



风湿免疫病经典病例报告(5)
主编：张奉春 执行主编：郑文洁

系统性红斑狼疮继发噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 拨开症状迷雾 明确主要疾病

▲ 北京协和医院风湿免疫科 吴迪

【病例摘要】

主诉 女性，14岁，主因“发热、多关节肿痛6个月，全血细胞减少1周”入院。

现病史 患者于2013年7月出现发热，伴双手第2~5指近端指间关节、双膝及双肘肿痛。血常规示：白细胞 $2.60 \times 10^9/L$ 、红细胞沉降率88 mm/h。补体降低、抗核抗体阳性均质型1:1280、抗双链DNA阳性1:10，抗干燥综合征A和B抗体、抗核小体抗体、抗组蛋白抗体、抗核糖体抗体均阳性。EB病毒衣壳抗原IgM阳性、DNA阴性。心脏彩超示少量心包积液。诊为系统性红斑狼疮(SLE)。予泼尼松50 mg、1次/d，硫唑嘌呤100 mg、1次/d。症状好转，白细胞、补体恢复正常，激素规律减量。

胞 $0.61 \times 10^9/L$ 、血红蛋白43 g/L、血小板 $38 \times 10^9/L$ ，网织红百分比0.47%。凝血功能迅速恶化：纤维蛋白原降至0.75 g/L、凝血酶时间>150 s、活化部分凝血活酶时间72.2 s。丙氨酸氨基转移酶703 U/L、乳酸脱氢酶4485 U/L、胆红素正常、甘油三酯5.32 mmol/L、铁蛋白18 320 ng/ml；EB病毒DNA 30000 拷贝/ml；腹部影像示肝脾略大。曾全身强直痉挛发作1次，数分钟自行缓解。行头颅CT及磁共振成像正常。复查胸部CT，较既往斑片影缩小。多次血涂片未见破碎红细胞。行骨髓涂片：可见吞噬血细胞(图1)。考虑SLE重度活动伴继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)。予

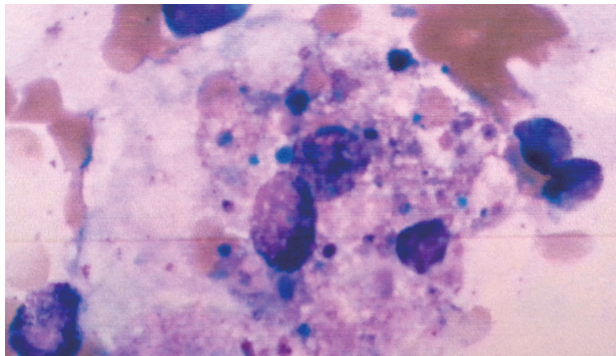


图1 骨髓中可见噬血细胞

2013年11月，泼尼松减至17.5 mg、1次/d时再次发热，伴双膝关节肿痛及口腔溃疡。血常规示：白细胞 $3 \times 10^9/L$ ，补体降低，将泼尼松加至40 mg、1次/d，硫唑嘌呤改为吗替麦考酚酸酯0.75 g、2次/d。口腔溃疡及关节肿痛缓解，仍高热。2014年1月泼尼松减至10 mg、1次/d。血常规示：白细胞 $0.92 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞 $0.26 \times 10^9/L$ ，血红蛋白107 g/L，血小板 $80 \times 10^9/L$ 。24 h尿蛋白4.46 g；转氨酶、胆红素正常，乳酸脱氢酶686 U/L；凝血功能、血脂正常；血清维生素B₁₂及叶酸正常；补体仍低；抗双链DNA阳性1:20。胸部CT：左肺舌叶新发斑片影。予甲基泼尼松龙80 mg、1次/d，联合粒细胞集落刺激因子、亚胺培南、万古霉素治疗无效。

诊治经过 患者入协和医院5 d内稽留高热，全血细胞进行性减少：中性粒细

甲基泼尼松龙1 g、1次/d，冲击治疗3 d；继之以静脉地塞米松10 mg、1次/12 h，共3 d；加用150 mg环孢菌素A、2次/d，静脉依托泊苷150~300 mg、1次/周，注射用更昔洛韦250 mg、1次/12 h，共3周。

上述治疗后3 d，患者体温恢复正常。4周后，停用更昔洛韦，改为甲基泼尼松龙40 mg、1次/d，规律减量。行腰穿及脑脊液压力检查均正常。复查EB病毒DNA < 500 拷贝/ml。8周后停用依托泊苷，继续环孢菌素A治疗。复查血常规正常、24 h尿蛋白0.4 g、补体正常、抗双链DNA阴性、转氨酶正常、乳酸脱氢酶590 U/L、铁蛋白694 ng/ml。患者长期随访中。

主要诊断 系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎，继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症，合并EB病毒感染。

【诊治思考】

确诊要求：分类标准与临床实际相结合

患者为青春女性，亚急性起病，慢性病程。存在多系统受累，包括皮肤黏膜病变、多关节炎、浆膜炎、血液系统受累，肾脏病变。

抗核抗体及其他多种自身抗体阳性，补体降低。因此，SLE诊断明确。

该病例中，1997年及2009年美国风湿病学会SLE分类标准起到辅

助诊断作用，患者均符合以上标准。但需注意，临床中不能完全依赖标准进行诊断，以免漏诊早期、不典型病例，或误诊症状相似的疾病。

利用标准化量表判断病情活动度

SLE的表现纷繁复杂，临床上需综合判断病情活动度，予以相应治疗，力争做到“定罪量刑”。最简便的标准化量表是《SLE疾病活动指数》(SLEDAI)，用于评估最近10 d的病

情活动度。该量表涉及9个器官系统、共24个项目，每个项目赋予一定分值，分别为8、4、2、1分不等，计算患者总分(满分105分)。总分越高，表示疾病活动度越大。

本患者起病时SLEDAI评分：多关节炎4分+心包炎2分+低补体2分+抗双链DNA抗体阳性2分+发热1分+白细胞减少1分=12分，为中重度活动，应积极治疗。

2013年11月患者再次出现临床症状，如不考虑感染因素，则此时无心包炎2分，出现新发口腔溃疡2分，SLEDAI评分仍是12分。为当时加强免疫抑制治疗提供依据。



吴迪 医生

SLE活动和EB病毒感染共同继发HLH

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)又称噬血细胞综合征，继发于风湿免疫疾病者称为巨噬细胞活化综合征。原发性HLH是一种隐性遗传病，常在婴幼儿期发病。继发性HLH

则可由多种疾病引起，如肿瘤、感染或风湿免疫性疾病。

目前多依据《噬血细胞综合征诊断指南(2004)》(HLH-2004)诊断，符合以下标准≥5条即可确诊：(1)发热；

(2)脾大；(3)血细胞减少；(4)高甘油三酯血症或低纤维蛋白原血症；(5)骨髓、肝脏脾脏或淋巴结中发现噬血现象；(6)自然杀伤细胞活性降低或消失；(7)血清铁蛋白明显升高；(8)

可溶性CD25升高。本患者满足6项，因此HLH诊断明确。此外，患者转氨酶、乳酸脱氢酶升高，也是HLH的常见表现。其HLH诱因考虑为SLE活动和EB病毒感染共同作用的结果。

标准治疗基础上进行个体化处理

目前标准治疗为HLH-2004方案。诱导治疗8周，包含：(1)静脉注射10、5、2.5、1.25 mg·m⁻²·d⁻¹地塞米松各2周；(2)静脉依托泊苷每次150 mg/m²、2

次/周，共2周，此后1次/周；(3)环孢菌素A 6 mg·kg⁻¹·d⁻¹，分2次服用；(4)若存在中枢神经系统受累，则鞘内注射甲氨蝶呤加糖皮质激素、1次/周。

标准方案还需个体化处理。本患者HLH继发于SLE可能性大，因此用激素冲击及静脉用丙种球蛋白，其亦有利于控制EB病毒。患者曾出现癫痫样发作，

但不除外神经精神性狼疮，且未再发、腰穿及影像学正常，因此未行鞘内注射治疗。风湿免疫疾病继发HLH，若病情较轻，单纯治疗原发病，部分患者亦可缓解。

大剂量激素治疗出现发热需考虑感染

2013年11月，患者再次服用大剂量激素后，口腔溃疡和关节炎好转，但仍有高热，提示警惕发热的其他原

因。风湿免疫疾病治疗中有条重要原则，即在接受大剂量激素治疗中出现发热，首先考虑感染而不是原发病活动。

另外，即使原发病活动亦不能除外感染，感染常可诱发SLE活动，而原发病活动又增加感染风险。本患者此后被证

实存在肺部感染、EB病毒感染，印证了这一点。此外，患者这一阶段的发热还可能存在HLH因素。

全血细胞减少的鉴别诊断

SLE患者全血细胞减少的鉴别诊断包括SLE病情活动、药物不良反应、病毒感染、继发性HLH、营养缺乏(铁、维生素B₁₂及叶酸)、脾功能亢进、合并血液系统疾病等，还可能上述多种因素同时存在。

具体到本患者，首先应考虑原发病。其抗双链DNA抗体滴度上升、补体减低、新发大量尿蛋白，因此SLE病情活动是存在的。但无大量出血时血红蛋白下降过于迅速、胆红素又持续正常、血涂片无破

碎红细胞，难以用SLE引起慢性贫血、自身免疫性或微血管病性溶血解释。患者曾使用硫唑嘌呤，可致严重骨髓抑制，但患者已停药近2个月，不应仍有进行性恶化临床表现。吗替麦考酚酸酯可引起白细

胞、血小板减少，但严重全血细胞减少罕见。患者存在EB病毒感染，也可导致全血细胞减少，但一般为一过性轻度减少。患者铁蛋白、肝酶异常升高、纤维蛋白原迅速下降，应高度警惕继发性HLH。