

• 个案分析 •

妊娠期合并噬血细胞综合征 1 例病例报道*

吴 萍,李 丽,项喜喜,蔡朝娜,樊笑霞,周 琳[△]
(海军军医大学附属长征医院实验诊断科,上海 200003)

关键词:噬血细胞综合征; 淋巴瘤; 妊娠期

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.09.031

中图法分类号:R714.25

文章编号:1673-4130(2020)09-1150-03

文献标识码:C

噬血细胞性淋巴组织细胞增多症,又称噬血细胞综合征,是由失控的免疫反应过度激活后引起的疾病,病因复杂多样,临床上较为少见,病死率高^[1]。其临床表现和实验室检查都有显著的特点。本次病例报道分析 1 例由淋巴瘤诱发的噬血细胞综合征,以提升对此疾病的认识 and 了解。

1 临床病例

1.1 病例特征 患者,女,31 岁,孕 20 周,G3P1,中期妊娠。于 2018 年 4 月 1 日无明显诱因出现发热,在 38.0~40.0℃波动,伴畏寒、咳嗽。至当地医院就诊,血常规示三系轻度减低,C 反应蛋白升高,丙氨酸氨基转移酶(ALT)显著升高,胆红素轻度升高,清蛋白(ALB)27 g/L,尿常规示白细胞 1+,余未见异常。2018 年 4 月 13 日转入本院感染科就诊,查血常规示三系减低,胆红素增高,肝酶增高,血浆凝血酶原时间(PT)及活化部分凝血活酶时间(APTT)延长,D-二聚体明显增高,铁蛋白、乳酸脱氢酶(LDH)、三酰甘油均升高明显。为明确诊断,进一步查骨穿提示有核细胞增生活跃,噬血细胞 1%~2%;骨髓流式未见明显异常表型细胞,初步诊断为噬血细胞综合征、低蛋白血症、弥散性血管内凝血(DIC)待排、中度贫血、肝损伤等。入院后给予美能(复方甘草酸苷片)、思美泰(注射用腺苷蛋氨酸)保肝,舒普深(注射用头孢哌酮舒巴坦钠)+他格适(替考拉宁)抗感染,更昔洛韦抗病毒,奥克护胃,同时补充人血 ALB、血浆等,2018 年 4 月 18 日起给予人免疫球蛋白 20 g/L+甲强龙 60~80 mg 控制炎症治疗后,患者体温恢复正常。

1.2 住院检查 白细胞 $4.2 \times 10^9/L$,红细胞 $3.22 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 99 g/L,血小板 $78 \times 10^9/L$,超敏 C 反应蛋白 18.28 mg/L。血生化提示总胆红素(TBIL)57.6 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素(DBIL)34.1 $\mu\text{mol/L}$,间接胆红素(IBIL)23.5 $\mu\text{mol/L}$,ALT 373 U/L,天门冬氨酸氨

基转移酶(AST)880 U/L,谷氨酰转移酶(GGT)145 U/L,LDH 1 052 U/L,ALB 21 g/L,胆汁酸 70.4 $\mu\text{mol/L}$,甘胆酸 29.25 mg/L,碱性磷酸酶 306 U/L,钙 1.79 mmol/L,磷 0.84 mmol/L。自身免疫性抗体均阴性。凝血功能:PT 18.9 s,APTT 45.4 s,D-二聚体 > 20 000 $\mu\text{g/mL}$,纤维蛋白降解产物 68.5 mg/L。甲胎蛋白 120.70 $\mu\text{g/L}$,癌抗原 125(CA125)101.30 U/mL,铁蛋白 > 2 000 $\mu\text{g/L}$,维生素 B₁₂ 1 476 pmol/L,降钙素原 20.10 ng/mL。血脂:三酰甘油 3.32 mmol/L,总胆固醇 2.22 mmol/L。

骨髓象(2018 年 4 月 16 日):骨髓有核细胞增生活跃,粒红比 1.5:1;粒系增生活跃,核轻度左移,红系增生明显活跃,分裂相可见,以中晚幼红细胞增生为主,形态、比例未见明显异常;巨系增生,血小板散在成簇可见,涂片见噬血细胞 1%~2%。外周血可见杆状核细胞比例稍增高。

凝血功能(2018 年 4 月 19 日):3P 实验阳性,D-二聚体 > 20 000 $\mu\text{g/L}$ 。查体神智清楚,仍有发热,贫血貌,重度黄染,巩膜黄染,双下肢水肿,心率 124 次/分,其他无异常。

骨髓象(2018 年 4 月 20 日):骨髓有核细胞增生活跃,粒红比例 1.0:1,涂片中可见体积大,形似淋巴瘤异常细胞,见图 1A,核大畸形明显,核仁大而明显,细胞质深染,有拖尾现象。粒系、红系增生,形态比例未见明显异常。巨系增生,血小板散在小簇少见。图片中可见大量噬血细胞(占 3%~5%),见图 1B。考虑淋巴瘤相关噬血细胞可能性大。

1.3 治疗过程 2018 年 4 月 20 日,经全院会诊及上海市高危孕产妇中心会诊意见,密切关注血液学相关改变,B 超明确胎儿情况,先考虑治疗噬血细胞综合征,再考虑是否继续妊娠或者引产。进一步外周血查找破碎红细胞、网织红细胞、CD25R,PET-CT 明确病因。密切

* 基金项目:上海市卫生计生系统优秀学科带头人计划(2018BR35)。

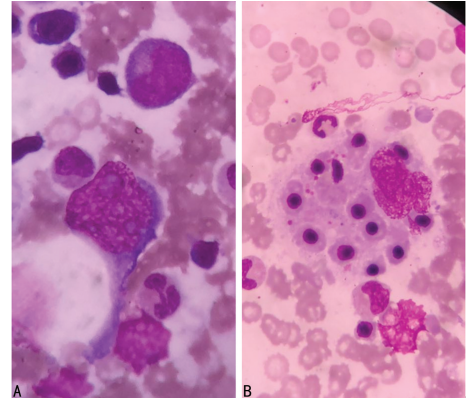
[△] 通信作者,E-mail:lynnzhou36@163.com。

本文引用格式:吴萍,李丽,项喜喜,等.妊娠期合并噬血细胞综合征 1 例病例报道[J].国际检验医学杂志,2020,41(9):1150-1152.

监视血常规, DIC, 肝功能, 血培养, 咽拭子培养, 继续丙球蛋白、地塞米松 $10\text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 维生素 K1, 血浆治疗, 保肝、抗感染治疗等。

2018 年 4 月 20 日, 建议患者复查骨穿以明确诊断, 骨穿见大量噬血细胞, 见淋巴瘤细胞, 胞体较大, 畸形明显; 患者有气促、胸闷; B 超显示肝脾不大, 肝功能衰竭(Child-C 级), 复查凝血显示 PT 和 APTT 进一步延长, 纤维蛋白原仍下降, 继续输注血浆, 补充人纤维蛋白原纠正 DIC, 并按淋巴瘤进行化疗, 先加用 VP-16、地塞米松 $10\text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 。若密切监测肝功能、凝血、血常规无明显加重, 预期逐渐增加 CTX、VCR 等。再次告知患者家属病情, 后续治疗需要使用大量化疗毒性药物, 家属及患者表示理解, 同意目前治疗, 并表示必要时依据患者情况终止妊娠。2018 年 4 月 21—23 日继续地塞米松及 VP-16 方案治疗, 监测血常规、血生化、血凝全套。肝酶、LDH 较前明显下降, 体温正常。PT 和 APTT 进行性延长时间缩短, 纤维蛋白原较前有所回升。ALB 19 g/L , 血红蛋白 62 g/L 。但纤维蛋白仍然低, 凝血功能差, 给予血清蛋白纠正低蛋白血症, 输注血浆纠正凝血功能。2018 年 4 月 23 日, 夜间 10:00 起突发意识障碍, 烦躁与嗜睡交替, 诉头痛、视物模糊、对答不切题、对光反射迟钝, 双眼向左凝视, 巩膜及全身皮肤黄染。颈抵抗(+), 四肢不自主活动, 四肢肌张力轻度增高, 双足病理征(+), 血压 $130/96\text{ mm Hg}$ ($1\text{ mm Hg}=0.133\text{ kPa}$), 心率 120 次/分。无宫缩、无阴道流血、胎心好。急请神经内科、妇产科、急救科、消化科会诊。急查血常规 $2.0 \times 10^9/\text{L}$, 血红蛋白 74 g/L , 血小板计数 $36 \times 10^9/\text{L}$; 血生化示 TBIL $166.9\text{ }\mu\text{mol/L}$, DBL $80.5\text{ }\mu\text{mol/L}$, ALB 23 g/L , ALT 199 U/L , AST 214 U/L , GGT 79 U/L , LDH $1\text{ }637\text{ U/L}$, 葡萄糖 5.0 mmol/L , 钾 3.28 mmol/L , 钙 1.85 mmol/L ; 凝血功能示 PT 20.8 s , APTT 47.1 s , 纤维蛋白原 1.86 g/L , D-二聚体 $36\text{ }840\text{ }\mu\text{g/L}$, 血氨 $103\text{ }\mu\text{mol/L}$ 。血气分析示代谢性碱中毒, 急诊头颅 CT 平扫未见明显出血灶。考虑肝性脑病导致代谢性脑病可能, 同时急性脑缺血、短暂性脑缺血发作、淋巴瘤累及中枢等情况也不例外。治疗上给予甘露醇脱水治疗, 补充 ALB、利尿降颅压、雅博司、精氨酸改善肝性脑病、补钾、低分子肝素皮下注射等对症治疗。患者夜间可间断入睡, 但反复出现烦躁、瞻望等表现。2018 年 4 月 24 日, 患者仍神志模糊, 情绪较昨夜平稳, 对光反射灵敏, 巩膜及全身皮肤黄染, 四肢不自主活动, 四肢肌张力轻度增高, 双侧 Babinski 征阳性, 无恶心、呕吐。治疗上继续甘露醇脱水、补 ALB、利尿降颅压、雅博司、精氨酸改善肝性脑病、补钾、低分子肝素皮下注射等对症治疗, 并暂停化疗, 患者仍反复出现烦躁、谵妄等症状。患者家属强烈要求回当地医院就

诊, 告知患者家属病情及相关风险后, 签字出院, 至当地医院就诊。



注: A 表示骨髓有核细胞; B 表示噬血红细胞。

图 1 骨髓象染色结果($\times 100$)

2 讨 论

原发性嗜血细胞综合征是一种少见病, 是常染色体隐性遗传性疾病, 主要见于婴幼儿, 90% 为 2 岁以下儿童。继发性嗜血细胞综合征以成人多见, 由病毒、细菌、真菌、原虫等感染、肿瘤、自身免疫性疾病、药物等多种致病因素启动免疫系统的活化机制所引起的一种反应性疾病^[2]。根据患者血常规三系减低, 胆红素增高、肝酶增高、PT 及 APTT 延长, D-二聚体明显增高、铁蛋白、LDH、三酰甘油均升高明显, 骨髓出现巨噬细胞等表现, 患者噬血细胞综合征诊断明确, 但持续高热 2 周余, 病因仍不明确, 感染尚未排除、原发病疾病有以下可能。(1)感染相关: 患者主诉发热前有畏寒, 有咳嗽, 降钙素原 28.18 ng/mL , 血培养阴性, 红细胞沉降率正常, 内毒素、真菌 D-葡聚糖正常, 甲、乙、丙、丁、戊肝炎皆阴性, EB 病毒阴性, 抗巨细胞病毒 IgG 阳性, HSV I 型 IgG 阳性, 巨细胞病毒 DNA 阴性。B 超示肝脾无肿大, 否认疫水接触史。(2)恶性肿瘤: 患者第 1 次骨穿、流式均未查见相关血液系统疾病依据, 第 2 次骨穿见大量巨噬细胞及淋巴瘤细胞, 可复查 PET-CT、相关融合基因、基因突变、IgH、T 细胞重排等明确病因。(3)自身免疫性疾病: 患者为中年女性, 否认既往有相关疾病史, 否认有关节疼痛病史, 感染科就诊期间查自身免疫未见异常, 不排除妊娠期内、药物等诱发噬血细胞综合征可能。

本例患者为孕 20 周发热 2 周起病, 病情发展迅速, 感染、自身免疫病证据均不足, 有明显的外周血三系减低, 肝功能异常、凝血障碍、高铁蛋白、高三酰甘油血症、高乳酸脱氢酶和低纤维蛋白原表现, 并根据骨髓涂片结果确诊为噬血细胞综合征合并淋巴瘤, 使用 VP-16 加地塞米松方案进行治疗, 但患者肝损伤严重, 出现代谢性脑病, 也并不排除淋巴瘤累及而导致精神症状, 最终暂停化疗并根据患者要求转入地方医院进行治疗。

噬血细胞综合征是一种在骨髓、脾脏、淋巴结等造

血组织中良性、反应性增生的组织细胞病,并伴有活跃的吞噬细胞现象。主要是 NK 细胞和细胞毒 T 淋巴细胞功能或者活性缺失导致组织细胞分裂和增殖的细胞因子失调^[1],组织学所见是网状内皮细胞系统内混合的淋巴组织细胞堆积,主要表现为 T 细胞功能缺陷,T 细胞和单核细胞活性增强、高细胞因子血症和选择性细胞毒活性减低或者缺乏。NK 细胞活力减低,CD3、CD4 细胞减少,CD8 增高。T 细胞功能紊乱刺激巨噬细胞分泌大量的细胞因子,细胞免疫功能呈紊乱状态,从而损伤器官组织^[3]。

噬血细胞综合征的发展是一个动态的过程,早期骨髓象只有少量噬血细胞,内吞噬的粒细胞和(或)红细胞和(或)血小板细胞,极易遗漏,因此,怀疑噬血细胞综合征常需要多部位多次骨穿,而且要求从事细胞形态学检查的工作人员认真查找噬血组织细胞,有足够的责任心与耐心。骨髓找到吞噬的完整形态的有核细胞、红细胞、血小板的噬血细胞可作为早期诊断的重要依据^[1]。

临床表现为持续高热,肝、脾、淋巴结肿大,外周血二系或者三系减低,肝功能异常、凝血障碍、高铁蛋白、高三酰甘油血症、高乳酸脱氢酶和低纤维蛋白原,表现为脂类代谢、铁蛋白代谢及凝血功能异常^[4]。噬血细胞综合征进展快,预后差,病死率高,并且病因复杂,有 EB 病毒、丙型肝炎病毒、巨细胞病毒、细菌、系统性红斑狼疮、骨髓增生异常综合征、肿瘤等,其中感染居多,以 EB 病毒和巨细胞病毒感染为多见,早期诊断并给予相应的治疗非常关键。

高铁蛋白是由于巨噬细胞吞噬和消化大量红细胞而分解产生大量血红蛋白,血红蛋白再进一步被分解成铁和珠蛋白,导致铁蛋白增高^[4]。三酰甘油增高则可能是巨噬细胞吞噬和消化白细胞分解释放大量的三酰甘油所致^[4]。噬血细胞综合征导致肝损伤和肝功能障碍(如凝血因子合成减少)而导致 PT/APTT 时间延长。纤维蛋白原降低除了与肝损伤有关,也与巨噬细胞分泌物质使得血清纤溶酶原活化分解血液中纤维蛋白原有关。高 LDH 则与全身性的器官组织损坏有关^[4]。

目前,公认的噬血细胞综合征的诊断标准由国际组织细胞协会于 2004 年修订,符合以下标准中的任何一条时可以诊断^[5]。(1)分子诊断符合噬血细胞综合征:目前已知的噬血细胞综合征的相关致病基因,如 PRF1、UNC13D、STX11、STXBP2、Rab27a、LYST、

SH2D1A、BIRC4、ITK、AP3 β 1、MAGT1、CD27 等发生病理突变。(2)符合以下 8 条指标中的 5 条:①发热,体温大于 38.5℃,持续>7 d;②脾大;③血细胞减少(累及外周血两系或者三系),血红蛋白<90 g/L,血小板<100×10⁹/L,中性粒细胞<1.0×10⁹/L 且非骨髓造血功能减低所致;④高三酰甘油症或者低纤维蛋白血症,三酰甘油>3 mmol/L 或者高于同龄人 3 个标准差,纤维蛋白原<1.5 g/L 或者低于同年龄 3 个标准差;⑤在骨髓、脾脏、肝脏或者淋巴结里找到噬血细胞;⑥血清铁蛋白升高,铁蛋白≥500 μg/L;⑦NK 细胞活性降低或缺如;⑧可溶性白细胞介素-2 受体升高。噬血现象不是诊断噬血细胞综合征的充分必要条件。噬血细胞综合征容易误诊,发病凶险且病死率高,其治疗一方面是诱导缓解,如使用 VP-16 联合地塞米松治疗,另一方面为根据病因进行治疗,防止复发,并积极治疗并发症,具有个体特殊性^[5]。

3 结 论

噬血细胞综合征为病因复杂,容易误诊、发病凶险、且病死率较高的一类疾病。对出现持续发热、外周血两系或者三系减低、高铁蛋白、脂代谢和凝血功能障碍、使用抗菌药物治疗无效的患者,需要临床检验和医护人员格外关注排除噬血细胞综合征。对临床从事细胞形态学的人员要求工作细致和责任心,发现外周血和骨髓中少量的吞噬细胞,对临床医生进行及时提示,使得患者尽早得到积极治疗,减少组织器官的损伤,改善预后。

参考文献

- [1] 牛珏,何爱丽.噬血细胞性淋巴组织增生症研究进展[J].中国实验血液杂志,2010,18(1):262-267.
- [2] 章琴,高清平,康玉敬.成人嗜血细胞综合征的临床分析[J].内科急危重症杂志,2013,9(2):102-103.
- [3] 洪伟,杨宁,李妍,等.肝功能异常的嗜血细胞综合征临床和实验室特点[J].肝脏,2012,17(10):695-697.
- [4] 邱春红,刘燕,梁崇.实验室诊断指标对嗜血细胞综合征的诊断价值[J].临床和实验医学杂志,2010,9(18):1365-1367.
- [5] 噬血细胞综合征中国专家联盟,中华医学会儿科学分会血液学组.噬血细胞综合征诊治中国专家共识[J].中华医学杂志,2018,98(2):91-95.

(收稿日期:2019-09-22 修回日期:2020-01-16)