

血液肿瘤相关性噬血细胞综合症的病因分布及预后

Etiological distribution and prognostic analysis of hematoma-associated hemophagocytic syndrome

孙红启¹, 黄闪², 史利欢², 刘炜²

(郑州大学附属儿童医院, 河南省儿童医院 1. 郑州市儿童感染与免疫重点实验室; 2. 血液肿瘤科, 郑州 450018)

摘要 目的 回顾性分析2015年1月至2019年7月郑州大学附属儿童医院确诊的13例血液肿瘤相关性噬血细胞综合征(HPS)患儿的临床资料,对患儿的临床特征、病因分布及预后进行分析。结果显示,HPS可以作为恶性肿瘤的首发症状出现,亦可在化疗后发生,病死率高,需尽早明确病因,积极治疗,复发/难治性HPS或者淋巴瘤复发时建议尽早行异基因造血干细胞移植。

关键词 血液肿瘤相关性噬血细胞综合征; 临床特征; 病因; 预后

中图分类号 R725.5 文献标志码 A 文章编号 0258-4646(2024)03-0282-04

网络出版地址 <https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20240229.1654.018>

DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2024.03.017

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)是由于细胞毒性T细胞和自然杀伤(natural killer, NK)细胞过度活化,产生细胞因子风暴,引发多脏器损害的危重疾病。HPS进展快、病情凶险,多表现为高热、血小板减少、凝血异常、肝脾肿大等。原发性HPS存在常染色体隐性或性染色体连锁遗传,继发性HPS是指由于感染、恶性肿瘤、自身免疫性疾病或药物等因素诱导的HPS^[1]。血液系统恶性肿瘤特别是淋巴瘤为继发性HPS常见诱因之一,但因其病因隐匿,常出现漏诊。为提高对该疾病的认识,本文对2015年1月至2019年7月临床诊断的13例血液肿瘤相关性HPS的临床资料进行回顾性分析。

1 材料与方法

1.1 研究对象

回顾分析郑州大学附属儿童医院2015年1月至2019年7月收治的13例血液肿瘤相关HPS患儿的临床资料。入选标准:(1)均确诊血液系统恶性肿瘤性疾病;(2)均符合国际组织细胞协会制定的“噬血细

胞综合征2004指南”标准(简称HLH-2004)^[2]。排除标准:(1)无血液系统恶性肿瘤性疾病;(2)伴自身风湿免疫性疾病。本研究获得医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 临床资料:收集患儿发病时基本资料、治疗经过及预后情况。发病时症状包括体温、皮疹、淋巴结及肝脾肿大情况、水肿、神经系统症状等;实验室检查包括血常规、肝肾功能、电解质、心肌酶、免疫球蛋白、淋巴细胞亚群、凝血四项、血脂、血清铁蛋白、NK细胞活性、可溶性CD25、血清病毒学、脑脊液、骨髓细胞学、EB病毒DNA、巨细胞病毒DNA等;淋巴瘤患儿行骨髓活检、组织学病理检查;影像学检查包括颈部+腹部彩超、CT、颅脑MRI、PET/CT等。

1.2.2 治疗:淋巴瘤诱导的HPS明确病因前参考国际组织细胞学会制定的HLH-2004方案,包括糖皮质激素、依托泊苷,明确相关淋巴瘤诊断后给予淋巴瘤标准化疗。化疗期合并的HPS给予糖皮质激素冲击治疗,证实存在病毒感染或细菌感染者,给予抗病毒或抗感染治疗。对症治疗包括输注丙种球蛋白、输血、保肝、止血、退热及注射集落刺激因子等。

1.2.3 随访:每月通过电话或门诊随访,随访时间自化疗结束开始,末次随访时间截止到2020年6月,或任何原因所致死亡时间。

1.3 统计学分析

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20200670, LHGJ20190890)

作者简介:孙红启(1977-),男,主管技师,博士。

通信作者:刘炜, E-mail:liuweixinxiang123@163.com

收稿日期:2023-03-02

网络出版时间:2024-03-05 12:28:36

采用SPSS 26.0统计软件进行统计分析,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数检验;计数资料以率(%)表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料及原发病因分类

13例患儿中,男8例(61.54%),女5例(38.46%),男女比例为1.6 : 1,年龄2~13岁,中位年龄为3.00岁。原发病分类:EB⁺T细胞淋巴瘤6例(46.15%),6例均存在EB病毒感染,其中1例合并巨细胞病毒感染,1例合并重症肺炎;间变大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma, ALCL)4例(30.77%),2例合并肺炎支原体感染;急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)1例(7.69%),合并曲霉菌肺炎;急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)1例(7.69%),合并大肠杆菌败血症;皮下脂膜炎样T细胞淋巴

瘤(subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma, SPTCL)1例(7.69%),合并单纯疱疹病毒感染。EB⁺T细胞淋巴瘤和ALCL相关HPS为淋巴瘤诱导的HPS,AML、ALL和SPTCL相关的HPS为化疗后免疫抑制由真菌、细菌和病毒诱导下出现的化疗期合并的HPS。

2.2 临床表现及实验室检查结果

2.2.1 临床表现:持续高热(体温>38.5℃)患儿13例(100%),颈部淋巴结肿大12例(92.31%),肝脏肿大12例(92.31%),脾脏肿大11例(84.62%),皮下出血点及瘀斑4例(30.77%),皮疹3例(23.08%),咳嗽3例(23.08%),黄疸1例(7.69%)。

2.2.2 实验室检查结果:中性粒细胞减少10例(76.92%),贫血12例(92.31%),血小板减少13例(100%),纤维蛋白原降低11例(84.62%)、甘油三酯升高12例(92.31%),铁蛋白 $\geq 500 \mu\text{g/L}$ 13例(100%),谷丙转氨酶 $> 80 \text{ U/L}$ 12例(92.31%),可溶性CD25 $\geq 2\ 400 \text{ U/mL}$ 12例(92.31%),NK细胞活性降低13例(100%),骨髓可见吞噬现象12例(92.31%)。见表1。

表1 血液肿瘤相关的HPS患儿实验室检查结果

实验室检查结果	n	EB ⁺ T细胞淋巴瘤	ALCL	AML	ALL	SPTCL
中性粒细胞 $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$	10	4	3	1	1	1
血红蛋白 $< 90 \text{ g/L}$	12	5	4	1	1	1
血小板 $< 100 \times 10^9/\text{L}$	13	6	4	1	1	1
纤维蛋白原 $\leq 1.5 \text{ g/L}$	11	5	3	1	1	1
甘油三酯 $\geq 2.65 \text{ g/L}$	12	6	4	0	1	1
铁蛋白 $\geq 500 \mu\text{g/L}$	13	6	4	1	1	1
谷丙转氨酶 $> 80 \text{ U/L}$	12	6	3	1	1	1
可溶性CD25 $\geq 2\ 400 \text{ U/mL}$	12	6	4	1	0	1
NK细胞活性降低($\leq 15\%$)	13	6	4	1	1	1
骨髓可见吞噬现象	12	6	4	1	1	0
合计	13	6	4	1	1	1

HPS,噬血细胞综合征;ALCL,间变大细胞淋巴瘤;AML,急性髓系白血病;ALL,急性淋巴细胞白血病;SPTCL,皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤。

2.3 治疗方案及预后

2.3.1 HPS治疗方案:淋巴瘤诱导的HPS均采用糖皮质激素[甲强龙 $10 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 、地塞米松 $10 \text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$]+依托泊苷 $100 \text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{次})$ +丙种球蛋白 $400 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 治疗;化疗期合并的HPS均采用糖皮质激素[甲强龙 $10 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 、地塞米松 $10 \text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$]+丙种球蛋白 $400 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 治疗。

2.3.2 病因治疗及对症治疗:EB⁺T细胞淋巴瘤及

SPTCL采用SMILE(甲氨蝶呤+地塞米松+依托泊苷+门冬酰胺酶+异环磷酰胺)方案化疗;ALCL采用CourseAV1(地塞米松+甲氨蝶呤+异环磷酰胺+阿糖胞苷+依托泊苷+长春花碱)方案化疗;ALL采用VDLP(长春新碱+柔红霉素+泼尼松+培门冬酶)方案化疗;AML采用DAH(阿糖胞苷+柔红霉素+高三尖杉酯碱)方案化疗。粒细胞 $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 给予重组人粒细胞集落刺激因子,血红蛋白 $< 65 \text{ g/L}$ 输注同型

红细胞悬液,血小板 $<20 \times 10^9/L$ 输注同型单采血小板,活化部分凝血活酶时间明显延长者输注同型病毒灭活血浆,纤维蛋白原 $<0.6 \text{ g/L}$ 输注同型冷沉淀。见表2。

2.4 预后及随访

6例EB⁺T细胞淋巴瘤患儿,随访结束时存活3例,其中2例化疗缓解后行异基因造血干细胞移植,1例化疗后随访6个月病情稳定;死亡3例,1例给予地塞米松+依托泊苷化疗1周,出现凝血功能异常、肺出血在医院死亡,2例确诊后给予SMILE方案化疗2疗程后复发,放弃治疗,出院后15 d内死亡。4例ALCL患儿随访结束时存活3例,1例完全缓解,1例

维持治疗期间复发,长春花碱维持治疗中,1例化疗缓解后行异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT),1例化疗期间合并曲霉菌肺炎、消化道出血死亡。ALL合并HPS患儿给予甲强龙及丙种球蛋白治疗无效发生脑出血在医院死亡。AML合并HPS患儿随访结束时存活。SPTCL患儿化疗4个月前行异基因造血干细胞移植,随访结束时存活。实验室检查结果显示,生存组与死亡组患儿铁蛋白、甘油三酯、纤维蛋白原、可溶性CD25、NK细胞活性差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表2 血液肿瘤相关HPS患儿的治疗方案及预后

病例	性别	年龄	病因	HPS治疗	对症治疗	预后
1	男	13岁	EB ⁺ T细胞淋巴瘤	HLH-2004*+丙种球蛋白	SMILE+HSCT	生存
2	女	2岁5个月	EB ⁺ T细胞淋巴瘤	HLH-2004*+丙种球蛋白	SMILE+HSCT	生存
3	男	3岁9个月	EB ⁺ T细胞淋巴瘤	HLH-2004*+丙种球蛋白	SMILE+HSCT	生存
4	女	8岁	EB ⁺ T细胞淋巴瘤	HLH-2004*+丙种球蛋白	SMILE	死亡
5	男	2岁1个月	EB ⁺ T细胞淋巴瘤+巨细胞病毒感染	HLH-2004*+丙种球蛋白	SMILE+更昔洛韦	死亡
6	女	3岁5个月	EB ⁺ T细胞淋巴瘤+重症肺炎	HLH-2004*+丙种球蛋白	SMILE+抗感染	死亡
7	男	3岁	ALCL	HLH-2004*+丙种球蛋白	CourseAV1	生存
8	男	2岁3个月	ALCL+肺炎支原体感染	HLH-2004*+丙种球蛋白	CourseAV1+阿奇霉素+ HSCT	生存
9	女	2岁	ALCL+肺炎支原体感染	HLH-2004*+丙种球蛋白	CourseAV1+阿奇霉素	死亡
10	男	2岁2个月	ALCL	HLH-2004*+丙种球蛋白	CourseAV1	生存
11	男	8岁	AML	糖皮质激素+丙种球蛋白	DAH	生存
12	女	2岁	ALL	糖皮质激素+丙种球蛋白	VDLP	死亡
13	男	6岁	SPTCL	糖皮质激素+丙种球蛋白	SMILE+HSCT	生存

HPS,噬血细胞综合征;ALCL,间变大细胞淋巴瘤;AML,急性髓系白血病;ALL,急性淋巴细胞白血病;SPTCL,皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤;HSCT,异基因造血干细胞移植;HLH-2004*,糖皮质激素+依托泊苷;SMILE,甲氨蝶呤+地塞米松+依托泊苷+门冬酰胺酶+异环磷酰胺;CourseAV1,地塞米松+甲氨蝶呤+异环磷酰胺+阿糖胞苷+依托泊苷+长春花碱;VDLP,长春新碱+柔红霉素+泼尼松+培门冬酶;DAH,阿糖胞苷+柔红霉素+高三尖杉酯碱。

表3 生存组与死亡组患儿实验室检查结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	甘油三酯(g/L)	纤维蛋白原(g/L)	铁蛋白($\mu\text{g/L}$)	NK细胞活性(%)	可溶性CD25(U/mL)
生存组	8	2.84 ± 0.40	1.25 ± 0.32	1 989.63 ± 1 170.78	2.19 ± 0.71	4 619.25 ± 1 890.06
死亡组	5	4.01 ± 1.33	0.63 ± 0.27	5 039.20 ± 2 467.37	0.89 ± 0.62	6 427.00 ± 2 399.30
P		0.036	0.004	0.048	0.007	0.003

3 讨论

根据触发因素不同,HPS可分为原发性和继发性。162例患儿研究^[3]显示非霍奇金淋巴瘤在继发

性HPS中占56%,90例非霍奇金淋巴瘤合并HPS研究^[4]发现EB病毒感染是影响HPS预后的独立危险因素。本研究包含11例T细胞淋巴瘤,占84.62%,EB⁺T细胞淋巴瘤发病初期均有高拷贝EB病毒DNA。存在

高拷贝EB病毒的HPS需完善CT或PET/CT,必要时行肿大淋巴结或肝脾活检,排除淋巴瘤可能,建议行相关免疫缺陷基因及噬血相关基因检测。

研究^[5]报道血清铁蛋白 $>10\ 000\ \mu\text{g/L}$ 患儿中80%可能为HPS,随着血清铁蛋白浓度的升高,发热患者中确诊HPS的比例增加^[6]。血清铁蛋白 $>11\ 000\ \mu\text{g/L}$ 的死亡率是小于此标准的5.6倍^[7]。可溶性CD25在疾病恶化之前即迅速升高,病情缓解早期迅速下降,作为恶性肿瘤相关HPS的重要评价指标,反映疾病的转归情况^[8-9]。本研究中患儿血清铁蛋白均 $>500\ \mu\text{g/L}$,12例患儿可溶性CD25 $>2\ 400\ \text{U/mL}$,死亡患儿中4例铁蛋白 $>3\ 000\ \mu\text{g/L}$,4例可溶性CD25 $>7\ 500\ \text{U/mL}$ 。

在成人中恶性肿瘤相关HPS死亡率明显高于感染或自身免疫性疾病相关HPS^[10]。成人肿瘤相关HPS生存时间仅为1.5~2.5个月,明显低于非肿瘤相关HPS^[11]。NK/T淋巴瘤相关HPS诊断至死亡的时间为4~701 d^[12]。HPS症状控制后,应尽早给予标准的淋巴瘤化疗。对于化疗期合并的HPS,应暂停相关化疗,积极查找HPS的诱发因素,针对相关病原对症治疗。本研究中EB⁺T细胞淋巴瘤和ALCL合并的HPS均为淋巴瘤诱导的HPS,在淋巴瘤诊断明确前均给予糖皮质激素+依托泊苷+丙种球蛋白治疗1周,体温均降至正常,淋巴结较前缩小,淋巴瘤诊断明确后,给予相关的标准淋巴瘤化疗。ALL为化疗期间合并大肠杆菌败血症出现HPS,立即停止化疗,给予甲强龙+丙种球蛋白+有效抗感染治疗,但因存在多重耐药,最终治疗无效死亡。AML和SPTCL为化疗后骨髓抑制期分别合并曲霉菌肺炎和单纯疱疹病毒感染出现HPS,给予甲强龙+丙种球蛋白+抗真菌治疗后好转。本研究发现化疗期合并HPS较淋巴瘤诱导HPS治疗效果好,见效快。可能与淋巴瘤诱导HPS为肿瘤细胞分泌细胞因子致高炎症反应有关,而化疗期合并HPS为化疗后免疫抑制,多种感染诱发临床症状,控制原发感染后,HPS在短时间内缓解。

allo-HSCT是治疗HPS的重要手段,也是原发性HPS及复发/难治性继发性HPS的唯一治愈方法。HLH-1994方案多中心研究^[13]显示患儿5年生存率为 $54\% \pm 6\%$,接受造血干细胞移植的患儿5年生存率为 $66\% \pm 8\%$ 。HLH-2004方案多中心研究^[14]显示

5年生存率为 $56\% \sim 67\%$ 。本研究中患儿总体生存率为 $61.54\% (8/13)$,与多中心研究结果一致。血液肿瘤相关的HPS临床表现缺乏特异性,以非霍奇金淋巴瘤相关HPS多见,特别是T细胞淋巴瘤,死亡率高,allo-HSCT可有效降低HPS死亡率,延长其生存期。

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. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.02.004.
- [2] HENTER JI, HORNE A, ARICÓ M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48 (2) : 124-131. DOI: 10.1002/pbc.21039.
- [3] RIVIÈRE S, GALICIER L, COPPO P, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adults: a retrospective analysis of 162 patients [J]. *Am J Med*, 2014, 127 (11) : 1118-1125. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.04.034.
- [4] 林珺芳,曾志勇,杨阿碰,等. 合并噬血细胞综合征对非霍奇金淋巴瘤患者的临床预后影响及影响因素分析[J]. 中国实验血液学杂志,2017,25(4):1042-1046. DOI:10.7534/j.issn.1009-2137.2017.04.014.
- [5] JANKA GE, LEHMBERG K. Hemophagocytic syndromes: an update [J]. *Blood Rev*, 2014, 28 (4) : 135-142. DOI: 10.1016/j.blre.2014.03.002.
- [6] 金志丽,王旖旎,胡亮钉,等. 血清铁蛋白升高在成人噬血细胞综合征诊断中的作用[J]. 临床血液学杂志,2016(5):717-720.
- [7] TOTHOVA Z, BERLINER N. Hemophagocytic syndrome and critical illness: new insights into diagnosis and management [J]. *J Intensive Care Med*, 2015, 30 (7) : 401-412. DOI: 10.1177/0885066613517076.
- [8] 金志丽,王旖旎,王昭. 淋巴瘤相关噬血细胞综合征诊断和治疗的研究进展[J]. 中华医学杂志,2017,97(46):3674-3676. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.46.018.
- [9] 朱斌,潘韶英,朱菊花,等. 以噬血细胞综合征为首发表现的非霍奇金淋巴瘤二例并文献复习[J]. 白血病·淋巴瘤,2018,27(2):113-116. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2018.02.012.
- [10] 李凡,邵建华,赵红玉,等. 32例成人继发性噬血细胞综合征临床特点和预后分析[J]. 山东大学学报(医学版),2019,57(12):62-67. DOI: 10.6040/j.issn.1671-7554.0.2019.983.
- [11] DAVER N, KANTARJIAN H. Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis in adults [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (2) : 169-171. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30004-9.
- [12] LIU YZ, BI LQ, CHANG GL, et al. Clinical characteristics of extranodal NK/T-cell lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11 : 997-1002. DOI: 10.2147/cmar.s183784.
- [13] TROTTESTAM H, HORNE A, ARICÓ M, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol [J]. *Blood*, 2011, 118 (17) : 4577-4584. DOI: 10.1182/blood-2011-06-356261.
- [14] BERGSTEN E, HORNE A, ARICÓ M, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study [J]. *Blood*, 2017, 130 (25) : 2728-2738. DOI: 10.1182/blood-2017-06-788349.