

儿童异基因造血干细胞移植后HHV-6脑炎1例救治及临床特征综述

朱元虎^{1*}, 陶艳玲^{2#}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²山东省妇女儿童医院儿童血液肿瘤科, 山东 济南

收稿日期: 2026年7月6日; 录用日期: 2026年7月29日; 发布日期: 2026年8月7日

摘要

骨髓增生异常综合征(MDS)在儿童时期非常罕见, 造血干细胞移植(HSCT)是唯一治愈手段, 但术后因免疫抑制状态, 极易并发脑炎, 预后较差且危及生命。本文回顾了1例MDS患儿异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后并发HHV-6脑炎的救治过程, 并围绕儿童移植后HHV-6脑炎展开相关综述。研究以关键词检索国内外数据库, 检索时间为2015年2月至2025年2月, 重点聚焦儿童HSCT后HHV-6感染的临床表现、早期诊断要点及抢先治疗对改善疾病结局的重要性, 同时总结儿童HHV-6脑炎的罕见临床特征, 为儿科临床此类疾病诊疗提供参考。本研究通过单病例分析联合文献复习初步提示, 儿童HSCT后HHV-6脑炎多发生于移植后2~4周, 早期识别预警指标、及时启动抢先治疗有助于改善患者预后; 但本研究为单中心回顾性分析, 且存在文献选择偏倚等局限性, 相关结论仍需更大样本量研究进一步验证。

关键词

Myelodysplastic Syndrome, 异基因造血干细胞移植, HHV-6脑炎, 儿童, 造血干细胞移植后并发症

One Case of Clinical Management and Review of Clinical Characteristics of HHV-6 Encephalitis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children

Yuanhu Zhu^{1*}, Yanling Tao^{2#}

¹School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Pediatric Hematology and Oncology, Shandong Women and Children's Hospital, Jinan Shandong

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 朱元虎, 陶艳玲. 儿童异基因造血干细胞移植后 HHV-6 脑炎 1 例救治及临床特征综述[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(4): 138-146. DOI: 10.12677/jcpm.2026.54232

Received: July 6, 2026; accepted: July 29, 2026; published: August 7, 2026

Abstract

Myelodysplastic syndrome (MDS) is extremely rare in children, and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) remains the only curative option. Nevertheless, intensive immunosuppression post-transplant predisposes patients to severe encephalitis, which carries poor prognosis and life-threatening risks. This article describes the clinical management of one pediatric MDS patient complicated with HHV-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), followed by a relevant literature review on post-transplant HHV-6 encephalitis in pediatric recipients. Literature retrieval was performed in domestic and overseas databases using predefined keywords from February 2015 to February 2025. The review mainly focuses on clinical manifestations, key points for early diagnosis of HHV-6 infection after pediatric HSCT, and the prognostic benefits of preemptive therapy; rare clinical features of pediatric HHV-6 encephalitis are also summarized to guide clinical diagnosis and treatment in pediatric practice. Combined with a single case and literature review, this study preliminarily indicates that pediatric HHV-6 encephalitis mostly occurs within 2 to 4 weeks after HSCT. Early diagnosis and preemptive antiviral therapy are critical to optimize prognosis. As a single-center retrospective study, this research has limitations including literature selection bias, and relevant conclusions need to be verified by further studies with larger samples.

Keywords

Myelodysplastic Syndrome, Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Human Herpesvirus 6 Encephalitis, Children, Post-Transplant Complications

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

骨髓增生异常综合征是一种获得性克隆性骨髓干细胞疾病,其特征是无效的血细胞减少、形态发育不良和进展为急性骨髓性白血病的风险,且在儿童时期非常罕见,HSCT是目前唯一的治愈性治疗[1]。HHV-6是一种DNA病毒,被视为疱疹病毒科的成员;HHV-6通常在生命早期获得,可能引起婴儿玫瑰疹和非特异性发热性疾病,这些疾病在两岁之前通常是自限性疾病[2]。HHV-6能够在初次感染后在宿主中建立终生潜伏期,并在免疫抑制的情况下重新激活[3],且异基因造血干细胞移植后重新激活是常见的[4]。对于免疫功能低下的患者,特别是造血干细胞移植受者,HHV-6的重新激活更有可能使之发生脑炎[5]。同时HHV-6脑炎预后较差是HSCT后危及生命的并发症之一[6]。因此尽早诊断并及时开展抗病毒治疗,对防范HHV-6脑炎引发神经系统后遗症和致死风险极为关键。本文回顾了1例MDS儿童HSCT后并发HHV-6脑炎的救治过程,并对儿童移植后的HHV-6脑炎相关文献进行梳理,目的是探讨造血干细胞移植后儿童中HHV-6感染的临床表现、早期诊断及抢先治疗对疾病良好结局的重要性,总结近10年来儿童HHV-6脑炎的罕见表现,以期为临床诊治提供参考。

2. 临床资料

女性患儿,9岁,因“确诊‘骨髓增生异常综合征’39天,拟行造血干细胞移植”于2024年11月

19 日就诊于我院。入院后完善相关检查, 如颅脑 MRI 影像学等均未见异常。其余检查结果未见异常。

在排除移植禁忌证后, 行脐带血造血干细胞移植(HLA 8/10, TNC $3.44 \times 10^7/\text{kg}$, 总 CD34+细胞数 $2.33 \times 10^5/\text{kg}$), 预处理方案氟达拉滨($45 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{d}$, -8 天至-4 天)、地西他滨($20 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{d}$, -8 天至-5 天)、白消安($0.95 \text{ mg}/\text{kg}/\text{次}$ q6h, -7 天至-4 天)、环磷酰胺($50 \text{ mg}/\text{kg}/\text{d}$, -3 天至-2 天)。移植物抗宿主病(GVHD)预防方案为移植-1 天开始予环孢素、+1 天开始予麦考酚钠肠溶片。+1 d 予阿昔洛韦预防病毒感染。+6 d 加用来特莫韦片预防巨细胞病毒感染。+23 d 患儿出现烦躁不安。+24 d 出现发热, 体温 37.9°C , 血压偏高, 夜间躁动不安、难以入眠, 抽搐 1 次, 表现为全身大发作, 持续约 3 分钟, 予水合氯醛灌肠止惊、甘露醇降颅压等对症处理, 急查血生化提示低钠血症(钠 125 mmol/L), 颅脑 MRI 平扫及弥散加权成像、颈椎 MRI 平扫未见异常; 脑脊液常规检查、脑脊液生化分析均正常。考虑患儿目前为造血干细胞移植后+24 d, 出现精神症状, 血压偏高, 脑 MRI 及脑脊液常规生化未见明显异常, 考虑病毒性脑炎可能性大, 结合患儿移植后早期, HHV-6 脑炎不能排除, 立即给予膦甲酸钠抗病毒治疗并继续降颅压, 补液维持内环境稳定等治疗。同时送检脑脊液二代测序(NGS)检查, NGS 回报: 检出人类疱疹病毒 6 型, 序列号 113620, 明确人类疱疹病毒 6 型脑炎诊断。2 天后患儿病情逐渐加重, 出现抽搐、意识模糊、体温反复, 加用更昔洛韦联合抗病毒治疗。患儿病情持续进展, 出现昏迷、抽搐、顽固性低钠血症, 视频脑电图检测提示有弥漫慢波。考虑到膦甲酸钠 + 更昔洛韦疗效不佳, 换用西多福韦(125 mg , 单次静滴, +31 d、+38 d)抗病毒治疗, 继续静脉营养, 丙种球蛋白免疫支持、补液、维持电解质等内环境稳定等治疗, 患儿意识渐恢复。+47 d 后患儿体温正常、未再出现抽搐, 复查脑脊液 HHV-6 拷贝数正常。

GVHD 防治方面: 移植前后采用常规预防方案, +8 d 患儿出现面颊部及双耳散在红色皮疹, 腹泻, 考虑植入前综合征, 加用甲泼尼龙抑制免疫治疗, 形成环孢素 + 麦考酚钠 + 甲泼尼龙联合抗排斥方案。患儿确诊 HHV-6 脑炎后, 停用麦考酚钠以降低免疫抑制风险。+30 d 患儿出现血压增高、突然不明原因的血红蛋白骤降, 警惕 TA-TMA 可能, 遂停用环孢素, 换用磷酸芦可替尼预防 GVHD, +39 d 患儿出现周身皮疹, 腹泻, 排墨绿色稀便 $45 \text{ ml}/\text{kg}$, 明确“急性移植物抗宿主病(皮肤、肠道)”, 予以甲泼尼龙联合巴利昔单抗抗排斥治疗, 过程中患儿皮疹渐加重波及全身, 并出现表皮松解脱落, 出现大片表皮剥脱创面。+45 d 患儿出现肉眼血尿, 考虑出血性膀胱炎。经多学科会诊继续给与抗病毒、抗 GVHD、营养支持、液体疗法、皮肤护理等治疗。+70 d 患儿 GVHD 控制出院。出院后患儿规律门诊复诊, 目前四肢活动正常, 语言沟通理解能力正常, 能进行简单的数学运算。

3. 讨论

以“人类疱疹病毒 6 型脑炎”或“HHV-6 脑炎”为关键词, 检索中国知网、万方医学数据库、维普中文期刊数据库; 以“Human herpes virus 6 associated encephalitis” OR “HHV-6 encephalitis”为关键词, 检索本地 PubMed 数据库和 Web of Science 数据库; 检索 2015 年 2 月至 2025 年 2 月公开发表的中英文文献, 其中中国知网 4 篇, 万方医学数据库 39 篇, 维普中文期刊数据库 54 篇, 本地 PubMed 数据库 62 篇及 Web of Science 数据库 264 篇, 共计 422 篇文献(包含重复文献); 通过阅读摘要及全文, 最终筛选出 21 篇聚焦 HHV-6 脑炎罕见临床特征的案例, 重点分析其中与儿童相关的研究内容。

HHV-6 是 β 疱疹病毒亚科的一种双链 DNA 病毒, 该病毒有两种亚型: HHV-6A、HHV-6B。其中, HHV-6B 在人群中感染普遍, 常见于儿童两岁前引发幼儿急疹等自限性疾病; HHV-6A 则较为罕见, 多在 HHV-6B 已存在的基础上获得性感染, 很少作为原发性感染出现[7]。研究显示, 儿童的初次 HHV-6 感染可能会并发神经系统后遗症[8]。儿童移植受者因免疫系统尚未发育完全, 免疫抑制状态下病毒激活风险更高, 预后更易受治疗时机的影响。近年来研究发现, HHV-6 的重新激活可以罕见地发生在免疫功能正常的个体中, 并造成 HHV-6 脑炎。此类病例中儿童患者虽占比较低, 但症状更易出现严重并发症, 如

爆发性脑肿胀、脑水肿等。

3.1. 本病例治疗方案选择依据及西多福韦应用分析

本例患儿于移植后+24 d 确诊 HHV-6 脑炎, 结合移植后病毒感染相关诊疗指南及既往文献报道, 初始选用膦甲酸钠单药抗病毒, 为 HSCT 后 HHV-6 再激活脑炎的一线经典方案[9]。用药后患儿病情未得到有效控制, 抽搐、意识障碍进行性加重, 遂联合更昔洛韦协同抗病毒, 但两药联用仍无法抑制病毒复制, 病情持续进展。

临床研究证实, 更昔洛韦、膦甲酸钠是临床治疗 HHV-6 感染的常用药物, 但部分重症、耐药性 HHV-6 感染病例对上述两类药物应答不佳[10]。西多福韦作为广谱抗疱疹病毒药物, 对多重耐药疱疹病毒株仍具备较强抑制活性, 多用于一线抗病毒药物治疗失败的重症 HHV-6 感染患者, 也是移植后难治性 HHV-6 脑炎的补救治疗选择[11]。结合患儿持续昏迷、顽固性低钠血症、脑电图提示广泛脑损伤的危重状态, 考虑为难治性 HHV-6 脑炎, 于+31 d、+38 d 分次给予西多福韦补救治疗, 同时联合丙种球蛋白开展免疫支持、纠正电解质紊乱。

本病例应用西多福韦后, 患儿意识逐步恢复, 抽搐发作停止, 体温恢复正常, 后期脑脊液 HHV-6 拷贝数转阴, 证实对于膦甲酸钠联合更昔洛韦治疗无效的儿童 HSCT 后重症 HHV-6 脑炎, 西多福韦作为补救方案可取得较好临床疗效。临床应用中需严格控制用药剂量与给药频次, 同时监测肾功能等不良反应, 这也与现有文献中西多福韦的用药安全原则相一致。

3.2. 本病例 GVHD 与 HHV-6 脑炎的相互影响及免疫状态分析

异基因造血干细胞移植后, GVHD 与病毒再激活存在密切且复杂的相互作用, 本例患儿病程充分体现了二者的关联。患儿移植后早期即出现植入前综合征, 后续进展为皮肤、肠道急性 GVHD, 全程需多重免疫抑制剂联合干预, 深度免疫抑制是诱发 HHV-6 潜伏病毒大量再激活、进展为重症脑炎的重要危险因素。GVHD 发生后强化免疫抑制治疗, 会进一步破坏机体抗病毒免疫屏障, 显著升高 HHV-6 激活及脑炎发病风险, 与本病例发病规律相符。

反之, HHV-6 脑炎造成中枢神经系统损伤的同时, 病毒全身复制可进一步扰乱机体免疫稳态, 加重免疫功能紊乱, 提升 GVHD 加重、迁延不愈的风险。本病例确诊 HHV-6 脑炎后, 为平衡抗病毒与抗排斥需求, 临床及时停用麦考酚钠以减轻免疫抑制强度; 后续环孢素更换为芦可替尼, 也是基于“降低过度免疫抑制、保留部分抗病毒免疫力”的治疗思路。

从免疫重建角度分析, 儿童造血干细胞移植后免疫重建速度慢于成人, 在免疫细胞功能未完全恢复阶段, 病毒感染与 GVHD 可形成恶性循环: 免疫抑制 → 病毒激活 → 免疫紊乱 → GVHD 加重。本病例同时合并重症 HHV-6 脑炎与广泛型急性 GVHD, 救治难度显著提升, 也提示对于移植后合并 GVHD 的患儿, 需加密 HHV-6 病毒载量及神经系统症状监测, 做到早发现、早干预, 阻断病毒感染与 GVHD 的相互加重效应。

3.3. 免疫正常人群中 HHV-6 脑炎的罕见病例与合并症特征

免疫功能正常的个体患 HHV-6 脑炎的病例虽罕见, 但不容忽视, 其中儿童病例虽少, 却易出现严重结局。有研究[5]表明, HHV-6 在免疫功能正常的儿童中可能并非完全无害, 它可能与脑炎和不良预后有关。如文献[12]报道 9 个月的健康女童因 HHV-6 脑炎伴爆发性脑肿胀, 最终死亡的病例, 在此之前仅有 1 例 1 岁 3 个月的健康女童因 HHV-6 脑炎至脑水肿死亡的病例[13]; 我国报告 1 例既往体健的 1 岁患儿, 以发热、抽搐、部分性癫痫持续状态起病, 经脑脊液病原二代测序确诊 HHV-6 重症脑炎, 治疗后病情反

复,进一步检查确诊继发抗 NMDAR (N-甲基-D-天冬氨酸受体)脑炎,经治疗病情稳定,但遗留脑软化灶、发育落后及难治性癫痫[14]。此类儿童病例提示,即使儿童免疫功能正常,儿童感染 HHV-6 引发脑炎时,也需警惕严重脑部并发症,早期干预至关重要。许多病例报告均报道过免疫功能正常的患者,因 HHV-6 感染而确诊 HHV-6 脑炎的案例,如一名 26 岁免疫功能正常男性,因神志不清就医,脑脊液中检测到 HHV-6 病毒 DNA,确诊为 HHV-6 脑炎的病例[15]。HHV-6 脑炎多见于造血干细胞移植、实体器官移植等免疫低下人群[16][17],由初次感染或病毒再激活引发。然而,上述患者免疫正常且无移植史,属于罕见的免疫功能正常宿主感染病例,打破了“仅免疫功能低下者患病”的固有认知,此类成人病例可作为对照,凸显儿童免疫正常人群 HHV-6 脑炎以严重并发症为主要特征的差异。另一篇文献[18]报道一名 63 岁免疫正常女性,有两次 HHV-6 脑炎病史,每次发作前均服用过阿莫西林,患者头痛、精神状态改变,脑脊液 PCR 检测确诊 HHV-6 脑炎。目前虽有研究推测阿莫西林、丙戊酸钠等特定药物的使用与 HHV-6 重新激活可能存在相关性,但还没有研究能够明确证实它们之间存在直接的因果关系[19]。该成人病例呈现出免疫正常患者复发性 HHV-6 脑炎的罕见特征,提示特定药物使用可能是潜在诱因,儿童临床用药中虽此类药物使用场景不同,但仍需关注药物与病毒激活的潜在关系。

此外,部分病例呈现出合并其他疾病的复杂表现,儿童病例合并症更易累及神经系统。一名健康且免疫功能正常的 HHV-6 脑炎患儿,其临床和放射学特征兼具 HHV-6 脑炎、儿童急性坏死性脑病(ANEC)及急性播散性脑脊髓炎(ADEM)样图像特征[2],此类儿童病例合并多种脑部疾病特征,增加诊断难度,需结合多学科检查综合判断;相反,一名 58 岁免疫功能正常男性,因 HHV-6 重新激活出现颞叶癫痫(TLE)和癫痫发作后精神病(PIP) [20];有研究表明,人类疱疹病毒 6 型脑炎成人患者,虽进行了长时间的抗病毒治疗,但持续性神经功能缺损是长期的典型表现[21];一项回顾性研究[22]同样表明,许多 HHV-6 脑炎患者遗留有神经系统后遗症。成人病例的神经系统合并症表现与儿童病例存在差异,儿童更易出现脑部结构损伤相关并发症,而成人更易出现功能性神经症状。这些病例均表明,HHV-6 脑炎可发生在免疫功能正常的人群中,且儿童与成人临床症状存在差异,未来,随着更多儿童病例的积累与深入研究,有望进一步明晰儿童 HHV-6 脑炎的发病机制、高危因素及罕见表现,为优化儿科临床诊疗策略、改善患儿预后筑牢坚实基础。

3.4. HHV-6 脑炎的特异性罕见症状

3.4.1. 视力损害

HHV-6 脑炎可引发视力障碍,儿童患者视力损害多与视神经受累相关,且部分病例会遗留长期视力问题。如一名接受造血干细胞移植的 13 岁白血病患儿,移植后并发 HHV-6 脑炎,并出现视力障碍,夜间看不到人、物体、光线等,经综合治疗后视力恢复[23],此儿童病例提示,儿童 HSCT 后 HHV-6 脑炎可引发视力问题,早期干预可改善预后。先前 11 个月大且免疫功能正常的男婴患 HHV-6 脑炎后仍遗留视力障碍[24],该病例则表明免疫正常儿童感染 HHV-6 引发脑炎,可能出现永久性视力后遗症,需长期随访视力情况;多项报告显示,HHV-6 相关视力障碍与脑炎存在关联,如 4 岁女童因轻度脑炎、脑病伴可逆性脾损伤出现短暂视力丧失[25];既往 63 岁男性因眼阵挛-肌阵挛综合征合并 HHV-6 脑炎而出现视力障碍[26]。此外,多项研究[27]-[29]也证实,HHV-6 可直接侵袭眼部,引发葡萄膜炎和视神经炎,最终导致视力障碍,同时在房水、血液和脑脊液中均可检出 HHV-6 DNA。此类机制研究对儿童病例诊疗具有指导意义,部分儿童眼部结构尚未发育成熟,更易受病毒侵袭,需加强眼部症状监测。本例患儿未出现视力损害,推测与早期使用膦甲酸钠抗病毒、未累及视神经相关,也可能与儿童个体免疫反应差异有关。

3.4.2. 运动障碍

运动障碍也是 HHV-6 脑炎的罕见后遗症, 儿童患者多在原发性感染后出现, 而成人则多见于移植后感染。文献[30]报道一名 72 岁乳腺癌缓解期女性, 接受异基因造血干细胞移植后确诊 HHV-6 脑炎, 治疗期间患者出现“发抖”, 随后不自主运动加重, 神经系统检查显示运动不持续、不规则的非刻板扭动, 被诊断为继发于 HHV-6 感染的舞蹈性徐动运动障碍。此前仅有两例儿童原发性 HHV-6 感染出现舞蹈症[31]、基底节病变[32], 及一例成人 HHV-6 重新激活相关的帕金森症[33]。儿童原发性 HHV-6 感染引发的运动障碍, 可能与基底节损伤相关, 而成人移植后感染引发的运动障碍, 更易表现为舞蹈性徐动症, 本例患儿未出现运动障碍, 可能与感染类型(移植后激活而非原发性感染)及早期治疗控制病毒复制有关。

3.4.3. 自主神经功能障碍

自主神经功能障碍作为 HHV-6 脑炎的初试症状极为罕见, 目前儿童相关病例报道较少, 成人病例可为儿童诊疗提供参考。文献[10]报道一名 61 岁男性患者, 接受骨髓造血干细胞移植后出现亚急性嗜睡、意识模糊、多汗等症状, 由于过度换气不足, 动脉血二氧化碳分压高达 96 毫米汞柱, 体温低至 32℃; 经检查, 脑脊液聚合酶链式反应(PCR)检测显示 HHV-6 阳性, 确诊为 HHV-6 重新激活引发的移植后急性边缘脑炎。该患者出现(亚)急性自主神经功能失调, 表现为出汗、体温变化和低通气量, 提示下丘脑可能受累。此前尚无其他病例报告将自主神经功能障碍描述为 HHV-6 脑炎初始症状。儿童下丘脑-垂体轴功能尚未成熟, 若出现自主神经功能障碍, 可能引发更严重的内环境紊乱, 临床需警惕此类罕见初始症状, 避免漏诊。

3.5. HHV-6 脑炎的早期预警与迟发病例探讨

低钠血症与 HHV-6 脑炎存在关联, 可作为儿童 HSCT 后 HHV-6 脑炎早期诊断的重要线索。一项回顾性研究[6]探讨了低钠血症是否是诊断造血干细胞移植后 HHV-6 脑炎的有用标志, 该研究发现在造血干细胞移植后, 部分患者会出现低钠血症, 且低钠血症可能先于 HHV-6 脑炎发病, 尤其在发病一周内, 这与既往研究结论[34]相一致, 其中儿童患者低钠血症出现时间更接近脑炎症状发作, 且程度更重, 本例患儿确诊 HHV-6 脑炎之前, 血生化提示低钠血症, 2 天后病情加重。此前一项综述[35]也表明 HHV-6 脑炎与钠失衡存在关联, 该综述汇总了 34 例有关 HHV-6 脑炎合并钠失衡的报告, 发现高达 94% 的钠失衡发生在 HHV-6 脑炎发病前或同时期。值得注意的是, 虽然既往报告很少记载患者同时出现高钠血症和低钠血症, 以前有研究[36]观察到两种钠失调并存的现象, 并指出多数情况下高钠血症先于低钠血症出现, 儿童患者中尚未见此类报道, 可能与儿童体液调节能力较弱, 更易出现单一低钠血症有关。此外, 抗利尿激素分泌不当综合征(SIADH)被视为 HHV-6 脑炎的症状之一[9], 且研究[37]证实造血干细胞移植受者中 HHV-6 再激活与 SIADH 显著相关。不过, SIADH 能否作为 HHV-6 脑炎的早期指标, 尚未得到确切定论。总体而言, 钠失衡可以被认为是儿童高危患者人群中潜在的 HHV-6 脑炎发展或存在的早期指标, 对儿科临床早期识别具有关键提示作用。

在发病时间上, HHV-6 脑炎通常在造血干细胞移植后 30 天内发生, 但也存在迟发病例, 儿童迟发病例多与强化免疫抑制治疗相关。如一名合并 X 连锁细胞凋亡抑制因子(XIAP)缺乏症及难治性炎症性肠病的小儿 HSCT 受者, 在移植后第 81 天才确诊 HHV-6 脑炎(注意发病前多次复查 HHV-6 均呈阴性)[38], 分析其晚发型的可能原因包括: 1) 患儿因急性移植物抗宿主病(GVHD)和噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(HLH)接受了强化免疫抑制治疗, 已知既往 GVHD 是 HHV-6 脑炎的危险因素之一[39]; 2) 磷嘉净治疗巨细胞病毒(CMV)抗原血症期间, 一定面临机会性病毒感染的风险, 且 CMV 重新激活进一步反应免疫缺陷, 同时磷嘉净抗病毒治疗可能掩盖和延迟 HHV-6 的再激活。儿童迟发型病例因免疫抑制程度更深、抗病毒药物干扰更明显, 使得疾病进程更为隐匿, 症状和检测结果更具迷惑性, 极大地增加了早期诊断

的难度, 儿科临床诊疗中必须重视这些因素并探索应对策略以改善早期诊断现状。

3.6. 研究局限性与未来展望

本研究为单中心回顾性病例分析结合叙述性文献综述, 存在明显局限性: 第一, 仅纳入 1 例临床病例, 样本量有限, 相关临床表现、治疗经验不具备广泛外推价值; 第二, 文献检索存在一定选择偏倚, 仅纳入近 10 年公开报道的中英文文献; 第三, 未开展对照分析与统计学验证, 各类临床特征、预警指标的有效性仍有待考证。

综上所述, 儿童 HHV-6 脑炎以复杂多样的临床表现显著增加诊断难度, 不仅体现在免疫正常群中的罕见感染、合并复杂病症, 还涵盖视力损害、运动障碍等特异性症状, 且与成人病例存在明显差异。因此, 临床医生面对脑炎患者尤其免疫正常个体时, 需强化鉴别诊断意识, 密切关注低钠血症等早期预警指标, 警惕免疫抑制与药物干扰引发的迟发型病例; 同时, 鉴于特定药物与病毒激活的潜在关联, 临床用药监测不可或缺。异基因造血干细胞移植后的儿童因免疫状态特殊, 面临更高的 HHV-6 感染风险, 早期诊断和抢先治疗对于改善疾病结局至关重要。

结合本病例及文献复习初步提示, 低钠血症可作为儿童 HSCT 后 HHV-6 脑炎的早期识别线索。后续需开展多中心、大样本前瞻性研究, 进一步验证低钠血症作为 HHV-6 脑炎早期生物标志物的临床价值; 同时围绕儿童移植后免疫重建、病毒与 GVHD 交互机制开展深入探索, 不断优化此类重症并发症的诊疗方案。本文简述 MDS 患儿移植后并发 HHV-6 脑炎的诊治过程, 并简要综述了儿童 HHV-6 脑炎的罕见临床特征, 可为儿科临床医生诊疗同类疾病提供参考。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

基金项目

山东省自然科学基金(类型) ZR2023MH208 (编号) NAT10 依赖 ac4C 介导 KLF13/Maf 协调转录激活 CD27-AS1 促进急性髓系白血病的发生发展(名称)。

参考文献

- [1] Chisholm, K.M. and Bohling, S.D. (2023) Childhood Myelodysplastic Syndrome. *Clinics in Laboratory Medicine*, **43**, 639-655. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2023.06.005>
- [2] AlQasim, E., Alawfi, A., Hamad, A., Alghamdi, F. and Albaradi, B.A. (2023) Human Herpesvirus-6 Encephalitis Associated with Acute Necrotizing Encephalopathy in an Immunocompetent Child: A Case Report and Literature Review. *Cureus*, **15**, e39897. <https://doi.org/10.7759/cureus.39897>
- [3] Agut, H., Bonnafous, P. and Gautheret-Dejean, A. (2017) Update on Infections with Human Herpesviruses 6A, 6B, and 7. *Médecine et Maladies Infectieuses*, **47**, 83-91. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2016.09.004>
- [4] Vittayawacharin, P., E'Leimat, G., Lee, B.J., Griffin, S., Doh, J., Nam, H., *et al.* (2023) Once-Daily Foscarnet Is Effective for Human Herpesvirus 6 Reactivation after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplantation and Cellular Therapy*, **29**, 397.e1-397.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2023.02.022>
- [5] You, S.J. (2020) Human Herpesvirus-6 May Be Neurologically Injurious in Some Immunocompetent Children. *Journal of Child Neurology*, **35**, 132-136. <https://doi.org/10.1177/0883073819879284>
- [6] Yoshida, S., Ara, T., Okada, K., Mori, Y., Tsukamoto, S., Miyashita, N., *et al.* (2023) The Preceding Hyponatremia Is a Useful Hallmark for the Diagnosis of HHV-6 Encephalitis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **58**, 97-99. <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01843-y>
- [7] Bates, M., Monze, M., Bima, H., Kapambwe, M., Clark, D., Kasolo, F.C., *et al.* (2009) Predominant Human Herpesvirus 6 Variant A Infant Infections in an HIV-1 Endemic Region of Sub-Saharan Africa. *Journal of Medical Virology*, **81**, 779-789. <https://doi.org/10.1002/jmv.21455>

- [8] Kawamura, Y., Yamazaki, Y., Ohashi, M., Ihira, M. and Yoshikawa, T. (2014) Cytokine and Chemokine Responses in the Blood and Cerebrospinal Fluid of Patients with Human Herpesvirus 6B-Associated Acute Encephalopathy with Biphasic Seizures and Late Reduced Diffusion. *Journal of Medical Virology*, **86**, 512-518. <https://doi.org/10.1002/jmv.23788>
- [9] Ward, K.N., Hill, J.A., Hubacek, P., de la Camara, R., Crocchiolo, R., Einsele, H., *et al.* (2019) Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for Management of HHV-6 Infection in Patients with Hematologic Malignancies and after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Haematologica*, **104**, 2155-2163. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.223073>
- [10] Maes, L., Theunissen, K., Schepers, S., Indesteege, I. and Delmotte, K. (2022) Acute Autonomic Dysregulation Due to HHV-6 Encephalitis in an Immunocompromised Patient: A Case Report and Literature Review. *Acta Neurologica Belgica*, **122**, 583-585. <https://doi.org/10.1007/s13760-021-01828-6>
- [11] Kampouri, E., Handley, G. and Hill, J.A. (2024) Human Herpes Virus-6 (HHV-6) Reactivation after Hematopoietic Cell Transplant and Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cell Therapy: A Shifting Landscape. *Viruses*, **16**, Article No. 498. <https://doi.org/10.3390/v16040498>
- [12] Sevilla-Acosta, F., Araya-Amador, J. and Ulate-Campos, A. (2020) Human Herpesvirus 6 Associated Encephalitis with Fulminant Brain Edema in a Previously Healthy Child. *Cureus*, **12**, e8018. <https://doi.org/10.7759/cureus.8018>
- [13] Miyahara, H., Miyakawa, K., Nishida, H., *et al.* (2018) Unique Cell Tropism of HHV-6B in an Infantile Autopsy Case of Primary HHV-6B Encephalitis. *Neuropathology*, **38**, 292-299.
- [14] 张田田, 张礼萍, 王诗雨, 等. 婴幼儿人类疱疹病毒 6 型重症脑炎继发抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎 1 例[J]. 中华神经科杂志, 2023, 56(10): 1179-1183.
- [15] Mekheal, E., Tagliaferri, A.R., Vasquez, K.S., Pjetergjoka, R., Lobue, G., Townsend, D., *et al.* (2022) A Rare Case of HHV-6 Encephalitis in an Immunocompetent Host: Case Report and Literature Review. *Cureus*, **14**, e23007. <https://doi.org/10.7759/cureus.23007>
- [16] Berzero, G., Campanini, G., Vegezzi, E., Paoletti, M., Pichiechio, A., Simoncelli, A.M., *et al.* (2021) Human Herpesvirus 6 Encephalitis in Immunocompetent and Immunocompromised Hosts. *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*, **8**, e942. <https://doi.org/10.1212/nxi.0000000000000942>
- [17] Green, D.A., Pereira, M., Miko, B., Radmard, S., Whittier, S. and Thakur, K. (2018) Clinical Significance of Human Herpesvirus 6 Positivity on the Filmarray Meningitis/encephalitis Panel. *Clinical Infectious Diseases*, **67**, 1125-1128. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy288>
- [18] Al-Asmar, R., Carroll, R., Ranavaya, J., Mozahem, N., Thiesfeldt, S. and Willenburg, K. (2021) A Rare Case of Recurrent HHV6 Encephalitis in an Immunocompetent Adult. *IDCases*, **25**, e01195. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2021.e01195>
- [19] Agut, H., Bonnafeux, P. and Gautheret-Dejean, A. (2015) Laboratory and Clinical Aspects of Human Herpesvirus 6 Infections. *Clinical Microbiology Reviews*, **28**, 313-335. <https://doi.org/10.1128/cmr.00122-14>
- [20] Stover, J., Patel, M., Carter, K. and Patel, K. (2021) Suspected Post-Ictal Psychosis in Temporal Lobe Epilepsy Secondary to Human Herpesvirus 6 Encephalitis. *Cureus*, **13**, e18535. <https://doi.org/10.7759/cureus.18535>
- [21] Fida, M., Hamdi, A.M., Bryson, A., Razonable, R.R. and Abu Saleh, O. (2019) Long-Term Outcomes of Patients with Human Herpesvirus 6 Encephalitis. *Open Forum Infectious Diseases*, **6**, ofz269. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz269>
- [22] Ogata, M., Oshima, K., Ikebe, T., Takano, K., Kanamori, H., Kondo, T., *et al.* (2017) Clinical Characteristics and Outcome of Human Herpesvirus-6 Encephalitis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **52**, 1563-1570. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.175>
- [23] Pan, Y., Li, H., Yang, M., Zhang, C., Xiao, L., Liu, C., *et al.* (2024) A Case of Visual Impairment Due to HHV-6 Encephalitis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Childhood Acute Myeloid Leukemia-M2 Subtype. *Annals of Hematology*, **103**, 5973-5979. <https://doi.org/10.1007/s00277-024-06030-1>
- [24] Bozzola, E., Krzysztofiak, A., Bozzola, M., Calcaterra, V., Quondamcarlo, A., Lancellata, L., *et al.* (2012) HHV6 Meningoencephalitis Sequelae in Previously Healthy Children. *Infection*, **40**, 563-566. <https://doi.org/10.1007/s15010-012-0295-9>
- [25] Tusciano, A., Zoppo, M., Canavese, C., Cogoni, M. and Scolfaro, C. (2020) Transient Blindness Associated with Mild Encephalitis/Encephalopathy with a Reversible Splenial Lesion (MERS): A Case Report and Review of Literature. *Italian Journal of Pediatrics*, **46**, Article No. 152. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-00918-0>
- [26] Belcastro, V., Piola, M., Binda, S., Santoro, D., Rezzonico, M. and Arnaboldi, M. (2014) Opsoclonus-Myoclonus Syndrome Associated with Human Herpes Virus-6 Rhombencephalitis. *Journal of the Neurological Sciences*, **341**, 165-166. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.04.013>
- [27] Bajric, J. and Smith, W.M. (2014) A Case of Bilateral Human Herpes Virus 6 Panuveitis with Genomic Viral DNA

- Integration. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection*, **4**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1186/s12348-014-0016-x>
- [28] Méchaï, F., Boutolleau, D., Manceron, V., Gasnault, J., Quertainmont, Y., Brosseau, J., *et al.* (2007) Human Herpesvirus 6-Associated Retrobulbar Optic Neuritis in an HIV-Infected Patient: Response to Anti-Herpesvirus Therapy and Long-Term Outcome. *Journal of Medical Virology*, **79**, 931-934. <https://doi.org/10.1002/jmv.20833>
- [29] Moschetti, D., Franceschini, R., Vaccaro, N.M., Cermelli, C., Pezzini, F., Balestrieri, M., *et al.* (2006) Human Herpesvirus-6B Active Infection Associated with Relapsing Bilateral Anterior Optic Neuritis. *Journal of Clinical Virology*, **37**, 244-247. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2006.08.018>
- [30] Mancone, S., Selvadurai, C., Baehring, J. and Patel, A. (2021) Choreoathetosis in the Setting of Human Herpesvirus-6 Infection in a Transplant Recipient. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, **11**, Article No. 40. <https://doi.org/10.5334/tohm.657>
- [31] Pulickal, A.S., Ramachandran, S., Rizek, P., Narula, P. and Schubert, R. (2013) Chorea and Developmental Regression Associated with Human Herpes Virus-6 Encephalitis. *Pediatric Neurology*, **48**, 249-251. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.11.010>
- [32] Murakami, A., Morimoto, M., Adachi, S., Ishimaru, Y. and Sugimoto, T. (2005) Infantile Bilateral Striatal Necrosis Associated with Human Herpes Virus-6 (HHV-6) Infection. *Brain and Development*, **27**, 527-530. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2004.12.004>
- [33] Cury, R.G. and Lopez, W.O.C. (2015) Bilateral Striatal Lesion Due to Herpesvirus-6 Infection. *Journal of the Neurological Sciences*, **358**, 538-539. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.10.015>
- [34] Murakami, K., Kohashi, S., Sakurai, M., Kato, J., Toyama, T., Koda, Y., *et al.* (2017) Hyponatremia Associated with Human Herpesvirus-6 (HHV-6) Encephalitis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Presentation Different from HHV-6 Myelitis. *International Journal of Hematology*, **106**, 436-440. <https://doi.org/10.1007/s12185-017-2254-9>
- [35] Victoria, N.C., Phan, T.L. and Agarwal, K.A. (2020) A Systematic Review of Sodium Disorders in HHV-6 Encephalitis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **26**, 1034-1039. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.01.023>
- [36] Shimazu, Y., Kondo, T., Ishikawa, T., Yamashita, K. and Takaori-Kondo, A. (2013) Human Herpesvirus-6 Encephalitis during Hematopoietic Stem Cell Transplantation Leads to Poor Prognosis. *Transplant Infectious Disease*, **15**, 195-201. <https://doi.org/10.1111/tid.12049>
- [37] Toriumi, N., Kobayashi, R., Yoshida, M., Iguchi, A., Sarashina, T., Okubo, H., *et al.* (2014) Risk Factors for Human Herpesvirus 6 Reactivation and Its Relationship with Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion after Stem Cell Transplantation in Pediatric Patients. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, **36**, 379-383. <https://doi.org/10.1097/mpb.0b013e3182a11676>
- [38] Sakamoto, A., Yamada, M., Tsujimoto, S., Osumi, T., Arai, K., Tomizawa, D., *et al.* (2020) A Case of Human Herpesvirus 6 Encephalitis Following Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Early Diagnosis and Treatment Matters. *International Journal of Hematology*, **112**, 751-754. <https://doi.org/10.1007/s12185-020-02905-x>
- [39] Ogata, M., Satou, T., Kawano, R., Takakura, S., Goto, K., Ikewaki, J., *et al.* (2010) Correlations of HHV-6 Viral Load and Plasma IL-6 Concentration with HHV-6 Encephalitis in Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients. *Bone Marrow Transplantation*, **45**, 129-136. <https://doi.org/10.1038/bmt.2009.116>