

· 病例报告 ·

早产儿噬血细胞综合征合并坏死性小肠结肠炎1例

钱力¹,程锐¹,李勇¹,邱洁¹,崔荣星²

¹南京医科大学附属儿童医院新生儿医疗中心,江苏 南京 210008;²南京市高淳人民医院儿科,江苏 南京 211300

[关键词] 噬血细胞综合征;早产儿;坏死性小肠结肠炎

[中图分类号] R725.5

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2022)07-1043-03

doi:10.7655/NYDXBNS20220720

新生儿噬血细胞综合征(neonatal hemophagocytic lymphohistiocytosis, nHLH)又称为新生儿噬血细胞性淋巴组织细胞增生症,是一组免疫系统过度活化,淋巴细胞/组织细胞异常增生并产生大量炎症因子在多器官浸润,导致的多器官炎症反应综合征。该病起病急、进展快、病死率高,临床表现为发热、肝脾肿大、肝功能损害胆汁淤积、血常规三系减少、凝血功能障碍,骨髓细胞学检查可见噬血组织细胞等。该病是新生儿期的一种罕见疾病,现报道1例早产儿HLH合并坏死性小肠结肠炎,以期提高对该病的认识。

1 病例资料

患儿,男,12 d 16 h。因“间断发热1周”入院。患儿系G3P2,胎龄36周,因“孕母产前发热、妊娠期肝内胆汁淤积,胎儿窘迫”剖宫产娩出。出生体重3 kg。母亲有羊膜绒毛膜炎,自身抗体检查示抗核抗体阳性,滴度1:320,抗nRNP/Sm抗体阳性,抗SS-A抗体弱阳性,抗RO-52抗体阳性;患儿外婆患干燥综合征。患儿生后3 d因黄疸于外院住院,病程中出现反复发热,血常规三系减少,给予抗感染、丙种球蛋白等治疗无好转,转入本院。查体:神志清楚,精神萎靡,反应欠佳,全身皮肤暗黄,可见成片的红色斑丘疹,前囟平软,咽充血,口腔黏膜光滑,双肺呼吸音清,未闻及啰音,心音有力,律齐,未闻及杂音,腹部膨软,脐部干燥,肝、脾肋下2 cm;四肢肌张力正常,原始反射引出。入院后给予美罗培南联合万古霉素抗感染,阿拓莫兰及熊脱氧胆酸保肝利胆,反复给予输红细胞、血小板等纠正贫血及血小板减少。输血过程中患儿皮疹加重,考虑输血反应给予地塞米松[0.2 mg/(kg·次)]。入院后3 d患儿热退皮

疹消退,入院1周肝肾功能及胆汁淤积均明显好转,抗生素降级为拉氧头孢抗感染。入院2周血常规再次出现三系降低,铁蛋白进行性升高达9 871 ng/mL。给予甲基泼尼松龙1 mg/kg及丙种球蛋白治疗1 d无好转,黄疸复现,血常规三系减少进行性加重。改为地塞米松1 mg/d静脉推注2 d,患儿出现肉眼血便,X线检查示肠壁囊样积气,坏死性小肠结肠炎,肠穿孔可能。完善腹部CT示坏死性小肠结肠炎,未见肠穿孔。给予禁食,暂停激素,美罗培南抗感染、止血等治疗后血便消失。3 d复查腹部平片新生儿坏死性小肠结肠炎好转,再次给予地塞米松10 mg/m²,每天1次静脉点滴,连用1周,患儿反应好转,黄疸消退,喂养顺利,血常规三系逐渐恢复正常并稳定,铁蛋白逐渐下降至1 421 ng/mL,肝功能及直接胆红素基本正常。于1个月内激素逐渐减量至停用,病情稳定,复查血常规、生化等各项指标均正常,给予出院。住院期间相关检查回报优生五项(简称TORCH)、EB病毒、抗链球菌溶血素、支原体抗体、血半乳甘露聚糖检测实验、血培养、血微生物宏基因检查、脑脊液检查均未见异常;血常规三系降低,白细胞最低 3.16×10^9 个/L,粒细胞最低 0.33×10^9 个/L,血红蛋白最低61 g/L,血小板最低 15×10^9 个/L;生化:丙氨酸氨基转移酶216 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶205 U/L,谷氨酰转氨酶116 U/L,胆碱酯酶4 161 U/L,乳酸脱氢酶1 999 U/L,磷酸肌酸激酶37 U/L,总胆红素151.75 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素113.06 $\mu\text{mol/L}$,间接胆红素38.15 $\mu\text{mol/L}$,甘油三酯2.51 mmol/L;凝血常规:纤维蛋白原最低0.82 g/L;血清可溶性CD25(白介素-2受体)2 860 U/mL;骨髓细胞学检查第1次阴性;第2次复查骨髓细胞学检查提示各阶段细胞浆内可见中毒颗粒及空泡变性现

象;血小板散在小簇可见;可见组织细胞及吞噬组织细胞。自身抗体组套示:抗核抗体IgG(HEp-2/猴肝)阳性;细胞核-斑点型1:100(阳性);ANA谱-抗nRNP/Sm抗体(IgG)阳性;ANA谱-抗SS-A抗体(IgG)弱阳性;细胞免疫显示自然杀伤细胞偏低(5.27%);腹部超声示脾大伴血窦开放;基因检测未见异常。

2 讨论

nHLH是新生儿期的一种罕见病,病情危重,进展快,病死率高。该病分为原发性噬血细胞综合征(primary hemophagocytic lymphohistiocytosis, pHLH)和继发性噬血细胞综合征(secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, sHLH)^[1]。其中pHLH是基因缺陷导致免疫功能缺陷,免疫下调功能失常导致疾病发生,分为家族性HLH(family hemophagocytic lymphohistiocytosis, fHLH)和免疫缺陷综合征相关HLH^[2],发病年龄最早可在宫内发生^[3]。sHLH可继发于感染(细菌、病毒如EB病毒、支原体等)、肿瘤、免疫疾病、药物等疾病。感染相关HLH是常见的sHLH形式,常见诱因为EB病毒感染^[1];2019年北美HLH专家联盟提出新分类系统,分为fHLH、风湿免疫相关HLH、恶性肿瘤相关HLH、免疫功能低下相关HLH以及用药相关HLH等^[4]。原发性或继发性因素导致的细胞毒性T淋巴细胞与自然杀伤细胞功能缺陷、体内免疫下调功能失常、细胞因子风暴是HLH的终末通路,其中CD8⁺T细胞和干扰素(interferon γ , IFN- γ)是炎症风暴中的关键要素之一^[5]。本病例基因检测未见异常;虽没有找到确定的病原,但母亲产前发热、羊膜绒毛膜炎,患儿骨髓细胞学检查各阶段细胞内均有中毒颗粒,提示本病例继发于感染。

目前国内外该病的诊断治疗多参照HLH-2004诊疗指南^[6]。其诊断标准包括:①发热超过1周以上;②脾肿大;③血常规2~3系降低,血红蛋白 < 100 g/L,血小板 $< 100 \times 10^9$ 个/L,中性粒细胞 $< 1 \times 10^9$ 个/L;④甘油三酯 ≥ 3 mmol/L或纤维蛋白原血 ≤ 1.5 g/L;⑤骨髓、淋巴结、脑脊液、脾中发现噬血细胞而无恶变组织;⑥自然杀伤细胞活性降低或者缺乏;⑦铁蛋白 ≥ 500 μ g/L;⑧可溶性CD25 ≥ 2 400 U/mL。以上8条标准中满足5条及以上即可诊断,若不到5条符合分子诊断也可诊断,所以早期完善基因全外显子检查非常重要。本病例有发热、肝脾肿大、全血三系减少、低纤维蛋白原血症、骨髓细胞学检

查见噬血组织细胞、血铁蛋白 ≥ 500 μ g/L、可溶性CD25 ≥ 2 400 U/mL;符合7条诊断标准,故噬血细胞综合征诊断明确。

该病临床表现多样,临床上遇到类似败血症、肝功能损害伴胆汁淤积、血液系统三系减少,尤其是输血效果不满意者,需警惕该病,尽早完善基因、铁蛋白、可溶性CD25、骨髓细胞学等检查以明确诊断。另外由于该病起病急,进展快,各项指标出现异常的时间不同,早期的实验室指标阴性并不能完全除外本病,需要复查。IFN- γ 是HLH炎症风暴中的关键致病因子,最近有研究使用结核杆菌感染TB-IFN- γ 释放试剂盒成功检测系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患者离体血液IFN- γ ,IFN- γ 可以作为SLE相关HLH诊断生物标志物^[7]。该患者母亲有SLE病史,虽患儿自身抗体滴度不高,仍需警惕免疫因素影响,但由于试剂盒限制未能完善IFN- γ 检查,需随访。血清铁蛋白与CD25的比值在感染相关HLH较高^[8],而在血液系统恶性肿瘤相关HLH中相对较低,可用于鉴别诊断^[4]。研究报道低蛋白血症、高水平乳酸脱氢酶和白介素-10(interleukin 10, IL-10)均可作为不良预后因素,预测HLH患者结局^[9]。

HLH的治疗包括病因治疗、激素、化疗、丙种球蛋白、造血干细胞移植及对复发、难治性患者的靶向药物治疗等。据一项全球多中心的研究显示,2018年11月美国食品药品监督管理局批准上市的全人源化IgG₁抗IFN- γ 单克隆抗体Gamifant(亦称emapalumab)是目前唯一获批用于治疗pHLH的药物,可用于新生儿及以上人群的治疗^[10]。该药物运用于新生儿的临床经验及能否应用于早产儿仍需进一步探讨研究。目前研究认为可能治愈pHLH的唯一治疗手段是造血干细胞移植,其应用指征包括:持续自然杀伤细胞功能障碍;已证实为fHLH的患者;复发性或难治性HLH;中枢神经系统受累的HLH患者^[1]。

本病例治疗体会:①继发于感染的sHLH需早期给予积极有效的抗感染治疗。该病例血常规白细胞偏低,降钙素原(procalcitonin, PCT)正常,骨髓细胞学检查发现细胞内有中毒颗粒,给予抗生素治疗后热退,提示如果没有明确的病毒学依据,单从血常规白细胞低不能说明就是病毒感染,需要警惕重症细菌感染。②急性期血常规三系减少,凝血异常,病情危重变化快,单次输血效果不满意,为降低病死率及后遗症,治疗过程中需密切监测血常规及

凝血功能,甚至1 d内需要复查2~3次。③本病例在使用地塞米松抗炎治疗过程中出现了新生儿坏死性小肠结肠炎,是激素的不良反应还是噬血在肠道的炎症表现,无法鉴别又存在治疗矛盾时,停用激素3 d待血便消失,肠鸣音恢复,继续予地塞米松10 mg/m²治疗,禁食1周恢复喂养,加奶顺利,最终避免并发肠穿孔等并发症。④按照HLH-2004治疗方案,激素的初始治疗方案应为8周,但是鉴于激素在早产儿的使用限制,本病例激素疗程4周,出院后仍需密切随访,防止复发。

总之,早期诊断、早期干预、密切监护有助于改善预后。治疗不能照搬HLH-2004国际指南,早产儿HLH的治疗方案仍需进一步探讨。

[参考文献]

[1] 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[J].中华医学杂志,2018,98(2):91-95

[2] FILIPOVICH A H, CHANDRAKASAN S. Pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2015, 29(5): 895-902

[3] MALLOY C A, POLINSKI C, ALKAN S, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis presenting with non-immune Hydrops fetalis [J]. J Perinatol, 2004, 24(7): 458-460

[4] JORDAN M B, ALLEN C E, GREENBERG J, et al. Chal-

lenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: recommendations from the North American consortium for Histiocytosis (NACHO) [J]. Pediatr Blood Cancer, 2019, 66(11): e27929

[5] CRAYNE C B, ALBEITUNI S, NICHOLS K E, et al. The immunology of macrophage activation syndrome [J]. Front Immunol, 2019, 10: 119

[6] HENTER J I, HORNE A, ARICÓM, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48(2): 124-131

[7] THOMASON J L, OBIH U M, KOELLE D M, et al. An interferon-gamma release assay as a novel biomarker in systemic lupus erythematosus [J]. Rheumatology (Oxford), 2020, 59(11): 3479-3487

[8] TABATA C, TABATA R. Possible prediction of underlying lymphoma by high sIL-2R/ferritin ratio in hemophagocytic syndrome [J]. Ann Hematol, 2012, 91(1): 63-71

[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] LOCATELLI F, JORDAN M B, ALLEN C, et al. Emapalumab in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. N Engl J Med, 2020, 382(19): 1811-1822

[收稿日期] 2021-05-09

(本文编辑:蒋莉)

(上接第1006页)

3cm): a meta-analysis and systematic review [J]. Int Braz J Urol, 2019, 45(1): 10-22

[24] 毕春花,史芸,姜靖,等.不同剂量间苯三酚治疗急性胃肠炎腹痛临床研究[J].世界临床医学,2015,9(5):2-9

[25] 梁琳,冯永玲,唐仕肖.间苯三酚用量对初产妇分娩过程的影响研究[J].中国医药科学,2019,9(14):76-78,101

[26] IVAN T, MANMEET S. An update on management of renal colic [J]. Aust J Gen Pract, 2021, 50(7): 445-449

[27] FU S M, ZHANG K B, GU M P, et al. Comparative efficacy and safety of analgesics for acute renal colic [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(10): e14709

[28] PATHAN S A, MITRA B, CAMERON P A. A systematic review and meta-analysis comparing the efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs, opioids, and paracetamol in the treatment of acute renal colic [J]. Eur Urol, 2018, 73(4): 583-595

[收稿日期] 2022-01-23

(责任编辑:蒋莉)