

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.29.037

37 例儿童噬血细胞综合征的临床分析

王亚秋 丁 伟 薛爱国 李 伟 宋金莲

(青岛市妇女儿童医院检验科 山东 青岛 266000)

摘要 目的:分析儿童噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)的病因、临床表现、实验室检查结果、治疗和预后特点。**方法:**回顾性分析我院收治的 37 例 HPS 患儿的临床资料。**结果:**37 例 HPS 患儿(男 24 例、女 13 例),年龄 2 月~9 岁,5 例(13.5%)有明显家族史,获得性 HPS 32 例(86.5%),包括 EB 病毒感染 16 例、巨细胞病毒感染 7 例,其他原因 9 例;所有患儿均表现为发热,肝脾肿大,外周血白细胞、血红蛋白、血小板、白蛋白、纤维蛋白原减低, TG、ALT、AST、LDH、铁蛋白升高;5 例遗传性 HPS 患儿死亡 4 例,放弃治疗 1 例,剩余 32 例患儿中好转 20 例(62.5%),包括痊愈 17 例,完全缓解后继续治疗中 3 例,未好转 12 例(37.5%),其中死亡 7 例,病情危重放弃治疗 3 例,复发 2 例。12 例未好转病例中,9 例为 EBV 感染,1 例为肾母细胞瘤,1 例为幼年类风湿性关节炎合并 CMV 感染,1 例原因不明。遗传性 HPS 的好转率较继发性 HPS 明显降低,差异有统计学意义($X^2=5.30, P<0.05$),继发性 HPS 中 EBV 感染者的好转率较非 EBV 感染者低,差异有统计学意义($X^2=4.80, P<0.05$)。**结论:**及时诊断儿童 HPS 并明确其病因,对该病的治疗及预后具有重要意义。

关键词:噬血细胞综合征;儿童;临床特点;预后

中图分类号:R55;R725.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)29-5743-04

Clinical Analysis of 37 Cases of Hemophagocytic Syndrome in Children

WANG Ya-qiu, DING Wei, XUE Ai-guo, LI Wei, SONG Jin-lian

(Department of Laboratory, Women and Children's Hospital of Qingdao, Qingdao, Shandong, 266000, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the pathogen, clinical manifestation, laboratory results, treatment and prognosis of hemophagocytic syndrome (HPS) in children. **Methods:** The clinical data of 37 cases of hemophagocytic syndrome in children were retrospectively analyzed. **Results:** HPS was diagnosed in 37 children (24 boys and 13 girls), aged from 2 months to 9 years. 5 cases (13.5%) were familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FLH), while 32 children with HPS were secondary (16 cases were infected with Epstein Bart virus, 7 cases with cytomegalovirus and 9 cases with other etiopathogenesis). All children had fever and most of the children had hepatosplenomegaly, leucocytopenia, low haemoglobin, thrombocytopenia, low albumen, hypofibrinogenemia, hypertriglyceridemia, high ALT, high AST, high LDH and high SF. 4 of the 5 children with FLH died, and 1 gave up treatment. 20 children were improved (17 cases were cured and 3 were undergoing treatment), 10 cases succumbed (7 could not be administrated after treatment and 3 gave up) and 2 cases relapsed. 12 children (9 affected with EBV) had no improvement. The improvement rate in familial group was significantly lower than that of the acquired group ($X^2=5.30, P<0.05$). And the improvement rate in EBV infection group was lower than that in non-EBV infection group in the children with acquired hemophagocytic syndrome ($X^2=4.80, P<0.05$). **Conclusion:** Prompt diagnosis of HPS in children and identify the cause may be of great importance to the treatment and prognosis of HPS.

Key words: Hemophagocytic syndrome; Children; Clinical characteristics; Prognosis

Chinese Library Classification: R55; R725.5 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2014)29-5743-04

前言

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)又称为噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), 1979 年由 Risdall^[1]等首次提出,是一组以骨髓或其它淋巴组织、器官中出现异常增多的组织细胞,且伴有活跃的吞噬自身血细胞的现象为特征的单核-巨噬细胞系统反应性增生疾病^[2]。该病的临床表现复杂^[3,4],病因多样化,常累及多个器官、系统,同时伴免疫功能紊乱,病情进展迅速,呈进行性加重,死亡率极高^[5]。为进一步提高本地区对该病的诊治水平,现

对我院 2002 年 5 月至 2012 年 5 月儿科诊治的 37 例 HLH 患儿的临床资料进行回顾性分析,结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例来源

选择青岛市妇女儿童医院 2002 年 5 月~2012 年 5 月收治的 HPS 病例 37 例,其中男性 24 例,女性 13 例,年龄 2 月至 9 岁,平均年龄(25.06 ± 4.21)月。所有病例均符合国际组织细胞协会 HLH2004 方案诊断标准^[2]。

1.2 方法

1.2.1 病原学、病理学检测 病原菌检测采用血培养、痰培养、尿培养、肥达氏反应,采用 FQ-PCR 方法,检测 EB 病毒(EBV)和巨细胞病毒(CMV)DNA。血清学 ELISA 法检测流行性出血

作者简介:王亚秋(1978-),女,硕士,主管检验师,主要研究方向:血液病, E-mail: wangyaqiu2009@126.com

(收稿日期:2013-12-05 接受日期:2013-12-30)

热抗体、钩端螺旋体抗体、艾滋病毒抗体、肝炎病毒全套等。骨髓取自髂后上棘、胸骨柄,涂片、经瑞氏吉姆萨染色,观察细胞形态并进行细胞分类计数。病理检查包括骨髓穿刺、骨髓活检、淋巴结活检等。

1.2.2 实验室检查 包括血常规、血生化、凝血功能、血清铁蛋白检测;胸片、腹部彩超、CT 或 MRI 明确病变累及部位。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 16.0 统计软件进行统计分析,计量资料的比较采用 t 检验,计数资料的比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义的标准。

2 结果

2.1 HPS 的病因

37 例 HPS 患儿中,5 例 (13.5%) 有明显家族史;29 例

(78.4%)与感染相关,其中 EBV 感染居多,占 43.2%(16/37),其次为 CMV,占 18.9%(7/37),其他病原体感染包括金黄色葡萄球菌、轮状病毒、霉菌、大肠埃希菌、绿脓杆菌、支原体合并肺炎克雷伯杆菌各 1 例;另外肾母细胞瘤 1 例(2.7%),幼年类风湿性关节炎 1 例(2.7%),病因不详 1 例(2.7%)。

2.2 HPS 的临床表现和实验室检查结果

37 例 HPS 患儿,临床主要表现为持续高热和肝、脾肿大,实验室检查结果主要为白细胞计数减少、血小板计数低、肝功能异常、甘油三酯、LDH 及 SF 水平升高、纤维蛋白原水平低、骨髓中均找到噬血细胞。37 例患儿按病因分为遗传性、EBV 感染、CMV 感染、其他原因四组,各组患儿的平均年龄(月)分别为 (4.30 ± 1.92) 、 (13.49 ± 5.09) 、 (3.02 ± 8.25) 及 (19.15 ± 6.38) ,其它临床和实验室特点见表 1。

表 1 HPS 的临床表现及实验室检查结果

Table 1 Clinical manifestation and laboratory results of HPS

Clinical characters	EBV infected (n=16, %)	CMV infected (n=7, %)	Familial reason (n=5, %)	Other reasons (n=9, %)	Total (n=37, %)
Fever > 38.5℃	16(100)	7(100)	5(100)	9(100)	37(100)
Hepatomegaly Splenomegaly	14(87.5)	6(85.7)	5(100)	5(55.6)	30(81.1)
Lymphadenopathy	15(93.8)	6(85.7)	5(100)	6(66.7)	32(86.5)
Rash	13(81.3)	4(57.1)	4(80)	3(33.3)	24(64.9)
Bleeding	6(37.5)	0(0)	2(40)	1(11.1)	9(24.3)
Jaundice	9(56.3)	0(0)	3(60)	1(11.1)	13(35.1)
Edema	11(68.8)	6(85.7)	3(60)	3(33.3)	23(62.2)
WBC reduction	8(50)	2(28.6)	3(60)	2(22.2)	15(40.5)
RBC reduction	14(87.5)	3(42.9)	3(60)	5(55.6)	27(73.0)
HB < 90 g/l	11(68.8)	3(42.9)	5(100)	6(66.7)	25(67.6)
Thrombocytopenia	11(68.8)	6(85.7)	5(100)	6(66.7)	28(75.7)
$N < 1.0 \times 10^9/l$	13(81.3)	4(57.1)	3(60)	5(55.6)	25(67.6)
ESR elevation	12(75)	3(42.9)	3(60)	5(55.6)	23(62.2)
ALT elevation	3(18.9)	2(28.6)	2(40)	1(11.1)	8(21.6)
AST elevation	13(81.3)	6(85.7)	3(60)	4(44.4)	26(70.3)
TBA elevation	14(87.5)	6(85.7)	4(80)	5(55.6)	29(78.4)
TB elevation	10(62.5)	3(42.9)	5(100)	3(33.3)	21(56.8)
DB elevation	11(68.8)	6(85.7)	3(60)	3(33.3)	23(62.2)
LDH elevation	11(68.8)	6(85.7)	3(60)	3(33.3)	23(62.2)
AKP elevation	16(100)	6(85.7)	5(100)	8(88.9)	35(94.6)
TG ≥ 3.0 mmol/l	9(56.3)	6(85.7)	3(60)	3(33.3)	21(56.8)
Hypoproteinemia	9(56.3)	6(85.7)	3(60)	5(55.6)	23(62.2)
PT elevation	11(68.8)	3(42.9)	5(100)	4(44.4)	23(62.2)
APTT elevation	14(87.5)	4(57.1)	5(100)	4(44.4)	27(73.0)
FIB ≤ 1.5 g/l	14(87.5)	4(57.1)	5(100)	4(44.4)	27(73.0)
CRP elevation	14(87.5)	4(57.1)	5(100)	4(44.4)	27(73.0)
Ret elevation	14(87.5)	6(85.7)	5(100)	8(88.9)	33(89.2)
Ferritin ≥ 500 $\mu g/l$	0(0)	0(0)	0(0)	2(22.2)	2(5.4)
Transferrin reduction	15(93.8)	3(42.9)	5(100)	4(44.4)	27(73.0)
Hemophagocytic	3(18.9)	0(0)	2(40)	1(11.1)	6(16.2)
Improvement cases	16(100)	7(100)	5(100)	9(100)	37(100)
	7(43.8)	6(85.7)	0(0)	7(77.8)	20(54.1)

2.3 遗传性和继发性 HPS 的临床特点和实验室检查结果

将 37 例患儿按遗传性和继发性 HPS 分成两组,对其临床表现及实验室检查进行比较,结果显示遗传性 HPS 的临床表现主要为发热 $>38.5^{\circ}\text{C}$, 肝肿大, 脾肿大, WBC 减低, $\text{HB}<90$

g/l , 血小板减少, $\text{TG}\geq 3.0\text{ mmol/l}$, 白蛋白减低, $\text{FIB}\leq 1.5\text{ g/l}$, 铁蛋白 $\geq 500\text{ }\mu\text{g/l}$, ALT、AST、LDH 升高, 与继发性 HPS 比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 遗传性与继发性 HPS 的临床表现与实验室检查结果的比较

Table 2 Comparison of the Clinical manifestation and laboratory results between familial and acquired HPS

Clinical manifestation	Familial group(n=5, %)	Acquired group(n=32, %)	χ^2	P
Fever $>38.5^{\circ}\text{C}$	5(100)	32(100)	-	-
Hepatomegaly	5(100)	25(78.1)	0.300	0.584
Splenomegaly	5(100)	27(84.4)	0.061	0.805
WBC reduction	3(60)	24(75)	0.026	0.872
$\text{HB}<90\text{ g/l}$	5(100)	23(71.9)	0.644	0.422
Thrombocytopenia	3(60)	22(68.8)	0	1.0
$\text{TG}\geq 3.0\text{ mmol/l}$	3(60)	20(62.5)	0	1.0
Reduced albumin	5(100)	18(56.3)	1.905	0.168
$\text{FIB}\leq 1.5\text{ g/l}$	5(100)	22(68.8)	0.850	0.357
Ferritin $\geq 500\text{ }\mu\text{g/l}$	5(100)	22(68.8)	0.850	0.357
ALT increased	3(60)	23(71.9)	0	0.989
AST increased	4(80)	24(75)	0	1.000
LDH increased	5(100)	30(93.8)	0	1.000

2.4 HPS 的治疗及转归

37 例 HPS 患儿的治疗全部应用阿昔洛韦(CMV 感染改用更昔洛韦)、对症支持治疗及 HLH2004 方案。其中好转 20 例(54.1%),包括痊愈 17 例,完全缓解后继续治疗 3 例,未好转 17 例(45.9%),其中死亡 11 例,病情危重放弃治疗 4 例,复发 2 例。17 例未好转的病例中,5 例为遗传性 HPS(死亡 4 例,放弃治疗 1 例),9 例为 EBV 感染,1 例为肾母细胞瘤,1 例为幼年类风湿性关节炎合并 CMV 感染,1 例原因不明。遗传性 HPS 的好转率为 0,较继发性 HPS 的 54.05%(20/37)显著降低,差异有统计学意义($\chi^2=5.30, P<0.05$)。继发性 HPS 中 EBV 感染者的好转率为 43.8%(7/16),较非 EBV 感染的 81.3%(13/16)显著降低,差异有统计学意义($\chi^2=4.80, P<0.05$)。

3 讨论

本研究中 37 例 HPS 患儿均根据 2004 年国际组织细胞协会公布 HPS 的最新诊断标准^[9]。HPS 最常见的临床表现包括发热、肝脾大、三系血细胞减少等,本研究中所有患儿包括 EB、CMV 感染者及遗传性 HPS,均表现为持续发热,且超过 38.5°C ;大多数患儿均有肝脾肿大,尤其是遗传性 HPS 的患儿。其中接近半数的患儿出现至少两系血细胞减少(血红蛋白 $\leq 90\text{ g/l}$, 血小板 $\leq 100\times 10^9/\text{l}$, 中性粒细胞 $\leq 1.0\times 10^9/\text{l}$),尤其是血小板的变化被认为是观察病情变化的指标,即通过血小板的升高或降低判断疾病的缓解或恶化^[7];超过半数的患儿甘油三酯 $\geq 2.0\text{ mmol/l}$ 和(或)纤维蛋白原 $\leq 1.5\text{ g/l}$ 。此外,所有患儿在早期即进行骨髓穿刺,病程中均见到噬血细胞^[8]。对 37 例患儿的临床特征分析发现遗传性 HPS 及 EB 病毒相关的 HPS 患儿出现不同程度的皮疹,而 CMV 相关的 HPS 则没有,这一结果^[9]与陆文娴等人的研究一致。37 例患儿中有的病例噬血现象出现较

晚,需多次、多部位穿刺才可能被发现。因此,凡有患者表现高热、肝脾肿大、全血细胞减少、肝功能试验异常、凝血异常、高甘油三酯血症和反应性噬血细胞增多的组织细胞浸润,且病情危重,应高度怀疑 HPS,即使缺乏噬血现象也不能排除 HPS。

HPS 主要发生在有各种遗传性或获得性免疫缺陷的基础上,包括原发性(遗传性)和继发性(获得性)两种形式^[10]。原发性又包括家族性 HPS(FHL)和免疫缺陷综合征相关性 HPS。FHL 通常发生在同一种族的人群中,发病年龄越小,病死率越高^[11]。一般在生后几个月内发病,有的在宫内即可发病^[12],也有一些在儿童或成人时期发病的报道^[13]。本研究的 37 例患儿 5 例有明显家族史,占 13.5%,患儿年龄集中在 (4.3 ± 1.92) 月,预后较差,死亡率几乎 100%。根据国际组织细胞病协会调查发现,FHL 在 5 岁后起病者只占 8%。FHL 易被感染诱发,在儿童或成人尤其最易被疱疹病毒(EBV)诱发,而且 Tc 细胞变化可能是诊断 EB 相关 HPS 的较有价值的一个指标^[14],其临床症状重且预后较差。继发性 HPS 常与感染和血液系统肿瘤相关,有报道认为儿童 HPS 病例半数以上与 EB 病毒感染有关,且 EB 病毒感染相关 HPS 在亚洲国家发病率较高^[15],其它常见的病毒有 CMV、单纯疱疹病毒、副流感病毒 III 型等。本研究的 37 例患儿,约 3/4 与病毒感染相关,其中 EB 相关的占 43.2%,CMV 相关的占 18.9%,与上述报道相符。HPS 继发于自身免疫性疾病少见,占 2%~5%^[16],以系统性红斑狼疮(SLE)和 Still 病为主。

HPS 的预后与病因密切相关。FHL 的死亡率几乎为 100%,血液系统恶性肿瘤相关 HPS 预后差,死亡率达 90%,除 EB 病毒外,病毒感染相关 HPS 预后较好,死亡率约 30%^[15]。临床上约有 70% HPS 患者病情可在短期内迅速恶化,最后死亡,究其原因可能是 HPS 的临床表现可被肿瘤进展或相应治疗措施所掩盖,不能做到及时诊断,进而延误疾病的治疗。因

此,及早明确病因对于改善 HPS 的预后具有重要意义。本组 37 例病例中,与 EBV 相关 HPS 相比,非 EBV 感染的继发性 HPS 预后较好,治愈者占 81.3%,两者差异有统计学意义,提示感染相关的 HPS 是原发疾病在发展过程中机体的反应性改变,只要对原发病的诊断及时、准确,治疗措施恰当,即可取得良好的疗效。本组 17 例未好转病例中,9 例为 EBV 感染,与文献报道 EB 病毒相关 HPS 多呈暴发性经过、病死率高相符。因此,临床医师应权衡如何在控制巨噬细胞活化的同时,控制潜在的病毒复制。自身免疫性疾病并发 HPS 预后差^[17],死亡率高,本组 1 例幼年类风湿性关节炎合并 CMV 感染相关 HPS 者,虽经积极治疗,终未存活,提示其病情凶险。

综上所述,HPS 是多种病因、机制复杂而临床表现类似的综合征。由于该病的高死亡率及其可能所伴发的血液系统恶性肿瘤、EBV 感染、自身免疫性疾病等,应引起临床医生对其临床特点、病因检查高度重视,争取早期诊断,积极治疗,降低死亡率。

参考文献(References)

- [1] Risdall RJ, MckennaRW, Nesbit ME, et al. Virus2associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic p roliferationdistinct frommalignant histiocytosis[J]. Cancer, 1979, 44(3): 993-1002
- [2] Rosado FG, Kim AS. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on diagnosis and pathogenesis[J]. Am J Clin Pathol, 2013, 139 (6): 713-727
- [3] Espinosa Bautista KA, Garciadiego Fossas P, Leó n Rodrí guez E. Hemophagocytic syndrome: current concepts [J]. Gac Med Mex, 2013, 149(4): 431-437
- [4] Gupta S, Weitzman S. Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical features, pathogenesis and therapy [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2010, 6(1): 137-154
- [5] Niu Y, He AL, Zhang WG. Research advance on hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Journal of Experimental Hematology, 2010, 18(1): 262-267
- [6] Henter J I, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 80(4): 124-131
- [7] 石杨,王丽杰. 小儿噬血细胞综合征临床特点及预后危险因素分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(5): 645-651
- [8] Shi Yang, Wang Li-jie. Clinical features and prognostic risk factors in children with Hemophagocytic syndrome [J]. Journal Modern Medicine of China, 2011, 21(5): 645-651
- [9] Gupta A, Tyrrell P, Valani R, et al. The role of the initial bone marrow aspirate in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Pediatr Blood Cancer, 2008, 51(3): 402-104
- [10] 陆文娴, 罗建明. 儿童噬血细胞性淋巴组织细胞增生症的预后因素分析 [J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(8): 593-597
- [11] Lu Wen-xian, Luo Jian-ming. Analysis of prognostic factors in Children with hemophagocytic lymphohistiocytosis histiocytosis [J]. Journal of Contemporary Pediatrics of China, 2012, 14(8): 593-597
- [12] Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Eur J Pediatr, 2007, 166(2): 95-109
- [13] Gü rgey A, Gö ğ ü S, Ozyü rek E, et al. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children [J]. Pediatr Hematol Oncol, 2003, 20(5): 367-371
- [14] Trottestam H, Horne A, Arico M, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis:long-term results of the HLH-94 treatment protocol[J]. Blood, 2011, 118(17): 4577-4584
- [15] Nagafuji K, Nonami A, Kumano T, et al. Perforin gene mutations in adult-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Haematologica, 2007, 92(7): 978-981
- [16] Toga A, Wada T, Sakakibara Y, et al. Clinical significance of cloned expansion and CD5 down-regulation in Epstein-Barr Virus (EBV) -infected CD8⁺ T lymphocytes in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. J Infect Dis, 2010, 201(12): 1923-1932
- [17] RoupaelNG, TalatiNJ, Vaughan C, et al. Infections associated with haemophagocytic syndrome [J]. Lancet Infect Dis, 2007, 7 (12): 814-822
- [18] Hot A, Toh ML, Coppé ré B, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features and long-term outcome: a case-control study of 8 patients [J]. Medicine (Baltimore), 2010, 89(1): 37-46
- [19] Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nation wide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan [J]. Int J Hematol, 2007, 86(1): 58-65
- [18] Chu C M, Chen Y C, Tai D I, et al. Level of hepatitis B virus DNA in inactive carriers with persistently normal levels of alanine aminotransferase[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010, 8(6): 535-540
- [19] Cui M F, Gao Y F, Zhang W S, et al. Correlation between the spontaneous clearance of HBV DNA and the levels of alanine aminotransferase in chronic hepatitis B [J]. Chinese Journal of Hepatology, 2010, 18(11): 814-817
- [20] Ohkawa K, Takehara T, Ishida H, et al. Fatal exacerbation of type B chronic hepatitis triggered by changes in relaxed circular viral DNA synthesis and virion secretion [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 394(1): 87-93

(上接第 5737 页)