

[13] DE SOUSA A M S, DUARTE A C, DECNOP M, et al. Imaging features and complications of facial cosmetic procedures [J]. Radiographics, 2023, 43(12): e230060.

[14] 安娟, 林怀安, 郑丹宁, 等. 51 例假体隆乳术后患者生活质量的长期回顾性研究[J]. 中国美容整形外科杂志, 2022, 33(6): 331-334.

者生活质量的长期回顾性研究[J]. 中国美容整形外科杂志, 2022, 33(6): 331-334.

(收稿日期: 2024-03-12 修回日期: 2024-08-16)

• 案例分析 •

## 重症 EB 病毒感染误诊为溶血性尿毒症综合征 1 例报告

严 律, 蔡 丹, 邱佳琪

(江西省儿童医院 PICU, 江西 南昌 330006)

**【摘要】** 通过分析 1 例误诊为溶血性尿毒症综合征的重症 EB 病毒感染所致多脏器功能损害患儿的诊疗过程, 旨在为临床诊疗提供帮助。重症 EB 病毒感染可累及全身多器官及系统损害, 甚至发展为多器官功能衰竭, 引起肾损害及肾功能衰竭比较罕见。溶血性尿毒症综合征属于血栓性微血管疾病, 也可引起急性肾损伤。由于该 2 种疾病在临床表现及化验检查方面又有很多相似之处, 在临床诊疗中需加以鉴别。该例患儿诊断明确, EB 病毒感染虽较普遍, 重症病例中以传染性单核细胞增多症、噬血细胞综合征、慢性活性 EB 病毒感染等涉及较多, 以黄疸、肾功能衰竭为突出表现者罕见, 需引起临床重视。

**【关键词】** EB 病毒感染; 肾功能; 黄疸; 溶血性尿毒症综合征; 多脏器功能损害; 病例报告

**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.22.035

**文章编号:** 1009-5519(2024)22-3957-04

**中图法分类号:** R587.1

**文献标识码:** B

EB 病毒是一种双链 DNA 病毒, 可以通过唾液、输血、实体器官移植或造血干细胞移植传播。人群感染率高达 95%。有研究发现, 我国 8 岁健康儿童 EB 病毒血清阳性率超过 90%<sup>[1]</sup>。重症 EB 病毒感染可累及全身多器官及系统损害, 甚至发展为多器官功能衰竭, 死亡率高达 50% 以上<sup>[2]</sup>。目前, 重症 EB 病毒感染受累系统报道集中于血液、肝脏、中枢神经、肺部等系统损害, 引起肾损害及肾功能衰竭可见少量报道。溶血性尿毒症综合征属于血栓性微血管疾病, 其典型的临床表现为微血管性溶血、血小板减少和急性肾损伤。该病主要影响肾脏和中枢神经系统的小动脉和毛细血管, 引起血管损伤而导致相应器官缺血性损伤, 以肾脏受累最为严重<sup>[3]</sup>。由于该 2 种疾病在临床表现及化验检查方面又有很多相似之处, 例如均可出现黄疸、血小板计数减少、肌酐高、头晕、呕吐、皮肤瘀点瘀斑等, 早期难以鉴别。本文通过报道 1 例误诊为溶血性尿毒症综合征的重症 EB 病毒感染所致多脏器功能损害患儿的诊疗过程, 旨在为临床诊疗提供帮助。

### 1 临床资料

患儿, 女, 10 岁, 因“头晕 6 d, 呕吐 4 d, 皮肤黄染 2 d”收入本院肾内科。入院 6 d 前无明显诱因出现头晕, 伴阵发性头痛, 诉太阳穴处疼痛, 具体性质不详,

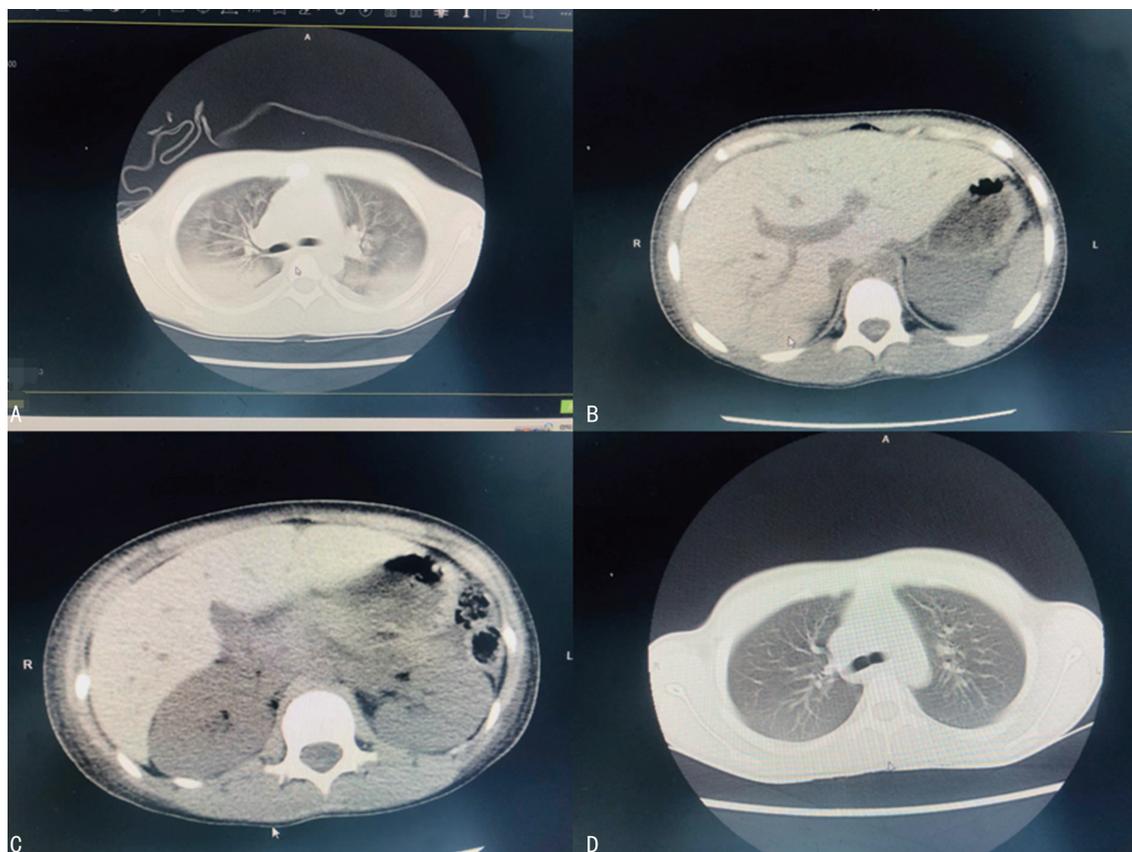
无发热。5 d 前头晕明显, 伴视物模糊, 不能站立摔倒 1 次, 随后有乏力。4 d 前出现呕吐, 进食后即吐, 每天 4 次左右, 伴胸闷、胸痛, 无呼吸困难及发绀, 无腹泻。2 d 前出现皮肤黄染, 无腹痛, 无肉眼血尿及酱油色尿, 无咳嗽及鼻塞流涕, 在会昌县人民医院住院治疗 1 d, 具体用药不详。遂转至赣南医学院第一附属医院儿科住院治疗 2 d, 输注血浆 300 mL, 维护脏器、抗感染等治疗。实验室检查示, 血红蛋白进行性下降, 血小板极低, 肝功能及肾功能异常, 且尿量减少, 诊断考虑溶血性尿毒症综合征可疑。为求治疗转至本院, 拟以溶血性尿毒症综合征收入本院肾内科。患儿起病来, 食欲减退, 大便 2 d 未解, 解黄色尿液, 尿量减少。既往健康, 否认流行性出血热疫区史、家中有老鼠。

入院查体: 体温: 36.2 °C, 脉搏 110 次/分, 呼吸 19 次/分, 体重 29 kg, 血压 104/63 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。神志清楚, 精神稍差, 呼吸平稳。皮肤黏膜色泽苍黄, 腋下、四肢可见散在瘀斑、瘀点样皮疹, 压之不褪色, 浅表淋巴结无肿大。口唇苍白, 口腔黏膜正常, 咽部无充血, 扁桃体无肿大, 无脓性分泌物。两肺呼吸音清晰, 未闻及干、湿性啰音。心率 110 次/分, 心音有力, 心前区可闻及柔和吹风样杂音。腹软, 腹壁稍有水肿, 无包块, 无压痛及反跳痛, 肝右肋下 3 cm 质地中, 无压痛, 脾肋下 1 cm 质地软, 无压痛。神经

系统查体无异常。

9 月 20 日会昌县人民医院血常规示:白细胞  $4.0 \times 10^9 L^{-1}$ , 中性粒细胞比例 36%, 血红蛋白 103 g/L, 血小板  $15 \times 10^9 L^{-1}$ ; 肝功能示:谷丙转氨酶 75 U/L, 谷草转氨酶 208 U/L, 总胆红素  $68 \mu mol/L$ , 直接胆红素  $62.6 \mu mol/L$ ; 肾功能示:尿素氮 30.4 mmol/L, 肌酐  $415.8 \mu mol/L$ 。9 月 21-22 日赣南医学院第一附属医院血常规示:白细胞  $6.13 \times 10^9 \sim 8.4 \times 10^9 L^{-1}$ , 血红蛋白  $86 \sim 77 g/L$ , 血小板  $7 \times 10^9 \sim 3 \times 10^9 L^{-1}$ , 总胆红素  $106 \mu mol/L$ , 直接胆红素  $92.5 \mu mol/L$ , 谷丙转氨酶 67 U/L, 谷草转氨酶 72 U/L, 尿素氮 46.3 mmol/L, 肌酐  $695 \mu mol/L$ , 骨髓细胞学[(1)中性粒细胞明显增高;(2)偶见网状细胞板吞噬现象;(3)巨核细胞成熟障碍,血小板略少见]。9 月 23 日至 10 月 5 日本院实验室检查示:铜蓝蛋白  $0.13 g/L(0.21 \sim 0.53 g/L)$ ; 甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、丁型肝炎、戊型肝炎血清学检查均正常。C

反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)正常。Coombs 抗人球蛋白试验间接、直接反应均为阴性。EB 病毒核心抗原 IgG 抗体及衣壳抗原 IgG 抗体阳性,衣壳抗原 IgM 阴性。尿常规红细胞(+),尿比重、尿微量蛋白正常(尿胆原正常)。流式细胞 5 项: NK 细胞 7.2% (8.1%~25.6%), CD19 23.9% (7.3%~18.2%), CD4、CD8、CD3、CD4/CD8 正常。血清 ANA 谱 12 项、抗核抗体筛查、DS-DNA 均为阴性。血清或全血 EB 病毒 DNA 测定: $1.03E+03(5\ 000 IU/mL)$ ; 咽拭子 EB 病毒 DNA 测定: $1.00E+04(5\ 000 IU/mL)$ ; 流行性出血热及登革热 IgG、IgM 均为阴性。血培养阴性。影像学检查:心脏彩色多普勒超声(彩超)正常。腹部彩超:腹腔中量积液,双肾肿大回声增强,肝肿大; 双侧胸腔未及明显积液。肺部及腹部 CT:两肺出血? 水肿? 结合临床,双侧胸腔积液,双肾肿大,肝稍大,腹水少许(图 1)。



注:A 为肺部;B、C 为腹部;D 为肺部复查。

图 1 患儿肺部及腹部 CT

入院诊断考虑:(1)溶血性尿毒症综合征?(2)多脏器功能损伤。入院后予以营养心肌、护胃、护肝等对症治疗。检验结果示:血小板  $11 \times 10^9 L^{-1}$ , 尿素氮 56.3 mmol/L, 肌酐  $773 \mu mol/L$ 。建议行血浆置换治

疗转入 PICU,转入后考虑患儿有贫血、肾功能衰竭、血小板减少、皮肤见瘀斑瘀点,诊断为溶血性尿毒症综合征,行血浆置换治疗,并加用甲强龙  $2 mg/(kg \cdot d)$ 。血浆置换后患儿血红蛋白 55 g/L,血小板  $11 \times$

$10^9 \text{ L}^{-1}$ , 予以输注洗涤红细胞 2U, 并加用丙种球蛋白治疗。检查结果出来后, 根据患儿病例特点: (1) 急性起病, 无发热, 以头晕、呕吐、皮肤黄染、尿量减少为主要表现; (2) 先后出现血液系统损害(血小板、血红蛋白下降)、肝损害(肝肿大、胆红素升高)、肺损害(肺出血)、肾损害(肾肿大、肌酐及尿素氮升高)等多脏器损伤; (3) EB 病毒定量检查血清或全血 EB 病毒 DNA 测定:  $1.03\text{E}+03$  ( $5\ 000 \text{ IU/mL}$ ), 咽拭子 EB 病毒 DNA 测定:  $1.00\text{E}+04$  ( $5\ 000 \text{ IU/mL}$ ); (4) 尿非茶色, 网织红细胞不高, 胆红素以直接胆红素升高为主, 抗人球蛋白试验直接、间接均为阴性, 无溶血证据, 且流行性出血热及登革热血清学检查均为阴性, CRP 及 PCT 正常, 先后排外溶血性尿毒症综合征、流行性出血热、登革热、噬血细胞综合征及其他感染性疾病。故修正诊断为脓毒症、EB 病毒感染、多脏器功能障碍。予以加用阿昔洛韦抗病毒治疗后患儿精神反应好转, 尿量增多, 血小板回升, 复查生化提示各脏器功能较前明显改善, 带药出院(优思弗、复方甘草酸苷)。1 个月后患儿复诊无异常。

## 2 讨 论

EB 病毒是一种疱疹科病毒, 由 EB 病毒感染引起的传染性单核细胞增多症(IM)在青春期很常见, 病程多呈自限性, 通常预后良好<sup>[1]</sup>。相比之下, 暴发性感染非常罕见。与此相关的是一些已发表的致命并发症的报告, 例如继发性噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增多症、肝功能衰竭、淋巴细胞增殖性疾病和急性肾损伤, 这些并发症有病情复杂、进展快、病情重、部分预后差的特点, 若延误诊治病死率将大大增高<sup>[4]</sup>。EB 病毒感染后临床表现复杂多样, 有时不典型且缺乏特异性, 严重程度差异较大, 尤其是儿童重症 EB 病毒感染相关疾病的诊治方面国内儿科医生尚缺乏经验。国内一项研究表明, EB 病毒感染相关重症患儿的临床表现差异大, 少数患儿起病呈暴发性, 表现为多脏器损害<sup>[5]</sup>。本例患儿起病急, 以多脏器损害为主要表现, 其中又以皮肤黄染、肾功能损害、血小板和血红蛋白减少为突出表现, 这与溶血尿毒综合征的三联征(微血管性溶血性贫血、尿毒症、血小板减少)非常相似, 容易干扰临床医生诊治判断。

溶血尿毒综合征发病机制为各种原因造成的内皮细胞损伤, 启动血小板性微血栓形成, 导致溶血性贫血(间接胆红素升高为主)及血小板减少。而主要的病理改变在肾脏, 急性期主要表现为小动脉的血栓形成及纤维素样坏死, 导致肾小球滤过面积减少、滤过率下降及急性肾衰竭<sup>[3]</sup>。本例患儿与溶血尿毒综合征不符的是, 患儿皮肤黄染以直接胆红素为主, 无

血尿及酱油色尿, 网织红细胞不高, 无溶血证据。待病原学结果提示 EB 病毒感染后, 再结合患儿临床特点, 明确为 EB 病毒感染所致急性肾功能损害。早在 1978 年发表的一项研究报道, 在 EBV 感染患者中, 血尿和蛋白尿的发生率分别为 11.0% 和 14.0%, 急性肾功能衰竭非常罕见, 患病率约为 1.6%<sup>[6]</sup>。我国一项 548 例儿童急性 EBV 病毒感染的研究结果显示, 肾损害的发生率为 7.48%, 肾损害中有 2.44% 为急性肾功能衰竭<sup>[7]</sup>。MORETTI 等<sup>[8]</sup>报道了 27 例完成肾活检的 EB 病毒感染引起的肾损伤病例, 其中约 50% (13/27) 的病例表现出间质性肾炎的典型变化。提示在儿科患者中, 急性 EB 病毒诱导的肾损害发生率并不低, 临床表现多为血尿或蛋白尿, 总体预后良好, 但偶有急性肾功能衰竭等严重肾损害。本例患儿在明确 EB 病毒所致急性肾功能损害后, 经过阿昔洛韦抗病毒治疗, 尿量明显增多, 肾功能明显改善, 印证了最终判断。本例患儿的误诊分析: (1) 疾病方面。EB 病毒感染虽较普遍, 但对重症病例的诊治临床医生尚缺乏足够经验, 重症病例中以传染性 IM、噬血细胞综合征、慢性活性 EB 病毒感染等涉及较多, 以黄疸、肾功能衰竭为突出表现者罕见。(2) 医生方面。本院门诊医生按照当地医院所提供的相关资料及诊断, 思维先入为主, 收入肾内科专科, 专科医生思维存在一定的局限性。(3) 患儿方面。本例患儿累及系统损害较多, 临床表现、体格检查及实验室检查证实肝脏、中枢神经、肺部、血液、肾脏均有受累, 其中以血液、肾功能衰竭为突出表现, 诊断需排除其他病毒感染、自身免疫等其他常见疾病。

此外, EB 病毒感染引起的胆汁淤积性肝病并不常见, 其主要特征是血清碱性磷酸酶和胆红素升高, 主要的生化肝酶异常与轻度胆汁淤积性肝病一致。很少有与 EB 病毒感染相关的慢性肝炎报道, 而且总体上没有很好地记录。研究报道显示, 一半的致命传染性 IM 病例是由于肝衰竭引起的<sup>[9]</sup>。因此, 本例患儿出现的包括急性肾功能损伤、皮肤黄染在内的多脏器功能损害是 EB 病毒原发感染的罕见表现。因此, 儿童发热病例中意外和突然出现的急性肾功能损伤特征可能是由 EB 病毒作为病原体引起的, 应进行 EB 病毒血清学检测, 在疾病早期进行的肾活检可以通过确定经典的肾小管细胞浸润来进一步明确诊断。本例患儿出现尿量减少, 血尿, 血清肌酐值在 48 h 内升高  $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ , 呈急性肾损伤的表现。血清转氨酶水平升高至正常上限的 2~6 倍, 腹部影像学提示肝脏大, 且以直接胆红素升高为主提示存在胆汁淤积的特征。鉴别诊断包括肝外胆汁淤积, 主要基于腹部

影像学检查,通过超声检查或更有效的磁共振胰胆管造影排除后,早期识别肝内胆汁淤积性损伤的潜在病因(必须考虑 EB 病毒)对正确诊断和治疗至关重要<sup>[10]</sup>。本例患儿还出现头晕、头痛、呕吐、胸闷、胸痛、乏力等临床表现,患儿出现头晕、头痛、乏力等症状与血细胞减少有关,而血细胞减少需排除 EB 病毒感染引起的噬血细胞综合征,结合病史及辅助检查,本例患儿不属于此病。影像学提示,患儿肺部也有不同程度受累,并且出现胸腔积液、腹水的情况,这与 EB 病毒感染肺部有关,肺部受压导致患儿出现胸闷、胸痛的情况。也有报道称,EB 病毒感染累及胃部导致急性胃炎的发生<sup>[11]</sup>,可能是本例患儿出现呕吐的原因之一。

EB 病毒感染一般情况下是一个自限性的病程,治疗上在抗病毒的基础上予以对症处理,短期内可治愈,重症病例可予以糖皮质激素治疗。有研究表明,干扰素联合阿昔洛韦或更昔洛韦的总有效性较单用阿昔洛韦或更昔洛韦高 31.8%<sup>[12]</sup>,且伐昔洛韦属阿昔洛韦前体药物,口服后可被快速吸收后在人体内转变为阿昔洛韦,抗病毒作用极强,从而达到良好的抗病毒效果,且不易产生细菌或病毒耐药性的问题。本例患儿自收入本院起主要以对症治疗为主,病原学明确后加用阿昔洛韦抗病毒逐渐好转。在本病例中值得一提的是:(1)患儿虽有多脏器损害甚至存在肾功能衰竭,但因其无细菌感染依据,故治疗中未加用抗生素;(2)虽然患儿多次血常规均提示血小板极低,但患儿凝血功能正常,无明显活动性出血情况,因此该患儿治疗过程中未输注血小板。通过认真分析相关检验结果及结合患儿个体情况,按照循证医学,可减少不必要的抗菌药物和血液制品使用。

本病例报道提示,儿童重症疾病诊断思维的培养需不断积累经验,在疾病临床表现复杂的情况下,尽量用一种疾病解释,做好鉴别诊断,认真分析相关医技检查,综合患儿整体情况进行分析总结。治疗上需按照循证医学,进行针对性诊治,尽量避免过度治疗。

## 参考文献

[1] 任敬怡,曹黎明. 儿童非肿瘤性 EB 病毒感染相关疾病诊治进展[J]. 国际儿科学杂志,2023,50(2):125-128.

[2] CHANDRAKASAN S, FILIPOVICH A H. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in Chinese children[J]. *Pediatr*, 2013, 163(5): 1253-

1259.

- [3] 卢伟,潘梦,雷攀,等. 溶血性尿毒症综合征治疗研究进展[J]. 湖北医药学院学报,2019,38(5): 510-514.
- [4] 胡小多. 阿昔洛韦联合干扰素治疗小儿 EB 病毒感染的效果观察[J]. 中国医药指南,2017, 15(17):64-65.
- [5] 沈丽贤,李学,陈乐欢,等. 儿童 EB 病毒相关性噬血细胞综合征死亡 1 例分析并文献复习[J]. 罕见疾病杂志,2021,28(6):1-3.
- [6] 唐云章,张银美. 儿童 EB 病毒感染相关重症疾病的临床分析[J]. 重庆医学,2015,44(3):387-389.
- [7] KIEN C, GANTA K. An atypical presentation of epstein-barr virus associated infectious mononucleosis mistaken for pyelonephritis[J]. *Cureus*, 2020, 12(4): e7583.
- [8] MORETTI M, LAVA S A G, ZGRAGGEN L, et al. Acute kidney injury in symptomatic primary epstein-barr virus infectious mononucleosis: systematic review[J]. *J Clin Virol*, 2017, 91(1):12-17.
- [9] YANG X Q, LIN B H, SHEN T. Clinical features of renal damage associated with Epstein-barr virus infection in children[J]. *Front Pediatr*, 2023, 112: 1123941.
- [10] ADER F, CHATELLIER D, LE BERRE R, et al. Fulminant Epstein-barr virus (EBV) hepatitis in a young immunocompetent subject[J]. *Med Mal Infect*, 2006, 36(7): 396-398.
- [11] LEE S, KJELLSTRAND C M. Renal disease in infectious mononucleosis [J]. *Clin Nephrol*, 1978, 9(6): 236-240.
- [12] KIM J M, SONG C W, SONG K S, et al. Acute gastritis associated with Epstein-barr virus infection in a child[J]. *Korean J Pediatr*, 2016, 59(Suppl 1): S68-S71.
- [13] 刘颖强,胡晓红,柳亚男,等. 重症慢性活动性 EB 病毒感染 2 例[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(1): 97-100.

(收稿日期:2024-03-15 修回日期:2024-07-25)