

侵袭性自然杀伤细胞白血病伴噬血细胞综合征1例

杨景晖^{1,2} 周青梅^{1,3} 许欣雨^{1,3} 姚翔媚^{2,4} 罗玉妹^{1,3} 陈芊廷^{1,3} 郭征征¹ 李天鹤¹

(1. 云南省第一人民医院/昆明理工大学附属医院儿科, 云南昆明 650032;

2. 云南省血液疾病、血栓防治临床医学中心, 云南昆明 650032;

3. 昆明理工大学医学院, 云南昆明 650032;

4. 云南省第一人民医院/昆明理工大学附属医院血液科, 云南昆明 650032)

[摘要] 患儿, 男, 14岁, 因反复咳嗽、咳痰1月余, 加重伴发热2 d入院。入院后呼吸急促, 经皮血氧饱和度明显减低, 急诊胸部CT平扫示双肺大片状渗出、实变影, 立即行气管插管、有创呼吸机辅助通气, 积极对症治疗后, 病情好转。入院第10天患儿再次发热, 辅助检查示EB病毒阳性及支原体抗体IgM阳性、全血细胞减少、甘油三酯升高、纤维蛋白原降低、铁蛋白和可溶性CD25水平明显升高, 确诊为噬血细胞综合征。完善骨髓穿刺可见不典型淋巴细胞, 依据患儿的临床表现及流式细胞术免疫表型高度考虑侵袭性自然杀伤细胞白血病。因此, 当患儿出现严重感染合并全血细胞减少, 病情进展快时, 应警惕噬血细胞综合征, 同时需排查血液系统恶性肿瘤, 及早行骨髓穿刺检查, 尽早明确诊断, 及时治疗。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (11): 1225-1230]

[关键词] 侵袭性自然杀伤细胞白血病; 噬血细胞综合征; 多重感染; 儿童

Aggressive natural killer cell leukemia with hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report

YANG Jing-Hui, ZHOU Qing-Mei, XU Xin-Yu, YAO Xiang-Mei, LUO Yu-Mei, CHEN Qian-Ting, GUO Zheng-Zheng, LI Tian-He. Department of Pediatrics, First People's Hospital of Yunnan Province/Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Kunming 650032, China (Email: yangjh1029@163.com)

Abstract: A boy, aged 14 years, was admitted due to recurrent cough and expectoration for more than 1 month, with aggravation and fever for 2 days. After admission, he presented with tachypnea and a significant reduction in transcutaneous oxygen saturation, and emergency chest CT examination showed large patchy exudation and consolidation of both lungs. The boy was given tracheal intubation and invasive mechanical ventilation immediately, and his condition was improved after active symptomatic treatment. On the 10th day of hospitalization, the boy experienced fever again, and the laboratory tests showed positive results for Epstein-Barr virus and *Mycoplasma* antibody IgM, along with pancytopenia, elevated triglycerides, decreased fibrinogen, and increased levels of ferritin and soluble CD25. The boy was diagnosed with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Bone marrow biopsy showed the presence of atypical lymphocytes, and aggressive natural killer cell leukemia was considered according to clinical manifestations and flow cytometry immunophenotype. Therefore, the possibility of hemophagocytic lymphohistiocytosis should be suspected in case of severe infection with pancytopenia and rapid disease progression, and hematological malignancies should also be ruled out. Bone marrow biopsy should be performed as early as possible to make a confirmed diagnosis and perform timely treatment.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(11): 1225-1230]

Key words: Aggressive natural killer cell leukemia; Hemophagocytic lymphohistiocytosis; Multiple infections; Child

[收稿日期] 2024-04-24; [接受日期] 2024-08-26

[基金项目] 云南省中青年学术和技术带头人后备人才项目 (202105AC160030); 云南省“兴滇英才支持计划”名医专项 (XDYC-MY-2022-0005); 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项 (202201AY070001-232); 云南省2024年医学高端人才。

[作者简介] 杨景晖, 女, 博士, 主任医师。Email: yangjh1029@163.com。

患儿，男，14岁，急性起病，因反复咳嗽、咳痰1月余，加重伴发热2 d入院。1月前患儿无明显诱因出现咳嗽，呈阵发性单声咳，偶伴咳痰。入院2 d前咳嗽明显加重伴气促，呈持续性连声咳，咳黄色脓痰，且出现发热，体温峰值39℃，无寒战、抽搐，外院诊断“重症肺炎”，予面罩吸氧、抗感染（具体不详）等治疗后无好转，遂入我院就诊。患儿既往存在癫痫病史（9岁时诊断癫痫，长期不规律口服抗癫痫药物，具体用药不详，近2年来无癫痫发作），个人史、家族史无异常。

体格检查：体温39.7℃，脉搏134次/min，呼吸60次/min，血压112/67 mmHg，体重47 kg，气促明显，吸气性三凹征阳性，经皮血氧饱和度波动于61%~88%（5 L/min面罩吸氧下），神志清楚，烦躁不安，急性病容，精神反应差，口唇稍发绀，全身未见皮疹，未触及淋巴结肿大，双肺呼吸音低，双肺底可闻及细湿啰音；心率134次/min，节律规整，心音有力，P2>A2，无杂音；腹软，无压痛、反跳痛及肌紧张，肝脾约肋缘下2 cm，边缘整齐，质地软，无压痛，肠鸣音正常；四肢肌力肌张力正常，肢端暖，毛细血管充盈时间<3 s。

辅助检查：急诊胸部CT检查可见双肺大片状渗出、实变影（图1A~C）。血常规示白细胞计数 $1.78 \times 10^9/L$ （参考值： $4.1 \times 10^9/L \sim 11 \times 10^9/L$ ），中性粒细胞绝对值 $1.4 \times 10^9/L$ （参考值： $1.8 \times 10^9/L \sim 8.3 \times 10^9/L$ ），淋巴细胞绝对值 $0.18 \times 10^9/L$ （参考值： $1.2 \times 10^9/L \sim 3.8 \times 10^9/L$ ），血红蛋白132 g/L（参考值：129~172 g/L），血小板计数 $64 \times 10^9/L$ （参考值： $150 \times 10^9/L \sim 407 \times 10^9/L$ ）；超敏C反应蛋白（hypersensitive C-reactive proterin, hs-CRP）65.51 mg/L（参考值：0~10 mg/L）；肝功能、血脂检查：谷草转氨酶459.8 U/L（参考值：12~37 U/L），谷丙转氨酶243.1 U/L（参考值：7~43 U/L），白蛋白36.4 g/L（参考值：42~56 g/L），甘油三酯3.76 mmol/L（参考值：0.34~1.7 mmol/L）；降钙素原0.171 ng/mL（参考值：0~0.052 ng/mL）；凝血功能：活化部分凝血活酶时间63.1 s（参考值：28~43.5 s），凝血酶原时间15.7 s（参考值：11~15 s），纤维蛋白原1.20 g/L（参考值：2~4 g/L），纤维蛋白原降解产物107.29 $\mu g/mL$ （参考值：0~5 $\mu g/mL$ ），D-二聚体30.06 $\mu g/mL$ （参考值：0~0.5 $\mu g/mL$ ）；甲型流感病毒核酸检测阳性；肺炎支原体IgM阳性（抗体滴度 $\geq 1:160$ ）；细胞因子：白介素-6 391.62 pg/mL（参考值： ≤ 20 pg/mL），白介素-10 218.94 pg/mL

（参考值： ≤ 5.9 pg/mL）， γ -干扰素39.86 pg/mL（参考值： ≤ 17.3 pg/mL），白介素-8 189.16 pg/mL（参考值： ≤ 21.4 pg/mL），细胞坏死因子14.64 pg/mL（参考值： ≤ 5.5 pg/mL）；乙肝抗原抗体检测、抗核抗体、结核感染T细胞 γ -干扰素释放试验、血培养、痰培养、半乳甘露聚糖抗原试验均为阴性；抗链球菌溶血素O测定、类风湿因子测定未见异常。

入院后继续予有创呼吸机辅助通气，头孢哌酮舒巴坦联合阿奇霉素静脉滴注抗感染、玛巴洛沙韦抗流感病毒、甲泼尼龙冲击治疗1周（500 mg/d $\times$ 3 d，80 mg/d $\times$ 2 d，40 mg/d $\times$ 2 d）、免疫球蛋白增强免疫（10 g/d $\times$ 3 d）、抗凝止血、护胃、保肝等对症支持治疗。入院6 d后复查胸部CT提示双肺散在渗出影，考虑炎性病灶（图1D~F），病灶较前明显吸收好转。患儿体温正常，hs-CRP、降钙素原、白介素-6明显下降，下调呼吸机参数后生命体征平稳，予撤除呼吸机。入院10 d后患儿再次出现发热，EB病毒核酸检测阳性。复查血常规：白细胞计数 $2.84 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞绝对值 $0.84 \times 10^9/L$ ，血红蛋白92 g/L，血小板计数 $63 \times 10^9/L$ ；肝功能及血脂：谷草转氨酶1 705.7 U/L，谷丙转氨酶1 515.5 U/L，甘油三酯3.54 mmol/L；纤维蛋白原1.30 g/L；入院11 d铁蛋白开始进行性升高，入院15 d铁蛋白>40 000 ng/mL（参考值：21.8~274.86 ng/mL），可溶性CD25（soluble CD25, sCD25）>50 000 pg/mL（参考值： $<6 400$ pg/mL）；自然杀伤细胞（natural killer cell, NK细胞）活性19.6%（参考值： $\geq 15.11\%$ ）；噬血细胞综合征（hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH）基因突变筛查：未发现具有临床意义的突变。结合临床表现及检查结果临床诊断为HLH，按HLH-1994治疗方案治疗^[1] [具体用药：依托泊苷150 mg，1周2次，第1~2周；依托泊苷150 mg，1周1次，第3~8周；地塞米松14 mg/d，第1~2周；地塞米松7 mg/d，第3~4周；地塞米松3.5 mg/d，第5~6周；地塞米松1.75 mg/d，第7~8周]。

进一步完善血涂片示白细胞比例明显增高，分类淋巴细胞比例增高（占61%），不典型淋巴细胞占21%（疑为反应性）；全片未见原始细胞，偶见中性中幼粒细胞。骨髓病理报告（图2）：淋巴细胞占47.5%，易见不典型淋巴细胞（性质待定），双核、多核、大颗粒淋巴细胞；粒巨两系增生活跃伴成熟障碍，红系增生减低，易见吞噬及噬血

细胞，骨髓及外周血均易见不典型淋巴细胞。染色体核型分析（图3）：47，XY，add（1）（q11），t（3；3），（q12；26.2），+8 [20]。流式细胞术细胞免疫表型见图4。

综合所有资料考虑诊断侵袭性自然杀伤细胞白血病（aggressive natural killer cell leukemia, ANKL），继续 HLH-1994 化疗方案治疗，同时联合芦可替尼（10 mg，2次/d）口服治疗。病程中予哌拉西林他唑巴坦抗感染，卡泊芬净预防真菌，复方磺胺甲恶唑预防卡氏氏肺孢子虫肺炎，输注血

小板、新鲜冰冻血浆及冷沉淀纠正凝血功能异常。治疗过程中患儿发生肿瘤溶解综合征，予水化、补液纠正电解质紊乱等处理。经治疗，患儿体温正常，呼吸平稳出院。出院时心脏、肺部、腹部体格检查无异常。复查血常规：白细胞计数 $4.15 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 81 g/L；肝功能：谷草转氨酶 51 U/L，谷丙转氨酶 101 U/L；铁蛋白 2 445.84 ng/mL；hs-CRP、降钙素原、凝血功能正常。出院后继续予地塞米松口服，规律减量，目前等待异基因造血干细胞移植。

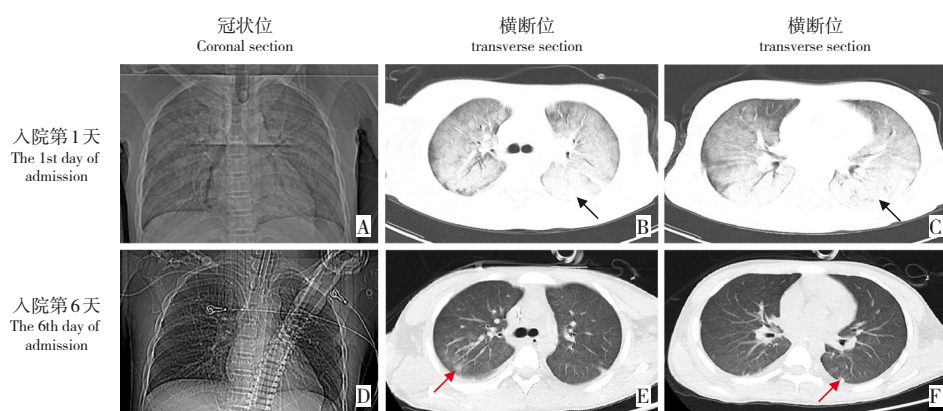


图1 胸部CT平扫 A图示冠状位、BC图示横断位，可见双肺大片状渗出、实变影（黑色箭头所示）；D图示冠状位、EF图示横断位，可见双肺散在渗出（红色箭头所示），较前明显吸收好转。

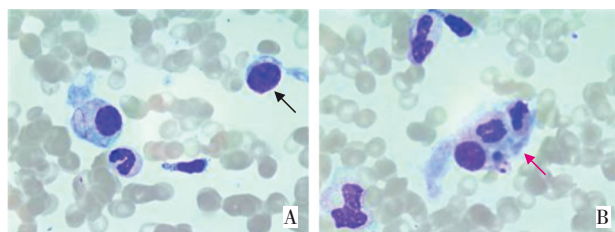


图2 骨髓细胞（瑞氏-吉姆萨染色， $\times 1000$ ）骨髓病理报告示粒巨两系增生活跃伴成熟障碍，红系增生减低；图A示骨髓象，可见不典型淋巴细胞（黑色箭头所示）；图B示骨髓象，可见吞噬及噬血细胞（红色箭头所示）。

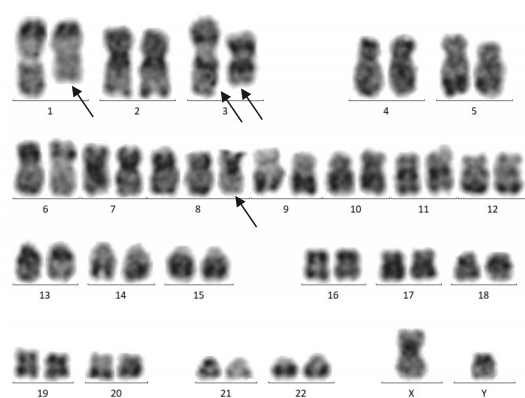


图3 骨髓染色体核型 47，XY，add（1）（q11），t（3；3），（q12；26.2），+8 [20]。

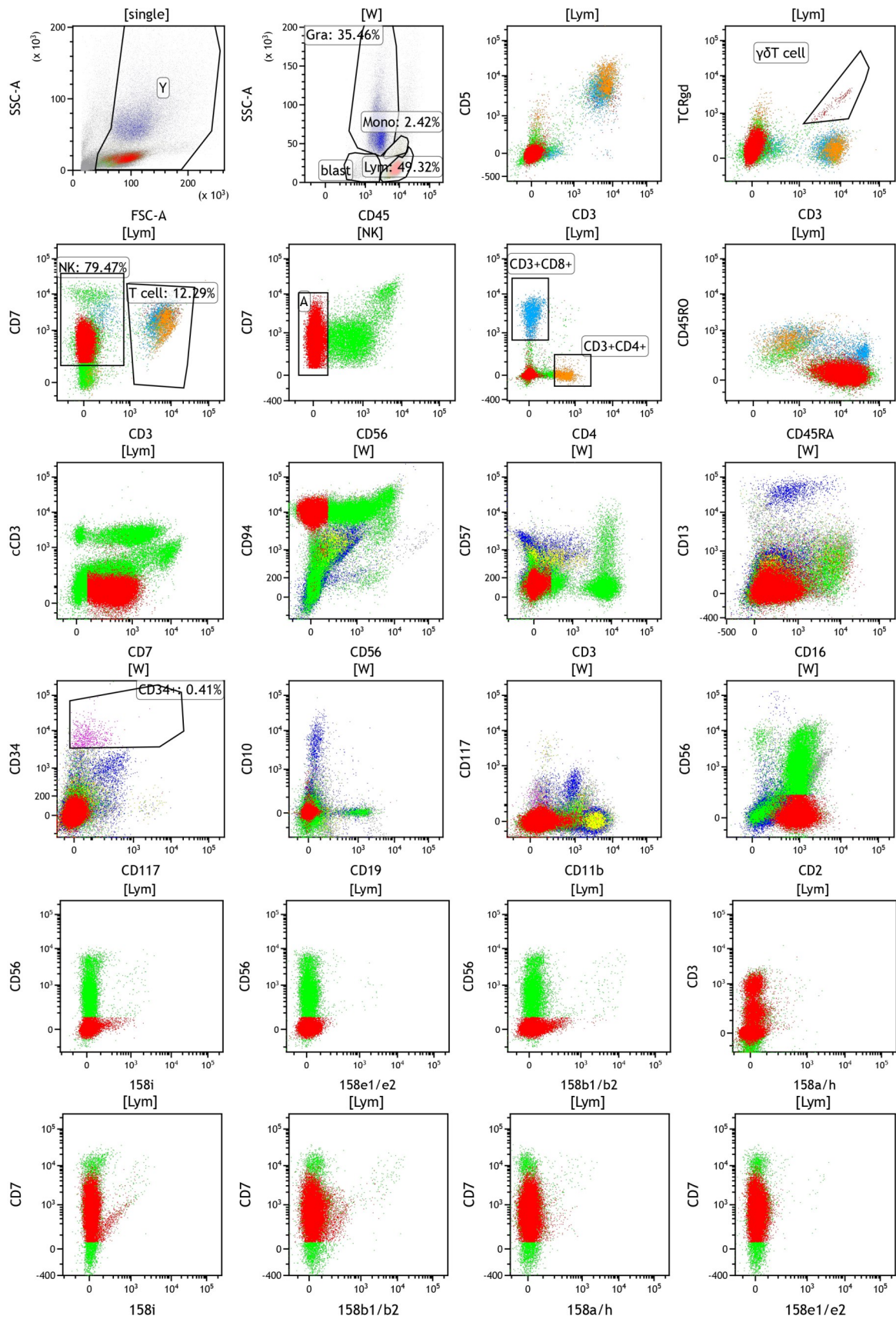


图 4 流式细胞术细胞免疫表型 成熟淋巴细胞约占 51.2%，其中有一群表型异常的细胞占 34.9%（红色细胞群），其表达 CD7、CD45RA、CD2、CD94，部分表达 CD16；不表达 cCD3、CD3、CD4、CD5、CD8、CD56、CD57、CD158i、CD158e1/e2、CD158a/h、CD158b1/b2。

讨论：HLH是一种由于遗传性或获得性因素导致的免疫细胞异常激活，增殖失控，释放大量炎症因子引起的过度炎症反应综合征。HLH分为原发性和继发性两类，继发性HLH根据诱因分为3种类型：(1)恶性肿瘤相关HLH：常见于血液系统恶性肿瘤，包括淋巴瘤和急性白血病等。(2)感染相关HLH：继发性HLH的最常见诱因，可为感染和/或宿主免疫功能受损所致。(3)风湿免疫性疾病相关HLH^[2]。本病例患儿首发以重症肺炎为主要表现，病程中反复发热、肝脾大、全血细胞减少、甘油三酯增高、纤维蛋白原降低及铁蛋白明显升高，sCD25明显升高，其中sCD25水平及铁蛋白等检测是诊断HLH的可靠指标，两项指标均高对HLH的阳性预测值可达95.6%^[3]。根据2022年《中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南》^[2]，该患儿HLH诊断明确。HLH基因突变筛查未发现具有临床意义的突变，故排除原发性HLH。

本例患儿病情反复，血常规示三系减少，伴有重症肺炎，病原学检查提示EB病毒阳性、支原体抗体IgM阳性、甲型流感病毒核酸检测阳性，需要考虑感染相关HLH。进一步完善骨髓穿刺示分布淋巴细胞占47.5%，易见不典型淋巴细胞，双核、多核、大颗粒淋巴细胞，粒巨两系增生伴成熟障碍，考虑淋巴瘤骨髓浸润不能排除。目前淋巴瘤发病率随儿童年龄增高呈上升趋势^[4]，本例患儿体格检查及影像学检查未见典型淋巴结肿大，但机体处于多种病原体感染活跃期，尤其EB病毒感染与淋巴组织增殖性肿瘤关系密切，故需警惕淋巴瘤。此病例可见异常细胞群，CD45强阳性，侧向角散射光强度低，可判断此群病变细胞为成熟淋巴细胞，此群细胞不表达CD3、CD19、CD10可排除T细胞与B细胞，表达CD94、CD7、CD2为主，以NK细胞表达为主，但缺失CD56、CD57，同时CD158i、CD158e1/e2、CD158a/h、CD158b1/b2不表达，故考虑异常的克隆性NK细胞。根据2022年世界卫生组织第5版造血淋巴肿瘤分类^[5]，结合临床表现该患儿高度考虑ANKL。此病是一种罕见自然杀伤细胞(natural killer cell, NK细胞)增生性肿瘤疾病，多以高热、乏力、盗汗、食欲缺乏、体重减轻为首发表现，与EB病毒感染有关，起病急，预后差，常伴有凝血功能异常和HLH^[6]。目前ANKL尚无明确诊断指南，参考既往文献ANKL可能诊断依据如下^[6-10]。(1)临床特点：病情进展迅速，多有明显的全身症状，如发热、乏力、体重减轻等；可有

肝、脾、淋巴结肿大，累及外周血和骨髓。(2)血常规可见一系或多系血细胞进行性减少；严重者可有肝功能异常、凝血功能异常等多个器官累及。(3)EB病毒抗体阳性(EB病毒感染相关)。(4)常伴有HLH，常见数量不等的吞噬型组织细胞。(5)骨髓涂片和活检可见大颗粒细胞浸润。(6)NK细胞免疫表型：CD2⁺、CD3⁻、CD5⁻、CD56⁺、CD16^{+/+}、CD57⁻、CD94⁺，无T细胞受体基因表达，T系、B系和髓系特异性抗原标准阴性。(7)无特异性细胞遗传学改变，较常见的染色体异常为del(6)(q21q25)。(8)排除其他大颗粒淋巴细胞增殖性疾病。本例患儿有明显侵袭性、暴发性的临床特征，结合实验室检查、骨髓病理检查及免疫表型等符合ANKL诊断依据。故该患儿高度考虑ANKL，且由多重感染诱发导致继发性HLH。研究表明儿童肿瘤相关性HLH治疗效果极差，使用HLH-1994方案治疗可有效控制疾病进展^[11]。

ANKL现暂无统一治疗标准，目前临床报道多采用以左旋门冬酰胺酶为基础的联合化疗和造血干细胞移植治疗方案。传统化疗方案疗效较差，有研究认为与一种多耐药基因编码的多药转运糖蛋白(P糖蛋白)在肿瘤细胞中高表达有关，因此联合不受P糖蛋白影响的药物如左旋门冬酰胺酶的化疗方案可以改善ANKL治疗效果^[12]。在联合化疗过程中易发生肿瘤溶解综合征，引起高尿酸血症、高钾血症、低钙血症和急性肾功能衰竭，加重病情甚至直接导致死亡。目前此病预后极差，有报道异基因造血干细胞移植可能提高ANKL长期生存率，故确诊后应尽早行造血干细胞移植^[13]。

本病例提示对存在重症感染的患儿应积极控制机体炎症反应，密切监测病情变化，当血细胞减少及血清铁蛋白进行性升高时需高度警惕HLH，同时多方面排查引起HLH的原因，及早行骨髓穿刺，完善骨髓病理组织化学及流式细胞免疫表型等检查，提高对不典型淋巴组织增殖性肿瘤的认识，早期诊断，及时治疗。

作者贡献声明：周青梅、许欣雨负责文章设计和撰写；罗玉妹、陈芊廷、郭征征、李天鹤负责病例收集、整理；姚翔媚、杨景晖负责病例审核、文章修改。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

[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. PMID: 16937360. DOI: 10.1002/pbc.21039.
- [2] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会儿科学分会血液学组, 噬血细胞综合征中国专家联盟. 中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南 (2022 年版) [J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(20): 1492-1499. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220310-00488.
- [3] Tabata C, Tabata R. Possible prediction of underlying lymphoma by high sIL-2R/ferritin ratio in hemophagocytic syndrome[J]. *Ann Hematol*, 2012, 91(1): 63-71. PMID: 21523380. DOI: 10.1007/s00277-011-1239-7.
- [4] Yao S, Wang Y, Sun Y, et al. Epidemiological investigation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in China[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16(1): 342. PMID: 34344437. PMCID: PMC8336372. DOI: 10.1186/s13023-021-01976-1.
- [5] Asaulenko ZP, Spiridonov IN, Baram DV, et al. WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 2022 (5th edition): myeloid and histiocytic tumors[J]. *Arkh Patol*, 2023, 85(5): 36-44. PMID: 37814848. DOI: 10.17116/patol20238505136.
- [6] 周剑峰, 李春蕊. 侵袭性 NK 细胞白血病的诊断与鉴别诊断[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(4): 278-279. PMID: 24759008. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.04.003.
- [7] 李春蕊, 刘文励, 周剑峰. 侵袭性自然杀伤细胞白血病的临床诊断[J]. *内科急危重症杂志*, 2010, 16(4): 178-180. DOI: 10.3969/j.issn.1007-1024.2010.04.004.
- [8] Ullah F, Markouli M, Orland M, et al. Large granular lymphocytic leukemia: clinical features, molecular pathogenesis, diagnosis and treatment[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(7): 1307. PMID: 38610985. PMCID: PMC11011145. DOI: 10.3390/cancers16071307.
- [9] Sumbly V, Vest M, Landry I. Aggressive natural killer cell leukemia: a brief overview of its genomic landscape, histological features, and current management[J]. *Cureus*, 2022, 14(2): e22537. PMID: 35345687. PMCID: PMC8956279. DOI: 10.7759/cureus.22537.
- [10] 廖怡, 何合胜, 魏元凤, 等. 侵袭性 NK 细胞白血病的临床特点分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2023, 31(4): 1026-1031. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2023.04.015.
- [11] 张婉妍, 张园, 董南南, 等. 儿童恶性肿瘤相关性噬血细胞综合征 24 例临床分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2018, 20(4): 295-297. PMID: 29658454. PMCID: PMC7390027. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.04.008.
- [12] Oshimi K. Progress in understanding and managing natural killer-cell malignancies[J]. *Br J Haematol*, 2007, 139(4): 532-544. PMID: 17916099. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06835.x.
- [13] El Hussein S, Medeiros LJ, Khoury JD. Aggressive NK cell leukemia: current state of the art[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(10): 2900. PMID: 33050313. PMCID: PMC7600035. DOI: 10.3390/cancers12102900.

(本文编辑: 张辉)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)