

噬血细胞综合征 8例报道及文献复习

张帆, 陈兰举, 周瑞

[摘要]目的: 探讨噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome HPS)的诊断和治疗。方法: 对8例HPS患儿的临床特征、实验室资料、诊治过程进行分析, 并结合文献进行讨论。结果: 8例HPS患儿均有不明原因持续发热、肝脾肿大(其中脾肿大5例), 外周血象两系血细胞减少3例, 全血细胞减少5例; 骨髓细胞学检查均见网状吞噬细胞增生, 噬血细胞易见。1例确定为由巨细胞病毒(CMV)感染所致, 治疗后好转。结论: HPS属少见病, 临床表现复杂, 对于出现上述临床表现的病例应及时或多次的骨髓细胞学检查, 可提高诊断率, 为进一步的治疗研究创造条件。

[关键词] 噬血细胞综合征; 诊断, 鉴别

[中国图书资料分类法分类号] R 551.1 [文献标识码] A

Hemophagocytic syndrome: A report of 8 cases and review of literature

ZHANG Fan, CHEN Lanju, ZHOU Rui

(Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, China)

[Abstract] Objective: To explore the diagnosis and treatment of hemophagocytic syndrome (HPS). Methods: The clinical manifestations, laboratory findings, diagnosis and treatment of 8 cases of HPS were analyzed and reviewed with current literature. Results: Prolonged fever with unknown origin and hepatosplenomegaly were present in all the 8 cases (splenomegaly in 5 cases). Cytopenia with bilineage in the peripheral blood was found in 3 cases and pancytopenia in 5 cases. Hemophagocytosis in bone marrow was easily observed. The only patient infected by cytomegalovirus recovered rapidly after effective treatment. Conclusions: HPS is a rare disease with complex clinical presentation. Bone marrow aspiration should be performed in time or repeatedly to increase the diagnosis rate which is of great value to further treatment.

[Key words] hemophagocytic syndrome; diagnosis; differential

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome HPS), 又称噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis HLH), 是一种反应性单核吞噬系统疾病, 常见于小儿, 临床上酷似恶性组织细胞增生症, 临床表现复杂, 易致误诊。现将我科2003年7月~2006年2月收住的经骨髓细胞学检查诊断为HPS的8例患儿作一报道。

1 临床资料

1.1 一般资料 本组8例中男4例, 女4例; 年龄6个月~4岁, 其中7例为2岁以内婴幼儿。

1.2 临床表现 发热8例, 体温最高达40.2℃, 在明确诊断之前均持续发热9~36天; 皮肤巩膜黄染2例; 口腔溃疡3例; 肝肿大8例, 最大肋下8cm, 脾肿大5例, 最大肋下4cm; 淋巴结肿大2例。

1.3 实验室检查 (1)血常规: Hb 59~97 g/L, WBC $(0.9 \sim 2.4) \times 10^9/L$ 6例, $6.4 \times 10^9/L$ 1例, $13.5 \times 10^9/L$ 1例; 中性粒细胞计数 $4.0 \times 10^9/L$ 1例, 其余 $(0.1 \sim 1.1) \times 10^9/L$; BPC $173 \times 10^9/L$ 1例, $(15 \sim 79) \times 10^9/L$ 7例, 低于 $50 \times 10^9/L$ 5例;

红细胞比容(0.089~0.295)。(2)血生化检查(1例未做检查): 总蛋白和白蛋白下降6例; 总胆红素升高2例, 直接胆红素升高3例; 丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高7例, 天冬氨酸氨基转移酶(AST)升高7例, ALT最高达1088 U/L, AST最高达517 U/L, 3例测定了乳酸脱氢酶(LDH)均升高, 分别为1563, 1871, 481 U/L; 甘油三酯升高4例, 高密度脂蛋白降低5例。(3)骨髓细胞学检查: 8例均行骨髓细胞学检查, 其中骨髓增生活跃6例、低下2例, 均可见网状吞噬细胞增高, 噬血细胞易见, 吞噬有红细胞、白细胞、血小板等。8例中5例噬血细胞占骨髓有核细胞>2% (分别为20.5%、3%、15%、5%、5%), 噬血细胞最多占全片20.5%, 其中1例以吞噬大量血小板为特点。(4)其他: 腹部B超检查2例, 肝实质弥漫性病变1例, 胆囊壁增厚, 少量腹腔积液, 1例肝右叶内局部回声异常; 腹部CT检查1例: 肝脾内均有一结节状密度减低影伴有少量胸腹腔积液; X线胸片检查2例有支气管肺炎表现。TORCH血清抗体检查: 1例巨细胞病毒(CMV)IgM(+), 1例风疹病毒IgM(±); 支原体抗体检查IgM 1:160阳性1例。

1.4 治疗及转归 确诊前有5例应用丙种球蛋白, 但未正规应用肾上腺皮质激素治疗, 疗效不佳。8例中7例诊断明确后因经济及家庭因素放弃治

[收稿日期] 2006-04-26

[作者单位] 蚌埠医学院附属医院儿科, 安徽蚌埠 233004

[作者简介] 张帆(1954-), 男, 副主任医师。

疗,自动出院。1例有 CMV感染应用丙种球蛋白和更昔洛韦治疗,3天后体温下降,以后坚持疗程,间隔 22天复查骨髓象,报告“噬血细胞综合征明显好转”。

2 讨论

HPS属于组织细胞增生症 II类^[1],临床少见,占巨噬细胞相关疾病的绝大部分。HPS在组织病理学上具有组织细胞异常增生和吞噬血细胞的特点,分为原发性与继发性两大类。原发性即家族性 HPS主要见于婴幼儿,1952年由 Fairquhar等首次报道,是一种罕见的常染色体隐性遗传性疾病,定位于 10号染色体的 Perforin 一种与 T细胞、自然杀伤细胞(NK)杀灭靶细胞有关的细胞毒蛋白 J 基因缺陷所致,其发病和病情加剧常与感染有关。继发性者根据相关诱因分为感染相关性 HPS和疾病相关性 HPS 1979年由 Risdal报道。感染相关 HPS以病毒感染多见,常见病毒有巨细胞病毒、疱疹病毒、EB病毒、腺病毒、人类细小病毒 B₁₉等,其他感染如细菌、真菌等也可引起本病^[2,3]。疾病相关性 HPS有肿瘤性和非肿瘤性^[4]。本组病原检测 1例为 CMV感染,1例风疹病毒和 1例肺炎支原体感染,但临床经过不能确定后 2例是感染所诱发 HPS还是 HPS伴发感染。

HPS的典型临床表现为高热、进行性加重的肝脾肿大、神经系统紊乱,部分伴有淋巴结肿大、皮疹。皮疹无特异性,呈一过性,常与高热并行,中枢神经系统受累多发生在病程的晚期。其他还有苍白、全身不适、乏力、消化系统及呼吸系统症状、生长迟缓等非特异性症状^[2,5,6]。实验室检查特点:几乎所有患儿均可见两系或全血细胞减少,肝功能异常表现为胆红素增高、转氨酶及乳酸脱氢酶升高、白蛋白降低;血脂检查甘油三酯增高多见于疾病早期,脂蛋白电泳发现极低密度脂蛋白和低密度脂蛋白增高,高密度脂蛋白减低;疾病活动期常见低纤维蛋白原血症、凝血酶原时间延长、活化部分凝血活酶时间可能延长^[2,6]。HPS最显著的病理特征是良性组织细胞增生并伴噬血细胞现象,最易受累及的器官为脾、肝、淋巴结、骨髓和中枢神经系统^[3,6]。本组病例中除去中枢神经系统症状不明显(可能尚未到疾病晚期)和无皮疹外,其他方面均与文献报道相符,在骨髓象中均未见有恶性组织细胞,其中全血细胞减少 5例,两系减少 3例。由于在对本病的认识上等原因,本组患儿均未做凝血和免疫学方面的检查,以后应引起注意。关于 HPS的诊断认为需要满足以下 5条标准:(1)发热;(2)脾肿大;(3)血细胞减少(外周血二系或三系减少),其中 Hb<90 g/L, BPC<100×10⁹/L,中性粒细胞<1.0×10⁹/L;(4)高三酸甘油

酯血症和(或)低纤维蛋白原血症(禁食后三酸甘油酯≥2.0 mmol/L或大于相应年龄正常值的 3SD);(5)骨髓、脾脏或淋巴结中可见噬血细胞但无恶性表现。血清铁蛋白和乳酸脱氢酶增高也提示 HPS诊断^[6]。家族性 HPS的诊断尚需阳性家族史或父母近亲婚配,感染相关性 HPS的明确诊断需要有相关病原体感染的直接证据^[7]。应当指出,有些病例的表现与上述标准并非完全一致,血细胞减少、高三酸甘油酯及低纤维蛋白原血症往往与内脏受累的程度有关。起病时脾大常不明显,骨髓中不一定能找到噬血细胞,本组有 5例噬血细胞占骨髓有核细胞>2%,另 2例分别占 0.5%、1.5%,1例未计数。因此,对疑诊病例应连续做骨髓检查有助于诊断^[6]。按上述标准,本组病例 HPS的诊断基本明确,其中 1例由 CMV感染所致继发性 HPS也可以明确诊断。本病应与白血病、勒雪病、恶性组织细胞增生症、反应性组织细胞增生症相鉴别,它们均无组织细胞吞噬血细胞现象。然而最难鉴别的是家族性与继发性的鉴别^[5]。

HPS目前尚无有效的治疗方法,尤其 2岁以内预后较差^[6]。1994年国际组织细胞协会推荐出通用治疗方案(HPS94),主要将环孢菌素 A(CSA)、地塞米松和依托泊苷(VP₁₆)相结合,目的在于抑制淋巴细胞和巨噬细胞的活化。有中枢神经系统受累者再加用甲氨喋呤(MTX)鞘内注射和颅脑放疗,病情稳定状态下可进行异基因骨髓移植^[6,7]。继发性 HPS还应同时有效的治疗相关基础病,如感染相关性 HPS应采用抗感染治疗^[8]。也有报道采用大剂量丙种球蛋白联合地塞米松和 CSA治疗继发性 HPS有效^[2,7]。本组病例大部分由于自动放弃治疗,没能进行上述正规治疗,仅 1例采用丙种球蛋白和更昔洛韦治疗临床好转,但例数太少,无说服力。

【参 考 文 献】

- [1] 胡亚美,江载芳 主编.实用儿科学[M].第 7版.北京:人民卫生出版社,2002:2487-2494.
- [2] 林 雯,肖 燕,金润铭.小儿噬血细胞性淋巴组织细胞增生症的研究[J].中华儿科杂志,2003,41(10):792-793
- [3] 李 强.噬血细胞综合征的研究进展[J].实用儿科临床杂志,2003,18(1):61-63
- [4] Tochinob A, Nishinagi E, Kawachi Y, et al. A case of recurrent hemophagocytic syndrome complicated with systemic sclerosis[J]. Ryumachi 2001, 41(3): 659-664.
- [5] 吴梓梁.小儿噬血细胞综合征[J].中国实用儿科杂志,2001,16(4):244-246
- [6] 赵新民.小儿噬血细胞性淋巴组织细胞增生症研究进展[J].国外医学·输血及血液学分册,1999,22(4):211-214
- [7] 谭志红,曹励之,俞 燕,等.小儿噬血细胞综合征 10例临床分析[J].中华儿科杂志,2005,43(12):939-940
- [8] Takahashi N, Chubachi A, Kume M, et al. A clinical analysis of 52 adult patients with hemophagocytic syndrome[J]. Int J Hematol 2001, 74(2): 209-213