

# 产后相关噬血细胞性淋巴组织细胞增多症 1 例\*

孟广强 王晶石 吴林 王昭\*, 北京 100050

首都医科大学附属北京友谊医院血液科

**关键词** 噬血细胞性淋巴组织细胞增多症; 产后; 治疗

**中图分类号** R551.1

**文献标识码** A

**DOI** 10.11768/nkjwzzzz20210317

噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)是一种以 T 淋巴细胞和巨噬细胞过度活化伴炎性因子过度分泌而引起的致命的临床综合征。在继发性 HLH 中,妊娠相关 HLH 较为少见,其中大多数妊娠相关 HLH 多发生于产前,而发生于产后的 HLH 更为罕见。现报道 1 例产后相关 HLH 患者的临床诊疗经过,并复习相关文献以提高对该类疾病的认识及诊治水平。

## 病例资料

患者女,23 岁,因间断发热 1 个月余,于 2019 年 8 月 7 日入住首都医科大学附属北京友谊医院。患者于孕 39 周+1 行剖宫产术后当天出现发热,体温最高 41℃,无畏寒、寒战,咳嗽、咳痰等症状,当地医院给予抗感染治疗效果不佳(具体不详)。辅助检查血常规三系减低、转氨酶增高、血清铁蛋白增高(具体不详),患者间断应用退热药仍反复发热。于 2019 年 7 月 27 日就诊于当地上级医院,查血常规:白细胞计数(WBC)  $2.48 \times 10^9/L$ ,血红蛋白(Hb) 116 g/L,血小板计数(PLT)  $101 \times 10^9/L$ ;C 反应蛋白(CRP) 22.27 mg/mL。丙氨酸转氨酶(ALT) 209 U/L,总胆红素(TBIL) 26  $\mu\text{mol/L}$ ,乳酸脱氢酶(LDH) 3 596 U/L,甘油三酯(TG) 2.5 mmol/L。可溶性 CD25 19 470 pg/mL。腹部超声示肝脾肿大。乙肝五项、丙肝 RNA,及甲肝、丁肝、戊肝病毒 IgM 抗体均阴性;巨细胞病毒核酸检测、EB 病毒(Epstein-Barr virus,EBV)核酸检测、抗汉坦病毒抗体 IgG 和 IgM、及新型布尼亚病毒 RNA 均阴性;自身免疫性肝炎抗体谱、自身抗体检验、抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody,ANCA)及亚型均阴性。结核感染 T 细胞检测阴性。PET-CT 示肝

脏左/右叶内多发低密度区高度不均匀摄取氟代脱氧葡萄糖(fludeoxyglucose,FDG)[肝右叶为著,标准摄取值(standard uptake value, SUV)均值 3.8 ~ 5.1],脾大。给予美罗培南、万古霉素等抗生素抗感染治疗,考虑患者妊娠相关 HLH,加用地塞米松早 10 mg 晚 8 mg 静脉滴注治疗,仍有间断发热。2019 年 8 月 2 日就诊于北京某医院,查血常规 WBC  $2.17 \times 10^9/L$ ,Hb 124 g/L,PLT  $149 \times 10^9/L$ ;ALT 192 U/L,天门冬氨酸转氨酶(AST) 289 U/L,TBIL 32.9  $\mu\text{mol/L}$ ,LDH 1 524 U/L,TG 2.9 mmol/L。血清铁蛋白 15 830 ng/mL。EBV-DNA、巨细胞病毒 DNA < 500 拷贝/mL。腹部彩超:肝内片状低回声,不均匀脂肪肝可能;脾大。考虑患者妊娠相关 HLH,继续地塞米松口服治疗。

患者仍有间断发热,体温高峰 39℃,遂于 2019 年 8 月 7 日入我科。查血常规 WBC  $4.18 \times 10^9/L$ ,Hb 121 g/L,PLT  $132 \times 10^9/L$ 。纤维蛋白原 1.2 g/L。ALT 125 U/L,AST 108 U/L,TBIL 32.1  $\mu\text{mol/L}$ ,TG 4.09 mmol/L,白蛋白(ALB) 31.8 g/L。血清铁蛋白 30 145.6 ng/mL。骨髓细胞学:可见噬血现象。免疫分型:未见明显异常表型细胞群。IgH、TCR 基因重排阴性。染色体:46,XX[20]。自然杀伤(NK)细胞活性 12.69% (正常范围  $\geq 15.11\%$ )。可溶性 CD25 36 185 pg/mL (正常范围 < 6400 pg/mL)。穿孔素蛋白、颗粒酶 B 蛋白、CD107a、MUNC13-4 蛋白表达均正常范围。EBV-DNA 血浆和外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell,PBMC)均 <  $5.0 \times 10^2$  拷贝/mL。细胞因子水平:MIP-1 $\alpha$ 、SDF-1 $\alpha$ 、IP-10、IL-8、IL-10、IL-1RA、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ 、IL-18 均呈增高表达。复查细菌、真菌血培养均为阴性。外周血人疱疹病毒 6、7、8 型 DNA 均阴性;细小病毒 B19、人腺病毒、风疹病毒、单纯疱疹病毒

\*基金项目:国家自然科学基金(No:81871633);北京市医院管理局“登峰”人才培养计划专项(No:DFL20180101);北京市自然科学基金资助项目(No:7182041)

\*通信作者:王昭,E-mail:wangzhao@ccmu.edu.cn,北京市西城区永安路 95 号

(I+II型)及利什曼原虫 DNA 均阴性。巨细胞病毒 DNA <250 拷贝/mL。降钙素原 (PCT) 0.31 ng/mL。G 试验、GM 试验阴性。血沉 40 mm/h。肥达外斐氏反应、布氏杆菌虎红实验阴性。流行性出血热 IgG + IgM 抗体检测阴性。乙型肝炎 DNA 阴性, 甲肝、丙肝、戊肝抗体阴性。腹部超声: 肝实质内回声不均匀增强, 考虑脂肪肝。腹部 CT: 肝脏增大, 实质密度明显不均匀, 可见片状密度减低区, 脾大。肝脏病变经肝脏内科医师会诊考虑为脂肪肝。抗链“O” 149 IU/mL, 类风湿因子 9.5 KIU/L。抗核抗体谱、抗 ENA 抗体谱、抗中性粒细胞胞浆抗体谱均阴性。患者诊断为 HLH。于 2019 年 8 月 10 日予 DEP 方案 (脂质体阿霉素、依托泊苷和甲泼尼龙) 治疗, 同时继续给予美罗培南、万古霉素及伏立康唑抗感染治疗。患者仍有间断发热, 体温高峰 38.5℃, 于 2019 年 8 月 20 日加用芦可替尼 10 mg, 2 次/d 口服治疗, 2 d 后体温正常。后完善原发性 HLH 相关基因全外显子测序未见明显相关致病基因突变。于 2019 年 8 月 27 日给予患者行腰椎穿刺检查, 脑脊液压力 150 mmH<sub>2</sub>O, 脑脊液无色透明, 潘氏试验阴性, 无白细胞和红细胞, 脑脊液总蛋白 51.07 mg/dL (15~40 mg/dL), 脑脊液钾、钠、氯和葡萄糖均正常范围。脑脊液免疫分型: 未见明显异常细胞。脑脊液 EB 病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒 (I + II 型) 及人疱疹病毒 6、7、8 型 DNA 均阴性。患者于 2019 年 9 月 6 日复查 PET-CT: 肝脏体积饱满, 肝内可见: 片状低密度灶, 密度不均, 未见异常 FDG 摄取增高。患者自首程 DEP 方案治疗后每间隔 2 周接受 1 程治疗, 先后共接受 4 程 DEP 治疗, 完成治疗后评估为完全缓解。目前患者已结束治疗并随诊 5 个月余。

## 讨 论

HLH 分为原发性 HLH 和继发性 HLH。原发性 HLH 是一种常染色体隐性遗传病, 常发生于婴儿期和儿童期。继发性 HLH 的病因主要为感染、肿瘤、自身免疫性疾病等。目前报道的产后相关 HLH 的发生时间多见于产后数天内, 最迟发生于产后 20 d<sup>[1,2]</sup>。感染是妊娠相关 HLH 的常见诱因, 但是否是产后相关 HLH 的常见诱因仍不清楚。Song 等<sup>[2]</sup>报道的 8 例产后相关 HLH 中, 除 5 例诱因不清楚外, 其余 3 例均以感染 (包括 EB 病毒、葡萄球菌、利什曼原虫) 为诱因。本病例经全外显子测序未发现原发性 HLH 相关基因突变, 基本除外原发性

HLH, 且病程中感染和自身免疫病相关检查均未发现明显异常。对于肿瘤方面, 因为患者肝脏存在多发低密度病灶, 所以曾怀疑为恶性肿瘤。虽未行肝脏穿刺病理检查, 但是经复查 PET-CT 和其他影像学检查, 并结合患者病史最终考虑为脂肪肝。故本病例产后相关 HLH 的诱因尚不清楚。

妊娠相关 HLH 的发病机制仍不完全清楚, 目前认为主要与免疫功能紊乱有关。妊娠期患者的体内免疫系统处于一个特殊时期, 既需要正常的免疫应答保护自体免受外界侵袭, 又需要通过某种保护性免疫应答以保护胎儿免受识别和排斥。妊娠期的这种免疫状态极易出现免疫功能紊乱, 当受到外界其他因素刺激时即可出现不可控的炎症因子风暴, 即发生 HLH。研究认为妊娠相关 HLH 主要为 T 淋巴细胞免疫调节异常有关, 这与子痫前期的发病机制类似<sup>[3]</sup>。如子痫前期时体内的 T 淋巴细胞亚群发生变化, 主要为调节性 T 淋巴细胞活性的下降, 同时 Th1 和 Th2 细胞的失衡导致其所分泌的细胞因子失衡, 导致 Th1 分泌的细胞因子如 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 和 IFN- $\gamma$  等大量分泌<sup>[4,5]</sup>。而这些细胞因子正是 HLH 发生时过度分泌的主要细胞因子。如同子痫前期一样, 许多研究报道发现孕期发病的 HLH 在终止妊娠后可获得缓解<sup>[6,7]</sup>。因为产后多数产妇的生理系统会在 6~8 周内才能恢复到孕前状态<sup>[8]</sup>。所以目前研究认为上述发病机制亦为产后相关 HLH 的主要发病机制。但是, 除了上述的发病机制外, 还有研究发现产后 NK 细胞毒功能的抑制也是产后相关 HLH 发病机制之一。如 NKG2A 作为 NK 细胞毒性的抑制剂, Groer 等<sup>[9]</sup>发现其在产后水平升高, 提示产后 NK 细胞毒功能受到抑制。NK 细胞杀伤靶细胞功能的降低容易诱发各种病原微生物的感染, 而感染即为产后相关 HLH 的重要诱因。

HLH 的治疗原则为首要阻断高细胞因子对 T 淋巴细胞和巨噬细胞的持续活化, 控制炎症因子风暴, 同时积极寻找和治疗原发病<sup>[10]</sup>。对于妊娠期发生的 HLH, 有文献报道在终止妊娠后疾病可获得缓解<sup>[6,7]</sup>。但是仍有不少孕期发生的 HLH 在终止妊娠后疾病并未获得缓解, 而需要更积极的治疗, 如应用激素、静脉人免疫球蛋白, 甚至是 HLH-94/04 方案等治疗。因考虑到对胎儿的影响, 有报道在未终止妊娠情况下, 单用激素 HLH 获得缓解<sup>[11]</sup>。本例患者来我院时血细胞较前有好转, 考虑与应用激素治疗后有关。有文献报道对于孕期应用激素、静脉人免疫球蛋白治疗无效的患者, 在监测其毒副作用

的前提下亦可以积极尝试应用依托泊苷治疗,并取得了很好的疗效<sup>[12]</sup>。对于单用激素未能控制的孕期 HLH,终止妊娠后应用含有细胞毒药物的 HLH-94/04 方案等治疗是安全有效的<sup>[13]</sup>。目前尚无产后相关 HLH 的标准治疗方案。因为胎儿已娩出,所以积极应用含有细胞毒药物的 HLH-94/04 方案等治疗可以更积极控制疾病。如 Song 等<sup>[2]</sup>报道 8 例产后相关 HLH,6 例接受 HLH-94/04 方案中 3 例获得完全缓解,1 例获得部分缓解;1 例接受 DEP 方案治疗后达完全缓解。本患者接受 DEP 方案联合芦可替尼后亦获得完全缓解。

HLH 发生的过程中,许多关键的细胞因子(如 INF- $\gamma$ , IL-2 和 IL-6 等)通过 JAK/STAT 信号通路传导信号。而 JAK 1/2 抑制剂芦可替尼可以通过阻断该通路进而阻止炎症因子的过度分泌,最终达到治疗 HLH 的目的。目前在原发和继发性 HLH 小鼠模型中,芦可替尼已被证实有很好的疗效<sup>[14]</sup>。而且发现芦可替尼对于难治/复发性 HLH 患者的治疗同样亦取得了很好的疗效<sup>[15,16]</sup>。但是目前芦可替尼主要应用于难治/复发性 HLH 患者的挽救治疗。本患者应用 DEP 方案治疗后仍有发热,在加用芦可替尼后体温正常。提示芦可替尼对于产后相关 HLH 的有效控制也有重要意义。

产后相关 HLH 预后主要取决于 2 个因素:原发疾病和是否合并中枢神经系统浸润。原发疾病直接决定产后相关 HLH 预后,如文献报道中 EB 病毒诱发的产后相关 HLH 预后较差,而其他易于治疗的病原微生物感染诱发的患者则预后好<sup>[2]</sup>。所以对于不明原因产后相关 HLH,即使治疗后获得满意疗效仍需密切随诊。目前报道合并中枢神经浸润的产后相关 HLH 预后一般也较差<sup>[2]</sup>。

## 参 考 文 献

- Yildiz H, Vandercam B, Thissen X, et al. Hepatitis during pregnancy: A case of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2018, 42(3): e49-e55.
- Song Y, Wang JS, Wang YN, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis during the Postpartum Stage of Pregnancy: A Report of Eight Cases [J]. Acta Haematol, 2019, 141(1): 55-60.
- Samra B, Yasmin M, Arnaut S, et al. Idiopathic Hemophagocytic Lymphohistiocytosis During Pregnancy Treated with Steroids [J]. Hematol Rep, 2015, 7(3): 6100.
- Martínez-Varea A, Pellicer B, Perales-Marín A, et al. Relationship between maternal immunological response during pregnancy and onset of preeclampsia [J]. J Immunol Res, 2014, 2014: 210241.
- Laresgoiti-Servitje E. A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia [J]. J Leukoc Biol, 2013, 94(2): 247-257.
- Teng CL, Hwang GY, Lee BJ, et al. Pregnancy-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis combined with autoimmune hemolytic anemia [J]. J Chin Med Assoc, 2009, 72(3): 156-159.
- Shukla A, Kaur A, Hira HS. Pregnancy induced haemophagocytic syndrome [J]. J Obstet Gynaecol India, 2013, 63(3): 203-205.
- Romano M, Cacciatore A, Giordano R, et al. Postpartum period: three distinct but continuous phases [J]. J Prenat Med, 2010, 4(2): 22-25.
- Groer MW, El-Badri N, Djeu J, et al. Suppression of natural killer cell cytotoxicity in postpartum women: time course and potential mechanisms [J]. Biol Res Nurs, 2014, 16(3): 320-326.
- 曾祥宗, 王旖旎, 王昭. 成人噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增生症 [J]. 内科急危重症杂志, 2015, 21(2): 81-85.
- Dunn T, Cho M, Medeiros B, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in pregnancy: a case report and review of treatment options [J]. Hematology, 2012, 17(6): 325-328.
- Song Y, Wang Z, Hao Z, et al. Requirement for etoposide in the treatment of pregnancy related hemophagocytic lymphohistiocytosis: a multicenter retrospective study [J]. Orphanet J Rare Dis, 2019, 14(1): 50.
- 张碧波, 宋悦, 王昭. 围产期噬血细胞综合征临床诊疗分析 [J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(5): 384-387.
- Maschalidi S, Sepulveda FE, Garrigue A, et al. Therapeutic effect of JAK1/2 blockade on the manifestations of hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice [J]. Blood, 2016, 128(1): 60-71.
- Brogie L, Pommert L, Rao S, et al. Ruxolitinib for treatment of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Blood Adv, 2017, 1(19): 1533-1536.
- 王晶石, 王旖旎, 吴林, 等. 芦可替尼挽救治疗难治/复发噬血细胞综合征三例并文献复习 [J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(1): 73-75.

(2020-04-29 收稿 2021-03-19 修回)

(上接第 195 页)

- 梁奇明, 许峰, 连立飞, 等. 以相对偏离度评估穿刺准确度对微创手术治疗脑出血疗效的影响 [J]. 华中科技大学学报(医学版), 2015, 44(3): 317-321.
- Xu F, Tang Z, Luo X, et al. NO evidence of preoperative hematoma growth representing an increased postoperative rebleeding risk for minimally invasive aspiration and thrombolysis of ICH [J]. Br J Neurosurg, 2010, 24(3): 268-274.
- 许峰, 连立飞, 梁奇明, 等. 重组组织型纤溶酶原激活剂联合脑

室外引流治疗脑室出血的临床观察 [J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(3): 188-190, 198.

- 连立飞, 许峰, 梁奇明, 等. 颅内血肿微创抽吸引流术联合 rt-PA 治疗自发性脑出血的初步观察 [J]. 神经损伤与功能重建, 2018, 13(3): 113-116.
- 连立飞, 许峰, 梁奇明, 等. 手术治疗自发性幕上脑出血的研究评价 [J]. 内科急危重症杂志, 2019, 25(4): 288-291.

(2020-03-15 收稿 2020-08-29 修回)