

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.1911046

临床经验

儿童噬血细胞综合征合并重症中枢神经系统病变1例救治经验

朱彦潼 欧爽 刘沉涛 郑湘榕 王霞

(中南大学湘雅医院儿科, 湖南长沙 410008)

1 病例介绍

患儿,男,13岁,因反复发热11 d入院。患儿于11 d前无明显诱因出现发热,弛张高热,热峰40℃,每日2~3次,伴畏寒、寒颤,咽痛,轻咳,服退热药物体温降至正常2~3 h后又反复。到当地医院住院治疗,血常规检查示白细胞计数(WBC) $26 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比(N%) 87.9%,淋巴细胞百分比(L%) 8.7%,血红蛋白(Hb) 132 g/L,血小板(PLT) $205 \times 10^9/L$; C反应蛋白(CRP) 111.46 mg/L,降钙素原(PCT) 1.29 ng/mL,肺炎支原体抗体1:160。予头孢哌酮舒巴坦、阿奇霉素、奥司他韦等抗感染治疗,复查血常规示:WBC $10 \times 10^9/L$,N% 83.24%,L% 8.7%,Hb 124 g/L,PLT $241 \times 10^9/L$; CRP 39.25 mg/L, PCT 3.03 ng/mL。发热无好转,来我院急诊,予头孢曲松静脉滴注10 min后出现颜面部多发红色皮疹伴瘙痒,停止头孢曲松输注并口服西替利嗪后皮疹消退,以“发热查因”收住院。

既往史、个人史、家族史无特殊。母孕期无特殊病史,家族中无类似病史。

入院体检: T 39.0℃, P 100次/min, R 23次/min, 血压 102/60 mm Hg, 体重 41.5 kg。神志清楚, 双侧颌下颈部可扪及数个黄豆大小淋巴结, 双瞳孔等大等圆, 对光反应灵敏, 咽红, 双扁桃体 I 度肿大, 颈软, 双肺呼吸音粗, 未闻及啰音, 心律齐, 无杂音, 心率 100 次/min, 腹软, 肝脾肋下未及, 四肢肌力、肌张力正常, 双侧膝腱反射对称引出, 双侧巴氏征、布氏征、克氏征阴性。

入院后血常规检查示: WBC $6.1 \times 10^9/L$, N% 76.9%, L% 15.8%, Hb 107 g/L, PLT $315 \times 10^9/L$; 血生化检查示: 白蛋白(ALB) 28 g/L(正常值 40~55 g/L), 丙氨酸氨基转移酶(ALT) 392 U/L(正常值 9~50 U/L), 天门冬氨酸氨基转移酶(AST) 562.3 U/L(正常值 15~40 U/L), 三酰甘油(TG) 1.76 mmol/L(正常值 0.52~1.56 mmol/L), 乳酸脱氢酶(LDH) 751 U/L(正常值 109~245 U/L), 总胆红素、直接胆红素、尿素氮、尿酸、肌酐、胆固醇、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶及电解质大致正常。CRP 39.8 mg/L(正常值 0~8 mg/L), PCT 2.3 ng/mL(正常值 <0.05 ng/mL), 铁蛋白 3857 ng/mL(正常值 30~400 ng/mL), 白介素-6(IL-6) 81.83 ng/mL(正常值 <5.9 pg/mL), 红细胞沉降率(ESR) 63 mm/h(正常值 0~21 mm/h)。甲状腺功能、凝血功能、支原体抗体、抗核抗体谱、抗心磷脂抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体、抗髓过氧化物抗体 IgG、抗肾小球基底膜抗体 IgG 型、抗蛋白酶 3 抗体 IgG 未见明显异常。脑脊液常规检查示潘氏试验弱阳性, 总细胞数 $70 \times 10^6/L$, 白细胞数 $4 \times 10^6/L$, 生化检查未见异常。巨细胞病毒-DNA 和 EB 病毒-DNA 低于检测下限, 尿培养、血培养、骨髓培养、脑脊液培养均无菌生长; 骨髓形态学检查示: 骨髓增生明显活跃, 粒系增生活跃伴核左移及中毒改变, 偶见异淋; 肝胆脾胰双肾彩超及心脏彩超未见明显异常。肺部+纵膈 CT 平扫示双侧颈部、腋下及纵膈多发淋巴结增大; 髌关节+膝关节 MRI 检查示双侧膝关节少量积液, 右侧胫骨外侧髁异常信号灶。

2 诊治经过及转归

该患儿外院检查示外周血 WBC、CRP 显著增高，外院予抗感染治疗后下降，但 PCT 较前增高并仍反复发热遂入住我院。患儿入院后给予万古霉素 + 美罗培南抗感染及丙种球蛋白（2 g/kg）治疗，仍反复弛张高热，并出现血细胞下降，ALT、AST、LDH 及铁蛋白进行性增高，肝脏进行性增大，考虑免疫相关性疾病可能性大，给予托珠单抗、重组人 II 型肿瘤坏死因子受体 - 抗体融合蛋白生物制剂及甲泼尼龙（40 mg/d）治疗后患儿入院第 11 天体温恢复正常，但次日晚出现皮肤瘙痒，烦躁不安，晨起出现躁狂，随后全身持续强直抖动抽搐，深昏迷，颜面部及躯干出现出血性皮疹，迅速遍布全身，凝血功能急剧恶化、肺出血，体温 42℃，心率仅 42 次/min，血压增高（149/96 mm Hg）。入院后 12 d 复查血常规：WBC $1.5 \times 10^9/L$ ，N% 63.2%，L% 34.2%，Hb 95 g/L，PLT $114 \times 10^9/L$ ；血生化：ALB 25.4 g/L，ALT 700.6 U/L，AST 1439.2 U/L，总胆红素 51.5 $\mu\text{mol/L}$ （正常值 1.7~17.1 $\mu\text{mol/mL}$ ），直接胆红素 25.6 $\mu\text{mol/L}$ （正常值 0~6.8 $\mu\text{mol/mL}$ ），TG 2.76 mmol/L，LDH 5338 U/L；CRP 1.37 mg/L，PCT 1.35 ng/mL；IL-6 129.2 pg/mL；肿瘤坏死因子 α 116 pg/mL（正常值 <8.1 pg/mL）；凝血功能：纤维蛋白原 <0.45 g/L（正常值 2.0~4.0 g/L），血浆纤维蛋白（原）降解产物 106.7 mg/L（正常值 0~5 mg/L）；铁蛋白 15519 ng/mL（正常值 30~400 ng/mL）；可溶性 CD25 32216 pg/mL（正常值：<6400 pg/mL）；NK 细胞活性 12.5%（减低）；全外显子基因检测未见明显异常。骨髓细胞形态学：骨髓增生活跃，可见吞噬型网状细胞；脑电图提示弥漫性 δ 波，间断暴发抑制图形，监测到 1 次右侧后头部起始局灶性发作继全面性，游走至左侧。头部 MRI 提示左侧额顶枕叶大脑皮质及左侧丘脑 - 基底节区呈多发稍长 T1 稍长 T2 信号灶，FLAIR 呈稍高信号，DWI 明显高信号，邻近脑回肿胀，见图 1A、B。

根据上述检查结果，考虑噬血细胞综合征（hemophagocytic syndrome, HPS）。该患儿在外

院及我院抗感染治疗后感染指标明显好转，我院支原体抗体检查呈阴性，考虑其 HPS 与细菌感染相关可能性大。予气管插管呼吸机辅助通气，连续血液滤过（CVVHDF 模式）及 4 次血浆置换，甲泼尼龙（120 mg/d）静脉滴注，肝功能逐渐好转，但患儿炎症因子仍持续增高。后加用依托泊苷（VP16 4 周，8 次）+ 地塞米松（HLH-1994 方案）化疗（急性期因凝血功能障碍未行腰穿，病情好转后神志迅速好转，考虑现有治疗有效，未加鞘内注药），以及纠正凝血功能障碍，咪唑安定、维库溴铵及左乙拉西坦止惊，镇静镇痛等多器官功能支持治疗，患儿全血细胞恢复，体温逐渐正常，肝功能恢复正常，凝血功能逐步纠正，皮疹消退；10 d 后复查头部 MRI（图 1C、D）提示左侧额顶枕叶大脑皮质及左侧丘脑 - 基底节区异常信号灶大部分较前缩小，仅左额颞叶病灶范围较前扩大，邻近脑回肿胀较前明显好转。患儿神志逐渐恢复正常，可逐渐经口进食，VP16 化疗 7 次后出现粒细胞缺乏，骨髓细胞学提示骨髓增生减低。加用粒细胞刺激因子，粒细胞上升后再次予 VP16 减量化疗 1 次，后未再使用 VP16 治疗，续用粒细胞刺激因子，2 d 后粒细胞恢复。病程 1 个月时患儿神志完全恢复正常，逐渐可交流、扶走，予以出院。出院后逐步减停甲泼尼龙及左乙拉西坦，出院 2 个月随访，脑电图提示左右不对称，左侧波幅稍低；出院后 2 年随访，患儿生活自理，学习成绩优秀。

2004 年 HPS 诊断标准^[1]：（1）发热：体温 $>38.5^\circ\text{C}$ ，超过 7 d；（2）脾大；（3）血细胞减少；（4）低纤维蛋白原血症或高脂血症；（5）骨髓、脾或淋巴结中发现噬血细胞现象而无恶变证据；（6）铁蛋白 $\geq 500 \text{ ng/mL}$ ；（7）可溶性 CD25 $\geq 2400 \text{ U/mL}$ ；（8）NK 细胞活性减低。本例患儿发热 $>7 \text{ d}$ ，血常规提示中性粒细胞及血小板减少，纤维蛋白原 $<0.45 \text{ g/L}$ ，骨髓中发现噬血细胞现象而无恶变证据，铁蛋白 15519 ng/mL，可溶性 CD25 32216 pg/mL，NK 细胞活性 12.5%（减低），因此诊断为：（1）HPS（细菌感染后诱发的免疫紊乱）；（2）药物超敏反应综合征。

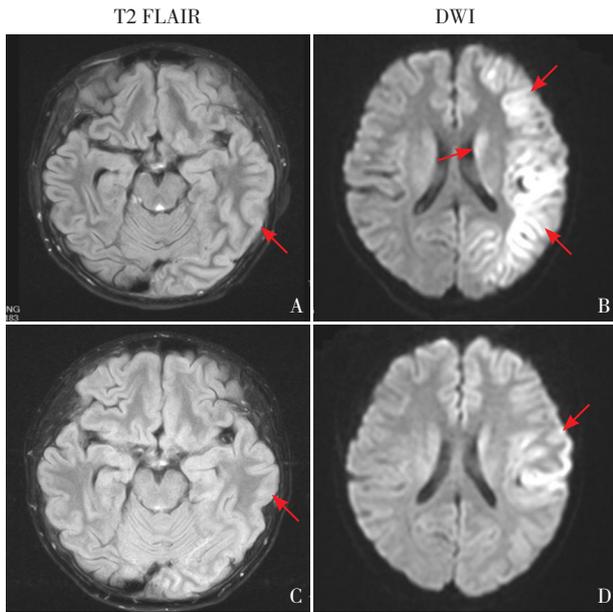


图1 头部MRI A、B:左额顶枕叶大脑皮质及左侧丘脑-基底节区DWI呈明显高信号,邻近脑回肿胀。C、D:10d后复查显示,左额顶枕叶大脑皮质及左侧丘脑-基底节区DWI高信号大部分较前缩小,左额颞叶病灶呈高信号,邻近脑回肿胀较前明显好转。图A、C箭头所示为肿胀脑回,图B、D箭头所示为异常信号。

3 讨论

HPS 又称噬血细胞性淋巴组织细胞增多症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis), 分为原发性与继发性两大类, 其中继发性 HPS 可继发于多种因素, 如感染、自身免疫性疾病、肿瘤等常见因素。继发性 HPS 最常见的相关因素为 EB 病毒感染, 细菌或真菌相关 HPS 少见, 仅占感染相关 HPS 的 6%^[2]。

HPS 的早期识别极为重要, 发热是最常见症状, 95% 患者有发热^[3], 体温多大于 38.5℃, 且有多器官受累, 受累器官如下: (1) 血液系统: 可出现二系减少 (92%)、噬血现象 (82%) 等^[3]; (2) 肝、脾、淋巴结肿大: 主要与组织细胞浸润脏器有关, 据报道, 50%~90% 的 HPS 患者肝酶水平 (ALT、AST、GGT) 超过正常上限 3 倍, 85% 患者 LDH 升高^[4-6]; 90% 的患者在病程中有高脂血症或低纤维蛋白原血症^[3]; (3) 神经系统: 存在神经系统症状、影像或脑脊液异常提示神经系统受累; (4) 免疫系统: HPS 患者体内巨噬细胞、NK 细胞及细胞毒性 T 淋巴细胞持续活化, 产生细胞因子风暴^[7]; (5) 皮肤: 皮肤表现可有较大

差异性, 包括红皮病、紫癜、瘀斑、水肿等^[8]; (6) 呼吸系统: 呼吸系统受累多见于成年或大龄儿童患者, 表现为咳嗽、呼吸困难、呼吸衰竭等^[9-10]。

HPS 累及神经系统较为常见, 任何形式的神经系统症状或脑脊液异常都是患者危险预后的指标^[11-12]。神经系统症状是神经系统累及的 HPS 患者最重要的预后因素, 表现为易激惹、癫痫发作、意识障碍、颅神经麻痹及共济失调等, 最常见的为易激惹及癫痫发作, 出现癫痫或昏迷的患者预后最差^[11]。累及神经系统的 HPS 患者多有脑脊液改变, 多表现为脑脊液蛋白或细胞数增高, 无特异性改变^[11]。目前来说, MRI 为诊断 HPS 患者神经系统受累的最佳手段, 但无特异性, 脑白质信号改变及脑萎缩最为常见, 而广泛或多灶性脑白质改变则提示预后较差^[11,13]。国内报道多例累及中枢神经系统的 HPS 患者预后不良^[14-15]。

在本例患儿中, 以高热起病, 迅速出现肝功能异常、凝血功能异常、铁蛋白增高、关节 MRI 检查提示双侧膝关节少量积液, 初始考虑幼年类风湿性关节炎 (全身型) 可能, 在甲泼尼龙及丙种球蛋白冲击治疗下铁蛋白进行性增高, 有使用生物制剂指征, 但连续使用两种生物制剂过于轻率, 使用生物制剂后出现皮肤瘙痒, 高热, 肝功能迅速恶化, 考虑存在药物超敏反应, 也是诱发噬血加重的原因之一。早期识别 HPS 并及时开始化疗异常关键。后续检查提示可溶性 CD25 显著增高、NK 细胞活性降低、骨髓细胞学见噬血现象, 并累及中枢神经系统, 出现抽搐及昏迷, HPS 诊断明确。停药后随访两年, 未见特殊不适。遂考虑本例患儿 HPS 与细菌感染有关, 但具体病原菌不明。HPS 累及神经系统者病情恶化快、进展迅速, 往往不能等到化疗药物起效病情即急剧恶化导致患者死亡。对于本例患儿, 在炎症因子初始升高时即开始积极予连续血液滤过 (4d) 及血浆置换, 控制病情并为化疗药物起效赢得了时间, 及时加用 HLH-1994 化疗方案, 经积极治疗后患儿体温正常, 肝功能好转, 凝血功能纠正, 皮疹消退, 神志逐步恢复, 但出现骨髓抑制, 遂予停止 VP16 化疗。期间复查头部 MRI 明显好转, 后逐步减停甲泼尼龙及左乙拉西坦。现生活自理, 学习成绩优秀。这提示, 并非所有 HPS 患者均需依托泊苷化疗或全疗程化疗^[16]。对于高度怀疑 HPS 但不能达到 5

项诊断标准的患儿（如有中枢神经受累）尽早实施 HLH-94 方案仍能使患儿受益。对于确诊患儿，尽早开始 HLH-94 方案化疗及血液滤过、血浆置换等治疗对患儿预后有益。

HPS 患儿如不接受治疗，中位生存期极短，HPS 特异性治疗可显著提高生存率。确诊或高度怀疑 HPS 患儿应尽早开展 HLH-94 方案治疗，积极血液滤过及血浆置换治疗可为化疗药物起效赢得时间，可显著改善患者预后。对于继发性 HPS 患儿，应积极寻找诱因，如诱因解除且患儿病情好转平稳可能并不需要全疗程化疗。

[参 考 文 献]

- [1] Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2): 124-131.
- [2] Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan[J]. *Int J Hematol*, 2007, 86(1): 58-65.
- [3] Bergsten E, Horne A, Aricó M, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study[J]. *Blood*, 2017, 130(25): 2728-2738.
- [4] 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.
- [5] Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome in children: an important diagnostic consideration in fever of unknown origin[J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36(3): 306-312.
- [6] Stapp J, Wilkerson S, Stewart D, et al. Fulminant neonatal liver failure in siblings: probable congenital hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2006, 9(3): 239-244.
- [7] 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.
- [8] Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Annu Rev Pathol*, 2018, 13: 27-49.
- [9] Madakshira MG, Bhardwaj S, Gupta K, et al. A fatal case of enterovirus infection with secondary hemophagocytosis-case report with review of literature[J]. *APMIS*, 2018, 126(11): 877-882.
- [10] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome[J]. *Lancet*, 2014, 383(9927): 1503-1516.
- [11] Zhao YZ, Zhang Q, Li ZG, et al. Central nervous system involvement in 179 Chinese children with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(15): 1786-1792.
- [12] Horne A, Wickström R, Jordan MB, et al. How to treat involvement of the central nervous system in hemophagocytic lymphohistiocytosis?[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2017, 19(1): 3.
- [13] Jovanovic A, Kuzmanovic M, Kravljanac R, et al. Central nervous system involvement in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center experience[J]. *Pediatr Neurol*, 2014, 50(3): 233-237.
- [14] 林春燕, 薛红漫, 李文益. 儿童噬血细胞综合征中枢神经系统病变临床分析[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2011, 16(6): 260-264.
- [15] 高枚春, 陈刚, 王智樱, 等. 以头痛和复视为首发症状的嗜血细胞综合征: 1例报道及文献复习[J]. *神经病学与神经康复学杂志*, 2016, 12(1): 52-56.
- [16] Ehl S, Astigarraga I, von Bahr Greenwood T, et al. Recommendations for the use of etoposide-based therapy and bone marrow transplantation for the treatment of HLH: consensus statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6(5): 1508-1517.

(本文编辑: 邓芳明)