·医学研究·

儿童急性白血病合并噬血细胞综合征 9 例临床分析

毛彦娜,李彦格,刘炜,周建文,田亮,宋丽丽
郑州市儿童医院 血液肿瘤科,郑州 450000

摘要:目的 探讨儿童急性白血病合并噬血细胞综合征的临床特征及预后。**方法** 收集确诊的儿童急性白血病合并噬血细胞综合征 9 例,回顾性分析其原发病、临床表现、实验室检查指标、治疗与转归。**结果** ①9 例患儿中,急性淋巴细胞白血病 5 例,急性单核细胞白血病 2 例,急性髓细胞白血病 M2a 1 例,急性早幼粒细胞白血病 1 例。②高热 100%(9/9)、脾肿大 77.8%(7/9)、肝肿大 55.6%(5/9)、淋巴结肿大 33.%(3/9)、皮肤出血点或瘀斑 55.6%(5/9)、黄疸 22.2%(2/9)、浆膜腔积液 33.3%(3/9)、呼吸系统症状 33.3%(3/9)、神经系统症状 22.2%(2/9);实验室检查中外周血细胞 2 系及以上减少者 100%(9/9)、乳酸脱氢酶增高 100%(9/9)、铁蛋白升高 100%(9/9)、低纤维蛋白原血症 100%(9/9)、骨髓噬血现象 66.7%(6/9)、高脂血症 77.8%(7/9)、自然杀伤细胞比值下降 44.4%(4/9)、肝功能损伤 33.3%(3/9)、肾功能不全 22.2%(2/9)。③9 例患儿中 6 例接受 8 周 HLH-2004 方案治疗。**结论** 儿童急性白血病合并噬血细胞综合征临床表现多样,常伴有多脏器功能受损;常规治疗效果差,死亡率高。

关键词: 儿童;白血病;噬血细胞综合征;临床特征;预后
中图分类号: R725.5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1672-3422(2016)09-0091-02

本研究通过对 9 例儿童急性白血病合并 HLH 的临床表现、实验室检查、治疗及预后进行分析,进一步提高临床医师对该病认识。

1 资料与方法

1.1 **一般资料** 2008 年 1 月至 2014 年 7 月郑州市儿童医院血液肿瘤科收治的合并 HPS 的儿童急性白血病 9 例,其中男 6 例,女 3 例,年龄 2~14 岁,中位年龄 10 岁。所有患儿均完善血常规、肝功能、肾功能、血清乳酸脱氢酶,β2 微球蛋白、铁蛋白、血脂、纤维蛋白原、骨髓细胞学涂片、全身淋巴结超声探查、腹部彩色多普勒超声或 CT 检查;并对起病时的临床表现进行分析。

1.2 **诊断标准**

1.2.1 **HPS 诊断标准** 据 HLH-2004 诊断标准[1],分子生物学诊断符合 HLH 或者以下指标 8 条中符合 5 条即可诊断为 HLH:①发热:持续 >7d,体温 >38.5℃;②脾大(肋下≥3 cm);③血细胞减少(累及外周血两系或三系),血红蛋白 <90 g/L,血小板 $<100\times10^9$/L,中性粒细胞 $<1.0\times10^9$/L 且非骨髓造血功能减低所致;④高甘油三脂血症和(或)低纤维蛋白原血症:甘油三脂 >3 mmol/L 或高于同年龄的 3 个标准差,纤维蛋白原 <1.5 g/L 或低于同年龄的 3 个标准差;⑤在骨髓、脾脏或淋巴结里找到噬血细胞;⑥NK 细胞活性降低或缺如;⑦铁蛋白≥500μg/L;(8)sCD25(可溶性白介素-2 受体)≥2400U/ml。

1.2.2 **急性白血病诊断标准** 所有儿童急性白血病诊断标准均符合中华医学会儿科学分会血液学组制定的儿童急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia,ALL)和急性髓细胞白血病(acute myelocytic leukemia,AML)诊断标准[2-3]。

1.3 **治疗** 9 例患儿中 6 例接受 8 周 HLH-2004 方案[1]即:地塞米松 10 mg/m² ×2 周,5 mg/m² ×2 周,2.5mg/m² ×2 周,1.25 mg/m² ×1 周,第 8 周开始逐渐减停;依托泊苷(VP-16)150 mg/m²,静脉滴注,第 1、2 周每周 2 次,第 3~8 周每周 1 次;环孢素 A 6 mg/(kg·d)口服。如有神经系统症状,则加用 1 次甲氨蝶呤联合地塞米松鞘注。

2 结 果

2.1 **原发疾病** ALL5 例,急性单核细胞白血病 2 例,AML-M2a 1 例,急性早幼粒细胞白血病 1 例。5 例合并 HPS 的 ALL 中,T-ALL 4 例,B-ALL1 例,均发生于完全缓解后,2 例发生于 CAM 化疗阶段,1 例发生于 HD-MTX 化疗阶段,1 例发生于早期强化 VDLD 化疗阶段,1 例发生于维持治疗阶段;2 例急性单核细胞白血病合并 HPS 患儿中,1 例与急性单核细胞白血病同时伴发,1 例发生于第 1 疗程的 DAE 诱导缓解阶段;1 例 AML-M2a 合并 HPS 发生于大剂量 Arac+DNR 化疗阶段;1 例

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

急性早幼粒细胞白血病合并 HPS 发生于根治性缓解 HA 化疗阶段。

2.2　临床表现　9 例患儿均有发热，多为持续性高热，热峰 39℃ ~41℃，持续 10d 至数月不等。常见体征有脾肿大、肝肿大、淋巴结肿大、黄疸、浆膜腔积液、皮肤出血点或瘀斑、呼吸系统症状（咳嗽、咳痰、气促、肺部干湿啰音）、神经系统症状（嗜睡、抽搐、性格行为改变），各临床表现见表 1。

表 1　急性白血病合并 HLH 患儿不同临床症状发生率

症状	例数（n）	发生率（%）
发热	9	100
脾肿大	7	77.8
肝肿大	5	55.6
皮肤出血点、瘀斑	5	55.6
淋巴结肿大	3	33.3
浆膜腔积液	3	33.3
呼吸系统症状	3	33.3
黄疸	2	22.2
神经系统症状	2	22.2

2.3　实验室检查　血常规中可见 2 系及以上血细胞减少，其中白细胞减少 7 例，贫血 8 例，血小板较少 9 例；骨髓中可见噬血细胞现象；血生化异常中包括乳酸脱氢酶增高、铁蛋白升高、低纤维蛋白原血症、高脂血症、肝功能损伤（丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、总胆红素或直接胆红素一项升高，低蛋白血症）、肾功能不全（血尿、蛋白尿，尿素氮、肌酐升高）；免疫学异常中主要表现为自然杀伤细胞比值下降，实验室检查异常的发生率见表 2。

表 2　急性白血病合并 HPS 患儿实验室检查异常的发生率

实验室检查	例数（n）	发生率（%）
2 系以上血细胞减少	9	100
乳酸脱氢酶升高	9	100
铁蛋白升高	9	100
低纤维蛋白原血症	9	100
高脂血症	7	77.8
骨髓噬血现象	6	66.7
NK 细胞比值下降	4	44.4
肝功能损伤	3	33.3
肾功能不全	2	22.2

2.4　治疗效果　9 例患儿确诊后，征得家属同意后进行后续治疗，其中 3 例诊断后放弃治疗，1 月内全部死亡，包括 ALL 1 例，急性单核细胞白血病 2 例；6 例接受 8 周 HLH－2004 方案治疗，4 例治疗过程中死亡，包括 ALL 3 例，急性髓细胞白血病 M2a 1 例；2 例完成 8 周治疗后按序治疗原发病，6 月内死亡，包括 ALL 1 例，急性早幼粒细胞 1 例。总死亡率 100%。

3　讨　论

目前研究认为 HPS 发病是由于各种原因引起的免疫调节异常、免疫活性细胞积聚，T 淋巴细胞和被其活化的巨噬细胞分泌大量细胞因子如 IL－2、IL－6、IFN－α］、TNF－γ 等，继而发生“细胞因子风暴”，最终导致各种病理性损害，进而产生各种临床症状。而急性白血病患儿存在有白血病细胞骨髓浸润及化疗后引起的免疫调节异常、肿瘤细胞释放大量细胞因子，更易合并 HPS 发生，但既往关于急性白血病合并 HLH 报道少见，且大都为个案报告[4-5]，尚缺乏临床资料总结。本组合并 HPS 的急性白血病患儿中，以 ALL 常见，可能与儿童时期 ALL 发病率更高有一定关系，同时又以 T－ALL 更常见，推测可能原因是 T 细胞更多与 EB 病毒感染有关。该组患儿临床表现主要有发热、脾脏肿大、肝脏肿大，与既往研究报道一致[6]，分别占 100%、77.8%、55.6%，同时该类患儿可合并有呼吸系统、神经系统、消化系统受累症状。但本组患儿中肝脾肿大发生率低于既往报告，考虑可能原因为部分急性白血病患儿化疗过程中使用激素治疗，而激素是 HLH 标准治疗方案的一部分，可造成 HPS 症状不典型。

参考文献

[1] Janka GE, Schneider EM. Modern managenlent of children with-haemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Br J Haematol, 2004, 124(1): 4-14.

[2] 中华医学会儿科学分会血液学组《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议（第四次修订）[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(9): 641-644.

[3] 中华医学会儿科学分会血液学组《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童急性髓细胞白血病诊疗建议 [J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(11): 877-878.

[4] Zhao D, Qian L, Shen J. Acute myelocytic leukemia in a patient with hemophagocytic lymphohistiocytosis: A case report [J]. Oncol Lett, 2014, 8(6): 2634-2636.

[5] Hatano K, Nagai T, Matsuyama T, et al. Leukemia cells directly phagocytose blood cells in AML－associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report and review of the literature [J]. Acta Haematol, 2015, 133(1): 98-100.

[6] Freeman HR, Ramanan AV. Review of haemophagocytic lympho-histiocytosis [J]. Arch Dis Child, 2011, 96(7): 688-693.

收稿日期：2016-04-09　修回日期：2016-06-13　责任编辑：祝振中

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net