

噬血细胞综合征临床特征与影响预后因素分析

徐忠金 谢淑佩 林媛媛 朱春晖 何 飞

(江西省儿童医院血液科 江西 南昌 330006)

摘要 目的 探讨噬血细胞综合征的临床特征及影响预后因素,为临床治疗提供依据。方法 选择2006年1月~2011年12月我院收治的噬血细胞综合征患儿26例,回顾分析所有患儿的临床表现、实验室检查、病因及转归等资料。结果 死亡10例,好转或痊愈16例。原发与继发性HPS转归情况比较, $X^2=7.825$, $P<0.05$,差异有统计学意义。两组年龄($t=2.807$)、肝肿大($t=2.817$)、脾肿大($t=2.651$)、白细胞计数($t=2.580$)、血小板($t=2.814$)、纤维蛋白原($t=2.984$)、乳酸脱氢酶(LDH)($t=2.667$)和丙氨酸转氨酶(ALT)($t=2.514$)比较,差异有统计学意义, $P<0.05$ 。结论 儿童噬血细胞综合征病因复杂,临床特征多样,应结合患儿个体特征进行临床治疗。

关键词 噬血细胞综合征 危险因素 分析

中图分类号 R55 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2012)25-4910-03

Analysis of the Clinical Characteristics and Factors Affecting Prognosis of Hemophagocytic Syndrome

XU Zhong-jin, XIE Shu-pei, LIN Yuan-yuan, ZHU Chun-hui, HE Fei

(The children's Hospital of Jiangxi Province Department of Hematology, Nanchang Jiangxi, 330006)

ABSTRACT Objective: To analysis the clinical characteristics and impact factors of hemophagocytic syndrome, in order to provide basis for clinical treatment. **Methods:** A retrospective analysis of the clinical characteristics, laboratory data, causes and outcomes was made for 26 patients with hemophagocytic syndrome in our hospital from Jan. 2006 to Dec. 2011. **Results:** 10 children with hemophagocytic syndrome were dead, 16 children were on the mend or recovery. The prognosis of primary and secondary HPS was statistical different significantly($X^2=7.825$, $P<0.05$). The age($t=2.807$, $P<0.05$), the size of enlargement of liver and spleen($t=2.817$ and $t=2.651$, $P<0.05$), WBC($t=2.580$, $P<0.05$), blood platelet ($t=2.814$, $P<0.05$), FIB ($t=2.984$, $P<0.05$), LDH ($t=2.667$, $P<0.05$) and ALT ($t=2.514$, $P<0.05$) of two groups were statistical different significantly. **Conclusion:** HPS for children presented complicated causes, various clinical characteristics and high mortality. HPS should be treated with individual factors for children.

Key words: Hemophagocytic syndrome; Risk factor; Analysis

Chinese Library Classification: R55 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)25-4910-03

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)是一种多器官、多系统受累,并进行性加重伴免疫功能紊乱的巨噬细胞增生性疾病^[1],其特征是发热,肝脾肿大,全血细胞减少,多发于儿童,病情进展迅速,病死率高^[2,3],因此识别其临床特征和分析其预后因素可减少误诊,提高治愈率。现将我院近几年对HPS的临床观察分析报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2006年1月~2011年12月我院收治的HPS患儿26例,所有患儿均符合国际细胞学会制定的HLH-94及HLH-04的诊断标准^[4,5]。其中男性16例,女性10例,年龄为1~13岁,平均为(3.22±0.18)岁。

1.2 临床资料

所有患儿均有持续高温,体温均 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$,热型不规则,以弛张热为主,发热4d~30d,26例患儿均有肝肿大,23例脾肿

大,18例患儿有浅表淋巴结肿大,以颈部与双侧腹股沟淋巴结肿大常见,直径约为4~8mm。12例存在呼吸系统症状,表现为咳嗽、气促,听诊可闻干湿罗音,胸片显示肺部弥漫性间质性病变。1例患儿出现抽搐。4例患儿有红色斑丘疹,4例患儿有便血。

1.3 实验室资料

25例患儿外周血白细胞降低,白细胞计数为(0.4~6.98) $\times 10^9/\text{L}$,21例中性粒细胞 $<100 \times 10^9/\text{L}$,16例血小板 $<100 \times 10^9/\text{L}$,18例纤维蛋白原 $\leq 1.5\text{g/L}$,12例血清白蛋白 $\geq 500\mu\text{g/L}$,18例血浆CD25 $\geq 2400\text{U/L}$,12例三酰甘油 $\geq 265\text{mg/L}$,24例患儿乳酸脱氢酶(LDH)升高,范围为1210~3817U/L,18例冬氨酸转氨酶(ALT)升高,范围为160~528U/L,15例丙氨酸转氨酶(ALT)升高,范围为192~625U/L。所有患儿骨髓检查,其中25例发现噬血细胞。

1.4 方法

回顾对比分析死亡病例、好转或痊愈病例的个体因素及实验室因素。

1.5 统计学方法

应用SPSS13.0统计软件,计量资料比较用t检验,计数资

作者简介 徐忠金(1969-),男,大学本科,副主任医师,研究方向:儿童血液肿瘤

(收稿日期 2012-04-06 接受日期 2012-04-30)

料比较用 2 或方差分析检验, $P < 0.05$, 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗与转归

进行基因检测发现原发 HPS 患儿为 8 例, 继发性 HPS 为 18 例 (EB) 好转或痊愈 16 例。原发与继发性 HPS 转归情况比较, $X^2=7.825$, $P < 0.05$, 差异有统计学意义。

表 1 治疗转归比较

Table 1 The comparison of therapeutic outcomes

Group	n	Death	Improvement	Cure
Primary	8	5	2	1
Secondary	18	2	6	10

2.2 预后影响因素

通过回顾比较死亡患儿与好转或痊愈患儿的个体因素与实验室因素发现, 两组年龄 ($t=2.807$)、肝肿大 ($t=2.817$)、脾肿大

($t=2.651$)、白细胞计数 ($t=2.580$)、血小板 ($t=2.814$)、纤维蛋白原 ($t=2.984$)、乳酸脱氢酶 (LDH) ($t=2.667$) 和丙氨酸转氨酶 (ALT) ($t=2.514$) 比较, 差异有统计学意义, $P < 0.05$ 。

表 2 影响患者预后的相关因素

Table 2 Related Factors of predicting patients' prognosis

Factor	Death group	Improve or cure group	t (or X ²)	P
Age	1.84± 0.53	2.87± 0.98	$t=2.807$	0.008
Fever (°C)	39.04± 0.28	39.03± 0.33	$t=1.071$	0.293
Enlargement of the liver (cm)	4.43± 1.98	1.91± 1.03	$t=2.817$	0.008
Enlargement of the spleen (cm)	4.61± 2.01	2.43± 1.64	$t=2.651$	0.009
White blood cell count (× 10 ⁹ /L)	2.35± 1.58	1.16± 1.08	$t=2.580$	0.012
Blood platelet (× 10 ⁹ /L)	52.57± 31.06	49.86± 30.49	$t=2.814$	0.008
Neutrophils (× 10 ⁹ /L)	0.38± 0.58	0.35± 0.49	$t=1.780$	0.084
Fibrinogen (g/L)	1.35± 0.23	1.06± 0.17	$t=2.984$	0.002
Serum protein (μg/L)	545.47± 65.09	555.64± 64.67	$t=1.141$	0.312
Plasma CD25 (kU/L)	2542.99± 147.87	2641.45± 135.17	$t=0.454$	0.671
Triglyceride (mg/L)	284.54± 21.24	281.14± 35.24	$t=0.714$	0.060
Lactate Dehydrogenase (U/L)	3902.53± 487.74	1301.16± 241.04	$t=2.667$	0.011
Aspartatetransaminase (U/L)	362.35± 99.08	170.36± 35.48	$t=1.514$	0.176
Alanine aminotransferase (U/L)	597.47± 121.11	547.22± 152.12	$t=2.514$	0.029
Primary HPS(n)	6	2	$X^2=7.825$	<0.05
Secondary HPS(n)	2	16		

3 讨论

HPS 是由多种原因引起的体内组织细胞异常增生并伴有吞噬血细胞的现象, 是自限性疾病^[6-8], 分为原发性与继发性两类, HPS 其诊治与治疗均较为困难, 原发性又称家族性, 为常染色体隐性遗传病^[9], 继发性 HPS 多与感染相关^[10,11], 本文发现原发与继发性 HPS 转归情况比较差异有统计学意义, 且原发性 HPS 预后较继发性 HPS 差。原发性 HPS 多见于婴幼儿, 其病死率较高, 预后差, 且 90% 发生在 2 岁以下^[12,13], 文中结果发现死亡组患儿年龄 (1.84± 0.53) 岁, 与文献大致相同^[14-16]。

HPS 患儿多有不明原因发热, 本文观察热型以弛张热为

主, 通过基因检测能够鉴别出原发性和继发性 HPS。文中发现肝脾肿大的程度影响患儿的转归情况, 可能因 HPS 是由于单核 - 巨噬细胞系统良性反应性组织细胞增生症或者由于病原体刺激, 引起巨噬细胞与淋巴细胞增生, 导致肝脾充血而肿大^[17]。因此死亡患儿乳酸脱氢酶 (LDH) 和丙氨酸转氨酶 (ALT) 较好转或痊愈患儿升高程度高, 其改变的程度与肝受累的程度一致。

在本研究中, 我们对存活患儿与死亡患儿的比较研究发现, 其死亡患儿具有以下特点 1: 其热程较长, 均为高热, 其高峰在 40℃ 左右, 平均温度为 39.04± 0.28℃, 但其与存活组比较其无统计学差异性 2: 患者肝功能损伤程度明显高于存活组,

且其表现出进行性加重,尤其是乳酸脱氢酶的水平明显高于存活的患儿;其外周血象多呈全血细胞进行性减低,尤其是血红蛋白、红细胞以及白细胞的降低,但除白细胞计数外,与存活患者比较无统计学差异性。通过本临床研究,我们发现当患者满足 HPS 的相关诊断后,应当积极进行寻找感染证据以及患者家族史,并对其进行多次骨穿,进行寻找噬血细胞的迹象。通过本研究我们还发现白细胞计数、血小板和纤维蛋白原在死亡儿童降低程度高于好转或痊愈的患儿,可能与噬血细胞增多,加速血细胞的破坏有关^[18,19],也可能由于血清中存在造血祖细胞增殖的抑制性物质,如 γ -干扰素、肿瘤坏死因子(TNF)和白介素-1 以及造血生长抑制因子^[20,21]。

在临床治疗中,治疗难度较大,而且其病死率高。现阶段对 HPS 的治疗,主要围绕三大方面进行实施,1 给予患者大剂量的丙种球蛋白以及糖皮质激素进行治疗,从而对细胞因子风暴以及对脏器的多功能损伤进行保护;2 控制感染,其中主要包括病毒、细菌、真菌;3 化学清除克隆性增殖以及清除含有 E-BV 的 T 细胞^[17,19,21]。在本研究中,我们对患者采用 HLH-2004 的国际方案进行治疗,并以控制高细胞因子血症、清除克隆增殖的 T 细胞以及 NK 细胞和活化的巨噬细胞。Suresh^[1]认为继发因素的患者其先按照原发疾病进行治疗,如果无好转可对其进行化疗,化疗如果不成功,可对患者实施干细胞移植。在本研究中,原发 HPS 患儿为 8 例,继发性 HPS 为 18 例(EB),好转或痊愈 16 例。原发与继发性 HPS 转归情况比较,具有统计学差异性,故我们认为继发患者其治疗效果明显优于原发患者。

总之,HPS 诊断与治疗均较难,其预后不良,儿童噬血细胞综合征病因复杂,临床特征多样,因此应结合患儿个体特征进行临床治疗。

参考文献(References)

- [1] Suresh D, Athanassaki I, Jeha GS, et al. Total parenteral nutrition associated with severe insulin resistance following hematopoietic stem cell transplantation in patients with hemophagocytic syndrome: report on two cases[J]. *Pediatr Diabetes*, 2010, 11(1):70-73
- [2] Tong H, Ren Y, Liu H, et al. Clinical characteristics of T-cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome: comparison of T-cell lymphoma with and without hemophagocytic syndrome [J]. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49(1):81-87
- [3] Beutel G, Wiesner O, Eder M, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome as a major contributor to death in patients with 2009 influenza A (H1N1) infection[J]. *Crit Care*, 2011, 15(2):R80
- [4] Botelho C, Ferrer F, Francisco L, et al. Acute lupus hemophagocytic syndrome: report of a case[J]. *Nefrologia*, 2010, 30(2):247-251
- [5] Cho E, Cha I, Yoon K, et al. Hemophagocytic syndrome in a patient with acute tubulointerstitial nephritis secondary to hepatitis A virus infection[J]. *J Korean Med Sci*, 2010, 25(10):1529-1531
- [6] Ben-Baruch S, Canaani J, Braunstein R, et al. Predictive parameters for a diagnostic bone marrow biopsy specimen in the work-up of fever of unknown origin[J]. *Mayo Clin Proc*, 2012, 87(2):136-142
- [7] Funakoshi Y, Matsuoka H, Yamamoto K, et al. Therapy-related pure erythroid leukemia with hepatic infiltration and hemophagocytic syndrome[J]. *Intern Med*, 2011, 50(24):3031-3035
- [8] Okamoto M, Yamaguchi H, Isobe Y, et al. Analysis of triglyceride value in the diagnosis and treatment response of secondary hemophagocytic syndrome[J]. *Intern Med*, 2009, 48(10):775-781
- [9] Guo X, Li Q, Zhou CY. Retrospective analysis of 41 childhood hemophagocytic syndrome[J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2007, 28(7):449-453
- [10] Chuang HC, Wang JM, Hsieh WC, et al. Up-regulation of activating transcription factor-5 suppresses SAP expression to activate T cells in hemophagocytic syndrome associated with Epstein-Barr virus infection and immune disorders[J]. *Am J Pathol*, 2008, 173(5):1397-1405
- [11] Segall L, Moal MC, Doucet L, et al. Toxoplasmosis-associated hemophagocytic syndrome in renal transplantation [J]. *Transpl Int*, 2006, 19(1):78-80
- [12] De Saint Basile G, Menasche G, Latour S. Inherited defects causing hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2011, 1246:64-76
- [13] Kato T, Tanabe J, Kanemoto M, et al. A case of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type mimicking typical manifestations of adult-onset Still's disease (AOSD) with hemophagocytic syndrome: diagnostic consideration between malignant lymphoma without lymphadenopathy and AOSD[J]. *Mod Rheumatol*, 2009, 19(6):675-680
- [14] Pamuk ON, Pamuk GE, Usta U, et al. Hemophagocytic syndrome in one patient with adult-onset Still's disease. Presentation with febrile neutropenia[J]. *Clin Rheumatol*, 2007, 26(5):797-800
- [15] Han AR, Lee HR, Park BB, et al. Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: clinical features and treatment outcome [J]. *Ann Hematol*, 2007, 86(7):493-498
- [16] Lambotte O, Khellaf M, Harmouche H, et al. Characteristics and long-term outcome of 15 episodes of systemic lupus erythematosus-associated hemophagocytic syndrome[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2006, 85(3):169-182
- [17] Shabbir M, Lucas J, Lazarchick J, et al. Secondary hemophagocytic syndrome in adults: a case series of 18 patients in a single institution and a review of literature[J]. *Hematol Oncol*, 2011, 29(2):100-106
- [18] Gokce M, Unal O, Hismi B, et al. Secondary hemophagocytosis in 3 patients with organic acidemia involving propionate metabolism[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2012, 29(1):92-98
- [19] Letsas KP, Filippatos GS, Delimpasi S, et al. Enterovirus-induced fulminant myocarditis and hemophagocytic syndrome [J]. *Infect*, 2007, 34(2):75-77
- [20] Tan ZH, Cao LZ, Yu Y. Clinical analysis of 10 patients with hemophagocytic syndrome[J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2005, 43(12):939-940
- [21] Iyama S, Matsunaga T, Sato T, et al. A case of hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma associated hemophagocytic syndrome [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2008, 35(9):1623-1627