

诊疗经验

成功治疗以毛细血管渗漏综合征为首发症状的噬血细胞综合征 1 例并文献复习*

商臻 吴佳颖 袁宏艳 肖毅*, 湖北武汉 430030

华中科技大学同济医学院附属同济医院血液科

关键词 毛细血管渗漏综合征; 噬血细胞综合征; 感染; 免疫基因缺陷

中图分类号 R551.1 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20210316

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)又称噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)是一组由各种因素导致淋巴细胞和组织细胞的异常激活,分泌大量细胞因子,累及全身多系统的炎症反应性疾病^[1]。分为原发性噬血细胞综合征(primary hemophagocytic lymphohistiocytosis, pHLH)与继发性噬血细胞综合征(secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, sHLH),而後者的发生与感染,自身免疫性疾病,药物使用或肿瘤等多种因素有关^[2]。其主要的临床特征是发热,肝脾肿大,全血细胞减少,铁蛋白升高,肝功能损害及凝血功能障碍等^[3]。该类疾病病情复杂凶险,预后不良,极易漏诊、误诊。本文报道 1 例治疗较为成功的以毛细血管渗漏综合征(capillary leak syndrome, CLS)为首发症状的 HPS,并通过文献复习,为该患者早诊、早治及改善患者预后提供参考依据。

病例资料

患者女,27 岁,未婚,因“腹胀、浮肿 10 d 有余,腰痛伴尿少 1 周”入院。患者 10 余天前因咳嗽、咳痰后突发腹胀,颜面部及双下肢水肿,约 1 周前开始出现腰痛,尿少,伴间断发热,最高体温 38.5℃,伴头昏、胸闷、夜间不能平卧,无寒战,无腹泻黑便,无血尿,无心悸胸痛。患者就诊于当地医院,发现肌酐升高,遂予抗感染,利尿治疗,但症状持续加重,为求进一步诊治,遂来我院,门诊以“水肿尿少原因待查”收入华中科技大学同济医学院附属同济医院肾

病内科。起病以来,患者食欲、睡眠、精神欠佳,大便正常,小便如上述,体重增加约 5 kg,体力下降。既往病史:否认高血压、糖尿病、冠心病及慢性肾病病史;否认肝炎、结核等传染病病史;否认食物药物过敏史;否认吸烟饮酒史。2018 年因“右侧卵巢扭转”行手术治疗;2020 年 1 月行“人流手术”。月经史:15 岁初潮,周期 28~30 d,经期 5~7 d,末次月经入院前 10 d。体格检查:T 36.0℃,P 95 次/min,R 20 次/min,BP 94/69 mmHg,神志清楚,精神欠佳,营养中等,皮肤及巩膜无黄染,浅表淋巴结未及肿大,双眼睑浮肿,双肺呼吸音稍低,左下肺可闻及散在湿罗音,心率 95 次/min,律齐,心脏各瓣膜未闻及病理性杂音,腹膨隆,轻压痛,无反跳痛,肝肋下未及,脾肋下两横指,移动性浊音(+),双肾区叩痛(+),双下肢中度到重度水肿,生理反射存在,病理反射未引出。

实验室及影像学检查

血常规:白细胞计数 $13.2 \times 10^9/L$,中性粒细胞比例 84.5%,中性粒细胞绝对值 $11.2 \times 10^9/L$,淋巴细胞比例 6.2%,淋巴细胞计数 $0.8 \times 10^9/L$,单核细胞绝对值 $1.2 \times 10^9/L$,嗜酸细胞比例 0.3%,血红蛋白 125 g/L,血小板计数 $84.0 \times 10^9/L$;尿常规:尿蛋白 1+,尿胆原 1+;生化常规:天门冬氨酸转氨酶 36 U/L,乳酸脱氢酶 457 U/L,白蛋白 26.9 g/L,肌酐 140 $\mu\text{mol/L}$,尿素氮 13.2 mmol/L,尿酸 425.0 $\mu\text{mol/L}$,碳酸氢根 17.8 mmol/L,eGFR 44.4 mL/(min · 1.73m²);肌钙蛋白(-);空腹血糖 4.3 mmol/L;氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP) 3 184 pg/mL,凝血常规:凝血酶原时间

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:82070213,81700152);湖北省科技厅重点研发计划(No:2020BCB021);湖北省卫健委面上项目(No:WJ2019M126)

*通信作者:肖毅,E-mail:yixiao@tjh.tjmu.edu.cn,湖北省武汉市解放大道 1095 号

16.2 s, 活化部分凝血活酶时间43.4 s; 纤维蛋白原 10.5 g/L; 降钙素原 7.4 ng/mL; 血沉 78 mm/h; 游离 T3 2.6 pmol/L, 游离 T4 7.6 pmol/L; 甲状旁腺激素(-); 血铁蛋白 658.3 μ g/L, 血清铁 4.5 μ mol/L, 转铁蛋白 0.9 g/L; 风湿全套: 抗核抗体胞浆颗粒型 1:100, 核颗粒型 1:100, 抗 Ro-52 抗体 6.6 AI; 类风湿因子(-); 抗中性粒细胞胞浆抗体(-); 抗肾小球基底膜(GBM) 抗体(-); 免疫全套(-); 血细胞因子全套: IL-1 β 7.3 pg/mL, IL-2R 4 843 U/mL, IL-6 160.0 pg/mL, IL-8 121.0 pg/mL, IL-10 36.7 pg/mL, TNF- α 18.7 pg/mL; 血和尿中未见 M 蛋白; 肿瘤全套(-); 巨细胞病毒核酸(CMV-DNA)(-); 外周血单个核细胞中 EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV) DNA 2.11×10^3 copy/mL; 血浆 EBV DNA < 500 copy/mL; 输血前全套(HCV、HIV、TP、HBV)(-); 呼吸道病原学组合8项(咽试)(-); 成人血培养+药敏(需氧菌+厌氧菌+嗜血杆菌)(-); 痰培养+药敏(普通细菌+嗜血杆菌)(-); 尿培养+药敏(-); T 细胞斑点检查(T-SPOT)(-); 涂片抗酸杆菌检查(-); 血真菌 G 及 GM 试验(-); 入院 5 d 送检外周血病原微生物 NGS 测序: 检出铜绿假单胞菌, 基因组覆盖度 8.5%, 浓度为 1.84×10^6 CFU/mL, 置信等级为 A, 未检出分枝杆菌、真菌及病毒; 十二通道常规心电图检查: 窦性心动过速; 彩超-心脏: 心脏形态结构及瓣膜活动未见明显异常, 少量心包积液; 彩超-双侧下肢静脉: 未见明显下肢静脉栓塞; CT-胸及全腹部: 双肺考虑肺水肿并感染所致可能; 双侧胸腔积液, 双肺下叶膨胀不全; 双侧腋窝淋巴结增多; 少量心包积液; 脾大; 胸腹壁水肿; 肠壁水肿明显; 肠系膜及腹膜后淋巴结增多; 腹盆腔积液; 骨髓细胞学: 骨髓增生活跃, 粒系统增生, 红系比例正常, 约见 1% 异常组织细胞, 偶见噬血现象; 骨髓流式细胞学: 各系细胞比例及抗原表达正常, 未见明显恶性细胞; 骨髓活检组织学: 组织样细胞增多。其治疗过程中体温、血细胞计数、出凝血指标及血生化指标变化, 见图 1。影像学、骨髓检查结果及患者胸部 CT 影像, 提示双侧胸腔积液, 双肺下叶膨胀不全; 少量心包积液; 腹腔积液; 胸腹壁水肿; 患者腹部 CT 影像, 提示肠壁水肿, 腹盆腔积液; 骨髓活检组织学图片可见组织样细胞增多; 骨髓细胞学图片可见组织细胞的噬血现象, 见图 2。在患者入院第 7 天, 送检患者骨髓外显子测序, 外周血自然杀伤细胞(NK 细胞)活性及 107a 脱颗粒水平; 同时也对其亲生父亲、母亲、哥哥做了上述指标的家系调查, 见表 1、2。

入院后第 3 天患者出现高热, 体温波动在 39℃~40℃, 并逐渐呼吸困难, 双侧胸腔, 腹腔积液, 全身皮下水肿明显。血氧饱和度降至 90%, 结合以上检查结果诊断为: ①HPS: 原发性? 继发性? (感染因素, 其它因素待排); ②铜绿假单胞菌败血症并急性肾衰竭呼吸衰竭肺部感染; ③CLS; ④低蛋白血症; ⑤凝血功能异常。

入院后第 7 天, 患者确诊为 HPS, 遂由肾病内科转入血液科, 立即予静脉免疫球蛋白冲击治疗(25 g/d, 1 次/d, 连用 5 d), 甲泼尼龙(80 mg, 2 次/d), 亚胺培南(1.0 g, 3 次/d), 多粘菌素 B 50mg 2 次/d, 利奈唑胺 0.6g, 2 次/d, 并给予无创呼吸机辅助通气, 血液净化、改善凝血、输血、补充白蛋白等对症支持治疗。治疗 7 d 后即入院第 14 天, 患者呼吸困难逐渐缓解, 体温正常, 血铁蛋白, IL-6, 降钙素原水平明显下降。白蛋白水平上升。但患者水肿无明显改善, 血小板计数($10 \sim 30$) $\times 10^9$ /L, 尿素氮 20~30 mmol/L。遂给予噬血 94 方案联合脂质体阿霉素化疗(地塞米松 10 mg/m², d1~d14, 后每 2 周减半; 依托泊苷 100 mg/m², 前 2 周每周 2 次, 2 周后改为每周 1 次; 脂质体阿霉素 20 mg, d1、d7, 1 次/d), 化疗后患者水肿逐渐消退, 尿素氮逐渐下降。入院第 30 天除中性粒细胞绝对值在 2.0×10^9 /L 及血小板计数 15×10^9 /L, 肝肾功能、白蛋白、凝血功能等各项指标均恢复正常。患者出院 5 个月后随访: 一般情况可, 无特殊不适, 体力恢复, 体重较前增加。血常规、凝血功能、肝肾功能、血铁蛋白、血沉、血细胞因子等指标均恢复正常。

讨论

CLS 可由各种疾病引起毛细血管内皮受损, 血管通透性增加, 大量液体和蛋白质渗漏导致全身性水肿、体重增加、低血压、低白蛋白血症、少尿及多发性浆膜炎临床表现^[4]。近期有一项关于 259 例 HLH 患者研究, 其中 47 例并发 CLS, 发生率为 18.1%, 提示在 HLH 中 CLS 的发病率相对较高^[5]。但 CLS 多为伴发表现, 不是首发和主要临床表现。而本病例患者起病因为全身水肿, 少尿收入院, 后因高热, 全血细胞显著减少行骨髓检查等诊断 HPS。在治疗过程中, 该患者血 IL-6, 铁蛋白水平上升不显著, 血纤维蛋白原无降低且升高达 10.5 g/L 的特点。其临床表现较为罕见, 容易误诊、漏诊。

HLH 诱导的 CLS 的发病机制仍不清楚。一种假设是过量的炎症细胞因子可能会损害血管内皮细

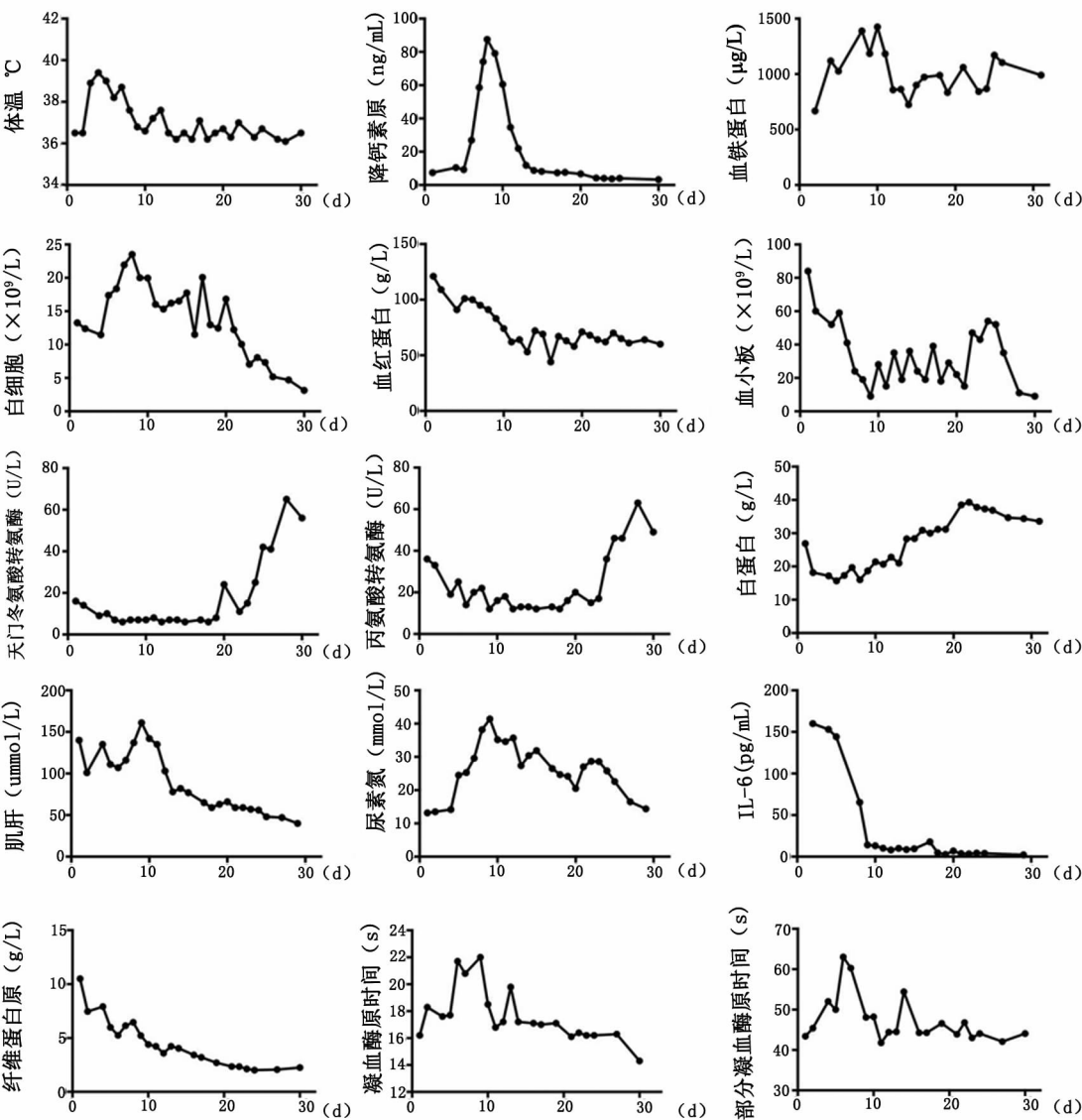


图1 患者治疗过程中体温、血细胞计数、出凝血指标及血生化指标变化情况

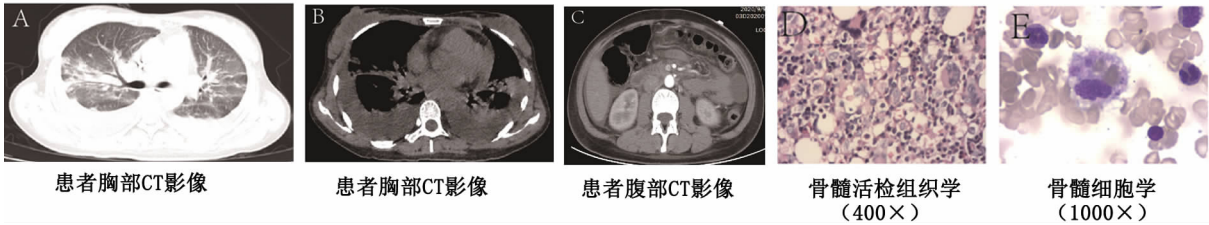


图2 患者影像学检查及骨髓检查

表1 患者外显子测序结果及与噬血相关基因突变

潜在致病相关基因	突变类型	外显子	HGVS 注释	突变丰度 (%)	索引
NLRC4	错义突变	3	NM_001199138.1 (NLRC4) ; c. 143A > T (p. Gln48Leu)	47.4	dbSNP:rs759449378
IL-10RB	错义突变	2	NM_000628.4 (IL10RB) ; c. 70C > A (p. Pro24Thr)	46.9	dbSNP:rs143985008
IL-17RC	错义突变	10	NM_153460.3 (IL17RC) ; c. 854C > T (p. Thr285Met)	40.0	COSMIC:6684988 dbSNP:rs117441424

表 2 患者及其家系突变和 NK 细胞功能分析

基因突变及 NK 细胞功能	患者	患者父亲	患者母亲	患者胞兄
NLRC4 Gln48Leu	阳性(杂合)	阳性(杂合)	阴性	阴性
IL17RC Thr285Met	阳性(杂合)	阳性(杂合)	阴性	阴性
IL10RB Pro24Thr	阳性(杂合)	阴性	阳性(杂合)	阴性
NK 活性(≥15%)	1.9	7.0	12.0	16.1NK 细胞 CD107a 脱颗粒
静息状态(≥5%)	2.3	1.7	8.3	10.8
活化状态(≥40%)	27	8.5	41.4	42.4

胞,增加血管通透性和发生 CLS^[6]。在本例患者的治疗过程中,也充分验证这个问题。在体温控制,白蛋白通过补充纠正后(入院后第 10~14 天)充分利尿及持续透析的基础上,患者仍皮下水肿,尿素氮仍高达 25 mmol/L 左右,直至加用噬血 94 方案联合脂质体阿霉素化疗后才逐渐缓解。脂质体阿霉素为较强的细胞毒抗肿瘤作用,其在毛细血管通透性增加部位易聚集,不易被巨噬细胞和单核细胞所吞噬,控制 HLH 药效较强^[7],较为适合本例以 CLS 为主的 HLH。

本例患者存在 NLRC4 Gln48Leu, IL10RB Pro24Thr, IL17RC Thr285Met 的复杂杂合突变,也存在 NK 细胞活性、NK 细胞 107a 脱颗粒水平明显下降。同时本文通过家系调查,患者父亲存在 NLRC4 Gln48Leu, IL17RC Thr285Met 突变,同时存在 NK 细胞活性级 NK 细胞 107a 脱颗粒水平的明显下降。其母亲存在 IL10RB Pro24Thr 突变,其胞兄无以上突变,后两者 NK 细胞活性及 NK 细胞 107a 脱颗粒基本在正常范围内。证实该患者存在 HLH 相关的遗传因素。

NLRC4 基因位于 2p22.3,编码细胞质 NOD 样受体(NOD-like receptor, NLR),是炎症小体的组成部分。在 NLRC4 突变患者中,基因缺陷会引起非配体依赖性、自发性的炎症小体组装,随后产生过量的促炎细胞因子 IL-1β 和 IL-18,导致发热、炎症细胞死亡和组织损伤。临床表现可见发热、分泌性腹泻、与淋巴组织细胞浸润相关的短暂的斑丘疹和荨麻疹、血管渗漏、小肠结肠炎、中枢神经系统症状(癫痫),严重者可出现休克,HLH 等。目前该基因被认为与遗传性 HLH 相关^[8,9]。IL10RB 突变可能导致 IL-10RB 缺陷相关的结肠炎免疫失调(遗传模式常染色体隐性遗传)、关节炎、反复呼吸道疾病及淋巴瘤^[10]。在 IL-10 基因敲除的小鼠中,小鼠出现脊髓、胰腺、关节明显水肿,给予 IL-10 因子后,小鼠水肿减轻^[11,12]。此外,患者还存在 IL17RC Thr285Met 杂

合突变,其免疫缺陷综合征相关致病性突变(隐性遗传方式),也可能同时参与了疾病的进程。

成人 pHLH 的发病其基因学特点主要为突变位点、突变方式多见于错义突变和不典型位点,残存的细胞毒功能可能在一定程度维持基本的机体免疫功能。当外界刺激因素达到一定强度后导致 HLH 的临床表现^[13]。患者外周血 EBV-DNA 拷贝数不高,且其血浆 EBV-DNA 为阴性,治疗前后多次复查此 2 项检查均无明显变化,可基本除 EBV 感染所致 HPS。通过多项检查,亦可排除肿瘤因素,自身免疫性疾病等。由于患者存在潜在的 HLH 相关的基因突变及 NK 细胞功能缺陷,因此在严重的感染诱发了 HLH。结合本例患者临床表现、症状体征、实验室检查、基因筛查及细胞功能学结果来看,考虑符合 pHLH 诊断。

因此,本例应该是潜伏性的 pHLH 患者,在严重感染诱发下出现临床症状,且以 CLS 为首发症状,临床上除要注意诊断和鉴别诊断外,建议对诊断 HLH 的患者,尽量做患者及其家系 HLH 相关基因突变和 NK 细胞功能的检测。患者 IL-10 相关基因突变可能促进了 HPS 发生及 CLS 的临床表现原因之一。治疗上,在祛除诱因的同时,尚需要使用控制 HPS 的化疗方案才能控制 CLS。建议患者密切随访,理论上异基因造血干细胞移植才能从根本上预防和解决其 HLH 再发的问题。

参 考 文 献

1 Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes——an update [J]. Blood Rev,2014,28(4):135-142.

2 Morimoto A, Nakazawa Y, Ishii E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Pathogenesis, diagnosis, and management [J]. Pediatr Int,2016, 58(9):817-825.

3 陈凯葵,胡莉文.弥漫大 B 细胞淋巴瘤并噬血细胞综合征、脊髓炎 1 例报道[J].内科急危重症杂志,2020,26(2):170-172.

4 Siddall E, Khatri M, Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management [J]. Kidney Int,2017,92 (1):37-46.

5 Man C, Wang M, Yin G, et al. Clinical features of 47 secondary he-

mophagocytic lymphohistiocytosis patients complicated with capillary leak syndrome[J]. *Int J Hematol*,2021,113(2):263-270.

6 Lee SY, Wu CW, Chang WH, et al. Fever and jaundice caused by hemophagocytic syndrome[J]. *J Formos Med Assoc*,2019,118(2):649-650.

7 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.

8 Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015[J]. *J Clin Immunol*,2015,35(8):696-726.

9 Risma KA, Marsh RA. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Clinical Presentations and Diagnosis[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*,2019,

7(3):824-832.

10 Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification[J]. *J Clin Immunol*,2020,40(1):66-81.

11 Genovese T, Esposito E, Mazzon E, et al. Absence of endogenous interleukin-10 enhances secondary inflammatory process after spinal cord compression injury in mice[J]. *J Neurochem*,2009,108(6):1360-1372.

12 Rongione AJ, Kusske AM, Kwan K, et al. Interleukin 10 reduces the severity of acute pancreatitis in rats[J]. *Gastroenterology*,1997,112(3):960-967.

13 王旂旒, 王昭, 张嘉, 等. 成人噬血细胞综合征基因型特点及家系调查[J]. *临床和实验医学杂志*,2020,19(13):1345-1349.

(2021-01-11 收稿 2021-04-08 修回)

(上接第 219 页)

况及假腔的扩张速度,当残余夹层扩张 ≥ 5.5 cm 或扩张速度 ≥ 1.0 cm/年时应及时进行干预^[8]。该策略着重于处理问题及处理问题的时机,尚没有研究着眼于预防或延缓二次干预。鉴于他汀在动脉瘤领域可抑制动脉的瘤样扩张并降低 TEVAR 术后远期病死率,本研究也有类似发现。虽然 TEVAR 术后 2 组腹主动脉段内径相似,但与术前相减得到的内径增长量明显是他汀组更少,提示对于急性 B 型主动脉夹层 TEVAR 术后应用他汀可减缓腹主动脉残余夹层的进一步扩张。

参考文献

1 Nienaber CA, Clough RE. Management of acute aortic dissection[J]. *Lancet*,2015,385(9970):800-811.

2 Czerny M, Roedler S, Fakhimi S, et al. Midterm results of thoracic endovascular aortic repair in patients with aneurysms involving the descending aorta originating from chronic type B dissections[J]. *Ann Thorac Surg*,2010,90(1):90-94.

3 Bockler D, Schumacher H, Ganten M, et al. Complications after endovascular repair of acute symptomatic and chronic expanding Stanford type B aortic dissections[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*,2006,132(2):361-368.

4 Zhang W, Liu Z, Liu C. Effect of lipid-modifying therapy on long-term mortality after abdominal aortic aneurysm repair: a systemic review and meta-analysis[J]. *World J Surg*,2015,39(3):794-801.

5 Stein LH, Berger J, Tranquilli M, et al. Effect of statin drugs on thoracic aortic aneurysms[J]. *Am J Cardiol*,2013,112(8):1240-1245.

6 de Bruin JL, Baas AF, Heymans MW, et al. Statin therapy is associated with improved survival after endovascular and open aneurysm repair[J]. *J Vasc Surg*,2014,59(1):39-44.

7 Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*,2014,35(41):2873-2926.

8 中国医师协会心血管外科分会大血管外科专业委员会. 主动脉夹层诊断与治疗规范中国专家共识[J]. *中华胸心血管外科杂志*,2017,33(11):641-654.

9 张丹, 汪浩, 王宝珠, 等. 急性主动脉夹层患者血清标志物联合检测的临床意义[J]. *内科急危重症杂志*,2019,25(6):458-462.

10 肖红艳, 祁明, 陶凉. 新型冠状病毒肺炎疫情期间 26 例 B 型主动脉夹层腔内介入治疗的临床管理[J]. *内科急危重症杂志*,2020,26(5):430-432.

11 Fattori R, Montgomery D, Lovato L, et al. Survival after endovascular therapy in patients with type B aortic dissection: a report from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD)[J]. *JACC Cardiovasc Interv*,2013,6(8):876-882.

12 Nienaber CA, Kische S, Rousseau H, et al. Endovascular repair of type B aortic dissection: long-term results of the randomized investigation of stent grafts in aortic dissection trial[J]. *Circ Cardiovasc Interv*,2013,6(4):407-416.

13 Wojciechowski J, Znaniecki L, Kaszubowski M, et al. Late Aortic Remodeling after Endovascular Repair of Complicated Type B Aortic Dissection-TEVAR Protects Only the Covered Segment of Thoracic Aorta[J]. *Ann Vasc Surg*,2019,55:148-156.

(2020-10-09 收稿 2021-03-01 修回)