

淋巴瘤化疗后出现嗜血细胞综合征 1 例的诊治体会*

武汉市普仁医院 董艳 周涛* 胡桂英, 武汉 430081

关键词 淋巴瘤; 血细胞减少; 血清铁蛋白; 嗜血细胞综合征

中图分类号 R733.4

文献标识码 D

DOI 10.11768/nkjwzzzz20190126

嗜血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)又称嗜血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistocytosis, HLH),是由多种致病因素导致淋巴细胞、组织细胞的异常增生,伴随其吞噬各种造血细胞为特征,诱发大量细胞因子释放,引起全身过度炎症反应,严重者危及生命。临床上少见、缺乏特异临床表现,死亡率极高。本文报道 1 例淋巴瘤患者化疗后出现嗜血细胞综合征,并对相关文献资料进行分析总结。

病例资料

患者女,59 岁,因“反复发热 2 年,再发 3 d”于 2017 年 1 月 9 日入武汉市普仁医院。患者 2 年前无明显诱因反复出现发热,主要为高热,最高达 39℃,无畏寒、寒战,伴双下肢红斑,多次在武汉市普仁医院住院,2015 年 5 月 21 日血常规:白细胞 $14.5 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞绝对值 $12.88 \times 10^9/L$ 、中性细胞比率 88.9%、血红蛋白 82 g/L。血小板 $271 \times 10^9/L$ 。骨髓细胞学:考虑继发性贫血;骨髓染色体核型分析未见异常。31 种融合基因未检测到。未检测到单克隆性 IGH 或 TCR 基因重排。EB 病毒 DNA 阴性,巨细胞病毒 DNA 阴性,血沉 119 mm/h, C 反应蛋白 88.4 mg/L,腹部 CT:脾大、腹膜后淋巴结肿大。淋巴结 B 超:双侧颈部、左锁骨上窝、右侧腋窝、双侧腹股沟及腹膜后淋巴结肿大(左锁骨上窝 29 mm × 27 mm),先后行颈部包块淋巴结穿刺活检:恶性淋巴瘤(何杰金氏淋巴瘤?),颈部淋巴结活检:纤维脂肪瘤。因病理科结论不同,给予下肢皮肤活检:少量淋巴细胞浸润,考虑慢性炎性改变。最终给予诊断脂膜炎?淋巴瘤待排,给予糖皮质激素抗炎、抗感染、抗病毒等治疗后触诊淋巴结消退,下肢皮肤红斑消退,症状好转出院,因淋巴瘤诊断缺乏依据,建议上级医院进一步检查。2015 年 12 月 4 日

广州军区武汉总医院 PET-CT 提示:①全身多发淋巴结肿大伴放射性摄取增高,考虑淋巴瘤可能,建议左侧锁骨上窝淋巴结活检;②脾脏肿大,其内结片样放射性摄取增高灶,考虑淋巴瘤浸润;③肝内多发低密度影伴放射性摄取增高灶,考虑淋巴瘤浸润;④全身放射性摄取增高灶,考虑反应性改变可能,不排除淋巴瘤浸润;⑤左肺舌叶纤维条索影。湖北省肿瘤医院肝穿刺病理诊断:可见小-中等淋巴细胞弥漫浸润,伴中性粒细胞,期间散在大细胞。免疫分型:鉴于患者曾行激素治疗及本次送检组织较少,难以具体分型。IHC(5365)示大细胞:CD3(-)、CD20(-)、PAX-5(+)、Bcl-2(+)、CD5(-)、CD4(-)、CD8(-)、Ki-67(+)、CD21(-)、CD30(+)、BOB(+)、OCT-2(-)、LCA(+/-)、CD79a(+)、EMA(+)、CD15(-)、ALK(-)。CISH 示:EBER(-)。结合临床及免疫组织化学结果,符合淋巴瘤,B 细胞源性可能性大,2015 年 12 月 7 日~2016 年 12 月 8 日在肿瘤医院给予 CHOP 方案化疗治疗 8 个疗程(最后一次化疗时间是 2016 年 12 月 8 日),化疗前 PCT 0.153 ng/mL,红细胞沉降率 65 mm/h,CRP 77.60 mg/L,2016 年 11 月 25 日 LDH 466 U/L, β_2 微球蛋白 5.86 mg/L,伴颈部淋巴结肿大等。腹部 CT 提示肝脏及脾脏多发转移瘤。此次入院 3 d 前再次出现发热,T 高达 39.1℃,伴头昏,无畏寒,无咳嗽、咳痰,无腹痛、腹泻。体格检查:精神差,贫血貌,皮肤黏膜苍白,无黄染,未见瘀点瘀斑,口唇无发绀,气管居中,颈软,颈部可及多枚肿大淋巴结,活动可,无压痛,双肺呼吸音清,未闻及明显干湿啰音,心率 123 次/min,心律齐,心音有力,未听及杂音,腹部平软,肝脾肋下可及 3 指,无压痛及反跳痛,腹部移动性浊音阴性,肠鸣音正常,双下肢无水肿。

2017 年 1 月 9 日 血常规白细胞 $5.34 \times 10^9/L$,淋巴细胞比率 3.8%,中性粒细胞比率 85.5%,中性粒细胞绝对值 $4.57 \times 10^9/L$,血红蛋白 36 g/L,血小板 $256 \times 10^9/L$,EBV-EA-IgG 阴性,EBV-CA-IgM 阴性,EB 病毒 DNA 阴性。CMV IgG 阳性,CMV IgM

*基金项目:武汉市卫计委课题基金项目(No:WX17D26)

*通信作者:周涛,E-mail:545136790@qq.com

阴性,抗心磷脂抗体阴性,ENA 阴性,PCT 3.46 ng/mL,白蛋白 25.1 g/L,肌酐 111.96 mmol/L,尿酸 391 $\mu\text{mol/L}$,甘油三酯 2.38 mmol/L,CRP 235 mg/L,血清铁蛋白 $>1650 \mu\text{g/L}$,血 Coombs 阴性,血培养阴性,严重贫血,不排除化疗后骨髓抑制,给予输悬浮红细胞、新鲜冰冻血浆、白蛋白对症治疗,同时给予莫西沙星+哌拉西林他唑巴坦联合抗感染治疗,仍发热,随后出现血小板 $48 \times 10^9/\text{L}$,次日血小板 $29 \times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞绝对值 $1.5 \times 10^9/\text{L}$,白蛋白 19.4 g/L,直接胆红素 95.50 $\mu\text{mol/L}$,肌酐 143.8 $\mu\text{mol/L}$,甘油三酯 3.91 mmol/L,2017 年 1 月 17 日铁蛋白稀释试验后血清铁蛋白 18 520 $\mu\text{g/L}$,高度怀疑嗜血细胞综合征,华中科技大学同济医学院附属协和医院骨髓病理报告:吞噬细胞占 1%,可见噬血细胞,见图 1。考虑为噬血细胞综合征可能性大。1 月 19 日根据临床实验室检查确诊为嗜血细胞综合征,给予静脉用免疫球蛋白(20 g/d $\times$ 3d)、甲泼尼龙(80 mg/d $\times$ 7d)、长春地新 4 mg/d $\times$ 1d、抗感染、输红细胞、输血小板、粒细胞集落刺激因子,血浆置换术等支持治疗后,1 月 21 日患者出现四肢抽搐、黄疸进行性加重,复查腹部 CT:①结合病史,考虑肝脏及脾脏多发转移瘤,建议 MRI 检查。②胆囊结石。③腹盆腔积液。④左侧骶髂关节面骶骨改变,转移待排,请结合临床。头颅 CT 提示双侧基底节区多发腔隙性脑梗死,家属放弃治疗,最终死亡。

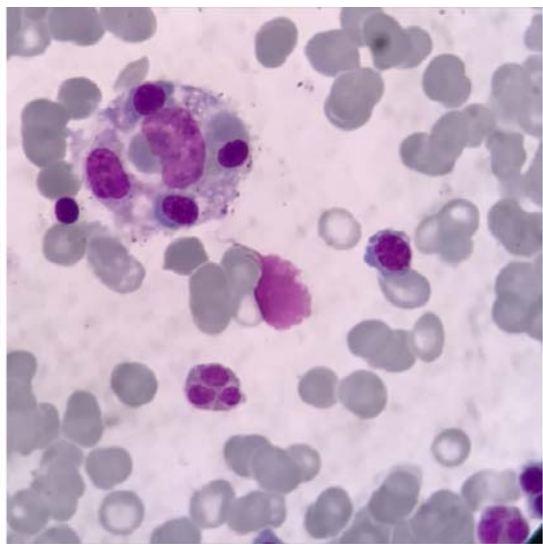


图 1 骨髓中吞噬红细胞、粒细胞的嗜血细胞(瑞氏染色, $\times 400$)

讨论

嗜血细胞综合征可分为原发性、继发性。原发性多见于 0~2 岁儿童,预后差,为常染色体隐性遗传性疾病。继发性以成人多见,无遗传因素,可继发

感染、肿瘤、自身免疫性疾病、免疫缺陷病、药物超敏反应等。感染是最常见的原因^[1],特别是 EB 病毒感染。在恶性肿瘤中,血液系统以淋巴瘤相关 HLH 最为常见,根据淋巴瘤相关嗜血细胞综合征诊治中国专家共识^[2],淋巴瘤相关 HLH 分为淋巴瘤诱导的 HLH 和化疗期合并的 HLH 两大类,前者是以 T 细胞或者 NK 细胞淋巴瘤最多见,其次是弥漫大 B 细胞淋巴瘤和霍奇金淋巴瘤,可早于淋巴瘤之前,也可与淋巴瘤诊断同时发生,或在淋巴瘤疾病进展或复发时出现。后者是化疗后抑制机体免疫功能,在感染刺激下出现,往往淋巴瘤处于缓解状态。

HPS 临床表现复杂多样,缺乏特异性,累及多个系统,可出现持续高热、肝脾淋巴结肿大、皮肤瘀斑、皮疹、黄疸、肝衰竭、中枢神经系统症状、弥散性血管内凝血、多器官功能衰竭等多种表现。本例患者出现高热、淋巴结、肝脾肿大、血细胞减少、肝酶异常等,与淋巴瘤疾病本身临床表现有很多重叠交叉之处,不易鉴别。目前淋巴瘤相关 HLH 诊断标准没有公认的专门标准,均在明确病理诊断淋巴瘤基础上,采用 2004-HPS 诊断标准^[3],符合以下两条标准中任何一条时可以诊断 HLH:(1)分子诊断符合 HLH:在目前已知的 HLH 相关致病基因,如 PRF1、UNC13D、STX11、STXBP2、Rab27a、LYST、SH2D1A、BIRC4、ITK、AP3 β 1、MAGT1、CD27 等发现病理性突变。(2)符合以下 8 条指标中的 5 条:①发热:T $>38.5^{\circ}\text{C}$,持续 $>7\text{d}$;②脾大;③血细胞减少(累及外周血两系或三系):血红蛋白 $<90 \text{ g/L}$,血小板 $<100 \times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞 $<1.0 \times 10^9/\text{L}$ 且非骨髓造血功能减低所致;④高三酰甘油血症和/或低纤维蛋白原血症:三酰甘油 $>3 \text{ mmol/L}$ 或高于同年龄的 3 个标准差,纤维蛋白原 $<1.5 \text{ g/L}$ 或低于同年龄的 3 个标准差;⑤在骨髓、脾脏、肝脏或淋巴结里找到噬血细胞;⑥血清铁蛋白升高:铁蛋白 $\geq 500 \mu\text{g/L}$;⑦ NK 细胞活性降低或缺如;⑧ sCD25(可溶性白细胞介素-2 受体)升高。多项研究表明,血清铁蛋白在诊断嗜血细胞综合征中意义重大,血清铁蛋白 $>10\,000 \mu\text{g/L}$ 对确诊噬血细胞综合征有 90% 的敏感度和 96% 的特异性^[4]。血清铁蛋白水平变化可反映噬血细胞综合征的治疗效果^[5]。需要指出的是,噬血现象不是诊断 HLH 的充分必要条件。淋巴瘤和 HLH 两者之间既互相独立又密切相关。对于确诊淋巴瘤疑似 HLH 患者,发现无法用淋巴瘤本身临床特点解释的时候,特别是短时间内铁蛋白进行性升高,具有强烈的提示作用。本例患者根据肝脏穿

刺的病理及免疫组化,肝脾淋巴结肿大,PET-CT等检查,B细胞淋巴瘤诊断明确。患者有肝脾侵犯,淋巴瘤Ⅳ期,血清铁蛋白高达18 520 μg/L,血细胞减少,发热,甘油三酯升高,脾大,结合骨髓可见嗜血现象,考虑淋巴瘤相关HLH,NK细胞活性和sCD25水平可以进一步确定淋巴瘤相关HLH的诊断,sCD25/血清铁蛋白比值,sCD25水平 $\geq 6\ 400$ pg/ml也是作为淋巴瘤相关HLH的诊断手段^[6~8]。

淋巴瘤相关HLH诊断后,首先应明确引起HLH原因,淋巴瘤诱导、化疗期间合并,还是两者共存对于后续治疗方案选择具有重要意义。其次积极的评估淋巴瘤疾病状态(完全缓解、部分缓解、疾病进展),并全面筛查感染诱因。本例患者EB病毒抗体阴性,EB病毒DNA阴性,未发现明显感染灶,抗感染效果不佳,基本排除感染诱发。初始治疗方案CHOP化疗8个周期后,最后一次化疗前仍有淋巴结、肝脾肿大,LDH升高, β_2 微球蛋白升高。LDH作为一项独立的预后因素可反映机体肿瘤细胞增殖活性,根据美国国家综合癌症网络(NCCN)指定的NHL疗效标准,考虑本病例为复发难治性淋巴瘤。在疗效判定问题上,文献报道多数为至少2个疗程后判定,NCCN指南推荐淋巴瘤3~4个疗程后进行重新分期。2007年国际协调计划在淋巴瘤疗效的定义中融入了免疫组化法,流式细胞术及18-氟脱氧葡萄糖-PET扫描^[9]。可用PET扫描结果来确定残存肿块是部分缓解还是完全缓解。对于疗效差的患者应及时更改治疗方案,难治或复发淋巴瘤采用第二代或第三代化疗方案如m-BACOD、MA-COP-B、Pro-MACE-cyto BOM、ESHAP、MINE、DHAP等方案。但遗憾的是本例患者肝组织取材较小,得不出明确的病理诊断,未行流式细胞术和免疫组化分析免疫表型,无法明确B细胞淋巴瘤的亚型,无法针对特定类型淋巴瘤进行有效的治疗。淋巴瘤相关HLH的治疗分为两个方面^[2],一方面是针对

HLH治疗,诱导缓解控制过度炎症状态,达到控制HLH活化进展的目的;另一方面是淋巴瘤治疗,控制原发病,达到防止HLH复发的目的^[10]。预后与原发病关系密切,淋巴瘤相关HLH预后最差。目前公认的方案为HLH-2004案^[11],即在初始治疗时(1~8周)合并应用地塞米松、环孢素A和依托泊苷。治疗8周后,获得性HPS病情缓解的患者可停止治疗;8周后病情仍持续或缓解后又复发的患者,须接受以地塞米松、环孢素A、依托泊苷为主的后续治疗。若有中枢神经系统症状,在应用地塞米松2周后仍不能缓解,可给予鞘内注入甲氨蝶呤。对于淋巴瘤相关性HLH没有满意的治疗方案,可在CHOP方案中加入依托泊苷(CHOEP),若疗效不佳,可采用FIG方案。主要由氟达拉滨、甲泼尼龙和人免疫球蛋白组成^[12]。病情严重者采用造血干细胞移植治疗。异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Allo-HSCT)通过免疫重建和造血重建成为可能治愈原发HLH并获得长期生存的唯一治疗选择^[13],在HLH患者(感染相关HLH)中,如果疗程依托泊苷过短,可给予IVIG/CS冲击疗法,可有效控制HLH^[14]。报道血浆置换在短时间内清除大量的炎性风暴造成对机体的伤害,补充凝血因子,使其他的药物治疗成为了可能^[15]。血浆置换辅助治疗嗜血细胞综合征有效^[16],本病例血浆置换辅助治疗后,检查结果上呈现好转趋势,见表1,可见血浆置换对清除体内代谢毒素和致病因子有一定作用,为治疗原发病争取时间。

淋巴瘤诱导的HLH,推荐开始肿瘤治疗之前采取HLH-94方案,一旦初步控制,过渡到原发病治疗^[17,18]。本病例未明确淋巴瘤亚型,对淋巴瘤的治疗缺乏有效评估,是导致该患者淋巴瘤复发的主要原因之一。淋巴瘤的标准化疗不彻底,导致嗜血细胞综合征的发生,确诊HLH之后未进行充分的诱导治疗,增加患者死亡率。

表1 血浆置换前、后相关指标检测

时间	FET (μg/L)	TG (mmol/L)	Cr (mmol/L)	TBiL (μmol/L)	DBiL (μmol/L)	LDH (U/L)	ESR (mm/h)
置换前	18520	3.9	106.9	120.5	95.5	958	120
置换后	9124	3.1	96.2	96.0	76.6	828	80

注:FET-血清铁蛋白,TG-甘油三酯,Cr-肌酐,TBiL-总胆红素,DBiL-直接胆红素,LDH-乳酸脱氢酶,ESR-红细胞沉降率

参考文献

- Lee WI, Chen SH, Hung IJ, et al. Clinical aspects immunologic assessment and genetic analysis in Taiwanese children with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2009, 28(1): 30-34.
- 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会. 淋巴瘤相关噬血细胞综合征诊

- 治中国专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(18): 1389-1393.
- Henter JJ, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2): 124-131.
- 王旂旒, 王昭, 吴林. 多中心72例噬血细胞综合征诊疗分析[J].

- 中华血液学杂志,2009,30(12):793-798.
- 5 李佩,章王,英黄玲,等.铁蛋白和纤维蛋白原在噬血细胞综合征疗效评价中的意义[J].医学研究杂志,2016,45(3):58-60.
 - 6 Tsuji T, Hirano T, Yamasaki H, et al. A high sIL-2R/ferritin ratio is a useful marker for the diagnosis of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome[J]. Ann Hematol, 2014, 93(5):821-826.
 - 7 Bryceson YT, Pende D, Maulpavicic A, et al. A prospective evaluation of degranulation assays in the rapid diagnosis of familial hemophagocytic syndromes [J]. Blood, 2012, 119(12):2754-2763.
 - 8 Jia Z, Wang Y, Lin W, et al. Application of an improved flow cytometry-based NK cell activity assay in adult hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Int J Hematol, 2017, 105(6):828-834.
 - 9 Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(5):579-586.
 - 10 Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment[J]. Hematology, 2013(1), 2013, 2013(4):605-611.
 - 11 Larroche C, Mouthon L. Pathogenesis of hemophagocytic syndrome (HPS)[J]. Autoimmun Rev, 2004, 3(2):69-75.
 - 12 王晶石,王昭,吴林.淋巴瘤相关性噬血细胞综合征 14 例临床分析[J].中国实验血液学杂志,2009,23(5):1352-1355.
 - 13 付丽,魏娜,王晶石,等.异基因造血干细胞移植治疗原发性噬血细胞综合征合并中枢神经系统病变病例报告[J].内科急危重症杂志,2016,22(3):171-175.
 - 14 Emmenegger U, Spaeth PJ, Neftel KA. Intravenous immunoglobulin for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(2):599-601.
 - 15 彭新颜,叶静梅,李翊泉,等.血浆置换在嗜血细胞综合征中的应用[J].血栓与止血学,2016,22(05):530-533.
 - 16 徐丽娟,赵欣欣,张美婷,等.血浆置换辅助治疗嗜血细胞综合征 1 例[J].中国输血杂志,2016,29(11):1277-1278.
 - 17 Wang Y, Huang W, Hu L, et al. Multicenter study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Blood, 2015, 126(19):2186-2192.
 - 18 Wang Y, Wang Z. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Curr Opin Hematol, 2017, 24(1):54-58.

(2017-09-12 收稿 2018-06-12 修回)

(上接第 25 页)

及支气管扩张剂治疗。有一定的治疗作用,但治疗时间长,容易反复发作,预后差。支气管动脉栓塞术是一种新型的治疗各种原因导致大咯血的手段^[8]。1974 年法国学者 Remy 报道了支气管动脉栓塞术治疗咯血的新技术,并在 3 年内用该技术对 104 例患者进行了治疗,获得较满意的效果。随着医学技术的发展,支气管动脉栓塞术越来越受到医学界的重视,它采用微创技术直接栓塞患者病理血管,能达到即时止血的效果,具有效果好、风险小、患者痛苦小的优势。目前支气管动脉栓塞术已在临床上广泛用于各种病因所致的大咯血治疗,是抢救大咯血的一种有效治疗手段。但是,支气管动脉栓塞术是一种姑息疗法,主要起到止血作用,不针对病因治疗^[9]。

支气管镜肺泡灌洗能直接清除气管支气管内脓性分泌物、痰栓及致病菌;其抽吸的分泌物污染少,细菌培养结果准确,可有效指导临床选用抗生素,增加抗菌素的靶向治疗^[10]。反复灌洗和吸引能治疗微小脓肿,促进不张肺小叶的复张和感染的消退;灌洗液对局部支气管黏膜的刺激,可增强患者的咳嗽反射,促进痰液的排出^[11,12]。但对于支气管扩张症并咯血的患者,行支气管镜检查治疗时,容易加重咯血,导致严重不良后果,如窒息、出血性休克等。

本研究首先行支气管动脉栓塞术止血,然后行支气管镜肺泡灌洗,既避免了咯血加重的风险,使支气管镜检查更安全,显著降低窒息等并发症,又加强

了病因治疗,能够更有效地改善临床症状、控制感染,减少复发。

参考文献

- 1 成人支气管扩张症诊治专家共识编写组.成人支气管扩张症诊治专家共识(2012 版)[J].中华危重症医学杂志(电子版),2012,5(5):20-30.
- 2 于红,李惠民,肖湘生,等.支气管动脉 CT 血管成像三维解剖学研究[J].介入放射学杂志,2006,40(4):369-372.
- 3 连志标,陈晓明,黄少辉.选择性支气管动脉栓塞术在肺咯血急性诊治中的应用[J].广东医学,2018,39(16):2491-2494.
- 4 梁启刚,杨薇,沈宁.支气管肺泡灌洗液在结缔组织病相关间质性肺疾病中的应用[J].内科急危重症杂志,2017,23(4):343-347.
- 5 黄桃香.肺泡灌洗治疗支气管扩张合并感染的疗效观察[J].临床肺科杂志,2014,(5):907-908.
- 6 李发久,李承红,朱紫阳,等.大咯血患者的冷沉淀应用研究[J].内科急危重症杂志,2018,24(2):158-159.
- 7 田欣伦,吴翔,徐凯峰,等.成人支气管扩张患者的病因及临床特点分析[J].中国呼吸与危重监护杂志,2013,12(6):576-580.
- 8 Yoon W, Kim J K, Kim Y H, et al. Bronchial and non-bronchial systemic artery embolization for life-threatening hemoptysis: a comprehensive review[J]. Radiographics, 2002, 22:1395.
- 9 席寅,刘冬冬,杨淳,等.危重症患者大咯血病因构成及支气管动脉栓塞术的疗效观察.中华危重病急救医学,2018,30(7):671-676.
- 10 黄有环,王瑞光,李志良.塞托溴铵辅助支气管肺泡灌洗用于支气管扩张合并肺部感染的临床观察.中国药房,2017,28(20):2813-2816.
- 11 郑大伟.纤维支气管镜肺泡灌洗治疗支气管扩张合并感染的疗效.中国内镜杂志,2015,21(5):491-493.
- 12 童良娥,彭清臻.经支气管镜肺泡灌洗对支气管扩张合并感染的疗效观察.内科急危重症杂志,2015,21(06):439-440.

(2017-07-30 收稿 2018-11-26 修回)