

继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症 伴发胸腔积液的临床意义

程婉莹¹ 许戟² 段丽敏² 田甜² 王菊娟² 高欣² 尹光丽¹ 黄佳瑜¹ 王梦梦¹
刘玲玲¹ 仇红霞²

¹南京医科大学第一附属医院、江苏省人民医院血液科 210029; ²南京医科大学第一附属医院、江苏省人民医院老年血液科 210029

通信作者:仇红霞, Email: qhx9805@126.com

基金项目:国家自然科学基金(81570175、81270652)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.12.014

Clinical significance of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis with pleural effusion

Cheng Wanying¹, Xu Ji², Duan Limin², Tian Tian², Wang Jujuan², Gao Xin², Yin Guangli¹, Huang Jiayu¹,
Wang Mengmeng¹, Liu Lingling¹, Qiu Hongxia²

¹Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China; ²Department of Geriatric Hematology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Qiu Hongxia, Email: qhx9805@126.com

噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)是一组以CD8⁺T淋巴细胞及单核-巨噬细胞系统过度增生并产生大量炎症因子,引起多器官系统暴发性炎症反应的临床综合征^[1]。按照病因可分为原发性HLH(pHLH)和继发性HLH(sHLH)^[2]。受累器官包括肝、脾、淋巴结、骨髓、脑以及肺等,其中,sHLH对肺部的影响很少受到重视^[3]。我们对130例sHLH患者临床资料进行回顾性分析,旨在探讨sHLH患者伴发胸腔积液的临床意义。

病例与方法

1. 病例:以2015年5月至2018年5月我院收治的诊断符合HLH-2004标准^[4]的130例sHLH患者为研究对象,男77例,女53例,中位年龄53.5(13~86)岁。按病程中是否合并胸腔积液分为胸腔积液组和无胸腔积液组,其中胸腔积液组88例(67.7%),无胸腔积液组42例(32.3%)。

2. 胸腔积液的诊断及定量方法:通过胸部X线检查、胸部CT、¹⁸F-FDG PET/CT及胸腔超声检查评价胸腔积液量及部位。胸上,少量者见液体在第4前肋水平以下;中量者在第4前肋至第2前肋水平;大量者在第2前肋水平以上,纵隔向健侧移位,横膈下移,肋间隙变宽。胸部CT上,少量者呈与胸膜平行的水样密度带状影;中量者呈新月形低密度区,局部肺组织轻度受压;大量者肺组织明显受压,体积缩小,贴近肺门,纵隔向对侧移位。

3. 随访:通过门诊、住院病历查阅及电话进行随访,随访截止时间为2019年1月17日。总生存(OS)时间定义为确诊

至随访截止日期或患者死亡时间。

4. 统计学处理:采用SPSS 22.0软件进行统计学分析,GraphPad绘图。定量资料数据用中位数(范围)表示,两组间比较用t检验或非参数检验(秩和检验);多因素分析使用多元Logistic回归分析。各变量之间的相关性分析采用Spearman相关分析。单因素生存分析用Kaplan-Meier法描述,用Log-rank检验,多因素生存分析采用Cox回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 初诊sHLH患者的基本资料:130例初诊sHLH患者中,病程中出现胸腔积液88例(67.7%),同时合并包裹性胸腔积液4例(3.1%),盆腔积液54例(41.5%),心包积液35例(26.9%),腹腔积液21例(16.2%),皮下组织水肿4例(3.1%),脾周积液3例(2.3%),肝周积液3例(2.3%),阴囊积液3例(2.3%)。对比胸腔积液组与无胸腔积液组各浆膜腔积液的发生情况,胸腔积液组盆腔积液、心包积液及腹腔积液发生率高于无胸腔积液组($P < 0.05$)(表1)。

对130例sHLH患者进行病因分析,感染相关HLH 47例(36.2%),恶性肿瘤相关HLH 69例(53.1%),自身免疫性疾病相关HLH 6例(4.6%),不明原因性HLH 8例(6.2%)。四组患者胸腔积液的发生率分别为66.0%、66.0%、50.0%、75.0%,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.043, P = 0.791$)。

2. 实验室检查结果分析:胸腔积液组初诊时血小板、总蛋白、白蛋白水平明显低于无胸腔积液组,sCD25水平明显

表 1 130 例初诊继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症患者合并浆膜腔积液情况[例(%)]

组别	例数	盆腔积液	心包积液	腹腔积液
胸腔积液组	88	42(47.7)	32(36.4)	19(21.6)
无胸腔积液组	42	12(28.6)	3(7.1)	2(4.8)
χ^2 值		4.292	12.993	5.945
<i>P</i> 值		0.038	<0.001	0.015

高于无胸腔积液组($P < 0.05$)(表 2)。对上述有统计学意义的相关检验指标进行多元回归分析,结果提示低血小板计数是 sHLH 合并胸腔积液的独立危险因素($P = 0.028$, $\beta = -0.013$, $OR = 0.987$, $95\% CI 0.976 \sim 0.999$)。

3. sHLH 患者初诊时合并胸腔积液的量与各项实验室指标的相关性分析:初诊时合并胸腔积液(PE-1)组有 70 例,其中双侧胸腔积液 54 例(77.1%),左侧胸腔积液 9 例(12.9%),右侧胸腔积液 7 例(10.0%),初诊时无胸腔积液、病情进展或复发时合并胸腔积液(PE-2)组有 18 例。在 PE-1 组中,胸腔积液少量者 43 例(61.4%),中量者 16 例(22.9%),大量者 6 例(8.6%),未定量 5 例(7.1%)。删除 5 例未定量患者,分析 125 例 sHLH 患者初诊时合并胸腔积液的量与各项实验室指标的相关性,胸腔积液的量与 HGB、PLT、血清总蛋白、血清白蛋白、血清钙离子浓度呈负相关($P < 0.05$),与 sCD25 呈正相关($P < 0.05$),与 ANC、纤维蛋白原、三酰甘油等其他实验室指标无明显相关性(表 3)。

4. 生存分析:对 130 例 sHLH 患者进行生存预后相关因素分析后发现性别、合并胸腔积液、PLT、血清白蛋白水平对预后有影响($P < 0.05$),年龄、ANC、HGB、三酰甘油、血清钙离子水平对预后无明显影响($P > 0.05$)。胸腔积液组(88 例)

患者的中位 OS 时间为 110 d,无胸腔积液组(42 例)患者的中位 OS 时间 454 d,差异有统计学意义($P = 0.012$)(图 1)。将单因素分析有意义的指标纳入 Cox 回归分析,结果显示胸腔积液、PLT 是影响患者生存的独立相关因素(表 4)。

表 3 125 例继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症患者初诊时合并胸腔积液的量与其他检查指标的相关性分析

实验室指标	数值[M(范围)]	与胸腔积液量的相关性	
		<i>r</i> s 值	<i>P</i> 值
HGB	82(41 ~ 134)g/L	-0.225	0.013
PLT	43(3 ~ 162) $\times 10^9$ /L	-0.312	0.000
总蛋白	50.6(25.6 ~ 76.4)g/L	-0.232	0.015
白蛋白	26.3(12.6 ~ 40.7)g/L	-0.293	0.001
钙离子	1.94(1.42 ~ 2.32)mmol/L	-0.277	0.002
sCD25	28 493(4 190 ~ 145 366)pg/ml	0.358	0.009

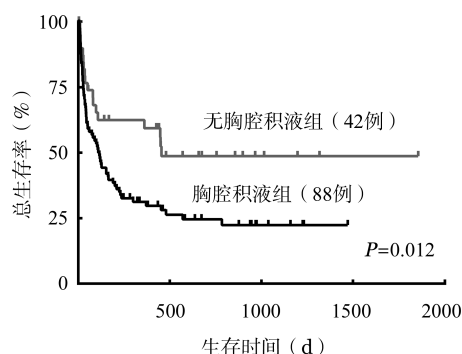


图 1 胸腔积液对初诊继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症患者总生存的影响

表 2 胸腔积液组和无胸腔积液组继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症患者的一般临床特征比较

临床特征	胸腔积液组(88 例)	无胸腔积液组(42 例)	统计量	<i>P</i> 值
年龄[岁, <i>M</i> (范围)]	57(13 ~ 86)	52(21 ~ 84)	0.028	0.979
性别[例(%)]				
男	54(61.4)	23(54.8)		
女	34(38.6)	19(45.2)		
发热 ^a [例(%)]	88(100)	42(100)		
脾肿大[例(%)]	71(80.7)	25(59.5)	7.573	0.006
HGB[g/L, <i>M</i> (范围)]	82(41 ~ 131)	82(52 ~ 134)	1.454	0.148
PLT[$\times 10^9$ /L, <i>M</i> (范围)]	37.5(3 ~ 162)	55(5 ~ 131)	2.157	0.033
ANC[$\times 10^9$ /L, <i>M</i> (范围)]	0.87(0.02 ~ 1.55)	0.915(0.01 ~ 1.78)	0.740	0.461
三酰甘油[mmol/L, <i>M</i> (范围)]	3.04(1.94 ~ 8.50)	2.95(2.19 ~ 7.62)	0.887	0.377
纤维蛋白原[g/L, <i>M</i> (范围)]	1.39(0.39 ~ 2.66)	1.54(0.58 ~ 2.86)	0.558	0.579
铁蛋白[μ g/L, <i>M</i> (范围)]	3 058(879 ~ 14 019)	5 543(1 503 ~ 13 347)	0.953	0.060
白蛋白[g/L, <i>M</i> (范围)]	25.7(12.6 ~ 38.0)	27.6(17.9 ~ 40.7)	2.049	0.043
总蛋白[g/L, <i>M</i> (范围)]	50.1(25.6 ~ 69.7)	52.8(29.9 ~ 76.4)	2.756	0.007
钠离子[mmol/L, <i>M</i> (范围)]	133.6(117.9 ~ 150.7)	132.1(121.1 ~ 146.5)	0.748	0.456
钙离子[mmol/L, <i>M</i> (范围)]	1.93(1.42 ~ 2.32)	1.95(1.61 ~ 2.16)	0.433	0.666
sCD25 ^b [pg/ml, <i>M</i> (范围)]	31 212(7 686 ~ 145 366)	15 434(4 109 ~ 64 080)	2.422	0.019

注:^a体温 > 38.5 °C,持续 > 7 d;^b采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测患者血清 sCD25 水平,正常值范围为 $\leq 6 400$ pg/ml

表4 130例初诊继发性噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增多症患者的总生存(OS)影响因素分析

因素	单因素分析		多因素分析		
	中位OS时间 (d)	P值	Exp(B)	95% CI	P值
性别		0.040			0.111
男	103				
女	371				
合并胸腔积液		0.012	0.549	0.315 ~ 0.956	0.034
是	110				
否	454				
PLT($\times 10^9/L$)		0.007	0.565	0.358 ~ 0.891	0.014
≤ 32	52				
> 33	210				
白蛋白(g/L)		0.029			0.099
≤ 25.5	81				
> 25.6	190				

讨 论

sHLH是一种免疫介导的病情进展迅速、病死率高的临床综合征,以T细胞和巨噬细胞过度激活,产生“炎症因子风暴”为特征,引起多器官的高炎症反应,细胞和组织的免疫损伤^[4-5]。临床上常见症状有持续发热、肝脾肿大、进行性血细胞减少、肝功能障碍、凝血功能障碍和多种神经症状^[6]。sHLH的呼吸系统受累可有急性呼吸窘迫综合征、肺出血、弥漫性肺泡损伤、肺水肿、胸腔积液等表现^[7-8]。

在一项儿童HLH研究中发现,双侧肺浸润和胸腔积液是最常见的胸部影像学表现,在疾病的急性期,52%患者有双侧肺水肿,60%患者有双侧胸腔积液^[8]。在Seguin等^[9]的回顾性研究中,219例成人HLH患者中118例(54%)患者肺部受累,大约一半的患者合并胸腔积液。本研究中,病程中合并胸腔积液者占初诊sHLH患者的67.7%,sHLH合并胸腔积液者同时合并盆腔积液、心包积液、腹腔积液发生率较无胸腔积液者高。

sHLH合并胸腔积液的机制尚不明确,可能原因有:
①sHLH患者的暴发性炎症反应累及呼吸系统,大量炎症因子释放导致胸膜毛细血管通透性增加,形成胸腔积液。
②肺部为T细胞主要浸润的器官之一,并伴有噬血细胞浸润。
③sHLH患者合并低蛋白血症,血浆胶体渗透压降低,引起胸腔积液^[10]。在Ryu等^[11]的回顾性研究中,88%的HLH合并急性肝功能衰竭患儿同时合并胸腔积液。Karapinar等^[12]在HLH危重患儿的肺活检中发现了吞噬细胞的存在,支持肺是HLH主要受累器官。Nahum等^[13]发现sHLH患者的肺部严重受累表现主要为需要机械支持的急性呼吸窘迫综合征,合并胸腔积液进一步证明肺部受累。sHLH与各种潜在疾病相关,是由感染、肿瘤、风湿性疾病等多种病因启动的免疫系统过度激活引起的一种反应性疾病。本研究中的130例sHLH患者不同病因组胸腔积液的发生率比较差异无统计学意义,提示胸腔积液的发生同患者的潜在疾病无关。

本研究发现,sHLH合并胸腔积液患者sCD25水平显著增高,血小板、血清白蛋白水平显著降低,低血小板计数是sHLH合并胸腔积液的独立危险因素。sCD25是公认的sHLH的诊断标准之一,是淋巴细胞活化的标志之一,sCD25可与活化的细胞表面IL-2R竞争性结合IL-2,降低IL-2的活性^[14]。sCD25水平的明显升高与患者体内炎症反应的程度呈正相关^[15]。Lin等^[16]认为,sCD25水平的升高与临床病程的恶化和死亡率的升高有关。考虑胸腔积液的发生机制可能同患者的炎症反应密切相关,合并胸腔积液患者机体内部炎症反应更强烈。外周血三系减少也是公认的sHLH的诊断标准之一,多认为是由于炎症因子TNF- α 和INF- γ 对骨髓负调控的结果^[17]。考虑血小板计数显著降低是炎症因子风暴的直接反应,因此当sHLH患者发生胸腔积液时,更易发生血小板计数降低。既往有研究表明,血小板显著减少提示不良预后^[18]。因此在sHLH患者疾病进程中监测胸腔积液发生和血小板计数十分重要。

本研究中我们发现sHLH患者初诊时发生胸腔积液的量与HGB、PLT、血清总蛋白、血清白蛋白、血清钙离子浓度呈负相关,与sCD25呈正相关。提示sHLH患者胸腔积液量可能同患者体内炎症反应程度呈正相关。同时本研究结果显示,sHLH合并胸腔积液大多数为双侧、少量胸腔积液。在临床工作中,由于sHLH患者大多伴有严重凝血功能障碍,合并胸腔积液时较少行胸腔穿刺术。我们观察到随着sHLH疾病的好转,胸腔积液会逐渐减少,在获完全缓解后胸腔积液会完全消失。我们建议对胸腔积液的治疗主要以改善全身状况为主,等待胸腔积液自行消失。但是,当sHLH合并大量胸腔积液患者的身体状况允许时,行胸腔穿刺引流也是必要的。

Seguin等^[9]在研究中发现,肺部受累在严重多器官受累需要进入ICU的HLH患者中更常见,肺部受累同HLH患者的不良预后相关。在一项包含47例sHLH患者的回顾性分析中发现,合并浆液性积液、肺部受累的患者死亡风险增加^[19]。本研究纳入的130例患者预后相关因素分析表明,男性、合并胸腔积液、血小板减少、血清白蛋白降低提示预后不良,胸腔积液、低血小板是影响患者预后的独立相关因素。提示合并胸腔积液可作为评估sHLH患者预后的重要因素。

综上,胸腔积液是sHLH的常见并发症之一,提示sHLH患者有肺部受累。胸腔积液在炎症反应更强烈的患者中常见,其发生机制可能与患者暴发性炎症反应密切相关。sHLH合并胸腔积液患者更易出现血小板计数降低,合并胸腔积液与预后不良相关。临床上关注胸腔积液有助于早期诊断、监测疾病活动状态,同时对评估患者预后有重要意义。

参 考 文 献

[1] Rood JE, Rao S, Paessler M, et al. ST2 contributes to T-cell hyperactivation and fatal hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice[J]. Blood, 2016, 127(4):426-435. DOI: 10.1182/blood-

- 2015-07-659813.
- [2] Oto M, Yoshitsugu K, Uneda S, et al. Prognostic Factors and Outcomes of Adult-Onset Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Retrospective Analysis of 34 Cases [J]. Hematol Rep, 2015, 7(2):5841. DOI: 10.4081/hr.2015.5841.
- [3] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome [J]. Lancet, 2014, 383(9927): 1503-1516. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X.
- [4] Schram AM, Berliner N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient [J]. Blood, 2015, 125(19):2908-2914. DOI: 10.1182/blood-2015-01-551622.
- [5] Daver N, McClain K, Allen CE, et al. A consensus review on malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults [J]. Cancer, 2017, 123 (17):3229- 3240. DOI: 10.1002/cncr.30826.
- [6] Janka GE, Lehmsberg K. Hemophagocytic syndromes--an update [J]. Blood Rev, 2014, 28 (4):135- 142. DOI: 10.1016/j.bl-re.2014.03.002.
- [7] Lin J, De A, Figueiredo L, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in association with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. J Pediatr, 2017, 183:191- 195. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.12.037.
- [8] Fitzgerald NE, MacClain KL. Imaging characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Pediatr Radiol, 2003, 33(6): 392-401. DOI: 10.1007/s00247-003-0894-9.
- [9] Seguin A, Galicier L, Boutboul D, et al. Pulmonary involvement in patients with haemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Chest, 2016, 149 (5):1294- 1301. DOI:10.1016/j.chest.2015.11.004.
- [10] Sahn SA. The pathophysiology of pleural effusions [J]. Annu Rev Med, 1990, 41: 7- 13. DOI: 10.1146/annurev.me.41.020190.000255.
- [11] Ryu JM, Kim KM, Oh SH, et al. Differential clinical characteristics of acute liver failure caused by hemophagocytic lymphohistiocytosis in children [J]. Pediatr Int, 2013, 55 (6):748- 752. DOI: 10.1111/ped.12181.
- [12] Karapinar B, Yilmaz D, Balkan C, et al. An unusual cause of multiple organ dysfunction syndrome in the pediatric intensive care unit: hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Pediatr Crit Care Med, 2009, 10 (3): 285- 290. DOI: 10.1097/PCC.0b013e318198868b.
- [13] Nahum E, Ben-Ari J, Stain J, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome: Unrecognized cause of multiple organ failure [J]. Pediatr Crit Care Med, 2000, 1(1):51-54.
- [14] Gao Z, Wang Y, Wang J, et al. Soluble ST2 and CD163 as Potential Biomarkers to Differentiate Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis from Macrophage Activation Syndrome [J]. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2019, 11 (1):e2019008. DOI: 10.4084/MJHID.2019.008.
- [15] Humblet-Baron S, Franckaert D, Dooley J, et al. IFN- γ and CD25 drive distinct pathologic features during hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. J Allergy Clin Immunol, 2019, 143 (6): 2215-2226.e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.10.068.
- [16] Lin M, Park S, Hayden A, et al. Clinical utility of soluble interleukin-2 receptor in hemophagocytic syndromes: a systematic scoping review [J]. Ann Hematol, 2017, 96 (8):1241- 1251. DOI: 10.1007/s00277-017-2993-y.
- [17] Wang Y, Wang Z, Wu L, et al. Recombinant human thrombopoietin is an effective treatment for thrombocytopenia in hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Ann Hematol, 2013, 92 (12):1695-1699. DOI: 10.1007/s00277-013-1819-9.
- [18] Arca M, Fardet L, Galicier L, et al. Prognostic factors of early death in a cohort of 162 adult haemophagocytic syndrome: impact of triggering disease and early treatment with etoposide [J]. Br J Haematol, 2015, 168 (1): 63- 68. DOI: 10.1111/bjh.13102.
- [19] Guo Y, Bai Y, Gu L. Clinical features and prognostic factors of adult secondary hemophagocytic syndrome: Analysis of 47 cases [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(22):e6935. DOI: 10.1097/MD.0000000000006935.

(收稿日期:2019-07-01)

(本文编辑:王叶青)

·读者·作者·编者·

关于重视引用国内文献的意见

部分作者在撰写论文时,只引用国外文献(或非中文语种的文献)。诚然,在医学的许多领域,国内的研究水平确实有待提高,有引用国外文献的必要。但是,不引用国内相关文献,将存在以下问题:①作者没有阅读国内文献,这样作者阅读的文献就不全面,作者所撰写的论文、综述等的科学性、先进性就值得商榷。②不引用国内文献,就不能准确、全面地反映国内的研究水平和进展,毕竟本刊发表的文章主要的阅读对象是中国医师。③有的作者虽然阅读了国内文献,但未引用。不引用国内文献的想法可能更为复杂,如轻视或忽略国内同行,或暗示首创权。除非是专门的国外医学文摘或国外文献综述,均应有国内文献的复习、引用和注解。本刊倡导在论文的撰写中应维护参考文献的科学性,鼓励作者在引用国外文献的同时检索并引用国内相关的文献。

本刊编辑部