

儿童及成人噬血细胞综合征的临床特点

孙洪坤¹ 王丽君² 于文征¹ 刘晓丹¹ 宋 斌^{2*}

1 滨州医学院附属医院血液内科 山东 滨州 256603;

2 滨州医学院附属医院眼科 山东 滨州 256603

【摘要】 目的 探讨成人及儿童噬血细胞综合征(HPS)患者的临床特点、实验室检查是否存在差异,并协助判断预后、指导治疗。**方法** 收集初次诊断为HPS的患者资料,分析其相关指标的差别。**结果** 成人患者与儿童患者比较,在白细胞、血清乳酸脱氢酶、甘油三酯、纤维蛋白原及血清肌酐水平方面存在差异, P 均 <0.05 。**结论** 在成人及儿童HPS患者中,上述指标的差异提示二者在疾病进展及预后方面不同。

【关键词】 儿童;成人;噬血细胞综合征;回顾性

【中图分类号】 R552 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1001-9510(2022)02-0124-03

DOI: 10.19739/j.cnki.issn1001-9510.2022.02.010

Clinical features of hemophagocytic syndrome in children and adults

SUN Hongkun¹ WANG Lijun² YU Wenzheng¹ LIU Xiaodan¹ SONG Bin^{2*}

1 Department of Hematology, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256603, Shandong, P. R. China;

2 Department of Ophthalmology, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256603, Shandong, P. R. China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical characteristics and laboratory examination of hemophagocytic syndrome (HPS) in adults and children, and to help estimate the prognosis and guide the treatment. **Methods** The data of patients who were first diagnosed with HPS were collected to analyze the differences in related indicators. **Results** There were differences in levels of white blood cells, serum lactate dehydrogenase, triglyceride, fibrinogen and serum creatinine between children and adult patients, average $P < 0.05$. **Conclusion** In adults and children with HPS, the differences of the above indicators suggest that the two may be different in disease progression and prognosis.

【Keywords】 child; adult; hemophagocytic syndrome; retrospection

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)又称为噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH),是一种急危重症,分为原发性HPS与继发性HPS,主要表现为高热、脾大、血细胞减少、纤维蛋白原降低、铁蛋白增高、骨髓或肝脾等组织中出现噬血现象等。病情多数进展迅速、死亡率高,目前尚缺乏特异性的诊断及治疗方法,早诊断、早治疗可挽救患者生命。由于儿童的生理特点与成人不同,故了解HPS在二者中的差异对于疾病的诊断、治疗及判断预后具有重要指导意义。

1 对象及方法

1.1 研究对象 收集2015年1月至2020年5月就诊于滨州医学院附属医院并首次诊断为HPS的患者

作为研究对象。

1.2 方法 收集患者住院期间实验室检查结果及有关临床资料,进行回顾性分析,所有患者的诊断均符合HPS-2004诊断标准^[1]。

1.3 统计学方法 对所收集的指标采用SPSS 20.0进行统计分析,定性资料采用Fisher确切概率法,定量资料使用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料 共收集到符合条件患者15名,其中成人组患者10名,儿童组5名。成人组中,男性6名,女性4名,年龄32~60岁,平均年龄为48.5岁;儿童组中,男性4名,女性1名,年龄10月~9岁,平均年龄为3.17岁,两组间性别比较,差异

基金项目:滨州医学院科研计划(BY2020KJ20)

通信作者:宋斌,E-mail:sun20060923@163.com

无统计学意义,具有可比性。所有患者均有发热表现,且为高热,成人组患者体温 39.0~40.0℃,平均为 39.41℃;儿童组患者体温 39.2~40.2℃,平均为 39.62℃。从出现症状到就诊的时间段上,成人组长于儿童组,两组间比较,差异无统计学意义,具有可比性;成人患者中,原发病为淋巴瘤或感染,儿童患者均为感染诱发的 HPS,两组间比较,差异无统计学意义,具有可比性。见表 1。

表 1 成人及儿童 HPS 患者的一般情况

一般情况	成人	儿童
性别		
男/例	6	4
女/例	4	1
发病到就诊时间/d	15.60±16.77	7.00±4.00
体温/℃	39.45±0.39	39.62±0.45
原发病		
感染/例	7	5
淋巴瘤/例	3	0

2.2 成人及儿童 HPS 的实验室指标 儿童组患者与成人组之间白细胞计数、纤维蛋白原含量、乳酸脱氢酶、甘油三酯及血肌酐水平存在差异。儿童组患者与成人组患间比较,白细胞总数、中性粒细胞计数及淋巴细胞计数较高,而血红蛋白及血小板的水平较低,但两组患者间只有在白细胞计数方面间差异有统计学意义, $P < 0.05$; 儿童组患者的乳酸脱氢酶、甘油三酯、转氨酶水平均高于成人组,白蛋白水平与成人组相当,而纤维蛋白原及肌酐水平低于成人组。其中,纤维蛋白原含量、乳酸脱氢酶、甘油三酯及血肌酐水平在两组患者间有差异, $P < 0.05$ (表 2)。

表 2 成人及儿童 HPS 的实验室指标($\bar{x} \pm s$)

实验室指标	成人	儿童
白细胞($\times 10^9/L$)	1.70±0.63	3.31±1.92*
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	1.04±0.65	1.26±0.73
淋巴细胞($\times 10^9/L$)	0.53±0.30	1.92±1.47
中性粒/淋巴细胞	2.67±2.16	0.83±0.55
血红蛋白/(g/L)	117.50±15.35	103.00±17.75
血小板($\times 10^9/L$)	80.60±60.60	40.00±28.90
乳酸脱氢酶/(U/L)	763.95±439.35	1427.88±225.56*
纤维蛋白原/(g/L)	2.95±1.41	1.23±0.24*
甘油三酯/(mmol/L)	1.59±0.96	3.59±1.68*
谷丙转氨酶/(U/L)	98.7±103.15	201.24±230.09
谷草转氨酶/(U/L)	124.70±107.19	245.08±288.63
白蛋白/(g/L)	34.20±4.97	34.28±4.35
肌酐/($\mu\text{mol/L}$)	66.02±19.42	29.62±7.19*

注:与成人组比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 成人及儿童 HPS 的肝脾肿大情况 与成人患者比较,儿童患者出现肝脏及脾脏增大的比例更高,但两组间差异无统计学意义(表 3)。

表 3 成人及儿童 HPS 的肝脾肿大情况

彩超检查	成人	儿童
肝脏		
增大	1	3
正常	9	2
脾脏		
增大	5	4
正常	5	1

2.4 成人及儿童的转归情况 成人组患者中,死亡者 4 例,好转出院者 3 例,失访者 3 例;儿童组患者中,死亡者 2 例,好转者 1 例,失访者 2 例。两组之间差异无统计学意义。

3 讨论

HPS 是一种比较少见的急危重症,可见于血液科、感染科、风湿免疫科、重症医学科等,分为原发性与继发性。临床上以继发性更为常见,多继发于感染、恶性肿瘤、结缔组织病等。成人及儿童均可发病,及早诊断并治疗能够降低死亡风险。因成人与儿童的生理特点、易患疾病、可选择药物及对药物的耐受性等诸多方面存在不同,因此分析两者的异同、了解疾病的特点对指导治疗及判断预后具有重要意义。

一项纳入 74 例 EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)相关儿童 HPS 的研究认为,WBC 水平与疾病的预后相关,WBC $\geq 3 \times 10^9/L$ 者具有更好的预后^[2]。对成人 HPS 的研究提示,初诊时高的 WBC 水平与患者更高的存活率相关,低 WBC 水平者更易死亡^[3]。系统性全身炎症性疾病(SAIDs)是一种以过度的全身炎症反应、发热、皮疹等为特点的综合征,其继发的 HPS 者较 EBV 继发的 HPS 具有更高的 WBC 水平,且对于 HLH-04 方案具有更好的反应率,总体生存情况更好^[4],从侧面证实 WBC 的水平可能与治疗反应及预后有关。但也有研究证实,WBC 水平与预后无关^[5]。

乳酸脱氢酶(LDH)是参与糖酵解途径的一种重要物质,广泛分布于体内各组织器官,在组织器官受到损伤后即可释放入血、引起升高,它在 HPS 的作用不可忽视。多项研究表明,无论何种原因导致的继发性 HPS 患者中,死亡组的 LDH 水平明显高于存活组,具有判断预后的作用^[6-8],这在儿童 HPS 的研究^[9]中也得到了证实。成人患者中,当其水平 $\geq 1300 U/L$ 时,HPS 患者早期死亡的风险更高^[10],而儿童 LDH $\geq 3707.5 U/L$ 时死亡率增加,为早期死亡的独立预后因素^[9]。恶性淋巴瘤中,最常见的诱发 HPS 的类型为 NK/T 细胞淋巴瘤,多项研究亦表明,由其诱发的 HPS 中,高 LDH 水平与死亡风险

高有关^[11-12]。除此之外,HPS 中 LDH 水平明显增高的患者,可能还对于诊断原发病具有指导作用,因恶性淋巴瘤继发 HPS 者具有更高水平的 LDH^[13]。本研究表明,儿童患者 LDH 的水平较成人患者明显升高,可能与儿童未生长发育完成、对疾病的耐受性更差及组织器官损伤更严重有关,并预示可能具有更差的预后,提示对于儿童患者更要及早诊断、治疗,并注意保护重要脏器功能。

纤维蛋白原(FIB)是肝脏合成和分泌的糖蛋白,参与止血过程,为凝血过程中的 I 因子。它同时也是一种炎性指标,与疾病的严重程度相关。对于感染患儿而言,低 FIB 水平者更易并发 HPS^[14]。同时,在 HPS 患者中,FIB 的水平往往有所降低,且其降低的水平与预后相关,当 FIB < 1.34 g/L 时,具有更低的生存率^[15-16]。在一项纳入 117 名 HPS 患者的研究中,证实低 FIB 水平(< 2 g/L)与患者的出血症状有关,并且低 FIB 水平是与严重出血密切相关的唯一凝血参数。多因素分析进一步证明,FIB 水平的降低与患者的高死亡率有关^[17],这一点在 NK/T 细胞淋巴瘤相关的 HPS 中亦得到证实^[12]。低 FIB 水平患者之所以出现高的死亡率,除了与凝血机制异常有关外,还可能与易合并毛细血管渗漏综合征有关^[18]。儿童 HPS 患者较成年患者有更低的 FIB 水平,提示可能其病情更重、预后更差。

综上所述,因儿童与成人的部分生理特点不同,相同的疾病可出现不同的临床表现。在 HPS 中,两者的白细胞、乳酸脱氢酶、甘油三酯、纤维蛋白原及血清肌酐水平均有所差异,提示二者的预后及对治疗的反应、转归可能也有差异,但研究显示成人与儿童患者在疾病转归方面无明显差异,这可能与样本量小有关,需扩大样本进一步研究证实。

参 考 文 献

[1] HENTER J I, HORNE A, ARICO M, et al. Hlh-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatric blood & cancer*, 2007,48(2): 124-131.

[2] XUE H, CHEN C, LI W, et al. Analysis of prognostic risk factors in children with epstein-barr virus-associated hemophagocytic syndrome [J]. *Minerva pediatrica*, 2015,67(3): 251-261.

[3] HUANG W, WANG Y, WANG J, et al. [clinical characteristics of 192 adult hemophagocytic lymphohistiocytosis] [J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2014,35(9): 796-801.

[4] ZHAO Y, LI Z, ZHANG L, et al. Clinical features and outcomes of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis at onset of systemic autoinflammatory disorder and compare with epstein-barr virus (ebv)-related hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Medicine*,

2020,99(1): e18503.

[5] CHEN T Y, HSU M H, KUO H C, et al. Outcome analysis of pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Journal of the Formosan Medical Association*, 2021,120(1 Pt 1): 172-179.

[6] 卓伟彬,高雅,杨春燕,等. 成人噬血细胞综合征临床分析: 46 例报告及文献复习 [J]. *南方医科大学学报*, 2018,38(6): 769-773.

[7] LI F, YANG Y, JIN F, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of adult hemophagocytic syndrome patients: A retrospective study of increasing awareness of a disease from a single-center in china [J]. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2015,10: 20.

[8] ZHOU Y L, LI F, ZHANG R Y, et al. [clinical characteristics and prognostic analysis of 59 adult patients with epstein-barr virus-associated hemophagocytic syndrome] [J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2020,28(2): 657-662.

[9] LUO Z B, CHEN Y Y, XU X J, et al. Prognostic factors of early death in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Cytokine*, 2017,97: 80-85.

[10] ZHAO Y, LU D, MA S, et al. Risk factors of early death in adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: A single-institution study of 171 chinese patients [J]. *Hematology*, 2019,24(1): 606-612.

[11] LI N, ZHANG L, LIU J, et al. A clinical study of 21 patients with hemophagocytic syndrome in 295 cases diagnosed with nasal type, extranodal nature killer/t cell lymphoma [J]. *Cancer biology & therapy*, 2017,18(4): 252-256.

[12] LIU Y Z, BI L Q, CHANG G L, et al. Clinical characteristics of extranodal nk/t-cell lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Cancer Management and Research*, 2019,11: 997-1002.

[13] XIE M, LI L, ZHU L, et al. An effective diagnostic index for lymphoma-associated hemophagocytic syndrome [J]. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*, 2018,111(8): 541-547.

[14] SIGNOFF J K, FITZGERALD J C, TEACHEY D T, et al. Hypofibrinogenemia is associated with poor outcome and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome in pediatric severe sepsis [J]. *Pediatric Critical Care Medicine*, 2018,19(5): 397-405.

[15] 王怡旻,姜宏伟,位风芝. 反复发作病毒相关性吞噬血细胞综合征 1 例 [J]. *滨州医学院学报*, 2002,25(3): 226.

[16] HUANG J, YIN G, DUAN L, et al. Prognostic value of blood-based inflammatory biomarkers in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Journal of clinical immunology*, 2020,40(5): 718-728.

[17] VALADE S, AZOULAY E, GALICIER L, et al. Coagulation disorders and bleedings in critically ill patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Medicine*, 2015,94(40): e1692.

[18] WANG M M, QIU H X, WANG J J, et al. [clinical analysis of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis complicated with capillary leak syndrome] [J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2019,40(6): 502-506.

(收稿日期: 2021-04-17)
(本文责编: 刘金苹)