

文章编号: 1000-2812 (2018) 06-0082-03

# 黑热病相关噬血细胞综合征1例

张真珍

兰州大学第一医院 儿科, 甘肃 兰州 730000

关键词: 噬血细胞综合征; 黑热病; 儿童; 基因缺陷

中图分类号: R72

文献标识码: A

doi: 10.13885/j.issn.1000-2812.2018.06.015

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS), 又称噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), 是一种由多种因素导致的淋巴细胞和组织细胞异常激活、过度增生并分泌大细胞因子而引起的全身高度炎症反应综合征<sup>[1]</sup>, 其临床特征包括发热、肝脾、淋巴结肿大、全血细胞减少等, 可分为原发性和继发性两种类型, 继发性HLH的常见病因有感染、肿瘤、自身免疫或风湿性疾病等。HLH起病急、病情进展迅速、病死率高<sup>[2]</sup>, 尽早发现病因, 对因治疗尤为重要。兰州大学第一医院近期诊治了1例黑热病继发HPS, 同时存在HLH相关基因缺陷的患儿。现将临床资料报告如下。

## 1 病例资料

患儿, 女, 9岁, 主因“发热2周”, 系甘肃省天水市麦积区居民, 有牛羊接触史; 2周前无明显诱因出现发热, 热峰41.0℃, 2—4次/d, 无寒战、抽搐, 无咳嗽、咳痰, 无恶心、呕吐, 无腹痛、腹泻等不适。患者就诊于外院查血常规: 白细胞 $3.0 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞比例34.7%、淋巴细胞比例63.0%、红细胞 $3.4 \times 10^{12}/L$ 、血红蛋白93.0 g/L、血小板 $87.0 \times 10^9/L$ , 血浆纤维蛋白原2.0 g/L、甘油三酯1.8 mmol/L、铁蛋白 $> 1\ 650.0$  ng/mL, 自身抗体、结核菌素实验阴性, 肥达氏+外斐氏试验阴性, 心、肺、腹B超均未见明显异常。血涂片未见幼稚细胞及异性淋巴细胞。骨髓检查: 增生骨髓象, 未见吞噬细胞。予以抗感染

治疗(具体不详), 疗效不佳, 遂于2017年12月7日就诊于兰州大学第一医院儿科, 门诊以“发热待查: 噬血细胞综合症?”收住。

入院查体: 精神欠佳, 颈部两侧可触及多个蚕豆样大小肿大淋巴结, 无压痛, 活动度可, 与周围组织无粘连; 口唇红润, 咽部充血, 扁桃体I度肿大; 双肺呼吸音粗, 未闻及干湿性啰音; 腹部平坦, 腹软, 未扪及包块, 肝脏肋下4 cm, 剑突下0 cm, 脾脏肋下2 cm, 叩诊鼓音, 肠鸣音正常; 神经系统双侧巴彬斯基征可疑阳性, 余均阴性。

入院辅助检查, 血常规: 白细胞 $3.0 \times 10^9/L$ 、红细胞 $3.1 \times 10^{12}/L$ 、血红蛋白81.0 g/L、血小板 $103.0 \times 10^9/L$ ; 血生化: 谷草转氨酶269 U/L、谷丙转氨酶137 U/L、总胆固醇3.2 mmol/L、甘油三酯2.4 mmol/L、血清总铁蛋白 $> 2\ 000$  ng/mL; 血沉56 mm/h; 降钙素原: 1.13  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; 弥散性血管内凝血: 纤维蛋白原1.83 g/L, 凝血酶时间19.3 s, D-二聚体22.79  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 纤维蛋白降解产物77.83  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; NK细胞(natural killer cell): 3.5%; EB病毒DNA分析: 阴性; 脑脊液检查正常; 骨髓细胞学: 粒、红巨未见明显异常, 可见网状细胞及个别噬血细胞; 骨髓涂片未见利什曼原虫; 腹股沟淋巴结活检免疫组化结果支持慢性炎症伴淋巴组织反应性增生; 外送甘肃省疾病预防控制中心rK39层析试条检测: 阳性; 血液虎红玻片凝集试验、试管凝集试验: 阴性; 胸、腹部CT平扫: 双肺未见明显异常密度影, 双腋窝多发增大

收稿日期: 2018-07-12

作者简介: 张真珍, 女, 硕士研究生, 研究方向为儿科学, e-mail: 419270663@qq.com

淋巴结,肝左叶分支状密度影,胆管结石?副脾;淋巴结彩超:右侧颈部多发肿大淋巴结,左侧颈部、双侧锁骨上、双侧腋窝、双侧腹股沟区多发淋巴结可见,腹腔未探及肿大淋巴结;心脏彩超大致正常。

将患儿及其父母的血标本送检至中国康圣环球医学检验集团,通过PCR和测序的方法检测标本中与HLH发病相关的PRF1、STXBP2、STX11、Unc13D、LYST、AP3 $\beta$ 1、RAB27A、SH2D1A、XIAP及ITK 10个基因的编码区全长及附近转录剪切位点的突变分析,结果显示:该患儿及其父亲PRF1基因Exon2上存在错义变异c.10C>T (p.Arg4Cys) (杂合),该变异据文献检索在HLH患者中检出过<sup>[3-4]</sup>;该患儿及其母亲STXBP2基因Exon2上存在错义变异c.97A>G (p.Met33Val) (杂合),但该变异据文献检索其临床致病性尚不明确。诊疗经过:先后给予抗感染、输注血浆、地塞米松等治疗1周,患儿仍有间断发热,但热峰较前下降;入院后第8天,rK39层析试条检测阳性,临床诊断为黑热病相关HLH,给予葡萄糖锑剂218 mg/kg治疗,1次/d,连续6 d为1疗程。1个疗程结束后,复查血常规:白细胞 $5.11 \times 10^9/L$ 、红细胞 $2.87 \times 10^{12}/L$ 、血红蛋白73 g/L、血小板 $267 \times 10^9/L$ ;肝功:谷草转氨酶99 U/L、谷丙转氨酶125 U/L、甘油三酯6.47 mmol/L、血清总铁蛋白 $> 2\ 000$  ng/mL;弥散性血管内凝血:D-二聚体1.07  $\mu\text{g/mL}$ 、纤维蛋白降解产物5.30  $\mu\text{g/mL}$ ;复查骨髓穿刺:淋巴细胞偏高,可见1个晚幼红细胞,成熟红细胞大小不一,填充欠佳,血小板散在成簇,呈增生性贫血骨髓象,可见吞噬细胞吞噬有核红细胞现象。锑剂治疗2个疗程后,复查血常规:白细胞 $6.56 \times 10^9/L$ 、红细胞 $3.74 \times 10^{12}/L$ 、血红蛋白99 g/L、血小板 $393 \times 10^9/L$ ;肝功:谷草转氨酶43 U/L、谷丙转氨酶45 U/L、甘油三酯3.1 mmol/L;血清总铁蛋白343 ng/mL;弥散性血管内凝血:D-二聚体0.77  $\mu\text{g/mL}$ 、纤维蛋白降解产物2.40  $\mu\text{g/mL}$ ,查体浅表淋巴结无肿大,肝脾均不能触及。患儿入院21 d后好转出院,出院后1个月随访复查实验室指标基本正常。

## 2 讨论

HLH是一类由原发或继发性免疫功能紊乱性

引起的多器官高炎症疾病。不同国家和地区HLH发病率有所不同,中国尚无儿童HLH流行病学的确切调查资料。目前公认的HLH诊断标准是国际组织细胞协会制定的HLH-2004方案<sup>[5]</sup>。原发性HLH是由于基因突变引起的免疫清除功能障碍所致的多系统炎症反应,在亚洲地区发病率约3.42/100万,男女性比例为1:1<sup>[6]</sup>,90%的患儿在2岁以内发病。有12种基因与HLH发病相关,包括9种常染色体隐性遗传基因及3种X连锁相关基因,即PRF1、Unc13D、STX11、STXBP2、RAB27A、LYST、AP3 $\beta$ 1、XIAP、SH2D1A、BIRC4、ITK、MAGT1<sup>[7]</sup>。HLH基因突变在不同人群及种族中存在差异,在中国人群中PRF1和UNC13D突变多见。原发性HLH根据缺陷基因特点又分为家族性HLH (familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, FHL)、原发性免疫缺陷病相关HLH和EB病毒驱动HLH。FHL有5个亚型:FHL1—FHL5。本病例符合HLH-2004方案诊断标准,与其相关的PRF1 (FHL2相关)基因缺陷,约占HLH患者的15%—50%。PRF1的突变位点有70多种,PRF1编码的穿孔素,是可溶性的成孔溶细胞蛋白,主要储存在细胞毒性T淋巴细胞 (cytotoxic lymphocyte, CTL) 和NK细胞的细胞毒颗粒中,诱导细胞毒颗粒进入靶细胞,引起细胞凋亡。PRF1的突变引起穿孔素表达异常,从而导致CTL和NK细胞毒功能受损。sTXBP2 (FHL5相关)至今已发现10余种突变类型,但研究报道尚少,主要通过NK细胞、单核细胞和T细胞中高表达syntaxin连接蛋白2 (Munc18-2),与Syntaxin11相互作用,在细胞毒颗粒与CTL细胞膜融合及脱颗粒的过程中发挥重要作用。sTXBP2突变则导致Munc18-2与Syntaxin11之间相互作用减弱,NK细胞和CTL细胞活性相应的降低或丧失<sup>[8]</sup>。

继发性HLH多见于成人,病因复杂多样,感染是最常见的因素,不仅包含病毒、细菌、真菌,而巨细胞病毒、结核、布氏杆菌、利什曼原虫等罕见病原体也可诱发。黑热病又称内脏利什曼病,由利什曼原虫寄生于人体巨噬细胞所致,是通过白蚁传播的一种地方性丙类传染病<sup>[9]</sup>。据WHO估计全球每年约40万新发病例,中国近年来的调查显示,甘肃、四川、新疆、甘肃、山

西、陕西等省区有流行或散在的病例发生<sup>[10]</sup>,其中甘肃省多发于陇南地区。黑热病发病率低,具有地域特异性,临床表现多样化、缺乏特异性,其诊断需要病原学或免疫学依据,往往因误诊或漏诊而延误治疗。该病临床上典型表现为长期不规则发热、贫血、肝脾和淋巴结进行性肿大及全血细胞减少。根据中国《黑热病诊断标准》(2017年),既有流行病学史及相应临床表现为疑似病例,若同时免疫学检查包括rk39免疫层析试条法、直接凝集试验、间接荧光抗体试验、酶联免疫吸附试验中有阳性者为临床诊断病例,或病原学检查即骨髓、脾、淋巴结穿刺物中查见利杜小体则为确诊病例。本病例中患儿符合临床诊断病例,初诊时未能及早诊治,主要因为诊断不明确,多次行骨髓穿刺涂片均未见利什曼原虫。虽不排除实验人员的经验不足等原因,但同时考虑黑热病早期阶段骨髓中不易发现利什曼原虫。与此同时反映出rk39免疫层析检测在黑热病诊断中的特异度和灵敏度,相对于病原学检测相比也更简便、快速<sup>[11]</sup>。

HLH病情进展迅速,病情凶猛,治疗困难,预后较差。对于原发性HLH,一旦确诊尽早按HLH-2004方案治疗,有条件的应尽早行造血干细胞移植根治;继发性HLH,由于病因复杂,疾病轻重差异较大,部分病例可不必完全按照HLH-2004方案进行治疗。本病例经锑剂治疗效果明显,体温逐渐正常,肝脾回缩,复查血常规、铁蛋白、血脂等各项检查接近正常,提示黑热病相关HLH,应尽早诊断,加强原发病控制,预后往往良好。该患儿同时存在HLH相关基因的缺陷,但基因缺陷背景是否对患儿继发感染、复发及长期预后等方面有影响,尚无定论。文献[7]报道,越来越多与感染相关的HLH被证实有遗传或基因缺陷背景,因此,临床诊断为HLH的患儿,尤其起病年龄小、病情严重、病程反复的患儿,应加

强早期的相关基因测序,确定临床类型,选择合适的治疗方案,提高HLH治愈率,并对有HLH先证者的亲属给予必要的遗传指导干预,提高健康婴儿的出生比例。

## 参考文献

- [1] Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes: an update[J]. Blood Reviews, 2014, 28(4): 135—142
- [2] 徐晓军, 汤永民. 噬血细胞综合征诊疗研究进展[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(9): 712—716
- [3] Wang Yi-ni, Wang Zhao, Zhang Jia, et al. Genetic features of late onset primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in adolescence or adulthood[J]. PLoS One, 2014, 9(9): e107386
- [4] 周晓姮, 罗建明, 宾琼, 等. 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症患儿及其家系穿孔素和颗粒酶B的表达[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(3): 227—232
- [5] Henter JI, Horne A, Aricu M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Pediatric Blood Cancer, 2007, 48(2): 124—131
- [6] Gholam C, Grigoriadou S, Gilmour KC, et al. Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in the genetic basis, diagnosis and management[J]. Clinical Experimental Immunology, 2011, 163(3): 271—283
- [7] 陈开澜, 李晖, 李建新, 等. 儿童噬血细胞综合征临床及基因突变筛查研究[J]. 临床儿科杂志, 2017, 35(8): 616—619
- [8] 吕茜倩, 胡坚. 家族性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症分子遗传学及诊疗研究进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(11): 965—969
- [9] 徐俊梅, 邹洋. 儿童黑热病的诊治及分析[J]. 中国医刊, 2015, 50(11): 108—110
- [10] 汪俊云, 高春花. 《黑热病诊断标准》解读[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2017, 5(29): 541—543
- [11] 张富南, 肖宁, 陈漪澜, 等. rk39免疫层析试纸条检测黑热病效果分析[J]. 中国热带医学, 2008, 8(5): 710—711

(责任编辑: 王希营)