

不同病因伴发严重噬血细胞综合征 9 例诊疗体会

徐州医科大学附属医院 闫冬梅 桑威* 宋旭光 孙财 杨晶晶 周航 徐开林, 徐州 221000

摘要 目的:探讨噬血细胞综合征(HPS)的临床表现、实验室特点、治疗及预后。方法:回顾性分析 9 例 HPS 患者的临床资料。结果:9 例 HPS 患者中有 1 例为原发 HPS,1 例感染相关 HPS,4 例恶性淋巴瘤相关 HPS,1 例 EB 病毒 HPS,2 例病因不明。临床上均有不同程度发热,血细胞不同程度下降,凝血功能异常及铁蛋白升高,其中淋巴结肿大 5 例,脾大 5 例。8 例治疗患者初期评估有效,目前 3 例已死亡。结论:HPS 临床表现多样,疾病快速进展,须提高对该疾病认识,尽早启动治疗方案,改善预后。

关键词 噬血细胞综合征; 诊断; 临床治疗; 预后

中图分类号 R551 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20190204

Diagnosis and treatment experience of 9 cases of severe hemophagocytic syndrome accompanied by different etiology
YAN Dong-mei, SANG Wei*, SONG Xu-guang, SUN Cai, YANG Jing-jing, ZHOU Hang, XU Kai-lin. Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China

Abstract Objective: To investigate the clinical and laboratory features, treatment and prognosis of patients with B cell lymphoma associated hemophagocytic syndrome (HPS). Methods: The clinical data of 9 HPS patients were analyzed retrospectively. Results: Among the 9 patients with HPS, there was one case of primary HLH, one case of infection-related HPS, 4 cases of malignant lymphoma-related HPS, 1 case of EB virus infection-related HPS, and 2 cases of unknown etiology. Clinically, there was fever of different degrees, decreased blood cells to varying degrees, coagulation dysfunction and increased ferritin, including 5 cases of lymphadenopathy and 5 cases of splenomegaly. The treatment was initially effective in 8 cases, and there were 3 deaths at present. Conclusion: The clinical manifestations of HPS are various and the disease progresses rapidly. Enhancing the understanding of the disease and initiating the treatment scheme as soon as possible can improve the prognosis of HPS.

Key words Hemophagocytic syndrome; Diagnosis; Treatment; Prognosis

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)又称噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH),是由多种致病因素导致淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞系统异常激活、增殖,分泌大量炎症因子所引起致命性的炎症状态。分为原发性(家族性)和获得性 HPS 两种。原发性 HPS 主要与遗传性基因突变相关,新生儿、儿童多发,预后不良。继发性 HPS 多发生于成年人,因感染、肿瘤、自身免疫性疾病等所诱发,临床症状、诊断、治疗及预后均与原发病密切相关。HPS 起病急,病情凶险,临床上应予重视。本文分析 9 例不同病因的 HPS 患者临床资料,以提高对该病的认识。

资料与方法

一般资料 2012 年 1 月~2018 年 12 月在徐州医科大学附属医院住院的发热患者 9 例,其中原发 HLH 1 例,淋巴瘤相关 HLH 4 例,其中鼻 NK/T 细

胞淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤(ALK 阳性)、皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤各 1 例,肺部感染相关 1 例,EB 病毒相关 HLH 1 例,(其他 4 例 EBV 阳性,但不考虑为 EBV 驱动的 HLH),病因不明 2 例。

方法 收集患者的发病年龄、性别、临床表现、实验室检查、治疗方案及其疗效、治疗转归等资料,并进行分析。

诊断标准 根据国际组织细胞协会的 HLH 诊断标准^[1],满足以下两条中的任一条可诊断为 HLH。(1)发现 HLH 相关的分子遗传学异常者,结合临床可诊断为家族性噬血细胞综合征(familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, FHL)。(2)满足下列标准中 5 条者可以诊断:①发热, $T \geq 38.5^{\circ}\text{C}$ 且持续 7 d 以上。②脾大,左肋下 $> 3\text{ cm}$ 。③血细胞减少(两系或三系),中性粒细胞(N) $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$,血红蛋白 $< 90\text{ g/L}$,血小板 $< 100 \times 10^9/\text{L}$ 。④高脂血症(禁食后甘油三酯 $\geq 3.0\text{ mmol/L}$)和/或低纤维蛋白原血症($\leq 1.5\text{ g/L}$)。⑤骨髓、脾脏或淋巴结中可

* 通信作者:桑威, E-mail: sw1981726@126.com

找到噬血细胞。⑥NK 细胞活性降低或完全缺失。⑦血清铁蛋白 $\geq 500 \mu\text{g/L}$ 。⑧ sCD25 (可溶性白细胞介素-受体) $\geq 2400 \text{ U/mL}$ 。

疗效评价^[2] HLH 诱导治疗期间,建议每 2 周评估一次疗效。疗效评价的主要指标包括 sCD25、血清铁蛋白、血细胞计数、甘油三酯、噬血现象、意识水平(有中枢神经症状的 HLH 者)。完全应答(complete response, CR):上述所有指标均恢复正常范围。部分应答(partial response, PR): ≥ 2 项症状/实验室指标改善 $> 25\%$,个别指标需达到以下标准:①sCD25 水平下降 $> 1/3$;②铁蛋白和甘油三酯下降 $> 25\%$;③不输血情况下: $N < 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 者需上升 100%并 $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$, $N(0.5 \sim 2.0) \times 10^9/\text{L}$ 者需增加 100%并恢复正常;④丙氨酸转氨酶 $> 400 \text{ U/L}$ 者,需下降 $> 50\%$ 。

结果

一般资料 9 例患者中,男 4 例,女 5 例,年龄 20 ~ 71 岁,平均年龄 40.6 岁。见表 1。

临床表现 所有患者均有发热, $T > 39^\circ\text{C}$, 其中 3 例 $T > 40^\circ\text{C}$ 且伴有畏寒、寒战,黄疸 3 例,淋巴结肿大 4 例,皮疹 1 例,脾脏肿大 5 例,出血 2 例。

实验室检查 血常规:3 例患者白细胞大于正常值高界,2 例正常,4 例不同程度减少,血小板均有不同程度减少,所有患者在病情进展过程中均出现血细胞进行性下降趋势。凝血功能:9 例患者纤维蛋白原均降低,其中 5 例患者纤维蛋白原 $< 1 \text{ g/L}$, 2 例凝血酶原时间(PT)延长 $> 3 \text{ s}$, 3 例活化部分凝血活酶时间(APTT) $> 10 \text{ s}$ 。7 例患者均有不同程度转氨酶升高,其中丙氨酸转氨酶(ALT) $> 120 \text{ IU/L}$ 者 6 例。7 例患者铁蛋白 $> 2000 \text{ ng/mL}$, 5 例患者甘油三酯 $> 3 \text{ mmol/L}$ 。所有患者均进行骨髓穿刺检查,骨髓增生活跃。其中 3 例患者骨髓可见噬血现象,1 例患者(原发性 HLH)脾切除病理见噬血现象。3 例患者进行 NK 细胞活性和可溶性 CD25 受体的检测。1 例患者考虑 FHL2 型,伴有 PRF1 基因突变。

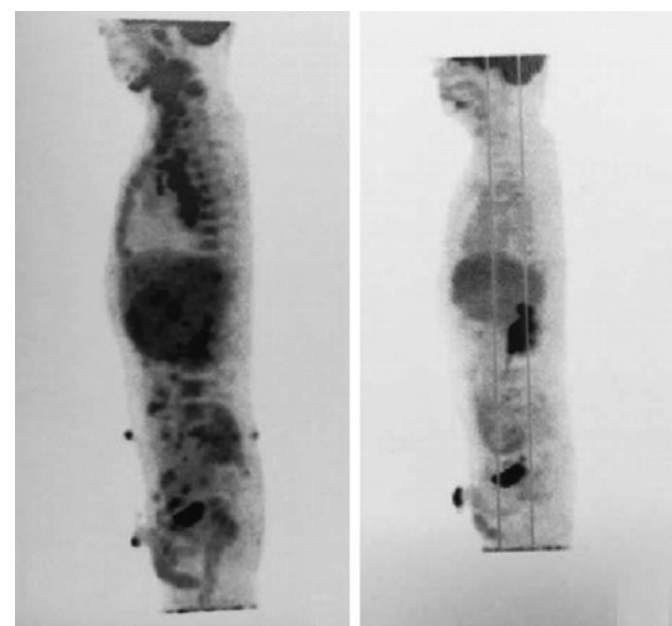
治疗方法、疗效与转归 8 例患者进行治疗,1 例鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤相关 HLH 患者放弃治疗两周后死亡。8 例治疗患者中 HLH-94 方案(地塞米松 + 依托泊苷)4 例,其中 3 例评估疗效达 CR,见图 1,2。其中 1 例 3 个月后因淋巴瘤中枢神经系统浸润死亡,1 例部分应答 PR,达 PR 的患者后因肺部感染死亡。予 HLH-04 方案(地塞米松 + 依托泊苷 + 环孢素)治疗患者 3 例,2 例评估疗效达 CR,1 例

表 1 9 例 HLH 患者主要临床资料汇总

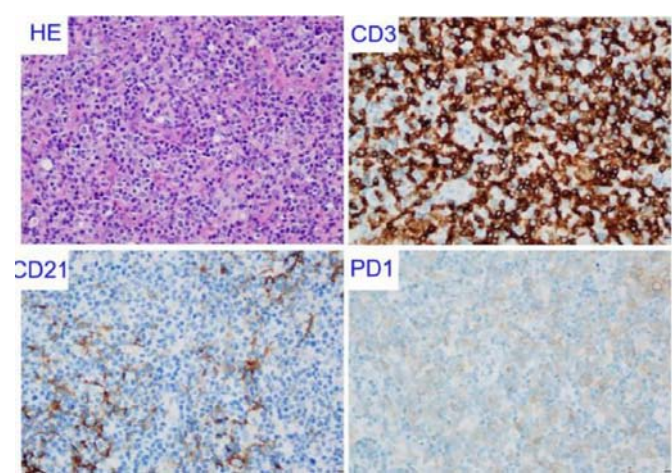
病例	病因	年龄 (岁)	性别	脾肿大	白细胞 ($\times 10^9/\text{L}$)	血小板 ($\times 10^9/\text{L}$)	丙氨酸转氨酶 (U/L)	铁蛋白 (ng/mL)
1	原发性 HLH	20	女	有	0.9	26	353	343.8
2	血管免疫母 T 细胞淋巴瘤	46	男	无	2.1	56	75	1256
3	皮下脂膜炎 T 细胞淋巴瘤	29	男	有	30	26	143	2469
4	间变大细胞淋巴瘤	36	女	有	6	34	220	3361
5	NK/T 细胞淋巴瘤	54	男	有	0.4	5	162	41646
6	不明	26	女	有	12.6	80	207	12672
7	不明	29	男	无	4.8	15	305	118820
8	EBV 感染相关 HLH	55	女	无	2.4	50	21	7614
9	感染相关 HLH	71	女	无	13.7	34	51	3000

病例	病因	EBV-DNA (IU/mL 血浆)	甘油三酯 (mmol/L)	纤维蛋白原 (g/L)	颗粒酶 (%)	穿孔素 (%)	噬血 基因	噬血 现象	CD25 (pg/mL)
1	原发性 HLH	1.95×10^4	4.06	0.99	85.61	74	PRF1	有	未做
2	血管免疫母 T 细胞淋巴瘤	6.10×10^4	2.30	1.20	未做	未做	阴性	无	未做
3	皮下脂膜炎 T 细胞淋巴瘤	阴性	4.82	1.01	78.38	98.46	阴性	无	> 50000
4	间变大细胞淋巴瘤	阴性	2.16	0.63	未做	未做	阴性	无	未做
5	NK/T 细胞淋巴瘤	4.3×10^4	4.56	1.26	未做	未做	阴性	无	未做
6	不明	阴性	3.51	1.05	80	93.33	阴性	无	8168.72
7	不明	阴性	2.54	0.74	98.97	100	阴性	有	未做
8	EBV 感染相关 HLH	6.23×10^7	4.04	0.78	未做	未做	阴性	有	29026
9	感染相关 HLH	1.05×10^5	2.13	0.61	未做	未做	阴性	有	未做

无效后更换 DEP 方案(脂质体多柔比星 + 依托泊苷 + 甲泼尼龙)后达 CR,1 例为皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤相关,既往化疗予 CHOPE 方案,复发后继发 HLH,直接予二线方案 DEP 治疗,评估疗效为 PR。见表 2。



治疗前 抗噬血治疗且化疗两疗程
图 1 血管免疫母细胞 T 细胞淋巴瘤患者 PET/CT 显像



注:HE 染色(×200)、CD3、CD21、PD1 单抗染色
图 2 血管免疫母细胞 T 细胞淋巴瘤免疫组化

讨 论

HLH 分为原发性(家族性)和获得性 HLH 两种。原发性 HLH 是一种罕见的遗传性疾病,多为常染色体或性染色体隐性遗传,其分型和相关基因突变较多^[3~5]。继发性 HLH 约占 HLH 的 90%,主要与感染、恶性肿瘤、自身免疫性疾病等因素相关。目前认为 HLH 发病机制是由于 NK 细胞和细胞毒 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes,CTL)介导的穿孔素依赖性细胞毒作用缺陷所导致的多系统炎性反应,高细胞因子血症是 HLH 最主要的病理特征,T 淋巴细胞和巨噬细胞的过度增殖和活化、细胞因子风暴的形成^[6]。

由于机体反应性免疫系统激活,细胞因子过度表达,作用于视前区下丘脑前部,出现持续性发热。高细胞因子血症刺激肝脏产生铁蛋白增多^[7]。本研究中 9 例患者铁蛋白均不同程度增高,其中 7 例患者铁蛋白 > 2 000 mg/L,其中 1 例患者铁蛋白高达 118 820 mg/L。有报道血清铁蛋白 > 10 000 ng/mL 是 HLH 与严重感染诊断的临界点^[8]。对于重症感染患者,特别是出现多器官功能障碍并发症的临床表现与继发性 HLH 有重合,临床上不易鉴别。骨髓穿刺、活检或淋巴结活检等见到噬血现象,是诊断 HLH 最强有力的证据。对于临床上反复发热,病情进展快的患者需要考虑 HPS 可能,并尽快完善常规相关检查如铁蛋白、凝血功能检测。此外可溶性 IL-2 受体(sCD25)、NK 细胞活性的测定敏感性高,可助于早期确诊。

在第一个 HLH 治疗指南诞生前,HLH 是一种致死性疾病,平均生存时间仅 2 个月,治疗缓解率不足 10%。HLH-1994 方案推荐 8 周诱导治疗期主要应用地塞米松(DEX)和依托泊苷(VP-16)两种药物,治疗缓解率提高到 70%。HLH-2004 是基于 HLH-1994 的重新修订,将环孢霉素(CsA)提前至

表 2 9 例 HLH 患者治疗方案及疗效

病例	病因	治疗方案	移植	疗效	转归
1	原发性 HLH	04 方案	未做	CR	稳定
2	血管免疫母 T 细胞淋巴瘤	94 方案	异基因	CR	稳定
3	皮下脂膜炎 T 细胞淋巴瘤	EDP	未做	PR	稳定
4	间变大细胞淋巴瘤	94 方案	未做	CR	死亡
5	NK/T 细胞淋巴瘤	未治	未做	—	死亡
6	不明	04 方案	未做	CR	稳定
7	不明	04 方案	异基因	CR	稳定
8	EBV 相关 HLH	94 方案	未做	PR	死亡
9	感染相关 HLH	94 方案	未做	CR	稳定

诱导期与 VP-16 同时使用,主要是为了在诱导治疗期增强诱导方案,抑制活化的免疫细胞增殖,并阻止细胞因子风暴的能力^[9]。有前瞻性临床研究中以 DEP 方案治疗成人 HLH 患者中总体应答率达 76.2%,并有较好的耐受性。DEP 方案是一种由脂质体多柔比星、VP-16 和甲泼尼龙组成的联合化疗方案^[10]。研究证实,DEP 方案对 HLH-94 方案无应答的难治性淋巴瘤相关 HLH 患者有较好的二次应答率。

HLH 是临床上的急危重症,FHL 也可见于高龄人群,诊断时必须完善相关基因检测,以免漏诊。成年人 FHL 治疗首选造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT),前期治疗可遵循 HLH-04 方案,效果不佳可选二线 DEP 方案。HSCT 也可以用于侵袭性淋巴瘤导致的 HLH 以及复发/难治性淋巴瘤相关 HLH^[11]。即使患者的确切病因并未明确,当确诊 HLH 时也应开始寻找供者,因为发病至移植的时间是影响 HLH 进展和死亡的因素之一。

HLH 病情进展快,死亡率高,因此一旦确诊就必须接受针对性治疗以挽救患者生命^[12]。抢先治疗可明显改善患者预后。我科 1 例患者淋巴结活检后等待病理确诊过程中病情进展,并发 HLH,因肺部感染继发呼吸衰竭转入重症监护室,在积极抗感染同时加用依托泊苷联合激素治疗,后病情渐趋平稳得以机会转回普通病房治疗原发病(病理证实间变大细胞淋巴瘤)。

HLH 患者虽经积极治疗,但部分患者仍疗效欠佳,故相关指标评估对预后十分必要。王旂旒等^[13,14]发现血小板/纤维蛋白原(PLT/Fbg)降低是疾病不良预后的因素。本中心 8 例患者均有不同程度血小板及纤维蛋白原下降,由于病例数少,尚无法做出比较。血清铁蛋白是 HLH 诊断的重要指标,有研究表明,当血清铁蛋白 > 10 000 mg/L 时,其诊断的敏感度为 90%,特异度为 96%。本研究有 1 例患者初诊时血清铁蛋白高达 118 820 mg/L,对 HLH-04 方案不敏感,后更换 DEP 方案后体温有所控制,铁蛋白等相关指标有所好转,与文献报道相符。也有文献报道,多因素分析显示乳酸脱氢酶为影响预后的不良因素^[15]。对 HLH 预后的研究可有助于分层治疗,提高疗效。

HLH 疾病凶险,病情进展快,病死率高,临床应对本病给予足够重视,做到早期识别、及时干预治疗,以改善预后。

参考文献

- 1 Henter JJ, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2): 124-131.
- 2 Marsh RA, Allen CE, McClain KL, et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(1): 101-109.
- 3 Madkaikar M, Shabrish S, Desai M. Current updates on classification, diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) [J]. *Indian J Pediatr*, 2016, 83(5): 434-443.
- 4 李佩章, 黄玲莎. 噬血细胞综合征研究进展 [J]. *中国医学创新*, 2014, 11(24): 149-151.
- 5 Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015 [J]. *J Clin Immunol*, 2015, 35(8): 696-726.
- 6 徐晓军, 汤永民. 噬血细胞综合征诊治研究进展 [J]. *中华儿科杂志*, 2011, 49(7): 712-716.
- 7 Verma N, Chakraverty J, Baweja P, et al. Extremely High Ferritinemia Associated with Haemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH) [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2017, 32(1): 117-120.
- 8 Demirkol D, Yildizdas D, Bayrakci B, et al. Hyperferritinemia in the critically ill child with secondary LH/sepsis/MODS/MAS: what is the treatment [J]? *Crit Care*, 2012, 16(2): R52.
- 9 Johnson TS, Terrell CE, Millen SH, et al. Etoposide selectively ablates activated T cells to control the immunoregulatory disorder hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *J Immunol*, 2014, 192(1): 84-91.
- 10 Wang Y, Huang W, Hu L, et al. Multicenter study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 2015, 126(19): 2186-2192.
- 11 曾祥宗, 王旂旒, 王昭. 成人噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增生症 [J]. *内科急危重症杂志*, 2015, 21(2): 81-85.
- 12 吴林, 王旂旒, 王晶石, 等. 重组人粒细胞集落刺激因子用于噬血细胞综合征支持治疗的临床分析 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(9): 835-838.
- 13 王旂旒, 王昭, 吴栋, 等. 多中心 72 例噬血细胞综合征诊疗分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2009, 30(12): 793-798.
- 14 Kai Lehmborg, Kim E. Nichols, Jan-Inge Henter, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies [J]. *Haematologica*, 2015, 100(8): 997-1004.
- 15 黄莉, 姚红霞. 61 例继发性噬血细胞综合征临床治疗及预后分析 [J]. *中国实验血液学杂志* 2016, 24(2): 580-583.

(2019-03-31 收稿)