

围产期噬血细胞综合征临床诊疗分析

张碧波¹ 宋悦² 王昭²

¹浙江省宁波市鄞州人民医院血液科 315100; ²北京友谊医院血液科 100050

通信作者:王昭, Email: wangzhao@ccmu.edu.cn

【摘要】 目的 分析围产期相关噬血细胞综合征(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)的临床特征。**方法** 对2011年1月至2016年10月诊治的11例围产期HLH患者基本信息、临床特点、相关疾病/因素和治疗效果进行观察。**结果** 11例HLH患者中,初产妇9例。妊娠期发病5例,产后发病6例。6例患者存在相关疾病/因素,感染最为常见(6例)。治疗方案包括糖皮质激素+氟达拉滨1例,HLH-94/04方案9例,单药激素1例。最终2例患者死亡。**结论** 围产期(妊娠28周至产后7 d)HLH在妊娠/产后相关HLH噬血中很常见。感染是最常见的相关因素。终止妊娠后进行治疗是有效的,而仅仅终止妊娠可能还不足以控制围产期相关HLH。围产期相关HLH的转归优于其他继发性HLH亚型。

【关键词】 噬血细胞综合征 围产期 妊娠

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.05.007

Clinical diagnosis and treatment of perinatal stage hemophagocytic lymphohistiocytosis

Zhang Bibo¹, Song Yue², Wang Zhao²

¹Department of Hematology, People's Hospital of Yinzhou, Ningbo 315100, China; ²Department of Hematology, Beijing Friendship Hospital, Beijing 100050, China

Corresponding author: Wang Zhao, Email: wangzhao@ccmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To analyze the clinical features of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) during perinatal stage. **Methods** From January 2011 to October 2016, the obstetric materials, clinical features, associated disease/factors and therapeutic outcomes were studied in 11 patients with HLH in perinatal period. **Results** In these 11 patients, 9 were primipara. As for the onset time of HLH, 5 were before delivery and 6 were after delivery. Six were complicated with other associated disease/factors, and infection was the commonest (5/6). Treatment included glucocorticoid + fludarabine in 1 case, HLH-94/04 protocols in 9 cases, and monotherapy corticosteroids in 1 case. Two patients died eventually. **Conclusions** Perinatal HLH is commonly observed in the pregnancy/postpartum related HLH (28th week of pregnancy to one week after delivery). Infection is still the commonest associated factors. HLH-94/04 protocols after the cessation of pregnancy may be effective, but the cessation of pregnancy itself may not be enough for the perinatal stage related-HLH. The perinatal stage related-HLH still has a better outcome than the other subtype of secondary-HLH.

【Key words】 Hemophagocytic lymphohistiocytosis; Perinatal stage; Pregnancy

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.05.007

噬血细胞综合征(HLH)是一种多器官、多系统受累,并呈进行性加重伴免疫功能紊乱,产生炎症因子风暴,从而出现一系列临床症状的巨噬细胞增生性疾病。疾病可分为由于基因突变导致细胞功能异常的原发性HLH和继发于感染、自身免疫性疾病、恶性肿瘤等的继发性HLH^[1]。妊娠/产后出现HLH十分罕见,多数相关文献均为个案报道,且尚存在其他协同诱发HLH的病因/相关因素。Tumian等^[2]总结既往报道过的共14例妊娠/产后HLH,及Samra等^[3]总结的11例HLH患者中,均发现妊娠/产

后HLH的最常见发病时间为妊娠中期。我们对本中心围产期(妊娠28周至产后7 d)发生HLH患者进行分析,来探究妊娠/产后HLH的发病高峰时间及可能的发病机制。另外,处于围产期的孕产妇,其各项检查指标本身即可能存在异常,这也给这一时期HLH的诊断带来了困难。此外,围产期作为孕产妇患病及死亡高危期,是否出现HLH这种严重的全身疾病时,预后会更差。为了探究以上问题,我们对围产期HLH患者进行临床观察,并对其临床资料进行分析。

对象与方法

1. 研究对象:收集2011年1月至2016年10月首都医科大学附属北京友谊医院诊治的围产期HLH患者11例作为研究对象。

2. 诊断标准:11例HLH患者发病时均处于围产期(妊娠28周至产后7 d),且符合HLH-2004诊断标准^[4]:符合以下两条中任意一条即可诊断:①经分子生物学检查明确存在家族性/已知HLH遗传缺陷;②以下8条指标中符合5条:Ⓐ发热:持续>7 d,体温 $\geq 38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$;Ⓑ脾大;Ⓒ血细胞减少(累及外周血两系或三系),HGB<90 g/L,PLT< $100\times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞 $<1.0\times 10^9/\text{L}$ 且非骨髓造血功能减低所致;Ⓓ高甘油三酯血症和(或)低纤维蛋白原血症:甘油三酯 $>3\text{ mmol/L}$,纤维蛋白原 $<1.5\text{ g/L}$;Ⓔ在骨髓、肝、脾或淋巴结中找到噬血细胞;ⒻNK(自然杀伤)细胞活性降低或缺如;Ⓖ铁蛋白 $\geq 500\text{ }\mu\text{g/L}$;ⒽsCD25(可溶性白细胞介素2受体)升高。

3. 临床观察指标:①患者一般情况:年龄、产次、发病时间、生产方式、病因/相关因素(即除妊娠外存在的可能引起HLH的因素,如感染、肿瘤、风湿免疫病等);②实验室指标:血常规、肝功能指标,血清铁蛋白水平、纤维蛋白原水平、甘油三酯水平、噬血现象、NK细胞活性、可溶性CD25(sCD25)水平。

4. 疗效评价标准:根据美国HLH协作组制定的疗效标准修订^[5-6],完全缓解(CR)定义为sCD25、铁蛋白、甘油三酯、血红蛋白、中性粒细胞计数、血小板以及ALT恢复正常范围。部分缓解(PR)定义为上述指标中至少2项及2项以上指标的改变符合下述要求:①治疗前中性粒细胞 $<0.5\times 10^9/\text{L}$ 者,治疗后提高100%以上并 $>0.5\times 10^9/\text{L}$;治疗前中性粒细胞 $(0.5\sim 2.0)\times 10^9/\text{L}$ 者,治疗后提高100%以上并 $>2.0\times 10^9/\text{L}$;②血清铁蛋白水平较治疗前下降超过25%;③sCD25水平较治疗前下降超过三分之一;④治疗前ALT $>400\text{ U/L}$ 者,治疗后水平较前下降超过50%;治疗前ALT $<400\text{ U/L}$ 者,治疗后水平较前下降超过25%;符合CR和PR标准的患者治疗后体温均需恢复正常范围。

结 果

1. 一般资料:共纳入11例围产期HLH患者,中位年龄27(24~31)岁。初产妇9例,经产妇2例。5例产前发病(孕28~36周),其中1例自然分娩,4例行剖宫产终止妊娠;6例产后发病(产后1~7 d),其中

自然分娩4例,剖宫产2例。6例患者存在其他病因/相关因素,其中感染(病毒感染2例,细菌、真菌、结核杆菌感染各1例)5例,1例患者诊断HLH后8个月,经颈部淋巴结病理活检确诊为血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤。

2. 临床症状和实验室检查特征:发热,噬血现象及铁蛋白升高最为常见(11/11),其次为sCD25升高(7/8),NK细胞活性降低(6/8),纤维蛋白原或甘油三酯升高(9/11),脾大(9/11),外周血两系或三系减少(6/11),另有2例患者出现CNS症状/体征。其他检测结果显示,肝功能异常发生率较高,包括肝酶升高(10/11)和胆红素升高(8/11)。11例患者中10例行外周血EBV-DNA检测,其中2例拷贝数高于正常值。详见表1。

3. 治疗及转归:初始治疗方面,5例产前发病患者,其中4例妊娠终止后开始初始治疗,治疗方案包括1例FD方案(糖皮质激素+氟达拉滨,因当时标准方案尚未普及),3例HLH-94/04方案,另1例因未终止妊娠,考虑到依托泊苷可能的致畸作用,故采用单药激素治疗;6例产后发病患者,初始治疗方案均为HL-94/04方案。11例接受初始治疗患者,7例达到CR/PR,4例未缓解(NR),总缓解(OR)率为63.6%。4例NR的患者中1例接受DEP方案挽救治疗,治疗后达PR;1例发现结核后经抗结核治疗达PR。剩余2例患者均在初治NR后病情进行性恶化,出现多脏器功能衰竭,无法进行进一步化疗。随访截至2017年2月28日,11例患者中2例死亡,该2例均为产后发病,均死于HLH进展及并发症,且均为初始诱导治疗NR且未行挽救治疗。

讨 论

HLH是一种多器官、多系统受累,并呈进行性加重伴免疫功能紊乱的巨噬细胞增生性疾病。其内在病因是在一种或多种因素作用下,引起患者免疫功能紊乱,产生炎性因子风暴,导致一系列临床表现^[4]。妊娠但作为一个正常生理过程,该时期人体免疫功能出现一些变化,尤其当合并一些易感因素时,可以导致HLH的发生。既往报道中,普遍认为妊娠HLH多发生于妊娠早中期^[2-3],但我中心数据显示,围产期(妊娠28周至产后7 d)亦为HLH的高发期。既往报道的妊娠HLH多存在其他病因/相关因素,考虑可能的发病机制为:妊娠期患者存在免疫紊乱倾向,而其他病因/相关因素的合并打击导

表1 11例围产期噬血细胞综合征患者临床特点及实验室指标

指标	例1	例2	例3	例4	例5	例6	例7	例8	例9	例10	例11
发热(体温 > 38.5 ℃)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
中枢神经系统症状	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
脾大	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1
WBC($\times 10^9/L$)	2.0	5.9	2.7	4.0	4.6	3.4	2.5	3.1	1.9	3.8	2.8
HGB(g/L)	91	34	75	73	96	81	80	104	95	58	78
PLT($\times 10^9/L$)	210	56	47	117	71	179	66	128	123	113	38
纤维蛋白原(g/L)	0.85	2.09	1.38	1.41	0.69	0.26	0.60	0.50	1.66	1.85	6.80
甘油三酯(mmol/L)	3.54	3.04	4.25	3.98	6.34	4.55	11.68	10.14	1.73	4.53	2.37
LDH(U/L)	1 261	5 293	427	830.4	685	782	4 605	1 272	920	927	423
ALT(U/L)	166	62	321	13	280	299	510	449	100	133	52
AST(U/L)	330	355	140	17	169	427	686	556	183	102	87
TBIL($\mu\text{mol/L}$)	106.74	69.41	8.65	17.72	11.05	126.01	33.73	123.6	33.59	30.3	8.24
sCD25(ng/L)	-	32 220.8	6 457.8	38 908.4	-	22 000	-	44 000	44 000	5 486	6 868.8
噬血现象	有	有	有	有	有	有	有	有	有	有	有
血清铁蛋白($\mu\text{g/L}$)	10 030	69 590	15 856	22 914	15 000	15 000	增高(具体不详)	22 805	> 500	16 645	2 404.1
EBV 检测结果	0	0	0	0	-	0	10^6 拷贝/ml	0	0	0	10^2 拷贝/ml
NK 细胞活性	-	13.96	17.46	15.08	-	20.3	-	10.68	14.78	11.04	13.75

注:-:未检测

致了免疫反应高混乱,从而出现HLH,在我们总结的围产期HLH中,这亦是一种重要的发病形式。但同时,近一半的患者并没有相关因素,可能处于围产期的孕产妇更易出现免疫紊乱,从而不需要其他病因/相关因素刺激即可出现不可控的炎性因子风暴^[7-8]。

此外,在既往报道中,妊娠早期发病的患者,其病因/相关因素中风湿免疫疾病很常见^[9],但本文的11例患者中,无合并风湿免疫疾病的患者。分析不存在相关因素的5例患者的可能发病机制:在妊娠中,Th1细胞分泌促炎性细胞因子,对母体本身的免疫防御反应至关重要;Th2细胞则分泌细胞因子协助母体对胎儿的免疫耐受^[8]。子痫前期是母体T淋巴细胞对胎儿抗原识别失败,导致滋养层碎片等大量释放入血,引起Th1和Th2细胞所分泌的细胞因子失衡而产生相应症状^[10]。妊娠期HLH的发生机制可能类似于子痫前期。与子痫前期发病有关的细胞因子包括Th1分泌的TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10、IFN- γ 等,产程末期进入羊水中促进分娩的细胞因子包括IL-1 β 、IL-6、IL-8和TNF- α ,而这些细胞因子中很多均被发现与HLH发病密切相关^[11],但遗憾的是在本研究中未完善羊水细胞因子等检查,待续进一步研究。

另外,在本研究中,感染仍为最常见的妊娠外病因/相关因素,由此可推测:围产期孕产妇因其免

疫功能尚未恢复正常,更易出现感染,因此发生HLH的风险就大大增加。可能的内在机制:在正常妊娠中,因机体需接受外来物(婴儿),所以T细胞辅助细胞从Th1占优势转变为Th2细胞占优,因此更易出现感染^[9],而当出现感染时,Th1细胞不能有效行使细胞免疫功能,则会导致巨噬细胞因替代Th1行使免疫功能而大量激活,引起细胞因子风暴,从而出现HLH的表现。此外,值得注意的是,在本研究中9例患者为初产妇。初产妇相较于经产妇可能对胎儿的免疫耐受更差,从而更易出现免疫失调。

实验室检查结果显示,噬血现象及铁蛋白升高最常见,其次为NK细胞活性降低、sCD25升高。外周血常规变化的阳性率较低,原因可能为:①2例细菌/真菌感染病例的白细胞均不低于正常值,而在围产期HLH中此类非病毒感染占有相当的地位,因此,病因谱的不同可能是导致血常规变化差异的原因。②围产期孕妇存在白细胞应激性升高,全血高凝状态等,因此可能有较高的血常规基数。NK细胞活性降低虽然作为HLH-04诊断标准中的一项,实际临床观察中阳性率却不高,主要原因为:①目前对NK细胞活性的检测方法复杂,难以推广,部分医疗机构无法进行该项检测,导致实际检测率以及检出率不高;②NK细胞活动检测方法多样,不同的检测方法、不同的标准值^[12]、不同的精准度等问题,导致NK细胞活性降低阳性率不足够稳定。围产期

HLH出现NK细胞活性降低相对常见,可能与围产期孕产妇本身免疫功能异常相关。

目前尚无妊娠/产后HLH的标准治疗方案。本研究中,多数为妊娠结束后开始治疗。对于孕期发病的HLH患者,终止妊娠后使用HLH94/04方案治疗看似最为安全有效。但实际上,许多文献报道孕期发病的HLH在终止妊娠后即获得缓解^[9,13-14],并长期存活无复发。但在本研究中的孕期发病的病例,终止妊娠均无效。除就诊于我中心患者本身疾病程度较重外,围产期患者的炎性因子风暴较孕期其他时间更重,通过终止妊娠难以缓解,似乎是一种可能的解释。这可能提示着孕期不同发病时期的不同治疗策略问题。随着现代医疗水平的提高,以及患者本身对于保胎的期望值的增高,将终止妊娠作为一种治疗手段可能存在一定弊端。既往报道中,有的病例并未终止妊娠,单用大剂量激素即获得缓解并成功产下足月儿^[15]。在本研究中,有1例患者于未终止妊娠情况下试用单药激素治疗,虽然并未获得缓解,但该种在对孕妇及胎儿无显著不良影响的前提下尝试治疗,尽量延长孕周,已成为未来妊娠HLH的治疗方向^[3]。在转归方面,死亡的2例患者均有中枢神经系统受累表现。神经系统受累是HLH的预后不良因素^[16],这提示该2例患者发病时HLH即已进展至晚期,最终该2例患者死于HLH进展。总体上,围产期HLH使用国际标准方案化疗后缓解率高,与既往报道中的妊娠/产后HLH预后基本相符^[15]。

综上,围产期作为妊娠及产后的特殊时期,在该时期发生HLH多见,且常常无其他合并症。围产期HLH仍依照目前HLH-2004国际标准诊断,但存在许多疑点。治疗上,目前没有统一的国际标准,但在终止妊娠后使用HLH的国际标准治疗方案可取得较好的疗效。总体上,围产期HLH的预后较好。临床上仍需对更多围产期HLH病例进行观察与总结,从而对该疾病有更全面的认知。

参考文献

- [1] Henter JI, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society[J]. *Semin Oncol*, 1991, 18(1): 29-33.
- [2] Tumian NR, Wong CL. Pregnancy-related hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with cytomegalovirus infection: A diagnostic and therapeutic challenge [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2015, 54(4):432-437. DOI: 10.1016/j.tjog.2014.11.023.
- [3] Samra B, Yasmin M, Arnaout S, et al. Idiopathic Hemophagocytic Lymphohistiocytosis During Pregnancy Treated with Steroids [J]. *Hematol Rep*, 2015, 7(3):6100. DOI: 10.4081/hr.2015.6100.
- [4] 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.
- [5] Marsh RA, Allen CE, McClain KL, et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(1):101-109. DOI: 10.1002/pbc.24188.
- [6] Wang Y, Huang W, Hu L, et al. Multicenter study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 2015, 126(19):2186-2192. DOI: 10.1182/blood-2015-05-644914.
- [7] Thornton CA. Immunology of pregnancy [J]. *Proc Nutr Soc*, 2010, 69(3):357-365. DOI: 10.1017/S0029665110001886.
- [8] Weetman AP. The immunology of pregnancy [J]. *Thyroid*, 1999, 9(7): 643-646.
- [9] Teng CL, Hwang GY, Lee BJ, et al. Pregnancy-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis combined with autoimmune hemolytic anemia [J]. *J Chin Med Assoc*, 2009, 72(3):156-159. DOI: 10.1016/S1726-4901(09)70043-7.
- [10] Kwak-Kim JY, Chung-Bang HS, Ng SC, et al. Increased T helper 1 cytokine responses by circulating T cells are present in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple implantation failures after IVF [J]. *Hum Reprod*, 2003, 18(4):767-773.
- [11] Kumar A, Begum N, Prasad S, et al. Role of cytokines in development of pre-eclampsia associated with periodontal disease - Cohort Study [J]. *J Clin Periodontol*, 2014, 41(4):357-365. DOI: 10.1111/jcpe.12226.
- [12] Zhang J, Wang Y, Wu L, et al. Application of an improved flow cytometry-based NK cell activity assay in adult hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Int J Hematol*, 2017, 105(6):828-834. DOI: 10.1007/s12185-017-2195-3.
- [13] Chien CT, Lee FJ, Luk HN, et al. Anesthetic management for cesarean delivery in a parturient with exacerbated hemophagocytic syndrome [J]. *Int J Obstet Anesth*, 2009, 18(4): 413-416. DOI: 10.1016/j.ijoa.2009.02.016.
- [14] Shukla A, Kaur A, Hira HS. Pregnancy induced haemophagocytic syndrome [J]. *J Obstet Gynaecol India*, 2013, 63(3):203-205. DOI: 10.1007/s13224-011-0073-0.
- [15] Dunn T, Cho M, Medeiros B, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in pregnancy: a case report and review of treatment options [J]. *Hematology*, 2012, 17(6):325-328. DOI: 10.1179/1607845412Y.0000000007.
- [16] Horne A, Wickström R, Jordan MB, et al. How to Treat Involvement of the Central Nervous System in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis? [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2017, 19(1): 3. DOI: 10.1007/s11940-017-0439-4.

(收稿日期:2018-10-29)

(本文编辑:董文革)