

个 案

日本立克次氏体感染诱发噬血细胞综合征 1 例并文献复习

尹晴¹ 梅笑寒² 郑邈¹¹华中科技大学同济医学院附属同济医院血液科,湖北武汉 430030;² 郑州大学基础医学院临床医学系,河南郑州 450000

关键词 噬血细胞综合征;日本立克次氏体;芦可替尼

中图分类号 R557⁺.4 文献标识码 D DOI 10.11768/nkjwzzzz20250218

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS),又称为噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH),是由于免疫调节功能异常导致淋巴细胞、自然杀伤细胞和巨噬细胞异常激活、增殖从而分泌大量炎症细胞因子的一种过度炎症反应综合征。根据其病因不同,HLH分为原发性和继发性。原发性HLH常见于儿童,潜在的基因缺陷在其发生中起主要作用。在成年人中,感染、风湿免疫性疾病和肿瘤则作为继发性HLH免疫失调的主要诱发因素^[1]。本文报道1例中国境内经HLH-94方案治疗后复发的HLH患者,全面筛查病因后通过宏基因组新一代测序技术(metagenomics next generation sequencing, mNGS)在外周血中检出日本立克次氏体。患者在接受了多西环素、芦可替尼及地塞米松治疗后达完全缓解,随访4个月无复发。

患者女,44岁。因“间断发热1月余”于2024年5月30日入院。患者1个月前无明显诱因开始出现发热,最高体温39℃,伴头晕、腹胀、心慌、乏力,无寒战,无咳嗽、咳痰,无胸闷、胸痛,无腹痛、腹泻,无尿频、尿急、尿痛,无皮肤黏膜出血、血尿、黑便,无皮疹、关节肿痛等不适。就诊于当地医院,血常规示白细胞计数 $2.56 \times 10^9/L$,血红蛋白58 g/L,血小板计数 $71 \times 10^9/L$,腹部CT可见脾大,骨髓细胞学:①增生性贫血,粒、巨核细胞成熟障碍;②吞噬型组织细胞可见。骨髓流式细胞学:骨髓有核细胞未见明显异常。新型冠状病毒RNA、人布尼亚病毒RNA、EB病毒DNA、巨细胞病毒DNA及血培养均为阴性,未见其他病原学检查。予以依托泊苷(0.2 g biw)+地塞米松(10 mg qd)及对症支持治疗1周。复查骨髓象未见噬血现象,病情稳定后出院。患者出院后1周再次出现发热,骨髓细胞学再次出现吞噬型组织细胞,予以依托泊苷(0.2 g biw)及地塞米松(10 mg qd)治疗一周后仍发热,遂来我院就诊。既往史无特殊,无血液系统疾病相关家族史,1个月前有野外作业史(掰竹笋)。体格检查:T 37.5℃,P 85次/min,R 20次/min,BP 77/46 mmHg。神志清楚,精神较差。贫血貌,全身皮肤黏膜无黄染,无皮疹,浅表

淋巴结无肿大。颈软,气管居中,甲状腺不大。胸骨无压痛。双肺呼吸音清,未闻及干湿啰音。心率85次/min,律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹平软,无压痛及反跳痛,肝脏肋下可触及,约3 cm,剑突下1 cm,质地柔软,表面光滑,边缘整齐,无压痛,脾脏肋下可触及,约2 cm,质地柔软,墨菲征阴性,肾区无叩击痛,肠鸣音正常,双下肢无水肿,肌力、肌张力及感觉正常。辅助检查:血常规示白细胞计数 $0.59 \times 10^9/L$,中性粒细胞94.9%,淋巴细胞3.4%,血红蛋白61 g/L,血小板计数 $24 \times 10^9/L$ 。血生化:丙氨酸转氨酶82 U/L,天门冬氨酸转氨酶111 U/L,总胆红素109.1 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素85 $\mu\text{mol/L}$,间接胆红素24.1 $\mu\text{mol/L}$,碱性磷酸酶211 U/L, γ -谷氨酰转肽酶176 U/L,乳酸脱氢酶645 U/L,尿素18.8 mmol/L,肌酐162 $\mu\text{mol/L}$,eGFR(基于CKD-EPI方程)33 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²)。血电解质:钾5.11 mmol/L,钠127.1 mmol/L,氯91.8 mmol/L,钙2.08 mmol/L。甘油三酯2.81 mmol/L,高密度脂蛋白胆固醇0.73 mmol/L。凝血功能:D-二聚体定量>21.00 $\mu\text{g/mL}$,凝血酶原时间14.6 s,活化部分凝血活酶时间66 s,纤维蛋白原4 g/L。炎症指标:超敏C反应蛋白208.9 mg/L,降钙素原4.240 ng/mL,铁蛋白8 928.8 $\mu\text{g/L}$,白介素(interleukin, IL)-1 β 19.2 pg/mL,IL-2R > 7 500 U/mL,IL-6 1 383.00 pg/mL,IL-8 369.0 pg/mL,IL-10 31.5 pg/mL,TNF- α 382.0 pg/mL。自然杀伤(natural killer, NK)细胞活性15.46%(正常值 $\geq 15.11\%$),可溶性CD25 153.33 pg/mL(成年人正常值 ≤ 60 pg/mL)。病原学筛查:EB病毒、巨细胞病毒DNA,甲型乙型流感病毒、新型冠状病毒RNA,结核感染T细胞斑点试验(T-SPOT. TB),耶氏肺孢子菌DNA,血培养均为阴性;风湿全套未见异常;正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)示全身多处骨骼代谢弥漫性增高,脾大代谢稍高,余部位未见明显恶性肿瘤病变及转移征象;骨髓细胞学及流式细胞学未见异常细胞。风湿免疫及恶性肿瘤相关HLH被排除。入院后予以依托泊苷(100 mg d1~d2)+地塞米松(10 mg qd)+芦可替尼

基金项目:北京市希思科临床肿瘤学研究基金面上项目(Y-SYBLD2022MS-0055)

通信作者:郑邈, E-mail:zmzk@sina.com,湖北省武汉市硚口区解放大道1095号

(10 mg bid) 及抗感染治疗(比阿培南+康替唑胺)。患者体温在入院第2天降至正常,C 反应蛋白及铁蛋白下降明显。入院后第3天外周血 mNGS 提示:日本立克次体检出,序列数 67,相对丰度 18.8%。调整治疗方案为多西环素(0.2 g bid) + 芦可替尼(10 mg bid) + 地塞米松(10 mg qd),患者血象、炎症指标及肝肾功能在两周后明显改善,见图 1。出院后继续口服芦可替尼一个月(10 mg bid),未见相关并发症。随访 4 个月,HLH 无复发,患者血象恢复至正常水平。

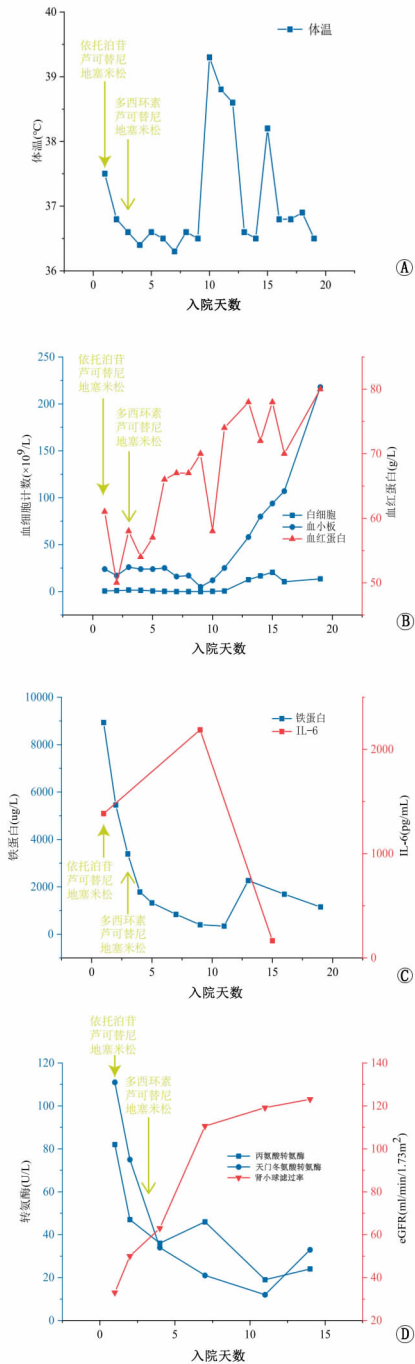


图 1 从入院(第1天)到出院(第19天)体温及实验室指标动态变化。(A) 体温;(B) 白细胞、血红蛋白、血小板计数;(C) 铁蛋白及 IL-6;(D) 转氨酶及肾小球滤过率)

讨论 回顾患者整个病程,HLH 在疾病早期被诊断。患者在接受依托泊苷联合糖皮质激素的 HLH-94 方案治疗后,HLH 活化得以控制。然而,疾病在 1 周后再次进展。入院后,病情被重新评估。目前成年人 HLH 尚无明确诊断标准,基于儿童 HLH-2004 诊断标准,本患者满足发热、脾大、血细胞减少、骨髓中存在噬血现象、血清铁蛋白升高、可溶性 CD25 升高、高甘油三酯血症和/或低纤维蛋白原血症、NK 细胞活性降低或缺如 8 项中的前 6 项^[2]。此外,其他较为常用的诊断工具有 HLH 评分系统^[3],去除了在医疗中心较难获得的 NK 细胞活性和可溶性 CD25 检测,纳入了天门冬氨酸转氨酶这一指标以评估 HLH 的可能性。其他同样支持 HLH 诊断甚至影响预后但缺乏特异性的临床特征包括高胆红素血症、低蛋白血症、低钠血症、D-二聚体、乳酸脱氢酶和炎症细胞因子升高^[4,5],均可在本病例中被观察到。

确定 HLH 诊断后,基于患者发病年龄、无 HLH 家族史及 1 个月前野外作业史,考虑继发性 HLH 可能性大。全面筛查诱发因素,根据骨髓流式细胞学、PET-CT、免疫球蛋白、补体及自身抗体检查结果,恶性肿瘤及风湿免疫相关 HLH 被排除。在筛查了导致继发性 HLH 的常见病原体后,日本立克次氏在外周血 mNGS 中被高序列检出。

日本立克次氏体是立克次氏体属中的一种革兰氏阴性细胞内细菌,主要通过蜱虫在人群中传播。内皮细胞是立克次氏体的主要靶细胞,内皮细胞通过释放促炎细胞因子 IL-1 α 、IL-6 和 IL-8 以募集获得性免疫反应中的 T 细胞。而 T 细胞和巨噬细胞会进一步释放 IL-1 β 和 TNF 促进血管通透性增加。然而,立克次氏体会抑制内皮细胞凋亡,使得其能够在内皮细胞内存活和复制^[6]。因此,细胞内无法清除的立克次氏体可能会导致促炎因子持续释放。而免疫反应持续存在和级联放大是 HLH 高水平巨噬细胞激活导致噬血的原因^[7]。立克次氏体诱导 HLH 的发病机制尚不完全清楚,立克次氏体感染为细胞毒性 T 淋巴细胞和 NK 细胞激活提供的初始和持久刺激,可能作为该综合征的触发因素。发热、皮疹以及蜱虫咬伤后的焦痂是日本立克次氏体感染的主要临床特征,典型的焦痂表现为中心痂皮的圆形凹坑以及周围边界不清的红斑^[8]。在患者整个病程中,皮疹和焦痂没有被观察到。已报道的日本立克次氏体感染继发 HLH 共 2 例,均发生于日本。一例为 3 个月女婴,另一例为 71 岁老年女性^[9,10],2 例患者亦均没有焦痂的典型表现,而以发热、消化道症状和弥漫性斑丘疹的全身症状为首表现。前者经米诺环素和免疫球蛋白治疗后痊愈,后者在接受了米诺环素,左氧氟沙星以及糖皮质激素治疗后死于脓毒血症和弥散性血管内凝血。本例复发 HLH 病例在病因明确后,除使用多西环素消除诱发因素以及糖皮质激素控制炎症反应外,还联合口服芦可替尼以中止高炎症反应。

成年人 HLH 尚无标准化治疗方案,依托泊苷联合地塞米松的 HLH-94 方案是儿童原发性 HLH 的治疗共识。对于成年人 HLH,由于发病机制不同,“一刀切”的 HLH-94 方案并不适用^[4]。两项单中心回顾性分析显示,依托泊苷的使用

对成年人继发性 HLH 总生存期无改善,其中 40.5% (83 例) 和 26.56% (17 例) 为感染相关 HLH^[11,12]。此外,对于有合并症或体能状态不佳的老年患者,该方案可能与显著毒性有关。芦可替尼作为一种选择性 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) 抑制剂,主要用于骨髓纤维化、真性红细胞增多症和移植抗宿主病。因其能抑制 JAK-信号传导和转录激活蛋白 (signal transducers and activators of transcription, STAT) 信号通路中的 JAK 活性使得 HLH 相关细胞因子相应基因表达下调,近年来在 HLH 治疗中被广泛研究。Ahmed^[13] 首次报道了芦可替尼用于成年人继发性 HLH 一线治疗的前瞻性临床试验,其中 1 例为感染相关 HLH。在入组的 5 例患者中,临床症状及 HLH 相关实验室指标在使用芦可替尼后均出现快速改善,表明芦可替尼可以在短时间内迅速阻断 HLH 进展。本文病例在使用芦可替尼后第 2 天观察到体温降至正常及炎症指标的改善。在感染相关 HLH 中,芦可替尼的使用被相继报道,包括 EB 病毒、巨细胞病毒、肝炎病毒、腺病毒、新型冠状病毒,结核分枝杆菌,组织胞浆菌,马尔尼菲篮状菌,疟原虫和利什曼原虫^[14-22]。在免疫功能低下或一般情况不佳的老年患者中,由于依托泊苷的细胞毒作用,芦可替尼作为一线替代疗法联合或不联合糖皮质激素或免疫球蛋白被使用^[14,15,20]。在另一部分依托泊苷联合地塞米松疗效不佳或复发的患者中,与本文病例一致,芦可替尼被作为挽救疗法^[17,22]。在这些病例中,芦可替尼的口服维持剂量为 2.5~20 mg bid,中位持续时间为 1 个月 (范围:19 天~3 个月)。大多数患者在使用芦可替尼数天内可以观察到临床状态的改善,如体温降至正常、精神食欲改善、停用呼吸机或血管升压药物,血象、炎症指标及肝脾肿大则在数周内逐渐恢复至正常水平。不良反应少,主要表现为血细胞减少和继发感染。

综上所述,全面筛查潜在的触发因素,尤其是特殊病原体感染,对于成年人 HLH 诊治至关重要。消除触发因素和控制炎症因子风暴是治疗成人继发性 HLH 的关键。芦可替尼可能是成年人严重 HLH 快速起效的一种有效治疗选择,未来亟待更大规模的临床研究进一步加以证实。

参考文献

- 1 Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome [J]. *Lancet*, 2014, 383 (9927): 1503-1516.
- 2 Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48 (2): 124-131.
- 3 Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66 (9): 2613-2620.
- 4 La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults [J]. *Blood*, 2019, 133 (23): 2465-2477.
- 5 赵磊, 卢波兰, 廖卓. 61 例噬血细胞综合征临床预后影响因素 [J]. *内科急危重症杂志*, 2023, 29 (5): 406-408.
- 6 Walker DH, Ismail N. Emerging and re-emerging rickettsioses: endothelial cell infection and early disease events [J]. *Nat Rev Microbiol*,

2008, 6 (5): 375-386.

- 7 Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Annu Rev Pathol*, 2018, 13: 27-49.
- 8 刘鑫梅, 常伟, 肖颖. 恙虫病合并噬血细胞综合征 1 例报告 [J]. *内科急危重症杂志*, 2024, 30 (3): 278-279.
- 9 Otsuki S, Iwamoto S, Azuma E, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis due to rickettsia japonica in a 3-month-old infant [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2015, 37 (8): 627-628.
- 10 Kaneko M, Ishimaru N, Nakajima T, et al. Japanese spotted fever with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Intern Med*, 2020, 59 (3): 445-451.
- 11 Zhou M, Li L, Zhang Q, et al. Clinical features and outcomes in secondary adult hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *QJM*, 2018, 111 (1): 23-31.
- 12 Apodaca E, Rodríguez-Rodríguez S, Tuna-Aguilar EJ, et al. Prognostic factors and outcomes in adults with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center experience [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018, 18 (10): e373-e380.
- 13 Ahmed A, Merrill SA, Alsawah F, et al. Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: an open-label, single-centre, pilot trial [J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6 (12): e630-e637.
- 14 Liu X, Zhu X, Zhou X, et al. Case report: ruxolitinib as first-line therapy for secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in patients with AIDS [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1012643.
- 15 Meng G, Wang J, Wang Y, et al. Successful treatment of cytomegalovirus-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis with ruxolitinib as a first-line treatment [J]. *Infect Dis Now*, 2021, 51 (3): 311-313.
- 16 Jianguo L, Zhixuan Z, Rong L, et al. Ruxolitinib in alleviating the cytokine storm of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatrics*, 2020, 146 (2): e20191301.
- 17 Li J, Wu Q, Guo X, et al. Salvage treatment of ruxolitinib for refractory adenovirus-associated hemophagocytic syndrome post-haploidentical allogeneic stem cell transplantation: a case report [J]. *Transl Pediatr*, 2024, 13 (6): 994-1000.
- 18 Meazza Prina M, Martini F, Bracchi F, et al. Hemophagocytic syndrome secondary to SARS-Cov-2 infection: a case report [J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21 (1): 811.
- 19 Hansen S, Alduaij W, Biggs CM, et al. Ruxolitinib as adjunctive therapy for secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: A case series [J]. *Eur J Haematol*, 2021, 106 (5): 654-661.
- 20 Zandvakili I, Conboy CB, Ayed AO, et al. Ruxolitinib as first-line treatment in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: A second experience [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93 (5): E123-E125.
- 21 Fuchs A, Orth HM, Germing U, et al. Falciparum malaria-induced secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis successfully treated with ruxolitinib [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 100: 382-385.
- 22 Cui T, Wang J, Wang Z. The Treatment based on ruxolitinib and amphotericin B is effective for relapsed leishmaniasis-related hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report and literature review [J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 6625-6629.

(2024-11-20 收稿 2024-12-10 修回)