

文章编号:1003-2754(2019)01-0074-02

中图分类号:R512.3

## 异基因造血干细胞移植术后 EB 病毒合并人类疱疹病毒-6 型感染的病毒性脑炎 1 例报告

王 莉, 许文花, 余少华, 曹 杰, 宋晓南

关键词: 干细胞移植; 疱疹病毒; 脑炎

造血干细胞移植术后患者因处于免疫抑制状态,可发生病毒性脑炎(VE),但与常见 VE 病原体不同(常见病原体为单纯疱疹病毒),现将我院收治的 1 例造血干细胞移植术后 EB 病毒(EBV)合并人类疱疹病毒-6 型(HHV-6)感染的 VE 报道如下。

### 1 病例介绍

患者,男,25 岁,15 y 前因鼻出血就诊于我院,行血常规提示血小板  $40 \times 10^9/L$ ,白细胞、血红蛋白基本正常,于我院行骨穿+活检为再生障碍性贫血,具体分型不详,不规则治疗,3 y 前年初间断输血治疗,输血频率逐渐加快,1 y 前起患者 2 m 1 次血小板,  $10^+ d1$  次红细胞。目前血小板波动在  $(5 \sim 10) \times 10^9/L$ ,白细胞  $1 \times 10^9/L$ ,血红蛋白  $50 \sim 60 g/L$ 。因输血依赖,有移植适应证,与其父亲行 HLA 高分辨率配型 5/10 相合,此次为行造血干细胞移植入院。

在排除移植禁忌证后,患者从 2018 年 9 月 21 日开始移植前预处理,预处理方案为:白消安/环磷酰胺-抗胸腺细胞球蛋白(BU/CY-ATG);移植物抗宿主病(GVHD)预防选择:短程甲氨蝶呤(MTX)+环孢素(CsA)+吗替麦考酚酯(骁悉),2018 年 9 月 28 日~29 日行供者骨髓及外周血干细胞采集及回输,2 d 共回输:CD34<sup>+</sup>细胞:  $6.783 \times 10^6/kg$ ,MNC:  $12.488 \times 10^8/kg$ 。+12 d 粒系植入,巨核系植入,粒细胞缺乏期出现消化道出血症状,给予抑酸、保护胃黏膜后好转;+26 d 出现肌肉疼痛、头痛、眼痛,头部 MRI 提示多发异常(见图 1),+28 d 骨髓象:骨髓有核细胞增生活跃,粒红两系比例形态大致正常。嵌合体:移植后供者细胞占 99.94%,表现为完全嵌合状态。+30 d 出现皮疹,急性移植抗宿主病 II 度(皮肤 2 级)(皮疹面积约 60%),加用 1 mg/kg 甲强龙后皮疹逐渐好转,+33 d,皮疹面积约 20%。+30 d 外周血提示巨细胞病毒激活,给予更昔洛韦抗病毒治疗。+33 d,腰穿:脑脊液压力 150 cmH<sub>2</sub>O,脑脊液常规检查:脑脊液蛋白 0.85 g/L,氯 117.1 mmol/L,白细胞  $27 \times 10^6/L$ ;脑脊液病毒学检查:巨细胞病毒(CMV)病毒定量 0,EBV 病毒定量  $7.1 \times 10^4/ml$ ,HHV-6 病毒定量  $2.4 \times 10^2/ml$ 。移植前外周血 EBV、HHV-6 及 CMV 筛查均为阴性,最终诊断为异基因造血干细胞移植术后 EBV 合并 HHV-6 感染的病毒性脑炎,将抗病毒药改为对 EBV 及 HHV-6 较为有效的足量膦甲酸钠。+41 d,复查 MRI(见图 2)病灶范围较前有所减小。+54 d,患者突发脑出血死亡,考虑与其血小板水平较低有关。

### 2 讨论

单倍相合造血干细胞移植患者,因移植前预处理及移植

后免疫抑制剂的应用,导致患者处于免疫抑制状态,容易罹患各种疾病。移植后中枢神经系统感染常见病原体为弓形虫和真菌,而病毒感染较为少见,移植后病毒性脑炎发生的概率约为 1.2%<sup>[1]</sup>。移植术后病毒性脑炎常见病原体为 HHV-6,而 HSV、巨细胞病毒、带状疱疹病毒、EBV 等较为少见<sup>[2]</sup>。

HHV-6 属于疱疹病毒的范畴,是一种嗜神经 DNA 病毒,在正常人体中普遍存在,HHV-6 首次感染主要出现在 2 岁以内幼儿,引起幼儿急疹;首次感染后 HHV-6 潜伏在淋巴结及唾液腺中,当机体免疫力低下时,便可出现 HHV-6 的再激活,从而引起严重的疾病,可以导致中枢神经系统、骨髓、皮肤和肝脏的严重损伤<sup>[3]</sup>。据报道<sup>[4]</sup>,HHV-6 脑炎在异基因造血干细胞移植术后患者中的发生率为 0.96%~11.6%。

HHV-6 脑炎是通过典型的临床症状、外周血中 HHV-6 DNA 的检测、脑磁共振成像(MRI)发现边缘叶脑炎或脑脊液中存在 HHV-6 DNA 而确诊的<sup>[5]</sup>。HHV-6 脑炎典型临床表现包括头痛、发热、记忆力减退(尤其是近记忆力)、癫痫、精神行为异常、皮疹等。结合我们的患者,患者存在头痛、发热、皮疹等,且 MRI 发现颞叶、岛叶病变,脑脊液中查到 HHV-6,脑脊液自身免疫性抗体阴性,故诊断为 HHV-6 型病毒性脑炎。Shimazu 等<sup>[5]</sup>发现,造血干细胞移植术后 14~54 d 表现出 HHV-6 脑炎的症状,结合我们本例患者,+26 d 出现头痛,+30 d 出现皮疹,与其研究相符。

2008 年美国感染病学会(IDSA)指南推荐 HHV-6 型 VE 的治疗药物为更昔洛韦或(和)膦甲酸钠<sup>[6]</sup>,Schmidt-Hieber 等<sup>[2]</sup>研究表明,更昔洛韦联合膦甲酸钠治疗 HHV-6 脑炎较单纯应用膦甲酸钠效果好。

EBV 与 HHV-6 同属于疱疹病毒,越来越多的研究表明,在包括移植术后的免疫抑制患者中,由 EBV、HHV-6 所致的脑炎并不罕见<sup>[7-9]</sup>,但二者合并感染所致病毒性脑炎则相对少见,二者可作为病原体引起病毒性脑炎,然而在免疫功能正常的患者中是很少见的<sup>[10]</sup>。

病毒性脑炎的诊断主要取决于神经系统表现、脑脊液病毒学检查以及神经影像学表现<sup>[11]</sup>。

收稿日期:2018-09-25;修订日期:2018-12-30

作者单位:(吉林大学白求恩第一医院神经内科和神经科学中心,吉林 长春 130021)

通讯作者:宋晓南,E-mail:songxiaonan2009@sina.com

EBV 脑炎诊断主要依靠典型临床表现、神经影像学表现以及脑脊液中查到 EBV DNA。EBV 脑炎常见临床表现为头痛、发热、意识改变、精神行为异常、抽搐、感觉障碍等<sup>[12]</sup>。EBV 影像学表现较 HSV 脑炎及 HHV-6 脑炎累及范围广泛,除了可出现海马、颞叶内侧、岛叶、额叶等病毒性脑炎常见病灶外,还可累及丘脑、脑干、半卵圆中心等<sup>[12]</sup>,甚至可出现白质纤维的病变。目前认为常规抗病毒治疗对 EBV 脑炎效果欠佳,静脉应用糖皮质激素可能会对 EBV 脑炎有效,具体机制尚不明确。结合我们的患者,主要出现头痛症状,头部 MRI 提示除颞叶、岛叶病变外,胼胝体膝部、双侧放射冠宜受累,脑脊液 EBV 病毒定量  $7.1 \times 10^4/\text{ml}$ ,考虑为 EBV 脑炎。该患者最终诊断为单倍体造血干细胞移植术后病毒性脑炎(EBV 合并 HHV-6),治疗上给予足量膦甲酸钠静点,甲强龙静点(既可抑制免疫反应,又可能对 EBV 脑炎有效),经治疗,患者目前一般状态良好,未再出现头痛、发热等症状,病程中复查头部 MRI 病变较前好转。

造血干细胞移植术后患者,发生病毒性脑炎后,临床表现缺乏特异性,一旦患者出现头痛、发热、意识改变、记忆力减退等症状,应考虑到病毒性脑炎的可能性,当出现记忆力特别是近记忆力减退时,应考虑到 HHV-6 脑炎的可能性,可能与 HHV-6 可累及海马等边缘系统结构有关;当出现常规广泛抗病毒药治疗无效时,需考虑 EBV 脑炎的可能,并及时行影像学及脑脊液相关检查,以便早期明确病原体,针对相应病原体行相对特异性治疗。

【参考文献】

[1]唐晓文,吴小津,薛群,等. 无关供者异基因造血干细胞移植后人类疱疹病毒-6型病毒性脑炎一例[J]. 中华器官移植杂志, 2011,32(11):696-697.  
 [2]Schmidt-Hieber M, Schwender J, Heinz WJ, et al. Viral encephalitis

after allogeneic stem cell transplantation: a rare complication with distinct characteristics of different causative agents[J]. Haematologica, 2011,96(1):142-149.  
 [3]吴克复,郑国光,马小彤,等. 人类疱疹病毒6型的再激活及其临床意义[J]. 白血病·淋巴瘤,2017,26(5):257-260.  
 [4]Ogata M, Fukuda T, Teshima T. Human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: What we do and do not know[J]. Bone Marrow Transplant, 2015, 50(8):1030-1036.  
 [5]Shimazu Y, Kondo T, Ishikawa T, et al. Human herpesvirus-6 encephalitis during hematopoietic stem cell transplantation leads to poor prognosis[J]. Transpl Infect Dis, 2013, 15(2):195-201.  
 [6]Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The Management of encephalitis: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America[J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(3):303-327.  
 [7]Al-Hajjar S. Epstein-Barr virus infection[J]. N Engl J Med, 2000, 343(7):481-492.  
 [8]Evens AM, David KA, Helenowski I, et al. Multicenter analysis of 80 solid organ transplantation recipients with post-transplantation lymphoproliferative disease: outcomes and prognostic factors in the modern era[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(6):1038-1046.  
 [9]Timi M, Maija L, Maarit P, et al. Clinical characteristics of patients with Epstein Barr virus in cerebrospinal fluid[J]. BMC Infect Dis, 2011, 11(1):281.  
 [10]Stahl JP, Mailles A, Dacheux L, et al. Epidemiology of viral encephalitis in 2011[J]. Med Mal Infect, 2011, 41(9):453-464.  
 [11]Boivin G. Diagnosis of herpesvirus infections of the central nervous system[J]. Herpes, 2004, 11(2):48-56.  
 [12]柯鹏,马骁,鲍协炳,等. 异基因造血干细胞移植后 EB 病毒脑炎七例临床分析[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(8):685-689.

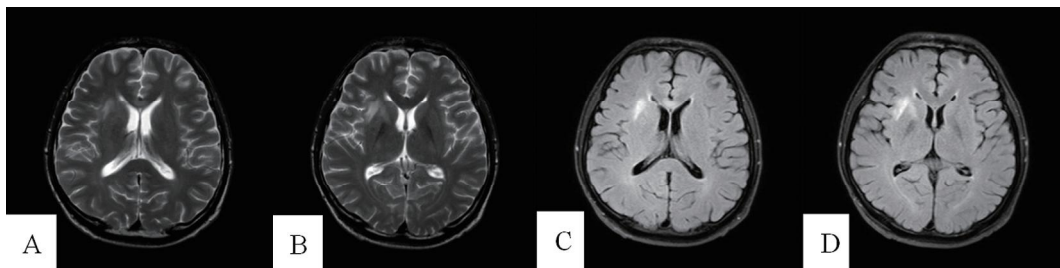


图1 提示右侧颞叶、岛叶及胼胝体膝部高信号(A、B为T<sub>2</sub>加权成像,C、D为Flair像)

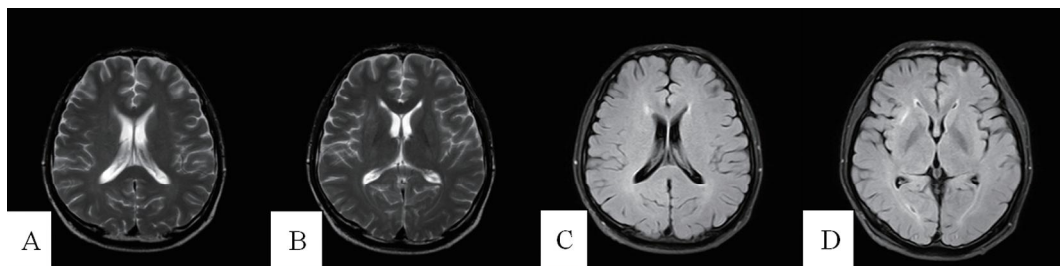


图2 病灶较前明显缩小(与上述对应序列相对应)