

噬血细胞综合征1例报道并文献复习

李岳¹, 王扬²①

(1. 锦州医科大学研究生学院, 辽宁 锦州 121001 E-mail: 1102852909@qq.com;
2. 解放军第四六三医院呼吸内科, 辽宁 沈阳 110042)

摘要: **目的** 分析1例成人噬血细胞综合征(HPS)的临床表现、诊断、鉴别诊断和预后。**方法** 回顾性分析1例诊断为HPS的患者的临床资料,结合目前HPS的研究进展进行文献复习。**结果** 本研究对象为一名19岁男性患者,以“发热伴咳嗽、咳痰1周”为主要表现入院,对症治疗后仍反复高热;综合症状、体征及实验室检查,最后诊断为噬血细胞综合征,经专科治疗,顺利出院,无后遗症。**结论** 高热、白细胞降低不仅见于急性感染性疾病,也可见于噬血细胞综合征,提示我们早期需做好鉴别诊断以免误诊误治。

关键词: 发热;淋巴组织细胞增多症,噬血细胞性;骨髓;穿刺术

中图分类号: R551.1 **文献标识码:** C **文章编号:** 1001-5817(2018)01-0069-03
doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2018.01.019

Hemophagocytic syndrome: a case report and literature review

Li Yue¹, Wang Yang²

(1. Graduate School of Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001, Liaoning, China
E-mail: 1102852909@qq.com; 2. Respiratory Department of the 463th Hospital of
Liberation Army, Shenyang 110042, Liaoning, China)

Abstract: **Objective** To analyze the clinical manifestations, diagnosis, differential diagnosis and prognosis of an adult patient with hemophagocytic syndrome (HPS). **Methods** The clinical data of 1 patient diagnosed with HPS were analyzed retrospectively, and the review of literatures about current research progress of HPS was done. **Results** A 19-year old male patient presented mainly with fever, cough and expectoration for 1 week was hospitalized. After symptomatic treatment, he still had repeated high fever. He was diagnosed as hemophagocytic syndrome at last according to symptoms, signs and laboratory examinations synthetically. He was discharged from hospital without any sequelae after specialized treatment. **Conclusion** Hyperthermia and low leucocyte amount are not only seen in acute infectious diseases, but also in hemophagocytic syndrome, which suggests that early differential diagnosis must be done to avoid misdiagnosis and mistreatment.

Key words: fever; lymphohistiocytosis, hemophagocytic; bone marrow; punctures

1 病情介绍

患者,男性,19岁。因“发热伴咳嗽、咳痰1周”入院。入院前1周着凉后出现发热,体温最高40.0℃,伴有咳嗽,呈阵发性,咳少量黄白色黏痰,胸闷、气短,活动后明显,咽痛,周身乏力,无恶心呕吐,无腹痛腹泻,自服“仁和可立克(复方氨酚烷胺胶囊)”治疗,症状

无缓解,为进一步诊治入院。起病以来精神、饮食、睡眠欠佳,二便正常。第1日门诊查血常规:白细胞 $3.7 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比51.1%。胸部CT未见异常;心电图未见异常。初步诊断:急性支气管炎。入院后处理:拉氧头孢钠抗感染治疗,完善痰培养+药敏检查,待结果回报后根据病情及药敏结果调整用药;喜

① 通信作者

炎平注射液化痰消毒;注射用多索茶碱改善通气;盐酸氨溴索注射液化痰;洛索洛芬钠片退热。第2日查血气分析(未吸氧):pH值7.43,二氧化碳分压5.05 kPa,氧分压11.97 kPa,动脉血钠135 mmol/L,动脉血钾3.9 mmol/L,动脉血钙0.99 mmol/L,动脉血糖5.4 mmol/L,乳酸0.7 mmol/L,碳酸氢盐25.0 mmol/L,碱剩余1.3 mmol/L,血氧饱和度97%;血浆纤维蛋白原1.99 g/L,血浆D-二聚体测定3.37 μg/ml,纤维蛋白(原)降解产物测定11.76 μg/ml;肝功能:谷丙转氨酶77 U/L、谷草转氨酶85 U/L、前白蛋白198.9 mg/L,余正常;心肌酶谱:乳酸脱氢酶579 U/L、α-羟丁酸脱氢酶433 U/L,余正常;肾功能:血清胱抑素C测定1.07 mg/L,余正常;超敏C反应蛋白测定、降钙素原、血沉、钾钠氯、空腹血糖均正常;肺炎支原体血清学试验阳性(+)1:160,军团菌抗体、结核杆菌抗体测定均阴性。第3日8:00体温39.6℃,给予完善血培养检查,临时予洛索洛芬钠片60 mg口服;患者轻度咳嗽,咳少量黄白痰,活动后胸闷、气短较前减轻,咽痛,略感周身乏力。第4日11:30体温39.6℃,22:00体温40.2℃,予洛索洛芬钠片60 mg口服、吲哚美辛栓0.1 g肛注及一般物理降温,治疗后体温逐渐降至正常;多项热源测定均阴性,全腹CT:不均质脂肪肝,脾大,副脾,右下腹多发淋巴结。第6日回报血钠129 mmol/L,血清铁蛋白测定>2000.00 ng/ml,血沉、空腹血糖、补体C3、补体C4、免疫球蛋白G、免疫球蛋白A、免疫球蛋白M均正常;EBV抗体测定:EBV(衣壳)抗体测定(IgG)阳性、EBV(核心)抗体测定(IgG)阳性;腺病毒抗体、呼吸道合胞病毒抗体、抗核抗体谱测定、脉管炎自身抗体检测均阴性;停注射用拉氧头孢钠静脉续滴,予异甘草酸镁注射液保肝治疗;消化内科会诊意见:患者近期有接触畜牧动物史,可完善布氏杆菌检查;血液内科会诊意见:初步诊断白细胞减少待查;建议:①继续抗感染治疗;②完善肿瘤标志物、大便常规、血培养检查;③完善骨髓穿刺检查,以排除血液系统疾病;19:00发热,体温40.0℃,临时予洛索洛芬钠片60 mg口服及一般物理降温,治疗后体温逐渐降至正常。第7日4:00发热,体温39.0℃,予一般物理降温及补液、补钠对症治疗,复查血常规:白细胞 $2.3 \times 10^9/L$ 、淋巴细胞百分比21%、异型淋巴细胞29%、单核细胞百分比15%、中性粒细胞绝对值 $1 \times 10^9/L$ 、红细胞比积37.5%、血小板计数 $114 \times 10^9/L$;布氏杆菌测定结果回报阴性。第8日患者体温波动在38.5℃~40.0℃之间,查颈部淋巴结彩超:右侧颈部淋巴结区可见散在的低回声,边界清,面积为1.3

cm×0.5 cm,位于颌下;左侧颈部淋巴结区可见散在的低回声,边界清,面积为1.0 cm×0.5 cm,位于颌下;双腋窝彩超:右侧腋窝淋巴结区可见散在的低回声,边界清,面积为1.3 cm×0.6 cm;左侧腋窝淋巴结区可见2.3 cm×0.85 cm的低回声,边界清;腹部彩超:于下腹部可见散在低回声,边界清,较大的面积1.5 cm×0.4 cm;左腹股沟可见2.1 cm×0.58 cm低回声,边界清;右腹股沟彩超可见2.2 cm×0.6 cm低回声,边界清;复查血常规:白细胞 $2.6 \times 10^9/L$,红细胞 $4.73 \times 10^{12}/L$,血小板 $129 \times 10^9/L$;抗巨细胞病毒抗体测定(IgG)弱阳性、抗巨细胞病毒抗体测定(IgM)阴性;血培养回报未生长细菌。经患者及家属同意后进行骨髓穿刺术,抽取红色骨髓液涂片送检。第9日18:00临时予注射用甲泼尼琥珀酸钠静滴后体温逐渐降至正常。第10日晨起体温正常,10:00体温38.6℃,临时予注射用甲泼尼琥珀酸钠静滴;14:00体温39.5℃,临时予一般物理降温。第14日患者骨髓穿刺结果回报:①异型淋巴细胞增多(外周血25%,骨髓5.2%);②可见吞噬细胞(不排除噬血综合征);结合患者病情变化,查阅化验及检查结果,并阅骨髓平片,目前血常规两系减少,EB病毒抗体测定(IgG)阳性,脾大,高度怀疑“噬血综合征”,转至血液科进一步确诊,对症治疗。

2 结果和随访

患者于专科对症治疗后,顺利出院,正常工作,无明显后遗症。

3 讨论

发热是指病理性的体温升高,是人体对各种致病因子的一种全身性反应。发热是呼吸内科最常见的症状,但是由多种疾病引起而非一个独立的疾病。发热是医学界最难诊断的疾病之一,据报道其可能病因超过200种^[1]。

噬血细胞综合征是组织细胞异常增生并由大量吞噬血细胞引起的一系列临床表现的综合征,多见于儿童,成年人发病率较低,其临床表现为持续发热,肝脾淋巴结肿大,全血细胞减少,皮疹出血,肝功能异常,凝血障碍,骨髓出现噬血现象^[2];噬血细胞综合征临床表现复杂多变,而且基层医院对本病缺乏认识,所以常常误诊误治,噬血细胞综合征根据病因不同分为原发性和继发性两种,临床上以继发性多见,多由恶性肿瘤、感染、自身免疫性疾病等引起^[3];继发性则以EB病毒(EBV)感染相关最常见^[4];该患者反复发热,并且发病前有上感史,极易误诊为支气管炎,但患者胸部CT检查无明显异常,抗生素治疗无效,不支持上呼吸道感

染。综合分析,患者反复高热,血清铁蛋白显著增高,血常规两系减少,EB病毒抗体测定(IgG)阳性(+),脾大,高度怀疑为噬血细胞综合征。噬血细胞综合征目前诊断标准为:①发热;②脾大;③外周血2系或3系细胞减少;④甘油三酯升高或纤维蛋白原下降;⑤在骨髓、脾脏或淋巴结中发现吞噬血细胞现象;⑥自然杀伤细胞活性降低或丧失;⑦血清铁蛋白异常升高 $>500\mu\text{g/L}$;⑧可溶性CD25升高 $>2400\text{U/ml}$;以上8条符合5条即可诊断;本例患者已达到诊断标准,故噬血细胞综合征诊断成立^[5]。

由于发热、全血细胞减少及肝胆脾肿大等表现易与恶性肿瘤相混淆^[6]。噬血细胞综合征是一组反应性组织细胞增生并伴有吞噬血细胞现象的疾病,临床表现多以贫血、高热、黄疸、肝、脾及淋巴结肿大为主要症状,二者极为相似;恶组为病因不明,病情凶险,预后不良,使用各种抗生素与激素治疗无效的一组恶性疾病;然而,恶组细胞形态呈散在、数量不定的分化差的异常组织细胞,而噬血细胞综合征的噬血组织细胞大多数以分化成熟的组织细胞为主,其形态较为一致,可见吞噬各种血细胞现象,但无恶性改变^[7]。

血清铁蛋白是目前诊断标准中2004年新增的诊断标准,是目前被认为与噬血细胞综合征诊断相关且可以监测病情变化的因子^[8],但需要与成人Still病相鉴别;本例早期误诊为呼吸道感染,因此遇到不明原因发热超过1周且抗生素治疗无效的患者,应该尽快进行病原学及骨髓穿刺检查^[9];噬血细胞综合征可以发生在任何年龄,但大多数临床指南、前瞻性研究和临床试验都集中在儿科患者,近年来报道成人HPS的发生率约为40%^[10]。噬血细胞综合征目前没有特效治疗手段,个体化治疗,尤其是原发病的治疗十分重要,但存在部分病因无法治疗(如基因异常)、许多病毒特别是EBV感染缺乏特效抗病毒药物、短时间内不易确诊并查找病因等困难;而在病情进展期需要及早控制病情进展,为进一步治疗争取时间,故目前针对该组疾病的发病机制设计的以抑制淋巴-巨噬细胞系统失控性活化的糖皮质激素+依托泊苷+环孢素方案仍是基础治疗方案。目前一些治疗新技术如加用利妥昔单抗治疗EBV感染可使临床受益,其它手段也有了一定发展,但仍需要多中心大样本前瞻性研究。

综上所述,长期发热尤其是体温高峰在 38.5℃ 以

上合并血细胞减少、肝脾大为噬血细胞的三联征,对于出现这三联征者应警惕噬血细胞综合征;临床医师要加强对本病的防范意识,对于不明原因发热、贫血、肝脾增大等表现的患者时,应该完善骨髓穿刺等检查^[11],噬血细胞综合征预后差,病情紧急,临床上常常会遇到噬血细胞综合征,所以有关的基本知识,尤其是诊断标准应该被所有临床医师掌握,以免延误诊治^[12]。

参考文献:

- [1] UNGER M, KARANIKAS G, KERSCHBAUMER A, et al. Fever of unknown origin (FUO) revised [J]. Wien Klin Wochenschr, 2016, 128 (21): 796-801. DOI: 10.1007/s00508-016-1083-9.
- [2] 栗世勇. 噬血细胞综合征15例临床分析[J]. 右江民族医学院学报, 2012, 34(1): 28-29.
- [3] 李佩章, 黄玲莎, 王英, 等. 噬血细胞综合征的实验室诊断及临床分析[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(7): 32-35.
- [4] 杨小芸, 李蓉, 沈丽达. 结外NK/T细胞淋巴瘤相关性噬血细胞综合征的研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(7): 1200-1203.
- [5] 温利丹, 马建伟. 嗜血细胞综合征1例[J]. 空军医学杂志, 2015, 31(2): 127-128.
- [6] 林宁晶, 宋玉琴, 郑文, 等. 淋巴瘤相关噬血细胞综合征27例的临床特征及生存分析[J]. 肿瘤, 2015, 35(2): 197-204.
- [7] 陆小婵. 噬血细胞综合征1例报告[J]. 右江民族医学院学报, 1999, 21(2): 328.
- [8] 李佩章, 王英, 黄玲莎, 等. 铁蛋白和纤维蛋白原在噬血细胞综合征疗效评价中的意义[J]. 医学研究杂志, 2016, 45(3): 58-60.
- [9] Eguchi K. Systemic lupus erythematosus complicated by cytomegalovirus-induced hemophagocytic syndrome and colitis[J]. Intern Med, 2002, 41(2): 77-78.
- [10] Noji T, Tsuchikawa T, Mizota T, et al. Surgery for recurrent biliary carcinoma: results for 27 recurrent cases [J]. World J Surg Oncol, 2015, 13: 82.
- [11] 马夫芹, 朱冰, 吕飒, 等. 嗜血细胞综合征伴肝功能异常28例分析[J]. 人民军医, 2016, 59(9): 956-957.
- [12] 马慧, 沈永明, 杨毅, 等. 噬血细胞综合征及其检测结果研究进展[J]. 中国城乡企业卫生, 2017, 32(9): 19-22.

收稿日期: 2017-12-18; 修回日期: 2018-01-31