

临床经验

以脓毒症起病的儿童噬血细胞性淋巴组织细胞增生症6例分析

郝小生 王翠英 陈银波

(吉林大学第一医院儿科, 吉林 长春 130021)

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), 又称噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome), 是由于淋巴细胞和组织细胞反应性增生, 引起过度的炎症反应而导致多器官组织损害的一种临床综合征^[1], 起病进展迅速, 病死率高。自1952年首次报道, 至1991年国际组织细胞协会才提出HLH的诊断标准, 2004年加以修改, 形成目前的HLH-2004方案^[2]。脓毒症是感染引起的全身炎症反应综合征, 1991年由美国胸科医师学会和美国危重病学会首次描述, 2001年和2012年重新进行了评价。脓毒症病死率约16%, 5岁以下儿童死亡原因60%归因于脓毒症^[3]。两者诊断标准均缺乏特异性, 脓毒症发展至多器官功能障碍阶段也可能符合HLH的诊断标准, 因此重症患者可能面临化疗的风险。而HLH患者合并感染, 亦可符合脓毒症诊断标准, 从而使治疗延误^[4]。本研究回顾性分析了本院收治的6例以脓毒症起病的儿童HLH患者的临床资料, 旨在增强对两种疾病的认识。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为2013年3月至2014年7月本院收治的6例HLH患儿, 其中男3例, 女3例, 年龄9个月至7岁, 平均3岁, 就诊时间3~7d, 平均3.1d。父母非近亲婚配, 无HLH家族史。

1.2 诊断标准

HLH诊断参照国际组织细胞学会制定的HLH-2004方案的诊断标准^[2]。脓毒症的诊断标准参照

2012临床指南^[3]。

1.3 采集资料内容

收集患儿起病时的症状、体征及实验室检查结果等, 包括外周血常规、血清C反应蛋白、降钙素原、肝功能、凝血常规、血清铁蛋白、甘油三酯、NK细胞活性、免疫五项、抗核抗体系列、血培养、骨髓细胞学检查及培养, 脑脊液常规生化和EB病毒、巨细胞病毒检查。

2 结果

2.1 临床表现

6例首发症状均为持续性不规则发热(>7d), 热峰在38.8~41℃, 发热天数11~33d, 平均21.5d。腹胀、双下肢水肿、咳喘、精神萎靡、皮疹各1例。6例均有肝脏肿大, 5例脾脏肿大。

2.2 实验室检查

血常规检查结果: 2例中性粒细胞、血红蛋白、血小板三系减少, 3例血红蛋白、血小板减少, 1例中性粒细胞、血小板减少。6例C反应蛋白均增高, 范围22.7~134 mg/L, 平均54.5 mg/L; 6例血清降钙素原均增高, 范围1.4~6.91 ng/mL, 平均4.57 ng/mL; 5例丙氨酸氨基转移酶升高; 6例门冬氨酸氨基转移酶、乳酸脱氢酶均升高; 6例白蛋白、血钠均降低; 3例总胆红素升高。6例甘油三酯均增高, 范围3.23~4.98 mmol/L, 平均4.03 mmol/L; 6例纤维蛋白原均降低, 范围0.6~0.9 g/L, 平均0.795 g/L; 6例铁蛋白均增高, 范围1354.3~82287.0 μg/L, 平均18948.7 μg/L; 6例血清NK细胞活性均降低, 范围0.3%~1.44%,

[收稿日期] 2015-04-10; [接受日期] 2015-06-24
[作者简介] 郝小生, 男, 硕士研究生, 主治医师。

平均0.76%。

骨髓细胞学检查：3例见吞噬细胞，2例未见吞噬细胞，1例未做骨髓穿刺。6例行免疫五项、抗核抗体系列检查均正常。6例血EB病毒、巨细胞病毒抗体检查均阴性。血培养均阴性。1例骨髓培养为藤黄微球菌。1例行脑脊液常规生化检查示正常。

2.3 治疗及转归

入院后6例均诊断为脓毒症，其中2例合并重症肺炎，1例合并重症多形红斑型药疹。6例患儿入院后确诊为HLH的时间为5~29 d，平均11.2 d。患儿住院时间为7~53 d，平均28 d。6例患儿均给予抗生素治疗。1例给予完整HLH-2004方案，其余5例给予糖皮质激素（甲基强的松龙2例，地塞米松3例）+丙种球蛋白治疗。6例均行血液净化治疗。3例好转出院，2例放弃治疗后死亡，1例死亡。

3 讨论

HLH可见于任何年龄段，以18个月以下婴幼儿多见，男女之比约1:1，发病率约1/100000^[5]。分为原发性和继发性两类，前者常与遗传有关，后者常与感染、自身免疫性疾病、恶性肿瘤等有关，其中感染是HLH最常见触发因素，以病毒尤其是EB病毒最多见，但细菌、原虫、真菌等也可引起HLH^[1]。HLH是由于自然杀伤细胞和细胞毒T细胞（CTL）介导的穿孔素依赖的细胞毒作用缺陷所导致的多系统炎症反应，扩增的CTL分泌大量的干扰素（IFN- γ ），持续激活巨噬细胞，分泌白细胞介素（IL-1、IL-6、IL-10、IL-12、IL-18）、肿瘤坏死因子等细胞因子和趋化因子^[6]，从而导致细胞因子风暴形成。临床常表现为发热、肝脾肿大、全血细胞减少、急性肝功能障碍、凝血功能异常等多脏器病变，骨髓、肝脾、淋巴结组织发现噬血现象，可迅速发展为多器官功能障碍综合征。脓毒症是严重感染的临床综合征，多见于老人和儿童，男性多于女性，主要集中于发展中国家。冬天发病率高，2/3与呼吸道和细菌感染有关。临床表现为全身炎症反应、免疫紊乱、微循环和器官功能障碍等。其起始和进展与正常炎症反应的失调、促炎和抗炎介质升高有关，进而启动一系

列事件致组织损伤^[7]。

本研究中6例患儿均有反复发热，血常规、血清降钙素原、C反应蛋白异常，病初临床诊断为脓毒症，抗感染治疗后未见好转，后完善血常规、血清铁蛋白、甘油三酯、NK细胞活性、骨髓穿刺等检查，均符合HLH的诊断。HLH和脓毒症的诊断标准缺乏特异性，容易混淆，对两者进行鉴别意义重大。噬血现象在HLH患者的发生率为25%~100%，在500个有核细胞中发现1~10个噬血细胞，特别是吞噬了红细胞或白细胞就有诊断意义，但该指标特异性不强，且疾病早期不一定出现^[8]。本组病例中，5例进行了骨髓穿刺检查，3例见吞噬细胞，2例未见吞噬细胞。血清铁蛋白在感染患儿中稳定，在HLH患儿中升高明显。铁蛋白 $>10000\ \mu\text{g/L}$ 对诊断HLH的敏感性为90%，特异性为96%；与脓毒症、感染、肝功能衰竭较少重合^[9]。本组病例中2例患儿铁蛋白 $>10000\ \mu\text{g/L}$ 。HLH与脓毒症的细胞因子表达谱不同。在HLH患者中IFN- γ 、IL-10显著升高，而IL-6中度升高，在发热病例中，该细胞因子谱对HLH的诊断特异性达98%，敏感性达93%，当HLH控制后，上述细胞因子可降至正常；而HLH复燃时可再出现HLH特异性细胞因子谱。但脓毒症则表现为IL-6显著升高，IL-10升高较明显，而IFN- γ 正常或轻度升高。如HLH活动的患者同时合并细菌感染，细胞因子谱则表现为IL-6、IFN- γ 或IL-6、IL-10、IFN- γ 均明显升高^[10-11]。本研究中6例患儿均未行相关炎症因子检测，不能明确HLH是感染所继发还是HLH合并感染。对于有条件的医院，可行HLH相关基因检测^[12]。本研究6例患儿中，3例总胆红素升高，5例丙氨酸氨基转移酶升高，6例门冬氨酸氨基转移酶、乳酸脱氢酶升高，6例存在低白蛋白血症及血钠降低，但对于鉴别HLH和脓毒症并无特异性。

脓毒症的治疗包括抗生素的应用、液体复苏、血管活性药物、支持治疗等。HLH的治疗方案取决于原发疾病的类型和器官功能障碍的程度，采用针对原发病及促发因素的个体化治疗方案，主要以HLH-2004方案为基础^[13]，根据病情轻重灵活采用单用地塞米松、地塞米松+环孢霉素、完整的HLH-2004方案。同时给予抗感染、大剂量丙种球蛋白、保肝、止血等治疗。本研究中6例患

儿均给予抗生素治疗, 1例给予完整 HLH-2004 方案, 其余5例给予激素(甲基强的松龙2例, 地塞米松3例)+丙种球蛋白治疗。针对两种疾病中细胞因子的异常增多, 血液净化治疗可以清除细胞因子, 同时降低肝酶、改善凝血、减轻黄疸、免疫调节、维持内环境稳定等。本组病例均行血液净化治疗, 3例好转出院, 2例放弃治疗后死亡, 1例死亡。由于样本量小, 治疗模式、剂量及疗效评估尚需更多循证依据。

临床上对于诊断脓毒症的患儿, 需警惕继发 HLH 或 HLH 早期合并感染的可能, 早期鉴别, 早期治疗, 可提高患儿的生存率^[14]。

[参 考 文 献]

[1] Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes—an update[J]. *Blood Rev*, 2014, 28(4): 135-142.
[2] 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.
[3] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012[J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(2): 580-637.
[4] Raschke RA, Garcia-Orr R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a potentially underrecognized association with systemic inflammatory response syndrome, severe sepsis, and septic shock in adults[J]. *Chest*, 2011, 140(4): 933-938.
[5] Niece JA, Rogers ZR, Ahmad N, et al. Hemophagocytic

lymphohistiocytosis in Texas: observations on ethnicity and race[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 54(3): 424-428.
[6] de Saint Basile G, Ménasché G, Fischer A. Molecular mechanisms of biogenesis and exocytosis of cytotoxic granules[J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(8): 568-579.
[7] Hall MW, Knatz NL, Vetterly C, et al. Immunoparalysis and nosocomial infection in children with multiple organ dysfunction syndrome[J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37(3): 525-532.
[8] 汤永民. “噬血细胞性淋巴组织细胞增生症诊疗建议”解读[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(11): 826-828.
[9] Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, et al. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 50(6): 1227-1235.
[10] Xu XJ, Tang YM, Song H, et al. Diagnostic accuracy of a specific cytokine pattern in hemophagocytic lymphohistiocytosis in children[J]. *J Pediatr*, 2012, 160(6): 984-990.e1.
[11] Tang YM, Xu XJ. Advances in hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis, early diagnosis/differential diagnosis, and treatment[J]. *Sci World J*, 2011, 11: 697-708.
[12] Usmani GN, Woda BA, Newburger PE. Advances in understanding the pathogenesis of HLH[J]. *Br J Haematol*, 2013, 161(5): 609-622.
[13] 张景荣, 梁筱灵, 靳蓉, 等. HLH-2004 方案诊治儿童噬血细胞综合征临床分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(8): 686-688.
[14] Li F, Yang Y, Jin F, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of adult hemophagocytic syndrome patients: a retrospective study of increasing awareness of a disease from a single-center in China[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2015, 10(1): 20.

(本文编辑: 邓芳明)