

淋巴瘤相关噬血细胞综合征的诊断与治疗进展

王晓琳 综述 王昭 审校

【摘要】 噬血细胞综合征是由多种致病因素引起的过度炎症反应,淋巴瘤是获得性噬血细胞综合征的常见病因之一。淋巴瘤相关噬血细胞综合征病情凶险,进展迅速,如不及时治疗,死亡率极高。就国内外文献对淋巴瘤相关噬血细胞综合征进行综述。

【关键词】 淋巴瘤; 噬血细胞综合征

Advances of diagnosis and treatment of lymphoma associated hemophagocytic syndrome WANG Xiaolin, WANG Zhao. Department of Hematology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: WANG Zhao, Email:zhaowww263@yahoo.com

【Abstract】 Hemophagocytic syndrome is an excessive inflammatory response that caused by a variety of etiological factors. Lymphoma is the common cause of acquired hemophagocytic syndrome. Lymphoma associated hemophagocytic syndrome has a life-threatening condition and aggravates rapidly, the mortality is also high without timely treatment. The features of lymphoma associated hemophagocytic syndrome are reviewed based on the correlated literatures.

【Key words】 Lymphoma; Hemophagocytic syndrome

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)是机体免疫调节异常产生的一种过度炎症反应状态,是以发热、血细胞减少、肝脾大,以及由一种良性增生的活化巨噬细胞产生的吞噬血细胞现象为主要临床表现的综合征。它分为两大类:原发性噬血细胞综合征和获得性噬血细胞综合征。常见的引起获得性噬血细胞综合征的病因有感染、恶性肿瘤、自身免疫病、药物、移植等。其中恶性肿瘤相关噬血细胞综合征由于恶性度高、诊断困难、对治疗反应差而引起广泛重视。国外研究表明,恶性肿瘤相关性噬血细胞综合征多数发生于成年人,且以淋巴瘤相关噬血细胞综合征(lymphoma associated hemophagocytic syndrome, LAHS)居多。国内也有研究发现非霍奇金淋巴瘤相关噬血细胞综合征占 31.9%。现对 LAHS 的研究进展进行综述。

1 发病机制

获得性噬血细胞综合征的发病机制至今尚不明确。目前认为,淋巴瘤相关噬血细胞综合征与感染、淋巴瘤浸润、肿瘤转移等机制有关。当上述因素触发免疫系统反应之后,首先使 T 细胞大量活化增殖,活化的 T 细胞又刺激巨噬细胞,使巨噬细胞活化。活化后的巨噬细胞吞噬功能增强,分泌大量细胞因子如 TNF- α 、IL-1、IL-6 和 IFN- γ 等,这些细胞因子又正反馈活化了细胞毒 T 细胞和巨噬细胞,如此反复发生,构成恶性循环,最终使机体细胞免疫调节系统失控,导致噬血细胞综合征的发生。另外,很多淋巴瘤相关噬血细胞综合征都合并有 EB 病毒感染,以 NK/T 细胞淋巴瘤多见,B 细胞淋巴瘤少见。EB 病毒在淋巴瘤相关噬血细胞综合征的病情进展中起到重要作用。与

EB 病毒感染有关的淋巴瘤相关噬血细胞综合征可表达潜伏膜蛋白(LMP-1),激活 NF- κ B 途径,同时上调细胞因子如 TNF- α 、IFN- γ 等的表达,启动细胞内一系列信号转导途径,引发细胞因子风暴,导致疾病发生。

2 临床表现

淋巴瘤相关噬血细胞综合征的临床表现与获得性噬血细胞综合征大致相同,主要表现为发热(100%)、脾大(83.3%)、呼吸系统症状(63.9%)、肝大(54.2%)、浅表淋巴结大(48.6%)、黄疸(38.9%)、皮疹(34.8%)、浆膜腔积液(33.3%)、皮肤瘀斑或出血点(33.3%)、中枢神经系统症状(5.6%)、肾功能损害(4.2%)等。实验室检查可发现血细胞减少,铁蛋白、三酰甘油、sCD25 水平升高,纤维蛋白原下降, NK 细胞活性降低,以及骨髓、脾脏或淋巴结活检中发现噬血现象等。之前人们一直将有噬血现象作为诊断的金标准,但目前国外文献认为确诊噬血细胞综合征的患者吞噬细胞在开始时往往并不出现,反复穿刺后才有可能出现。国内也有学者^[1]通过研究发现,疾病早期和确诊时骨髓中出现噬血现象仅分别占所有确诊噬血细胞综合征患者的 70% 和 81%,由此可知,噬血现象在诊断获得性噬血细胞综合征中具有重要意义,但没有噬血现象并不能排除噬血细胞综合征的诊断。

淋巴瘤相关噬血细胞综合征较多见于 T 细胞、NK/T 细胞淋巴瘤,B 细胞淋巴瘤相关噬血细胞综合征较少。国外有研究^[2]发现,B 细胞淋巴瘤相关噬血细胞综合征与 NK/T 细胞淋巴瘤相关噬血细胞综合征相比,有发病年龄相对较大、病情相对较轻、预后相对较好的特点。但由于淋巴瘤相关噬血细胞综合征的原发病是恶性肿瘤,而且大部分患者在起病时伴有感染,容易掩盖原发病,为诊断与治疗带来极大困难。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2010.10.022

作者单位:100050 首都医科大学附属北京友谊医院血液科

通信作者:王昭,Email:zhaowww263@yahoo.com

3 诊断标准和鉴别诊断

在淋巴瘤相关噬血细胞综合症的诊断方面,患者首先应根据组织及器官活检、免疫组织化学染色等明确诊断为淋巴瘤,同时要符合以下 8 条指标中的 5 条^[1]:(1)发热:持续 >7 d,体温 >38.5 °C;(2)脾脏肿大(肋缘下 ≥ 3 cm);(3)血细胞减少(外周血中三系中至少有两系以上减少):血色素 <90 g/L(小于 4 周的婴儿:血色素 <100 g/L),血小板 <100 × 10⁹/L,中性粒细胞 <1.0 × 10⁹/L 且非骨髓造血功能减低所致;(4)高三酰甘油血症和(或)低纤维蛋白原血症:空腹甘油三酯 ≥ 3.0 mmol/L (≥ 265 mg/dl),纤维蛋白原 ≤ 1.5 g/L;(5)骨髓、脾脏或淋巴结中发现噬血现象;(6)NK 细胞活性减低或缺失;(7)铁蛋白 ≥ 500 μg/L;(8)可溶性 IL-2 受体(sCD₂₅)水平明显升高。2009 年美国血液病学会在 HLH-2004 诊断标准的基础上,做了适当的修改^[2]:(1)分子生物学诊断符合噬血细胞综合征或 X-连锁淋巴组织增生综合征(XLP)。(2)以下指标 4 条中至少符合 3 条:a. 发热;b. 脾大;c. 血细胞减少(外周血中三系中至少有两系以上减少);d. 有肝炎表现。(3)以下指标 4 条中至少符合 1 条:a. 骨髓、脾脏或淋巴结中发现噬血现象;b. 铁蛋白升高;c. 可溶性 IL-2 受体(sCD₂₅)水平升高(有年龄相关性);d. NK 细胞活性减低或缺失。(4)其他可支持 HLH 诊断的指标:a. 高三酰甘油血症;b. 低纤维蛋白原血症;c. 低钠血症。

日本有学者^[3]对 142 例确诊淋巴瘤相关噬血细胞综合征的患者进行研究,制定了一套针对成年人淋巴瘤相关噬血细胞综合征的诊断标准:(1)高热 ≥ 1 周(峰值 38.5 °C);(2)贫血(Hb < 9 g/L)或血小板减低(Plt < 100 000 U/L);(3) a. LDH ≥ 2 倍最高值, b. 铁蛋白升高(≥ 1000 ng/dl), c. 有 CT、超声或 MRI 证实的肝脾大, d. FDP ≥ 10 μg/ml;(4)骨髓、肝脏、脾脏中发现噬血现象;(5)无感染证据;(6)组织病理学证实有淋巴瘤的表现。

很多淋巴瘤相关噬血细胞综合征患者淋巴瘤的表现并不典型(如无浅表淋巴结大),容易延误诊断。研究发现, PET-CT 对于淋巴瘤的早期诊断有重要指导意义。它利用肿瘤细胞葡萄糖代谢率增高的特点,对浅表或机体深部的肿瘤细胞进行显像,提高了淋巴瘤的诊断率。另外,大多数淋巴瘤相关噬血细胞综合征的患者都伴有病毒感染,特别是 EB 病毒感染^[4],如果伴有 EB 病毒感染的噬血细胞综合征患者病情反复发作,但治疗效果不好,则应高度怀疑淋巴瘤的可能。原发性噬血细胞综合征与获得性噬血细胞综合征的临床表现有很多相似之处,且原发性噬血细胞综合征也具有诊断困难、病情反复的特点。此时我们可通过对穿孔素、MUNC13-4、STX11 等基因的筛查,作为二者的鉴别诊断指标之一。

4 治疗

4.1 免疫化学治疗

目前对于噬血细胞综合征的治疗主要依据 HLH-2004 治疗方案^[5],基本方案为依托泊苷 + 地塞米松 + 环孢素(CsA),诱导治疗周期为 8 周,维持治疗周期为 32 周。但该方案治疗淋

巴瘤相关噬血细胞综合征尚存在以下 2 方面的问题:(1)该方案治疗周期为 40 周,对于原发性噬血细胞综合征和 EB 病毒相关性噬血细胞综合征的儿童和年轻患者效果较好,但对于淋巴瘤相关噬血细胞综合征的患者,原发病可能再次进展,病情进一步恶化。应该在控制住炎症因子风暴之后积极治疗原发病。(2)CsA 是一种强效的免疫抑制剂,对 T 细胞有明显抑制作用,对于自身免疫疾病相关噬血细胞综合征(MAS)效果较好,但对于淋巴瘤相关噬血细胞综合征患者,应用 CsA 风险较大。国外学者曾对单纯应用 CHOP 方案治疗淋巴瘤相关噬血细胞综合征进行过研究^[6],患者中位生存期仅 36 d,大部分患者对化疗几乎无反应,在初诊 2 周内死亡,说明早期控制噬血细胞综合征比针对淋巴瘤的治疗更为紧急和重要。

通过研究发现,治疗获得性噬血细胞综合征应与治疗感染继发性休克一致,关键是要控制住高细胞因子血症引起的炎症因子风暴,消除其对 T 淋巴细胞和巨噬细胞的持续活化,降低对机体各个脏器的损害。王昭等^[7]在 HLH-2004 治疗方案原理的基础上进行改进,采用氟达拉滨 + 甲泼尼龙 + 丙种球蛋白的治疗方法,取得了较好疗效。氟达拉滨是一种抗代谢类抗肿瘤药,可以抑制 T 细胞的活化,避免产生过量细胞因子而造成巨噬细胞和 CTL 的活化。甲泼尼龙能杀伤淋巴细胞,抑制过量细胞因子的产生。丙种球蛋白主要作用于巨噬细胞的 Fc 受体,减少其吞噬白细胞的作用,同时下调辅助性 T 细胞活性。该方案可在短期内控制噬血细胞综合征患者的炎症因子风暴,15 周的总体生存率上升至 63.0%。

4.2 移植治疗

造血干细胞移植是彻底治愈原发性噬血细胞综合征的唯一方法。而对于获得性噬血细胞综合征,目前也有移植治疗方面的报道。韩国学者回顾分析了从 1996 年至 2008 年确诊噬血细胞综合征的 148 例患者^[8],19 例接受了造血干细胞移植治疗,其中 14 例得到长期无病生存,4 例死亡(2 例死于感染,2 例死于移植失败),还有 1 例在移植后 1 年复发。接受造血干细胞移植的患者 5 年生存率为 73.3%,高于只接受免疫化学治疗的患者(54.3%)。也有学者通过研究发现,异基因造血干细胞移植可以很快清除患者体内 EB 病毒,使一些对免疫化疗效果不佳的 EB 病毒相关噬血细胞综合征患者病情得到控制^[9]。国外还有文献报道侵袭性 NK 细胞白血病相关噬血细胞综合征患者 1 例^[10]和急性淋巴细胞白血病相关噬血细胞综合征患者 1 例^[11],分别应用异基因造血干细胞移植治疗和脐血移植治疗,两例患者各获得长达 20 个月和 1 年多的无病生存期。目前对于移植治疗淋巴瘤相关噬血细胞综合征的相关文献较少,但也有成功治疗的报道^[12],因此还有待进一步研究。

综上所述,淋巴瘤相关噬血细胞综合征恶性程度高,诊断困难,总体治疗效果不佳,预后很差。因此,提高早期诊断的准确性和早期治疗的合理性,对于及时正确治疗原发病,提高患者生存率起到至关重要的作用。

参考文献

- [1] 王昭,王旖旎,冯翠翠,等.继发性噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增多症 57 例患者的早期诊断和临床分析.中华内科杂志,2009,48: 312-315.

- [2] Ohno T, Ueda Y, Nagai K. The serum cytokine profiles of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: a comparative analysis of B-cell and T-cell/natural killer cell lymphomas. *Int J Hematol*, 2003, 77: 286-294.
- [3] Henter JL, Horne AC, Egeler RM, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48: 124-131.
- [4] Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. *Hematology*, 2009: 127-131.
- [5] Takahashi N, Chubachi A, Miura I, et al. Lymphoma associated hemophagocytic syndrome in Japan. *Jpn J Clin Hematol*, 1999, 40: 542-549.
- [6] Janka GE, Schneider EM. Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol*, 2004, 124: 4-14.
- [7] Han AR, Lee HR, Park BB, et al. Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: clinical features and treatment outcome. *Ann Hematol*, 2007, 86: 493-498.
- [8] Wang Z, Wang Y, Feng C, et al. Early diagnosis and treatment of the patients with acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*, 2008, 112: 3552.
- [9] Yoon HS, Im HJ, Moon HN, et al. The outcome of hematopoietic stem cell transplantation in Korean children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Transplant*, 2010, Jan 24.
- [10] Lee JH, Kim HJ, Yoo KH, et al. Severe Epstein-Barr virus encephalitis with hemophagocytic syndrome: rapid clearance of virus following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a seropositive donor. *Pediatr Infect Dis J*, 2010, 29: 553-556.
- [11] Ino K, Masuya M, Nakamori Y, et al. Aggressive NK-cell leukemia with sustained relapse-free survival after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Rinsho Ketsuek*, 2010, 51: 258-263.
- [12] Nodomi S, Kato I, Daifu T, et al. Early relapse of hemophagocytic syndrome after reduced-intensity cord blood transplantation for relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Rinsho Ketsueki*, 2010, 51: 201-206.
- [13] Inoue D, Nagai Y, Takiuchi Y, et al. Successful treatment of extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type, complicated by severe hemophagocytic syndrome, with dexamethasone, methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, and etoposide chemotherapy followed by autologous stem cell transplant. *Leuk Lymphoma*, 2010, 51: 720-723.

(收稿日期:2010-06-02)

(本文编辑:李旭清 校对:张俊伟)

血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤治疗研究进展

付丽 综述 王昭 审校

【摘要】 血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤 (AITL) 是一种系统性、侵袭性外周 T 细胞淋巴瘤, 目前仍然缺乏标准治疗方案。联合化疗没有明显改善预后且缓解持续时间短; 靶向药物和免疫抑制治疗研究样本小, 不能明确疗效; 大剂量化疗联合自体造血干细胞移植 (HDT-ASCT) 和异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) 虽然都取得了显著疗效, 但 HDT-ASCT 具有高复发率、远期继发肿瘤等诸多风险, allo-HSCT 亦因移植相关死亡率较高而有待进一步探讨。文章就近年来 AITL 的治疗研究进展加以综述。

【关键词】 淋巴瘤, T 细胞; 治疗; 免疫抑制法; 移植

The status of treatment study in angioimmunoblastic T-cell lymphoma FU Li, WANG Zhao.
Department of Hematology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China
Corresponding author: WANG Zhao, Email: zhaowww263@yahoo.com

【Abstract】 Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) is a subtype of peripheral T-cell lymphoma, clinically characterized with systemic symptoms and aggressive behaviours. To date, the standard approach for treating patients with AITL is still unknown. Combination chemotherapy regimens have failed to significantly improve prognosis and durably maintain the remission. Targeted drugs and immunomodulator agents could not conclude the role because of the small number of patients in these studies. High dose therapy with autologous stem cell transplantation and allogeneic hematologic stem cell transplantation are both comparatively efficient. High dose therapy with autologous stem cell transplantation has many risks, such as higher relapse rate and long-term secondary tumor. Owing to higher transplant related mortality, allogeneic hematologic stem cell transplantation will be further explored. This review presents the status of treatment study in AITL.

【Key words】 Lymphoma, T-cell; Therapy; Immunosuppression; Transplantation

血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤 (angioimmunoblastic T

cell lymphoma, AITL) 是一种系统性、侵袭性的外周 T 细胞淋巴瘤, 占非霍奇金淋巴瘤的 1%~2%, 占外周 T 细胞淋巴瘤的 15%~20%^[1]。AITL 多见于中老年人, 常有发热、皮疹、浅表淋巴结肿大、肝脾大等全身症状, 大部分患者伴有免疫功能异常。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2010.10.023

作者单位: 100050 首都医科大学附属北京友谊医院血液科

通信作者: 王昭, Email: zhaowww263@yahoo.com