

儿童急性淋巴细胞白血病继发噬血细胞综合征 1 例

刘超¹, 李长钢²

(1. 遵义医学院珠海校区, 广东 珠海 519041; 2. 深圳市儿童医院, 广东 深圳 518038)

摘要:目的 探讨儿童急性淋巴细胞白血病继发噬血细胞综合征的临床特征、预后及发生的可能原因。方法 收集 1 例确诊的“急性淋巴细胞白血病”患儿继发“噬血细胞综合征”病例, 回顾性分析其原发病、临床表现、实验室检查指标、治疗与转归特点, 并复习相关文献。结果 骨髓细胞学涂片诊断为急性淋巴细胞白血病 ALL-L1, 白细胞细胞免疫分型检测符合 Common-B-ALL 表型, 原始及幼稚淋巴细胞比例占 37.8%。噬血细胞综合征确诊后, 按照 HLH-2004 化疗方案进行治疗, 3 个月后患儿死亡。结论 儿童急性淋巴细胞白血病继发噬血细胞综合征来势凶险, 临床表现各异, 常伴有多脏器功能损害; 常规治疗效果差, 死亡率高。

关键词: 前体细胞淋巴母细胞白血病淋巴瘤; 淋巴组织细胞增多症; 嗜血细胞性; 病理状态; 体征和症状; 预后; 儿童

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.07.038

A case report of the secondary hemophagocytic syndrome in children with acute lymphoblastic leukemia

LIU Chao¹, LI Changgang²

(1. Zun yi Medical College in Zhuhai Campus, Guangdong Zhuhai 519041, China;

2. Children's Hospital of Shenzhen, Guangdong Shenzhen 518038, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics, prognosis and possible causes of the secondary hemophagocytic syndrome in children with acute lymphoblastic leukemia. **Methods** The primary disease, clinical manifestations, laboratory examination indicators, treatment and prognosis characteristics of a case confirmed was collected and the literatures reviewed. **Results** After the acute lymphoblastic leukemia of children was diagnosed to secondary hemophagocytic syndrome, HLH-2004 chemotherapy program implemented. The children died soon. **Conclusion** This disease is dangerous, with varied clinical manifestations and often accompanied by multiple organ dysfunction. The outcome are bad and mortality is high.

Key words: Precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma; Lymphohistiocytosis, hemophagocytic; Pathological conditions, signs and symptoms; Prognosis; Child

噬血细胞综合征(HPS)也称噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH),以高热、肝脾肿大和外周血细胞减少为主要临床表现。HLH可分为两种形式:原发性和继发性。原发性HLH通常发生在与NK

细胞和T细胞的杀伤功能相关的基因异常的儿童;而继发性HLH通常发生于严重感染、恶性肿瘤、自身免疫性疾病等疾病基础上,没有明显的遗传特性^[1]。本报告了1例急淋患儿诊治过程中继发性HLH的相对罕见病例,目的在于探讨其临床特征、预后及发生的可能原因,帮助临床医生做到早期识别、早期诊断、早期治疗,尽可能减少病死率。

通信作者:李长钢,男,主任医师,硕士生导师,研究方向为儿童血液肿瘤,E-mail:licg6336@sina.com

performance of the l-gel with LMA proseal[J]. Anaesthesiol Clin Pharmacol,2013,29(1):56-60.

[6] 钱晓晖,李涛,廖自伟. I-gel 喉罩与普通喉罩在全麻乳腺手术中的应用比较[J]. 临床麻醉学杂志,2012,28(1):19-21.

[7] VANZUNDERT TCRV, BRIMACOMBE JR, Similar oropharyngeal leak pressures during anaesthesia with I-gel, LMA-proseal and LMA-supreme laryngeal masks[J]. Acta Anesth Belg,2012,63(2):35-41.

[8] LEVENTIS C, CHALKIAS A, SAMPANIS M A, et al. Emergency

airway management by paramedics: comparison between standard endotracheal intubation, laryngeal mask airway and I-gel[J]. Eur J Emerg Med,2014,21(5):371-373

[9] 章敏,崔中璐,疏树华,等. I-gel 喉罩与 Supreme 喉罩在腹腔镜肾脏手术中的应用比较[J]. 临床麻醉学杂志,2014,30(4):370-374.

[10] 马璐璐,黄宇光. LMA Supreme 和 i-gel 喉罩用于全麻乳腺手术气道管理的比较[J]. 临床麻醉学杂志,2015,31(2):158-160.

(收稿日期:2017-08-22,修回日期:2018-03-27)

1 临床资料

女, 5岁9个月, 因“发现‘三系减少’1d”为主诉于2016-09-08入院。出生史: G1P1, 孕31周, 因“妊娠高血压”剖宫产, 出生体质量1700g, 出生时因“早产儿”于深圳市某医院住院治疗23d好转出院, 母孕期有“妊娠期高血压”, 平素体质尚可。入院前1d患儿体检时发现“三系减少(具体不详)”, 伴面色稍苍白, 无明显其他伴随症状, 血常规提示“中性粒细胞绝对值(GR) $0.54 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 血红蛋白(Hb) $73 g \cdot L^{-1}$, 血小板(PLT) $51 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ”, 故收入院。查体: 生命体征平稳, 精神反应可, 全身无出血点及瘀斑, 面色苍黄, 口唇稍苍白, 颈部可扪及数枚黄豆大小淋巴结, 无触痛, 腹平软, 肝右肋下2cm, 质软, 无触痛, 脾肋下未及。余肺部、心脏、神经系统查体未见明显异常。肢端暖, 毛细血管再充盈时间(CRT) $< 1 s$ 。入院后辅助检查: 2016-09-12骨髓细胞学涂片急性淋巴细胞白血病 ALL-L1, 白细胞细胞免疫分型检测符合 Common-B-ALL 表型, 原始及幼稚淋巴细胞比例占37.8%。43种融合基因 TEL-AML1 阳性(提示预后良好)。21号染色体内部过度扩增(iAMP21)提示 TEL * 3-4, AML1 * 4-5, 考虑临界(诊断升级中危)^[1]。肝胆胰脾超声是肝脏弥漫性增大。肝肾功能、心肌酶、电解质、体液免疫、血EB病毒DNA及抗体、自身抗体、染色体核型、胸部CT、颅脑核磁、脑脊液等评估均未见明显异常。诊断: 急性淋巴细胞白血病(B系, 中危)^[2]。

治疗及结果: 2016-09-14开始按华南地区儿童急性淋巴细胞白血病治疗协作组2016方案(SC-CLG-ALL-2016)^[2]进行化疗, 化疗第8天复查外周血涂片提示未见幼稚细胞, 提示治疗反应好, 第15天骨髓细胞学涂片提示幼稚淋巴细胞占1.0%, 微小残留白血病(MRD)提示异常B淋巴肿瘤细胞占有核细胞比例为0.02%, 复查 TEL/AML1 转阴, 33d复查骨髓涂片未见幼稚细胞, 化疗33d复查白血病免疫分型示未见异常B淋巴细胞, 白血病残留细胞比例 $< 0.01\%$, 提示完全缓解。化疗第33天无明显诱因出现发热伴右上臂经外周静脉穿刺中心静脉置管(PICC)处肿痛, 查血培养示肺炎克雷伯菌肺炎亚种, 考虑脓毒症伴右上臂PICC静脉炎, 予美罗培南联合去甲万古霉素抗感染治疗12d体温正常。化疗已完成诱导方案中IA及IB-1中前8剂阿糖胞苷, 2016-11-07按计划予培门冬+长春地辛化疗。2016-11-16(化疗第74天)再次出现发热, 伴气促、心率明显增快, 全身浮肿, 肝功能损害、心功能不全(心脏超声心室射血分数(EF)39%), 予暂停化疗,

多次复查血常规示三系明显降低, 血培养提示热带假丝酵母菌, 先后给予抗细菌、抗真菌、甲强龙抗炎及对症支持治疗, 1周后复查血培养转阴, 之后多次复查血培养阴性。但多次复查痰培养示热带假丝酵母菌, 继续予抗真菌治疗, 仍有反复发热, 化疗第86天出现尿少, 肾功能障碍, 给予连续性肾脏替代治疗(CRRT)治疗13d, 治疗期间体温有所好转, 停用CRRT后再次出现发热, 伴气促、心率快、尿少、血象三系明显降低, 且多次复查炎症指标CRP、铁蛋白呈进行性升高, 出现高甘油三酯血症、NK细胞活性降低, 化疗第98天复查骨髓穿刺检查可见噬血组织细胞, 见图1。结合患儿有反复高热、三系明显降低、铁蛋白进行性升高、高甘油三酯血症、NK细胞活性降低, 诊断为HLH^[3], 予地塞米松、环孢素及依托泊苷化疗^[3], 化疗后仍有反复发热, 化疗第9天复查骨髓细胞血可见较多噬血组织细胞, 见图2。化疗第12天患儿出现心率下降伴血氧饱和度不能维持, 经积极抢救无效死亡。

2 讨论

HLH是因细胞毒T淋巴细胞(CTL)和自然杀伤细胞(NK细胞)的细胞毒效应显著降低, 不能及时有效清除病毒等抗原, 导致CTL和巨噬细胞异常持续活化和增生, 进而导致以淋巴细胞、巨噬细胞非恶性增生伴噬血细胞增多引起的多脏器浸润及全血细胞减少为特征的一组临床症候群, 临床上分为原发性和继发性两种^[1,3]。原发性HLH又称家族性噬血细胞综合征(FHL), 具有遗传性, 目前考虑与基因缺陷、免疫缺陷有一定的关系, 主要包括FHL、免疫缺陷相关性噬血细胞综合征^[1,4]。继发性HLH较原发性HLH相对常见, 可发生于各年龄段, 病因或基础疾病复杂多样。与后天发生的感染、恶性肿瘤等有一定关系, 包括感染相关性噬血细胞综合征、恶性肿瘤相关性噬血细胞综合征及自身免疫相关性噬血细胞综合征。感染相关性HLH最常见, 其中以细菌、病毒感染为主, 其次是恶性肿瘤相关性HLH, 与恶性淋巴瘤、白血病等密切相关^[5]。目前HLH的发病机制尚未完全明确, 其起病急骤, 疾病进展迅速, 病死率高, 临床表现多样^[6]。

HLH的诊断标准^[1,3,7]: 符合以下8条中的5条即可诊断: ①患者发热 $> 38.5^{\circ}C$, 发热持续时间 $> 7 d$; ②脾脏明显增大, 肋下 $\geq 3 cm$; ③患者的骨髓、脾脏、淋巴结组织中可以找到噬血组织细胞; ④可溶性白细胞介素(IL)受体增高 $\geq 2500 U \cdot mL^{-1}$; ⑤外周血细胞减少, 血红蛋白 $< 90 g \cdot L^{-1}$, 中性粒细胞 $< 1 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 血小板 $< 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 并且除

外骨髓造血功能异常所致;⑥ 机体 NK 细胞活性降低;⑦ 血清铁蛋白 $>500 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 乳酸脱氢酶含量明显增高;⑧ 三酰甘油和低纤维蛋白原在禁食后 $>3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 或者高于同年龄阶段的 3 个标准差, 纤维蛋白原 $\leq 1.5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 或者低于同年龄阶段的 3 个标准差^[8]。此外, 发热、外周血细胞降低、血甘油三酯增高、低纤维蛋白原血症、高铁蛋白血症、噬血现象也可见于急性炎症反应综合征、重症败血症及多器官功能障碍综合征患者^[9-10], 因此临床诊治过程中应注意鉴别诊断, 避免重症感染患者接受化疗后, 造成免疫系统的进一步紊乱, 加重感染机会, 导致 HLH 的发生^[11]。

该患儿在化疗第 74 天出现反复高热, 血培养提示真菌感染, 予抗真菌治疗血培养转阴后, 仍有反复发热, 且出现心衰、肾衰等全身多器官功能障碍, 多次复查炎症指标 CRP、铁蛋白呈进行性升高, 且出现高甘油三酯血症、NK 细胞活性降低, 复查 2 次骨髓涂片均可见噬血细胞, 根据 HLH-2004 国际诊断标准^[3], 该患儿符合 8 项指标中其中 6 项, 诊断 HLH 明确。但复查 2 次骨髓涂片可见噬血细胞的同时均未发现残余的白血病细胞, 说明该患儿对急淋化疗方案敏感, 考虑并非为白血病化疗过程中并发了噬血, 而是因患儿在原有急淋巴白血病及严重化疗后骨髓抑制的基础上, 机体受到严重、持久感染侵袭, 抵抗力差, 同时因长期化疗, 肿瘤负荷过重, 机体免疫功能出现严重紊乱, 在此情况下诱导机体产生炎性因子风暴, 继发了 HLH。但该患儿从发病至诊断 HLH 以来, 不论体格检查还是腹部超声检查脾脏均未增大、血浆纤维蛋白原未见明显降低, 这种情况与既往该类病例报告有所不同, 脾脏不大的原因不排除部分急性白血病患者化疗过程中长期使用激素有关, 而激素是 HLH 标准治疗方案的一部分, 可造成 HLH 的部分临床表现不典型^[1,4]。血浆纤维蛋白原不低, 考虑可能与患儿开始行急淋化疗不久出现重症感染, 所致高凝状态有关。该患儿病情的逐步进展及不可控制, 出现在真菌感染之后, 这就告知临床医生, 不可忽视真菌感染对白血病患者造成的致死性损伤, 如白血病患者在化疗过程中出现无明显诱因的长期发热, 可积极给予预防性抗真菌感染。该患儿最终抢救无效死亡, 可惜未完善 FHL 相关基因检测, 暂不能除外 FHL 可能^[12]。

3 结论

HLH 患儿存在继发或并发肿瘤、重症感染、免疫功能紊乱等高危因素^[13], 急性淋巴细胞白血病继

发噬血细胞综合征后, 病情危重, 进展快, 死亡率高, 且临床上容易引起误诊、漏诊, 极易导致患儿死亡, 应引起医务人员的高度关注^[14]。

(本文图 1, 2 见插图 7-2)

参考文献

- [1] 于程, 李长钢. 儿童噬血细胞综合征发病机制研究进展[J]. 中国妇幼保健研究, 2017, 28(3): 357-360.
- [2] 华南地区儿童急性淋巴细胞白血病治疗协作组. 华南地区儿童急性淋巴细胞白血病治疗协作组 2016 方案[R]. 广州: 华南地区儿童急性淋巴细胞白血病治疗协作组, 2016: 6-28 [2017-08-23]. <http://www.syshospital.com/Item/324682.aspx>.
- [3] JANKA GE, SCHENIDER EM. Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Br J Haematol, 2004, 124(1): 4-14.
- [4] 毛彦娜, 李彦格, 刘炜. 儿童急性白血病合并噬血细胞综合征 9 例临床分析[J]. 医药论坛杂志, 2016, 37(9): 91-92.
- [5] HATANOK K, NAGAI T, MATSUYAMA T, et al. Leukemia cells directly phagocytose blood cells in AML-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report and review of the literature [J]. Acta Haematol, 2015, 133(1): 98-100.
- [6] 张娅, 王欣. 血液肿瘤与噬血细胞综合征[J]. 临床内科杂志, 2017, 34(5): 305-307.
- [7] TAKAHASHI T, MATSUGAMA M. Refractory hemophagocytic syndrome in a patient with acute myelocytic leukemia [J]. Blood, 2013, 121(15): 2820.
- [8] ZHAO D, QIAN L, SHEN J. Acute myelocytic leukemia in a patient with hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report [J]. Oncol Lett, 2014, 8(6): 2634-2636.
- [9] LEHMBERG K, SPREKELS B, NICHOLS KE, et al. Malignancy associated haemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adolescents [J]. Br J Haematol, 2015, 170(4): 539-549.
- [10] MALKAN U Y, GUNES G, ASLAN T, et al. Common variable immune deficiency associated Hodgkin's lymphoma complicated with EBV-linked hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report [J]. International Journal of Clinical & Experimental Medicine, 2015, 8(8): 14203-14206.
- [11] ZHAO D, QIAN L, SHEN J. Acute myelocytic leukemia in a patient with hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report [J]. Oncol Lett, 2014, 8(6): 2634-2636.
- [12] 姜中兴, 马花, 孙慧, 等. 噬血细胞综合征临床特点与预后因素研究[J]. 重庆医学, 2017, 46(7): 963-965.
- [13] 陆晓茜, 高举. 儿童噬血细胞性淋巴组织细胞增生症发病机制和诊治研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2014, 22(4): 1162-1166.
- [14] 苏雁, 周翊, 张莉, 等. 噬血细胞综合征治疗后继发急性早幼粒细胞白血病一例报告并文献复习[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(12): 938-943.

(收稿日期: 2017-08-23, 修回日期: 2018-3-26)