

# 成人淋巴瘤相关噬血细胞综合症的临床特征和预后

尹艳雪<sup>1</sup> 夏凌辉<sup>1</sup> 崔国惠<sup>1</sup> 郭涛<sup>1</sup> 胡豫<sup>1</sup> 张璐<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:分析淋巴瘤相关噬血细胞综合征(Lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis, LA-HLH)的临床特征,探讨不同治疗方案对预后的影响。方法:回顾性分析 2021 年 7 月至 2023 年 7 月在我院血液科确诊的 32 例 LA-HLH 患者的临床资料,比较不同淋巴瘤病理亚型 LA-HLH 患者的临床特征和预后差异。结果:纳入的 32 例患者均符合 HLH-2004 的诊断标准,经组织病理确诊为淋巴瘤且年龄大于 18 岁。①临床特征:32 例患者中位年龄 58 岁(范围:18~82 岁),17 例(53.1%)为男性;中位诊断时间 11.5 d(范围:2~56 d);病理类型分别为 B 细胞非霍奇金淋巴瘤(B-NHL)15 例、T/NK 细胞非霍奇金淋巴瘤(T/NK-NHL)15 例和经典霍奇金淋巴瘤 2 例。所有患者均有发热和铁蛋白升高;发生比例比较高的其他临床特征包括乳酸脱氢酶升高(96.9%)、淋巴细胞减少(90.6%)、 $\geq 2$  系的血细胞减少(87.5%)、脾大(84.4%)、低蛋白血症(84.4%)、sCD25 水平升高(75.0%)、肝功能不全(68.8%)、噬血现象(65.6%)和黄疸(62.5%)。32 例患者中位 Hscore 评分为 250.5(范围:178~376),均高于截断值 169。②32 例患者中位总生存时间(OS)207 d。与 T/NK-NHL 患者的中位 OS 89 d 比较,B-NHL 患者的中位 OS(未达到)有延长的趋势,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。在接受 HLH 诱导治疗的患者中,接受含依托泊苷方案治疗的患者较仅接受地塞米松治疗的患者中位 OS 明显延长(335 d vs 7 d, $P<0.01$ )。此外,接受淋巴瘤化疗方案的患者较仅接受 HLH 诱导治疗方案的患者中位 OS 明显延长(未达到 vs 23 d, $P<0.01$ )。③15 例合并 EBV 感染的 LA-HLH 患者均为 EBV 相关淋巴瘤,其中 T/NK 细胞淋巴瘤的 EBV 感染率为 86.7%,B 细胞淋巴瘤的 EBV 感染率为 6.7%。结论:在诱发 HLH 的淋巴瘤类型中,B-NHL 和 T/NK-NHL 所占的比例相当,远高于霍奇金淋巴瘤,最常见诱发 HLH 的 3 种淋巴瘤类型分别为弥漫大 B 细胞淋巴瘤、结外 NK/T 细胞淋巴瘤和血管免疫母细胞淋巴瘤。应用 Hscore 评分或能帮助临床早期识别 LA-HLH 患者。基于依托泊苷的 HLH 诱导治疗序贯多药联合化疗治疗淋巴瘤是 LA-HLH 治疗的合理选择。

**[关键词]** 噬血细胞综合征;淋巴瘤;治疗;预后

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.03.006

**[中图分类号]** R55 **[文献标志码]** A

## Clinical characteristics and prognosis of adult lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis

YIN Yanxue XIA Linghui CUI Guohui GUO Tao HU Yu ZHANG Lu

(Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: ZHANG Lu, E-mail: luluzhang103@163.com

**Abstract Objective:** To examine the clinical characteristics of lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis(LA-HLH) and investigate the effects of various treatment strategies on the prognosis of patients. **Methods:** The clinical data of 32 LA-HLH patients diagnosed from July 2021 to July 2023 were retrospectively analyzed. The clinical characteristics and prognosis differences among patients with different lymphoma pathological subtypes were compared. **Results:** All 32 patients met the HLH-2004 criteria, were pathologically diagnosed as malignant lymphomas, and were older than 18 years. The clinical characteristics were as follows: ①The median age of 32 patients was 58 years(range: 18-82 years), with 17 cases(53.1%) were male. The median diagnostic time was 11.5 days(range: 2-56 days). The pathological types were B-cell non-Hodgkin's lymphoma(B-NHL)(15 cases), T/NK-cell non-Hodgkin's lymphoma(T/NK-NHL)(15 cases), and classic Hodgkin's lymphoma(2 cases). All patients had fever and increased ferritin. The other common clinical manifestations included elevated lactic dehydrogenase(96.9%), lymphocytopenia(90.6%), cytopenias affecting  $\geq 2$  of 3 lineages in the peripheral blood(87.5%), splenomegaly(84.4%), hypoproteinemia(84.4%), elevated soluble CD25 level(75.0%), liver dysfunction(68.8%), hemophagocytosis(65.6%), and jaundice(62.5%). The median Hscore value of 32 patients was 250.5(range: 178-376), all of which were higher than the cut-off value of 169. ②The median overall survival(OS) of 32 patients was 207 days. Compared with the median OS of 89 days in the T/NK-NHL group,

<sup>1</sup>华中科技大学同济医学院附属协和医院血液病研究所(武汉,430022)

通信作者:张璐,E-mail:luluzhang103@163.com

the median OS of the B-NHL group(not reached) showed a trend of prolongation, but there was no significant difference( $P>0.05$ ). Among the patients receiving HLH induction therapy, those receiving etoposide-containing regimen had a significantly longer median OS than those receiving dexamethasone alone(335 d vs 7 d,  $P<0.01$ ). In addition, patients receiving lymphoma chemotherapy regimen had a significantly longer median OS than those receiving HLH induction therapy only(not reached vs 23 d,  $P<0.01$ ). ③Among the 15 LA-HLH patients with concurrent EBV infection, all were diagnosed as EBV-related lymphomas, and the EBV infection rate was 86.7% in T/NK cell lymphomas and 6.7% in B cell lymphomas. **Conclusion:** The proportion of B-NHL and T/NK-NHL is relatively equal in LA-HLH, and significantly higher than that of Hodgkin's lymphoma. The three most common types of lymphomas that induce HLH are diffuse large B-cell lymphoma, extranodal T/NK-cell lymphoma, and angio-immunoblastic T-cell lymphoma. The application of the HScore may aid in the early clinical identification of patients with LA-HLH. An etoposide-containing HLH induction therapy followed by multidrug combined chemotherapy is a reasonable choice for the treatment of LA-HLH.

**Key words** hemophagocytic lymphohistiocytosis; lymphoma; treatment; prognosis

噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)是一种罕见且危及生命的过度炎症反应综合征,其特征是 T 细胞和巨噬细胞的过度活化和增多,分泌大量炎症细胞因子,攻击自身组织和器官<sup>[1]</sup>。HLH 通常以持续发热、肝脾肿大、骨髓衰竭和噬血细胞现象为特征,如果不及时识别和治疗,可能导致多器官功能衰竭和死亡。HLH 分为原发性和继发性两种类型,原发性 HLH 通常发生在儿童和青少年,由 PRF1、UNC13D、STX11、STXBP2、RAB27a、SH2D1A 和 BIRC4 特定的基因突变的纯合子和复合杂合子引起。继发性 HLH 是成人的主要类型,大多数缺乏噬血相关基因的变异,可以由感染(病毒、细菌或真菌感染)、恶性肿瘤(特别是淋巴瘤)、自身免疫疾病、药物反应或免疫抑制状态等多种外部因素触发,确切的发病率尚不清楚,诊断后最初 2 个月的死亡率为 30%~40%<sup>[2-4]</sup>。恶性肿瘤尤其淋巴瘤是成人继发性 HLH 最常见的原因之一。淋巴瘤相关 HLH(lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis, LA-HLH)占成人 HLH 的 50%~67%<sup>[5-7]</sup>。淋巴瘤患者 HLH 的累积发病率可以达 2.8%<sup>[8]</sup>。有研究发现与 B 细胞淋巴瘤相比,T/NK 细胞淋巴瘤患者更容易发生 HLH<sup>[6,9-10]</sup>。在所有的 HLH 类型中,LA-HLH 的预后最差,5 年总生存率仅约 15%<sup>[7,11]</sup>,中位生存时间不到 2 个月<sup>[12-13]</sup>。

目前,临床常沿用儿童家族性 HLH 的 HLH-2004 标准来诊断成人 HLH,即 HLH 的诊断需要患者有明确的 HLH 基因突变,或满足以下 8 个诊断标准(临床、实验室和组织病理学)中的 5 项:发热、脾大、至少 2 系的血细胞减少、高甘油三酯血症和(或)低纤维蛋白原血症、噬血现象、NK 细胞活性降低、高铁蛋白血症( $>500 \mu\text{g/L}$ )和可溶性白细胞介素-2 受体(sCD25)升高( $>2400 \text{ U/mL}$ )<sup>[14]</sup>。HLH-2004 标准的实验室标志物诊断的截断值尚未在 LA-HLH 中得到优化和验证,是否适用于

LA-HLH 的诊断尚未可知<sup>[13]</sup>。Hscore 是一个用于诊断成人 HLH 的评分系统,由于是基于一组继发性 HLH 患者的回顾性分析,且不包括 sCD25 的结果,对 LA-HLH 的诊断价值尚需验证。

LA-HLH 是一种预后不佳的罕见疾病,T 细胞淋巴瘤和 B 细胞淋巴瘤均可引起不受控制的全身反应,并成为继发性 HLH 的诱因。HLH 和淋巴瘤的临床特征均缺乏特异性,存在相互重叠的地方,部分淋巴瘤的症状隐匿而复杂,常常导致 LA-HLH 的诊断延迟或无法识别。由于 LA-HLH 尚无统一的诊治标准,临床诊疗工作存在极大挑战。识别 LA-HLH 特有的临床和实验室特征可能有助于早期发现和干预,并改善结局。本研究回顾性分析了我中心 32 例 LA-HLH 患者的临床特征和实验室检查结果,旨在探讨 LA-HLH 的病因、临床特征、治疗现状和结局,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

回顾性分析 2021 年 7 月至 2023 年 7 月武汉协和医院血液科诊治的 32 例成人 LA-HLH 患者,入选标准年龄 $\geq 18$ 岁,从病历中提取患者的临床和实验室数据。

### 1.2 纳入标准

(1)符合国际组织细胞协会于 HLH-2004 诊断中继发性 HLH 标准:以下 8 条指标中符合 5 条及以上:①发热:体温 $>38.5^\circ\text{C}$ 并持续 1 周以上;②脾大;③外周血 2 系或 3 系血细胞减少:中性粒细胞绝对数 $<1 \times 10^9$ ,血红蛋白 $<9 \text{ g/dL}$ ,血小板计数 $<100 \times 10^9$ 且非骨髓造血功能减低所致;④血浆甘油三酯 $>3 \text{ mmol/L}$ 或血浆纤维蛋白原 $<1.5 \text{ g/L}$ ;⑤在骨髓、肝脾或淋巴结找到噬血细胞;⑥血清铁蛋白升高 $\geq 500 \mu\text{g/L}$ ;⑦NK 细胞活性降低或缺失;⑧sCD25 升高。

(2)经组织病理活检查确诊为淋巴瘤。

### 1.3 实验室指标

收集患者的实验室指标,包括年龄、性别、铁蛋

白、sCD25、血常规、肝肾功能、乳酸脱氢酶(LDH)、甘油三酯、凝血功能、NK细胞活性、血浆EBV-DNA/CMV-DNA拷贝数、影像学资料(腹部超声、CT、MRI、PET/CT)、骨髓细胞学和骨髓/淋巴结活检病理检查结果。

#### 1.4 统计学处理

所有数据均使用SPSS 26.0软件进行统计分析。计量资料如果符合正态分布,以 $\bar{X} \pm S$ 表示,如果为非正态分布,以中位数(范围)表示;计数资料以例(%)表示。总生存时间(OS)定义为从HLH诊断到因任何原因死亡或最后一次随访评估死亡日期的时间。采用Kaplan-Meier法估计生存概率。采用log-rank检验比较两组间生存曲线。基于双侧检验,结果以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 LA-HLH的临床特征和实验室结果

本研究最终纳入32例LA-HLH患者,男17例,女15例;中位年龄58岁(范围:18~82岁),其中T/NK细胞非霍奇金淋巴瘤(T/NK-NHL)患者中位年龄48岁,B细胞非霍奇金淋巴瘤(B-NHL)患者中位年龄65岁;中位诊断时间11.5 d(范围:2~56 d)。

所有患者诊断时均存在持续 $\geq 38.5^\circ\text{C}$ 的发热和高铁蛋白血症,中位血清铁蛋白水平为10 628.75  $\mu\text{g/L}$ (范围:1 141.2~40 000.0  $\mu\text{g/L}$ ),血清铁蛋白水平 $\geq 10 000 \mu\text{g/L}$ 的患者17例(53.1%), $\geq 20 000 \mu\text{g/L}$ 的患者12例(37.5%), $\geq 40 000 \mu\text{g/L}$ 的患者10例(31.3%)。27例(84.4%)患者经影像学(B超、CT或PET/CT)证实脾脏肿大;24例(75.0%)患者的sCD25水平升高;中位纤维蛋白原水平为1.56 g/L(范围:0.26~8.86 g/L),中位血红蛋白水平为76 g/L(范围:45~109 g/L),中位血小板计数为 $36 \times 10^9/\text{L}$ (范围: $6 \times 10^9/\text{L} \sim 149 \times 10^9/\text{L}$ ),中位甘油三酯水平为2.30 mmol/L(范围:0.80~8.33 mmol/L)。除了噬血相关指标,其他常见的临床症状和指标异常包括LDH升高(96.9%,31例)、淋巴细胞减少(90.6%,29例)、 $\geq 2$ 系的血细胞减少(87.5%,28例)、脾大(84.4%,27例)、低蛋白血症(84.4%,27例)、sCD25水平升高(75.0%,24例)、肝功能不全(68.8%,22例)、噬血现象(65.6%,21例)、黄疸(62.5%,20例)和肝脏肿大(18.8%,6例)。所有32例患者均完成骨髓穿刺细胞学和骨髓活检病理检查,21例(65.6%)患者通过骨髓细胞学涂片找到噬血细胞,其中8例患者通过骨髓活检病理进一步证实存在噬血现象。

Hscore是一个主要用于诊断成人继发性HLH的评分系统,有助于辨别高危患者。所有32

例符合2004-HLH标准确诊的LA-HLH患者的Hscore评分均高于169,中位Hscore评分为250.5(范围:178~376)。

另外,3例患者完成噬血相关基因二代测序筛查,除1例结外NK/T细胞淋巴瘤(extranodal natural killer/T cell lymphoma,ENKTL)患者发现APC杂合子突变外,另外2例患者未见异常。

### 2.2 LA-HLH的淋巴瘤亚型

32例LA-HLH患者中,15例(46.9%)为B-NHL,15例(46.9%)为T/NK-NHL,2例(6.3%)为经典霍奇金淋巴瘤(cHL)。

通过免疫组织化学染色对14例弥漫大B细胞淋巴瘤,非特指型(DLBCL-NOS)患者进行Hans细胞起源分类:ABC亚型7例,GCB亚型5例,不能分型2例;其中7例伴有Bcl-2及C-myc双表达,4例CD5表达阳性;值得注意的是,3例患者合并惰性淋巴瘤或有惰性淋巴瘤病史,2例患者为DLBCL合并滤泡性淋巴瘤,1例患者既往有小B细胞淋巴瘤病史。15例B-NHL患者中,仅1例EBV<sup>+</sup>DLBCL患者的外周血血浆EBV-DNA水平升高(拷贝数为 $3.17 \times 10^6$ )。

15例T/NK-NHL患者包括12例ENKTL、2例血管免疫母细胞淋巴瘤(angio-immunoblastic T-cell lymphoma,AITL)伴DLBCL转化的患者和1例AITL。11例ENKTL和2例AITL伴DLBCL转化的患者均合并活动性EBV感染和EBER的表达。

与B-NHL患者比较,T/NK-NHL患者显示出更年轻的发病年龄(48岁 vs 65岁, $P < 0.01$ ),更低的纤维蛋白原水平(1.28 g/L vs 2.51 g/L, $P = 0.032$ )和更高的Hscore评分(304 vs 233, $P = 0.026$ )。2组患者在ECOG评分、Ann Arbor分期、血清铁蛋白、甘油三酯、sCD25、LDH、血小板计数、血红蛋白、中性粒细胞计数和淋巴细胞计数等指标方面,差异均无统计学意义。

### 2.3 LA-HLH的治疗

32例LA-HLH患者的中位OS为207 d。与B-NHL患者的中位OS(未达到)比较,T/NK-NHL患者的中位OS(89 d)似乎更短,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见图1。

26例患者确诊后先接受针对HLH的治疗,其中14例患者炎症反应得到控制,病情稳定后过渡到针对淋巴瘤的化疗;另外6例患者则在诊断HLH后启动了针对淋巴瘤的化疗。26例患者接受针对HLH的诱导治疗,其中仅经地塞米松治疗的4例患者(中位生存时间7 d)比经含依托泊苷诱导方案治疗的22例患者(中位生存时间335 d)预后更差( $P < 0.01$ ),见图2。与仅接受针对HLH治疗(94方案或HLH挽救方案)的12例患者(中

位 OS 23 d) 比较, 接受淋巴瘤治疗的 20 例患者(中位 OS 未达到) 的总生存得到显著改善 ( $P < 0.01$ ), 见图 3, 其中 6 例患者直接接受原发病化疗, 其中位生存期未达到, 截至 2023 年 12 月 31 日, 中位 OS 为 760 d。32 例患者诊断 HLH 后 2 周死亡率为 6.7%, 1 个月死亡率为 23.3%, 3 个月死亡率为 37.0%, 6 个月死亡率为 40.7%。

### 2.4 LA-HLH 可能合并的诱因

32 例 LA-HLH 患者均进行外周血 EBV-DNA 和 CMV-DNA 的检测, 17 例 (53.1%) 患者合并病毒感染, 其中 15 例 (46.9%) 合并活动性 EBV 感染, 分别为 1 例 EBV<sup>+</sup> DLBCL、1 例 cHL、2 例 AITL 伴 EBV<sup>+</sup> DLBCL 转化和 11 例 ENKTL, 均为 EBV 相关淋巴瘤; 其中 T/NK 细胞淋巴瘤的 EBV 感染率为 86.7% (13/15), B 细胞淋巴瘤的 EBV 感染率为 6.7% (1/15)。4 例 (12.5%) 患者合并活动性 CMV 感染, 2 例为 AITL 伴 EBV<sup>+</sup> DLBCL 转化的患者, 另外 2 例为 DLBCL-NOS。2 例患者同时合并 EBV 和 CMV 感染, 均为 AITL 伴 EBV<sup>+</sup> DLBCL 转化的患者。值得注意的是, 1 例滤泡性淋巴瘤合并 DLBCL 患者发生 HLH 的同时合并了新冠、CMV 和 I 型疱疹病毒 的感染。

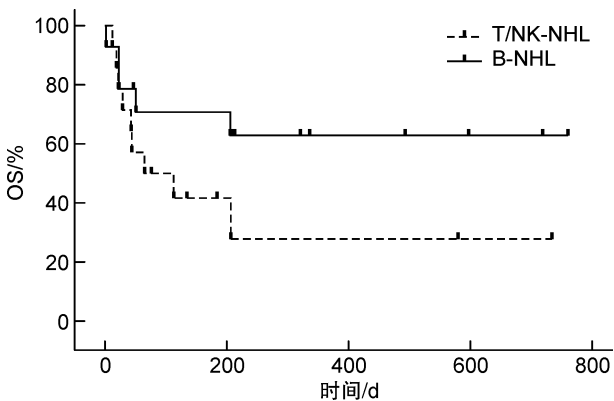


图 1 B-NHL 患者和 T/NK-NHL 患者的生存曲线

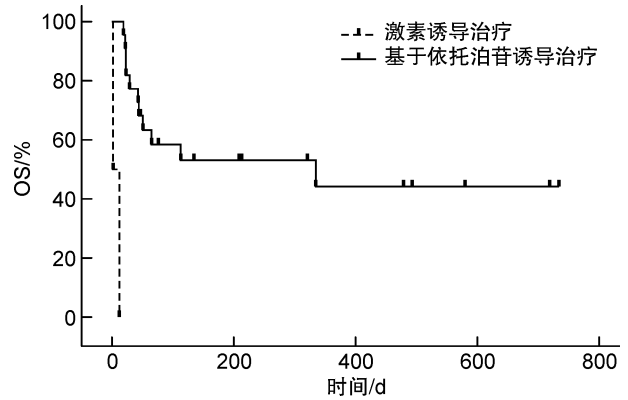


图 2 接受激素诱导治疗患者和基于依托泊苷诱导治疗患者的生存曲线

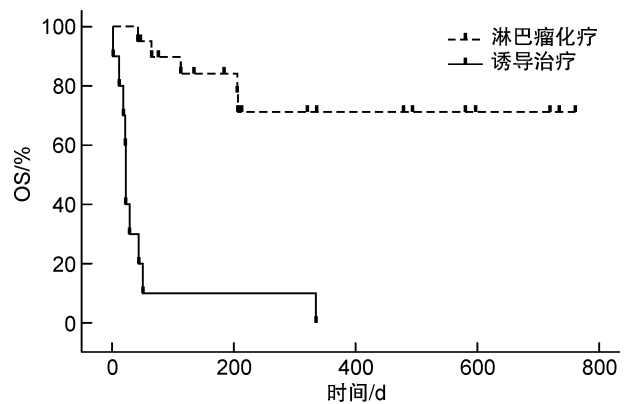


图 3 接受淋巴瘤化疗患者和诱导治疗患者的生存曲线

进一步检测了 7 例合并活动性 EBV 感染的 LA-HLH 患者感染 EBV 的淋巴细胞亚群, 主要目的是确定 EBV 感染是在 B 细胞、T 细胞或 NK 细胞的哪一个淋巴细胞亚群上发生。结果发现无论淋巴瘤的类型, 7 例 LA-HLH 患者均检测到 EBV 感染 CD56<sup>+</sup> NK/NKT 淋巴细胞亚群。其中 1 例 EBV<sup>+</sup> DLBCL 和 1 例 cHL 同时感染 B 细胞亚群, 2 例 ENKTL 同时感染 CD8<sup>+</sup> T 细胞, 2 例 AITL 患者 EBV 感染了 B 细胞、T 细胞和 NK/NKT 细胞, 见表 1。

表 1 LA-HLH 患者感染的淋巴细胞亚群

淋巴细胞亚群		检测结果(EBV-DNA 拷贝每 100 万个细胞)						
		EBV <sup>+</sup> DLBCL	cHL	ENKTL 1#	ENKTL 2#	ENKTL 3#	AITL	AITL 伴 EBV <sup>+</sup> DLBCL
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> 细胞	CD4 <sup>+</sup> T 细胞	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	7.8 × 10 <sup>2</sup>	4.3 × 10 <sup>4</sup>
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> 细胞	CD8 <sup>+</sup> T 细胞	未检出	未检出	未检出	2.3 × 10 <sup>4</sup>	1.8 × 10 <sup>4</sup>	9.9 × 10 <sup>2</sup>	6.6 × 10 <sup>4</sup>
CD3 <sup>-</sup> CD19 <sup>+</sup> 细胞	B 细胞	2.2 × 10 <sup>6</sup>	1.8 × 10 <sup>4</sup>	未检出	未检出	未检出	1.2 × 10 <sup>5</sup>	1.3 × 10 <sup>6</sup>
CD56 <sup>+</sup> 细胞	NK/NKT 细胞	7.5 × 10 <sup>4</sup>	1.7 × 10 <sup>4</sup>	2.7 × 10 <sup>3</sup>	5.6 × 10 <sup>5</sup>	5.4 × 10 <sup>4</sup>	2.0 × 10 <sup>2</sup>	5.0 × 10 <sup>4</sup>

### 3 讨论

目前, 组织细胞增多症协会于 1991 年提出并于 2004 年更新的 HLH 诊断指南的证据仅源于儿

科患者的研究数据, 是否适用于诊断成人继发性 HLH 的诊治尚未可知。HLH-2004 和 Hscore 在成人 LA-HLH 诊断的敏感性和特异性仍需进一步



验证。本研究报道了单中心成人 LA-HLH 的临床特征和诊治经验。纳入标准:招募符合 HLH-2004 标准并经组织病理确诊淋巴瘤年龄 > 18 岁的成人患者。

本研究中霍奇金淋巴瘤相关 HLH 患者约占 6.3%, T/NK-NHL 和 B-NHL 各占 46.9%, 这与 Yu 等<sup>[15]</sup>报道的 B-NLH 所占比例为 43.3% 的结果相近。而在另一项纳入 1 239 例淋巴瘤患者的研究中, LA-HLH 的发生率约为 2.8%, B-NLH 的例数显著低于 T/NK-NHL (1.8% vs 8.2%)<sup>[8]</sup>。说明既往研究可能低估了 B-NLH 的发生率。本研究中 DLBCL 是诱发 HLH 最常见的 B 细胞淋巴瘤, 有一半患者伴有 C-myc 和 Bcl-2 的双表达, 28.6% (4/14) 的患者表达 CD5, 部分患者合并惰性淋巴瘤或有惰性淋巴瘤病史; 最常见的 T/NK 细胞淋巴瘤为 ENKTL, 其次为 AITL。尽管 LA-HLH 的总体预后不佳, 但半数患者生存超过 207 d, 相比既往研究报道的中位生存时间不足 1.5 个月显著延长<sup>[12-13]</sup>。分析其原因, 可能与大部分患者 (约 81%) 均接受了针对 HLH 的治疗方案, 并且约 62.5% (20 例) 的患者接受了针对淋巴瘤的化疗有关。由于 LA-HLH 临床进展迅速, 死亡率高, 诊断常常被延误, 早期鉴别 HLH 并及时干预, 为患者明确诱因争取了时间, 及时过渡到淋巴瘤的多药联合化疗, 在一定程度上改善了 LA-HLH 的预后。与 T/NK-NLH 患者比较, 虽然 B-NLH 患者的中位年龄更大 (65 岁 vs 48 岁,  $P < 0.01$ ), 但生存时间有更长的趋势 (未达到 vs 89 d,  $P > 0.05$ ), 这与既往研究结果一致, 我们未观察到生存获益可能与病例数量有限和随访时间较短有关。

LA-HLH 患者的临床表现差异较大, 本研究 32 例 LA-HLH 患者的共同特征包括发热和血清铁蛋白的升高。此外, 发生比例比较高的临床特征包括 LDH 升高 (96.9%)、淋巴细胞减少 (90.6%)、 $\geq 2$  系的血细胞减少 (87.5%)、脾大 (84.4%)、低蛋白血症 (84.4%)、sCD25 水平升高 (75.0%)、肝功能不全 (68.8%)、噬血现象 (65.6%) 和黄疸 (62.5%); 所有患者同时进行了 Hscore 评分的验证, Hscore 能快速测量 HLH 的可能性, 169 分截断值对危重成年患者诊断 HLH 的灵敏度为 93%, 特异度为 86%。本研究 32 例患者的 Hscore 评分均高于 169, 中位 Hscore 值为 250.5, 其对应的 HLH 中位概率 > 99%。虽然 Hscore 评分不包括 sCD25, 容易漏掉一部分高危的患者, 但对于临床疑似 HLH 的淋巴瘤患者, Hscore 是帮助快速识别 HLH 风险的一个有效工具。

在淋巴瘤触发的 HLH 患者中, 病毒感染可能作为共同触发因素。比如对于 EBV 相关淋巴瘤,

病毒和淋巴瘤均可驱动 HLH<sup>[16-17]</sup>。本研究中 53.1% 的患者同时合并 EBV 和 (或) CMV 等病毒感染。其中 86.7% (13/15) 的 T/NK-HLH 患者合并活动性 EBV 感染, 而 15 例 B-HLH 中仅 1 例 EBV<sup>+</sup> DLBCL 患者血浆中 EBV-DNA 的拷贝数增加, 这个结果与既往研究报道 B-HLH 的 EBV 感染率低的结果一致<sup>[18]</sup>。另有 4 例感染 CMV 的患者均与 B 细胞淋巴瘤相关, 2 例为 DLBCL-NOS, 2 例为 AITL 伴 DLBCL 转化。因此, 怀疑恶性淋巴瘤诱发 HLH 的患者应积极完善病毒感染的相关检查, 若血浆 EBV 拷贝数显著增加, 注意排除 EBV 相关淋巴瘤的可能, 不应将感染的存在视为与淋巴瘤触发相矛盾。

综上所述, 本研究回顾性分析了单个中心在成人 LA-HLH 的诊治经验, 发现诱发 HLH 的淋巴瘤类型中, B 细胞淋巴瘤和 T/NK 细胞淋巴瘤的比例相当, 均远高于霍奇金淋巴瘤, 最常见的 3 种淋巴瘤病理类型分别为 DLBCL、ENKTL 和 AITL。最常见的临床特征为发热、铁蛋白升高、LDH 升高、血细胞减少和脾大。临床上使用 Hscore 评分能帮助快速识别疑似 LA-HLH 的患者, 从而提高 LA-HLH 的早期诊断率。基于依托泊苷的 HLH 诱导治疗序贯多药联合化疗治疗淋巴瘤可能是 LA-HLH 治疗的合理选择, 与本研究中 LA-HLH 的中位总生存时间延长可能相关。DLBCL-HLH 患者往往合并高龄、双表达、CD5 阳性等预后不良的因素, 尽管如此, B-NHL 患者却显示较 T/NK-NHL 患者更长的生存获益趋势。由于本研究单中心的样本量有限, 未来需要设计更大样本量的前瞻性多中心研究来验证 LA-HLH 的最佳治疗模式, 特别是不同类型淋巴瘤的分层治疗方案, 以期改善患者的预后。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Henter JL, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2):124-131.
- [2] Zhang R, Cui T, He L, et al. A study on early death prognosis model in adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *J Healthc Eng*, 2022, 2022:6704859.
- [3] Brito-Zerón P, Kostov B, Moral-Moral P, et al. Prognostic factors of death in 151 adults with hemophagocytic syndrome: etiopathogenically driven analysis[J]. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*, 2018, 2(3):267-276.
- [4] Jumic S, Nand S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: associated diagnoses and outcomes, a ten-year experience at a single institution[J]. *J Hematol*, 2019, 8(4):149-154.

- [5] Abdelhay A, Mahmoud AA, Al Ali O, et al. Epidemiology, characteristics, and outcomes of adult haemophagocytic lymphohistiocytosis in the USA, 2006-19: a national, retrospective cohort study[J]. *E Clinical Medicine*, 2023, 62: 102143.
- [6] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome[J]. *Lancet*, 2014, 383(9927): 1503-1516.
- [7] Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lympho-histiocytosis in Japan[J]. *Int J Hematol*, 2007, 86(1): 58-65.
- [8] Sano H, Kobayashi R, Tanaka J, et al. Risk factor analysis of non-Hodgkin lymphoma associated haemophagocytic syndromes: a multicentre study[J]. *Br J Haematol*, 2014, 165(6): 786-792.
- [9] Lehmborg K, Nichols KE, Henter JI, et al. Study Group on Hemophagocytic Lympho-histiocytosis Subtypes of the Histiocyte Society. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis-associated with malignancies[J]. *Haematologica*, 2015, 100(8): 997-1004.
- [10] Veerakul G, Sanpakit K, Tanphaichitr VS, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: an analysis of etiology and outcome[J]. *J Med Assoc Thai*, 2002, 85 Suppl 2: S530.
- [11] Lorenz F, Klimkowska M, Pawłowicz E, et al. Clinical characteristics, therapy response, and outcome of 51 adult patients with hematological malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single institution experience[J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(8): 1840-1850.
- [12] Parikh SA, Kapoor P, Letendre L, et al. Prognostic factors and outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89: 484-492.
- [13] Tamamyan GN, Kantarjian HM, Ning J, et al. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: Relation to hemophagocytosis, characteristics, and outcomes [J]. *Cancer*, 2016, 122(18): 2857-2866.
- [14] Henter JI, Elinder G, Söder O, et al. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Acta Paediatr Scand*, 1991, 80(4): 428-435.
- [15] Yu JT, Wang CY, Yang Y, et al. Lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: experience in adults from a single institution [J]. *Ann Hematol*, 2013, 92(11): 1529-1536.
- [16] Ménard F, Besson C, Rincé P, et al. Hodgkin lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: a disorder strongly correlated with Epstein-Barr virus [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(4): 531-534.
- [17] 刘艺, 郭涛. 血液系统肿瘤治疗相关噬血细胞综合症的诊疗进展[J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(1): 16-20.
- [18] Shimazaki C, Inaba T, Nakagawa M. B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome[J]. *Leuk Lymphoma*, 2000, 38(1-2): 121-130.

(收稿日期: 2024-01-15)

(上接第 172 页)

- [17] Zhang J, Ramadan AM, Griesenauer B, et al. ST2 blockade reduces sST2-producing T cells while maintaining protective mST2-expressing T cells during graft-versus-host disease[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(308): 308ra160.
- [18] 温建芸, 苗丽丽, 管迪, 等. 血浆生物标记物水平与儿童急性移植物抗宿主病的相关性[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(31): 5032-5039.
- [19] 王叨, 王玮琳, 丁艳杰, 等. 人再生胰岛衍生蛋白、可溶性抑瘤因子 2、肿瘤坏死因子受体 1 在儿童异基因造血干细胞移植术后肠道急性移植物抗宿主病诊疗中的价值[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37(13): 992-996.

(收稿日期: 2023-10-16)