

· 临床经验 ·

儿童噬血细胞性淋巴组织增生症 28 例临床研究

谢静, 张大伟, 杨双, 吴敏媛

(首都医科大学附属北京儿童医院血液病中心, 北京 100045)

[中图分类号] R733 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2006)04-0345-03

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS), 属于组织细胞增生症的第Ⅱ类。其特征是发热、肝脾大、全血细胞减少、脂类代谢和肝功能异常以及组织细胞吞噬形态完整的红细胞、白细胞、血小板为显著特征的临床综合征^[1]。近年来由于对其发病机制的不断认识以及新的化疗方法、免疫疗法和骨髓移植等治疗手段的应用, 本病的预后有了明显的改善。现将我院血液病中心 2002 年 1 月至 2004 年 12 月期间应用国际组织细胞协会 HLH-94 方案(简称 HLH-94 方案)或者国际组织细胞协会 HLH-2004 方案(简称 HLH-2004 方案)治疗儿童噬血细胞综合征的疗效总结如下。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

2002 年 1 月至 2004 年 2 月期间住院治疗的病人应用 HLH-94 方案归为治疗 1 组; 2004 年 3 月至 2004 年 12 月期间住院治疗的病人使用 HLH-2004 方案归为治疗 2 组。治疗 1 组中, 患儿 10 例, 男 6 例, 女 4 例; 年龄最大 9 岁, 最小 1 岁; 平均 3.8 岁; 治疗 2 组中, 患儿 18 例, 男 12 例, 女 6 例; 年龄最大 8.5 岁, 最小 0.8 岁, 平均 3.2 岁。

1.2 诊断

HLH-94 方案诊断标准(1991 年国际组织协会制定的诊断标准)^[1], HLH 的诊断满足以下 5 条标准: ①发热; 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 $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$; ④高甘油三酯血症($\geq 2.0 \text{ mmol/L}$)和/或低纤维蛋白原血症($\leq 15 \text{ g/L}$); ⑤骨髓、脾或淋巴结活检有吞噬血细胞现象, 无恶性疾病证据。

HLH-2004 方案诊断标准为符合以下标准的其中 1 条诊断成立: ①分子生物学符合 HLH; ②符合

以下 8 条中的 5 条, 诊断成立: A. 最初诊断标准(所有病人均评价): 同 HLH-94 方案(5 条标准)。B. 新诊断标准除上述 5 条外加: ⑥NK 细胞活性减低或缺乏; ⑦铁蛋白 $\geq 500 \text{ mg/mL}$; ⑧可溶 CD25(或者可溶 IL-2 受体) $\geq 2400 \text{ U/mL}$ 。

1.3 治疗方案

HLH-94 方案: ①原发性或家族性治疗方案, 初始治疗(8 周): 地塞米松 $10 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 2 周; $5 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 2 周; $2.5 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 2 周; $1.25 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 1 周; 减停 1 周; VP16 $150 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{次})$, 2 次/周, 2 周; VP16 $150 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{次})$, 1 次/周, 6 周; 有神经症状者或脑脊液异常者, MTX 与泼尼松龙二联鞘内注射, 第 3 周开始, 每周 1 次, 共 4 次。维持治疗(9~52 周): 地塞米松 $10 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 3 d/2 周, VP16 $150 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{次})$, 1 次/2 周, 环孢菌素 A $6 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 口服, 使血药浓度维持在 200 mg/L 左右, 直至 52 周, 52 周后造血干细胞移植。②继发性噬血细胞综合征治疗方案, 则在 8 周治疗后根据病情终止治疗。

HLH-2004 方案: ①原发性或家族性治疗方案, 初始治疗(8 周): 地塞米松与 VP16 用法同 HLH-94 方案; 环孢菌素 A 每日 $6 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 口服, 使血药浓度维持在 200 mg/L 左右。有神经症状者或脑脊液异常者, MTX 与泼尼松龙二联鞘内注射, 第 3 周开始, 每周 1 次, 共 4 次。维持治疗(9~40 周): 用法同 HLH-94 方案。40 周后造血干细胞移植。②继发性噬血细胞综合征治疗方案, 则在 8 周治疗后根据病情终止治疗。

1.4 统计学方法

观察时间由 2002 年 3 月 1 日至 2005 年 4 月 30 日, 对两组患儿的年龄、性别、临床症状、初诊时实验室检查结果、近期治疗评价、死亡率进行比较, 采用 t 检验、卡方检验。

[收稿日期] 2006-03-03; [修回日期] 2006-05-20

[作者简介] 谢静, 女, 大学, 副主任医师。主攻方向: 小儿血液系统疾病。

2 结果

2.1 症状、体征及实验室检查

两组患儿的年龄、性别差异均无显著性 $P > 0.05$ 。临床症状、体征、初诊时辅助检查结果见表1,病原学检查见表2。两组比较差异均无显著性。

2.2 两组疗效比较

所有患儿均于开始治疗后3周、9周、27周、部分患儿41周、终止治疗后半年及1年、复发时针对临床症状体征、实验室检查等进行评估。治疗1组除4例死亡外,存活的6例中有2例因病情反复仍在治疗中,其中1例年龄1岁者,病因不明;另1例为慢性EB病毒感染,其余4例(40%, 4/10)已经于治疗8周后终止治疗。治疗1组中存活者时间最短的15月,最长23月,平均观察时间20.3月。治疗2组观察时间短,存活者时间最短的5月,最长15月,平均观察时间9.1月。除1例死亡外,存活的17例有3例病情反复继续治疗,其中1例病因不明,1例为EB病毒感染累及中枢神经系统,1例为EB病毒感染;其余存活的14例(77.78%, 14/18)已经于治疗8周后终止治疗。两组相比治疗8周停药率,治疗2组明显高于1组, $\chi^2 = 3.99, P < 0.05$ 。

治疗1组10例患儿中,4例(均为EB病毒感染,占本组EB病毒感染4/6)在治疗10d至3周内死亡,3例死于DIC、多器官衰竭;1例死于肝衰竭、休克。治疗2组中1例患儿(为EB病毒感染,占本组EB病毒感染1/10)于治疗19d死于弥漫性血管

内凝血(DIC)。死亡率(均在3周内死亡)治疗1组为40%(4/10),治疗2组为5.6%(1/18),两者相比, $\chi^2 = 5.20, P < 0.05$,差异有显著性意义,治疗1组的死亡率明显高于治疗2组。在所有28例病人中有明确病原感染者24人,EB病毒感染占66.6%(16/24),两组早期死亡共5人,均为EB病毒感染。见表3。

3 讨论

本病分为二个亚型,一类为原发性或家族性噬血细胞综合征(familial hemophagocytic syndrome, FHL),另一类为继发性,它分为感染相关性HPS(infection-associated hemophagocytic syndrome, IAHS)和由肿瘤引起者称肿瘤相关性HPS(malignancy-associated hemophagocytic syndrome, MAHS)^[1],有时从临床上难以严格区分。发病机制尚未完全明了,但多数认为免疫调节系统异常在原发和继发性噬血细胞综合征中起主要作用。FHL发病机制是由于穿孔素基因缺陷,在受感染等情况下,细胞毒T淋巴细胞增殖活化,凋亡受阻大量积聚并产生高细胞因子血症,引起巨噬细胞活化^[2]。IAHS发病机制可能在于Th1与Th2细胞的失衡。感染因素使Th1细胞过度活化,活化的Th1细胞分泌细胞因子而活化巨噬细胞和细胞毒T淋巴细胞。总之T淋巴细胞和巨噬细胞活化产生的高细胞因子血症是噬血细胞综合征多种临床表现的基础^[3]。治疗方案取决于疾病的类型,不经治疗的家族性HPS患者存活期约2个月,而在应用化疗后则大大

表1 临床主要症状、体征及实验室检查

治疗分组	发热 (℃)	肝大 (cm)	脾大 (cm)	血红蛋白 (g/L)	中性粒细胞 $\times 10^9/L$	血小板 $\times 10^9/L$	甘油三酯 mmol/L	纤维蛋白原 g/L	骨髓涂片 吞噬现象	铁蛋白 mg/mL
治疗1组	39.1	4.6	3.2	81	0.81	56	4.8	1.2	均可见	均>500
治疗2组	39.4	5.1	3.8	79	0.79	51	4.6	1.0	均可见	均>500

表2 病原学检查

(例)

分组	EB病毒	CMV病毒	单纯疱疹病毒	肠道病毒	支原体	病原不明
治疗1组	6	1	1	0	1	1
治疗2组	10	3	1	1	3	3

表3 两组病人早期治疗结束时疗效比较

分组	病人数	随访时间均数	治疗8周疗效		
			停药	死亡	治疗中
治疗1组	10	20.3月	4 ^a	4 ^a	2
治疗2组	18	9.1月	14	1	3

a 两组之间比较,均 $P < 0.05$

改善了预后。化疗可使家族性 HPS 病情缓解,但不能根治,骨髓移植是治愈的唯一方法^[4,5]。

临床上家族性 HPS (FHL) 与继发性 HPS,特别是与病毒相关性 HPS 最容易混淆,因为病毒感染不但与病毒相关性 HPS 有关,在家族性 HPS 患者,也常有病毒感染,而且家族性 HPS 也常由病毒感染而诱发。家族性 HPS 为常染色体隐性遗传病,常询问不到家族史,更增加了诊断的难度。一般认为,在 2 岁前发病者多提示为家族性 HPS,而 8 岁后发病者,则多考虑为继发性 HPS。在 2~8 岁之间发病者,则要根据临床表现来判断,如果还难肯定,则应按家族性 HPS 处理。但两者之间需分子诊断来鉴别。1999 年发现穿孔蛋白基因 (10q21) 突变与 FHL 相关^[6]。本研究中患儿年龄虽然有 5 例小于 2 岁,均无家族史,因为尚未开展分子生物学检查,家族性 HPS 也不能除外,故在治疗 2 组中对于年龄偏小、病情反复以及病毒感染尤其是 EB 病毒感染的患儿治疗按照从严的原则,治疗时间均超过 8 周或者按家族性 HPS 治疗。

本研究中有大多数患儿有明确的感染史,考虑为继发性 HPS,均及时给予了有效的抗微生物治疗。有研究表明 IAHS 严重感染引起的强烈免疫反应,淋巴组织细胞增生伴吞噬血细胞现象,治疗的目的是抑制其难以控制的淋巴细胞和巨噬细胞活性。HLH-2004 方案与 HLH-94 方案相比,区别在于首先在初始治疗中即前 8 周中增加了环孢菌素 A,药物治疗时间由 52 周减少至 40 周后,尽早实施干细胞移植,因为干细胞移植为最终治疗 HPS 的有效方法,尽早移植减低了复发的危险。本研究中,治疗 2 组的患者在治疗初期即 8 周内的死亡率低于治疗 1 组,分析原因可能为患儿诊断时大多数存在难以控制的高热、进行性全血细胞减少以及少数并发 DIC 及器官功能衰竭等威胁生命的临床表现,这些都是应用免疫抑制剂的指征,因为 VP16 可抑制病毒的核抗原合成,环孢菌素 A 可减轻高细胞因子血症,环孢菌素 A 作用可降低 T 细胞活性,特别是对 EB 病毒所致者,VP16 及环孢菌素 A 的效果最好。地塞米松的作用可能解释为抗炎作用和支持凋亡的特性,特别是中枢系统的渗透作用。在初始治疗使用泼尼松以及 VP16 的基础上增加环孢菌素 A,加大了免疫抑制剂的力度,短期内迅速控制症状,减少了死亡率。

感染相关性噬血细胞综合征 (IAHS),多由病毒感染所致,其中一半以上由 EB 病毒感染引起^[7],但

其他微生物感染,如细菌、真菌、立克次体、原虫等感染也可引起 HPS^[8]。本治疗 1,2 组,EB 病毒感染分别占 60%,55.6% 与报道相符^[9~11]。有研究证实由细菌引起者预后较好,EB 病毒所致者预后最差,其他病毒所致者,其病死率亦在 50% 左右,年龄小的患者预后差。本研究结果 5 例死亡者均为 EB 病毒感染,与以上结论相符。

本研究 HLH-2004 方案在近期治疗 8 周短期疗效上优于 HLH-94 方案,虽然 HLH-2004 的存活率 (77.78%) 看似高于由于 HLH-94 (40%) 但是由于两个方案中存活者,观察时间均数不同,HLH-94 长 (20.3 月) HLH-2004 (9.1 月) 短,所以 HLH-2004 的远期治疗效果还有待进一步观察。

[参 考 文 献]

- [1] Henter JJ, Elinder G, Ost A. Diagnostic guideline for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Semin Oncol*, 1991, 18 (1): 29-33.
- [2] Henter JJ. Biology and treatment of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: important of perforin in lymphocyte-mediated cytotoxicity and triggering of apoptosis [J]. *Med Pediatr Oncol*, 2002, 38 (5): 305-309.
- [3] Henter JJ, Samuelsson-Horne A, Arico M, Egeler RM, Elinder G, Filipovich AH, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation [J]. *Blood*, 2002, 100 (7): 2367-2373.
- [4] Stephan JL, Donadieu J, Ledeist F, Blanche S, Griscelli C, Fischer A. Treatment of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins, steroids and cyclosporin A [J]. *Blood*, 1993, 82 (8): 2319-2323.
- [5] Blanche S, Caniglia M, Girault D, Landman J, Griscelli C, Fischer A. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with chemotherapy and bone marrow transplantation: a single center study of 22 cases [J]. *Blood*, 1991, 78 (1): 51-54.
- [6] Graham GE, Graham LM, Bridge PJ, Maclaren LD, Wolff JEA, Coppes MJ, et al. Further evidence for genetic heterogeneity in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHLH) [J]. *Pediatr Res*, 2000, 48 (2): 227-232.
- [7] 徐宏贵,林泽军,方建培. 小儿 EB 病毒相关噬血细胞综合征 3 例报告及文献复习 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2003, 5 (3): 258-260.
- [8] 叶中绿,陈铭珍,孟琼. 溶血性葡萄球菌败血症并发噬血细胞综合征 1 例 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2004, 6 (2): 157.
- [9] 王学文. 噬血细胞综合征研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2000, 13 (3): 181-184.
- [10] 王学文. EB 病毒感染相关的噬血细胞性淋巴组织细胞增生症的临床特征和治疗策略 [J]. *医学研究生学报*, 2004, 17 (7): 637-640.
- [11] 王昕昕. 小儿噬血细胞综合征的诊断与治疗 (附 9 例报告) [J]. *中国当代儿科杂志*, 2003, 5 (2): 155-156.

(本文编辑:吉耕中)