.com>。