

• 进修苑 •

噬血细胞综合征的临床诊治

Clinical diagnosis and treatment of hemophagocytic syndrome

何静¹

[关键词] 噬血细胞综合征;噬血细胞性淋巴组织细胞增多症;诊断;治疗

Key words hemophagocytic syndrome; hemophagocytic lymphohistiocytosis; diagnosis; treatment

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.05.016

[中图分类号] R55 [文献标志码] C

1 病例资料

患者,男,22岁,因“发热28 d”于2015年10月22日入院。患者2015年9月25日无明显诱因出现高热,体温最高达42.0℃,伴畏寒、寒颤,咳嗽,咳白痰。并有恶心,上腹胀。无呕吐。先后就诊于广州及湖北监利的3家医院,1周内WBC有明显下降,入院时WBC为 $1.66 \times 10^9/L$,Hb维持在110 g/L,PLT为 $50 \times 10^9/L$ 左右。肝功能不良进行性加重,TB从76.21 $\mu\text{mol/L}$ 上升至126.1 $\mu\text{mol/L}$,以DB升高为主;入院时ALT 127 U/L,AST 354 U/L;白蛋白低29 g/L;乳酸脱氢酶(LDH)升高1839 U/L;甘油三酯升高4.13 mmol/L;CRP无升高。凝血功能纤维蛋白原(FIB)由2.04 g/L迅速下降至0.77 g/L。体检及CT、B超均示肝脾明显肿大。曾行骨穿骨髓涂片发现明显噬血现象。血EB病毒DNA 1.88×10^7 IU/ml。给予地塞米松(剂量不详),抑酸,输注FIB及护肝、抗感染支持对症治疗效果不佳。仍有高热,腹胀,皮肤黄染,于2015年10月22日来我院以“发热待查;噬血细胞综合征?”收治。

患者发病以来精神体力差,睡眠饮食差,大便干结,小便色黄。体重无明显下降。既往史:否认肝炎、结核或其他传染病史。按国家计划进行接种。否认药物及食物过敏史。其他无特殊。体检:T 37.1℃,P 96次/min,R 20次/min,BP 91/41 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。神志清楚,体检合作,皮肤巩膜黄染,未见出血点等。浅表淋巴结未及肿大。心肺听诊无异常。腹平软,无压痛反跳痛。肝右肋下6 cm可触及,脾脏脐下可触及,均质地中等,表面光滑,无压痛。双下肢无水肿。神经系统体征阴性。入院后血常规:WBC $1.66 \times 10^9/L$,RBC $3.01 \times 10^{12}/L$,Hb 86 g/L,PLT $27 \times 10^9/L$ 。血生化:TB 202 $\mu\text{mol/L}$,DB 120 $\mu\text{mol/L}$,ALT 313 U/L,AST 1 170 U/L,ALB 31 g/L,LDH

2537 U/L,TG 6.28 mmol/L,CRP 12 mg/L,Cr 246.9 $\mu\text{mol/L}$ 。血清铁蛋白 $>40\,000$ ng/ml。凝血功能FIB 0.76 g/L。考虑患者症状、体征及相关检查结果符合噬血细胞综合征诊断,进行了后续排查病因的检查。后检查结果回报:血清EBV-DNA 1.88×10^7 IU/ml。血ENA全套阴性。血免疫球蛋白+补体:IgA 0.68(0.82~4.53),余正常。骨髓细胞学:考虑非霍奇金淋巴瘤骨髓浸润,可见噬血细胞。未见大颗粒淋巴细胞。骨髓免疫分型:NK细胞占淋巴细胞比例偏高,表型异常,表达CD56,CD2,CD7,CD94,CD161,不表达CD8,CD4,CD16,CD57,CD3,CD5。TCR、IgH基因重排(+),淋巴瘤Fish(-)。CT提示肺部有感染性病变,胸水。故诊断考虑噬血细胞综合征:NK细胞淋巴瘤可能性大,EBV(+)

治疗:2015年10月22日开始给予地塞米松10 mg/m²,静脉滴注,qd;依托泊苷(VP-16)150 mg/m²,静脉滴注,biw。并给予抗感染,护肝,输血浆、冷沉淀及支持对症治疗,患者体温好转,为低热;腹胀腹痛较前明显好转。10月30日复查肝肾功能、凝血功能也较前有明显好转。血LDH,铁蛋白较前仅略下降。但患者于11月1日再次出现高热,腹胀。调整抗生素效果不佳。11月4日开始行P-GMOX方案(培门冬酶、吉西他滨、奥沙利铂)化疗。11月5日因肺出血、颅内出血死亡。

2 诊断和分类

噬血细胞综合征也称噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH),是指存在潜在(遗传性或获得性)免疫缺陷的易感人群中,由于各种诱发因素导致免疫系统过度激活,引起异常的高免疫炎症反应综合征,大量炎症因子释放,激活树突状细胞、巨噬细胞和淋巴细胞(特别是NK细胞和CD8⁺细胞毒T细胞),最终出现进展迅速、可危及生命的器官功能损害。此病最初在儿童患者中被认识和诊断,最近数年诊断成人HLH患者也较以往增多,成为研究的热点。

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院血液病研究所(武汉,430022)

通信作者:何静,E-mail:Jing937@hotmail.com

目前诊断仍沿用组织细胞协会 2004 年儿童 HLH 临床试验 (HLH-2004) 的诊断标准, 虽然其敏感性和特异性并没有在前瞻性的临床研究中证实, 但对临床上识别 HLH 患者非常有用。

HLH-2004 临床试验中 HLH 的诊断标准: 符合 HLH 的分子诊断标准 (表 1); 或下列 8 项指标中符合 5 项: ①发热 (38.3°C); ②脾大; ③外周血细胞减少 (3 系中至少累及 2 系): $\text{Hb} < 90 \text{ g/L}$ (在 < 4 周的婴儿: $\text{Hb} < 100 \text{ g/L}$), $\text{PLT} < 100 \times 10^9/\text{L}$, 中性粒细胞 $< 1 \times 10^9/\text{L}$; ④高甘油三酯血症 (空腹 $> 265 \text{ mg/dl}$) 和 (或) 低纤维蛋白原血症 ($< 1.5 \text{ g/L}$); ⑤在骨髓、脾脏、淋巴结、肝脏任意一处发现噬血细胞增多; ⑥NK 细胞活性降低或缺失; ⑦血清铁蛋白 $> 500 \text{ ng/ml}$ (综合目前资料在儿科患者中血清铁蛋白 $> 2000 \text{ ng/ml}$ 需考虑 HLH, 血清铁蛋白 $> 10000 \text{ ng/ml}$ 应高度怀疑 HLH); ⑧可溶性 CD25 升高 [可溶性 IL-2 受体 α (sIL-2R α)], 升高指超过年龄调整的实验室正常值 ($>$ 均值的 2SD)。

表 1 原发性 HLH 的基因突变

基因	染色体定位	疾病
未知	9q21.3-22	FHLH-1
PRF1	10q21-22	FHLH-2
UNC13D	17q25	FHLH-3
STX11	6q24	FHLH-4
STXBP2	19p13	FHLH-5
RAB27A	15q21	Grisicelli 综合征 2 型
LYST	1q42.1-42.2	Chediak-Higashi 综合征
AP3B1	5q14.1	Hermansky-Pudlak 综合征 2 型
SH2D1A	Xq24-26	XLP1
BIRC4	Xq25	XLP2
ITK	5q31-32	ITK 缺陷
CD27	12p13	CD27 缺乏
MAGT1	Xq21.1	XMEN 综合征

上述病例已满足该诊断标准: ①发热, 抗生素治疗效不佳; ②血常规三系进行性下降, 以血小板、白细胞下降为主; ③脾大; ④高甘油三酯血症和低纤维蛋白原血症; ⑤骨髓中可见噬血现象; ⑥血清铁蛋白 $> 10000 \text{ ng/ml}$ 。因条件所限, 未送 NK 细胞活性和 sCD25 及 HLH 相关基因检测。该患者为成人, 其他表现还有肝功能不良 (以黄疸为主); 低白蛋白血症, 肝大。

虽然按照 HLH-2004 诊断标准可以鉴别 HLH, 但儿童和成人 HLH 的临床表现还是有所不同。例如儿童患者中较多出现神经系统症状, 脑脊液中蛋白和细胞数增高, 但成人中较少见。最近在成人 HLH 的研究中也在探讨各种指标的诊断和预后意义, 试图制定适合成人 HLH 的诊断标准。

一专家委员会经过 Delphi 分析确定在成人 HLH 中有 9 个指标是必须或重要的: ①一系外周血细胞减少; ②两系外周血细胞减少; ③三系外周血细胞减少; ④噬血细胞增多; ⑤血清铁蛋白升高; ⑥发热; ⑦器官肿大; ⑧基础疾病; ⑨LDH 升高。而其他指标意义较小或无意义, 包括: ①皮疹; ②肝功能异常; ③血清白蛋白异常; ④NK 细胞活性异常; ⑤sIL-2R 升高; ⑥可溶性 CD163 (macrophage-specific scavenger receptor) 异常升高。根据此分析提出了“Hscore” (噬血细胞综合征积分) 系统, 由 3 个临床特征 (免疫抑制, 高热, 器官肿大) 和 5 个实验室检测指标 (甘油三酯, 铁蛋白, 肝脏 SGOT/ALT, FIB 和血细胞减少) 和 1 个细胞学指标 (骨髓涂片发现噬血细胞) 组成, 并验证了在诊断成人 HLH 中的意义。如果 $\text{Hscore} \leq 90$, 则诊断 HLH 的可能性 $< 1\%$; 如果 $\text{Hscore} \geq 250$, 则诊断 HLH 可能性 $> 99\%$ (具体标准可参照 <http://saintantoine.aphp.fr/score/>)。

HLH 分为原发性 (家族性) 和继发性 (获得性)。原发性 HLH 指患者有遗传性或先天性的免疫缺陷, 大多数在 2 岁内发病, 少数患者可在较大年龄甚至成年期发病。可以检测到与细胞毒颗粒组成、转运和释放等相关基因的突变, 其中经典的家族性 HLH 分为 5 种基因型 (表 1)。HLH-94 试验患者平均年龄为 2 岁 (0~15 岁), 其中 25% 的患者证实有家族史, 检测到特异性的基因突变。

继发性 HLH 可由感染、恶性肿瘤、自身免疫性疾病或不明原因引起, 任何年龄均可发病, 但大多数发病在成年期。随着对疾病认识的提高和基因检测技术 (如基因测序) 的进步, 40%~80% 诊断 HLH 的患者都有证实的基因异常。所以年龄不再是区分原发性和继发性 HLH 的绝对标准。国内一项多中心研究中发现儿童组 (< 14 岁) 最常见病因为感染 (36.8%), 原发性 HLH 其次 (20.5%); 青年组 (14~ < 45 岁) 肿瘤与感染为主要病因, 分别占 34.7% 和 30.5%; 中年组 (45~ < 60 岁) 及老年组 (≥ 60 岁) 最常见病因均为肿瘤, 分别占 46.2% 及 57.8%。综合其他文献报道, 在成人 HLH 中, 原发性 HLH 占 7%~14%。继发性因素中感染占 23%~50%, 肿瘤占 29%~52%, 自身免疫性疾病占 8%~20%。引起 HLH 的感染最常见的病毒是 EBV, 其次是 HIV 和 CMV; 细菌感染最常见为结核和立克次体; 寄生虫感染为利什曼原虫; 真菌感染为组织胞浆菌。并发 HLH 的肿瘤主要是淋巴瘤, 特别是 NK/T 细胞淋巴瘤、B 细胞淋巴瘤和霍奇金淋巴瘤。约 0.9% 的血液系统肿瘤患者可并发 HLH, 其中 20% 为 B 细胞淋巴瘤, 鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤和脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤。

如上述介绍的病例, 当患者出现诊断标准中的

数项症状和实验室检查时需要警惕 HLH 诊断,监测血常规、生化检测(包括血脂、肝功能)、血 LDH、凝血功能(APTT、PT、FIB),铁蛋白。并行心肺功能评估以及检测肝脾肿大、淋巴结肿大、皮疹、神经系统异常、出血情况。病史需要询问近期感染、肿瘤、免疫紊乱、免疫抑制治疗、风湿免疫性疾病和家族史。原发性 HLH 的基因突变检测应作为儿童患者必查项目,成人患者有条件或病因不明时也应做筛查。所有患者都应做感染筛查:包括血培养、尿培养、薄和厚的血涂片,胸部 X 线片或 CT,PPD 或 T-spot;病毒 DNA 或 RNA 及血清学检测(EBV,CMV,流感病毒,HCV,HBV,单纯疱疹病毒,带状疱疹病毒,parvovirus,腺病毒,麻疹病毒,人疱疹病毒 8,HIV)。在成人患者应做肿瘤特别是淋巴瘤筛查,如肿瘤标志物,血 LDH,血 β 2-微球蛋白,骨髓细胞学+骨髓活检,免疫分型,TCR/IgH 重排,染色体,FISH 及 PET-CT。目前淋巴瘤相关的 HLH 因病情进展迅速和危重,常常难以取材和找到确诊依据,如何早期诊断尚需进一步研究。所有患者也需做自身免疫性疾病的筛查,包括 ANA、血免疫球蛋白和补体 C3/C4 定量以及自身免疫性疾病特异性检查。

上述病例中已做相关的筛查,发现 EBV-DNA 拷贝数很高,骨髓免疫分型提示 NK 细胞表型异常,TCR/IgH 重排阳性,高度提示淋巴瘤,但因无病理和克隆性依据尚不能确诊。EBV 是儿童家族性 HLH 的主要诱发因素。EBV 感染的靶细胞可为 B 细胞、NK 细胞或 T 细胞。而 NK/T 细胞淋巴瘤和某些 B 细胞淋巴瘤 EBV 也为阳性。所以对 EBV 阳性的 HLH 需要考虑家族性 HLH、EBV 感染导致的 HLH(慢性潜伏性感染和活动性感染)及淋巴瘤。可以采用 Flow-Fish、PCR 等技术检测 EBV 感染的靶细胞,并做脱颗粒功能和表达试验及原发性 HLH 的基因筛查和淋巴瘤筛查。所以上述病例可诊断 EBV 相关 HLH: NK 细胞淋巴瘤可能性大,需排除慢性活动性 EBV 感染及原发性 HLH(EBV 感染诱发病)。

3 流行病学和预后

家族性 HLH 70%~80% 在 1 岁内发病,90% 在 2 岁内发病,也有少数可延迟至青少年期或成人期发病。HLH 的发病率很难统计,与医生对该病的认识有关。瑞典的全国范围统计,原发性 HLH 的发病率约为 1.5/100 万存活新生儿。在美国 Texas 儿童医院,为 1/3 000 住院患者。成人患者目前约占总 HLH 患者的 40%,平均年龄为 40~50 岁,也有少数患者年龄超过 70 岁。美国综合医院诊断成人 HLH 约为 1/2 000 住院患者。

HLH 大多数起病急,进展迅速,死亡率高。在儿童患者中,HLH-94 临床试验采用免疫化疗方案

之前,HLH 患者生存率 <10%,家族性 HLH 患者生存期不到 2 个月。HLH-94 临床试验中,<16 岁患者 5 年总生存率为 54%,29% 患者在造血干细胞移植(HSCT)前死亡,其中 94% 的患者死亡发生在起病的 8 周内。而 HSCT 患者 3 年生存率为 64%。其不良预后因素为:胆红素升高,诊断时脑脊液细胞数高,血小板下降,初诊时或持续的铁蛋白 >2 000 ng/ml,治疗后发热持续 2 周,移植时疾病仍处于活动状态,半相合移植。

成人 HLH 患者预后比儿童差,综合文献报道,成人 HLH 死亡率为 40%。其中肿瘤相关的 HLH 预后最差,其平均总生存时间约为 1.5 个月,而非肿瘤相关 HLH 为 2~4 年。在淋巴瘤合并 HLH 患者中,发生 4 个月内早期死亡的 NK/T 细胞淋巴瘤(62.5%)远高于 B 细胞淋巴瘤(10.5%)。日本的研究提示 EB 病毒或其他感染及自身免疫相关 HLH,5 年总生存率 >80%,家族性 HLH 或 B 细胞淋巴瘤相关 HLH 为 50%左右,而 NK/T 细胞淋巴瘤相关 HLH 为 12%。国内报道 192 例成人 HLH 患者中死亡率高达 60%,入院后 2 周内死亡比例为 15.6%,1 个月内死亡比例为 32.1%。与疾病进展迅速和入院前未及时进行免疫化疗有关。也有少量报道探讨了成人 HLH 的预后因素,如年龄大,PLT < $40 \times 10^9/L$ 。铁蛋白 > 50 000 ng/ml 与 30 d 内死亡密切相关。并有研究提示不良预后因素为:男性,脾大,活动性 EBV 感染,诊断后 3 天体温无下降,弥散性血管内凝血,低白蛋白血症,未用 VP-16 治疗。但对成人 HLH 不同治疗方法的有效性还缺乏系统研究。

4 治疗

由于 HLH 是一种由各种病因引起的严重的免疫反应,治疗开始的早晚是一个主要的预后因素,所以如何尽早识别 HLH,果断迅速的采取免疫抑制治疗抑制异常的细胞毒 T 细胞和巨噬细胞激活的炎症因子风暴,以阻止疾病进展为不可逆的器官功能损害尤为重要。同时尽可能的寻找病因,在 HLH 控制稳定时尽早采取针对病因的治疗以控制疾病反复进展,达到治愈的目的。另外,原发性 HLH 多由感染诱发,其他继发性 HLH 中感染占 23%~50%,肿瘤和自身免疫性疾病相关 HLH 在免疫抑制治疗中也易并发感染,所以在 HLH 治疗中需要特别重视抗感染治疗。当然,应采用强有力的支持治疗保护器官功能,如血小板、凝血因子补充,护肝药物等。上述患者在开始正规的免疫化疗前病程已经有近 1 个月,且病因考虑 NK 细胞淋巴瘤可能性大,预后差,所以生存期仅 1 个月余。提示我们早期诊断和治疗对于 HLH 患者的预后具有重要作用。

4.1 控制 HLH

目前 HLH 的治疗方法主要参照儿童 HLH-94 和 HLH-2004 临床试验方案(www.histiocytesociety.org)。HLH-94 方案主要由大剂量地塞米松、VP-16 组成,大部分患者接受了 HSCT。最近在动物模型中证实 VP-16 可选择性的清除激活的 T 细胞和炎症因子的产生,而且在一项多中心的成人 HLH 研究中,延迟应用 VP-16 是早期死亡的重要因素。HLH-94 试验中对年龄 < 16 岁患者平均随访 6.2 年,5 年总生存率为 54%。其中 29% 患者在 HSCT 前因疾病进展死亡。所以 HLH-2004 方案在 HLH-94 方案基础上同时开始加用环孢素,并用氢化可的松鞘内注射治疗中枢神经系统疾病,其最终结果尚未发表。目前以地塞米松(或甲强龙)+VP-16 为骨架的方案在成人 HLH 中的有效性和安全性正在进行临床试验。最近国内王昭教授发表了成人 HLH 的第一个前瞻性临床试验结果。针对成人难治性 HLH 采用 DEP 方案(脂质体阿霉素+VP-16+甲强龙)取得了较好疗效。在开始治疗的 2 周和 4 周评价总有效率为 76.2%,为患者创造了进行后续治疗的机会;而无反应患者在开始治疗 4 周内死亡。也有专家推荐在确立 HLH 诊断但未明确病因前,可给予静脉内注射大剂量丙种球蛋白(总剂量 1.0~1.6 g/kg,分 2~3 天使用)联合糖皮质激素(强的松 1~3 mg/kg)。但大剂量静脉注射丙种球蛋白应用的适应证及时机仍有争议。对风湿免疫性疾病不推荐加用 VP-16,仅用糖皮质激素和其他免疫抑制剂。

4.2 病因治疗

在得到筛查结果前需尽早确立 HLH 诊断,并开始免疫抑制治疗以控制 HLH 发展。待筛查结果出来后,针对病因行后续治疗。

原发性 HLH 可采用 HLH-2004 方案,疾病控制稳定时应行减低强度预处理的 HSCT。这是目前唯一的治愈方法。需注意成人 HLH 中也有原发性 HLH。

对于感染靶细胞为 B 细胞的 EBV 阳性 HLH,可考虑糖皮质激素(强的松 1~3 mg/kg)+美罗华或 R-CHOP 方案治疗。感染靶细胞为 NK/T 细胞的如为慢性活动性 EBV 感染(CAEBV-NK/T),需尽早采用与治疗 NK/T 细胞淋巴瘤类似的含甲氨蝶呤和门冬酰胺酶的化疗方案,病情稳定后行

HSCT。

除 EBV 外,其他感染相关 HLH 需尽力寻找病原菌并做抗感染治疗。免疫抑制治疗应同时进行以控制 HLH,避免发生不可逆的器官功能损害。其中利士曼原虫感染引起的 HLH 是寄生虫感染中最常见的病原菌,需重视以免漏诊。

肿瘤相关的 HLH 预后最差,其中淋巴瘤为最常见的肿瘤。在明确和开始肿瘤特异性治疗前,需尽早开始糖皮质激素+VP-16(50~150 mg/m²)的治疗以控制 HLH,然后按相应的淋巴瘤方案治疗。由于合并 HLH 的淋巴瘤患者预后较差,所以大剂量化疗+自体 HSCT 可作为诱导缓解后的推荐方案,必要时考虑异基因 HSCT,确诊后应早期行 HLA 配型。由于原发性 HLH 相关基因突变时并发淋巴瘤的风险增高,所以当淋巴瘤相关 HLH 检测到这些基因异常时,特别是 EBV 阳性的淋巴瘤,也需考虑异基因 HSCT。

自身免疫疾病相关 HLH 则按各种疾病的特异性治疗进行。

反复复发的 HLH,有明确的基因异常以及不明原因的 HLH 在疾病控制稳定时应行异基因 HSCT。

4.3 新的治疗

目前有多项新的成人 HLH 治疗方案正在进行临床试验,如将 ATG,IL-6 单抗,CD52 单抗加入地塞米松/VP-16 方案中以加强抑制炎症因子风暴;或用 JAK1/2 抑制剂 Ruxolitinib 抑制细胞因子产生的细胞信号途径。炎症因子干扰素 γ 的单克隆抗体也在早期临床试验中。

5 总结

总之,最近数年来对 HLH 的认识和研究方兴未艾。它不仅是儿童性疾病,在成人中也可发生。因 HLH 发病急,进展迅速,预后仍较差,所以提高医生对 HLH 特别是成人 HLH 的认识,以尽早确立 HLH 诊断和开始治疗尤为重要。目前 HLH 的发病机制以及成人 HLH 的诊断指标,预后因素及治疗方案是研究的热点。因其为少见病,组织细胞协会在成功完成儿童 HLH-94 及 HLH-2004 临床试验后,其 HLH 指导委员会已设立成人 HLH 工作组,旨在建立国际协作,加强对成人 HLH 的登记和临床研究工作,以改善其预后。

(收稿日期:2016-04-08)