

淋巴瘤相关噬血细胞综合征的临床特点、 诊断及治疗(附 20 例分析)

李佩章,王英,庞乃奇,李春蓉,张云,朱春燕,谭晓虹
(广西医科大学附属肿瘤医院,南宁 530021)

摘要:目的 探讨淋巴瘤相关噬血细胞综合征(LAHS)的临床特点、诊断及治疗方法。方法 回顾性分析 20 例 LAHS 患者的临床资料。结果 20 例患者均为非霍奇金淋巴瘤,其中 T 细胞淋巴瘤 15 例、B 细胞淋巴瘤 5 例。临床分期 I 期 2 例,II 期 3 例,III 期 7 例,IV 期 8 例。以噬血细胞综合征(HPS)为首发症状 3 例,淋巴瘤化疗过程中疾病进展伴发 HPS 17 例。伴有发热 20 例,脾肿大 18 例,肝肿大 8 例,淋巴结肿大 12 例,黄疸 10 例,胸腔积液 3 例,皮疹 2 例,神经系统受累 1 例。发生 HPS 时患者出现贫血、血小板低下、NK 细胞活性降低各 20 例,白细胞低下、骨髓涂片见噬血细胞现象各 17 例,血清铁蛋白升高 19 例,纤维蛋白原降低 14 例,甘油三酯升高 13 例,淋巴结活检见噬血现象 1 例,脾脏活检见噬血现象 2 例。血清胆红素升高 11 例,转氨酶升高 13 例,乳酸脱氢酶升高 20 例。20 例患者均参照 HLH-2004 方案给予激素联合依托泊苷和环孢素 A,改善患者的噬血及一般情况后逐渐过渡至化疗;其中 15 例接受化疗方案 CHOPE 治疗,3 例接受化疗方案 COPE 治疗,2 例接受化疗方案 CHOPE-L 治疗;同时根据病情予支持治疗。随访中 6 例经治疗好转出院,14 例死亡[10 例合并多脏器衰竭,3 例合并弥散性血管内凝血(DIC),1 例肺泡出血合并 DIC]。20 例患者自淋巴瘤诊断之日起中位生存时间 19 个月,自 HPS 诊断之日起中位生存时间 39 d。结论 LAHS 临床表现多样,有在淋巴瘤治疗过程中伴发 HPS 的,亦有以 HPS 为首发症状而在治疗 HPS 时诊断为淋巴瘤的。LAHS 病死率高,对可疑患者及时进行相关实验室检查有助于早期诊断。治疗早期给予激素联合依托泊苷和环孢素 A,同时支持并对症治疗,至一般情况好转后过渡至针对淋巴瘤的化疗。合并多脏器衰竭、DIC 的患者预后不良。

关键词:淋巴瘤相关噬血细胞综合征;非霍奇金淋巴瘤;T 细胞淋巴瘤;B 细胞淋巴瘤;噬血细胞综合征

doi: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.31.013

中图分类号:R825.5 文献标志码:B 文章编号:1002-266X(2017)31-0047-03

噬血细胞综合征(HPS)又称噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH),是淋巴细胞和组织细胞异常活化导致高细胞因子血症,从而引发的一组临床表现多样、严重损害脏器功能的综合征^[1-2],按照病因分为原发性 HPS 和继发性 HPS 两大类。淋巴瘤相关噬血细胞综合征(LAHS)是继发性 HPS 的常见原因,如不及时诊治,病情会迅速恶化而导致死亡。本文对 20 例 LAHS 患者的临床资料进行回顾性分析,并探讨其临床特点、诊断及治疗方法。

1 资料分析

选取 2006 年 12 月~2016 年 12 月广西医科大学附属肿瘤医院收治的 LAHS 患者 20 例,男 12 例,女 8 例;年龄 15~70 岁。淋巴瘤的诊断参照 2008 WHO 淋巴瘤病理分型标准^[3],根据形态学及免疫组化结果得出。HPS 的诊断均符合国际组织细胞协会 HLH-2004 诊断标准^[4]:①发热:持续 7 d,体温 >

38.5℃;②脾大;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 <100×10⁹/L,中性粒细胞 <1.0×10⁹/L;④高甘油三酯血症和(或)低纤维蛋白原血症,甘油三酯 >3 mmol/L,纤维蛋白原 <1.5 g/L;⑤在骨髓脾脏或淋巴找到噬血细胞;⑥自然杀伤(NK)细胞活性降低或缺失;⑦铁蛋白 ≥500 μg/L;⑧可溶性白介素 2 受体(sCD₂₅) ≥2 400 IU/mL。由于本院尚未开展 sCD₂₅ 的检测,因此 HPS 的诊断依据为符合上述 7 项标准中的 5 项即可。本研究获我院伦理委员会批准和授权,所有被检者均知情同意。

20 例患者均为非霍奇金淋巴瘤,其中 T 细胞淋巴瘤 15 例(结外 NK/T 细胞淋巴瘤 6 例、外周 T 细胞淋巴瘤 4 例、间变大细胞淋巴瘤 3 例、皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤 1 例、血管免疫母 T 细胞淋巴瘤 1 例),B 细胞淋巴瘤 5 例(弥漫大 B 细胞淋巴瘤 4 例、伯基特淋巴瘤 1 例)。临床分期 I 期 2 例,II 期 3 例,III 期 7 例,IV 期 8 例。

20 例患者中 3 例以 HPS 为首发症状,在治疗

基金项目:广西壮族自治区卫计委科研课题(Z2013421)。
通信作者:王英(E-mail:lw66993@126.com)

HPS 时诊断淋巴瘤; 17 例为淋巴瘤化疗过程中疾病进展伴发 HPS。20 例患者均伴有发热(呈不规则热型), 伴脾肿大 18 例, 肝肿大 8 例, 淋巴结肿大 12 例, 黄疸 10 例, 胸腔积液 3 例, 皮疹 2 例, 神经系统受累(头痛、嗜睡) 1 例。

发生 HPS 时患者出现贫血(HGB < 90 g/L) 20 例, 血小板低下(PLT < 100×10^9 /L) 20 例, 白细胞低下(NEUT < 1.0×10^9 /L) 17 例, 血清铁蛋白升高(SF > 500 μ g/L) 19 例, 纤维蛋白原降低(Fib < 1.5 g/L) 14 例, 甘油三酯升高(TG > 3.0 mmol/L) 13 例, NK 细胞活性降低(< 10%) 20 例, 骨髓涂片见噬血细胞现象 17 例, 淋巴结活检见噬血现象 1 例, 脾脏活检见噬血现象 2 例。血清胆红素升高(> 17.1 μ mol/L) 11 例, 转氨酶升高(> 40 U/L) 13 例, 乳酸脱氢酶升高(> 250 U/L) 20 例。

20 例患者均参照 HLH-2004 方案给予激素联合依托泊苷和环孢素 A 以抑制细胞因子风暴, 改善患者的噬血及一般情况后逐渐过渡至化疗; 其中 15 例接受化疗方案 CHOPE(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松、依托泊苷) 治疗, 3 例接受化疗方案 COPE(环磷酰胺、长春新碱、泼尼松、依托泊苷) 治疗, 2 例接受化疗方案 CHOPE-L(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松、依托泊苷、左旋天门冬酰胺酶) 治疗; 同时根据病情予支持治疗, 支持治疗包括输注免疫球蛋白、红细胞、血小板、凝血酶、粒细胞集落刺激因子等。1 例患者治疗缓解后即行异基因造血干细胞移植术。随访截止时间为 2016 年 12 月 31 日。20 例患者中, 6 例经治疗好转出院(包括 1 例造血干细胞移植患者), 14 例患者死亡(10 例合并多脏器衰竭, 3 例合并 DIC, 1 例肺泡出血合并 DIC)。20 例患者自淋巴瘤诊断之日起中位生存时间为 19 个月, 自 HPS 诊断之日起中位生存时间为 39 d。

2 讨论

HPS 是一组以持续发热、全血细胞减少为特征的单核巨噬系统过度反应性综合征, 根据病因分为原发性和继发性两大类。后者多与感染、肿瘤、自身免疫病等相关, 而 LAHS 在继发性 HPS 中占有相当比例。LAHS 多见于 NK/T 细胞淋巴瘤和外周 T 细胞淋巴瘤。本组 20 例患者中 T 细胞淋巴瘤 15 例、B 细胞淋巴瘤 5 例, 此与文献^[5]报道相近, 推测可能与 T 细胞淋巴瘤大多合并 EB 病毒感染有关。

HPS 既可发生于淋巴瘤进展过程中, 亦可发生于淋巴瘤起病之初。林宁晶等^[6]报道 88.9% (24/

27) 的 LAHS 发生于淋巴瘤进展时, 而 YU 等^[7]报道 86.7% (26/30) 的 LAHS 系淋巴瘤起病初期发生。本组 20 例患者中, 17 例为淋巴瘤化疗过程中发生。LAHS 患者临床表现多样, 是由于被激活的 T 细胞及组织细胞大量分泌各种炎症细胞因子如 IL-2、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 等引发机体过度炎症反应, 从而产生各种临床症状如高热、肝功能异常、凝血功能异常、高脂血症等, 细胞因子激活巨噬细胞产生噬血现象, 细胞因子还直接抑制骨髓造血功能进一步加重外周血三系减少。

由于 LAHS 患者的病情进展迅速, 临床表现又多种多样, 在淋巴瘤疾病进展中伴发的 HPS, 虽然病因明确, 但全血细胞减少、发热、肝脾淋巴结肿大等表现极易与淋巴瘤化疗后不良反应及淋巴瘤病程进展混淆, 容易造成 HPS 漏诊。目前, 国际主流学术观点认为当患者出现持续发热、全血细胞减少及肝脾肿大三联征时需怀疑 HPS 的发生, 要及时进行与 HPS 诊断相关的各项检查^[8]。付功丽等^[9]认为, HLH-2004 版诊断指南是根据儿童患者的相关数据和儿科专家意见修订的, 故对于诊断肿瘤相关性 HPS 有局限性, 且 2004 版诊断指南中的指标并非都要符合才能治疗, 因为即使到疾病晚期, 也并不一定符合上述指标, 当临床高度怀疑 HPS 时, 应该尽早采取措施积极治疗, 否则患者会出现不可逆的严重器官损害, 对高度怀疑 LAHS 患者, 应行外周血涂片、骨髓细胞学检查、CT、MRI 等, 对可疑的淋巴结进行活检, 同时抽取血标本进行各项实验室检查。另一方面, 在淋巴瘤的治疗过程中需警惕 HPS 的出现, 尤其是撤掉激素的时候。

对于 LAHS 的治疗目前国内外尚无满意的治疗方案, 较多的文献^[10-13]报道认为 LAHS 预后差。因此, 一旦诊断, 应该马上治疗。LAHS 治疗首先要积极控制过度炎症状态, 抑制细胞因子风暴以及必不可少的支持治疗, 如输注丙种球蛋白、血细胞等, 病情稳定后即可针对淋巴瘤亚型选择相应的化疗方案。王旖旎等^[14]报道, 采用脂质体多柔比星联合依托泊苷、大剂量甲强龙方案治疗 LAHS 患者 20 例, 最终症状完全缓解 3 例、部分缓解 12 例, 总有效率为 75%。林宁晶等^[6]报道, 27 例 LAHS 患者接受 HLH-2004 方案治疗, 其中仅 11 例患者有机会接受进一步的挽救化疗, 病死率达 88.9%, 中位生存时间 28 d。Han 等^[15]报道, 29 例 T-LAHS 患者的中位生存时间为 33 d。本组 20 例患者的中位生存时间为 39 d, 与上述报道的结果相近。提示 LAHS 的治疗

效果不佳,预后差。异基因造血干细胞移植治疗原发性 HPS 的作用已在 HLH-2004 方案中得到肯定,然而目前对于其在 LAHS 中的治疗作用鲜有报道。有文献报道 1 例 IV 期血管免疫母 T 细胞淋巴瘤患者并发 HPS,经 HLH-2004 方案治疗好转,后接受异基因造血干细胞移植,维持完全缓解已存活了 53 个月。Yu 等^[7]报道了 3 例 LAHS 患者能达完全缓解,均因接受了异基因造血干细胞移植术。本组 1 例间变大细胞淋巴瘤患者伴发 HPS,经 HLH-2004 方案治疗好转即行异基因造血干细胞移植,维持完全缓解至今,目前已存活 36 个月。

总之,LAHS 是临床上少见的综合征,诊断上有一定的难度,对发热、肝脾肿大、全血细胞减少、高甘油三酯、低纤维蛋白原血症、铁蛋白升高的淋巴瘤患者,要高度警惕 LAHS。LAHS 预后差,早期诊断早期治疗很关键,有待于收集更多的病例样本进行研究及探索更有效的治疗方案。异基因造血干细胞移植可能在改善其预后上有较大作用。

参考文献:

[1] 姜中兴,马花,孙慧,等. 噬血细胞综合征临床特点与预后因素研究[J]. 重庆医学, 2017, 46(7): 963-965.
 [2] 李佩章,黄玲莎,王英,等. 噬血细胞综合征的实验室诊断及临床分析[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(7): 32-35.
 [3] Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research [M]. Hematol Am Soc Hematol Educ Program, 2009: 523-531.
 [4] Henter JI, Home A, Arico M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48(2): 124-131.

[5] 郝杰,赵明哲,刘占云,等. 非霍奇金淋巴瘤相关噬血细胞综合征 32 例临床特点和疗效分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2015, 14(11): 817-821.
 [6] 林宁晶,宋玉琴,郑文,等. 淋巴瘤相关噬血细胞综合征 27 例的临床特征及生存分析[J]. 肿瘤, 2015, 35(2): 197-204.
 [7] Yu JT, Wang CY, Yang Y, et al. Lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: experience in adults from a single institution [J]. Ann Hematol, 2013, 92(11): 1529-1536.
 [8] Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2013, 2013: 605-611.
 [9] 付功丽,刘芳. 肿瘤相关性噬血细胞综合征的诊断及治疗[J]. 临床血液学杂志, 2016, 29(5): 357-362.
 [10] 于洪霞,李艳,蔡冬梅,等. 19 例成人噬血细胞综合征临床分析[J]. 临床血液学杂志, 2016, 29(5): 398-400.
 [11] 陆静峰,张彦芳,高武. 获得性噬血细胞综合征 15 例临床分析[J]. 上海医药, 2017, 38(7): 55-58.
 [12] 郑湧智,郑浩,李健,等. 儿童 NK/T 细胞淋巴瘤相关噬血细胞综合征 6 例临床分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(6): 1764-1770.
 [13] 周玉兰,张荣艳,李菲. 恶性肿瘤相关噬血细胞综合征的研究新进展[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(21): 958-961.
 [14] 王旖旎,黄文秋,魏娜,等. DEP 方案挽救治疗成人难治性噬血细胞综合征的临床研究[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(10): 901-904.
 [15] Han L, Li L, Wu J, et al. Clinical features and treatment of natural killer/T cell lymphoma-associated with hemophagocytic syndrome: comparison with other T cell lymphoma-associated with hemophagocytic syndrome [J]. Leuk Lymphoma, 2014, 55(9): 2048-2055.

(收稿日期: 2017-04-05)

· 作者 · 编者 · 读者 ·

《山东医药》关于医学名词与统计学符号的应用说明

医学名词要以 1989 年及以后由全国自然科学名词审定委员会审定、公布,科学出版社出版的《医学名词》和相关科学的名词为准,暂未公布者仍以人民卫生出版社出版的《英汉医学词汇》为准。中文药物名称应使用 1995 年药典(法定药物)或卫生部药典委员会编辑的《药名词汇》(非法定药物)中的名称,英文药物名称则采用国际非专利药名,不用商品名。

按 GB3358-82《统计学名词及符号》的有关规定书写,常用统计学符号的书写如下:①样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} (中位数仍用 M);②标准差用英文小写 s ;③ t 检验用英文小写 t ;④ F 检验用英文大写 F ;⑤卡方检验用希文小写 χ^2 ;⑥相关系数用英文小写 r ;⑦自由度用希文小写 v ;⑧概率用英文大写 P 。以上符号均用斜体。