

成人噬血细胞综合征的诊疗

高柯迪, 娄世锋*

重庆医科大学附属第二医院血液内科, 重庆

收稿日期: 2024年4月9日; 录用日期: 2024年5月4日; 发布日期: 2024年5月11日

摘要

噬血细胞综合征(HLH)是一种以高免疫反应为特征的危及生命的疾病。临床表现为持续发热、脾大、血细胞减少、高甘油三酯血症、低纤维蛋白原血症和高铁蛋白血症。其发病机制是遗传基因突变和外在触发因素的结合。成人HLH用皮质类固醇联合或不联合依托泊苷治疗是主要的治疗方法。

关键词

噬血细胞综合征, 噬血性淋巴组织细胞增生症, 巨噬细胞活化综合征

Diagnosis and Treatment of Adult Hemophagocytic Syndrome

Kedi Gao, Shifeng Lou*

Department of Hematopathology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Apr. 9th, 2024; accepted: May 4th, 2024; published: May 11th, 2024

Abstract

Hemophagocytic syndrome (HLH) is a life-threatening disease characterized by a high immune response. The clinical manifestations include persistent fever, splenomegaly, decreased blood cells, hypertriglyceridemia, hypofibrinogenemia, and ferritinemia. The pathogenesis is a combination of genetic mutations and external triggering factors. The main treatment method for adult HLH is the combination or non combination of corticosteroids and etoposide.

Keywords

Hemophagocytic Syndrome, Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, Macrophage Activation Syndrome

*通讯作者。

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

噬血细胞综合征(Hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)是一种急性、快速进展的全身性炎症性疾病, 常见临床表现为持续发热、脾大、血细胞减少、高甘油三酯血症、低纤维蛋白原血症和高铁蛋白血症。HLH分为原发性和继发性两种形式。原发性噬血细胞综合征主要见于儿童, 由各种基因突变引起, 最常见类型为家族性HLH, 以细胞溶解途径蛋白的遗传缺陷为特征。继发性噬血细胞综合征(sHLH)由恶性肿瘤、感染、自身免疫、药物、器官移植等因素引起, 当继发性HLH由自身免疫因素引起时, 它被称为巨噬细胞激活综合征(MAS), 系统性红斑狼疮和斯蒂尔氏病是与巨噬细胞激活综合征相关的最常见的风湿病; 在系统性红斑狼疮患者中患病率为4%, 在斯蒂尔氏病患者中患病率为12% [1]。引起sHLH最常见的恶性肿瘤是血液学恶性肿瘤, 包括T细胞、NK细胞白血病或淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤和霍奇金淋巴瘤, 其中很大一部分可能由EBV驱动[2] [3]。在接受急性髓性白血病强化化疗的患者中, sHLH也可能存在于高达10%的患者中[4]。虽然EBV是sHLH的独立触发因素, 但EBV和恶性肿瘤可以在EBV相关淋巴瘤的情况下共同触发sHLH, 这在临床上可能很难检测到, 特别是在两种疾病同时出现症状的情况下[5] [6] [7]。

现如今, 越来越多的人认识到, 成年人人群中发生HLH是各种因素组合的结果, 其诊断涉及多个专业, 包括血液学、传染病、风湿病学和重症医学等。本文就成人噬血细胞综合征的主要发病机制、诊断、治疗进行综述。

2. 发病机制

HLH是由NK细胞和细胞毒性T细胞(CTL)正常的细胞溶解功能失效引起的。无法清除感染、恶性细胞或自身免疫/自身炎症过程中的抗原, 导致不适当的免疫刺激和自我延续的高炎症状态, 称为细胞因子风暴[8] [9] [10]。基因检测技术发展对HLH的病理生理学做出了重要贡献。PRF1、UNC13D、STX11、RAB27A、LYST、AP3B1和SH2D1A等突变是导致原发性噬血细胞综合征的主要原因, 这些基因的蛋白产物参与了生物发生、运输和裂解颗粒释放的调节, 解释了细胞毒性淋巴细胞效应功能。

成人往往在恶性肿瘤、感染、自身免疫、药物、器官移植等因素触发下引起该过于强大的自我损害的免疫反应。该病的儿童患者多存在潜在的遗传缺陷, 许多研究小组试图了解成人HLH的遗传背景。Zhang等[11]对175名成年人的遗传和免疫检测结果进行了回顾性分析。25例(14%)发现PRF1、MUNC13-4和STXBP2基因错义和剪接位点序列变异, 其中12例(48%)发现A91V-PRF1基因型。Chen等[12]研究了265例中国HLH患者的6个基因, 其中22例年龄>18岁; 87例(32.8%)患者存在遗传变异, 其中成人7例(8%)。在成人中, 2/36(6%)的人有UNC13D变异, 2/18(11%)的人有PRF1变异, 1/16(6%)的人有SH2D1A/XIAP变异, 1/9(11%)的人有STXBP2变异, 0/1的人有STX11变异, 1/7(14%)的人有基因变异; 单等位基因变异最为常见。所有的变异都被证实是种系衍生的。该研究描述了中国HLH患者的独特变异谱, 其中UNC13D是最常见的突变基因, 错义变异是最常见的分子缺陷。中国HLH患者的变异谱与西方患者不同, 但与韩国患者相似, 但具有独特性。这种种族差异说明了遗传背景在HLH中的作用。Miao等[13]在112例由恶性肿瘤[N=66]、感染[N=23]或自身免疫性疾病[N=4]引发的成年HLH患者队列中, 对18个HLH相关基因进行了靶向基因测序。在测试的18个基因中, 有14个至少发生了一次突变。与

存在纯合突变或复合杂合突变的原发性 HLH 不同, Miao 等人的大多数患者都有 1 个等位基因突变, 尤其是错义突变。这一发现表明, 在成年 HLH 患者中发现的大多数变异并不完全损害受影响蛋白的功能。因此, 可推测成人 HLH 是遗传基因突变和外在触发因素共同作用的结果; 基于此, 临床上对于噬血细胞综合症的分类定义也不断有新的见解出现。

3. 诊断

目前公认的 HLH 诊断标准是由国际组织细胞协会于 2004 年修订, 符合以下两条标准中的任何一条时可以诊断 HLH。(1) 分子诊断符合 HLH: 目前已知的是, PRF1、unc13D、STX11、STXBP2、Rab27a、LYST、SH2D1A、BIRC4、ITK、AP3 β 1、MAGT1、CD27 等发生病理性突变, 即可明确诊断原发性 HLH。(2) 符合以下 8 条指标中的 5 条: ① 发热: 体温 $> 38.5^{\circ}\text{C}$, 持续 > 7 d; ② 脾肿大; ③ 血细胞减少(累及外周血两系或三系): 血红蛋白 < 90 g/L, 血小板 $< 100 \times 10^9$ /L, 中性粒细胞 $< 1.0 \times 10^9$ /L, 且非骨髓造血功能减低所致; ④ 高三酰甘油血症和/或低纤维蛋白原血症: 三酰甘油 > 3 mmol/L 或高于同年龄的 3 个标准差, 纤维蛋白原 ≤ 1.5 g/L; ⑤ 在骨髓、脾脏、肝脏或淋巴结里找到噬血细胞; ⑥ 血清铁蛋白升高: 铁蛋白 ≥ 500 $\mu\text{g/L}$; ⑦ NK 细胞活性降低或缺如; ⑧ 可溶性 IL-2 受体(sCD25)升高[14]。

该标准是一项针对儿童 HLH 临床试验的纳入标准, 被发布以来已广泛运用于成人, 但仍存在一定缺陷。首先, 成人发病的家族性 HLH 极为罕见, 基因突变率与发病年龄呈负相关。再者, 基因检测成本高、推广难度相对大, 其结果缺乏对临床治疗的指导意义, 目前没有明确的临床效益。另需要注意的是, 诊断标准中所涉及发热、肝脾肿大、血细胞减少等可见于多种疾病, 特异性不高。在疾病早期, 骨髓中可能不会见到噬血现象。诊断的免疫学标准包括铁蛋白水平升高和 sCD25 升高, 两者均为全身性炎症指标。sCD25 是激活 T 淋巴细胞的标志物, 铁蛋白是在巨噬细胞通过 CD163 受体清除血红素的保护性抗炎过程中诱导产生的, 已被广泛用作 HLH 的筛选工具。铁蛋白 > 500 mg/L 水平可以倾向考虑 HLH 但非特异性, $> 10,000$ mg/L 的水平对 HLH 具有高度特异性[15]。

支持 HLH 诊断的其他特征包括高胆红素血症、肝肿大、转氨酶升高(存在于绝大多数 HLH 患者中)、乳酸脱氢酶(LDH)和血浆 D-二聚体水平升高, 后者通常在国际标准化比率(INR)、部分凝血活酶时间(PTT)和纤维蛋白原正常时也会升高。这些发现可能有助于将 HLH 与感染性休克和自身免疫性溶血性贫血等疾病区分开来, 也有助于评估对治疗的反应[16]。

2019 年, 北美组织细胞增多症协会(North American Consortium for Histiocytosis, NACHO)发表关于 HLH 诊断的专家建议[17], 建议指出: 随着对 HLH 临床多样性认识的增加, HLH “原发性”和“继发性”的二分法分类标准产生了诸多定义不准确和误导的地方。第一, 这种二分法过度简化了 HLH 遗传因果关系的复杂现实。现在认识到与 HLH 相关的遗传病变范围越来越广, 其中最严重的基因突变可导致 HLH 在早期发病(突变作为命运), 较轻的基因突变与发病年龄较大和较强的环境触发因素相关(突变作为风险因素)。单等位基因突变, 通常认为是 HLH 相关风险携带者, 常见于与风湿病或恶性肿瘤相关的 HLH 患者。第二, 由于这种历史分类没有认识到 HLH 疾病模仿和 HLH 疾病之间的差异, 以独特的免疫失调为核心问题并可能从免疫抑制中受益的患者, 应被认为患有“HLH 病”。导致 HLH 模式的疾病, 但免疫抑制治疗收效甚微的患者, 被视为“HLH 疾病模拟”。它可能导致医生错过 HLH 疾病模仿。此外, 将所有非家族性 HLH 归为继发性 HLH 意味着病理生理和治疗的相似性, 这是没有根据的, 可能会误导治疗。第三, 这种二分法是模棱两可的, 特别是当疾病触发因素为感染时。许多明确的家族性 HLH 患者也会因感染而诱发本病的发生, 而老年患者中发生的感染相关病例可能与不同或不确定的遗传病变有关。第四, 与 HLH 疾病和疾病模仿的概念不同, 这种二分法在指导 HLH 的初始阶段治疗时没有帮助。根据既往的定义, 在 HLH-1994 和 HLH-2004 研究中, 总体治疗结果不受已知遗传病变的影响。

由于 HLH 的罕见性、多样性和复杂性, 诊断并不容易, 历史上经常被延误治疗。近年来, 人们对 HLH 的认识不断提高, 对 HLH 病理生理学的不断发展的理解正开始改变这种疾病的治疗方法。在此需要说明的是, 并非所有的 HLH 诊断标准发病初都可能存在, 因此反复跟踪临床表现、体征、和实验室检测指标以确定疾病发展趋势是很重要的。

4. 治疗

早期识别、诊断是治疗 HLH 的关键。治疗 HLH 的目的是阻止任何潜在的触发疾病因素并控制过度活跃的免疫系统。如果发现恶性肿瘤或感染, 应立即开始针对特定疾病的治疗。由于成人 HLH 的异质性, 目前临床上的治疗方案仍需综合考量后制定。HLH-1994 方案[18]极大地改善了儿童 HLH 几乎一致的致命结局, 使其长期生存率超过了 50%。成人沿用该方案也有所获益, HLH-1994 方案包括皮质类固醇(常用为地塞米松)、环孢素 A (CSA)、鞘内治疗和依托泊苷。在 HLH-1994 中, 治疗 2 周后神经症状进展或异常脑脊液在 2 周后仍未改善, 则建议鞘内治疗。在组织细胞学会第二届国际会议上制定的 2004 年治疗方案与 HLH-1994 相比, CSA 是在 8 周后进行的。8 周前移植前死亡率从 27% 降至 19% (经年龄和性别调整后 $P = 0.064$)。由于这种改善并不显著, 而且由于 CSA 与副作用和禁忌症有关, 所以在病程早期, HLH-1994 仍然是推荐的治疗标准。其中糖皮质激素用于抑制高细胞分裂素血症, 环孢素 A 加入初始治疗阶段以抑制 T 细胞活化, VP-16 进一步抑制细胞分裂和细胞增殖。但多达 30% 患者对一线治疗无应答[19]。CSA 可以被 他克莫司 替代, 但这两种药物都需要仔细的药物水平监测和毒性评估[20]。风湿性疾病诱发的巨噬细胞活化综合征(MAS)的治疗目前没有大型的临床对照研究数据支持, 因此治疗上主要参考病例队列和专家建议。这些患者与原发性 HLH 患者不同, 不需要根据 HLH-94 方案使用细胞毒性药物进行一线治疗, 目前多使用大剂量皮质类固醇联合针对潜在自身免疫性疾病的相关治疗。对皮质类固醇难治性的病例可尝试使用环孢素 A 治疗, 部分研究者也将其用于一线治疗。细胞毒性药物如依托泊苷在难治性环境中的疗效尚未明确。靶向抗细胞因子疗法, 如依那西普、阿那那和托珠单抗, 也显示出治疗 MAS 的希望[21]。

2019 年版成人 HLH 诊疗建议指出[22], 患有原发性 HLH 的成人可考虑异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT), 这在儿童的临床研究中已经显著改善了预后[23]。Allo-HSCT 治疗 HLH 的确切机制尚不明确, 主要有 allo-HSCT 前放化疗或免疫抑制药物的作用和 allo-HSCT 后的免疫重建两个方面[24] [25] [26]。继发性 HLH 患者的白介素-18 水平在 allo-HSCT 后显著降低[27], 植入的异体效应 T 细胞可使患者重获清除病原体的能力[27]。成人 HLH 应根据潜在病因、疾病严重程度及遗传背景制定个体化移植方案, 结合国际国内 HLH 专家共识和指南, 目前, 公认的移植指征包括原发性 HLH、复发难治性 HLH、肿瘤相关性 HLH、中枢受累的 HLH。

对于出现不明原因发热、细胞减少和高铁蛋白血症的成年人, 应高度警惕 HLH。HLH 的潜在病因是决定预后的最重要因素。不幸的是, 成年 HLH 患者的中位 OS 仍然很差, 特别是肿瘤相关的 HLH 患者(主要是 T 细胞淋巴瘤患者)。未来的研究应侧重于提高临床医生的意识, 及时认识到这一疾病, 制定统一专业的诊断标准, 并实施管理指南, 包括新的诊断和治疗方式, 以改善目前成人的惨淡结局。

5. 总结

HLH 是一种不受控制的免疫激活综合征, 人们对它的认识逐渐丰富。它可能是由于细胞毒性功能的潜在缺陷或继发于触发因素, 通常具有免疫抑制或遗传易感性。在成人中, HLH 通常与恶性肿瘤、感染性或自身免疫性疾病有关。早期发现是至关重要的, 如果不及时治疗, HLH 往往是致命的。治疗包括针对潜在的疾病和控制免疫失调。依托泊苷、地塞米松和 HSCT 是大多数 HLH 患者的主要治疗方法。需要进一步的研究来提高我们对成人 HLH 最佳治疗方法的理

参考文献

- [1] Carter, S.J., Tattersall, R.S. and Ramanan, A.V. (2019) Macrophage Activation Syndrome in Adults: Recent Advances in Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Rheumatology*, **58**, 5-17. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key006>
- [2] Lehmborg, K., Nichols, K.E., Henter, J.I., *et al.* (2015) Consensus Recommendations for the Diagnosis and Management of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Associated with Malignancies. *Haematologica*, **100**, 997-1004.
- [3] Me Nard, F., Besson, C., Rince, P., *et al.* (2008) Hodgkin Lymphoma-Associated Hemophagocytic Syndrome: A Disorder Strongly Correlated with Epstein-Barr Virus. *Clinical Infectious Diseases*, **47**, 531-534. <https://doi.org/10.1086/590152>
- [4] Delavigne, K., BeRard, E., Bertoli, S., *et al.* (2014) Hemophagocytic Syndrome in Patients with Acute Myeloid Leukemia Undergoing Intensive Chemotherapy. *Aematologica*, **99**, 474-480. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.097394>
- [5] Ok, C.Y., Li, L. and Young, K.H. (2015) EBV-Driven B-Cell Lymphoproliferative Disorders: From Biology, Classification and Differential Diagnosis to Clinical Management. *Experimental & Molecular Medicine*, **47**, e132. <https://doi.org/10.1038/emm.2014.82>
- [6] Cho, H.S., Park, Y.N., Lyu, C.J., Park, S.M., Oh, S.H., Yang, C.H., Yang, W.I. and Kim, K.Y. (1997) EBV-Elicited Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Yonsei Medical Journal*, **38**, 245-248. <https://doi.org/10.3349/ymj.1997.38.4.245>
- [7] Chuang, H.C., Lay, J.D., Hsieh, W.C. and Su, I.J. (2007) Pathogenesis and Mechanism of Disease Progression from Hemophagocytic Lymphohistiocytosis to Epstein-Barr Virus-Associated Tcell Lymphoma: Nuclear Factor-KB Pathway as a Potential Therapeutic Target. *Cancer Science*, **98**, 1281-1287. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2007.00549.x>
- [8] Henter, J.I., Elinder, G., Soder, O., *et al.* (1991) Hypercytokinemia in Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Blood*, **78**, 2918-2922. <https://doi.org/10.1182/blood.V78.11.2918.2918>
- [9] Osugi, Y., Hara, J., Tagawa, S., *et al.* (1997) Cytokine Production Regulating Th1 and Th2 Cytokines in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Blood*, **89**, 4100-4103. <https://doi.org/10.1182/blood.V89.11.4100>
- [10] Brisse, E., Wouters, C.H. and Matthys, P. (2016) Advances in the Pathogenesis of Primary and Secondary Haemophagocytic Lymphohistiocytosis: Differences and Similarities. *British Journal of Haematology*, **174**, 203-217. <https://doi.org/10.1111/bjh.14147>
- [11] Zhang, K., Jordan, M.B., Marsh, R.A., Johnson, J.A., Kissel, D., Meller, J., *et al.* (2011) Hypomorphic Mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 Are Associated with Adult Onset Familial HLH. *Blood*, **118**, 5794-5798. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-07-370148>
- [12] Chen, X., Wang, F., Zhang, Y., Teng, W., Wang, M., Nie, D., *et al.* (2018) Genetic Variant Spectrum in 265 Chinese Patients with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Molecular Analyses of PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2, SH2D1A and XIAP. *Clinical Genetics*, **94**, 200-212. <https://doi.org/10.1111/cge.13363>
- [13] Miao, Y., Zhu, H.Y., Qiao, C., Xia, Y., Kong, Y., Zou, Y.X., *et al.* (2019) Pathogenic Gene Mutations or Variants Identified by Targeted Gene Sequencing in Adults with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 395. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00395>
- [14] Henter, J.I., Horne, A., Aricó, M., *et al.* (2007) Hlh-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*, **48**, 124-131. <https://doi.org/10.1002/pbc.21039>
- [15] Allen, C.E., Yu, X., Kozinetz, C.A. and McClain, K.L. (2008) Highly Elevated Ferritin Levels and the Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer*, **50**, 1227-1235. <https://doi.org/10.1002/pbc.21423>
- [16] 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.
- [17] Jordan, M.B., Allen, C.E., Greenberg, J., Henry, M., Hermiston, M.L., *et al.* (2018) Challenges in the Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatric Blood & Cancer*, **66**, e27929. <https://doi.org/10.1002/pbc.27929>
- [18] Zhang, J.R., Liang, X.L., Jin, R. and Lu, G. (2013) [HLH-2004 Protocol: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Childhood Hemophagocytic Lymphohistiocytosis]. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, **15**, 686-688.
- [19] Hayden, A., Park, S., Giustini, D., Lee, A.Y. and Chen, L.Y. (2016) Hemophagocytic Syndromes (HPSs) Including Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH) in Adults: A Systematic Scoping Review. *Blood Reviews*, **30**, 411-420. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2016.05.001>
- [20] Sovinz, P., Schwinger, W., Lackner, H., *et al.* (2010) Severe Epstein-Barr Virus Encephalitis with Hemophagocytic Syndrome: Rapid Clearance of Virus Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation from a Seroposi-

-
- tive Donor. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **29**, 553-556. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181d1de1d>
- [21] Ravelli, A., Davi, S., Minoia, F., *et al.* (2015) Macrophage Activation Syndrome. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, **29**, 927-941. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2015.06.010>
- [22] La Rosée, P., Horne, A., Hines, M., *et al.* (2019) Recommendations for the Management of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults. *Blood*, **133**, 2465-2477. <https://doi.org/10.1182/blood.2018894618>
- [23] Janka, G.E. and Lehmborg, K. (2013) Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Pathogenesis 26 and Treatment. *Hematology*, **2013**, 605-611. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.605>
- [24] Yildiz, H., Bailly, S., Van Den Neste, E. and Yombi, J.C. (2021) Clinical Management of Relapsed/Refractory Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult Patients: A Review of Current Strategies and Merging Therapies. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, **17**, 293-304. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S195538>
- [25] Felber, M., Steward, C.G., Kentouche, K., *et al.* (2020) Targeted Busulfanbased Reduced-Intensity Conditioning and HLA-Matched HSCT Cure Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Blood Advances*, **4**, 1998-2010. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001748>
- [26] Lam, M.T., Coppola, S., Krumbach, O.H.F., *et al.* (2019) A Novel Disorder Involving Dyshematopoiesis, Inflammation, and HLH Due to Aberrant CDC42 Function. *Journal of Experimental Medicine*, **216**, 2778-2799. <https://doi.org/10.1084/jem.20190147>
- [27] Schram, A.M. and Berliner, N. (2015) How I Treat Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in the 8 Adult Patient. *Blood*, **125**, 2908-2914. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-551622>