

DOI: 10.19538/j.ek2020040604

# 儿童风湿病国际相关诊治指南系列解读之四—— 儿童风湿病合并巨噬细胞活化综合征 诊治指南解读

孙 利

【摘要】 巨噬细胞活化综合征(MAS)是一种继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症,是儿童风湿性疾病常见的致命并发症。MAS最常见的原发病是全身型幼年特发性关节炎(SJIA),约10%的SJIA可并发MAS。早期诊断和快速启动免疫抑制是有效治疗MAS的关键。随着对MAS病理生理学的深入理解和新疗法的出现,广泛的免疫抑制治疗方法正在被“靶向抗细胞因子疗法”所取代。随着对儿童风湿性疾病中MAS早期识别意识的提高,结合有效、毒性较小的细胞因子“靶向治疗”的使用,应该可以降低这类致死性较高疾病的病死率。

【关键词】 噬血细胞性淋巴组织细胞增多症;巨噬细胞活化综合征;诊断;鉴别诊断;炎症因子靶向治疗  
中图分类号:R72 文献标志码:A

**Interpretation of international guidelines for diagnosis and treatment of rheumatism in children (IV): Interpretation of diagnosis and treatment guideline for pediatric rheumatic diseases complicated with macrophage activation syndrome** SUN Li. Department of Rheumatology, National Children's Medical Center (Shanghai), Shanghai Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China

**Abstract** Macrophage activation syndrome (MAS) is a secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, which is a common and fatal complication of rheumatic diseases in children. The most common primary disease of MAS is systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA), about 10% of which can develop MAS. Early diagnosis and rapid initiation of immunosuppression are the key to the effective treatment for MAS. With the deep understanding of the pathophysiology of MAS and the emergence of new therapies, a wide range of immunosuppressive therapies are being replaced by targeted anti-cytokine therapies. With the improvement of early recognition awareness of MAS in children's rheumatic diseases, and through combination with the use of effective and less toxic cytokine targeted therapy, the mortality of such deadly diseases can be reduced.

**Keywords** hemophagocytic lymphohistiocytosis; macrophage activation syndrome; diagnosis; differential diagnosis; cytokine-targeted therapies

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)是一种危及生命的侵袭性免疫过度活化综合征。HLH最常累及从出生到18月龄的婴儿,但也可以在任何年龄的儿童和成人中观察到。该病可呈家族性或散发性,多种破坏免疫系统稳态的情况均可诱发HLH。HLH亦可发生在风湿性疾病活动的状态下,是一种继发性的HLH,即巨噬细胞活化综合征(Macrophage activation syndrome, MAS),可危及生命。在儿童中,

最常见于全身型幼年特发性关节炎(SJIA),其他风湿性疾病包括系统性红斑狼疮(SLE)、川崎病、幼年型皮炎等;不同疾病的MAS发生率略有差异,SJIA约10%,SLE在0.9%~4.6%,川崎病约1.1%。

## 1 MAS早期识别与诊断标准

1.1 早期识别的必要性 MAS的临床特征包括持续性高热、肝脾肿大、淋巴结肿大、出血以及脓毒败血症样症状。从临床特征来看,通常很难区分真正的败血症、疾病发作或MAS。尽管实验室异常与弥散性血管内凝血相似,表现为全血细胞减少、凝血障碍、低纤维蛋白原血症和D-二聚体升

作者单位:国家儿童医学中心(上海) 复旦大学附属儿科医院风湿科,上海 201102

电子信箱:lillysun@263.net

高,但是这些独特的特征通常发生在MAS晚期,易致诊断延误,病死率增高。阻碍MAS患者接受治疗和获得成功结局的最重要因素是诊断延迟。因此,早期识别MAS是改善预后的关键因素之一。

**1.2 早期识别的方法——动态观察临床表现及实验室指标** 早期识别和准确诊断的最佳方法是观察从基线开始的所有参数的动态变化,以及对这类患者进行连续、全面的体格检查<sup>[1]</sup>。有助于早期识别的临床表现包括,(1)热型改变:间歇发热转变为持续发热;(2)肝脾淋巴结肿大:多见于SJIA,活动期川崎病较难鉴别,而SLE并不常见;(3)中枢神经系统功能障碍:约35%的MAS患者可发生,SLE中较难与神经精神狼疮相鉴别,但若出现在SJIA和川崎病中,需高度警惕MAS。有助于早期识别的实验室检查包括,(1)血常规改变:白细胞和血小板降低(即使数值在正常范围内,如果呈现下降趋势,如血小板低于 $181 \times 10^9/L$ 仍要警惕MAS),SJIA的动态变化较为敏感,SLE有时则较难判断。(2)血清铁蛋白增高:特别是绝对值 $> 684 \mu g/L$ 。(3)肝功能出现异常等。

## 2 SJIA合并MAS的分类标准及相关鉴别诊断工具

MAS是全身型JIA的严重并发症,MAS临床和组织病理学特征与遗传性HLH相似,但HLH的诊断标准通常不适用于自身免疫性疾病患者,特别是SJIA合并MAS者<sup>[2]</sup>。有证据显示,这两类患者具有共同的基因改变,一些伴有MAS的全身型JIA患者也存在HLH相关基因中的蛋白改变亚型<sup>[3]</sup>。目前尚无国际公认的SLE和川崎病等自身免疫性疾病合并MAS的分类标准。以下重点阐述SJIA合并MAS的分类标准。

**2.1 2016年MAS分类标准** 为了确定更有效的标准,通过专家共识联合分析真实患者数据,研究者制定了2016版全身型JIA患者MAS分类标准<sup>[4]</sup>。其要求患者满足发热和铁蛋白升高(铁蛋白 $> 684 \mu g/L$ )以及其他[(1)血小板计数 $< 181 \times 10^9/L$ , (2)天冬氨酸转氨酶 $> 48 U/L$ , (3)三酰甘油 $> 1.73 mmol/L$  (1560 mg/L), (4)纤维蛋白原 $< 3600 mg/L$ ]任意2条标准,即可诊断MAS,敏感度73%,特异度99%。

但有文献综述显示,接受生物制剂治疗的SJIA患者MAS临床特征可能不太典型,进一步加大了诊断难度,例如使用托珠单抗的患者可能基本不发热,且C反应蛋白和铁蛋白水平比典型

MAS要明显降低<sup>[5]</sup>,在已诊断SJIA并给予生物制剂治疗的患者中,应引起重视。

**2.2 MAS/SJIA(MS)评分(鉴别SJIA合并MAS和SJIA疾病活动)** 根据建立2016年MAS分类标准时收集的多国患者数据,研究者们在2019年制定并验证了鉴别SJIA伴MAS与活动性SJIA不伴MAS的诊断评分工具,即MS评分<sup>[6]</sup>。MS评分范围从-8.4到41.8,包括7个变量:中枢神经系统功能障碍、出血表现、活动性关节炎、血小板计数、纤维蛋白原、乳酸脱氢酶和铁蛋白,若MS值 $\geq -2.1$ ,则MAS的可能性大。敏感度85%,特异度95%。

**2.3 MAS-HLH(MH)评分(鉴别原发HLH与SJIA合并MAS)** 其实,一旦确立了SJIA等风湿性疾病的诊断,MAS(亦称R-HLH, rheumatologic HLH, 风湿病HLH)的及时识别并非十分困难。真正的难点在于需要鉴别:(1)家族性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(familial HLH, FHL; primary HLH, PHLH);(2)免疫缺陷噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(immune-compromised HLH, IC-HLH);(3)感染相关噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(infection-associated HLH, IA-HLH);(4)肿瘤相关噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(malignancy-associated HLH, MA-HLH)等。尤其是FHL和IC-HLH较易与SJIA合并MAS混淆。基因检测当然可以区分FHL和IC-HLH;然而,要获得结果目前大多需要几周时间,对危重患者的治疗及预后判断往往无法提供即时的帮助。故有学者研究了基于临床参数的诊断评分工具,可用于区分PHLH与全身型JIA中的MAS,即MH评分<sup>[7]</sup>。通过比较全身型JIA伴MAS患者与PHLH患者数据验证了上述评分工具;前者源于一个大型跨国回顾性队列,后者源于针对经基因确诊的HLH临床试验。该工具能以高敏感度和特异度区分这两种疾病。MH评分的项目包括发病年龄、中性粒细胞计数、纤维蛋白原、脾肿大、血小板计数和血红蛋白。最有可能提示PHLH,而不是全身型JIA伴MAS的因素是发病年龄 $\leq 1.6$ 岁和中性粒细胞计数 $\leq 1.4 \times 10^9/L$ 。敏感度91%,特异度93%。

**2.4 铁蛋白/红细胞沉降率比值** 即铁蛋白与红细胞沉降率比值( $\mu g/L \div mm/h$ )。众所周知,当患者进入HLH或MAS时,血清铁蛋白明显升高,而红细胞沉降率则因消耗性凝血引起纤维蛋白原耗竭而下降,这是该病的一个特征。比值 $> 21.5$ 需要警

惕 MAS, 与 2016 年分类标准相比, 易于操作, 可作为临床的初步判断, 其敏感度 82%, 特异度 78%。

### 3 MAS 治疗方案的选择

由于 MAS 发病率高, 病死率高, 必须积极、迅速地进行治疗。药物的选择策略大致如下。

3.1 糖皮质激素 确诊或怀疑 MAS 时应立即开始大剂量糖皮质激素治疗, 最常用的是甲基泼尼龙冲击治疗, 剂量为 30 mg/(kg·d), 最大剂量 1 g/d, 静脉给药<sup>[8-9]</sup>。病情缓解后, 可逐渐减少以避免 MAS 复发。

3.2 二线药物 (1) 环孢素 A: 对于糖皮质激素耐药的 MAS 患者, 肠外给药是非常有效的。环孢素 A [2 ~ 7 mg/(kg·d)] 的非肠道给药不仅能快速控制症状, 而且可以避免过度使用糖皮质激素。病情缓解后, 可改为口服。(2) 依托泊苷等: 尽管使用了糖皮质激素和环孢素, MAS 仍持续活动则是一个巨大的挑战。在这些患者中, 可以考虑使用依托泊苷(或 VP16)、鬼臼毒素衍生物, 通过与拓扑异构酶 II 和 DNA 形成复合物来抑制 DNA 合成, 是 HLH-2004 治疗方案的主要组成部分。但其潜在、常见的药物毒性是临床使用的主要顾虑。(3) 生物制剂<sup>[10]</sup>: 传统治疗中, 糖皮质激素、环孢素 A 和细胞毒性药物是 MAS 治疗的主要支柱。随着对 MAS 病理生理学的深入理解和新疗法的出现, 一种广泛的免疫抑制治疗方法正在被“靶向的抗细胞因子疗法”所取代。这些治疗包括阻断白细胞介素-1(IL-1)、IL-6、IL-18、干扰素- $\gamma$  的药物, 以及细胞因子信号传导下游靶点的抑制剂(如 Janus 激酶)。细胞因子可以直接与生物制剂中和, 如 Anakinra(阿那白滞素)或 Emapalumab(依帕伐单抗), 亦可以通过用 JAK 抑制剂阻断信号通路来抑制。目前, 国外通常用阿那白滞素(重组人 IL-1 受体拮抗剂, 短效, 阻断 IL-1 $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的活性, 其大剂量用于治疗感染的安全性亦获得证实)与其他药物, 特别是糖皮质激素联合使用, 以治疗 MAS。依帕伐单抗(抗 IFN- $\gamma$  单克隆抗体)的 III 期开放标记试验的初步结果证实了其可以有效中和炎症因子 IFN- $\gamma$ 。目前已有一项正在进行的 II 期临床试验, 评估依帕伐单抗治疗 SJIA 合并 MAS 的疗效; 在 2019 年欧洲风湿病联盟(EULAR)会议上发表的摘要显示, 该研究的所有 6 例患者都获得了完全的临床疗效。以上有前景的新型治疗方法, 仍需进行严格的研究, 直接比较传统和新型治疗之间的差异; 并

有必要研究可用于临床的生物标记物, 以确定哪些患者将对给定的治疗有反应。(4) 其他: ①静脉注射免疫球蛋白: 对病毒感染引发的 MAS 有一定的疗效。②利妥昔单抗: 如果 MAS 是由 EB 病毒感染所驱动的, 则可以使用利妥昔单抗, 因为这种方法已成功地应用于 EB 病毒诱导的淋巴增殖性疾病; 在 SLE 合并的 MAS 也可能有效。

### 4 结语

通过增加对儿童自身免疫性疾病及炎症性疾病中 MAS 的早期识别, 及时给予有效、毒性较小的细胞因子“靶向治疗”, 相信可进一步降低这类致死率较高的疾病的病死率。

### 参考文献

- [1] Lerkvaleekul B, Vilaiyuk S. Macrophage activation syndrome: early diagnosis is key[J]. Open Access Rheumatol, 2018, 10: 117-128.
- [2] Davi S, Minoia F, Pistorio A, et al. Performance of current guidelines for diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis [J]. Semin Arthritis Rheum, 2014, 44(10): 2871-2880.
- [3] Kaufman KM, Linghu B, Szustakowski JD, et al. Whole-exome sequencing reveals overlap between macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis and familial hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Rheumatol, 2014, 53(12): 3486-3495.
- [4] Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. 2016 Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative Arthritis Rheumatology [J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(3): 481-489.
- [5] Schulert GS, Minoia F, Bohnsack JF, et al. Effect of biologic therapy on clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2018, 70(3): 409-419.
- [6] Minoia F, Bovis F, Davi S, et al. Development and initial validation of the MS score for diagnosis of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(10): 1357-1362.
- [7] Minoia F, Bovis F, Davi S, et al. Development and initial validation of the macrophage activation syndrome/primary hemophagocytic lymphohistiocytosis score, a diagnostic tool that differentiates primary hemophagocytic lymphohistiocytosis from macrophage activation syndrome [J]. J Pediatr, 2017, 189: 72-78.
- [8] Minoia F, Davi S, Horne A, et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic

- juvenile idiopathic arthritis: A multinational, multicenter study of 362 patients[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(11):3160-3169.
- [9] Borgia RE, Gerstein M, Levy DM, et al. Features, treatment, and outcomes of macrophage activation syndrome in childhood-onset systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(4):616-624.

- [10] Henderson LA, Cron RQ. Macrophage activation syndrome and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in childhood inflammatory disorders: Diagnosis and management[J]. *Paediatr Drugs*, 2020, 22(1):29-44.

(2020-01-05 收稿)

## 指南解读

DOI: 10.19538/j.ek2020040605

# 儿童风湿病国际相关诊治指南系列解读之五—— 儿童干燥综合征分类及诊断标准解读

俞海国

**【摘要】** 干燥综合征是一种累及外分泌腺体和腺体外器官、同时伴有淋巴瘤发生率增高的特异性系统性自身免疫性疾病。该病多见于成人,儿童罕见。儿童干燥综合征的临床特征与成人有所不同,经常被误诊或诊断延迟。随着对本病的研究和认识的深入,成人干燥综合征分类标准在不断进行调整和修订,然而至今没有制定出针对儿童干燥综合征的诊断标准。文章回顾分析了有关成人干燥综合征分类标准和儿童原发性干燥综合征诊断标准的建议,以期对儿童干燥综合征的早期诊断和相关研究提供帮助。

**【关键词】** 干燥综合征;分类标准;诊断;儿童  
中图分类号:R72 文献标志码:A

**Interpretation of international guidelines for diagnosis and treatment of rheumatism in children (V): Evaluation of the classification and diagnostic criteria of Sjögren's syndrome in childhood** YU Hai-guo. *Department of Immunology and Rheumatology, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China*

**Abstract** Sjögren's syndrome (SS) is a idiopathic systemic autoimmune disease affecting the exocrine glands and extraglandular organs with an increased incidence of lymphoma. The occurrence of SS is rare in childhood. The clinical presentation of childhood Sjögren's syndrome may differ from the clinical presentation in adulthood, which could be most likely to be misdiagnosed or delayed in diagnosis. With increasing researches and deeper understanding of the disease, the classification criteria for adult SS are constantly being adjusted and revised. No specific diagnosis criteria have been established for SS in childhood. This paper reviews and evaluates several classification criteria of adult SS and the proposals for diagnosis criteria for childhood SS in order to provide help for the early diagnosis and related researches of childhood SS.

**Keywords** Sjögren's syndrome; classification criteria; diagnosis; child

干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)是一种系统性自身免疫性疾病,其特征是以外分泌腺浆细胞及淋巴细胞浸润,导致眼干症和口干症,还可引起肺、肾、肝脏、关节、血液以及神经系统等系统损害。SS可分为原发性(primary Sjögren syndrome, pSS)和继发性(secondary Sjögren syndrome, sSS),多见于

40~45岁女性,儿童pSS(Childhood primary Sjögren syndrome)较为少见,患病率仍不清楚。儿童pSS的临床特征与成人pSS不同,复发性腮腺炎、肾小管酸中毒以及中枢神经系统症状较成人常见,而发展成为典型眼干、口干等症状需要较长时间,临床过程更加隐匿,且少有肺部受累,但是儿童pSS的外分泌腺淋巴细胞浸润、高球蛋白血症、红细胞沉降率增快以及抗SSA/SSB阳性率等特征与成人pSS相似<sup>[1]</sup>,虽然唇腺活检灶性淋巴细胞浸润是诊

作者单位:南京医科大学附属儿童医院风湿免疫科,江苏南京 210008

电子信箱:yuhaiguo73@126.com