

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.04.008

论著·临床研究

儿童恶性肿瘤相关性噬血细胞综合征 24 例临床分析

张婉妍 张园 董南南 王颖超 盛光耀 徐学聚 刘玉峰

(郑州大学第一附属医院儿童医院血液肿瘤科, 河南 郑州 450052)

[摘要] **目的** 探讨儿童恶性肿瘤相关性噬血细胞综合征(MAHS)的临床特征和预后。**方法** 针对24例MAHS的原发病、临床特点与转归进行回顾性分析。**结果** 24例患儿中11例(46%)为肿瘤诱发,13例(54%)为化疗相关。原发病为急性白血病的有17例、淋巴瘤6例、神经母细胞瘤1例。临床表现以发热、呼吸系统症状、肝脾肿大为前三位常见症状。血细胞减少、血清铁蛋白升高、乳酸脱氢酶水平升高为前三位常见的实验室异常。22例给予HLH-2004方案治疗、2例放弃治疗。24例中死亡18例、失访1例、存活5例,生存时间3d至2年4个月不等,中位生存期28d。**结论** 儿童恶性肿瘤相关性噬血细胞综合征临床表现多样,治疗效果极差。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20(4): 295-297]

[关键词] 恶性肿瘤相关性噬血细胞综合征; 急性白血病; 淋巴瘤; 儿童

Clinical features and prognosis of malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: a clinical analysis of 24 cases

ZHANG Wan-Yan, ZHANG Yuan, DONG Nan-Nan, WANG Ying-Chao, SHENG Guang-Yao, XU Xue-Ju, LIU Yu-Feng.
Department of Hematology and Oncology, Children's Hospital of The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University,
Zhengzhou 450052, China (Xu X-J, Email: 13526682957@163.com)

Abstract: Objective To investigate the clinical features and prognosis of malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (MAHS) in children. **Methods** A retrospective analysis was performed for the primary diseases, clinical features, and prognosis of 24 children with MAHS. **Results** Among the 24 children, 11 (46%) had MAHS induced by tumor and 13 (54%) had chemotherapy-associated MAHS. As for primary diseases, 17 children had acute leukemia, 6 had lymphoma, and 1 had neuroblastoma. The most common clinical manifestations were pyrexia, respiratory symptoms, and hepatosplenomegaly. The most common laboratory abnormalities were hemocytopenia, elevated serum ferritin, and elevated lactate dehydrogenase. Of the 24 children, 22 were treated according to the HLH-2004 protocol and 2 gave up treatment; 18 children died, 1 was lost to follow-up, and 5 survived. The survival time ranged from 3 days to 2 years and 4 months (median 28 days). **Conclusions** Children with MAHS have various clinical features and extremely poor treatment outcomes.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(4): 295-297]

Key words: Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis; Acute leukemia; Lymphoma; Child

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)又称噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH),是由全身炎症反应引起的淋巴细胞和巨噬细胞过度增殖、活化,导致细胞因子风暴的免疫反应性疾病^[1]。恶性肿瘤相关性噬血细胞综合征(malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis,

MAHS)属于继发性噬血细胞综合征的一种,分为两种类型:(1)HPS发生于肿瘤起病或复发阶段,甚至为肿瘤的首发症状,由肿瘤本身或病毒感染诱发,称为肿瘤诱发的HPS;(2)HPS发生于肿瘤化疗期间,诱导缓解、维持等阶段均可发生,常见于肿瘤已缓解的患者,主要由化疗引起的免疫抑制诱发,常常继发感染,称为化疗相关

[收稿日期] 2017-12-11; [接受日期] 2018-02-22

[作者简介] 张婉妍,女,硕士研究生。

[通信作者] 徐学聚,男,主任医师。

的HPS^[2]。本研究回顾性分析了24例儿童恶性肿瘤相关性噬血细胞综合征的临床特征、治疗方法及生存情况,旨在提高临床医生对该病的认识。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以2011年1月至2017年6月郑州大学第一附属医院儿童医院收治的24例恶性肿瘤(急性白血病17例,淋巴瘤6例,神经母细胞瘤1例)相关性噬血细胞综合征患儿为研究对象,其中男15例(62%)、女9例(38%),发病年龄1岁6个月至15岁6个月,中位年龄4岁4个月。

HPS诊断根据HLH-2004诊断标准^[3],需要满足以下8项中的5项:①发热,体温 $>38.5^{\circ}\text{C}$,持续时间 >7 天;②脾大,肋下 $\geq 3\text{ cm}$;③血细胞减少,累及外周血两系或三系(非骨髓造血功能低下所致):血红蛋白 $<90\text{ g/L}$,血小板 $<100\times 10^9/\text{L}$,粒细胞 $<1\times 10^9/\text{L}$;④高甘油三酯血症和/或低纤维蛋白原血症,空腹甘油三酯 $\geq 3.0\text{ mmol/L}$,纤维蛋白原 $\leq 1.5\text{ g/L}$;⑤骨髓、脾脏或淋巴结发现噬血细胞;⑥血清铁蛋白 $\geq 500\text{ }\mu\text{g/L}$;⑦sCD25(可溶性白介素-2受体) $\geq 2400\text{ U/L}$;⑧NK细胞活性降低或缺乏。

急性白血病诊断符合中华医学会儿科学分会血液学组制定的儿童急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)和急性髓细胞白血病(acute myelocytic leukemia, AML)诊断标准^[4-5]。淋巴瘤、神经母细胞瘤诊断均经病理确诊。

1.2 资料分析

对24例患儿的性别、年龄、原发病、临床表现、实验室检查、治疗方案及预后转归进行回顾性分析。均随访至2017年9月,中位随访时间28 d(3 d至2年4个月)。

2 结果

2.1 原发疾病的临床特征

24例恶性肿瘤(急性白血病17例,非霍奇金淋巴瘤5例,霍奇金淋巴瘤1例,神经母细胞瘤1例)相关性噬血细胞综合征患儿中,HPS发病距肿瘤确诊时间为1~18个月,中位时间7个月。11

例(46%)发生于肿瘤初始或复发阶段,归为肿瘤诱发的HPS;13例(54%)发生于化疗缓解或维持治疗阶段,归为化疗相关的HPS。

急性白血病相关的17例(70%)中7例为肿瘤诱发,10例为化疗相关,中位年龄4岁3个月(1岁6个月至15岁6个月),男10例、女7例。淋巴瘤相关的6例(25%)中4例为肿瘤诱发、2例为化疗相关,中位年龄6岁4个月(3岁11个月至12岁3个月),男4例、女2例。1例神经母细胞瘤相关的患儿为化疗相关,年龄3岁6个月。

2.2 HPS的临床表现

所有患儿均有发热(100%),体温 $38.5\sim 40.1^{\circ}\text{C}$,持续时间7~23 d不等;伴呼吸系统症状的22例(92%);脾肿大12例(50%),肿大程度为肋下3~10 cm;肝肿大13例(54%),肿大程度为肋下2~10 cm;浆膜腔积液11例(46%);浅表淋巴结肿大10例(42%);皮肤黏膜出血6例(25%),黄疸3例(12%),神经系统症状3例(12%)。

2.3 HPS的实验室检查特点

24例患儿均有血细胞减少(100%),其中三系减少的15例(62%),两系减少9例(38%);血清铁蛋白升高的22例(92%);17例(71%)发现骨髓吞噬现象;甘油三酯升高和/或纤维蛋白原降低的13例(54%);肝功能异常15例(62%);乳酸脱氢酶升高21例(88%);C反应蛋白升高的19例(79%);EB病毒DNA增高的2例(8%),均为淋巴瘤患儿,其中1例为霍奇金淋巴瘤(混合型),且存在PRF1基因变异。

2.4 HPS的治疗及预后转归

目前关于恶性肿瘤相关性噬血细胞综合征尚无标准的治疗方案,参照HLH-2004指南^[3]积极治疗噬血细胞综合征,病情控制后给予原发肿瘤相应化疗,骨髓抑制期患儿均给予粒细胞集落刺激因子、成分输血等支持治疗,合并感染者积极给予抗感染治疗。

24例患儿中放弃治疗的2例,其余予以HLH-2004方案治疗:(1)单纯激素治疗3例,其中1例加用静脉注射丙种球蛋白;(2)激素联合环孢素治疗8例,其中3例加用静脉注射丙种球蛋白;(3)激素联合依托泊苷治疗2例,均加用静脉注射丙种球蛋白;(4)激素联合环孢素及依托泊苷

治疗9例,其中4例加用静脉注射丙种球蛋白。

至随访截止日期,24例患儿中死亡18例(13例死于HPS;3例死于真菌肺炎并呼吸衰竭;2例死于肿瘤复发),存活5例,失访1例。至随访结束,中位生存期28d(3d至2年4个月),1、3、6、12个月的生存率分别为46.2%、30.8%、15.4%、7.7%。

3 讨论

恶性肿瘤相关性噬血细胞综合征(MAHS)属于继发性HPS的一种,成人较常见,占成人噬血细胞综合征的48%,且HPS患者存在潜在恶性疾病的可能性随年龄增长而增加^[6-7]。儿童和青少年HPS患儿继发于恶性肿瘤者仅占8%^[2]。本研究MAHS的原发病以急性白血病最多,而有研究^[6]显示成人MAHS的原发病以淋巴瘤最高,与急性白血病为儿童最常见恶性肿瘤有关。

MAHS分为肿瘤诱发以及化疗相关的HPS。本研究11例肿瘤诱发的HPS患儿针对原发肿瘤予以相关化疗后仍持续高热,而且脾脏进行性增大、血细胞持续低水平、铁蛋白水平居高不下,骨髓吞噬现象、低纤维蛋白原血症不缓解,而给予HLH-2004方案治疗后有效;13例化疗相关MAHS均发生于化疗后骨髓抑制期或维持治疗阶段,给予HLH-2004方案治疗有效。

MAHS由于被激活的T细胞及巨噬细胞分泌大量细胞因子,如IL-2、IL-6、IFN- α 、TNF- γ 等,引起机体过度炎症反应,从而产生高热、血细胞减少、肝功能异常、凝血功能异常、高脂血症等症状。本组患儿以发热、呼吸系统症状、肝脾肿大为前三位常见症状,与文献报道^[2]一致。本组中有2例患儿发现EB病毒感染,均为淋巴瘤患儿,其中1例为霍奇金淋巴瘤(混合型)、且存在PRF1基因变异。EB病毒感染与淋巴瘤、HPS发生密切相关,PRF1基因突变可导致血液肿瘤易感,而存在HPS相关基因缺陷的患儿可发展成为EB病毒感染相关的噬血细胞综合征(EBV-HPS)^[8-11]。因此对于EBV感染相关的HPS,若治疗效果不佳、病情反复,应进行基因筛查明确是否存在HPS相关基因缺陷,同时高度警惕淋巴瘤的发生。

MAHS的初始治疗应主要针对HPS抑或恶性

肿瘤,或是二者兼顾,尚无定论^[12]。本中心采用二者兼顾的治疗方案,在病初积极控制HPS炎症反应,病情稳定后给予相应肿瘤的化疗,患儿中位生存期28d,6个月生存率仅15.4%。

综上,儿童恶性肿瘤相关噬血细胞综合征临床表现多样,治疗效果极差,临床医师应提高对本病的认识,做到早期发现、及时干预,延长患儿的生存时间。

[参考文献]

- [1] Brisse E, Wouters CH, Matthys P. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): A heterogeneous spectrum of cytokine-driven immune disorders[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2015, 26(3): 263-280.
- [2] Lehmborg K, Sprekels B, Nichols KE, et al. Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adolescents[J]. Br J Haematol, 2015, 170(4): 539-549.
- [3] Henter JI, Horne AC, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48(2): 124-131.
- [4] 中华医学会儿科学分会血液学组《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订)[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(9): 641-644.
- [5] 中华医学会儿科学分会血液学组《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童急性髓细胞白血病诊疗建议[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(11): 877-878.
- [6] Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome[J]. Lancet, 2014, 383(9927): 1503-1516.
- [7] Lehmborg K, Nichols KE, Henter JI, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies[J]. Haematologica, 2015, 100(8): 997-1004.
- [8] 王滕滕,袁田,张翼骞. EB病毒与其相关淋巴瘤的研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2014, 22(6): 1775-1779.
- [9] Chia J, Yeo KP, Whisstock JC, et al. Temperature sensitivity of human perforin mutants unmasks subtotal loss of cytotoxicity, delayed FHL, and a predisposition to cancer[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(24): 9809-9814.
- [10] Clementi R, Locatelli F, Dupré L, et al. A proportion of patients with lymphoma may harbor mutations of the perforin gene[J]. Blood, 2005, 105(11): 4424-4428.
- [11] Marsh RA, Madden L, Kitchen BJ. XIAP deficiency: a unique primary immunodeficiency best classified as X-linked familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and not as X-linked lymphoproliferative disease[J]. Blood, 2010, 116(7): 1079-1082.
- [12] 周玉兰,张荣艳,李菲. 恶性肿瘤相关噬血细胞综合征的研究新进展[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(21): 958-961.

(本文编辑:俞燕)