

小儿噬血细胞综合征的发病机制及预后危险因素的分析

张雯雯¹, 陈红兵¹, 朱君¹, 常林¹, 韩晶晶¹, 苏东明^{2*}

(¹南京医科大学附属南京儿童医院检验科, 江苏 南京 210008; ²南京医科大学病理学系, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:探讨儿童噬血细胞综合征(white blood cell syndrome, HPS)的临床特点、诊断标准、治疗过程以及预后的相关危险因素。方法:回顾分析 2009—2013 年南京市儿童医院血液肿瘤科收治的 72 例儿童 HPS 的临床表现、辅助检查、治疗及转归,采用 Logistic 方法分析患儿的预后危险因素。结果:72 例中 42 例(58.3%)是感染相关性 HPS,其中 EB 病毒感染相关性 HPS 最多;其余的 30 例中 4 例(5.56%)是非感染相关 HPS,26 例(36.1%)病因不明。临床表现为发热(91.7%)、肝脏肿大(83.3%)、脾脏肿大(66.7%)。外周血常规三系检查结果为两系减低(72.2%),三系低下(27.8%),血红蛋白浓度减低(91.7%),血小板数量减少(77.8%);血生化检查血清甘油三酯升高(38.9%);凝血常规检查功能障碍(41.7%);血清铁蛋白升高(55.6%);骨髓细胞形态学检查大部分找到了噬血细胞。72 例中死亡 10 例(13.8%),好转或者基本痊愈 24 例(33.3%),出院后失访 14 例(19.4%)。年龄 < 3 岁、乳酸脱氢酶(LDH) > 2 500 U/L 是不利的危险因素。结论:年龄小和 LDH 水平增高是儿童 HPS 预后不良的危险因素,应该及早诊断治疗,降低病死率。

[关键词] 噬血细胞综合征;患儿;预后;相关危险因素

[中图分类号] R725.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2015)08-1118-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20150813

The pathogenesis and prognosis of infantile eats blood syndrome

Zhang Wenwen¹, Chen Hongbing¹, Zhu Jun¹, Chang Lin¹, Han Jingjing¹, Su Dongming^{2*}

(¹Clinical Laboratory, Nanjing Children's Hospital Affiliated to NJMU, Nanjing 210008; ²Department of Pathology, NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical characteristics of children's white blood cells syndrome(HPS), diagnostic criteria, treatment process and related risk factors of prognosis. **Methods:** A retrospective analysis was conducted in 72 cases of children's blood oncology of HPS treated in of 2009—2013 in Nanjing Children's Hospital. Clinical manifestation, auxiliary examination, treatment and outcome, adopting Logistic methods were used to analyze the prognosis of children with risk factors. **Results:** In 72 cases, 42 cases (58.3%) was HPS infection correlation, among which correlated with EB virus infection was the most common type. In the rest 30 cases, 4 cases (5.56%) were related HPS infection, and 26 cases (36.1%) were unknown etiology. Clinical manifestatios included fever (91.7%), liver enlargement (83.3%), and spleen enlargement (66.7%). Peripheral blood routine test showed that the two of three lines decrease accounting to 72.2%, three lines decreased accounting to 27.8%, hemoglobin concentration reduction was 91.7%, the decrease of platelets was 77.8%. Elevated serum triglyceride was 38.9%. Coagulation routine inspection dysfunction was 41.7%. Elevated serum ferritin was 55.6%. Bone marrow cell morphology most found the white blood cells. Seventy-two cases of death in 10 cases (13.8%), improvement or basic recovery 24 cases (33.3%), 14 cases (19.4%) lost to follow-up after discharge. Age < 3 years old, LDH > 2 500 U/L were the risk factos for adverse. **Conclusions:** Age and LDH leels are children that eats blood syndrome risk factors of poor prognosis, and should be treated early diagnosis and reduce the case fatality rate.

[Key words] white blood cells syndrome; children; prognosis; associated risk factors

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(08): 1118-1122]

[基金项目] 科技部 973 项目(2011CB504000); 国家自然科学基金面上项目(81070656, 81171589); 江苏省特聘医学专家科研资助专项资助

*通信作者(Corresponding author), E-mail: sudongming@njmu.edu.cn

噬血细胞综合征 (hemophagocytic syndrome, HPS) 又称噬血细胞淋巴组织增生征 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), 是一组因为遗传性或获得性免疫缺陷而导致的单核巨噬细胞系统过度炎症反应的一类增生性疾病, 也是累及多器官、多系统, 不断加重并伴免疫系统障碍的一类疾病。临床症状表现为持续性发热、肝脏脾脏及淋巴结肿大、血细胞分析检验中三系减少和凝血功能障碍、肝功能受损等。HPS 分为 2 种类型, 即原发性 HPS 和继发性 HPS^[1-2]。该疾病预后与原发病的病因相关, 极少部分病例为自限性, 大多数病情症状凶险, 会急剧恶化, 短期内导致死亡。因此及时准确地诊断对于改善该患儿预后具有重要意义。

本研究通过总结分析儿童 HPS 的临床特征、诊断标准、治疗过程以及预后的相关危险因素, 以提高本病的早期诊断率, 减少误诊率, 及时采用挽救生命的治疗措施。

1 对象和方法

1.1 对象

2009 年 1 月至 2013 年 12 月于南京医科大学附属南京儿童医院确诊并住院治疗的 72 例 HPS 患儿。男 40 例, 女 32 例, 男女比例为 1.25:1; 年龄为 70 d~12 岁, 70 d~1 岁 44 例, 1~12 岁 28 例。所有患儿均符合诊断标准, 参考国际组织细胞学会制定的 HLH-94(2004 年以前) 及 HLH-04 (2004 年以后) 方案 HPS 诊断标准和相关参考文献^[3-5]。符合以下 8 条指标中的 5 条即可考虑为 HPS: ①发热超过 1 周, 最高体温 >38.5℃; ②脾脏肿大; ③外周血细胞检验结果中两系或三系血细胞减少, 血红蛋白 (HB) <90 g/L, 血小板 (PLT) <100×10⁹/L, 中性粒细胞绝对值 <1.0×10⁹/L; ④高甘油三酯血症或低纤维蛋白原血症: 甘油三酯升高 (>3 mmol/L) 或纤维蛋白原含量减低 (<1.5 g/L); ⑤骨髓、脾脏、脑脊液或淋巴结中发现有噬血细胞现象; ⑥NK 细胞活性下降或缺乏; ⑦血清铁蛋白升高 (>500 μg/L); ⑧血浆可溶性 CD25 (可溶性白介素 2 受体 sIL-2r) 升高 (>2 400 U/mL)。

1.2 方法

分析 72 例患儿的临床资料, 均为继发性 HPS 患者, 按引起 HPS 的病因分类: 感染相关性、非感染相关性及病因不明不能分类。分析临床及实验室检查特征、治疗及转归。

1.3 统计学方法

采用 SPSS13.0 软件对结果进行统计学分析, 计量资料采用 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 预后因素分析采用多因素 Logistic 回归分析, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床表现

①发热: 66 例 (91.7%), 体温 38.6~41.0℃, 热型不规则, 可呈周期性或持续性发热, 发热时间 7 d~3 个月, 中位发热时间为 18.5 d。②肝脾淋巴结肿大: 肝脏肿大 60 例 (83.3%), 肋下 2~9 cm; 脾脏肿大 48 例 (66.7%), 肋下 2 cm 到平脐。肝脏脾脏肋下 2~10 cm 大小不等, 肝脏中等质地, 边缘不齐, 表面光滑无结节, 无触痛及压痛。浅表淋巴结肿大, 大多在颌下、颈部、腋窝、腹股沟等处, 大多为绿豆至蚕豆大小不等。颈部淋巴结大以双侧多见, 部分有肿胀、疼痛。③呼吸系统: 40 例 (55.6%) 表现为流鼻涕、咳嗽、气喘、呼吸急促、肺部干湿啰音等。大多数患儿的胸片表现为支气管肺部炎症 30 例 (41.7%)。④其他不典型症状: 胆红素增高性黄疸 12 例 (8.3%), 浆膜腔积液 32 例 (22.2%), 高于皮肤的红色斑丘疹 32 例 (16.7%), 胃肠道反应 32 例 (16.7%), 肾脏功能损伤表现 4 例 (2.8%)。

2.2 辅助检查

①血常规结果: 外周血常规检查两系减低 52 例 (72.2%), 三系低下 20 例 (27.8%), 其中血红蛋白浓度减低 66 例 (91.7%), 血小板数量减少 56 例 (77.8%), 白细胞数量减低 38 例 (52.8%)。白细胞的中位数值为 $2.5 \times 10^9/L$, 血红蛋白的中位数值为 72.5 g/L, 血小板的中位数值为 $40 \times 10^9/L$ 。②生化实验室检查结果: 甘油三酯升高 28 例 (38.9%), 最高峰为 5.96 mmol/L; 乳酸脱氢酶 (LDH) 升高 52 例 (72.2%), 最高峰为 5 250 U/L; 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 增高 38 例 (52.8%), 最高值达 2 211 U/L; 天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 升高 48 例 (66.7%), 最高峰为 3 228 U/L; ALT 降低 40 例 (55.5%), 最低值达 25 g/L。③凝血常规检查结果: 64 例患儿进行了凝血常规检查, 其中的纤维蛋白原降低 30 例 (41.7%)。④铁蛋白检查结果: 化学发光检测法对 60 例患儿进行了铁蛋白项目的检测, 其中铁蛋白 >500 μg/L 40 例 (55.6%), 最高达 12 453 g/L。⑤骨髓细胞形态学检查结果: 有核细胞增生活跃, 其中噬血细胞占 2%~8%。噬血组织细胞体积较大, 直径 20~58 μm, 圆形或类圆形, 细胞核大小不等, 呈圆形或类圆形、不规

则形,核染色质较疏松细致,胞浆边缘不规整呈撕扯状或有伪足或突起,胞浆中等-丰富,灰色呈毛玻璃样,偶见细小紫红色颗粒;其吞噬有完整的成熟粒细胞,成熟红细胞或幼红细胞,淋巴细胞及血小板,其吞噬的细胞大多为3~5只(图1)。

⑥免疫学检查:20例进行淋巴细胞亚群检测,16例CD4⁺/CD8⁺倒置(0.02~0.96),4例正常(1.5,2.5);CD3⁻CD16⁺CD56⁺(NK细胞数量活性)检测20例,18例降低(0.5%~3.5%),2例正常低值(8%)。

⑦病原学检查结果:在46例血液中检查得出病毒感染,与病毒或细菌感染相关42例(58.3%),感染不相关4例(5.56%),病因不明26例(36.1%)。与感染相关因素中,22例为EB病毒感染,还有一些考虑为其他病毒或细菌感染所导致;在感染不相关因素的4例中,霍奇金淋巴瘤2例,骨髓增生异常综合征2例;另有26例(36.1%)没有原发病及病原体感染的病因,也没有明确的遗传史,所以暂时归为病因不明一类(表1)。

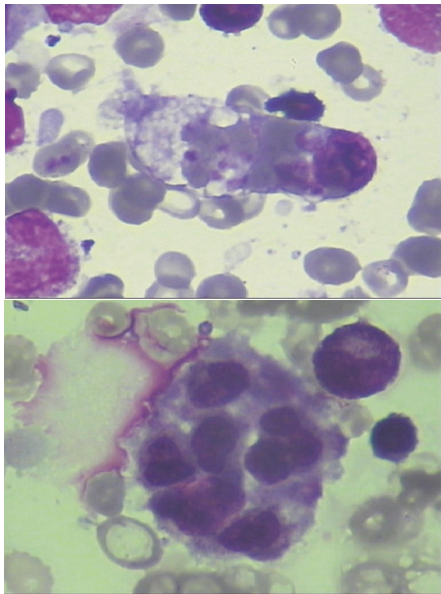


图1 骨髓细胞形态学检查(瑞氏-吉姆萨染色,×1 000)

Figure 1 Cytological examination of bone marrow cell morphology by using Wright-Gimsa staining (×1 000)

2.3 治疗及转归

72例中有20例因为年龄小或其他原因一明确诊断为HPS后放弃治疗。所有患儿均为2004年以后治疗,均按照HLH-04方案规范治疗。死亡14例(26.9%),好转或者基本痊愈24例(33.3%),出院后随访14例(19.4%)。主要死亡原因有:弥漫性血管内凝血(DIC)2例(2.77%),循环系统衰竭4例(5.56%),多器官多功能脏器衰竭4例(5.56%),肺

出血4例(5.56%)。

2.4 预后因素分析

将14例死亡病例与38例存活病例的患儿年龄、外周血细胞常规检查结果、LDH、AST、ALT、EB病毒感染、CMV病毒感染进行比较,并与HPS病死率做单因素相关性分析。结果显示,转氨酶(ALT、AST)、EB病毒、CMV病毒感染等在死亡组与存活组间差异无统计学意义($P > 0.05$),年龄、LDH>2 500 U/L在死亡组与存活组间差异有统计学意义($P < 0.05$,表2)。

将筛选出的单因素与HPS病死率相关的危险因素进行Logistic预后因素回归分析,结果显示年龄<3岁、LDH>2 500 U/L是影响病情的不利的危险因素。

表1 72例HPS患儿病因构成比分析

Table 1 A ratio analyse of the causes of 72 cases of children with HPS

病因	例数(n)	构成比(%)
感染相关性 HPS	42	58.30
EB病毒感染	22	30.50
CMV病毒感染	14	19.40
表皮葡萄球菌感染	2	2.78
金黄色葡萄球菌感染	2	2.78
白色念珠菌感染	2	2.78
非感染相关性 HPS	4	5.56
霍奇金淋巴瘤	2	2.78
MDS	2	2.78
病因不明	26	36.10

表2 死亡病例与存活病例临床特征比较

Table 2 Comparison of clinical characteristics of death cases and survival cases

项目	死亡组(n=14)	存活组(n=38)	P值
平均年龄(岁)	1.8	5.2	0.007
PLT<30×10 ⁹ /L	30.4 ± 22.4	75.0 ± 24.5	0.143
HB<50 g/L	78.5 ± 32.5	89.5 ± 27.5	0.392
AST>500 U/L	258.0 ± 158.0	148.0 ± 96.0	0.134
ALT>500 U/L	210.0 ± 90.0	135.0 ± 102.0	0.134
LDH>2 500 U/L	2 010.0 ± 576.0	806.0 ± 451.0	0.004
EB病毒感染例数	14	8	0.164
CMV病毒感染例数	10	4	0.435

3 讨论

HPS又称为噬血细胞性淋巴组织增多症,是一组因为遗传性或获得性免疫缺陷导致的过度炎症反应全身性组织细胞活化综合征为共同临床表现的相关疾病。该类疾病大致可以分为两类,其中一类为原发性或家族性噬血细胞综合征(familial

hemophago-cytic lymphohistiocytosis, FHL)。FHL 为常染色体隐性遗传病, 发病常见于婴幼儿患者, 90% 患儿发病年龄 < 2 岁, 病死率非常的高^[6]。本组中 1 岁以内的患病率有 44 例, 其中 20 例年龄 < 6 个月, 其中有 13 例因不能进行相关检查(FHL 感染基因突变大多为常染色体遗传, 如穿孔素基因和 Unc13D 基因等^[7]), 所以暂时不能确定是否为 FHL。这类患儿到本院救治的时候大部分已经有临床症状, 所以病死率极高。另一类为继发性噬血细胞综合征(secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, sHLH), 是多种因素导致的具有 HLH 临床特征的疾病群, 病因多种多样, 包括病毒相关性 HPS, 其他病因导致的感染相关性 HPS, 肿瘤相关性 HPS, 伴发于自身免疫的巨噬细胞活化综合征。近年来, 在继发性 HLH 中, 以继发性于 EB 病毒感染和非霍奇金淋巴瘤的临床诊断最为多见, 发生率较高、临床重症患者较多、病死率较高而受到广泛关注^[8]。在本组中, EB 病毒感染相关性 HPS 临床症状个体差异较大, 其中许多患儿早期呈 EB 病毒感染后的传染性单核细胞增多症的相关临床表现, 大部分患儿早期只是实验室检查 EB 病毒抗体阳性, 外周血细胞形态学检查异形淋巴细胞增多, 而随后病情进一步恶化发展成为 HPS; 其他一些患儿临床起病呈暴发性起病, 生化检查中血清酶学(ALT、AST 等)急剧升高, 肝肾功能受损, 继而会出现多脏器多功能衰竭而死亡; 但也有极少数患儿症状相对较轻, 临床发展一段时间后呈自限性过程, 经系统性抗病毒感染治疗或者给予一定量的激素刺激治疗后好转出院。在本组中 EB 病毒感染 22 例, 占 HPS 的 30.5%, 其中有 8 例 EB 病毒感染相关 HPS 患儿临床表现严重, 呈暴发性发病, 急速死亡。关于 EB 病毒感染 CD8⁺T 细胞的机制尚不清楚, 目前认为主要是由 T 淋巴细胞和被活化的巨噬细胞分泌大量的细胞因子引起的细胞因子“风暴”所致^[9-10]。目前最新认为 HPS 与 NK 细胞活性降低和缺乏、蛋白血症和可溶性 CD25 升高在内的 3 项指标有关。有报道认为在 sHLH 中 NK 细胞活性降低是暂时的, sHLH 可通过 NK 细胞的活性及表达穿孔素 CD8⁺T 细胞数量的活性与 FHL 鉴别, NK 细胞活性降低及 CD8⁺T 细胞数量明显升高均提示预后较差^[11]。另有研究表明患儿预后不良也有可能是由于患儿体内细胞免疫功能下降, 抵抗能力降低所致。由于本组中进行淋巴细胞亚群检测的病例数量较少, 故没有进行完整的相关统计数据, 20 例进行淋巴细胞亚群检

测, 结果显示 16 例 CD4⁺/CD8⁺倒置(0.02~0.96), 4 例正常(1.5, 2.5); CD3⁺CD16⁺CD56⁺(NK 细胞数量活性)检测 20 例, 18 例降低(0.5%~3.5%), 2 例正常低值(8%)。故在临床诊断中应重视患儿体内细胞免疫功能, 及免疫功能降低对患儿预后的影响。相关研究表明, EB 病毒大多感染 CD8⁺T 细胞, 也可部分感染 NK 细胞, 可引起噬血组织淋巴细胞增生并吞噬自身细胞, 其预后凶险, 病死率高^[12]。本研究显示, HPS 病因分析中 EB 病毒感染的构成比高达 30.5%, 是 HPS 患儿死亡的高危因素, 与国外文献报道一致^[13]。对 EB 病毒感染相关性 HPS 患儿对症治疗, 给予更昔洛韦、地塞米松和大剂量丙种球蛋白治疗, 4 例缓解, 18 例死亡, 病死率 81.8%。应用免疫抑制剂进行治疗, 多用糖皮质激素或 VP16, 能取得较好的效果, 特别是对 EB 病毒所致者, 因 VP16 可抑制 EB 病毒的核抗原合成, VP16 及免疫球蛋白的治疗效果良好。

HPS 临床表现多种多样, 本组病例以持续反复高热、皮疹、水肿及肝脏、脾脏、淋巴结进行性肿大为主要特征, 实验室检查结果显示, 血常规检验中血红蛋白或者血小板降低、肝功能酶学检查异常、凝血常规结果异常、生化检验中甘油三酯升高和(或)纤维蛋白原含量降低, 血清铁蛋白含量检查偏高, 骨髓细胞形态学检查发现噬血细胞现象。本组患儿生化检验中肝功能受损格外明显, 血清酶学的改变以 LDH、AST、ALT 的升高最为显著。预后危险因素分析显示年龄 < 3 岁、LDH > 2 500 U/L 是最为不利的预后因素, 预后缓解的效果差, 病死率相当高。

HPS 患儿确诊后如果不能及时进行正规治疗, 有可能会在短期内死亡, 既往骨髓穿刺一直被认为是诊断 HPS 的主要检查手段之一, 但在疾病初期主要显示为骨髓的增生, 噬血细胞现象并不突出。而在本研究中, 大部分病例在骨髓形态学检查中发现吞噬血细胞现象, 还有几例是在多次进行骨髓检查之后发现噬血现象。所以早期骨髓形态学检查并不一定能发现噬血细胞现象, 一次取材未查出噬血细胞不能轻易否认该疾病的诊断, 必要时应反复多次多部位进行骨髓穿刺以提高噬血细胞的检出阳性率, 还需要观察骨髓片体尾交界处, 这个区域大细胞会比较多, 容易出现噬血细胞。这时也可以考虑重复多次的骨髓涂片检查或进行脾脏、淋巴结等脏器的组织学检查, 以利于早期诊断。同时其他诊断指标的相关检查也是必要的, 这对疾病的早期诊断至关重要。一旦确诊后一定要立即开始治疗, 许

多高度疑似病例在疾病初期的临床表现并不能完全符合上述的诊断标准,但随着疾病的进展相继出现。也可以在观察病情发展变化的同时进行^[14],以防止病情进展至不可逆的阶段。

[参考文献]

- [1] Janka GE. Hemophagocytic syndromes[J]. *Blood Rev*, 2007, 21(5): 245-253
- [2] Bhattacharyya M, Ghosh MK. Hemophagocytic lymphohistiocytosis-recent concept[J]. *J Assoc Physicians India*, 2008, 56: 453-457
- [3] Henter JI, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society [J]. *Semin Oncol*, 1991, 18(1): 29-33
- [4] Henter JI, Samuelsson-Horne A, Aricò M, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation[J]. *Blood*, 2002, 100(7): 2367-2373
- [5] Henter JI, Horne A, Aricò M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2): 124-131
- [6] Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Eur J Pediatr*, 2007, 166(2): 95-109
- [7] Horne A, Ramme KG, Rudd E, et al. Characterization of PRF1, STX11 and UNC13D genotype-phenotype correlations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Br J Haematol*, 2008, 143(1): 75-83
- [8] Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, et al. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases; analysis of 30 cases [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47(11): 1686-1691
- [9] Shimada A, Kato M, Tamura K, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with uncontrolled inflammatory cytokinemia and chemokinememia was caused by systemic anaplastic large cell lymphoma: a case report and review of the literature [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2008, 30(10): 785-787
- [10] Arceci RJ. When T cells and macrophages do not talk: the hemophagocytic syndromes [J]. *Curr Opin Hematol*, 2008, 15(4): 359-367
- [11] Imashuku S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Crit Rev Oncol Haematol*, 2002, 44(3): 259-272
- [12] Kogawa K, Lee SM, Villanueva J, et al. Perforin expression in cytotoxic lymphocytes from patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and their family members [J]. *Blood*, 2002, 99(1): 61-66
- [13] Imashuku S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Crit Rev Oncol Haematol*, 2002, 44(3): 259-272
- [14] Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, et al. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases; analysis of 30 cases [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47(11): 1686-1691

[收稿日期] 2015-01-17