

• 个案报告 •

无典型临床特征的家族性噬血细胞综合征3型1例并文献复习

王缦 陶艳玲

【摘要】 目的 提高对家族性噬血细胞综合征3型的认识。方法 结合1例3型家族性噬血细胞综合征患者的临床资料分析及文献复习,探讨该病的临床特点、诊断及治疗方法等。结果 家族性噬血细胞综合征3型临床表现多样,有时无典型噬血细胞综合征(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)症状、体征及实验室检查特点,临床诊断困难,目前基因测序是诊断和鉴别诊断最合适的方法,但治疗上仍以化疗和造血干细胞移植为主。结论 家族性噬血细胞综合征3型临床罕见、临床表现多样,对无阳性家族史、长期发热、肝脾肿大、血细胞减少而诊断难以明确者应想到患本病的可能,应积极完善基因检测协助诊断。

【关键词】 FHL-3 *UNC13D*基因突变 发热 肝脾肿大 血细胞减少

【中图分类号】 R725.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-2587(2023)02-0269-04

家族性噬血细胞综合征(familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, FHL)是一种由于基因突变引起的,以免疫系统过度活化导致高炎症反应状态为特征的,罕见的遗传性疾病,包括FHL1~5型,其中FHL-3占30%~40%。接近70%的患者有噬血细胞综合征(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)相关的基因突变。然而,在某些情况下,FHL的诊断是从复发的HLH、反复的疾病病程或者有阳性家族史推测而来。在此,我们报道1例8个月的婴儿,无任何疾病家族史,发病早期仅有反复发热、肝脾肿大、血细胞减少,多次骨髓检查均无明确指向,最后基因检测发现*UNC13D*基因突变而诊断为FHL-3。按HLH-1994方案化疗后病情缓解,未行造血干细胞移植,目前7岁余,仍健康存

活。

病例资料

患儿张某某,女,8个月,山东济宁籍,系G1P1,父母身体健康,否认遗传性疾病家族史。2016年5月28日因发热就诊期间发现贫血(血红蛋白78 g/L,白细胞 $5.3 \times 10^9/L$,血小板 $149 \times 10^9/L$),查体除贫血体征外无其他异常,彩超示肝胆胰脾无异常,骨髓细胞形态学检查显示红系、粒系明显增生伴轻度病态造血骨髓象,给予抗生素、补充铁剂治疗,患儿体温暂时得到控制,但贫血并无改善。后因反复发热4次就诊,热峰38.8℃,每次发热持续1~7 d不等,经治疗后体温可正常2周左右,期间发现全血细胞进行性减少、肝脾逐渐肿大(肝下缘肋下4.0 cm,脾脏下缘肋下5.0 cm),病程中监测血常规示白细胞计数最低 $3.9 \times 10^9/L$,中性粒细胞绝对值最低值 $0.13 \times 10^9/L$,血红蛋白水平最低49 g/L,血小板计数最低 $5 \times 10^9/L$,EB病毒DNA定量 3.92×10^3 拷贝数,铁蛋白、叶酸、维生素B12、血脂、纤维蛋白原均无显著异常,血红蛋白病、红细胞膜及红细胞酶等相关检查均无异常,多次复查抗核抗体全谱等免

DOI: 10.3969/j.issn.1671-2587.2023.02.021

作者单位: 272007 济宁医学院附属医院

作者简介: 王缦,主要从事血液病学研究, (E-mail)

XYWangMan@126.com。

通信作者: 陶艳玲,女,主任医师,主要从事恶性血液病研究, (E-mail) lingling4976@163.com。

因子表达及其临床意义[J].中国临床药理学杂志,2016,32(15):1353-1355.

[10] 刘嘉莹,寇威,王景春,等.血栓弹力图预测STEMI的诊断价值:一项基于ROC曲线的回顾性研究[J].中国合理用药探索,2019,16(1):12-15.

[11] 陆秋涯,陆怡德,孙爱华,等.血栓弹力图-MA参数在急性冠脉综合征中的诊断价值[J].检验医学,2018,33(2):119-123.

[12] FITZGERALD M,SAVILLE B R,LEWIS R J.Decision curve analysis[J].JAMA,2015,313(4):409-410.

[13] ZHOU Z R,WANG W W,LI Y,et al.In-depth mining of clinical data:the construction of clinical prediction model with R[J].Ann Transl Med,2019,7(23):796.

(收稿日期: 2022-07-19)

(本文编辑: 董文茜)

疫学指标、阵发性睡眠性血红蛋白尿均无异常。病程中多次复查骨髓细胞形态学均提示增生活跃，红系轻度病态，巨核细胞及血小板减少。骨髓活检显示：破碎的骨及骨髓组织，骨髓增生低下，造血组织约占20%；粒系明显减少，未见明确分叶核粒细胞；红系成熟阶段细胞亦不明显减少；偶见巨核，未见纤维组织增生，未见异常淋巴细胞浸润。免疫组化染色显示：CD235（红系+），CD61（巨核系+），MPO（少许粒系+），CD3（散在），CD20（散在+），CD34（+），CD15（粒系+）。染色体分析未见异常，白血病融合基因分型阴性，MDS基因突变检查阴性，荧光原位杂交P53/CEP17、CEP7/D7S486（7/7q）、D20S108（20q）、D5S721/EGR1（5/5q）均阴性，染色体断裂试验阴性。病程中患儿曾接受抗生素、免疫球蛋白、成分输血、口服环孢素等治疗，效果差。2016年8月16日患儿基因分析报告发现7个可疑突变（*ANKA1*、*BRCA2*、*CDAN1*、*FANCA*、*FANCC*、*SLC4A1*、*VPS13B*）及8个临床意义未明的突变（*PIEZO1*、*ADAMTS13*、*DAPK1*、*EGF*、*GLRX5*、*GP1BA*、*TUBB1*、*UNC13D*），其中*UNC13D*基因杂合突变（*UNC13Dc.2588G>A p.G863D*）与家族性噬血细胞综合征3型有关，且有该突变位点致病的报道^[1]。随后NK细胞活性检测结果12.11%（正常值 $\geq 15.11\%$ ），CD107a激发试验异常，血清铁蛋白正常，家长因个人原因拒绝外送可溶性CD25检测。结合HLH-2004诊断标准^[2]，此时符合其中的4项：发热、血细胞减少、脾大、NK细胞活性降低。2016年10月26日再次复查骨髓检查发现少量噬血细胞（图1），其“噬血细胞综合征”诊断明确。2016年10月31日噬血细胞综合征脱氧核糖核酸（DNA）测序示*UNC13D*基因杂合突变（突变位点*UNC13Dc.2588G>A p.G863D*），并行家系验证显示来自于父亲。此时患儿明确诊断为FHL-3，按HLH-1994方案诱导缓解治疗8周，病情缓解。因经济原因家长拒绝行造血干细胞移植，继续行维持治疗32周，停药后门诊随访，患儿未再频繁发热，查体肝脾不大，监测血常规、凝血常规、铁蛋白、血脂、NK细胞活性、可溶性CD25等相关指标均无异常。截至目前患儿仍健康存活，现已7岁余。

讨 论

FHL是一种条件致病性疾病，在某些应激情况下，如普通的病毒感染，就可能诱发疾病，发病后炎症风暴和相关症状体征便会出现且进展迅速。据统

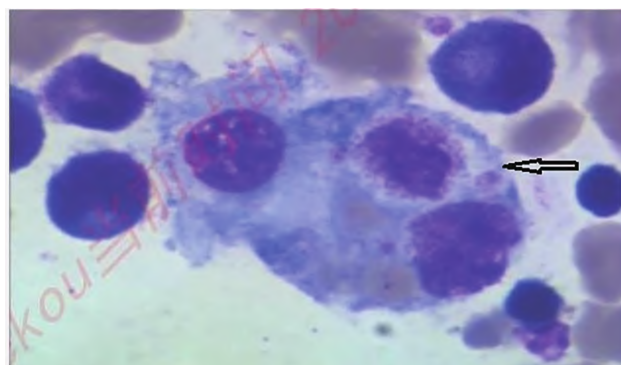


图1 骨髓细胞形态学（瑞氏染色 $\times 100$ ）可见少量噬血细胞（箭头所示）

计，FHL的发病率约0.12/100 000~0.15/100 000^[3]。

FHL多于新生儿期及婴幼儿期发病，在临床特征方面，和继发性HLH相同，都是长期发热伴有肝脾肿大、血细胞减少。AMIRIFAR^[4]统计了自2020年报道的322名FHL-3患者，中位发病年龄为6个月，超过三分之二的患者有发热、肝脾肿大和噬血现象。他们的研究表明，发热和肝脾肿大是FHL-3患者最常见的临床特征，而不到一半的患者有血细胞减少^[4]。本例患儿早期仅表现为发热、肝脾肿大以及血细胞减少。在FHL的亚型中，FHL-3常见中枢神经系统的临床表现^[5]。AMIRIFAR的结果显示高达56%的患者出现了头痛、脑病、中枢神经麻痹、癫痫和共济失调等神经系统疾病^[4]。但本例患儿无明显神经系统异常表现。另外，在AMIRIFAR统计的病例中，25%的患者存在皮肤受累，表现为荨麻疹样皮疹、出血点、紫癜、瘀斑等，广泛的全身炎症可能导致红色斑丘疹、红皮病^[6]。值得注意的是，虽然骨髓检查见到噬血现象在诊断方面非常有价值，然而患者最初可能没有噬血细胞，但骨髓中没有噬血细胞并不能排除本病。本案例前5次骨髓细胞形态学检查均没有噬血现象，第6次检查才发现少量的噬血细胞。其他少见的临床症状有步态异常、严重者呼吸窘迫、疼痛、淋巴结病、水肿等，还有以中枢性尿崩症起病的报道^[7]。

在实验室检查方面，HLH患者存在低纤维蛋白原血症、高甘油三酯血症和高铁蛋白血症。在报道的*UNC13D*突变的患者中，分别观察到67%患者存在纤维蛋白原减低，90%的患者存在铁蛋白升高，82%的患者存在甘油三酯升高^[4]，因此，这些结果证实了这些实验室指标对FHL-3具有诊断价值。但是本例患儿未发现纤维蛋白原、血脂和铁蛋白异常。此外，可溶性CD25是诊断HLH的血清标记物，敏感性为0.93^[8]。AMIRIFAR观察到77.5%的FHL-3患者的可溶性CD25水平增加；95%的FHL-3患者存在NK细胞活性减

低, 该项指标也是家族性病例的重要诊断标志^[9]。可溶性CD25和NK细胞活性是HLH-2004八项诊断标准中的两项, 但在成人HLH中这两项指标异常者不足21%^[10], 提示它作为儿童HLH诊断标记物的敏感性和特异性比成人高。在该病例中, 并没有纤维蛋白原减低、铁蛋白升高和甘油三酯升高, 早期骨髓中也没有噬血细胞, 所以没有考虑HLH的诊断。如果早期行可溶性CD25水平和NK细胞活性检测, 便可更早明确该患儿的HLH诊断, 所以我们在此病例的诊断过程中存在一定的失误。

FHL分为1~5型, FHL-1与9号染色体9q21.3-22位点的突变有关^[11], 然而迄今为止仍未发现其相关的基因及功能蛋白; FHL-2是由编码穿孔素的基因(PRF1)突变引起, 位于染色体10q21-22^[12]; FHL-4定位于6q24的STX11基因突变, 编码突触融合蛋白syntaxin-11^[13]; FHL-5是由STXBP2基因突变引起, 编码syntaxin连接蛋白2(Munc18-2)^[14]。FHL-3的分子遗传学基础是在2003年确定的, 是由编码Munc13-4蛋白的基因(UNC13D)突变引起, 定位于17q25^[15]。已报道的具有UNC13D的纯合、杂合和复合杂合突变的FHL-3患儿的比例分别为约36.6%、15.6%和47.6%^[4]。迄今为止, FHL-3至少有112种不同的UNC13D基因突变: 60种错义/无义突变, 25种剪接/调节突变, 25种缺失/插入突变以及2种复杂的基因重排^[16-19]。其中最常见的是剪接突变(35%)和错义突变(20.5%), 最罕见的是插入和缺失突变(1%)^[19]。错义突变是重症患者中最常见的变异, 而剪接突变是轻症患者中最常见的变异^[20]。

该患儿存在UNC13D基因chr17-73827216位点的杂合错义突变, 来自于父亲。然而患儿发病, 其父亲却无症状, 推测有以下原因: (1)原发性噬血细胞综合征(primary hemophagocytic lymphohistiocytosis, pHLH)是常染色体或X连锁隐性遗传病, 但单纯的基因缺陷有时并不能够导致疾病的发生, 往往由继发因素包括感染、免疫缺陷病、肿瘤及组织损伤等诱发, 本患儿存在EB病毒感染, 可能为诱发因素。(2)目前发现的pHLH相关基因有PRF1、UNC13D、STX11、STXBP2、XIAP、SH2D1A、Rab27a、AP3B1和LYST, 不能排除该患儿尚存在某些未被检测到的致病基因。(3)患儿父亲长期处于无病状态, 不排除该突变位点为温和突变的可能性。

噬血细胞综合征病情进展迅速、病势凶险, 如不及时治疗生存时间往往不超过2个月^[21], 故一旦确

诊应立即治疗。但该病有时发病不典型, 尤其是FHL临床表现更为多样, 对于反复发热、血细胞减少、肝脾肿大的患者, 常规检查如铁蛋白、纤维蛋白原、血脂及骨髓相关检查等仍不能明确诊断者, 应积极完善基因检测。因可溶性CD25检测、NK细胞活性检测在FHL中的特异性和敏感性均较高, 故可借助于这两项检查协助早期诊断。当然, 基因测序显示相关基因突变是诊断FHL的金标准。另外, 虽然骨髓噬血现象具有重要的诊断价值, 对于无噬血现象者仍不能排除本病的可能。

FHL唯一的根治方法是行造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)。即使是按HLH-1994方案应用地塞米松、足叶乙甙化疗后病情得到缓解, 但总有复发的机会, 故化疗控制高炎症反应状态后应积极行HSCT替换有缺陷的免疫系统, 才能达到根治的目的。该患儿因个人经济原因未行HSCT, 目前已存活7年, 但仍随时有复发可能, 需继续随访观察。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] TONG CR, LIU HX, XIE JJ, et al. The study of gene mutations in unknown refractory viral infection and primary hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2011, 50(4):280-283.
- [2] HENTER J I, HORNE A, ARICÓ M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48(2):124-131.
- [3] MEETHS M, HORNE A, SABEL M, et al. Incidence and clinical presentation of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Sweden[J]. Pediatr Blood Cancer, 2015, 62(2):346-352.
- [4] AMIRIFAR P, RANJOURI M R, ABOLHASSANI H, et al. Clinical, immunological and genetic findings in patients with UNC13D deficiency (FHL3): a systematic review[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2021, 32(1):186-197.
- [5] SANTORO A, CANNELLA S, BOSSI G, et al. Novel Munc13-4 mutations in children and young adult patients with haemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. J Med Genet, 2006, 43(12):953-960.
- [6] FARDET L, GALICIER L, VIGNON-PENNAMEN M D, et al. Frequency, clinical features and prognosis of cutaneous manifestations in adult patients with reactive haemophagocytic syndrome[J]. Br J

- Dermatol, 2010, 162(3):547-553.
- [7] OU W X, WEI A, MA H H, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis onset as central diabetes insipidus in a child[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2022, 69(10): e29684.
- [8] KOMP D M, MCNAMARA J, BUCKLEY P. Elevated soluble interleukin-2 receptor in childhood hemophagocytic histiocytic syndromes[J]. *Blood*, 1989, 73(8):2128-2132.
- [9] SCHNEIDER E M, LORENZ I, MÜLLER-ROSENBERGER M, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis is associated with deficiencies of cellular cytolysis but normal expression of transcripts relevant to killer-cell-induced apoptosis[J]. *Blood*, 2002, 100(8):2891-2898.
- [10] TAMAMYAN G N, KANTARJIAN H M, NING J, et al. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: relation to hemophagocytosis, characteristics, and outcomes[J]. *Cancer*, 2016, 122(18):2857-2866.
- [11] OHADI M, LALLOZ M R A, SHAM P, et al. Localization of a gene for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis at chromosome 9q21.3-22 by homozygosity mapping[J]. *Am J Hum Genet*, 1999, 64(1):165-171.
- [12] STEPP S E, DUFOURCQ-LAGELOUSE R, LE DEIST F, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Science*, 1999, 286(5446):1957-1959.
- [13] ZUR STADT U, SCHMIDT S, KASPER B, et al. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11[J]. *Hum Mol Genet*, 2005, 14(6):827-834.
- [14] CÔTE M, MÉNAGER M M, BURGESS A, et al. Munc18-2 deficiency causes familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 and impairs cytotoxic granule exocytosis in patient NK cells[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(12):3765-3773.
- [15] FELDMANN J, CALLEBAUT I, RAPOSO G, et al. Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3)[J]. *Cell*, 2003, 115(4):461-473.
- [16] SANTORO A, CANNELLA S, BOSSI G, et al. Novel Munc13-4 mutations in children and young adult patients with haemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *J Med Genet*, 2006, 43(12):953-960.
- [17] FELDMANN J, CALLEBAUT I, RAPOSO G, et al. Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3)[J]. *Cell*, 2003, 115(4):461-473.
- [18] RUDD E, BRYCESON Y T, ZHENG C, et al. Spectrum, and clinical and functional implications of *UNC13D* mutations in familial haemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *J Med Genet*, 2007, 45(3):134-141.
- [19] SIENI E, CETICA V, SANTORO A, et al. Genotype-phenotype study of familial haemophagocytic lymphohistiocytosis type 3[J]. *J Med Genet*, 2011, 48(5):343-352.
- [20] RUDD E, BRYCESON Y T, ZHENG C, et al. Spectrum, and clinical and functional implications of *UNC13D* mutations in familial haemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *J Med Genet*, 2007, 45(3):134-141.
- [21] JANKA G E. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Eur J Pediatr*, 1983, 140(3):221-230.

(收稿日期: 2022-11-16)

(本文编辑: 李娟)