

## 以大量心包积液为首发表现的噬血细胞综合征 治疗有效一例报告附文献复习

崔晓光 古流芳 姚欢 曹星梅 张王刚

**Hemophagocytic syndrome with massive pericardial effusion as initial symptom and its successful treatment: one case report and literatures review**

Cui Xiaoguang, Gu Liufang, Yao Huan, Cao Xingmei, Zhang Wanggang  
Corresponding author: Cao Xingmei, Department of Hematology, 2nd Affiliated Hospital, School of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China. Email: 13892862529@163.com

患者,男,17岁。因“发现腹水伴气短2周”于2015年12月15日入院。既往体健,否认家族遗传病史。查体:体温37.5℃,全身皮肤黏膜无黄染及出血,双下肢有大片状干燥皮疹,有鳞屑,背部散在红色皮疹,瘙痒感;肝肋缘下4cm,剑突下2cm,质中,表面光滑,无触痛,脾肋缘下5cm,质中,表面光滑,无触痛,胆囊未触及,Murphy's征阴性。实验室检查:入院血常规:WBC  $6.1 \times 10^9/L$ ,HGB 106 g/L,PLT  $120 \times 10^9/L$ 。随着病情进展患者出现血红蛋白及血小板进行性降低。凝血检查:纤维蛋白原1.15 g/L(正常参考值1.85~3.85 g/L),逐渐下降,最低至0.88 g/L;生化全套:ALT 70 U/L,AST 183 U/L,白蛋白35.5 g/L,球蛋白40.4 g/L,LDH 1168 U/L,三酰甘油及其余指标均正常;甲状腺功能:总T<sub>4</sub> 181.4 nmol/L;铁蛋白(FERR)818.5 μg/L(正常参考值30~400 μg/L);外周血EBV定量 $5.7 \times 10^4$ 拷贝/ml(正常参考值 $<1 \times 10^3$ 拷贝/ml);可溶性CD25 2 000 U/ml(正常参考值223~710 U/ml),最高达7 500 U/ml;心电图提示:四肢周围神经轻度损害;骨髓穿刺提示:可见大量异常吞噬细胞;后行PET-CT:肝脾及骨髓葡萄糖代谢异常,考虑血液系统疾病;TCR重排阳性,细胞免疫:CD3<sup>+</sup>细胞93.0%(正常参考值60%~80%),CD4<sup>+</sup>细胞20.1%(正常参考值35%~55%),CD8<sup>+</sup>细胞33.4%(正常参考值35%~55%),CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>细胞比值0.6;NK细胞分析:NK细胞活性0.8%(正常参考值9.37%~39.50%);β<sub>2</sub>微球蛋白8.34 g/L;体液免疫:IgG及IgA多克隆增高,无单克隆免疫球蛋白增高。第一次心脏彩超:心包积液(中量)。1个月后随着疾病进展心包积液增加,气短等症状加重,心脏彩超示:心包腔可见液性暗区,左室侧壁之外3.4 cm,右肺底2.5 cm,提示心包积液(大量),左心功能检测值在正常范围。心包积液常规:黏蛋白定性弱阳性;心包积液生化:LDH 468 U/L,总蛋白52.8

g/L,葡萄糖6.45 mmol/L,腺苷脱氨酶59 U/L,肌钙蛋白及心肌酶系列基本正常。外周血EBV-DNA  $1.7 \times 10^4$ 拷贝/ml,心包积液EBV定量检查 $5.7 \times 10^4$ 拷贝/ml,心包积液涂片:淋巴细胞增多,间皮细胞可见,未见肿瘤细胞。心包积液结核相关检查均正常,多次血培养、降钙素原均正常,自身免疫抗体阴性,肿瘤标志物正常,肝炎系列+TP+HIV正常,巨细胞病毒及病毒全套正常,结核感染T淋巴细胞阴性,真菌D及GM实验阴性。腹部CT:少量积液及肝脾肿大,未见肿大淋巴结。

结合患者进行性红细胞及血小板下降、发热、肝脾肿大、伴低纤维蛋白原血症、血清铁蛋白升高、NK细胞明显缺乏、可溶性CD25升高并EBV阳性,患者无其他恶性病及自身免疫病史,诊断为EBV相关噬血细胞综合征(EBV-HLH),予以亲淋淋巴细胞输注抗病毒治疗,后患者仍有间断发热,予以依托泊苷(Vp16)及丙种球蛋白等治疗后患者体温有所控制,但EBV定量 $6 \times 10^4$ 拷贝/ml,后患者间断高热,EBV定量 $6.5 \times 10^4$ 拷贝/ml,可溶性CD25 3 159 U/ml,FERR 602 μg/L。予以更昔洛韦、膦甲酸钠联合抗病毒,同时加用Vp16后患者EBV降至 $1.8 \times 10^4$ 拷贝/ml,中等量的心包积液未予以处理,后患者纤维蛋白原降至0.88 g/L,EBV定量 $<1.0 \times 10^4$ 拷贝/ml。细胞免疫提示:CD3<sup>+</sup>细胞89.6%;CD4<sup>+</sup>细胞16.36%,CD8<sup>+</sup>细胞19.5%,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>细胞比值0.84;NK细胞分析:NK细胞活性0.48%;FERR 404 μg/L,可溶性CD25 1 471 U/ml。后患者心包积液增加,外周血EBV-DNA  $1.7 \times 10^4$ 拷贝/ml,心包积液EBV定量检查 $5.7 \times 10^4$ 拷贝/ml。经过心包积液引流、Vp16、环孢素A及抗病毒治疗后患者体温正常,心包积液吸收。予以COPE(环磷酰胺、长春瑞滨、泼尼松、Vp16)方案联合化疗1个疗程后,期间出现可溶性CD25 7 500 U/ml,明显骨髓抑制,凝血异常加重等,化疗后患者EBV定量升至 $8.4 \times 10^4$ 拷贝/ml,考虑含激素方案再次激活EBV复制,遂予以Vp16(100 mg,2次/周),同时加强升白细胞等支持治疗,期间出现呼吸道感染,抗感染治疗后好转,现患者三系细胞逐渐上升,EBV定量明显下降,未再出现发热等不适,病情稳定。考虑患者年轻,无全相合供者,为进一步降低EBV拷贝行EBV特异性杀伤T细胞输注1次( $2.52 \times 10^8$ 细胞),随访至2016年5月,病情平稳,外周血EBV-DNA  $1.03 \times 10^3$ 拷贝/ml CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>细胞比值1.07,NK细胞活性3.68%,FERR 353.8 μg/L,血常规、肝功能及凝血六项基本正常。

讨论:HLH是以暴发性炎症反应并多器官受累进行性加重为特征的一种疾病<sup>[1]</sup>,分为原发性和继发性。原发性是

一种常染色体隐性遗传病,好发于婴幼儿,继发性指由感染、恶性肿瘤、自身免疫疾病等因素引起。EBV感染是HLH最常见的感染因素<sup>[2]</sup>,HLH表现多样,HLH并多浆膜腔积液并不少见,但合并大量心包积液的较少报道,即使报道也缺乏心包积液相关病毒检查。在Schmidt等<sup>[3]</sup>报道的9例儿童HLH患者中,超声检查显示6例伴腹水,2例伴胸水。在Cao等<sup>[4]</sup>报道的1例肾移植后EBV-HLH患者中,出现心包及胸腔积液,但无病毒定量等检查。虽然HLH相关免疫学指标与遗传学检测有较好一致性<sup>[5]</sup>,考虑患者无相关家族史,结合患者为青年男性,以多浆膜腔积液起病,伴肝脾肿大,血细胞减少,低纤维蛋白血症,骨髓明显噬血现象,NK细胞活性减低,血清铁蛋白及可溶性CD25升高,同时患者EBV病毒定量与病情变化相关,故该患者系EBV感染相关HLH,患者有类POEMS症状,容易误诊,仔细结合骨髓改变,寻找噬血证据,排除POEMS相关浆细胞增多骨髓象,多次心包积液细胞学未见肿瘤细胞,该外周血EBV-DNA  $1.7 \times 10^4$  拷贝/ml;心包积液EBV-DNA  $5.7 \times 10^4$  拷贝/ml,先后心包积液引流量约2 000 ml,心包积液EBV病毒定量高于血液,考虑EBV感染所致心包积液,结合患者既往感染EBV及TCR重排阳性,患者可能系儿童EBV阳性T细胞淋巴瘤组织增殖性疾病(EBV-positive T cell lymphoproliferative disease of childhood CEBV<sup>+</sup>T-LPD),该病主要见于儿童和年轻人,特征为EBV感染阳性T细胞克隆性增生,淋巴组织经过多克隆逐渐到寡克隆增殖,最后进入单克隆阶段,该患者实质是慢性活动性EBV感染基础上,活化细胞毒T细胞发生克隆性增殖所致<sup>[6]</sup>。

HLH治疗分为诱导治疗及纠正免疫缺陷,HLH-04方案是目前通用的诱导治疗方案,4周内接受含Vp16方案效果较好<sup>[2,7-8]</sup>。对HLH-04方案治疗反应差、未达部分缓解患者行挽救性治疗,目前无标准的二线方案。研究较多的为应用利妥昔单抗治疗,A1等<sup>[9]</sup>仅应用利妥昔单抗使1例EBV-HLH患者完全缓解。Chellapandian等<sup>[10]</sup>报道利妥昔单抗联合免疫抑制药物使43%的患者症状改善。亦有应用抗CD25单抗治疗HLH取得较好结果并成功撤掉了糖皮质激素<sup>[11]</sup>。对于年轻并有合适供者的患者,造血干细胞移植可以治愈本病,Fu等<sup>[12]</sup>对30例青少年及成人EBV-HLH患者应用异基因造血干细胞移植治疗,2年总生存率为(64.3±12.8)%。对于移植后复发EBV感染患者,EBV-CTL治疗有效,缪晓娟等<sup>[13]</sup>报道4例EBV-CTL治疗移植后复发EBV感染患者,3例EBV转阴,1例无效。目前联合化疗治疗HLH研究较少,一项报道显示17例继发HLH患者应用CHOP方案化疗,总反应率为58.8%,其中EBV-HLH 5例,3例达CR,2例至随访结束仍存活,显示较好的疗效<sup>[14]</sup>。

总之,HLH临床表现多样,容易误诊,确诊患者应尽早应用HLH-04方案,及时调整治疗或将使本病有效控制,限于实验室条件本例缺少HLH基因突变检查。

参考文献

[1] 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

[2] 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.

[3] Schmidt MH, Sung L, Shuckett BM. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: abdominal US findings within 1 week of presentation [J]. Radiology, 2004, 230 (3):685- 689. DOI: 10.1148/radiol.2303030223.

[4] Cao L, Wallace WD, Eshaghian S, et al. Glomerular hemophagocytic macrophages in a patient with proteinuria and clinical and laboratory features of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)[J]. Int J Hematol, 2011, 94(5):483-487. DOI: 10.1007/s12185-011-0936-2.

[5] 张嘉, 王旖旎, 王晶石, 等. 家系基因筛查及免疫学指标在原发性噬血细胞综合征诊断中的意义[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37 (7):565- 570. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253- 2727.2016.07.005.

[6] 冶秀鹏, 包慎, 魏玉萍, 等. 铁蛋白异常增高噬血细胞综合征抢救成功1例并文献复习[J]. 临床血液学杂志, 2015, 02:253-257. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2015.03.022

[7] 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.

[8] 曾祥宗, 魏娜, 王旖旎, 等. 61例EBV相关噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增多症患者的疗效及预后分析[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36 (6):507- 510. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253- 2727.2015.06.013.

[9] Al AO, Salam A, Mannem S, et al. Alternative therapy for epstein-barr virus related hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Case Rep Oncol Med, 2015, 2015:508387. DOI: 10.1155/2015/508387.

[10] Chellapandian D, Das R, Zellek K, et al. Treatment of Epstein Barr virus- induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab- containing chemo- immunotherapeutic regimens [J]. Br J Haematol, 2013, 162(3):376-382. DOI: 10.1111/bjh.12386.

[11] Olin RL, Nichols KE, Naghashpour M, et al. Successful use of the anti- CD25 antibody daclizumab in an adult patient with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Am J Hematol, 2008, 83(9):747-749. DOI: 10.1002/ajh.21236.

[12] Fu L, Wang J, Wei N, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for adult and adolescent hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single center analysis[J]. Int J Hematol, 2016, 104(5):628-635. DOI: 10.1007/s12185-016-2062-7.

[13] 缪晓娟, 杨慧, 孙浩平, 等. EBV-CTL治疗异基因造血干细胞移植后难治性EB病毒感染的分析[J]. 重庆医学, 2015, (29): 4051-4053. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.29.007.

[14] Shin HJ, Chung JS, Lee JJ, et al. Treatment outcomes with CHOP chemotherapy in adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. J Korean Med Sci, 2008, 23 (3):439-444. DOI: 10.3346/jkms.2008.23.3.439.

(收稿日期:2016-06-30)

(本文编辑:王叶青)