

血浆置换抢救危重霍奇金淋巴瘤合并嗜血细胞综合征 1 例并文献复习

青岛大学附属医院 王彩翌 崔渤莉 李田兰 费海荣 刘晓丹 孙玲洁 刘珊珊 孔琦 闫思琪
张奇 赵春亭*, 青岛 266000

关键词 血浆置换; 霍奇金淋巴瘤; 细胞因子风暴; 嗜血细胞综合征

中图分类号 R733.1 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20210122

嗜血细胞综合征 (hemophagocytic syndrome, HPS) 又称嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), 是以淋巴细胞及巨噬细胞增生伴嗜血细胞增多引起全血细胞减少及多脏器浸润为特征的一组疾病^[1]。发热、肝脾肿大、全血细胞减少、肝功能异常等是其主要临床表现^[2,3]。霍奇金淋巴瘤合并 HLH 患者的预后极差^[4]。现报告青岛大学附属医院收治的 1 例霍奇金淋巴瘤 (hodgkin lymphoma, HL) 合并 HLH 的病例诊治经过并复习相关文献, 报道如下。

患者男, 39 岁, 因“食欲不振、乏力 1 月余, 发热 15 天。”入院。患者于入院前 1 月余无明显诱因出现食欲不振, 伴纳差、乏力, T 最高达 40℃, 热型不详, 无畏寒、寒战, 自行口服退热消炎药物, 后体温可降至正常, 但仍有反复发热。入院查体: T 39.1℃, P 111 次/min, R 26 次/min, BP 127/69 mmHg。贫血貌, 皮肤黏膜无黄染, 无皮疹及皮下出血, 全身浅表淋巴结未触及肿大, 心、肺查体无明显异常, 腹软, 无压痛及反跳痛, 脾脏肋缘下 4 cm, 质软, 无明显压痛。辅助检查: 血常规白细胞计数 (WBC) $1.62 \times 10^9/L$, 中性粒细胞计数 (NEU) $0.94 \times 10^9/L$, 淋巴细胞计数 (LYM) $0.09 \times 10^9/L$, 血红蛋白 (Hb) 74g/L, 血小板计数 (PLT) $167 \times 10^9/L$, Ret $0.042 \times 10^{12}/L$ 。纤维蛋白原 4.34 g/L, 血培养两次均阴性, 血清铁蛋白 >2000.00 ng/mL。肝功能: 丙氨酸转氨酶 (ALT) 1336 U/L, 天门冬氨酸转氨酶 (AST) 3922 U/L, 总胆红素 (TBil) 67.35 $\mu\text{mol}/L$, 直接胆红素 (DBil) 47.4 $\mu\text{mol}/L$ 。甘油三酯 (TG) 1.32 mmol/L, 总胆固醇 (TC) 2.72 mmol/L, 乳酸脱氢酶 (LDH) 919 U/L。肝病相关自身抗体阴性。EBV-DNA、CMV-DNA 小于检测低限, 出血热病毒阴性, 布鲁氏菌乳胶凝集阴性。腹部 CT 动态增强扫描: 脾大, 脾内多发略低密

度影; 腹腔及腹膜后可见多发肿大淋巴结。骨髓细胞形态学检查: 骨髓有核细胞增生尚活跃, G/E = 1.38/1; 粒系增生欠佳, 以中晚期粒细胞为主, 嗜酸可见; 红系增生可, 以中晚幼红为主, 分裂相可见, 成红大小不一, 形态不整; 淋巴系可; 网状细胞占 1.5%, 噬血细胞可见, 见图 1; 分类不明细胞占 1%; 全片共见巨核 31 个, 血小板易见。骨髓活检: 骨髓增生较活跃 (细胞容积约 70%), 粒红比例大致正常, 粒红系细胞各阶段可见, 粒系以中幼及以下阶段细胞为主, 红系以中晚幼红多见, 巨核细胞可见, 分叶核为主, 并见少量淋巴细胞、浆细胞散在分布。特殊染色: 细胞外铁 (-), 网状纤维 (MF-0 级)。PET/CT 全身检查: ①肝、脾增大, 弥漫性代谢增高, SUVmax 分别约为 1.9 和 2.9; ②右侧颈部 II-IV 区、双侧颈部 V 区、双侧锁骨上窝可见多发增大淋巴结, 呈弥漫性代谢增高, SUVmax 约 3.2, 双侧内乳区、右侧心膈角区、双侧膈脚后、腹腔及腹膜后、双侧髂血管走行区多发增大淋巴结, 代谢增高 SUVmax 约 3.7; 右肺门及纵隔内多个小淋巴结, 代谢轻度增高 SUVmax 约 0.8。脾穿刺病理结果: 可见淋巴细胞、浆细胞及中性粒细胞浸润, 内见散在核大异型细胞, 可见核仁。免疫组化: CD3 (-)、CD20 (-)、CD15 (+)、CD30 (+)、ALK (SP8) (-)、EMA (-)、Pax-5 (灶弱 +)、Ki-67 阳性细胞 < 5%、LCA (-)。EBER (原位杂交) (+)。符合经典型霍奇金淋巴瘤。初步诊断: 经典型霍奇金淋巴瘤 (IV B 期)、嗜血细胞综合征、急性肝衰竭。

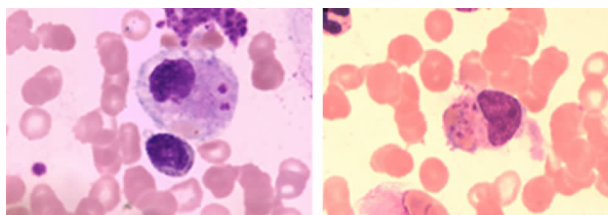


图 1 患者骨髓细胞形态学检查中所见的嗜血细胞

* 通信作者: 赵春亭, E-mail: ctzhao-006@medmail.com.cn

患者入院后持续高热不退,体温高达 41℃,神志淡漠、巩膜黄染。先后予美洛西林钠/舒巴坦钠、比阿培南及亚胺培南抗感染,异甘草酸镁、还原性谷胱甘肽、腺苷蛋氨酸降酶利胆治疗,成分血输注等支持治疗,地塞米松 10 mg/d 治疗嗜血细胞综合征,效果不佳,病情进展迅速,转氨酶、胆红素等指标持续性升高,见表 1。于入院后第 7d 行首次血浆置换,后 ALT 及 AST 断崖式下降,但黄疸更重,见图 2,出现“胆酶分离”现象。第 8d 再次血浆置换,复查肝功能转氨酶持续下降,总胆红素仍呈上升趋势,“胆酶分离”现象未予纠正,但两次血浆置换后,患者

发热得到有效控制,体温降至正常水平,生命体征平稳,一般状况得到明显改善。考虑其原发病为 HL,排除化疗禁忌,予以表柔比星、博来霉素、长春地辛、达卡巴嗪 (ABVD) 方案化疗。入院后第 9d,第 3 次血浆置换,后“胆酶分离”现象得到有效纠正,转氨酶及总胆红素持续下降,巩膜黄染明显消退,患者意识逐步恢复正常。第 12、14d 再次血浆置换 2 次,共行 5 次血浆置换,累计去血浆 13 970 mL。经过及时有效的血浆置换及化疗,患者好转出院,随后在青岛大学附属医院行 6 个疗程 ABVD 方案化疗,后当地医院规律复查,目前病情平稳。

表 1 患者肝功能变化趋势表

入院天数	血浆交换	ALT(U/L)	AST(U/L)	LDH(U/L)	TBil ($\mu\text{mol/L}$)
第 2d		1336	3922	919	67.35
第 4d		1591	3425	410	91.15
第 7d	第 1 次	2158	1058	未查	58.1
第 8d	第 2 次	574	235	431	143.58
第 9d	第 3 次	115	90	325	162.01
第 12d	第 4 次	77	41	208	133.18
第 14d	第 5 次	未查	未查	未查	未查
第 17d		34	16	124	102.54
第 22d		16	12	124	52.6

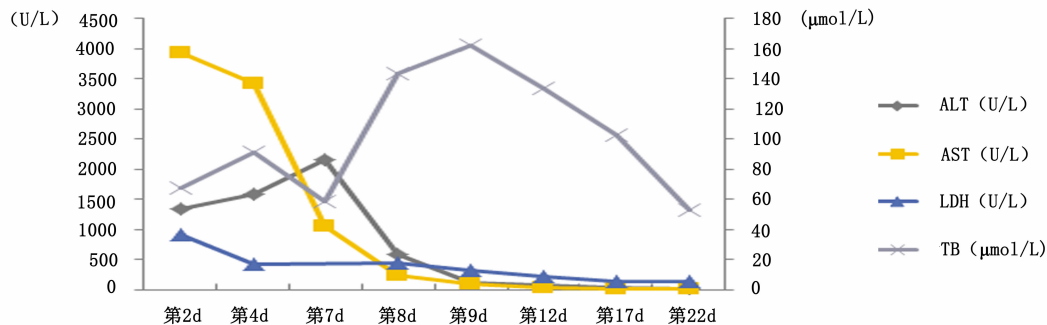


图 2 患者入院后肝功能变化趋势图

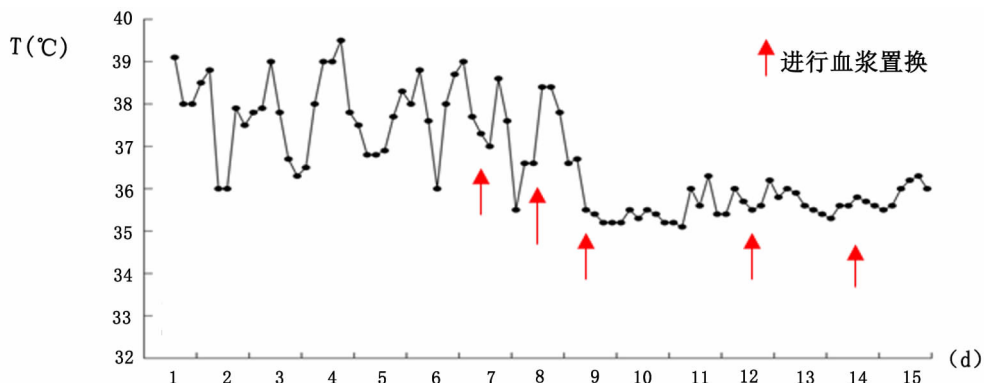


图 3 患者入院后体温变化趋势图

讨 论

HLH可分为原发性和继发性两类,以多系统炎症为特征,继发感染、出血、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)及多器官衰竭(multiple organ failure, MOF)为大多数患者死亡的主要原因。其具体发病机制尚不明确,目前认为主要是抗原处理细胞(巨噬细胞和组织细胞)和 CD8 + T 细胞长期、强烈激活、T 细胞过度增殖和异位迁移而引起的反应过程^[5]。细胞因子如干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素(IL)-6 不仅对造血干细胞有直接毒性作用,还会下调造血干细胞上的 CD47 受体,使造血干细胞更容易受到骨髓内吞噬作用,从而导致 80% 的 HLH 患者出现全血细胞减少^[6]。组织细胞不受控制产生的“细胞因子风暴”,是导致机体多系统炎症反应,进而导致 MOF 的主要原因^[7,8]。

本例患者以乏力、高热起病,病情进展迅速,出现脾肿大、肝功能损害严重、血细胞(红细胞、白细胞两系)持续减少以及血清铁蛋白显著升高,骨髓穿刺检查可见噬血细胞。根据 HLH-2004 诊断标准^[9],本例患者符合 8 条中的 5 条,HLH 诊断明确。患者成人发病,既往体健,当时不考虑原发性 HLH,未行二代测序排除原发性 HLH,患者 6 个疗程 ABVD 方案化疗后,目前健在且 HLH 未复发,也支持其为 HL 相关性 HLH。HLH 主要采用 HLH-2004 方案^[10]治疗,为依托泊苷联合地塞米松及环孢素,也可应用大剂量静脉免疫球蛋白,以封闭病原抗原及细胞因子,从而减轻脏器损害;若伴有中枢神经系统症状,地塞米松治疗 14 d 效果不佳者,可予以甲氨蝶呤鞘内注射^[11,12]。文献报道辅助血浆置换(plasma exchange, PE)技术可使肿瘤、感染及自身免疫性疾病相关性 HLH 的存活率达到 80% 以上^[13,14]。

患者骨髓象、PET-CT 检查、脾穿刺病理及免疫组化结果最终证实原发病为 HL。HL 相关性 HLH 临床报告少见,首例是由 Korman 等^[15]在 1973 年发表。本例患者确诊后立即应用地塞米松(因肝功能障碍未联合应用依托泊苷)控制 HLH 导致的体内过度炎症反应,但效果不佳。立即联合 PE 治疗,经过 2 次 PE 后患者体温下降,生命体征平稳。肝损伤是 HLH 常见的并发症,其机制尚不清楚,一般认为是由于活化的噬血细胞、组织细胞浸润或细胞因子过度产生所致。85% 继发性 HLH 成年患者的 ALT 和 AST 水平轻度至中度升高,50% 的患者有高胆红素血症^[16]。但肝衰竭作为 HLH 的表现是罕见

的,通常是由于多器官衰竭所致。本例采用 PE 抢救成功可能与清除体循环中的各种代谢毒素和过量的细胞因子有关^[17]。本例应用地塞米松与 PE 控制 HLH,表明对于 HL 相关性 HLH,地塞米松联合 PE 治疗,同时注重处理原发病是一种有效方法。

参 考 文 献

- 1 Janke GE. Hemophagocytic syndromes [J]. *Blood Rev*, 2007, 21 (5): 245-253.
- 2 Janke GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Annu Rev Med*, 2012, 63 (3): 233-246.
- 3 James WV, William JG. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Diagnosis pathophysiology treatment and future perspectives [J]. *Ann Med*, 2006, 38 (1): 20-31.
- 4 曾祥宗,魏娜,王旖旎,等. 61 例 EBV 相关噬血细胞性淋巴组织细胞增多症患者的疗效及预后分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36 (6): 507-510.
- 5 Demet D, Dincer Y, Benan B, et al. Hyperferritinemia in the critically ill child with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome: what is the treatment? [J]. *Crit Care*, 2012, 16 (2): 52.
- 6 Alcía ER, Marissa D, Chryso K, et al. Therapeutic plasma exchange in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *J Pediatr Intensive Care*, 2014, 3 (1): 41-44.
- 7 Yoram F, Eyal G. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and primary immune deficiency disorders [J]. *Clin Immunol*, 2014, 155 (1): 118-125.
- 8 Cancio M, Ciccocioppo R, Rocco P, et al. Emerging trends in COVID - 19 treatment: learning from inflammatory conditions associated with cellular therapies [J]. *Cytotherapy*, 2020 (prepublsh).
- 9 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.
- 10 Marsh R A, Madden L, Kitchen B J, et al. 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.
- 11 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.
- 12 董艳,周涛,胡桂英. 淋巴瘤化疗后出现嗜血细胞综合征 1 例的诊治体会 [J]. *内科急危重症杂志*, 2019, 25 (1): 83-86.
- 13 Parikh S A, Kapoor P, Letendre L, et al. Prognostic factors and outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89 (4): 484-492.
- 14 彭新颜,叶静梅,李翔泉,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): 530-532.
- 15 Korman LY, Smith JR, Landaw SA, et al. Hodgkin's disease: intramedullary phagocytosis with pancytopenia [J]. *Ann Intern Med*, 1979, 91 (1): 60-61.
- 16 Lin Shide, Li Ying, Long Jun, et al. Acute liver failure caused by hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: A case report and review of the literature [J]. *Medicine*, 2016, 95 (47): 5431.
- 17 Mu-Ming Chien, Mei-Hwei Chang, Kai-Chi Chang, et al. Prognostic parameters of pediatric acute liver failure and the role of plasma exchange [J]. *Pediatr Neonatol*, 2019, 60 (4): 389-395.

(2020-12-21 收稿 2021-01-12 修回)