

## 81 例成人噬血细胞性淋巴组织细胞增生症临床分析

高伟波 石茂静 宋小静 杨靛 朱继红

北京大学人民医院急诊科 100044

通信作者:杨靛, Email: Jinneeyoung@sina.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.03.011

### Clinical analysis of 81 adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis

Gao Weibo, Shi Maojing, Song Xiaojing, Yang Jing, Zhu Jihong

Emergency Department, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Corresponding author: Yang Jing, Email: Jinneeyoung@sina.com

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)是一种罕见的以发热、血细胞减少、脾大等为主要症状的高炎症因子血症。风湿免疫性疾病相关 HLH 指继发于风湿免疫病的 HLH,是由多种潜在病变引起 T 细胞和分化良好的巨噬细胞过度活化和非恶性增生,进而产生细胞因子风暴导致的一种临床综合征。HLH 的临床表现具有多样性,缺乏特异性,与全身炎症反应综合征、败血症、多脏器衰竭等疾病的临床症状往往相近或重叠,使 HLH 的诊断更具有挑战性,治疗常因不能确诊而延迟,致使预后不佳。我们对我院 81 例 HLH 患者进行临床分析,以期提高临床诊治水平。

### 病例与方法

1. 病例:回顾性分析北京大学人民医院 2014 年 5 月至 2019 年 1 月急诊就诊及住院治疗的成人( $\geq 18$ 岁)HLH 患者 81 例。HLH 诊断采用 HLH-2004 诊断标准:经分子生物学检查明确存在 HLH 遗传学缺陷;以下 8 条指标中符合 5 条可诊断为 HLH:①发热,体温 $\geq 38.5$  °C,持续 $> 7$  d;②脾大(肋缘下 $\geq 3$  cm);③外周血中 $\geq$ 两系血细胞减少(中性粒细胞绝对计数 $< 1.0 \times 10^9/L$ ,HGB $< 90$  g/L,PLT $< 100 \times 10^9/L$ 且非骨髓造血功能减低所致);④高甘油三酯血症(甘油三酯 $> 3$  mmol/L)或低纤维蛋白原血症(纤维蛋白原 $< 1.5$  g/L);⑤于骨髓、肝、脾、淋巴结中发现噬血现象;⑥NK 细胞活性减低或缺如;⑦可溶性 IL-2 受体(sCD25)升高;⑧铁蛋白 $\geq 500$   $\mu\text{g/L}$ 。

2. 方法:统计分析 81 例 HLH 患者临床情况。对比分析风湿免疫性疾病相关 HLH 与血液肿瘤相关 HLH 的临床特征。

3. 统计学处理:使用 SPSS 17.0 进行统计分析。计数资料用频数、百分比表示,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差表示。计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,计量资料符合正态分布的采用独立样本 *t* 检验,非正态分布采用非参数检验。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

### 结 果

1. 人口学特征及病因构成:共纳入 81 例 HLH 患者,男 39 例(48.1%),女 42 例(51.9%)。年龄 18~85 岁,平均年龄

46.8 岁。HLH 均为继发性。继发于血液系统疾病 32 例(39.5%),其中淋巴瘤、白血病等血液肿瘤 24 例,骨髓增生异常综合征 5 例(未计入血液肿瘤),血栓性血小板减少性紫癜 2 例,再生障碍性贫血 1 例;继发于风湿免疫性疾病 19 例(23.5%),其中系统性红斑狼疮(SLE)8 例,成人 Still 病(AOSD)9 例,韦氏肉芽肿病 1 例,风湿性多肌痛 1 例;单纯感染 8 例(9.9%),其中单纯 EB 病毒(EBV)感染 6 例(36 例患者检测 EBV,20 例阳性,除此 6 例为单纯感染外,余 14 例合并血液系统疾病、风湿免疫性疾病等其他疾病),肺部感染 1 例(铜绿假单胞菌),感染性心内膜炎 1 例(白色念珠菌)。其他无明确病因者 22 例。24 例血液肿瘤相关 HLH 患者中 17 例(70.8%)以 HLH 为首发表现,19 例自身免疫性疾病患者发生 HLH,16 例(84.2%)与自身免疫性疾病同时诊断,余 3 例之前均应用激素和(或)免疫抑制剂治疗。

2. 临床特征:81 例患者均有发热,肝大占 28.4%(23/81),脾大占 64.2%(52/81),淋巴肿大占 55.6%(45/81),血细胞减少(2 系以上)占 61.7%(50/81),高甘油三酯血症和低纤维蛋白原血症均占 44.4%(36/81)(表 1),噬血现象发生率 34.8%(23/66),NK 细胞活性减低至 88.9%(48/54),sCD25 水平升高比例为 85.2%(46/54),EBV 感染率为 55.6%(20/36),CMV 感染率稍低,为 23.3%(7/30),EBV+CMV 共感染比例更低,为 12.5%(3/24)。血清铁蛋白水平 1 221~100 000  $\mu\text{g/L}$ (2 例为 100 000  $\mu\text{g/L}$ ,为检测上限),67 例(82.7%)患者铁蛋白高于 10 000  $\mu\text{g/L}$ 。

3. 风湿免疫性疾病相关 HLH 与血液肿瘤相关 HLH 的临床特征比较:两组在性别、肝大、脾大、WBC、中性粒细胞绝对计数、PLT、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、APTT 以及转归(死亡)方面差异均有统计学意义( $P$ 值均 $< 0.05$ ),血液肿瘤相关 HLH 更易发生肝、脾肿大及肝损伤, TBIL、DBIL 升高,血常规及 APTT 异常更明显,死亡率更高,而风湿免疫性疾病相关 HLH 多见于女性,预后较好(表 2)。

4. 预后与转归:治疗以激素、依托泊苷为主,风湿免疫性疾病相关 HLH 加用环孢素 A、静脉免疫球蛋白(IVIG)等,15 例 HLH 患者采用激素冲击治疗(500~1000 mg,连用 3 d)。血

表1 81例成人噬血细胞性淋巴组织细胞增生症患者实验室特征

项目	数值
最高铁蛋白( $\mu\text{g/L}$ )	16 855(10 947, 38 191)
WBC( $\times 10^9/\text{L}$ )	2.9(1.6, 5.8)
中性粒细胞绝对计数( $\times 10^9/\text{L}$ )	1.8(0.7, 4.8)
HGB( $\text{g/L}$ )	84.9 $\pm$ 25.1
PLT( $\times 10^9/\text{L}$ )	36(16, 98)
ALT(U/L)	84(34, 194)
AST(U/L)	139(50, 253)
LDH(U/L)	782(504, 1 803)
白蛋白( $\text{g/L}$ )	29.1 $\pm$ 6.3
甘油三酯( $\text{mmol/L}$ )	3.3 $\pm$ 1.8
总胆红素( $\text{mmol/L}$ )	19.6(11.3, 66.8)
直接胆红素( $\text{mmol/L}$ )	11.2(4.2, 48.3)
纤维蛋白原( $\text{g/L}$ )	1.75(1.10, 3.02)
D-二聚体( $\text{ng/ml}$ )	2 849(1 045, 8 043)
纤维蛋白降解产物( $\mu\text{g/ml}$ )	20(9, 63)
PT(s)	14.4 $\pm$ 4.3
APTT(s)	37.6 $\pm$ 11.2

注:计量资料符合正态分布者,以均数 $\pm$ 标准差表示,非正态分布者以中位数( $P_{25}, P_{75}$ )表示

液肿瘤患者采用相应化疗方案,如淋巴瘤采用CHOP方案。随访至出院后3个月,死亡14例,其中血液肿瘤9例,再生障碍性贫血1例,肺部感染1例,无明确病因者3例。风湿免疫性疾病19例全部存活,单纯EBV感染6例全部存活。

表2 风湿免疫性疾病相关噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)与血液肿瘤相关HLH的临床特征比较

项目	风湿免疫性疾病相关HLH(19例)	血液肿瘤相关HLH(24例)	P值
年龄(岁)	44.2 $\pm$ 16.8	49.6 $\pm$ 19.2	0.332
性别(例,男/女)	2/17	14/10	0.001
发热(%)	100	100	
脾大(%)	42.1	79.2	0.013
肝大(%)	5.3	45.8	0.003
淋巴结肿大(%)	63.2	70.8	0.594
意识障碍(%)	5.3	16.7	0.497
最高铁蛋白( $\mu\text{g/L}$ )	30 808(13 269, 54 636)	14 806(10 971, 36 716)	0.118
WBC( $\times 10^9/\text{L}$ )	6.00(3.70, 9.94)	2.91(1.29, 4.63)	0.018
ANC( $\times 10^9/\text{L}$ )	5.30(2.08, 7.60)	1.21(0.58, 4.40)	0.006
HBG( $\text{g/L}$ )	89.3 $\pm$ 23.8	77.7 $\pm$ 18.5	0.076
PLT( $\times 10^9/\text{L}$ )	57(30, 185)	24(11, 68)	0.005
ALT(U/L)	60(33, 165)	59(27, 113)	0.642
AST(U/L)	94(54, 214)	123(38, 249)	0.797
LDH(U/L)	738(544, 1 187)	1 588(521, 2 447)	0.078
ALB( $\text{g/L}$ )	26.8 $\pm$ 5.6	29.8 $\pm$ 6.3	0.113
TG( $\text{mmol/L}$ )	3.4 $\pm$ 2.2	3.8 $\pm$ 1.9	0.489
TBIL( $\text{mmol/L}$ )	12.0(6.7, 66.8)	35.2(19.6, 110.1)	0.038
DBIL( $\text{mmol/L}$ )	5.4(2.4, 43.2)	23.8(11.1, 92.4)	0.027
纤维蛋白原( $\text{g/L}$ )	1.97(1.45, 3.61)	1.45(1.07, 2.74)	0.115
D-二聚体( $\text{ng/ml}$ )	3 632(718, 9 808)	2 139(845, 4 518)	0.221
FDP( $\mu\text{g/ml}$ )	22.3(5.9, 57.0)	14.8(6.0, 35.1)	0.228
PT(s)	12.3 $\pm$ 2.5	14.4 $\pm$ 4.1	0.065
APTT(s)	33.3 $\pm$ 8.4	40.4 $\pm$ 12.3	0.038
死亡(%)	0	37.5	0.017

注:ANC:中性粒细胞绝对计数;ALB:白蛋白;TG:甘油三酯;TBIL:总胆红素;DBIL:直接胆红素;FDP:纤维蛋白原降解产物;计量资料符合正态分布者以均数 $\pm$ 标准差表示,非正态分布者以中位数( $P_{25}, P_{75}$ )表示

## 讨 论

原发性HLH多见于儿童患者,本组资料为81例成人HLH,未行分子生物学检查遗传学缺陷,临床考虑可能为继发性HLH,其中最常见病因为血液系统疾病,尤其以血液肿瘤为主;其次为风湿免疫性疾病,以SLE、AOSD多见,与我院风湿免疫科前期研究报道一致<sup>[1]</sup>;感染也是HLH的重要病因,可见于病毒、细菌、真菌等感染,本研究EBV感染率为55.6%(20/36),单纯EBV感染6例;CMV感染率稍低,为23.3%(7/30),EBV+CMV共感染比例更低,为12.5%(3/24);有研究报道显著高铁蛋白血症中,非HIV病毒感染是最常见的病因,比例高达47%<sup>[2]</sup>。对于儿童HLH患者感染则是第一位病因<sup>[3]</sup>。有学者认为SLE患者使用免疫抑制治疗,增加了EBV感染风险,从而触发HLH,HLH也更多见于SLE疾病活动状态<sup>[4]</sup>。本研究24例血液肿瘤患者中17例(70.8%)以HLH为首表现,提示对于初诊HLH患者,需警惕恶性肿瘤可能。本研究中19例自身免疫性疾病患者发生HLH,16例(84.2%)与自身免疫性疾病同时诊断,余3例既往均应用激素和(或)免疫抑制剂治疗。

目前HLH的诊断仍采用HLH-2004诊断标准,该标准以实验室检查为主,兼顾临床表现。标准中各项的发生率与诊断价值各不相同<sup>[5]</sup>。

铁蛋白在很多情况下都可以升高,在临床上是多种疾病

的非特异性指标,如感染、风湿免疫性疾病、恶性肿瘤、铁超载、肝肾衰竭等<sup>[6-9]</sup>。铁蛋白常在HLH恶化前升高,反映了疾病的发展与转归,可用以评估治疗反应<sup>[10]</sup>。Janka等<sup>[11]</sup>报道血清铁蛋白高于10 000 μg/L的患者中80%应怀疑HLH。Janka等<sup>[14]</sup>认为,持续高热、肝脾肿大和血细胞减少是高度怀疑HLH的三联征。金志丽等<sup>[12]</sup>研究显示铁蛋白高于5 000、10 000、15 000 μg/L的患者中确诊HLH的比例分别为36.25%、55.04%、63.92%,各组中同时出现高热、肝脾肿大和血细胞减少三联征的成人患者中,确诊为HLH的比例为62.23%、81.33%、86.89%。而Alison等<sup>[13]</sup>研究显示铁蛋白阈值对于诊断HLH不具有特异性,铁蛋白高于50 000 μg/L的患者,19%诊断HLH。本研究81例HLH患者,67例(82.7%)患者铁蛋白高于10 000 μg/L。81例患者全部有发热,发生肝和(或)脾肿大、肝损害者78例(96.3%)。

噬血现象在疾病早期仅发生于部分患者,噬血现象在继发性HLH的诊断中已不再起主导作用。王昭等<sup>[14]</sup>报道NK细胞活性减低或缺失及sCD25升高对HLH的诊断价值非常高,本组资料阳性率亦较高,分别为88.9%、85.2%。

本研究风湿免疫性疾病相关HLH与血液肿瘤相关HLH的临床特征比较显示,血液肿瘤相关HLH更易发生肝、脾肿大及肝损伤,TBIL、DBIL升高,血常规及APTT异常更明显,死亡率更高,而风湿免疫性疾病相关HLH更多见于女性,预后较好。

继发性HLH因病因不同尚无标准化治疗方案,依据基础病而不同。风湿性疾病继发HLH的治疗,主要包括激素、环孢素A、依托泊苷、IVIG等,常应用激素冲击治疗。血液肿瘤患者采用化疗、造血干细胞移植等。本组患者67例(82.7%)经治疗好转出院,死亡14例,其中原发病为血液肿瘤者9例、再生障碍性贫血1例、肺部感染1例、无明确病因者3例;继发于风湿免疫性疾病的19例HLH患者全部存活,提示早期发现、早期诊断、及时激素冲击联合免疫抑制治疗预后良好;继发于单纯EBV感染的6例HLH全部存活,亦提示EBV感染所致HLH,只要能够做到早期诊断,恰当治疗,其预后良好。既往文献对于EBV相关HLH病死率报道不完全一致,为30%~61%<sup>[15]</sup>。有学者认为EBV相关HLH多呈暴发性经过、病死率高,除EBV感染外,其他病毒感染相关HLH预后较好<sup>[16]</sup>。

HLH临床表现复杂多样,缺乏特异性,易误诊漏诊,且病情凶险进展快,预后不良,深入了解HLH的临床特性,早期诊断非常关键。当患者出现发热、血细胞减少、肝脾肿大和(或)肝功损害、低纤维蛋白原血症、高甘油三酯血症、高铁蛋白血症等,应警惕并尽早完善HLH相关检查,以期达到早期诊断、恰当治疗、改善预后。

#### 参考文献

[1] 刘燕鹰,周姝含,张莉,等. 噬血细胞综合征77例临床分析[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(9):681-684. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.09.011.

- [2] Senjo H, Higuchi T, Okada S, et al. Hyperferritinemia: causes and significance in a general hospital[J]. Hematology, 2018, 23(10):817-822. DOI: 10.1080/10245332.2018.1488569.
- [3] 肖莉,管贤敏,孟岩,等. 217例噬血细胞性淋巴组织细胞增生症患儿的临床及实验室检查特点分析[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(7): 628-632. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.07.013.
- [4] Liu AC, Yang Y, Li MT, et al. Macrophage activation syndrome in systemic lupus erythematosus: a multicenter, case-control study in China[J]. Clin Rheumatol, 2018, 37(1):93-100. DOI: 10.1007/s10067-017-3625-6.
- [5] 王昭. 我如何诊断噬血细胞综合征[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(7): 550-553. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.07.002.
- [6] Moore C, Ormseth M, Fuchs H. Causes and significance of markedly elevated serum ferritin levels in an academic medical center [J]. J Clin Rheumatol, 2013, 19(6):324-328. DOI: 10.1097/RHU.0b013e31829ce01f.
- [7] 黄文秋,王旖旎,王晶石,等. 192例成人噬血细胞淋巴组织细胞增生症患者的临床分析[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(9): 796-801. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.09.003.
- [8] Zandman-Goddard G, Orbach H, Agmon-Levin N, et al. Hyperferritinemia is associated with serologic antiphospholipid syndrome in SLE patients[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2013, 44(1):23-30. DOI: 10.1007/s12016-011-8264-0.
- [9] Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation [J]. Int Immunol, 2017, 29(9):401-409. DOI: 10.1093/intimm/dxx031.
- [10] Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Blood, 2011, 118(15):4041-4052. DOI: 10.1182/blood-2011-03-278127.
- [11] Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes--an update [J]. Blood Rev, 2014, 28(4):135-142. DOI: 10.1016/j.blre.2014.03.002.
- [12] 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.
- [13] Schram AM, Campigotto F, Mullally A, et al. Marked hyperferritinemia does not predict for HLH in the adult population [J]. Blood, 2015, 125(10):1548-1552. DOI: 10.1182/blood-2014-10-602607.
- [14] 王昭,王旖旎,冯翠翠,等. NK细胞活性与血清可溶性CD25水平检测在继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症诊断中的意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2008, 16(5):1154-1157.
- [15] 卢根,谢正德,申昆玲,等. 儿童EB病毒相关性噬血细胞淋巴组织细胞增生症的临床特征和预后危险因素分析[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48(2):121-126. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2010.02.011.
- [16] Rouphael NG, Talati NJ, Vaughan C, et al. Infections associated with haemophagocytic syndrome[J]. Lancet Infect Dis, 2007, 7(12):814-822. DOI: 10.1016/S1473-3099(07)70290-6.

(收稿日期:2019-07-22)

(本文编辑:王叶青)