

家族性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症伴胸腺发育不良 1 例

朱雪明, 金美芳, 王兴东, 李莺, 李晓忠
(苏州大学附属儿童医院, 江苏 苏州 215003)

[中图分类号] R596 [文献标识码] E [文章编号] 1008-8830(2009)11-0939-02

患儿, 男性, 1 岁, 因发热、咳嗽 1 月余, 当地基层医院诊断为肺炎, 经抗感染治疗无明显效果, 后又出现右下肢无力, 转入上级医院, 查脑脊液、头颅 MRI、脑电图均无异常发现, 血常规示嗜酸性粒细胞 0.28, 骨髓细胞学检查示嗜酸性粒细胞增多症而转来我院。既往无特殊病史, 体查: T 37.5℃, R 30 次/分, P 140 次/分, 神志清、精神差、呼吸规则、双肺呼吸音粗、未及湿罗音, 心律齐, 腹平软, 肝右肋下 2.0 cm, 脾脏肋下未及, 右下肢肌张力低, 右膝反射减弱, 布氏征、巴氏征均阴性。血常规示红细胞数为 $4.01 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 111 g/L, 白细胞数为 $4.28 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 0.68, 嗜酸性粒细胞 0.04、淋巴细胞 0.14、单核细胞 0.14, 血小板 $504 \times 10^9/L$; 肌电图检查无明显异常, CT 胸部平扫显示肺野透光度减低, 肺纹理模糊紊乱, 呈网格样改变伴小结节影, 两肺内见散在斑片状影, 以左肺上叶和两肺下叶为著, 胸腺小, 提示为肺部感染。第 2 天患儿病情恶化, 3 d 后死亡。该患儿哥哥于 15 个月大时经骨髓细胞学穿刺诊断为“噬血细胞综合征”, 治疗无效死亡。

病理学检查结合临床及家族史, 该患儿诊断为家族性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症伴胸腺发育不良(原发性免疫缺陷)。组织病理学检查结果见图 1。

讨论: 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)分为两大类。一类为原发性 HLH, 也称之为家族性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(familial HLH), 是少见的常染色体隐性遗传性疾病。其发生率大约为初生婴儿的 5 万分之一, 一般认为病情进展快且常是致死性的, 早期诊断并进行免疫调节治疗, 可暂时稳定病情, 长期存活则需行造血干细胞移植治疗; 另一类为继发性, 常与感染、恶性肿瘤及风湿性疾病有关^[1,2], 其中由病毒感染引起者占多数, 各年龄段均可发病, 继发性

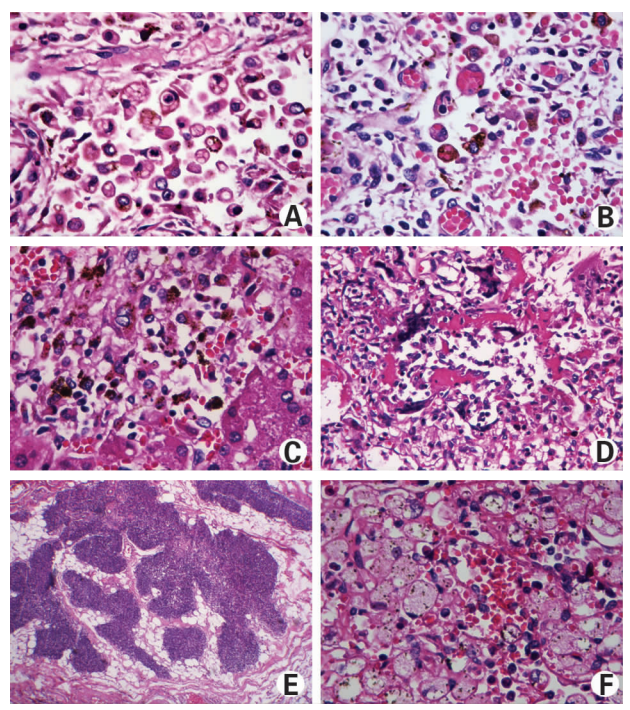


图 1 组织病理学检查结果(苏木精-伊红染色, ×400)
A: 淋巴结中见组织细胞活跃的吞噬现象; B: 淋巴结吞噬细胞中有大量红细胞; C: 肝灶性组织细胞增生浸润伴活跃的吞噬现象; D: 肺泡及间隔中有单核及多核组织细胞增生, 吞噬活跃, 肺泡内有透明膜形成; E: 胸腺内胸腺小体缺如; F: 脾内有大量泡沫样、组织细胞增生浸润, 部分胞浆内可见吞噬空泡、颗粒及红细胞。

HLH 的预后不同, 可暂时自我缓解, 或可在继发病因去除后自行康复, 也可在短期内进行性发展至死亡。由于 HLH 缺乏疾病的特异性标志, 临床表现也不典型, 故临床上误诊或漏诊相当多见。主要为婴儿和儿童患者, 目前 HLH 的诊断一般采用国际组织细胞协会制定的临床诊断指导标准^[3]: (1) 与 HLH 相关的分子诊断依据; (2) 满足以下 8 项中的 5 项改变: ①发热(超过 7 d); ②脾脏肿大; ③血细胞减少(累及外周血三系中的二系以上): Hb < 90 g/L, 或对于小于 4 周的婴儿, Hb < 100 g/L, 血小板 < 100

[收稿日期] 2009-02-17; [修回日期] 2009-04-01
[作者简介] 朱雪明, 男, 硕士, 主任医师, 主攻方向: 儿科病理学。

$\times 10^9/L$, 中性粒细胞 $< 1.0 \times 10^9/L$);④高甘油三酯血症和/或低纤维蛋白原血症:空腹甘油三酯 $\geq 3.0\text{ mmol/L}$ ($\geq 265\text{ mg/dL}$),纤维蛋白原 $\leq 1.5\text{ g/L}$;⑤在骨髓、脾、淋巴结或脑脊液中存在噬血细胞现象,且无其他恶性疾病证据;⑥NK 细胞活性降低或缺失;⑦血中铁蛋白水平升高($\geq 500\text{ }\mu\text{g/L}$);⑧可溶性 CD25(即可溶性白介素-2 受体)增高^[4]。其他的辅助诊断依据包括神经症状出现,脑脊液细胞数或蛋白水平的增高,肝功能受损,胆红素及乳酸脱氢酶水平升高等^[4,5]。在家族性 HLH 中,已证实的基因缺陷有穿孔素(perforin)基因 PRF1 的突变^[6]、UNC13D 基因突变^[7]和 STX11 基因突变^[8],异常最终导致了 NK 细胞和细胞毒 T 细胞的功能受损或缺失,使得 T 细胞及巨噬细胞得以过度活化与增殖,从而引起噬血细胞现象及血中系统性细胞因子增高^[9]。

胸腺发育不良(thymic dysplasia)属原发性免疫缺陷的一种类型,是先天性胸腺器官未发育或发育过程被阻断的表现,其最显著的特征是胸腺体积非常小,上皮细胞呈原始样表现,无皮髓质分隔,胸腺小体缺如,几乎完全不见淋巴细胞。本例患儿胸腺小体完全消失,符合胸腺发育不良的改变。提示患儿有先天性免疫缺陷存在,文献报道 HLH 病人常伴有免疫缺陷^[10],本例噬血细胞性组织细胞增生症合并原发性胸腺发育不良使得病情更为复杂,治疗更为棘手,两者的关系值得进一步的研究。

[参 考 文 献]

[1] Gonzalo DH, Rodriguez G, Marcilla D. Diagnostic difficulties of

the hemophagocytic lymphohistiocytosis(HLH) associated with the Epstein-Barr virus[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2007, 29(3): 206-207.

[2] Gupta AA, Tyrrell P, Valani R, Benseler S, Abdelhaleem M, Weitzman S. Experience with hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome at a single institution[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2009, 31(2):81-84.

[3] Henter JJ, Horne A, Aricó 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.

[4] Steinberg O, Yacobovich J, Dgany O, Kodman Y, Livni G, Rachmel A, et al. Prolonged course of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2006, 28(12):831-833.

[5] Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and related disorders[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2006, 6(6): 410-415.

[6] Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, Bhawan S, Certain S, Mathew PA, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Science, 1999, 286(5446): 1957-1959.

[7] Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, Certain S, Bacq D, Dumont C, et al. Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3)[J]. Cell, 2003, 115(4):461-473.

[8] zur Stadt U, Schmidt S, Kasper B, Beutel K, Diler AS, Henter JJ, et al. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11[J]. Hum Mol Genet, 2005, 14(6):827-834.

[9] 汤永民, 廖婵. 噬血细胞综合征的分子生物学基础及其发病机制[J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(9):513-516.

[10] Henter JJ, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histocyte Society[J]. Semin Oncol, 1991, 18(1):29-33.

(本文编辑:王庆红)