

HLH-2004 方案诊治 儿童噬血细胞综合征临床分析

张景荣 梁筱灵 靳蓉 卢根

(贵阳市儿童医院, 贵州 贵阳 550003)

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)又称噬血细胞淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH),是以发热、肝脾淋巴结肿大、全血细胞减少、肝功能受损、凝血功能障碍、骨髓噬血现象等为特征的一组临床综合征。临床经过凶险,病情发展迅速,如不及时诊断并进行治疗,大多数患儿病情进行性恶化,病死率高。目前国际上主张对病情重的HPS早期应用HLH-2004方案治疗。HLH-2004方案对HLH-94方案进行了调整,将环孢素A提前至第一天与地塞米松同时应用,以抑制高细胞因子血症,清除克隆性增殖的T/NK细胞和活化的巨噬细胞,采用二联鞘内注射,其他治疗基本相同^[1]。国内外的临床研究证明其疗效尤其是早期疗效得到了改善。我科于2006年7月至2011年12月采用HLH-2004方案诊治HPS患儿34例,现分析报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为我院2006年7月至2011年12月收治的34例HPS患儿,其中男18例,女16例。发病年龄最小7个月,最大11岁,中位年龄4.1岁,其中<2岁13例,2岁~16例,6~11岁5例。所有病例均无近亲婚配史及HPS家族史。

1.2 诊断标准

按照国际组织细胞协会HLH-2004年修订标准^[1],符合下列8条标准中的5条即可诊断:

(1)发热时间超过1周,热峰 $>38.5^{\circ}\text{C}$; (2)脾大; (3)全血细胞减少,累及 ≥ 2 个细胞系,血红蛋白 $<90\text{ g/L}$,血小板 $<100\times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞

$<10.0\times 10^9/\text{L}$; (4)纤维蛋白原 $\leq 1.5\text{ g/L}$ 或血三酰甘油 $\geq 3.0\text{ mmol/L}$; (5)血清铁蛋白 $\geq 500\text{ }\mu\text{g/L}$; (6)血浆可溶性CD25(或者可溶性IL-2受体)升高($\geq 2400\text{ kU/L}$); (7)NK细胞活性下降或缺乏; (8)骨髓、脾脏、脑脊液或淋巴结发现噬血细胞现象,未见恶性肿瘤细胞。

1.3 病原学检测

病原学检测包括:EB病毒抗体CA-IgM、IgG, EA-IgG, NA-IgG; PCR方法检测EB病毒DNA; 血支原体抗体IgM、IgG; 双份普通血培养。

1.4 治疗方法

HLH-2004方案治疗方法: (1)初始治疗: 第1~8周,地塞米松静脉推注,每日 $10\text{ mg/m}^2\times 2$ 周,每日 $5\text{ mg/m}^2\times 2$ 周,每日 $2.5\text{ mg/m}^2\times 2$ 周,每日 $1.25\text{ mg/m}^2\times 1$ 周,第8周开始逐渐减停; 依托泊苷(VP-16)每次 150 mg/m^2 静脉滴注,第1、2周每周2次,第3~8周每周1次; 环孢素A每日 6 mg/kg 口服。化疗前及第3周复查均有脑脊液异常或有神经系统症状,则自第3周开始每周鞘注甲氨蝶呤、地塞米松1次,共4次。(2)继续治疗: 第9~40周,地塞米松每日 $10\text{ mg/m}^2\times 3\text{ d}$,隔周1次; VP-16每次 150 mg/m^2 隔周1次; 环孢素A用法同前。化疗期间监测环孢素A血药浓度,并维持谷浓度在 $100\sim 200\text{ }\mu\text{g/L}$ 左右。复发时按方案第2周重新开始化疗。

1.5 疾病状态的判定

在治疗诱导期4周末、8周末及全疗程40周结束时,按照国际组织细胞协会HLH-2004年修订标准对其主要指标进行复查监测,然后对疾病状态做出如下4种评价:临床有效、无活动病变(恢复)、活动性病变、复发^[1]。

[收稿日期] 2013-03-26; [修回日期] 2013-05-16

[作者简介] 张景荣,男,本科,副主任医师。

2 结果

2.1 临床表现及辅助检查

34 例患儿均以发热为首发症状，体温在 38.5~40.2℃，热型不规律，病程长的病例多为间断发热。脾脏肿大 28 例中，最大达 I 线 12 cm、II 线 14 cm、III 线 2 cm。肝肿大 23 例，最大达肋下 7 cm。两系以上血细胞减少者 29 例，Hb<90 g/L 24 例，最低 47 g/L；中性粒细胞 $<1 \times 10^9/L$ 21 例，其中 $<0.5 \times 10^9/L$ 13 例。34 例患儿均做骨髓细胞学检查，27 例见吞噬血细胞现象，其中 2 例首次骨髓检查未见噬血细胞，在数日后复查及不同部位穿刺检查后发现。浆膜腔积液 12 例中，多浆膜腔积液 7 例，累及心包 3 例。28 例治疗首日行腰穿做脑脊液检查，3 例蛋白升高，其中伴葡萄糖降低 1 例。患儿临床表现及实验室检查结果见表 1。

表 1 34 例 HPS 患儿临床表现及实验室检查结果

临床特点	病例数	百分比 (%)
发热 >38.5℃	34	100
脾脏肿大	28	82
肝脏肿大	23	68
淋巴结肿大	20	59
黄疸	7	21
Hb<90 g/L	24	71
NEC< $1 \times 10^9/L$	21	62
PLT< $100 \times 10^{12}/L$	29	85
二系以上血细胞减少	29	85
TG ≥ 3.0 mmol/L	27	79
FIB ≤ 1.5 g/L	30	88
ALT 升高	23	68
ALB 降低	29	85
SF $\geq 500 \mu g/L$	32	94
NK 细胞百分率降低	31	91
骨髓噬血现象	27	79
浆膜腔积液	12	35

注：Hb：血红蛋白；NEC：中性粒细胞计数；PLT：血小板；TG：甘油三酯；FIB：纤维蛋白原；ALT：谷丙转氨酶；ALB：血清白蛋白；SF：血清铁蛋白。

2.2 可能的病因

EBV 感染 16 例 (47%)；支原体感染 3 例 (9%)；脓毒症 3 例 (9%)；结缔组织病 2 例 (6%)；肿瘤 2 例 (6%)；原因不明 8 例 (24%)。

2.3 治疗与预后

34 例患儿诊断明确后放弃治疗 6 例 (21%)，接受治疗 28 例 (79%)，均按 HLH-2004 方案进行治疗。EBV 感染者加用更昔洛韦治疗，支原体感染者加用阿奇霉素治疗，脓毒症患儿据药敏试验结果选择敏感抗生素，部分病例加用静脉丙种

球蛋白。根据病人具体情况给予使用成分血及血制品、保肝护心和对症支持治疗。行 Kaplan-Meier 生存分析提示 (图 1)：接受治疗患儿 3 年无事件生存率为 $(55 \pm 0.9)\%$ 。治疗 4 周内死亡 5 例 (其中 3 例年龄小于 2 岁)，死于多器官功能衰竭、肺出血或弥漫性血管内凝血。完成 4 周治疗者 23 例，其中 19 例 4 周末行疾病状态评价为临床有效，4 例仍有活动性病变。1 例在治疗 5 周时复发，经再次治疗无效死亡。治疗 8 周末 22 例评价为无活动性病变。继续治疗阶段中 2 例复发放弃治疗后死亡，20 例完成 40 周的疗程后停药，随访时间 2~47 个月，其中 1 例复发放弃治疗，1 个月后死亡，19 例评估至今无活动性病变。

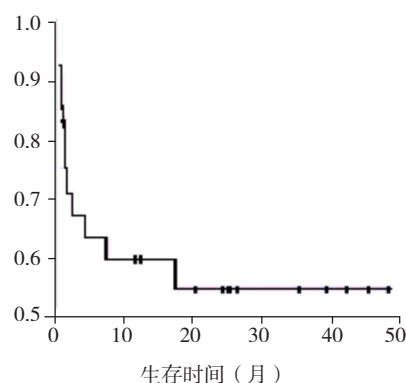


图 1 HLH-2004 方案治疗患儿生存曲线

3 讨论

噬血细胞综合征根据不同病因分为家族性与继发性。家族性 HPS 为常染色体隐性遗传性疾病，由于存在基因缺陷，导致免疫细胞功能缺陷，穿孔素 / 颗粒酶作用途径受损，感染的靶细胞或抗原呈递细胞无法被正常杀灭，免疫下调功能失常而导致疾病发生^[2]。多见于 2 岁以下儿童 (90%)，可在宫内发生^[3]，可有家族史，确诊需做相关基因检测。其发病率在国内尚无报道，Ishii 等^[4]报道占 HPS 的 3.53%。预后凶险、病死率极高^[5]。本研究中治疗 4 周内死亡的 5 例患儿中，有 3 例是年龄小于 2 岁的患儿，由于条件所限未做相关基因检测，其中是否存在家族性 HPS，尤其是在原因不明的 8 例患儿中尚不清楚，在今后该病诊治中需高度重视完善相应检查，以确保诊断的准确性。继发性 HPS 可由病原感染如病毒、细菌、支原体、原虫及肿瘤、结缔组织病、药物、器官移植等因素导致发病。其发病机制尚不完全清楚，

目前认为由启动因素导致巨噬细胞、CTL 细胞等参与的免疫活化环节失常,导致多种促炎因子、趋化因子过多分泌,这些因子又进一步引起更多的细胞因子分泌而被不断放大,引起高细胞因子血症和可能的高趋化因子血症,可导致持续性的器官损害并最终导致患者死亡^[6]。本组 HPS 病例中可能的病因有病毒、支原体、细菌感染、结缔组织病、肿瘤,其中以 EBV 感染最常见,占总病例数的 47%,占感染性疾病的 73%,结果与国内外报道一致^[7-8]。

HPS 的临床表现多样,主要包括发热、肝脾淋巴结肿大、外周血两系以上细胞减少、肝功能异常及凝血障碍、骨髓有噬血组织细胞等。目前通用的标准为 2004 年修订版,符合全部 8 项标准中 5 项以上即可诊断,但由于该病起病急骤,进展迅速,各项指标出现异常时间及频率不同,8 项中无必备条件及金标准,使得往往不能及时诊断。本组患儿自发病至明确诊断最短 7 d,最长达 6 个月。100% 患儿均有发热,其次血清铁蛋白升高、NK 细胞降低均在 90% 以上,提示临床上若出现持续发热,尤其是抗感染治疗无效的病例,及时进行本病相关指标检测极其重要。本组患儿骨髓细胞学检查发现噬血细胞现象占 79%,其中有 2 例患儿数次骨穿才发现,说明多次检查可增加阳性结果。同时需与临床表现与本病相似的疾病鉴别,如重症感染、朗格罕细胞组织细胞增生症、骨髓增生异常综合征、自身免疫性溶血性贫血等^[9]。有报道本病的误诊率达 60%^[10]。

HPS 诊断后若不予治疗,常常在短期内死亡。因此一旦确诊应立即开始治疗,临床上对某些高度疑似病例,即使未达到诊断标准,也可在观察病情变化的同时进行治疗^[11]。HLH-2004 方案采用地塞米松、VP16、环孢素 A 三联化疗,地塞米松可杀伤淋巴细胞、减轻细胞因子的释放和抑制巨噬细胞对血细胞的吞噬,VP16 可诱导单核巨噬细胞凋亡,环孢素 A 可降低 T 细胞活性从而减轻高细胞因子血症。尤其是本方案对 HLH-94 方案进行了调整,将环孢素 A 提前至第一天与地塞米松同时应用,以抑制高细胞因子血症,清除克隆性增殖的 T/NK 细胞和活化的巨噬细胞,并对有中枢神经系统异常者采用二联鞘内注射。本组患儿中 28 例诊断后即以 HLH-2004 方案化疗,多于 3 日内体温降至正常,随后其余指标逐渐好转,完成 4 周治疗的 23 例患儿中 19 例疾病状态评价为临床有效。本组治疗患儿 3 年无事件生存率为 $(55 \pm 0.9)\%$,较陆文娴等^[12]报道略低,与肖莉等^[13]报道类似,表明 HLH-2004 方案规范治疗 HPS 有较好疗效。

同时需积极进行病因治疗,在本组 EBV 感染病例中,给予更昔洛韦治疗 3 周,复查 EBV 转阴病例疗效较好,而持续阳性或呈慢性活动性 EB 病毒感染者则多始终处于疾病活动状态或进行性加重而死亡。对明确诊断为家族性 HPS 病例、按方案规范治疗 8 周无缓解或停药后复发者,造血干细胞移植是首选治疗手段^[14],可明显改善患儿预后。

综上所述,积极规范采取 HLH-2004 方案化疗可以有效控制疾病的进展,明显改善患者的预后。对于持续发热、抗感染治疗无效,尤其是有肝脾进行性肿大、血象示两系以上减低患儿,应尽早想到 HPS 的可能性,及时进行凝血功能、血脂、血清铁蛋白、NK 细胞、骨髓细胞学等检查,以尽早明确诊断,积极治疗。

[参 考 文 献]

- [1] Henter JI, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48 (2): 124-131.
- [2] 林榕榕,王昭.噬血细胞综合征发病机制的研究进展[J].*河北医药*, 2011, 33(9): 1389-1390.
- [3] Malloy CA, Polinski C, Alkan S, Manera R, Challapalli M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis presenting with nonimmune hydrops fetalis [J]. *Perinatol*, 2004, 24(7): 458-460.
- [4] Ishii E, Ohga S, Imashuku S, Yasukawa M, Tsuda H, Miura I, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan [J]. *Int J Hematol*, 2007, 86(1): 58-65.
- [5] Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Eur J Pediatr*, 2007, 166 (2): 95-109.
- [6] Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders [J]. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*, 2009: 127-131.
- [7] 谢静,张大伟,杨双,吴敏媛.儿童噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 28 例临床分析[J].*中国当代儿科杂志*, 2006, 8(4): 345-347.
- [8] Imashuku S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2002, 44 (3): 259-272.
- [9] 中华医学会儿科学分会血液学组.噬血细胞性淋巴组织细胞增生症诊疗建议[J].*中华儿科杂志*, 2012, 50(11): 821-825.
- [10] 孙燕,胡群,张柳清,刘爱国,刘双又,张耀东,等.儿童噬血细胞综合征 24 例误诊分析[J].*重庆医学*, 2011, 40(2): 166-167.
- [11] Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, Oku K, Kataoka H, Horita T, et al. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune disease: analysis of 30 cases[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47(11): 1686-1691.
- [12] 陆文娴,罗建明.儿童噬血细胞性淋巴组织细胞增生症的预后因素分析[J].*中国当代儿科杂志*, 2012, 14(8): 593-597.
- [13] 肖莉,宪莹,戴碧涛,苏庸春,肖剑文,郑启城,等. HLH-2004 方案治疗 83 例 EB 病毒相关噬血淋巴组织细胞增生症患儿疗效分析[J].*中华血液学杂志*, 2011, 32(10): 668-672.
- [14] Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 2011, 118(15): 4041-4052.

(本文编辑: 邓芳明)