

• 研究报告 •

巨噬细胞活化综合征 1 例报告并文献复习

闫素英 李伟

【关键词】 巨噬细胞活化综合征； 嗜血细胞综合征； 嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症

1 病历简介

患者女性, 26 岁, 主因发热、皮疹, 伴全身肌肉、关节酸痛 11 d, 于 2007 年 5 月 24 日入院。既往对青霉素过敏。患者于入院前因咽痛自行口服阿莫西林, 因发热伴皮疹在门诊先后静脉滴注(静滴)加替沙星、头孢地嗪, 间断使用地塞米松, 但症状无明显缓解。入院时血白细胞计数(WBC) $17.3 \times 10^9/L$, 中性粒细胞比例(N) 0.890, 免疫全项阴性, 红细胞沉降率(ESR) 83 mm/1 h。诊治过程中先后给予阿奇霉素、头孢哌酮/舒巴坦抗炎, 甲泼尼龙辅助抗炎, 后因外阴皮屑及口腔溃疡处白色分泌物真菌镜检(+) 而改为制霉菌素、氟康唑抗真菌, 体温逐渐下降, 稳定在 37 °C 左右, 皮疹减退留下色素沉着。入院后 42 d 发现巩膜黄染, 查肝炎全项(-), 肝转氨酶及胆红素迅速升高, 转入消化内科。

转入消化科后查血甲胎蛋白(AFP) 结果正常; 血 EB 病毒(EBV)-IgM(+), EBV-IgG(+), 给予凯西莱、还原型谷胱甘肽等保肝治疗, 转氨酶有所下降, 胆红素无明显变化。患者再次发热, 呈弛张热, 全身反复起粟粒样鲜红色皮疹, 间断使用甲泼尼龙、地塞米松。入院后 55 d 复查血常规示: WBC $2.6 \times 10^9/L$, 中性粒细胞计数 $0.2 \times 10^9/L$, 异常淋巴细胞 0.43; 凝血酶原时间(PT) 48 s, 活化部分凝血活酶时间(APTT) 58.1 s, 纤维蛋白原(Fbg) 1.723 g/L, 凝血酶时间(TT) 42.8 s; 明显肝损害, 转入 ICU。

转入 ICU 后查体: 体温 40 °C, 意识清楚, 咽充血, 躯干、四肢可见皮疹, 压之褪色, 浅表淋巴结未触及, 双肺呼吸音粗, 心率 120 次/min, 肋下可触及肝脏, 脾脏未触及, 双下肢水肿。血氨及血 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG) 正常, 免疫球蛋白降低, 风湿及自身免疫性肝炎抗体阴性, 嗜异性凝集实验阴性, 皮质醇含

量正常, HBV-DNA $< 10^6/L$ 。血培养示大肠埃希菌, 予泰能抗炎、卡泊芬净预防真菌感染, 粒细胞集落刺激因子升白细胞, 磷酸肌酸营养心肌, 还原型谷胱甘肽保肝, 输注白细胞、悬浮红细胞、血小板、冰冻血浆、凝血酶原复合物、白蛋白、丙种球蛋白等血制品, 并行连续性肾脏替代治疗(CRRT) 7 次, 先后予甲泼尼龙、氢化可的松琥珀酸钠。1 周后血常规示三系逐渐恢复正常, 肝酶下降, 凝血好转, 皮疹活检未见异常, 但患者仍间断发热, 躯干及四肢间断出现鲜红色粟粒样皮疹。于 2007 年 8 月 8 日自动出院。

实验室检查的结果: ①血常规: 7 月 20 日 WBC $0.2 \times 10^9/L$, 血红蛋白(Hb) 92 g/L, 血小板计数(PLT) $52 \times 10^9/L$; 出院时 WBC $13.2 \times 10^9/L$, N 0.803, Hb 94 g/L, PLT $94 \times 10^9/L$ 。②肝功能: 7 月 8 日丙氨酸转氨酶(ALT) 4 640 U/L, 天冬氨酸转氨酶(AST) 2 120 U/L, 总胆红素(TBil) 149.3 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素(DBil) 127.9 $\mu\text{mol/L}$, ESR 19 mm/1 h, 治疗后好转。③血脂: 总胆固醇(TC) 6.34 mmol/L(\uparrow), 高密度脂蛋白(HDL) 0.46 mmol/L(\downarrow), 极低密度脂蛋白(VLDL) 3.34 mmol/L(\uparrow), 甘油三酯(TG) 4.28 mmol/L(\uparrow)。④血清铁蛋白(sF) $> 1 000 \mu\text{g/L}$ (\uparrow)。

特殊检查结果: ①X 线胸片: 双肺纹理增粗; ②心电图: 窦性心动过速, 心肌缺血; ③腹部 B 超: 肝大; ④骨髓涂片: 大量成熟淋巴, 骨髓增生重度减低, 以淋巴细胞、网状细胞为主, 未见红系、巨核系。

最后诊断: ①成人 Still 病合并巨噬细胞活化综合征(MAS); ②急性 EBV 感染(病毒相关性 MAS?); ③多器官功能障碍综合征(MODS, 涉及肝脏, 骨髓、血液衰竭期, 心脏、凝血受损期)。

2 讨论

MAS 是风湿性疾病过程中的特殊并发症, 是巨噬细胞过度活化、以全身炎症反应综合征(SIRS)发病、有脓毒症(sepsis)典型症状的临床综合征, 表现为肝、脾、淋巴结肿大, 以及发热、全血细胞

减少、肝功能急剧恶化、凝血异常、高铁蛋白、高甘油三酯血症、中枢受损, 可突然发病, 迅速进展为脏器功能衰竭, 如不能及时诊治, 病死率极高。

MAS 少见, 始于儿科描述, 20 世纪 90 年代国外报道较多, 由于其致死性后果严重, 且对其病因、诊断及治疗尚未统一, 成为风湿病学、免疫学、血液学、肿瘤学、危重病学等领域讨论的热点问题。

2.1 MAS 的命名、分类及其认识

2.1.1 命名: 目前, 国际上统称为嗜血细胞综合征(HPS)或嗜血综合征(HS), 又称嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH), 是一组病因及发病机制复杂、组织病理表现为嗜血活性, 而临床表现类似的临床综合征^[1]。

2.1.2 分类: HPS 或 HLH 分为家族性和获得性, 即原发性和继发性。原发性几乎都发生在小儿。继发性包括: ①感染/病毒相关性嗜血细胞综合征(IAHS/VAHS), 其中细菌、真菌、螺旋体、EBV 多见, 其他病毒包括严重急性呼吸综合征(SARS)冠状病毒、高致病性禽流感病毒、巨细胞病毒(CMV)、人类疱疹病毒 6(HHV-6)、HHV-8、人类获得性免疫缺陷病毒(HIV)、带状疱疹病毒(VZV)、单纯疱疹病毒(HSV)、小病毒、腺病毒、肝炎病毒等。②风湿相关性嗜血细胞综合征, 即幼年特发性关节炎全身型(SOJIA)相关性嗜血细胞综合征, 或称自身免疫相关性 HLH(AID-MAS)。③恶性病相关性嗜血细胞综合征^[2-3]。

2.1.3 对 MAS 的认识: 1976 年 Boone 在美国第一届风湿病学学会会议上首次描述了 SOJIA 死于肝功能衰竭^[2]; 1987 年 Still 提出 Still 病具有淋巴结肿大、肝大、贫血三大特征, 也可并发急剧的肝功能损害、血液系统受累、出血倾向等; 至 1993 年 Stéphan 等^[3]将其命名为 MAS; 并发现了单核/巨噬细胞活化的证据, 其表现与 HLH 相似。此后 MAS 命名被接受, 并在 2004 年举行的国际组织细胞病协会第二次会议^[4]以及 2005 年美国血液病协会年会上将 MAS 单独描述, 有

作者单位: 300211 天津医科大学第二医院 ICU

作者简介: 闫素英(1942-), 女(汉族), 河北省人, 教授, 主任医师。

学者建议将其分类在继发性 HLH 下; 分别确立了 HLH 指南性诊断标准, 并提出了 MAS 的特殊性, 即 HLH 诊断标准不一定符合 MAS, 以及治疗方法不完全相同^[5]。2006 年在中华医学会召开的“MAS 专题讨论会”上, 多数专家认为, 按目前国际标准, 应将 MAS 暂定为“风湿性疾病的严重并发症”, 以便与家族性嗜血细胞淋巴瘤组织细胞增多症 (FHLH) 以及感染、恶性肿瘤相关性 HLH 等继发性 HLH 区别^[1]。

2.2 病因、诱因、发病机制:关于 MAS 的病因和确切机制还不清楚, 原发性或家族性 HLH 为免疫缺陷所致。尽管文献提到风湿病并发 MAS 的诱因不明, 但合并 SOJIA 的 MAS 患儿自然杀伤细胞 (NK 细胞) 功能相关基因多态性与原发性 HLH 极其相似, 使其在感染时 (尤其是病毒感染时) 可迅速产生极相似的过度免疫应答表现, 其严重肝损害、嗜血、中枢损伤均与 AID-HLH 相似, 故获得病毒感染的证据很重要。正常的 NK 细胞在体内担负着重要的免疫监视、早期抗感染和免疫调节作用。SOJIA 或 MAS 患者的 NK 细胞功能低下, 穿孔素基因突变及表达下调, 对 CD8⁺T 细胞抑制能力减弱, CD8⁺T 细胞过度增生, 大量释放炎症因子, 巨噬细胞持续活化导致组织浸润和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 (IL-1)、IL-6 释放, 形成“细胞因子风暴”, 导致内皮活化、脂肪酸受抑、凝血异常、重要脏器损伤。由 SIRS 或脓毒症迅速发展至多器官功能障碍综合征 (MODS)、多器官功能衰竭 (MOF)^[5, 6-10]。我们认为本例患者的发病与治疗过程正说明了这点, 所不同的是, 一般首先受损脏器为肺、肾, 而本例为肝、骨髓, 是否为在分子水平病理改变的差异所致, 值得探讨。

2.3 临床表现和实验室检查

2.3.1 临床表现:①发热: 常为首发症状, 表现为不可缓解的峰热, SOJIA 多为弛张热。②肝、脾、淋巴结肿大: 程度不同, 以肝、脾为主, 淋巴结可在表浅或纵隔、腹腔。③肝功能急剧恶化: 可有恶心、呕吐、黄疸、肝酶迅速升高, 并出现其他肝代谢功能紊乱。④出血: 皮肤、黏膜易出血, 可表现消化道出血、弥散性血管内凝血 (DIC)。⑤中枢神经系统损害 (儿童为 50%~60%, 成人未描述): 嗜睡、烦躁、定向力障碍、头痛、抽搐、昏迷。⑥肺、

心、肾受累: 出现急性呼吸衰竭 (ARF)、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 者少见, 一旦出现临床表现严重。

2.3.2 实验室检查:①末梢血细胞减少; ②肝酶短期迅速升高; ③凝血功能异常; ④TG、低密度脂蛋白 (LDH) 升高, 血钠、白蛋白降低; ⑤ESR 降低或先高后突然降低或正常; ⑥sF 明显升高为本病特点之一, 是巨噬细胞活化的标志, 也是监测病情、判断疗效和预后的指标。⑦组织病理学: 骨髓、淋巴结或脾脏活检可见分化完好、极度活跃、吞噬了血细胞 (红细胞、粒细胞和血小板) 的吞噬细胞。MAS 早期一旦发现上述变化, 对诊断十分有意义, 但检查结果为阴性时不能排除 MAS 或 HS。

2.4 诊断:从 20 世纪 90 年代至今已有许多诊断标准出现, 但目前国内外尚无普遍被接受的指南或诊断标准^[4, 7, 11-13], 仍建议沿用国际 Ravelli 指南标准, 即借用 HLH 和 SOJIA 并发 MAS 的诊断标准^[1, 10]。对于成年 HS 的筛查和诊断, 有学者^[9]建立以简图归纳, 包括: ①确立 SIRS 存在相关基础病, 可使 MAS 触发或发生; ②sF > 1 000 $\mu\text{g/L}$; ③sCD163、sCD25 升高, 有嗜血细胞形态学证据; ④进一步完善诊断: 有感染尤其是 EBV 证据、检测穿孔素蛋白, 若第二、三步无异常则回到第一步, 至少每日以临床表现和 sF 值进行评价, 反复筛查, 以便发现或排除 MAS。我们认为此方案简单易行, 有一定实用与参考价值。

由于当前尚无成人指南标准, 而且是借用儿科范畴中 HLH 标准, 我们认为应特别注意以下几方面: 第一, MAS 是 SOJIA 的特殊并发症, 目前虽借用 HLH 标准, 但不完全适合于 MAS, 因为^[4, 11, 14-16]: ①诊断 MAS 一定要具备特定的基础病 (自身免疫性疾病)+MAS 特征; ②MAS 早期骨穿无吞噬血细胞, 由于末梢血白细胞、PLT 与纤维蛋白原 (Fib) 较高, 所以血象及凝血功能达不到 HLH 标准, 若套用会延误 MAS 诊断; ③活动性 SOJIA 本身 sF 非常高, 所以合并 MAS 时, sF 水平较 HLH 时高数倍; ④感染是重要诱因; ⑤MAS 可首发, 原发病在随访中确诊, 因部分患者治疗原发病后症状可缓解, 故应重视原发病诊断; ⑥单一部位的组织学检查阴性不能除外 MAS。第二, 充分认识 MAS (AID-HLH) 与 HLH 的不同点^[10, 17-21]

(表 1)。第三, 注意成人与儿童 MAS 的不同 (表 2); 成人 MAS 的症状与儿童不大相同, 且病情十分凶险, 容易被忽略, 故应引起临床医生的注意。为此, 借用国际 HLH 诊断参考标准时, 要结合实际综合分析 (尤其成人原发病多时), 且对原发病活动期应加以鉴别。

表 1 MAS 与 HLH 的区别

指标	MAS(AID-HLH)	HLH
发病年龄	1.1~13.3岁; 14~70岁	70% < 1岁
家族史	一般无	有
基础病	活动风湿病 (自体免疫性疾病)	遗传病
病情	轻重不一 肝大较突出	重者易出现中枢紊乱 脾大较突出
实验室	WBC < 4.0 × 10 ⁹ /L PLT < 262 × 10 ⁹ /L PT, APTT 延长较明显 Fib < 2.5 g/L sF > 1 000 $\mu\text{g/L}$ 若 SOJIA 并 MAS, 尤其活动期 WBC, PLT, ESR 在正常范围	WBC < 1.0 × 10 ⁹ /L PLT < 100 × 10 ⁹ /L Fib < 1.5 g/L sF > 500 $\mu\text{g/L}$ WBC, PLT, ESR 较低
嗜血现象	较少, 无嗜血细胞 (尤其单一部位一次阴性) 时不能除外	较多
预防复发	控制基础病有效	干细胞移植

2.5 治疗原则^[1, 4, 7, 9-10, 16, 18, 21, 23-25]: ①针对原发病和促发因素实施治疗或个体化调整药物。②对重症患者沿用 HLH-94 方案 [包括皮质醇、足叶己甙 (VP16)、环孢素 A、鞘内氮甲磷磷] 及 2004 年修订的 HLH-04 免疫化疗方案 [地塞米松、VP16、环孢素 A (CSA)]。③大量静脉免疫球蛋白 (IVIG): sF 不仅是本病特征, 而且是选择静脉使用丙种球蛋白的指征和监测疗效的指标^[21], 以 sF 达峰值 2 d 内最好, 剂量为 1 g · kg⁻¹ · d⁻¹ × 2 d。④持续血液净化或免疫吸附净化、血浆置换: 当患者处于 SIRS 阶段或 MODS 时, 对清除细胞因子、降低肝酶、改善凝血、减轻黄疸、免疫调节、维持内环境稳定、维持生命的同时获得其他有效治疗时机是极有价值的方法; 且越早应用越好, 并贯穿病程的始末、适时选择。⑤干细胞移植。⑥生物制剂 [胸腺肽 (ATG)、TNF- α 单抗 infliximab、重组 sTNF 受体融合蛋白 entanercept]。国外学者提出了具有指南性的简单成人治疗方案^[9], 有一定的参考价值, 包括: 控制感染、避免促发因素、支持治疗、大量皮质醇治疗; sF 高峰期出现在 2 d 内, 如无病毒感染或活动的恶性疾病证据, 可用 IVIG 1 g/d × 2 d, 若对治疗无反应, 则用 CSA 和 VP16, 同时针对恶性病或抗病毒感

染,如再无反应,应考虑 VP16 联合化疗、抗胸腺球蛋白、血浆置换、脾切除、干细胞移植。此方案简单易行,我们认为必须增加 CBP。

2.6 预后:儿童中枢损害发生率较高,ARDS 少见,ESR 突然降低,sF 和 LDH 异常升高,具有预测病情、疗效及预后的价值。成人预后与原发程度相关。

参考文献

[1] 《中华儿科杂志》编辑委员会,中华医学会儿科学分会免疫学组.巨噬细胞活化综合征专题讨论会纪要[J].中华儿科杂志,2006,44(11):831-832.

[2] Balduck N, Otten J, Verbruggen L, et al. Sudden death of a child with juvenile chronic arthritis, probably due to indomethacin [J]. Eur J Pediatr, 1987,146(6):620.

[3] Stéphan J L, Zeller J, Hubert P, et al. Macrophage activation syndrome and rheumatic diseases in childhood: a report of four new cases [J]. Clin Exp Rheumatol, 1993,11(4):451-456.

[4] Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Study Group. Treatment protocol of the second inte-national HLH study [J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 46(3):121-129.

[5] Janka G, Zur Stadt U. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Annals Medicine, 2006, 38(1):20-25.

[6] 刘宇隆,周剑芳,涂文伟.巨噬细胞活化综合征基因相关性研究及治疗构想[J].中华儿科杂志,2006,44(11):803-805.

[7] 胡坚,李崇巍,马季军,等.儿童风湿性疾病合并巨噬细胞活化综合征六例临床分析[J].中华儿科杂志,2006,44(11):818-823.

[8] Villanueva J, Lee S, Giannini E H, et al. Natural killer cell dysfunction is a distinguishing feature of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome [J]. Arthritis Res Ther, 2005, 7(1):R30-37.

[9] Emmenegger U, Schaer D J, Larroche C, et al. Haemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead [J]. Swiss Med Wkly, 2005, 135(21-22):299-314.

[10] Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis [J]. J Pediatr, 2005,146(5):598-604.

表 2 成人与儿童 MAS 的区别

指标	成人	儿童
发病年龄 ^[8,17-18]	14~70 岁,平均 34~40 岁	1.1~13.3 岁,平均 6~7 岁
发病率	不明	14.4%
基础病谱	IAHS 50.0%,AIDS 12.5%,肿瘤相关 HS 31.3%,不明 6.3%	SOJIA 多见,有遗传背景
症状: 发热	100.0%	100.0%
中枢损害	未见描述	50.0%~60.0%
肝、脾、淋巴结肿大	48.0%~70.0%	100.0%
实验室 ^[11,12-13,15,17,22] :		
血液受累,三系↓	100.0%,程度轻	100.0%
肝损害	80.0%	100.0%
血液、凝血异常	100.0%,程度轻	100.0%
肝酶、LDH↑	100.0%,程度轻	100.0%
其他肝酶	60.0%~85.0%,程度轻	100.0%
ESR↓	100.0%	100.0%
sF↑	95.2%	100.0%
TNF↑		100.0%
血钠及白蛋白↓	85.0%	100.0%
脑脊液异常	未见描述	100.0%
嗜血细胞	3.7%	50.0%~60.0%

[11] 郭涛,陈燕.嗜血细胞综合征[J].临床血液学杂志,1998,11(4):175-177.

[12] Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, et al. Prognostic factors of hemophagocytic syndrome in adults: analysis of 34 cases [J]. Eur J Haematol, 1997,59(4):247-253.

[13] Wong K F, Chan J K. Reactive hemophagocytic syndrome: a clinicopathologic study of 40 patients in an oriental population [J]. Am J Med, 1992,93(2):177-180.

[14] Sawhney S, Woo P, Murray K J. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders [J]. Arch Dis Child, 2001,85(5):421-426.

[15] Reiner A P, Spivak J L. Hematophagic histiocytosis: a review of 23 new patients and a review of the literature [J]. Medicine (Baltimore), 1998, 67(6):369-388.

[16] Henter J I, Horne A, Arico M, et al. HLH—2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Pediatr Blood Cancer, 2007,48(2):124-131.

[17] 施虹,王宏伟,程佩莹,等.幼年特发性关节炎全身型并发巨噬细胞活化综合征 13 例临床分析[J].中华儿科杂志,2006,44(11):812-817.

[18] 李彩凤,何晓璇,邝伟英,等.幼年特发性关节炎全身型并发巨噬细胞活化综合征 24 例分析[J].中华儿科杂志,2006,44(11):806-811.

[19] Grom A A. Natural killer cell dysfunction: a common pathway in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis, macrophage activation syndrome, and hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]? Arthritis Rheum, 2004, 50(3):689-698.

[20] Grom A A. Macrophage activation syndrome and reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis: the same entities [J]? Curr Opin Rheumatol, 2003, 15(5):587-590.

[21] Verbsky J W, Grossman W J. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: diagnosis, pathophysiology, treatment, and future perspectives [J]. Ann Med, 2006,38(1):20-31.

[22] Imashuku S. Advances in the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Int J Hematol, 2000, 72(1):1-11.

[23] Emmenegger U, Frey U, Reimers A, et al. Hyperferritinemia as indicator for intravenous immunoglobulin treatment in reactive macrophage activation syndromes [J]. Am J Hematol, 2001,68(1):4-10.

[24] Mouy R, Stephan J L, Pillét P, et al. Efficacy of cyclosporine a in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases [J]. J Pediatr, 1996, 129(5):750-754.

[25] Sadahiro T, Hirasawa H, Oda S, et al. Usefulness of plasma exchange plus continuous hemodiafiltration to reduce adverse effects associated with plasma exchange in patients with acute liver failure [J]. Crit care Med, 2001, 29(7):1386-1392.

(收稿日期:2007-11-09)

(本文编辑:李银平)