

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2019.0036

家族性噬血细胞综合征2例并文献复习

李姣姣 石清照 刘苗 姜毅
武汉大学人民医院儿科 湖北 武汉 430060

摘要 目的:探讨家族性噬血细胞综合征(HPS)的病因机制与诊断。方法:回顾性收集、分析2例我院收治的HPS的临床资料。结果:例1患儿与其父母均有UNCD13基因突变;例2患儿为巴基斯坦人,其父母近亲结婚,患儿与其父母、兄长均有UNCD13、STX11基因突变。例1患儿予以诱导治疗后因经济原因未进一步治疗,目前病情尚平稳;例2患儿予以化疗后骨髓移植,目前无病生存。结论:儿童HPS应及时行HPS相关基因检测明确诊断并积极治疗,有基因异常的未发病者应追踪随访。

关键词 家族性噬血细胞综合征;儿童;基因突变

中图分类号 R551.3 文献标识码 A

Familial hemophagocytic syndrome: report of two cases and review of literature

LI Jiaojiao, SHI Qingzhao, LIU Miao, JIANG Yi

Dept. of Pediatrics, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Objective: To investigate the pathogenesis and diagnosis of familial hemophagocytic syndrome (HPS). **Methods:** Clinical data of 2 cases of HPS were collected and analyzed retrospectively. **Results:** In case 1, UNCD13 gene mutation had been detected in both the patient and his parents. In case 2, the family came from Pakistani, and the parents were consanguineous marriage. The UNCD13 gene and STX11 gene mutation had been detected in this family. After the induction therapy, no further treatment was performed in case 1, whose condition was stable. Bone marrow transplantation was performed after chemotherapy for case 2, who survived without disease in recent follow-up. **Conclusion:** In hemophagocytic syndrome children, related gene tests and therapy should be adopted early, and those with abnormal gene should be followed up all the time.

Key Words Familial Hemophagocytic Syndrome; Child; Gene Mutation

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)又称噬血细胞淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH),是一类因免疫系统功能紊乱导致的全身性免疫细胞异常活化为特征的临床综合征。临床以发热、肝脾肿大、全血细胞减少、凝血功能障碍、骨髓或其它组织中可

见噬血细胞为特征。HLH按病因可分为原发性(又称家族性, familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, FHL)和继发性两大类,前者主要与基因异常有关,后者与严重感染、恶性肿瘤及自身免疫相关^[1,2]。

FHL为常染色体隐性遗传病或X连锁隐性遗传病,本病罕见,年发病率约为0.12/10万,多在婴

作者简介:李姣姣,女,1985—,医学硕士,主治医师,主要从事小儿血液疾病的研究, E-mail:lijiaojiaowm@163.com

通讯作者:姜毅,男,1963—,医学硕士,主任医师,主要从事小儿呼吸及血液疾病的研究, E-mail:jiangyiwd@163.com

儿期发病,90%发病年龄<2岁,死亡率较高,预后较差^[3]。该病的诊断需要阳性家族史或做基因检测分析,因此临床上诊断FHL较困难。查询国内外相关文献,FHL病例的相关报道极少,为了临床医生更好地认识和及时地诊治FHL,现报道我院确诊的2例FHL患儿的临床特点并复习相关文献。

1 诊断标准

详见中华医学会儿科学分会血液学组:噬血细胞淋巴瘤组织细胞增生症诊疗建议^[4]。

2 临床资料

例1患儿:男,汉族,1岁,因发热5 d入院。查体:神清,贫血面容,前囟平软,全身皮肤无皮疹及出血点,浅表淋巴结未触及肿大,咽部稍红,颈软,双肺呼吸音清,对称,未闻及干湿性啰音,心音有力,律齐,未闻及杂音,腹平软,肝肋下3 cm,脾肋下2 cm,双下肢无水肿,病理反射未引出。实验室检查详见表1。病原学检测提示EBV-DNA为 2.17×10^7 。骨髓穿刺表现为增生活跃,可见噬血细胞,完善HLH相关基因检测提示患儿与其父母有

相同的UNC13D基因突变,入院后行HLH-2004方案化疗6周。

既往史:无特殊。家族史:患儿之父目前无任何HLH相关临床表现,患儿之母目前无任何HLH相关临床表现。

例2患儿:女,2岁,巴基斯坦人,因发热3 d入院。查体:神清,精神反应可,呼吸平稳,结膜无充血,颈软,浅表淋巴结未触及肿大,咽红,双肺呼吸音粗,未闻及啰音,心音有力,律齐,无杂音,腹平软,肝肋下4 cm,脾肋下1.5 cm,质地稍硬,四肢肌张力可,手足肛周未见皮疹,神经系统检查阴性。实验室检查详见表1。病原学检测提示EBV-DNA $<5 \times 10^3$ 。骨髓穿刺提示增生活跃,未见噬血细胞。完善HLH相关基因检测提示患儿与其父母、兄长均有UNC13D基因和STX11基因突变。初诊时予以丙种球蛋白及激素治疗,病情缓解,1月后复发,采取HLH-2004方案化疗,病情缓解后予以骨髓移植,随访至今无病生存。

既往史:近期反复感染史。家族史:父母近亲结婚(表兄妹),患儿之父目前无HLH相关临床表现,患儿之母目前无HLH相关临床表现,患儿之兄目前无HLH相关临床表现。

表1 2例患儿初诊检测结果

患儿	Hb (g/L)	PLT ($\times 10^9/L$)	Neu# ($\times 10^9/L$)	TG (mmol/L)	FIB (g/L)	FER ($\mu g/L$)	LDH (U/L)	Activity of NK(%)	sCD2 ($\times 10^3 U/L$)
例1	71.0	56.0	0.9	1.1	1.9	721.0	528.0	—	—
例2	88.0	34.0	0.9	7.0	1.5	>1 650.0	771.0	0.5	>7 500

Hb:血红蛋白;PLT:血小板;Neu#:中性粒细胞绝对值;TG:甘油三酯;FIB:纤维蛋白原;FER:铁蛋白;LDH:乳酸脱氢酶;Activity of NK:自然杀伤细胞活性;sCD25:血清可溶性白细胞介素II受体;—:未检测

表2 例1患儿及其亲属HLH基因检测结果

受检者	基因	编码区位置	突变类型	突变影响
例1患儿	UNC13D-Exon26	c.2553+5c>G	内含子变异(杂合)	有害
例1患儿之父	UNC13D-Exon26	c.2553+5c>G	内含子变异(杂合)	有害
例1患儿之母	UNC13D-Exon26	c.2553+5c>G	内含子变异(杂合)	有害

表3 例2患儿及其亲属HLH基因检测结果

受检者	基因	编码区位置	突变类型	突变影响
例2患儿	UNC13D-Exon14	c.1189G>A	错义变异(杂合)	有害
	STX11-Exon2	c.404T>C	错义变异(纯合)	尚不明确
例2患儿之父	UNC13D-Exon14	c.1189G>A	错义变异(杂合)	有害
	STX11-Exon2	c.404T>C	错义变异(杂合)	尚不明确
例2患儿之母	UNC13D-Exon14	c.1189G>A	错义变异(杂合)	有害
	STX11-Exon2	c.404T>C	错义变异(杂合)	尚不明确
例2患儿之兄	UNC13D-Exon14	c.1189G>A	错义变异(杂合)	有害
	STX11-Exon2	c.404T>C	错义变异(杂合)	尚不明确

3 讨论

HLH是一组由于多种致病因素导致机体免疫功能紊乱引起单核/巨噬细胞系统反应性增生、释放大量炎性因子、严重损害脏器功能的疾病。HLH分为原发性(家族性)和继发性^[5,6]。

FHL由Farquhar等于1952年首先报道,故又称Farquhar病,发病年龄较早,10%发生于新生儿,70%发生于1岁以内,但也有延迟至成人发病者^[7]。根据发病机制将FHL分为5类:FHL1突变位点位于9q21.3-22,但相关基因及功能蛋白尚不明确;FHL2的突变基因为穿孔素基因(PRF1),使穿孔素蛋白表达下调。FHL3、FHL4、FHL5分别由于UNC13D基因、STX11基因、STXBP2基因突变,这些基因突变导致细胞毒颗粒出胞及转运功能障碍^[8]。

最近的研究表明,HLH相关基因在不同人群及种族中存在差异,在德国和中东地区PRF1基因突变较常见,STX11基因在土耳其占优势,而在韩国UNC13D基因突变达89%^[9]。2016年中国儿科学会组织细胞增生症研究小组统计12所医院323例HLH,FHL占27.9%,其中41.7%为FHL3^[10]。

本研究2例患儿发病年龄均在2岁以内,发病年龄早,起病急,病程长,病初均有反复高热,肝脾肿大,血常规提示三系减少,临床表现及实验室检查均满足噬血细胞综合征的诊断,积极完善相关基因检测后确诊为FHL。1例患儿是UNC13D-Exon26基因编码序列发生c.2553+5c>G突变,突变为杂合型,该患儿父母均有该基因位点的杂合突变,但均未发病,考虑患儿EBV-DNA检测阳性,提示EB病毒感染,推测此感染是该患儿在原发性噬血细胞综合征基础上发病的重要诱因^[11],故需长期随访患儿父母。另外该患儿诱导治疗后目前病情尚稳定,是否提示我们并非所有噬血细胞综合征患儿均应按照方案使用所有的化疗药物或完成所有的疗程,但目前的研究表明FHL的5年无病生存率仅54%,骨髓移植后达62%,提示我们仍需继续随访该患儿的病情变化,如有复发,骨髓移植仍是最有效的治疗手段。另1例患儿在UNC13D基因和STX11基因分别发生突变。其中UNC13D-Exon14基因编码序列发生c.1189G>A突变,该患儿的父亲、母亲及兄长均有该基因位点的相同突变,既往HLH相关文献也有该基因位点报道。UNC13D基因定位于染色体17q25,其基因产物为Munc13-4蛋

白,Munc13-4蛋白属于胞内蛋白UNC13D家族成员,在细胞毒颗粒出胞过程中起决定性作用,因此,在发生基因突变后,可导致机体对被感染的靶细胞杀伤功能发生障碍,在一定程度上促进了疾病的发展^[12,13]。另有研究发现,UNC13D基因可能参与DNA的同源修复,UNC13D基因缺陷可以导致DNA的同源重组修复过程发生异常,使细胞在受到外界损伤发生DNA双链断裂或其它形式损伤时不能及时进行修复或发生修复缺陷,从而参与FHL3的发病过程^[14]。

同时例2患儿及其三位亲属STX11-Exon2基因编码序列发生c.404T>C的突变,其中父母为杂合突变,该患儿为纯合突变。查询文献该突变位点相关的HLH暂无报道,但STX11基因为FHL相关基因,且在土耳其该基因突变占优势,更有研究表明,由于土耳其的近亲结婚现象普遍,导致FHL的发病率高达7.5/10 000^[10]。本文病例中例2患儿来自巴基斯坦,其父母是近亲结婚,且STX11基因发生纯合突变,我们推测该基因突变在患儿的发病中可能起着更大的作用,同时也提示该患儿的STX11基因突变位点可能成为原发性噬血细胞综合征相关的新的突变位点。

STX11基因定位于染色体6q24,编码突触融合蛋白Syntaxin11,为膜定位SNARE家族成员,该蛋白可以诱导SNARE介导的细胞毒颗粒和细胞膜融合,将转运囊泡由细胞内转运至细胞表面,参与NK细胞的S-酰化反应和细胞毒T淋巴细胞的毒性颗粒胞吐过程^[15]。因此在发生基因突变后,导致机体杀伤靶细胞的功能减弱甚至缺失。另有研究表明,伴有STX11基因突变的FHL有转变为急性混合细胞白血病的可能^[16],因此,对于患儿及其亲属,仍需密切随访。

FHL目前的治疗方法是化疗,缓解后骨髓移植是最有效的治疗方法。我院2例患儿确诊后均按照FHL-2004方案进行化疗,其中例1患儿化疗6周后因经济原因未能继续化疗,目前病情尚稳定。例2患儿初诊时予以激素和丙种球蛋白治疗后缓解,1月后复发,随后予以化疗,疾病缓解后予以骨髓移植,目前无病生存。FHL预后差,不治疗情况下中位生存时间大约2个月,因此一旦诊断FHL时需积极进行化学治疗,并建议有条件时尽可能接受干细胞移植治疗^[9]。

综上所述,FHL是一类在基因缺陷基础上,在外界诱因下发生的以免疫功能紊乱为特点的全身

异常免疫反应综合征,起病急,进展快,诊断较困难,基因检测能较好地帮助临床诊断。

参考文献

- [1] Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Annu Rev Pathol*, 2018, 13:27-49.
- [2] Beken B, Aytac S, Balta G, et al. The clinical and laboratory evaluation of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and the importance of hepatic and spinal cord involvement: a single center experience [J]. *Haematologica*, 2018, 103(2):231-236.
- [3] Ramachandran S, Zaidi F, Aggarwal A, et al. Recent advances in diagnostic and therapeutic guidelines for primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2017, 64:53-57.
- [4] 中华医学会儿科学分会血液学组. 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症诊疗建议[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(11):821-825.
The Subspecialty Group of Hematology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. The guideline for the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Chin J Pediatr*, 2012, 50(11):821-825.
- [5] Degar B. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Hematol Oncol Clin N Am*, 2015, 29(5):903-913.
- [6] Zhang LP, Li ZG, Wang TY, et al. Genetic characterization of pediatric primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in China: a single-center study [J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(10):2303-2310.
- [7] Malinowska I, Machaczka M, Popko K, et al. Hemophagocytic syndrome in children and adults [J]. *Arch Immunol Ther Exp*, 2014, 62(5):385-394.
- [8] Hiejima E, Shibata H, Yasumi T, et al. Characterization of a large UNC13D gene duplication in a patient with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 3 [J]. *Clinical Immunology*, 2018, 191:63-66.
- [9] Esteban YM, de Jong JLO, Teshler MS, et al. An overview of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Ann*, 2017, 46(8):e309-e313.
- [10] Xu XJ, Wang HS, Ju XL, et al. Clinical presentation and outcome of pediatric patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis in China: A retrospective multi-center study [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64(4). DOI: 10.1002/pbc.26264.
- [11] Serrão T, Dias A, Nunes P, et al. An uncommon presentation of EBV-driven HLH. Primary or secondary? An ongoing dilemma [J]. *BMJ Case Rep*, 2015, pii: bcr2015209615. DOI:10.1136/bcr-2015-209615.
- [12] Balci YI, Özgürler Akpınar F, Polat A, et al. A hemophagocytic lymphohistiocytosis case with newly defined UNC13D (c. 175G>C; p. Ala59Pro) mutation and a rare complication [J]. *Turk J Hematol*, 2015, 32(4):355-358.
- [13] Morimoto A, Nakazawa Y, Ishii E, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Pathogenesis, diagnosis, and management [J]. *Pediatrics International*, 2016, 58(9):817-825.
- [14] 常丽贤,曾慧敏,周全全,等. III型家族性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症易感基因UNC13D参与同源重组修复[J]. *中国实验血液学杂志*, 2013, 21(3):692-695.
Chang LX, Zeng HM, Zhou QQ, et al. Type III familial hemophagocytic lymphohistiocytosis susceptibility gene UNC13D involves in homologous recombination repair [J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2013, 21(3):692-695.
- [15] Hellewell AL, Foresti O, Gover N, et al. Analysis of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 4 (FHL-4) mutant proteins reveals that S-acylation is required for the function of syntaxin 11 in natural killer cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6):e98900.
- [16] 李栋梁,侯兰芬,王志伟,等. 原发性噬血细胞综合征治疗后转变为急性混合细胞白血病1例并文献复习[J]. *解放军医药杂志*, 2016, 3(8):113-116.
Li DL, Hou FL, Wang ZW, et al. Secondary acute mixed-cell leukemia after therapy for primary hemophagocytic syndrome: A case report and literature review [J]. *Med & Pharm J Chin PLA*, 2016, 3(8):113-116.

(2019-01-13 收稿)

编辑 沈建国