

噬血细胞综合征诊治进展

李文聪 张潇潇 南月敏

【关键词】 噬血细胞综合征; 噬血现象; HLH 评估积分; 依托泊苷

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2022.05.002

Diagnosis and treatment of patients with hemophagocytic syndrome Li Wencong, Zhang Xiaoxiao, Nan Yuemin. Key Laboratory of Chronic Liver Diseases and Hepatic Fibrosis Study in Hebei Province, Department of Traditional and Western Medical Hepatology, Third Hospital Affiliated to Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, P. R. China

【Key words】 Hemophagocytic syndrome; Hemophagocytosis; HScore; Etoposide

噬血细胞综合征 (hemophagocytic syndrome, HPS) 亦称噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 (hemophagocytic lymphohistocytosis, HLH), 是一种进行性加重伴免疫功能紊乱的单核巨噬系统反应性增生的组织细胞病, 累及多个系统器官, 主要表现为持续发热、肝脾肿大、全血细胞减少及骨髓、肝、脾、淋巴结组织发现噬血现象^[1]。1939 年, Scott 和 Robb-Smith 首次提出组织细胞性髓性网状细胞增生症的概念^[2]。1952 年, 发现家族性噬血性网状细胞增生症^[3]。1979 年, 报告了病毒相关噬血细胞综合征^[4]。直至 1991 年, 国际组织细胞协会将其正式命名为噬血细胞性淋巴组织细胞增生症^[5]。依据病因的不同, 可将 HLH 分为原发性 (遗传性) 和继发性 (获得性) 两种。原发性 HLH 是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 年发病率约为 0.12/10 万, 多发于婴幼儿, 男童多见, 分为家族性 HLH、免疫缺陷综合征相关 HLH、EB 病毒驱动 HLH^[2]。临床上, 继发性 HLH 更为常见, 于 1975 年首次报道^[6], 可发生于各年龄阶段, 以成年人多见, 年发病率为 1/80 万, 多因感染、血液系统恶性肿瘤、自身免疫紊乱或药物诱发^[7]。最早由国际组织细胞协会于 1991 年制定了 HLH 诊疗指南^[5], 2004 年修订^[8], 并于 2019 年发表了成人 HLH 治疗推荐意见^[9]。2018 年我国噬血细胞综合征中国专家联盟也发布了《噬血细胞综合征

诊治专家共识》^[9]。由于 HLH 病因复杂、临床表现多样, 病情进展迅速, 漏诊或误诊患者预后差。HLH 患者发热、肝脾肿大、血细胞减少等症状与肝硬化合并感染、脓毒血症等相似, 缺乏诊断特异性。早期对 HLH 识别和治疗对内科医师具有极大的挑战性, 也是影响患者预后的关键因素。

1 HLH 的诊断

目前, 尚缺乏明确的诊断 HLH 的标准, 临床医师使用较为广泛的是 HLH-2004 标准和 HLH 评估积分 (HLH probability calculator, HScore)。HLH-2004 标准是一项针对儿童 HLH 临床试验的纳入标准, 尚缺乏成人患者的大数据支持。因此, 也有其他的研究对 HLH 的诊断标准/方法提出了新的探索。

1.1 HLH-2004 标准 主要针对儿童原发性 HLH。原发性 HLH 是常染色体隐性遗传病, 发现特定基因突变对原发性 HLH 的诊断至关重要。已知的 HLH 相关致病基因, 如 PRF1、unc13D、STX11、STXBP2、Rab27a、LYST、SH2D1A、BIRC4、ITK、AP3β1、MAGT1、CD27 等发生病理性突变, 即可明确诊断原发性 HLH。临床多见的是不同原因诱发的成年继发性 HLH, 基因检测的价值有限, 主要依据临床特征、实验室检查等资料进行诊断和鉴别诊断, 需符合以下 8 条指标中的 5 条: ①发热: 体温 >38.5°C, 持续 >7 d; ②脾肿大; 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, 且非骨髓造血功能减低所致; ④高三酰甘油血症和/或低纤维蛋白原血症: 三酰甘油 >3 mmol/L 或高于同年龄的 3 个标准差, 纤维蛋白原 ≤1.5 g/L; ⑤在骨髓、脾脏、肝脏或淋巴结里找到

作者单位: 050051 石家庄市 河北医科大学第三医院中西医结合肝病科/河北省慢性肝病肝纤维化机制研究重点实验室

第一作者: 李文聪, 女, 37 岁, 博士研究生。主要从事慢性肝病发病机制及防治研究。E-mail: liwengong1026@163.com

通讯作者: 南月敏, E-mail: nanyuemin@163.com

噬血细胞; ⑥血清铁蛋白升高: 铁蛋白 $\geq 500 \mu\text{g/L}$; ⑦ NK 细胞活性降低或缺如; ⑧sCD25 升高^[11]。

自 2007 年发表以来, HLH-2004 诊断标准已被广泛应用于成人, 但仍存在一定的缺陷。首先, 分子诊断只适用于罕见成人发病的家族性 HLH 病例, 基因突变频率与发病年龄呈负相关, 45% 1 月龄患儿被检出家族性 HLH 突变, 而 2 岁以上的患儿只有 6% 出现家族性 HLH 突变^[12]。此外, 基因检测方法要求高, 需在特定的检验中心进行, 无法在医院推广应用, 导致成年患者缺乏基因检测途径, 且基因检测成本高, 缺乏临床治疗指导意义, 临床效益亦不明确。因此, HLH-2004 的 8 个临床和实验室特征对成年 HLH 患者的诊断和鉴别诊断极为重要。但需注意, 这些异常症状和指标对 HLH 的诊断缺乏特异性^[13]。发热、肝脾肿大、血细胞减少可见于感染、肝病、血液系统等多种疾病。有研究表明, 铁蛋白大于 $3000 \mu\text{g/L}$, 甚至大于 $50000 \mu\text{g/L}$, 在成人急性疾病中是非特异性的。骨髓噬血细胞现象亦缺乏敏感性和特异性, 必要时需反复穿刺进行病理学检查。近年来, 研究认为 NK 细胞活性及 sCD25 水平是继发性 HLH 早期诊断的敏感指标, 尤其是 sCD25 水平 $\geq 6400 \text{ pg/ml}$ 时, 也可作为诊断标准之一。血清可溶性白细胞介素 2 受体 (soluble interleukin-2 receptor, sIL-2r), 又称为 sCD25。一项单中心回顾性研究对 78 例疑似 HLH 的成年患者进行连续性 sIL-2r 检测, 结果显示 sIL-2r 对成人 HLH 具有良好的诊断价值, 其曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.90 (95% 置信区间为 0.83 ~ 0.97)。sIL-2r 的最佳截断点为 2515 U/mL (其敏感性为 100% 特异性为 72.5%)。尽管 sIL-2r 有很大的不确定范围, 但 sIL-2r $< 2400 \text{ U/mL}$ 有助于排除 HLH, sIL-2r $> 10\,000 \text{ U/mL}$ 有助于诊断 HLH (其特异性为 93%)^[14]。另有研究显示, 以 sIL-2r $> 2400 \text{ U/ml}$ 为截断点, 诊断 HLH 的敏感性为 89.2% 特异性为 38.8%, 对应的 AUC 为 0.691, 对 HLH 的鉴别能力较差^[15]。因此, sIL-2r 对于成人继发性 HLH 的诊断效能有待进一步研究证实。

1.2 HScore 由于 HLH-2004 中 8 项临床症状和实验室检查缺乏特异性, sIL2r 和 NK 功能监测难以临床推广应用, 因此 2014 年 Fardet et al 报道了 HScore, 以评估获得性 HLH 发生风险和诊断。该评分系统包括 9 个变量积分, 总分为 90 ~ 250, 以 169 为截断点, 可识别出 90% 的 HLH 患者^[16]。然而, 上述积分指标中 7 个与 HLH-2004 标准相同或类似,

因此存在一定的不足。有研究纳入 2623 例高铁蛋白血症患者, 其中 40 例被诊断为 HLH, 经分析显示, HScore 为 168 诊断 HLH 的敏感性为 100%, 特异性为 94.1%。因此, HLH-2004 和 HScore 均适用于重症患者, 而 HScore 诊断效能更佳^[17]。亦有研究证实, HLH-2004 标准和 HScore 对 HLH 具有良好的鉴别能力, 而 HScore 可提高诊断自身免疫性 HLH 的准确性^[18]。

1.3 其他诊断方法 由于完成 8 项 HLH-2004 标准中达到 ≥ 5 项阳性指标所需的评估可能耗时较长, 可能延误治疗。因此, 有研究针对该 8 项指标进行了分析^[19]。最简单的诊断由 2 个主要标准 (噬血细胞、脾肿大) 和 3 个次要标准 (细胞减少、铁蛋白升高、甘油三酯升高/低纤维蛋白原) 组成, 满足 2 个主要标准诊断的敏感性为 48% 特异性为 100%; 满足 1 个主要标准和 1 个次要标准诊断的敏感性为 79% 特异性为 95%; 满足 3 个次要标准诊断的敏感性为 49% 特异性为 97%。

基于 HLH-2004 标准, 我国 2018 年发布的《噬血细胞综合征诊治中国专家共识》提出了新的检测手段^[10], 如 NK 细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞的功能学检查, 特别是脱颗粒功能检测 (ACDI07a) 将成为诊断 HLH 的重要手段之一。穿孔素、颗粒酶 B、SAP、XIAP 等与 HLH 缺陷基因相对应的蛋白水平检测可以成为快速鉴别原发性 HLH 的可靠依据。对 142 例 HLH 病例分析后, 提出了成人淋巴瘤相关噬血细胞综合征的诊断标准, 但至今未被广泛接受。其中包括大部分 HLH-2004 标准, 但其组成指标略有不同, 还包含乳酸脱氢酶和 d-二聚体^[20]。有研究显示, 以 d-二聚体为 $1721.5 \mu\text{g/L}$ 作为截断点, 其诊断的敏感性和特异性分别为 88.9% 和 90.2%。d-二聚体水平可能是 EBV 引起的 HLH 较好的预后指标^[21]。

2019 年, 北美组织细胞增多症协会 (North American Consortium for Histiocytosis, NACHO) 发表关于 HLH 诊断的专家建议, 提出了 HLH 综合征、HLH 病、HLH 疾病模仿的新概念。其中, 以独特的免疫失调为核心问题, 并且可能从免疫抑制治疗中获益的患者被认为是“HLH 病”; 导致 HLH 模式的疾病, 但免疫抑制治疗不获益的患者, 被视为“HLH 疾病模仿”。早期识别 HLH 病, 并早期给予免疫抑制剂干预将改善患者预后。最近, 其他工具也已经被确定, 如 MAS 分类标准、MS 评分和 ESR/铁蛋白比率。然

而,这些仅在自身免疫性疾病相关的 HLH 患者得到证实。因此,它们在整个 HLH 谱系中的应用表现尚不清楚。

2 治疗 HLH 的方案

治疗 HLH 主要包括两个方面:一是针对 HLH 的诱导缓解治疗,旨在纠正高细胞因子状态,控制 HLH 进展;二是进行病因治疗,控制原发病和感染等其他诱发因素,以防止 HLH 复发。

2.1 经典治疗方案 HLH 的常规治疗包括免疫调节剂,如糖皮质激素、依托泊苷(etoposide,VP-16)、环孢素和静脉免疫球蛋白。根据 HLH-1994^[22]和 HLH-2004 治疗方案的前瞻性临床研究结果和国际组织细胞协会的最新意见,推荐在 HLH 诱导治疗期使用 HLH-1994 方案:VP-16:第 1~2 周 150 mg/m²、2 次/w,第 3~8 周 150 mg/m²、1 次/w;地塞米松:第 1~2 周 10 mg·m²·d⁻¹,第 3~4 周 5 mg·m²·d⁻¹,第 5~6 周 2.5 mg·m²·d⁻¹,第 7 周 1.25 mg·m²·d⁻¹,第 8 周减量至停药。其中 VP-16 和地塞米松的剂量和用药时间需依据患者实际情况适当调整,以减少并发症的发生,增加患者耐受性,以完成治疗方案。对于中枢神经系统受累者,在病情允许时应尽早鞘内注射甲氨蝶呤和地塞米松。HLH-2004 将环孢素 A 加入初始治疗阶段以控制细胞因子风暴和 T 细胞增殖。但多达 30% 患者对一线治疗无应答,可能需要其他方案,包括其他免疫抑制剂、化疗和生物制剂等^[11]。

HLH 是一种病情进展迅速、病死率高的综合征。根据 HLH-1994 方案,HLH 患者 5 a 生存率在 5%~50% 之间^[23]。但近 20 年来,随着化疗和免疫治疗联合造血细胞移植(hematopoietic cell transplantation,HCT)的应用,HLH 患者生存率已提高到 60% 以上。依据 HLH-2004 诊疗方案,经诱导治疗的患者,如证实为原发性 HLH,建议尽早行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT);如为继发性 HLH,在诱导治疗后好转者可停药;如为难治性或复发性 HLH,则继续给予上述免疫和化学治疗,直到可接受 allo-HSCT 为止。

2.2 新型药物研发情况 控制细胞因子风暴是 HLH 治疗成功的关键。既往研究表明,JAK1/2 抑制剂鲁索利替尼(ruxolitinib)可降低 T 细胞增殖,抑制促炎细胞因子。应用鲁索利替尼后细胞因子谱包括 IL-1、IL-2、IL-4、IL-10、IFN- γ 、TNF- α 等均发生显著变化。应用鲁索利替尼治疗 HLH 模型小鼠和 HLH 同胞巨噬细胞活化综合征的结果显示鲁索利替尼是

治疗 HLH 的一个有前途的选择。

Emapalumab 是一种靶向干扰素- γ (IFN- γ)的全人源免疫球蛋白 G1 单克隆抗体,于 2018 年 11 月首次获得全球批准,用于难治性、复发性、进行性或常规治疗不耐受的成人或儿童原发性 HLH 患者,其初始剂量为 1 mg·kg⁻¹,每 3~4 d 静脉输注一次。根据 HLH 的临床和实验室标志物变化评估治疗应答情况,其剂量可增加到 10 mg·kg⁻¹。在治疗期间在排除结核感染后应同时服用地塞米松。但由于 Emapalumab 的实验数据多来自动物实验和儿童 HLH 患者,因此不能替代 HLH-1994 方案。

约 50% 成人 HLH 由恶性肿瘤诱发,其中淋巴瘤最常与 HLH 相关,这种疾病称为淋巴瘤相关 HLH(lymphoma associated HLH,LA-HLH),尚无统一、有效的一线治疗方案。HLH-1994 方案是目前使用最多的方案。然而,约 30% LA-HLH 患者对标准 HLH-1994 方案无应答,早期病死率较高,预后较差。以阿霉素脂质体、依托泊苷和甲泼尼龙(DEP)为基础的方案可抑制细胞因子分泌和相应侵袭性损伤,可作为一种挽救性治疗方案,在治疗难治性 HLH 患者显示出良好的应答。有研究显示,作为 LA-HLH 的一线治疗方案,DEP 方案优于 HLH-1994 方案。该研究回顾性分析了 50 例 DEP 方案和 30 例 HLH-1994 方案的临床资料,在治疗 2 周后,DEP 组 ORR 显著高于 HLH-1994 组($P=0.024$)。在 4 周后,DEP 组的 CR 和 ORR 均显著高于 HLH-1994 组($P<0.05$)。4 周内复发率显著降低(2.1%对 20.0%, $P<0.05$),其中位生存期较 HLH-1994 组显著延长(10.1 月对 2.6 月, $P=0.017$)。

我国指南也提出了 DEP 或 L-DEP 联合化疗方案作为挽救治疗方案,起始剂量为脂质体多柔比星 25 mg·m²·d⁻¹ d1,VP-16 100 mg·m²·d⁻¹ d1,甲泼尼龙 15 mg·kg⁻¹·d⁻¹ d1~3,0.75 mg·kg⁻¹·d⁻¹ d4~7,0.25 mg·kg⁻¹·d⁻¹ d8~10,0.1 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 维持至下一疗程。该方案每 2 周重复一次,第 2 次及以后重复时,甲泼尼龙起始剂量可改为 2 mg·kg⁻¹·d⁻¹。在病情缓解后积极过渡到原发病治疗或造血干细胞移植。对于难治性 EBV-HLH,可在 DEP 方案的基础上,于疗程的第 3 天加用培门冬酶(推荐剂量为 1800 U·m²·d⁻¹)或等效的门冬酰胺酶。培门冬酶或门冬酰胺酶使用的间隔时间为 1 个月,即可以采用 L-DEP 和 DEP 交替的化疗方案。

其他的治疗药物还包括体外细胞因子吸附器

Cytosorb、IVIG、IL-1 受体拮抗剂阿那白滞素(anakinra)、阿仑单抗(alemtuzumab) 和抗胸腺细胞球蛋白(ATG) 等。

3 总结

ICU 成人 HLH 患者病死率高达 57% ,且与发病原因和治疗方案无关。总之,继发性 HLH 病因广泛、症状表现多样,病情进展迅速,延误治疗,预后不良。EB 病毒感染、高龄、高铁蛋白血症、恶性肿瘤、血小板减少($<40 \times 10^9/L$) 是预后不良的危险因素。当患者出现持续发热、肝脾异常肿大、进行性血细胞减少、不明原因的严重肝功能损伤时应当怀疑 HLH 的可能,需进一步完善铁蛋白、血脂、凝血功能监测,动态监测血细胞变化、脾脏大小变化,完善骨髓穿刺、NK 细胞活性和 sCD25 水平检测。一旦怀疑或诊断 HLH,应积极查找原因,除外合并感染、血液恶性肿瘤、免疫功能紊乱等情况的存在,祛除病因,同时及早开始规范的治疗,以防病情进展和复发,对于挽救患者生命和提高生活质量至关重要。

【参考文献】

- [1] Buysse S, Teixeira L, Galicier L, et al. Critical care management of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int Care Med*, 2010, 36(10): 1695-1702.
- [2] Scott RB, Robb-Smith AH. Histiocytic medullary reticulocytosis. *Lancet*, 1939, 2: 194-198.
- [3] Farquhar JW, Claireaux AE. Familial haemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child*, 1952, 27: 519-525.
- [4] Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: A benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer*, 1979, 44(3): 993-1002.
- [5] Henter JI, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL study group of the histiocyte society. *Semin Oncol*, 1991, 18(1): 29-33.
- [6] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*, 2014, 383(9927): 1503-1516.
- [7] Yoon JH, Park SS, Jeon YW, et al. Treatment outcomes and prognostic factors in adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis not associated with malignancy. *Haematologica*, 2019, 104(2): 269-276.
- [8] Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2): 124-131.
- [9] 噬血细胞综合征中国专家联盟,中华医学会儿科学分会血液学组. 噬血细胞综合征诊治中国专家共识. *中华医学杂志*, 2018, 98(2): 91-95.
- [10] zur Stadt U, Rohr J, Seifert W, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 (fhl-5) is caused by mutations in munc18-2 and impaired binding to syntaxin 11. *Am J Human Genet*, 2009, 85(4): 482-492.
- [11] Hayden A, Park S, Giustini D, et al. Hemophagocytic syndromes (HPSs) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: A systematic scoping review. *Blood Rev*, 2016, 30(6): 411-420.
- [12] Hayden A, Lin M, Park S, et al. Soluble interleukin-2 receptor is a sensitive diagnostic test in adult HLH. *Blood Adv*, 2017, 1(26): 2529-2534.
- [13] Naymagon L, Tremblay D. Soluble interleukin-2 receptor (sIL-2r) level is a limited test for the diagnosis of adult secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Haematol* 2020, 105(3): 255-261.
- [14] Valade S, Mariotte E, Azoulay E. Coagulation disorders in hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome. *Crit Care Clin*, 2020, 36(2): 415-426.
- [15] Knaak C, Nyvlt P, Schuster FS, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients: Diagnostic reliability of HLH-2004 criteria and HScore. *Crit Care*, 2020, 24(1): 244.
- [16] Bilston L, Croden J, Taparia M, et al. Validation of the HScore and the HLH-2004 diagnostic criteria for the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in a multicenter cohort. *Eur J Haematol*, 2022 [ahead of print].
- [17] Valade S, Monseau G, Mariotte E, et al. Diagnostic performance of hemophagocytic lymphohistiocytosis criteria and hscore in critically ill patients with severe hemophagocytic syndrome. *Crit Care Med*, 2021, 49(9): e874-e879.
- [18] Smits BM, van Montfrans J, Merrill SA, et al. A minimal parameter set facilitating early decision-making in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Immunol*, 2021, 41(6): 1219-1228.
- [19] Shimazaki C, Inaba T, Nakagawa M. B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. *Leukemia Lymphoma*, 2000, 38(1-2): 121-130.
- [20] Takahashi N, Chubachi A, Miura I, et al. Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome in Japan. *Jap J Clin Hematol*, 1999, 40(7): 542-549.
- [21] Shi J, Chu C, Yu M, et al. Clinical warning of hemophagocytic syndrome caused by Epstein-Barr virus. *Ital J Pediatr*, 2021, 47(1): 3.
- [22] Jordan MB, Allen CE, Greenberg J, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(11): e27929.
- [23] Shimizu M, Mizuta M, Yasumi T, et al. Validation of classification criteria of macrophage activation syndrome in Japanese patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arth Care Res*, 2018, 70(9): 1412-1415.

(收稿: 2022-06-28)

(本文编辑: 陈从新)