

## 个 案

## 肛周感染致噬血细胞综合征 1 例并文献复习

赵敏<sup>1</sup> 倪平<sup>1</sup> 骆本生<sup>2</sup>华东师范大学附属芜湖医院(芜湖市第二人民医院) <sup>1</sup>血液科; <sup>2</sup>感染科,安徽芜湖 241000

关键词 肛周感染;噬血细胞综合征

中图分类号 R551.1 文献标识码 D DOI 10.11768/nkjwzzzz20240322

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)又称噬血细胞性淋巴组织细胞增多症是一种遗传或获得性原因导致的免疫调节紊乱、淋巴和单核-巨噬细胞系统异常激活、增殖从而分泌大量炎性细胞因子而产生的一系列炎症反应。HPS的主要临床表现:①血三系减少;②高热;③高甘油三酯和/或低纤维蛋白原血症;④脾大;⑤血清铁蛋白升高;⑥骨髓或淋巴组织中找到噬血细胞;⑦可溶性白介素-2受体(soluble CD25, sCD25)水平升高;⑧自然杀伤(NK)细胞活性减低。符合以上8条诊断标准中的5条即可诊断<sup>[1]</sup>。本文报道1例肛周感染为首发表现,有淋巴浆细胞淋巴瘤基础疾病1年的HPS患者诊治经过。

患者男,47岁,因“肛周疼痛1周余”就诊于芜湖市第二人民医院。患者2022年5月下旬因痔疮发作引起肛周疼痛,由于疫情在外地未诊治。5月底因肛周疼痛难忍来我院就诊,门诊查血常规:白细胞计数 $0.53 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞 $0.2 \times 10^9/L$ ,血红蛋白84 g/L,血小板计数 $20 \times 10^9/L$ ,网织红细胞百分比0.2%。拟“肛周感染”入院,病程中无发热。入院查体:T 36.6℃,P 135次/min,R 20次/min,BP 94/63 mmHg,神志清楚,扶入病房,轻度贫血貌,全身皮肤、巩膜黄染,浅表淋巴结未及肿大,双肺呼吸音粗,未闻及明显干湿性啰音,心率135次/min,律齐,各瓣膜未闻及病理性杂音。腹平软,全腹未及明显压痛及反跳痛,肝脾肋下未及,双下肢明显浮肿。肛门指检:胸膝位,6~12点处肛周皮肤皮下青紫瘀斑,范围10cm×8cm,压痛(+),表面有水泡,疱皮未破,12~6点皮肤红肿,压之褪色,松手恢复,无明显波动感。患者1年前诊断华氏巨球蛋白血症,口服伊布替尼(420 mg/d)治疗;4个月后血常规恢复正常,但未评估骨髓及球蛋白水平。因疫情原因,患者停伊布替尼40余天。入院实验室检查:丙氨酸转氨酶10 U/L,天门冬氨酸转氨酶31 U/L,碱性磷酸酶36 U/L,谷氨酰转肽酶9 U/L,总胆红素170.8 μmol/L,直接胆红素118 μmol/L,间接胆红素52.8 μmol/L,总蛋白39.2 g/L,白蛋白15.2 g/L,球蛋白24 g/L,总胆固醇0.6 mmol/L,甘油三酯0.81 mmol/L,乳酸脱氢酶72 U/L,肌酐97 μmol/L,免疫球蛋白M 10.2 g/L,血清铁蛋白277 μg/L;

凝血酶原时间10.3 s,活化部分凝血活酶时间52.4 s,纤维蛋白原5.12 g/L;甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、戊型肝炎相关抗体阴性。肺部CT:双肺纤维增生;动脉粥样硬化;心包局部增厚;双侧腋窝淋巴结轻度增大。腹部CT(平扫):腹膜后、盆壁下及腹股沟区多发小淋巴结增大,胆囊腔内密度不均,右肾小囊肿可能,左侧肾上腺增粗,可见肛周软组织肿胀。入院先后给予派拉西林他唑巴坦、亚胺培南西司他丁钠联合万古霉素抗感染治疗,粒细胞集落刺激因子升白细胞治疗。对症治疗后,患者血细胞无上升。入院第3天,患者出现发热,Tmax 39℃;血三系进行性下降,中性粒细胞计数最低0,血红蛋白最低53 g/L,血小板计数最低 $2 \times 10^9/L$ ;入院第4天,患者总胆红素、直接胆红素分别达到314.7 μmol/L和181.8 μmol/L。进一步完善骨髓相关检查,骨髓液易凝。骨髓涂片:骨髓增生尚活跃,可见16.5%浆样淋巴细胞,片尾及血凝块处可见较多吞噬细胞;骨髓流式及骨髓活检检测到浆样淋巴细胞,NK细胞活性1.0%(参考值≥4%),sCD25:39349 pg/mL(参考值<6400)。入院时血培养(需氧菌、厌氧菌)双瓶均阴性。诊断为HPS。入院第4天,加用地塞米松10 mg/d联合静脉免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)(20 g/d)、白蛋白及抗感染等治疗。激素治疗4 d后,血常规:白细胞计数 $9.32 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞 $8.2 \times 10^9/L$ ,血红蛋白89 g/L,血小板计数 $29 \times 10^9/L$ ,总胆红素71.7 μmol/L,直接胆红素43.1 μmol/L。激素治疗10 d,胆红素正常。患者白细胞正常后,取肛周分泌物培养:嗜麦芽黄单胞菌,药敏:对替卡西林/克拉维酸、亚胺培南西司他丁钠敏感,对头孢他啶耐药。患者经前述抗生素治疗,体温、血常规、胆红素及全身状态基本恢复,肛周形成大面积坏死性筋膜炎,转外科行结肠造口术及肛周创面扩创+负压吸引术。手术期间,患者身体耐受情况良好,血常规稳定。第1次手术后,患者回家休养,继续口服伊布替尼,加强营养,目前已完成肛周扩创+臀下动脉穿支皮瓣转移修复术。

**讨论** HPS是血液科危重症,患者入院时无高热、脾脏大小正常、铁蛋白正常,很难在接诊时诊断HPS;入院后血三系仍持续减少,尤其是血红蛋白,难以用失血、溶血、感染等

常见原因解释,继而在骨髓中发现噬血细胞以及NK细胞活性、sCD25等特异指标,才明确HPS的诊断<sup>[1]</sup>。

肝功能异常是HPS的诊断线索,但目前通用的HPS诊断标准,仅将甘油三酯升高和纤维蛋白原减少纳入诊断标准<sup>[2]</sup>,而2009年美国血液学会建议将肝损伤纳入HPS的诊断标准,但未明确具体指标<sup>[3]</sup>。HPS患者肝功能损害主要表现为肝酶伴胆红素升高,尤其是直接胆红素,但是单纯的胆红素升高不多见<sup>[4,5]</sup>。本例患者几天内,胆红素快速升高而无肝酶异常,明确HPS后给予激素治疗,胆红素迅速恢复正常,提示胆红素升高可能与HPS相关。探究可能原因:首先,患者短期内血红蛋白迅速下降,其代谢产物胆红素不能及时代谢,造成淤胆;其次,噬血细胞因子风暴导致“胆酶分离”的肝衰表现。目前普遍认为胆红素升高是HPS的预后不良因素,包括感染相关的HPS<sup>[6,7]</sup>。但从患者治疗后3个月的随访情况看,目前患者病情无反复,血常规、胆红素等指标恢复良好,耐受2次手术。本研究认为患者单纯胆红素升高,胆红素代谢不畅是主要原因。

肿瘤和感染是继发性HPS的常见原因,患者1年前诊断华氏巨球蛋白血症,属惰性B细胞淋巴瘤范畴,经1年布鲁顿激酶抑制剂伊布替尼靶向治疗,患者免疫功能低下可能是引起肛周感染的原因之一。

非EB病毒相关的感染性HPS,诊断标准<sup>[8]</sup>较严苛:符合HPS的基础上,需排除遗传、肿瘤等病因,还要明确病原菌,排除EB病毒感染,通过血液或组织核酸检测、血清学检测、质谱分析等方法明确是病原体感染且临床多学科判定该病原体是诱导HPS的唯一致病因素<sup>[7]</sup>。本例患者多次血培养阴性,2次肛周分泌物培养均为嗜麦芽黄单胞菌,患者一直使用对此菌敏感的亚胺培南西司他丁钠,肛周感染没有扩散。白细胞正常后,局部脓肿形成,抗感染治疗有效;综合考虑认为此菌是患者HPS致病菌。脓毒症患者也会出现血清铁蛋白、sCD25升高及NK细胞活性减低,包括噬血现象也非HPS特有;但脓毒症患者严重的血三系减低少见,主要临床表现是组织灌注不足、内环境紊乱及多脏器损害<sup>[9]</sup>。此外,细胞因子的检测对于鉴别继发HPS也有帮助<sup>[10]</sup>。

对于感染相关的HPS,是否用激素目前尚有争议;尤亚

红等<sup>[7]</sup>认为,感染相关的HPS一旦确诊,尽早停用激素。而在淋巴瘤相关HPS专家共识<sup>[11]</sup>中指出:对于淋巴瘤治疗过程中感染诱发的HPS可使用激素控制症状。本文认为激素是控制HPS的主要药物,在强有力抗感染支持下,早期足量激素的应用,对控制炎性细胞因子风暴、改善脏器功能、抑制单核-巨噬细胞系统的功能,起积极作用。本例患者也证实,相同抗感染方案下,使用激素后,患者血细胞、胆红素在几天内迅速恢复,为患者尽早手术赢得时间。

## 参考文献

- 1 中国医师学会血液科医师分会,中华医学会儿科学分会血液组,噬血细胞综合征中国专家联盟.中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南(2022年版)[J].中华医学杂志,2022,102(20):1492-1499.
- 2 Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Blood cancer*, 2007, 48(2): 124-131.
- 3 Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2009, 1: 127-131.
- 4 唐伟萍, 钟楠, 陈志未, 等. 噬血细胞综合征患者肝功能损害的临床特点分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(4): 1297-1304.
- 5 赵磊, 卢波兰, 詹卓, 等. 61例噬血细胞综合征临床预后影响因素 [J]. *内科急危重症杂志*, 2023, 29(5): 406-408.
- 6 Bubik RJ, Barth DM, Hook C, et al. Clinical outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis treated with the HLH-04 protocol: a retrospective analysis [J]. *Leuk lymphoma*, 2020, 61(7): 1592-1600.
- 7 尤亚红, 王晶石, 王昭. 非EB病毒病原体所致感染相关噬血细胞综合征的临床特征及预后 [J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(2): 128-133.
- 8 Griffin G, Shenoi S, Hughes GC. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on pathogenesis diagnosis and therapy [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2020, 34(4): 101515.
- 9 张佳慧, 崔娜. 噬血细胞综合征与脓毒症的鉴别要点 [J]. *临床内科杂志*, 2022, 39(2): 84-86.
- 10 刘薇, 张梦, 徐欣, 等. 细胞因子对继发性噬血细胞综合征和重型感染合并肝炎具有早期鉴别意义 [J]. *内科急危重症杂志*, 2022, 28(1): 24-27, 49.
- 11 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会, 中华医学会儿科学分会淋巴瘤疾病学组, 中国噬血细胞综合征专家联盟. 淋巴瘤相关噬血细胞综合征诊治中国专家共识(2022年版) [J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(24): 1794-1801.

(2022-09-14 收稿 2024-01-30 修回)

(上接第272页)

- 7 黄梁江, 朱纪玲, 严雅维, 等. 自身免疫性脑炎的临床特点与预后分析 [J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26(1): 29-33.
- 8 Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, et al. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis [J]. *Neurology*, 2012, 79(11): 1094-100.
- 9 Granerod J, Ambrose H, Davies N, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10(12): 835-844.
- 10 Cellucci T, Mater HV, Graus F, et al. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(2): e663.

- 11 Zhao XH, Yang X, Liu XW, et al. Clinical features and outcomes of Chinese patients with anti- $\gamma$ -aminobutyric acid B receptor encephalitis [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(1): 617-622.
- 12 Lim JA, Lee ST, Kim TJ, et al. Frequent rhabdomyolysis in anti-NMDA receptor encephalitis [J]. *J Neuroimmunol*, 2016, 298: 178-180.
- 13 祖丽批亚·艾力, 袁玉娟, 穆叶赛·尼加提. "梅毒性脑炎"病例报道1例及文献回顾 [J]. *内科急危重症杂志*, 2021, 27(6): 526-528.
- 14 熊震, 陈曼, 朱舟. 抗谷氨酸脱羧酶65抗体脑炎及相关自身免疫性多内分泌腺病综合征 [J]. *内科急危重症杂志*, 2023, 29(3): 189-192.

(2022-06-28 收稿 2024-02-01 修回)