

葡萄球菌败血症相关的噬血细胞性淋巴组织细胞增多症七例临床分析

宋梦 倪芳 高欣 王菊娟 田甜 段丽敏 潘世扬 仇红霞

Clinical analysis of staphylococcus septicemia-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: seven case reports

Song Meng, Ni Fang, Gao Xin, Wang Jujuan, Tian Tian, Duan Limin, Pan Shiyang, Qiu Hongxia

Corresponding author: Qiu Hongxia, Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China. Email: qhx9805@126.com

感染相关性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)在临床中较其他类型HLH更为常见^[1]。引起感染相关性HLH常见的病原体包括病毒、真菌、细菌等,其中以EB病毒感染较为常见,但继发于葡萄球菌败血症的HLH国内外少见报道。现将我院收治的7例葡萄球菌败血症相关的HLH患者资料进行分析,以提高对该疾病的认识。

对象与方法

1. 研究对象:2010年1月至2014年12月在我院住院患者中共检测出葡萄球菌败血症患者633例。其中男409例(64.61%),女224例(35.39%)。有7例患者确诊为葡萄球菌败血症相关的HLH。

2. 诊断标准:葡萄球菌败血症的诊断参照文献[2]标准,病原学诊断以骨髓、外周血培养检出葡萄球菌为准。HLH的诊断采用文献[3]标准:①HLH、X连锁的淋巴组织增生综合征(XLP)家族性病史或已知的基因缺陷。②下列4项中至少3项:a:发热;b:脾肿大;c:血细胞减少,累及≥2个细胞系;d:肝炎。③下列4项中至少1项:a:噬血现象;b:血清铁蛋白增高;c:sCD25增高;d:NK细胞活性减低或缺失。④支持证据:a:高三酰甘油(TG)血症;b:低纤维蛋白原(FIB)血症;c:低钠血症。

结 果

1. 一般资料:633例葡萄球菌败血症患者中检出的葡萄

球菌见表1,其中7例患者最终确诊为HLH,检出率1.11%。7例感染相关性HLH患者中,男4例,女3例,中位年龄54(44~69)岁。入院时仅有2例患者诊断为感染相关性HLH,5例患者未确立该诊断,其中2例患者住院期间修正为感染相关性HLH,3例患者直至出院时仍未提出HLH的诊断。

2. 感染相关性HLH患者的临床特征:7例患者的临床特征详见表2。

基础疾病:7例患者中有3例既往无基础疾病史,且均康复出院;1例既往有风湿热疾病史,经治疗后康复出院;有高血压+乙型肝炎、尿酸偏高、吸食海洛因+乙型肝炎病史者各1例,且3例患者均死亡。

病原学:7例患者中4例外周血葡萄球菌培养阳性,3例骨髓葡萄球菌培养阳性。其中山羊葡萄球菌检出率为12.50%(1/8),沃氏葡萄球菌检出率为12.50%(1/8),耐甲氧西林金黄色葡萄球菌检出率为3.23%(1/31),人葡萄球菌检出率为1.40%(2/143),溶血性葡萄球菌检出率为1.25%(1/80),表皮葡萄球菌检出率为0.59%(1/173)。

临床表现:7例患者均因发热收住入院,发热持续时间均大于1周;脾脏肿大者6例,脑出血及消化道出血、休克、颈部淋巴结肿大者各1例。

表1 633例葡萄球菌败血症患者葡萄球菌亚型分布

病原菌	例数(%)
表皮葡萄球菌	173(27.33)
人葡萄球菌	143(22.59)
金黄色葡萄球菌	118(18.64)
溶血性葡萄球菌	80(12.64)
头状葡萄球菌	43(6.79)
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	31(4.90)
科氏葡萄球菌	15(2.37)
松鼠葡萄球菌	12(1.90)
路邓葡萄球菌	11(1.74)
沃氏葡萄球菌	8(1.26)
山羊葡萄球菌	8(1.26)
缓慢葡萄球菌	6(0.95)
腐生葡萄球菌	5(0.79)
克氏葡萄球菌	3(0.47)
木糖葡萄球菌	3(0.47)
耳葡萄球菌	2(0.32)
凝固酶阴性葡萄球菌	2(0.32)
小牛葡萄球菌	1(0.16)
中间型葡萄球菌	1(0.16)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.05.016

基金项目:国家自然科学基金(81270652、81570175)

作者单位:210029 南京医科大学第一附属医院血液科(宋梦、高欣、王菊娟),检验科(倪芳、潘世扬),老年血液科(田甜、段丽敏、仇红霞)

通信作者:仇红霞,Email:qhx9805@126.com

表2 7例葡萄球菌败血症相关的噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(HLH)患者的临床特征

例号	性别	年龄(岁)	病原菌	基础疾病		临床表现			实验室检查						治疗			转归			
				乙型肝炎	吸毒史	发热	淋巴结肿大	出血	血细胞减少	脾脏肿大	肝功能异常	噬血现象	铁蛋白增高	sCD25增高	TG增高	FIB降低	抗生素		激素	丙种球蛋白	
1	男	45	山羊葡萄球菌	+	-	+	-	-	+	-	+	+	+	未检测	-	+	+	+	-	-	死亡
2	男	69	人葡萄球菌	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	死亡
3	女	55	人葡萄球菌	-	-	+	+	-	+	+	+	+	未检测	-	-	+	+	+	-	-	康复
4	男	44	沃氏葡萄球菌	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	未检测	+	+	+	+	-	-	死亡
5	女	51	MRSA	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+	未检测	-	-	+	+	+	-	康复
6	男	54	表皮葡萄球菌	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+	未检测	-	-	+	+	-	-	康复
7	女	63	溶血葡萄球菌	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	康复

注:铁蛋白增高:血清铁蛋白≥500 μg/L;sCD25增高:≥2 400 U/ml;TG增高:三酰甘油≥3 mmol/L;FIB降低:纤维蛋白原≤1.5 g/L;MRSA:耐甲氧西林金黄色葡萄球菌;^a颈部淋巴结肿大;^b脑出血及消化道出血;^cHLH-2004方案:环孢素A、地塞米松、依托泊苷;^dCOP方案:环磷酰胺、长春新碱、地塞米松

实验室检查:7例患者均出现二系以上血细胞减少(累及两系者2例,累及三系者5例)、不同程度的肝功能异常(表现为转氨酶升高超过正常值上限2倍以上,白蛋白均低于正常值下限)、血清铁蛋白升高(其中6例>1 000 μg/L)。7例患者中仅有2例检测了sCD25且均大于2 400 U/ml(其余5例未检测);凝血功能异常者4例,均表现为APTT超过正常值上限(≥10 s),其中有2例FIB低于正常值下限。高TG血症者2例。

骨髓象:7例患者中有6例行骨髓细胞形态学检查,均可见噬血现象(图1)。其中5例患者骨髓增生活跃,1例患者骨髓增生减低。

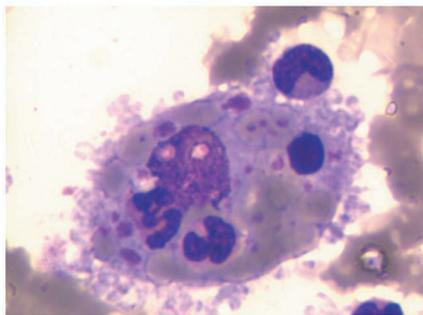


图1 例1骨髓涂片中的噬血现象(HE染色,高倍)

治疗与转归:7例患者中有4例康复,其中例3、例5采用抗生素联合糖皮质激素、静脉输注丙种球蛋白方案治疗;例6采用抗生素联合糖皮质激素治疗;例7采用抗生素联合糖皮质激素及简单化疗方案治疗,该患者予COP(环磷酰胺、长春新碱、地塞米松)方案化疗2个疗程,后地塞米松在1个月内逐渐减量到停用。死亡的3例患者中,例1、例4采用抗生素联合糖皮质激素治疗,均死亡;例2采用抗生素联合糖皮质激素、丙种球蛋白及HLH-2004(环孢素A、地塞米松、依托泊苷)方案治疗,但此方案仅治疗5 d,患者因无法耐受化疗在病危状态下自动出院(随访结果为该患者死亡)。

讨论

血培养或骨髓培养阳性是诊断败血症最可靠的标准。本研究中633例葡萄球菌败血症患者均以外周血或骨髓培养葡萄球菌阳性作为确诊的依据。但葡萄球菌败血症的诊断仍面临困难^[4],目前在临床实践中,细菌培养的阳性率并不高,特别是恶性疾病如血液肿瘤患者,这些患者多在感染早期即予以广谱抗生素方案治疗。有研究者证实细胞因子检测可用于细菌感染的诊断,对于包括葡萄球菌在内的革兰阳性菌,IL-6或IL-10升高大于正常值的2~10倍可作为其较敏感的指标。利用细胞因子检测后,革兰阳性菌培养的特异性及敏感性可分别为66.8%和70.1%^[5]。因此,寻求更为有效的检测方法以提高细菌培养的阳性率仍尚待解决。

本研究7例感染相关性HLH患者中,4例康复患者自身免疫性疾病及恶性肿瘤相关的实验室检查结果均为阴性,在抗生素治疗的基础上积极抑制炎症反应(糖皮质激素、丙种球蛋白或低强度化疗)后病情得到明显缓解,由此证明该4例患者的原发疾病是葡萄球菌败血症。3例死亡患者中,1例进行风湿免疫指标、病毒学指标、PET-CT等相关检查后排除其他原发病;另2例死亡患者仍存在风湿免疫指标、影像学检查等相关资料缺失,我们同样不能排除葡萄球菌败血症是其继发性HLH的致病原因。Wang等^[6]报道,在我国成人HLH患者中原发性HLH的检出率仅为5.1%。而原发性HLH合并葡萄球菌败血症病例未见报道。因此本研究中所报道的7例成人HLH患者虽均未行相关的基因检测,但诊断为原发性HLH的可能性极低。我们建议,一旦患者出现HLH相关表现,应尽快完善各项检查(如基因、风湿免疫指标、PET-CT等)以确定是否为原发性HLH或寻找原发病。

本研究中葡萄球菌败血症相关的HLH检出率仅为1.11%。国内的一项多中心研究报道,感染相关性HLH中细菌感染继发HLH的检出率为3.3%,其中以布氏杆菌最常见(1.7%),其次为大肠埃希菌(0.7%),其他细菌感染继发HLH的检出率为1.0%^[7]。

7例HLH患者中,4例康复患者无特殊基础疾病,而3例死亡患者中2例有乙型肝炎病史(其中1例长期吸食海洛因),提示患者的基础健康状况对该病预后有一定的影响。山羊葡萄球菌、沃氏葡萄球菌败血症相关的HLH的检出率似乎高一点,但因例数较少,未能进行统计学分析。

本研究中7例感染相关性HLH患者均以持续发热为首表现,脾脏肿大也较常见(6/7)。实验室检查均提示血细胞减少,累及两系或三系。患者肝功能异常,以转氨酶升高及白蛋白降低为主要表现。而血清铁蛋白升高也较常见,但其影响因素较多,如肿瘤、反复输血等情况也可导致铁蛋白增高。甚至有文献报道,对于成人HLH患者,目前并没有敏感性较高的血清铁蛋白升高标准用于诊断HLH^[8]。

骨髓检查见噬血现象并不是HLH特有的现象,如自身免疫性疾病、溶血等疾病均可在骨髓检查中发现噬血现象。因此,骨髓涂片出现噬血现象并不作为诊断HLH的可靠标准。有研究者报道,噬血现象对诊断HLH的敏感性为83%,特异性为60%^[9]。

目前普遍采用的HLH-2004或ASH-2009诊断标准的制订都是基于儿童HLH研究的基础上,而对成人HLH的诊断目前尚无公认的统一标准。根据HLH-2004指南,HLH-2004方案适用于原发性HLH及年龄小于18周岁的病情严重的HLH的患者^[10]。有文献报道HLH-2004方案在EB病毒相关性HLH患者中的应用较其他治疗方案更有优势^[11-12]。但值得注意的是该指南中并未提及葡萄球菌败血症相关的HLH是该方案的适应证,同时我们也并未在其他文献中见到使用HLH-2004方案治疗该病的相关报道。

本研究中例2并无其他恶性肿瘤及EB病毒的证据,也采用了标准的HLH-2004方案化疗5d,病情未缓解,该患者因无法耐受化疗,终止治疗后死亡。而例7使用COP方案治疗,康复出院。我们认为在治疗葡萄球菌败血症相关的HLH时不推荐HLH-2004方案。2012年我们还在国内首次报道了2例新型布尼亚病毒相关的HLH,入院后主要给予了对症支持治疗,2例患者病程自限^[13]。因此,HLH的治疗要点是原发病的治疗及细胞因子风暴的抑制,临床工作中对HLH-2004方案的应用要特别注意适应证及应用对象。我们推荐抗生素联合糖皮质激素方案为本病的基础治疗方案,静脉输注丙种球蛋白对提高本病患者的生存率可能有帮助。

成人HLH患者中约有14%的患者存在PRF1、MUNC13-4及STXBP2基因的亚效等位基因突变,这种突变会使基因表达或基因产物的活性部分缺失而非完全缺失,一旦受到感染等刺激时则可能会诱发HLH的发生^[14]。另一方面,相关识别受体的检测可提示感染等诱发因素的存在。细胞通过模式识别受体激活固有免疫应答,而在这些受体中Toll样受体(TLR)可识别细菌等病原体的成分^[15]。因此,在未来我们是否能够通过基因及相关受体的检测手段以早期诊断感染相关性HLH值得考虑。

参考文献

[1] Larroche C, Mouthon L. Pathogenesis of hemophagocytic

syndrome (HPS) [J]. *Autoimmun Rev*, 2004, 3 (2): 69-75. DOI: 10.1016/S1568-9972(03)00091-0.

- [2] 李兰娟,任红. 传染病学[M]. 8版,北京:人民卫生出版社,2013:225-232.
- [3] Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2009: 127-131. DOI: 10.1182/asheducation-2009.1.127.
- [4] Peters RP, van Agtmael MA, Danner SA, et al. New developments in the diagnosis of bloodstream infections [J]. *Lancet Infect Dis*, 2004, 4 (12): 751-760. DOI: 10.1016/S1473-3099(04)01205-8.
- [5] Tang Y, Liao C, Xu X, et al. Th1/Th2 cytokine profiles in G+/G-bacteremia in pediatric hematology/oncology patients [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 58 (1): 50-54. DOI: 10.1002/pbc.22692.
- [6] Wang Y, Wang Z, Zhang J, et al. Genetic features of late onset primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in adolescence or adulthood [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (9): e107386. DOI: 10.1371/journal.pone.0107386.
- [7] 裴瑞君,王昭,王旖旎,等. 全国多中心噬血细胞性淋巴组织细胞增多症601例病因分析[J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(12): 1018-1022. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.12.006.
- [8] 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.
- [9] Goel S, Polski JM, Imran H. Sensitivity and specificity of bone marrow hemophagocytosis in hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2012, 42(1): 21-25.
- [10] 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.
- [11] Kleynberg RL, Schiller GJ. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: an update on diagnosis and therapy [J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2012, 10(11): 726-732.
- [12] Horne A, Janka G, Maarten Egeler R, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Br J Haematol*, 2005, 129(5): 622-630.
- [13] 王菱菱,胡映歆,陈纬凤,等. 新型布尼亚病毒相关噬血细胞性淋巴组织细胞增多症二例[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(3): 250. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.03.028.
- [14] Zhang K, Jordan MB, Marsh RA, et al. Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial HLH [J]. *Blood*, 2011, 118 (22): 5794-5798. DOI: 10.1182/blood-2011-07-370148.
- [15] Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation [J]. *Cell*, 2010, 140 (6): 805-820. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.022.

(收稿日期:2016-10-10)

(本文编辑:刘志红)