儿童嗜血细胞综合征 1 例

盈竞男, 陈彩霞

作者单位: 南京医科大学第二附属医院儿科, 江苏 南京 210000

通信作者: 陈彩霞, 女, 主任医师, 研究方向为儿科, E-mail: 1609512870@qq.com

摘要:嗜血细胞综合征(HPS)是多脏器高炎症性反应合并良性组织细胞增生、活化伴随噬血细胞现象的一类综合征,其病因病机尚不明确,此病为罕见病,以儿童为主,年龄越小,临床表现差异越大,病情进展迅速,病势凶险。近日南京医科大学第二附属医院收入 HPS 患儿 1 例,经治疗后病情得到较好控制,其病程及诊治经过具有较好的参考价值。

关键词:嗜血细胞综合征; EB 病毒感染

A case report of children's phesomiasis syndrome

YING Jingnan, CHEN Caixia

Author Affiliation: Department of Pediatrics, Second Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Jiangsu 210000, China

Abstract: Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HPS) is a type of syndrome with high inflammatory response in multiple organs, and cell proliferation and activation of benign tissue. The cause of HPS is not clear. The disease is rare and mainly in children. The younger the age, the greater the difference in clinical performance, the rapid progress of the disease, and the risk of illness. Recently, the second affiliated hospital of Nanjing Medical University received a case of HPS child. After the treatment, the condition was controlled. The course of the disease and diagnosis and treatment has a good reference value.

Key words: Hemophagocytic lymphohistiocytosis; EB virus infection

噬血细胞淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH),也称嗜血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS),是多脏器高炎症性反应合并良性组织细胞增生、活化伴随噬血细胞现象的一类综合征^[1-2],其病因病机尚不明确。主要临床症状表现为发热、肝脾肿大、淋巴结肿、凝血功能障碍、脂代谢紊乱、中枢神经系统受累等多脏器病变^[1,3]。HPS 病人以儿童为主,年龄越小,临床表现差异越大,国内有报道本病初始症状为急性黄疸型肝炎为主要表现的病例^[4],这给临床诊断造成一定的困难,容易漏诊和误诊。本病病情进展迅速,病势凶险,未经及时治疗的 HPS 具有致命性,而即使经过积极的治疗,死亡率依然较高^[5-6],且预后不佳^[7-8]。国内目前尚无发病率的报道,美国最近一项研究表明本病的发病率约为 1.07/100 000,男女比例约为 1:1^[9]。本病在儿科为罕见病,详细的病例报道具有重要参考价值,近日笔者收入 HPS 患儿 1 例,经治疗后病情得到较好控制,其病程及诊治经过具有较好的参考价值,故结合文献复习报告如下,以资参考。

1 病例资料

患儿女,3岁,因“反复发热1月余,咳嗽9d,加重2d”于2016年10月27日入住南京医科大学第二附属医院。患儿于9月25日无明显诱因下出现发热,热峰39.5℃,家长自予其口服布洛芬,抗生素(具体不详)效果不佳,每天均有发热,热峰未有明显下降,10月16日至当地入院治疗,查肝功能丙氨酸氨基转移酶148.0U/L,天冬氨酸氨基转移酶180U/L,血涂片是中粒细胞核左移,血沉44mm/h,血常规、心肌酶谱、EB病毒抗体及DNA、肺炎支原体抗体IgM、腺病毒抗体、抗“O”均正常,予“头孢米诺、热毒宁、复方甘草酸酞注射液”抗感染抗病毒、保肝治疗,仍持续高热,10月19日起出现咳嗽,行胸部X线、心脏彩超未见明显异常,21d行骨髓穿刺,骨髓片示“正常骨髓像”,调整治疗方案,改予“头孢吡肟、阿奇霉素”抗感染,“更昔洛韦”抗病毒,26日予“丙种球蛋白”支持治疗,患儿仍持续高热,咳嗽较前加重,故10月27日出院至我院进一步治疗。入院时查体:T:39.3℃,P:130次/分,R:30次/分,W:15kg;神志清晰,精神反应可,全身皮

肤黏膜未见皮疹及瘀点,双侧颈部可及数枚米粒大小淋巴结,无压痛,活动度好,呼吸稍促,无鼻翼扇动,口唇微绀,口腔黏膜光滑,咽充血,扁桃体 I°,充血,未见明显脓性分泌物,颈软,气管居中,双肺呼吸音粗,可及少许粗湿罗音,心音有力,心率 128 次/分,律齐,未闻及杂音,腹软,无压痛反跳痛,肝脾肋下未及,肠鸣音正常,双下肢无水肿,四肢活动可,神经系统检查无异常。入院诊断为发热待查:EB 病毒感染? 支气管肺炎。入院后予复查肝肾功能、心肌酶谱、血清电解质、血涂片基本正常;免疫球蛋白组合、类风湿因子、抗“O”、血沉、血清铁蛋白、肺炎支原体抗体 IgM、结核分枝杆菌抗体、EBV-DNA、甲肝抗体、丙肝抗体、输血前常规正常;血清降钙素原(PCT)0.06 ng/mL,EB 病毒抗体:EBV 病毒 VE 抗体 IgG 抗体阳性(+),EB 病毒 VA 抗体 IgG 亲和力阳性(+),EBV 病毒 VCA 抗体 IgM 阴性、EBV 病毒 VEA 抗体 IgG 阴性、EB 病毒核心抗原 IgG 抗体阳性(+);血常规(10 月 28 日):白细胞计数 $3.85 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比 49.3%,淋巴细胞百分比 59.6%,血红蛋白 98.0 g/L,血小板计数 $302 \times 10^9/L$;自身抗体、ANCA 抗体(10 月 31 日):抗核抗体弱阳性,余为阴性;CT:(1)头颅平扫未及异常,(2)两肺纹理增多增粗,(3)双侧腋窝多发增大淋巴结,(4)腹主动脉周围及双侧腹股沟区多发增大淋巴结,肠腔内见积液、积气、扩张,盆腔少量积液。柯萨奇 CA16-RNA(-);EV71-RNA(+);肠道病毒 EV71 IgM(-),IgM(+)。予“红霉素、阿糖腺苷”抗感染抗病毒(10 月 27 日—10 月 30 日)、雾化、补液、退热等治疗,并于 10 月 31 日起调整为更昔洛韦+利福平+头孢他啶抗感染治疗,注射用甲泼尼龙琥珀酸钠抑制免疫反应(10 月 30 日—11 月 1 日),11 月 1 日请儿外科会诊,考虑淋巴结无明显增大,暂无活检指征;患儿仍反复高热,予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 30 mg,每 12 h 1 次,丙种球蛋白 15 g(11 月 2 日—11 月 4 日)治疗后热峰不降,伴阵发性咳嗽,查体双手掌鱼际处充血明显,口唇干裂,颈部可扪及数枚肿大淋巴结,约 1.5 cm × 1.5 cm 左右,无触痛,双侧腹股沟处可触及包块,考虑诊断为 EB 病毒感染、EV-71 病毒感染,嗜血综合征? 家长自予出院至上海复旦大学附属儿童医院就诊,多次查血常规未及异常,11 月 4 日查铁蛋白 > 2 000 ng/mL,11 月 7 日血常规查白细胞总数、血红蛋白、血小板下降,凝血功能凝血酶时间、D-二聚体、纤维蛋白降解异常,均升高,血沉 92 mm/h,肝功能谷草 69 IU/L,乳酸脱氢酶 1 000 IU/L,予告病重,心电监护,

予头孢他啶(11 月 8 日—12 月 1 日,头孢匹肟过敏)抗感染,予甲泼尼龙琥珀酸钠 24 mg, qd(11 月 10 日—11 月 12 日、11 月 15 日—12 月 1 日)、丙种球蛋白 5 g(11 月 8 日—11 月 10 日)、复方甘草酸酞注射液保肝、丹参及补液对症治疗。患儿查体多处淋巴结明显肿大,结合病史及相关检查,于 11 月 10 日全麻下行腹股沟淋巴结活检术,病例切片提示淋巴结 T 细胞及组织细胞高度增生;骨髓片提示骨髓增生减低,巨核增生明显活跃且有成熟障碍,切片中组织细胞增多,可见 2% 嗜血细胞,确诊为嗜血综合征,予甲强龙 390 mg 冲击治疗 3 d 并与瑞白等升白细胞,11 月 16 起于环孢素胶囊 25 mg,每 12 h 1 次,复查环孢素浓度稍低后加用地尔硫卓口服增加血药浓度,后患儿体温平稳,无发热,胃纳及精神反应较前逐渐好转,复查血常规、CRP 等均正常,病情平稳出院。

2 讨论

HPS 是分原发性和继发性两大类。原发性 HPS 为常染色体隐性遗传,多见于婴幼儿;继发性 HPS 根据病因分为感染相关性 HPS、肿瘤相关性 HPS 和巨噬细胞激活综合征^[3]。目前认为无论是原发性还是继发性 HPS,其共同发病机制都是高细胞因子血症。组织细胞、NK 细胞及 T 淋巴细胞(CTLs)相互作用被激活、分泌大量的炎性介质^[10]。在继发性或原发性 NK 细胞和 CTLs 功能缺陷的患儿,被感染的细胞无法清除,大量的炎症因子被激活,使 CTLs 及巨噬细胞处于活化状态。这种高细胞因子水平的持续存在,最终导致机体损伤而产生一系列临床症状^[1]。而继发性 HPS 多为感染相关性 HPS,多由病毒感染所致,以 EB 病毒最为常见^[11]。EB 病毒是最常见的疱疹病毒,可引起多种疾病,儿童约有 50% 的 EBV 原发性感染表现为传染性单核细胞增多症(IM),少数可进展为致命性 EBV-HPS。EBV-HPS 的发生机制目前尚无统一结论,目前认为主要与细胞免疫调节失衡、辅助性 T 细胞(Th1)过度活化、免疫活性细胞积聚(CTL、巨噬细胞及 NK 细胞等)以及炎症细胞因子的过度分泌有关^[12-13]。炎症细胞因子的过量分泌导致持续发热,高水平的 TNF- α 诱导肝细胞凋亡、导致肝细胞坏死,引起肝功能损害,甚至衰竭^[14]。同时,TNF- α 及 IFN- γ 可引起高 TG 血症;TNF- α 和 IL-1 可造成低 Fg 血症,甚至引起 DIC;SLR-2R 与 IL-2 结合抑制免疫反应,可导致继发性免疫缺陷^[15]。全身性巨噬细胞/组织细胞繁殖、活化、吞噬血细胞,造成血细胞降低,产生嗜血现象。由此产生 EBV-HPS 临床

表现,引起多脏器损伤,致使该病呈暴发性过程,一旦治疗不及时,可因 DIC 和多器官功能衰竭而迅速死亡。

HPS 临床表现多样化,诊断标准缺乏特异性,早期诊断存在较大困难。为提高 HPS 的诊断、早期治疗、改善预后及降低病死率,国际组织细胞协会曾于 1994 年提出 HPS94 方案。但随着 HPS 病例报道的不断增多,部分 HPS 病人在发病初期缺乏典型表现,不能满足诊断标准,而在疾病后期才出现诊断标准中的某项,这极大地影响了本病的早期诊断和治疗。为此,国际组织细胞协会于 2004 年提出 HPS-2004 诊治方案,满足基因诊断标准或者下列 8 条标准中 5 条者即可以诊断 HLH:(1) 发热;(2) 脾肿大;(3) 血细胞减少(外周血 2 系或 3 系减少),血红蛋白 $<90\text{ g/L}$,血小板 $<100 \times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞 $<1.0 \times 10^9/\text{L}$;(4) 高三酰甘油血症(禁食后三酰甘油 3.0 mmol/L 和(或)低纤维蛋白原血症(纤维蛋白原 1.5 g/L);(5) 骨髓脾脏或淋巴结中可见噬血细胞但无肿瘤细胞证据;(6) 自然杀伤细胞(NK 细胞)活性降低或缺失;(7) 铁蛋白 500 g/L ;(8) sCD25(sIL-2R) $\geq 2\ 400\text{ U/mL}$ 。EBV-HLH 除符合以上诊断标准外,病具有 EBV 感染证据并除外其它原因激发。本例患儿持续发热,初期查肝功能、心肌酶谱、EB 病毒抗体、EBV-DNA、铁蛋白等未及异常,首次查骨髓穿刺未找到嗜血细胞,并不符合 HLH2004 诊断标准,按原诊断标准极易导致失治误治。后期多次复查血常规、血涂片、骨髓片等,结合结果及临床表现,患儿符合 5 条标准:发热、脾肿大、血细胞(三系减少)、骨髓片中查到嗜血细胞、凝血功能异常,且血清铁蛋白和乳酸脱氢酶升高且 EB 病毒抗体 EBV 病毒 VE 抗体 IgG 抗体阳性(+),EB 病毒 VA 抗体 IgG 亲和力阳性(+),EB 病毒核心抗原 IgG 抗体阳性(+),肝功能进行性恶化,故可诊断为 EBV-HLH。此次病例提示 EBV-HPS 初起症状复杂,不一定完全符合诊断标准,患儿第一次骨髓穿刺并未发现嗜血细胞。HPS 预后决定于疾病类型及确诊时间,故临床上要提高对本病的认识,对持续发热、肝脾肿大、淋巴结肿大、血液系统进行性改变者应予骨髓穿刺检查,对初查阴

性者应积极多次、多部位复查,反复参照 HPS-2004 的详细诊治指南,以期尽早明确诊断、治疗,挽救生命。

参考文献

- [1] 赵婷婷. 噬血细胞综合症的诊治进展[J]. 西部医学, 2016, 28(11):1620-1628.
- [2] 蒙焯,张琰,何雯. 儿童噬血细胞淋巴瘤组织细胞增生症 20 例分析[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2012, 17(4):180-182.
- [3] 何秋莲,贾红,马春蓉,等. EBV 病毒感染相关噬血综合症的诊治分析[J]. 西部医学, 2017, 29(5):689-693.
- [4] 朱礼尧,朱农,孙信林. 嗜血细胞淋巴瘤组织细胞增生症误诊为急性黄疸型肝炎[J]. 临床误诊误治, 2012, 25(4):19-21.
- [5] 欧丹艳,袁媛,罗建明. 儿童噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增生症发病机制的生物信息学研究[J]. 医学研究生学报, 2014, 27(6):382-386.
- [6] FILIPOVICH AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and related disorders[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2006, 6(6):410-415.
- [7] 陆文娟,罗建明. 儿童噬血细胞淋巴瘤组织细胞增生症主要危险因素与预后关系研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2012, 27(6):476-478.
- [8] 李乐瑜,于洁. 儿童噬血细胞淋巴瘤组织细胞增生症早期诊断和预后因素分析[J]. 儿科药理学杂志, 2015, 21(9):51-55.
- [9] NIECEJA, ROGERS ZR, AHMAD N, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in Texas: observations on ethnicity and race[J]. Pediatr Blood Cancer, 2010, 54(3):424-428.
- [10] PACHLOPNIK SJ, COTE M, MENAGER MM, et al. Inherited defects in lymphocyte cytotoxic activity[J]. Immunol Rev, 2010, 235(1):10-23.
- [11] 侯慧,刘建平,鄢丽萍,等. 15 例儿童嗜血细胞综合症疗效分析[J]. 2015, 9(12):878-879.
- [12] YAMASHITA N, KIMURA H, MORISIMA T. Virological aspect of Epstein Barr virus infections[J]. Acta Med Okayama, 2005, 59(6):239-346.
- [13] KASAHARA Y, YACHIE A, TAKEI K, et al. Differential cellular targets of Epstein-Barr virus(EBV) infection between acute EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection[J]. Blood, 2001, 98(6):1882-1884.
- [14] STREITZ K, LEIFELD L, GRUNDMANN D, et al. Tumor necrosis factor alpha in the pathogenesis of human and murine fulminant hepatic failure[J]. Gastroenterology, 2000, 119(2):446-460.
- [15] 白石香. 感染相关性嗜血细胞综合征[J]. 日本医学介绍, 2006, 27(4):172-173.

(收稿日期:2017-04-18, 修回日期:2017-06-11)