

11 例黑热病相关噬血细胞综合征的临床特点分析*

曹靖伟¹ 贺华文¹ 陈蕾蕾¹ 王晶石¹ 王昭¹ 吴林¹

[摘要] 目的:分析黑热病相关噬血细胞综合征患者的临床特征,讨论此类患者的诊断和治疗。方法:收集并分析 2018 年 10 月—2021 年 12 月确诊的 11 例黑热病相关噬血细胞综合征患者的临床资料。结果:11 例患者中,10 例来自黑热病流行地区,6 例初诊时血清球蛋白升高,9 例行噬血细胞综合征细胞因子谱检测到 IL-10 异常增高,2 例合并 EB 病毒感染,1 例合并干燥综合征。经 8 周治疗后,通过噬血细胞综合征疗效评估,6 例达完全缓解(其中 3 例使用了芦可替尼治疗),5 例达部分缓解;所有患者均未检测到利什曼原虫;血小板计数、铁蛋白、纤维蛋白原三项指标治疗后均明显改善,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:临床医生接诊来自黑热病流行地区的噬血细胞综合征患者需警惕黑热病可能。分子生物学筛查对黑热病相关噬血细胞综合征的诊断有重要意义,早期联合芦可替尼治疗或可提高黑热病相关噬血细胞综合征的疗效,血小板、铁蛋白、纤维蛋白原可作为重要的疗效评估指标。

[关键词] 噬血细胞综合征;黑热病;临床诊断

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.11.009

[中图分类号] R551 **[文献标志码]** A

Clinical characteristics of 11 cases of kala-azar-related hemophagocytic syndrome

CAO Jingwei HE Huawen CHEN Leilei WANG Jingshi WANG Zhao WU Lin

(Department of Hematology, Beijing Friendship Hospital, Beijing, 100069, China)

Corresponding author: WU Lin, E-mail: 1160625556@qq.com

Abstract Objective: To analyze the clinical characteristics of patients with the kala-azar-related hemophagocytic syndrome, and to discuss the diagnosis and treatment of such patients. **Methods:** The clinical data of 11 patients with the kala-azar-related hemophagocytic syndrome diagnosed in our hospital from October 2018 to December 2021 were collected and analyzed. **Results:** Among the 11 patients, 10 cases were from the kala-azar endemic areas; 6 cases had increased serum globulin at initial diagnosis, and 9 cases had abnormally elevation in IL-10 in cytokine profiling of hemophagocytosis syndrome; 2 cases were complicated with Epstein-Barr virus infection, and 1 case was complicated with Sjogren's syndrome. After 8 weeks of treatment, through the evaluation of the curative effect of the hemophagocytic syndrome, 6 cases achieved complete remission(3 cases were treated with ruxolitinib) and 5 cases achieved partial remission. All the patients were undetected with leishmania. The three indicators of platelet, ferritin and fibrinogen were significantly improved after treatment, and there was a significant difference($P < 0.05$). **Conclusion:** Clinicians who receive patients with hemophagocytic syndrome coming from the kala-azar endemic areas should be vigilant about the risk of kala-azar infection. Molecular biology screening is of great significance for diagnosis of the kala-azar-related hemophagocytic syndrome. Early treatment with ruxolitinib may improve the curative effect of the kala-azar-related hemophagocytic syndrome. Platelets, ferritin and fibrinogen can be used as important indicators of curative effect.

Key words hemophagocytic syndrome; kala-azar; clinical diagnosis

噬血细胞综合征又称噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH),是一种由原发性或继发性因素导致淋巴细胞和巨噬细胞过度增殖、活化,分泌大量炎症因子,最终导致全身炎症反应的综合征,临床以持续发热、肝脾肿大以及组织噬血现象为主要特点^[1]。HLH 的病因复杂,可分为原发性和继发性两大类,

原发性 HLH 与遗传性基因缺陷相关,继发性 HLH 与感染、肿瘤、自身免疫性疾病等多种因素相关^[2],其中黑热病相关 HLH 较罕见,临床医生接诊 HLH 患者较少考虑到黑热病的可能。本文通过分析 11 例黑热病相关 HLH 患者的临床特点,以提高对此类患者的认识。

1 资料与方法

1.1 资料

收集 2018 年 10 月—2021 年 12 月我院确诊的黑热病相关 HLH 患者 11 例,收集患者一般资料

*基金项目:国家自然科学基金(No:81871633)

¹北京友谊医院血液科(北京,100069)

通信作者:吴林,E-mail:1160625556@qq.com

(年龄、性别),流行病学资料(籍贯、旅居史、白蛉叮咬史、哺乳动物接触史),临床症状、体征(发热、肝大、脾大、淋巴结大),HLH 相关化验(血常规、生化、凝血功能、铁蛋白、NK 细胞活性、sCD25、骨髓细胞学检测、HLH 细胞因子谱),病因学检查(黑热病:利什曼原虫 IgG 抗体、骨髓涂片镜检、PCR;原发性 HLH:原发 HLH 基因缺陷检测、SAP、XI-AP、Munc13-4;EB 病毒感染:全血和血浆 EB 病毒 DNA、EB 病毒感染淋巴细胞亚群分选、CD107a、穿孔素、颗粒酶、EB 病毒斑点试验;肿瘤:骨髓或淋巴结病理、骨髓染色体、免疫分型、TCR 和 IGH 重排;自身免疫性疾病:ANA、ENA、免疫球蛋白、补体、淋巴细胞亚群;其他感染:体液病原体培养、病原体免疫学检测、二代测序)等。

1.2 诊断标准

11 例患者均依据 HLH-2004 诊断标准^[3]确诊为 HLH,根据流行病学史、临床表现、免疫学检测及病原学检查予以诊断^[4]。

1.3 检查方法

其中免疫学检测使用 rk39 免疫胶体金法进行检测利什曼原虫 IgG 抗体;病原学检查取骨髓穿刺液涂片镜检利什曼原虫的无鞭毛体(利杜体)。

1.4 疗效评价

HLH 患者疗效评价指标^[5]:①血清 sCD25;②铁蛋白;③血细胞计数;④甘油三酯;⑤噬血现象;⑥意识水平。完全缓解(complete remission, CR):上述指标均恢复至正常范围。部分缓解(partial remission, PR):≥2 项症状或实验室指标改善 25%以上,①sCD25 水平下降超过 1/3;②铁蛋白和甘油三酯下降超过 25%;③不输血情况下,中性粒细胞 < 0.5 × 10⁹/L 者需上升 100%并 > 0.5 × 10⁹/L,中性粒细胞 0.5 × 10⁹/L ~ 2.0 × 10⁹/L 者需上升 100%并恢复正常;④谷丙转氨酶 > 400 U/L 者,需下降超过 50%。未缓解:未达到上述标准。

1.5 统计学处理

采用 Excel 2007 进行数据整理,采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布的计

量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,非正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

11 例患者中男 9 例(81.8%),女 2 例(18.2%);发病中位年龄 36(23~61)岁。

2.2 流行病学调查

11 例患者在同期我院确诊的所有 HLH 患者中占 1.28%(11/861)。11 例患者中山西 7 例(63.6%),甘肃 2 例(18.2%),内蒙古、北京各 1 例(各 9.1%);患者均无明确白蛉叮咬史,2 例患者发病前有野外活动史,1 例患者有哺乳动物(狗)接触史。

2.3 临床症状及体征

11 例患者起始症状均为发热,体温均高于 38.5℃;1 例患者进行脾切除,其余 10 例患者均有脾脏增大,厚度为 4.3~16.9 cm,中位厚度为 5.1 cm;3 例患者合并肝脏增大,斜径分别为 16.9 cm、14.7 cm 和 15.4 cm,平均为 15.7 cm;3 例患者伴有多发浅表淋巴结肿大。

2.4 HLH 相关实验室指标

11 例患者初诊:白细胞计数 $1.3 \times 10^9/L \sim 4.9 \times 10^9/L$,血红蛋白 67~140 g/L,血小板计数 $41 \times 10^9/L \sim 446 \times 10^9/L$;1 例(9.1%)患者无外周血细胞减少,1 例(9.1%)患者有 1 系血细胞减少,6 例(54.5%)患者有 2 系血细胞减少,3 例(27.3%)患者有 3 系血细胞减少;谷丙转氨酶 13~372 U/L,谷草转氨酶 20.20~136.53 U/L,甘油三酯 1.60~6.84 mmol/L;球蛋白 20.4~68.7 g/L,球蛋白升高患者 6 例;血清铁蛋白 604.3~21 256.0 ng/mL;纤维蛋白原 0.67~4.03 g/L;sCD25 12 012~55 835 pg/mL;NK 细胞活性 1.92%~18.5%;9 例患者骨髓细胞学检查有噬血现象,1 例患者脾脏切除组织病理学检查见 CD3⁺T、CD8⁺T 淋巴细胞和组织细胞增生,表达细胞毒颗粒 TIA1、颗粒酶 B,有噬血现象;9 例患者检测细胞因子谱(表 1),患者 IL-10 均有升高。

表 1 9 例患者的 HLH 细胞因子谱

序号	IL-6	IL-8	IL-10	IL-18	IL-23	IL-31	IP-10	GRO α	INF- γ	TNF- α	IL- α
1	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	N
2	N	↑	↑	N	N	↑	N	↑	N	N	↑
3	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
4	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	N	N
5	N	N	↑	N	N	N	N	N	N	N	N
6	↑	N	↑	N	N	N	N	N	N	N	↑
7	N	N	↑	N	↑	↑	N	N	N	N	N
8	N	N	↑	N	N	N	N	N	N	N	N
9	N	N	↑	N	N	N	N	N	N	N	↑

N:细胞因子水平在正常范围内;↑:细胞因子水平高于正常范围。

2.5 病因相关检查

11 例患者初诊时均行利什曼原虫 IgG 检测和骨髓穿刺液涂片细胞学检查,其中 9 例患者 IgG 阳性,9 例患者骨髓涂片发现利杜氏小体。9 例患者行外周血或骨髓 PCR 检测利什曼原虫 DNA,均为阳性。经过针对其他病因检查,2 例患者合并 EB 病毒感染,1 例患者合并干燥综合征。

2.6 临床治疗及疗效评估

3 例患者应用葡萄糖酸锑钠治疗,5 例患者应用两性霉素 B 治疗,3 例患者应用两性霉素 B 联合芦可替尼治疗。有 2 例患者 PCR 结果阳性,骨髓涂片未发现利什曼原虫,经过抗利什曼原虫感染治

疗后 HLH 病情缓解。其中 5 例患者确诊前接受免疫化学治疗,效果欠佳或疾病短暂缓解后复发。

抗利什曼原虫感染治疗 8 周后对患者进行疗效评估:11 例患者骨髓细胞学及利什曼原虫 PCR 检查均阴性;11 例 HLH 患者中 6 例达 CR(其中 3 例使用了芦可替尼治疗),5 例达 PR;其中 3 例为合并其他病因患者,1 例因治疗过程中出现肝功能异常而停药,1 例初诊时原发病不明确,4 例化疗后确诊为黑热病。11 例患者治疗前后临床指标比较见表 2。患者血小板计数、铁蛋白、纤维蛋白原恢复明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 11 例患者治疗前后临床指标比较

指标	初诊时	治疗 8 周后	P
白细胞计数/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	3.22±1.12	5.56±5.37	0.155
血红蛋白/ $(g \cdot L^{-1})$	111.00(85.00,123.00)	111.00(85.00,133.00)	0.760
血小板计数/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	101.00(64.00,174.00)	193.00(164.00,242.00)	0.003
球蛋白/ $(g \cdot L^{-1})$	40.38±14.48	39.57±9.25	0.831
谷丙转氨酶/ $(U \cdot L^{-1})$	43.00(15.00,112.00)	35.00(23.00,47.00)	0.722
谷草转氨酶/ $(U \cdot L^{-1})$	37.00(24.20,108.30)	37.70(24.10,51.00)	0.859
铁蛋白/ $(ng \cdot mL^{-1})$	3 309.00(1 698.00,9 910.00)	359.10(163.90,620.20)	0.003
甘油三酯/ $(mmol \cdot L^{-1})$	2.12(1.60,2.84)	1.64(1.50,2.40)	0.173
纤维蛋白原/ $(g \cdot L^{-1})$	3.04(0.97,3.64)	4.20(3.70,5.10)	0.003
sCD25/ $(pg \cdot mL^{-1})$	26 032.00(14 113.00,30 767.00)	2 367.00(1 933.00,15 890.00)	0.080
NK 细胞/%	14.37(13.71,16.78)	15.60(14.20,17.00)	0.686
脾厚/cm	5.10(4.50,5.30)	4.20(2.88,5.53)	0.157

3 讨论

HLH 是一种进展迅速的高致死性疾病,及时明确 HLH 的病因对患者的治疗及预后具有重要意义^[6]。有研究报道,黑热病相关 HLH 的发病率约为 2.1%^[7]。本研究中 11 例患者在同期我院就诊的所有 HLH 患者中仅占 1.28%,不排除其他患者有漏诊的可能,临床医生需提高对该病的认识和警惕性。黑热病是一种由白蛉传播的感染性疾病,主要在人类和哺乳动物中流行,由于人们对黑热病的认识不足,2015 年世界卫生组织将黑热病列为被忽视的热带病^[8]。据统计,全球每年有 200 万人患黑热病,主要分布在南亚、南美、非洲和地中海地区^[9],在我国主要分布在长江以北的农村地区,在新疆、内蒙古、青海、甘肃、山西、陕西等省均有此病发生,新疆、内蒙古等已证实有黑热病自然疫源地存在^[10]。HLH 患者临床接诊以发热、肝脾增大、全血细胞减少为主要表现,掌握流行病学资料尤为重要^[11]。本研究中 11 例患者虽然无明确的白蛉叮咬史,但均来自我国黑热病散发地区,临床医生在接诊来自黑热病流行地区的患者时应考虑到该病的可能。

除流行病学史外,黑热病的诊断还需综合考虑患者的临床表现、免疫学和病原学检查。其主要临床表现有不规律的发热、外周血细胞减少,常伴有肝、脾肿大,这些表现常与 HLH 的表现重叠,从而导致临床误诊、漏诊率较高。本研究中 11 例患者与其他病因所诱发的 HLH 患者临床表现相似,值得注意的是,其中 6 例患者在初诊时有血清球蛋白升高,该症状在肿瘤、其他感染等病因诱发的 HLH 患者中较少见^[12-13]。因此,球蛋白升高对黑热病有一定的提示意义。利什曼原虫 IgG 抗体检测通常作为黑热病的筛查手段,IgG 抗体阳性的患者进一步行骨髓穿刺液涂片寻找利杜氏或 PCR 检测利什曼原虫 DNA。但 IgG 抗体阴性无法排除黑热病,骨髓穿刺液涂片或培养发现利杜氏是黑热病确诊的金标准^[4],然而骨髓检查也会出现假阴性结果,而 PCR 检测方便快捷,因此推荐将以上 3 种检查方法联合使用,利于早期确诊,并减少漏诊。此外,本研究对所有患者进行了全面的病因筛查,发现有患者合并 EB 病毒感染或自身免疫性疾病,也有研究报道黑热病相关 HLH 患者可合并肿瘤等其他疾病^[12],因此对该类患者全面筛查 HLH 的病因可

以避免漏诊,对疾病治疗有重要意义。

在原虫感染性疾病中,黑热病的致死率仅次于疟疾^[14],而黑热病相关 HLH 患者经过治疗后大多预后良好,大部分患者对单纯抗利什曼原虫感染治疗反应良好,不主张对该类患者使用依托泊苷、环孢素等免疫化学治疗药物^[14-15]。本研究中 11 例患者在接受抗利什曼原虫感染治疗后均获得不同程度的缓解。因此,在疾病早期针对病因筛查,及时确诊黑热病可以避免不必要的治疗,改善患者预后。此外,研究报道 I 型干扰素在抗利什曼原虫感染中是一种负调控因子,阻断该通路可提高利什曼原虫清除率,芦可替尼作为一种 JAK1/2 抑制剂,可作用于 I 型干扰素信号通路,起到负调控作用,并有小鼠实验证实芦可替尼联合低剂量两性霉素 B 在抗利什曼原虫感染中具有叠加效果^[16]。一些研究表明,芦可替尼可能通过控制炎症因子风暴在继发性 HLH 的治疗中起到一定的作用^[17-19]。因此,芦可替尼用于黑热病相关 HLH 患者的治疗,或许可以起到抗利什曼原虫和控制 HLH 的双重作用。

通过比较 11 例患者治疗前后的临床数据发现,患者血小板计数、铁蛋白、纤维蛋白原指标恢复明显,差异有统计学意义。血小板计数、铁蛋白、纤维蛋白原三项指标检验简单、快捷,可作为黑热病相关 HLH 病情评估的重要指标。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2013, 2013: 605-611.
- [2] Chandrakasan S, Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. *J Pediatr*, 2013, 163(5): 1253-1259.
- [3] Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2): 124-131.
- [4] 《中华传染病杂志》编辑委员会. 中国利什曼原虫感染诊断和治疗专家共识[J]. *中华传染病杂志*, 2017, 35(9): 513-518.
- [5] Marsh RA, Allen CE, McClain KL, et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(1): 101-109.
- [6] 张潇然, 刘业成, 刘继海, 等. EBV 感染相关噬血细胞综合征患者的免疫功能评价及相关性分析[J]. *临床急诊杂志*, 2020, 21(6): 437-441.
- [7] Clavijo A, Salvador T, Moral L, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children with Visceral Leishmaniasis[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35(6): 713-714.
- [8] Bi K, Chen Y, Zhao S, et al. Current Visceral Leishmaniasis Research: A Research Review to Inspire Future Study[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 9872095.
- [9] Alvar J, Yactayo S, Bern C. Leishmaniasis and poverty[J]. *Trends Parasitol*, 2006, 22(12): 552-557.
- [10] 张鹏, 沈兆媛, 张亚萍, 等. 我国内脏利什曼病临床流行病学特征与防治研究现状[J]. *西北国防医学杂志*, 2019, 40(11): 703-708.
- [11] 武永强, 孟君霞, 张晓南, 等. 黑热病引起噬血细胞综合征 1 例并文献复习[J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(1): 71-72.
- [12] Bode SF, Bogdan C, Beutel K, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in imported pediatric visceral leishmaniasis in a nonendemic area[J]. *J Pediatr*, 2014, 165(1): 147-153.
- [13] Colomba C, Di Carlo P, Scarlata F, et al. Visceral leishmaniasis, hypertriglyceridemia and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Infection*, 2016, 44(3): 391-392.
- [14] Al-Salem W, Herricks JR, Hotez PJ. A review of visceral leishmaniasis during the conflict in South Sudan and the consequences for East African countries[J]. *Parasit Vectors*, 2016, 9: 460.
- [15] Rajagopala S, Dutta U, Chandra KS, et al. Visceral leishmaniasis associated hemophagocytic lymphohistiocytosis-case report and systematic review[J]. *J Infect*, 2008, 56(5): 381-388.
- [16] Kumar R, Bunn PT, Singh SS, et al. Type I Interferons Suppress Anti-parasitic Immunity and Can Be Targeted to Improve Treatment of Visceral Leishmaniasis[J]. *Cell Rep*, 2020, 30(8): 2512-2525.
- [17] Wang J, Wang Y, Wu L, et al. Ruxolitinib for refractory/relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Haematologica*, 2020, 105(5): e210-e212.
- [18] Ahmed A, Merrill SA, Alsawah F, et al. Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: an open-label, single-centre, pilot trial[J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(12): e630-e637.
- [19] Zhang Q, Wei A, Ma HH, et al. A pilot study of ruxolitinib as a front-line therapy for 12 children with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Haematologica*, 2021, 106(7): 1892-1901.

(收稿日期: 2022-04-29)

(本文编辑: 叶莎)