



栏目主编 梁占国

风湿病继发噬血细胞综合征

无法解释的反复发热、铁蛋白升高及血细胞减少,应警惕噬血细胞综合征

▲ 北京大学人民医院风湿免疫科 姚海红

病例分享

主诉 男, 16岁, 因“间断发热、关节肿痛4个半月, 皮肤巩膜黄染2周”, 于2014年12月19日入院。

现病史 患者4个半月前无明显诱因出现反复发热, 体温最高39℃, 伴多关节肿痛, 累及左肘、双腕、双膝, 曾有一过性背部淡红色片状皮疹。外院完善多种病原学检查均为阴性, ANA 1:100~1:320, 外周血白细胞升高, 最高 $15.77 \times 10^9/L$, ESR最高117 mm/h, CRP最高150 mg/dl, ALT、GGT、ALP轻度升高, 铁蛋白571 ng/ml, 抗感染无效, 曾加用地塞米松1.5mg, qd, 口服5d, 及洛索洛芬钠, 治疗后体温恢复正常, 停用洛索洛芬钠后再次出现发热, 最高39.5℃, 症状基本同前。

入院后完善病原学、骨髓穿刺及影像学检查, 无感染及肿瘤证据。诊断为幼年特发性关节炎全身型。予甲强龙40 mg, qd, 体温正常, 关节肿痛缓解, 炎症指标显著下降 (ESR 40 mm/h, CRP 26.2 mg/L)。出院当日改为泼尼松50 mg、qd+10 mg、qn治疗。出院后再次发热, 夜间为主, 静点头孢类抗菌药, 间断服用多种退热药, 体温仍间断升高。2周后复查发现肝损伤, 谷丙转氨酶346 U/L, 谷草转氨酶97 U/L, 总胆红素53.7 μmol/L, 直接胆红素22.4 μmol/L, 转氨酶688 U/L, 予保肝治疗转氨酶无下降, 并出现巩膜及皮肤黄染, 再次入院。

家族史 父亲患强直性脊柱炎。

体格检查 皮肤巩膜黄染, 脾大、肋下2指, 肝大、肋下2指, 胆囊点压痛。

辅助检查 血常规: 白细胞最高 $24 \times 10^9/L$, 血红蛋白正常, 血小板最低 $8 \times 10^9/L$ 。肝功能: 转氨酶及胆红素进行

性升高, 谷丙转氨酶最高1112 U/L, 谷草转氨酶1130 U/L, 总胆红素310.1 μmol/L, 直接胆红素242.8 μmol/L; 甘油三酯升高, CRP 107 mg/dl, 铁蛋白显著升高 (14 050 ng/ml), 纤维蛋白原 (最低149 mg/dl)、凝血酶原活动度 (最低40%) 进行性下降。多种病原学检查阴性, PET-CT未见肿瘤征象。骨髓穿刺 (第2次) 未见异常。

诊治经过 静点甲强龙40 mg, qd+口服强的松10 mg, qn, 加保肝利胆治疗, 体温有所控制, NK细胞活性降低 (13.5%), 可溶性白介素-2受体升高 (29 009.4 pg/ml), 诊断为噬血细胞综合征, 亚急性肝衰竭。积极输注血浆、血小板及纤维蛋白原, 患者体温仍不能控制。甲强龙加量至80 mg, q12 h, 输注丙种球蛋白20 g, qd, 并行3次血浆置换后, 凝血逐渐改善, 血小板逐渐上升, 总胆红素及转氨酶下降不明显, 治疗过程中出现白细胞减少。

行第3次骨穿, 发现噬血现象 (图1), 加用依托泊苷化疗2次, 环孢素100 mg, q12 h, 转氨酶、胆红素逐渐下降。化疗后近2周患者持续粒细胞缺乏状态, 血CMV-DNA拷贝数增高。暂停依托泊苷化疗, 预防性抗细菌、真菌及病毒感染后好转, 血象逐渐改善, 铁蛋白逐渐下降。依托泊苷改为口服, 根据血药浓度调整环孢素剂量, 糖皮质激素逐渐减量。自首次化疗至今治疗共16周, 强的松减量为22.5 mg, qd, 环孢素75 mg, bid (维持血药浓度150 ng/ml), 口服依托泊苷50 mg, 1次/2周。复查血常规、肝功能、凝血、铁蛋白、CRP及血沉均正常, 复查骨髓形态学未见噬血现象 (图2), 目前继续随访中。

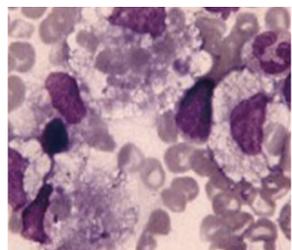


图1 治疗前骨髓形态学检查, 可见噬血现象

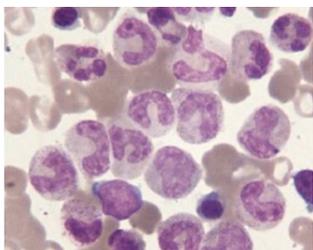


图2 治疗后复查, 骨髓形态学检查未见噬血细胞

诊治思考

风湿病继发噬血细胞综合征不少见

噬血细胞综合征 (HPS) 是由多种潜在病变引起淋巴细胞和组织细胞非恶性增生, 产生细胞因子风暴所致的一种临床综合征。原发HPS常见于2岁以下儿童, 多伴有染色体遗传。获得HPS多见于成人, 常继发于感染、恶性肿瘤、风湿性疾病、器官移植后等。

风湿性疾病相关HPS又称巨噬细胞活化综合征, 儿童最常并发于全身型幼年特发性

关节炎, 成人主要见于系统性红斑狼疮、成人斯蒂尔病, 类风湿关节炎、干燥综合征、系统性硬化病等也可发生。风湿病相关HPS的发病机制尚未明确, 多发生在疾病早期或活动期。风湿病活动、继发感染或使用药物, 包括免疫抑制、阿司匹林、非甾体类抗炎药及生物制剂, 均是HPS的高危因素。

该患者16岁前关节炎发

病、反复发热、皮疹, 无感染及肿瘤证据, 诊为幼年特发性关节炎全身型, 经全身应用糖皮质激素治疗效果欠佳, 反复发热, 炎症指标进行性升高, 并出现严重肝损伤, 最终因NK细胞活性下降、血清中可溶性CD25升高及反复骨穿找到噬血细胞而确诊继发HPS。其危险因素包括幼年特发性关节炎活动期、治疗过程中曾使用多种非甾体抗炎药物。

反复发热、铁蛋白进行性升高、血细胞减少 需高度警惕噬血细胞综合征

风湿病继发HPS目前缺乏统一的诊断标准。在确诊原发病基础上主要依据HLH-2004诊断标准 (图3)。

该患者治疗过程中反复应用糖皮质激素不能控制体温, 后出现肝大、脾大、肝衰竭、炎症指标和铁蛋白进行性升高, 纤维蛋白原下降。最终经3次骨髓穿刺发现噬血细胞。因此, 针对该患者, 骨穿找到噬血细胞对于诊断并非早期敏感指标。而反复发热及铁蛋白升高在患者出现血象异常及严重凝血功能异常前就已出现。因此, 临床上若出现不能用其他原因解释的铁蛋白升高、反复发热及肝功能损伤, 应警惕HPS的可能。当存在不能用其他原因解释的血细胞减少, 尤需警惕。

符合以下8条指标中的5条即可诊断

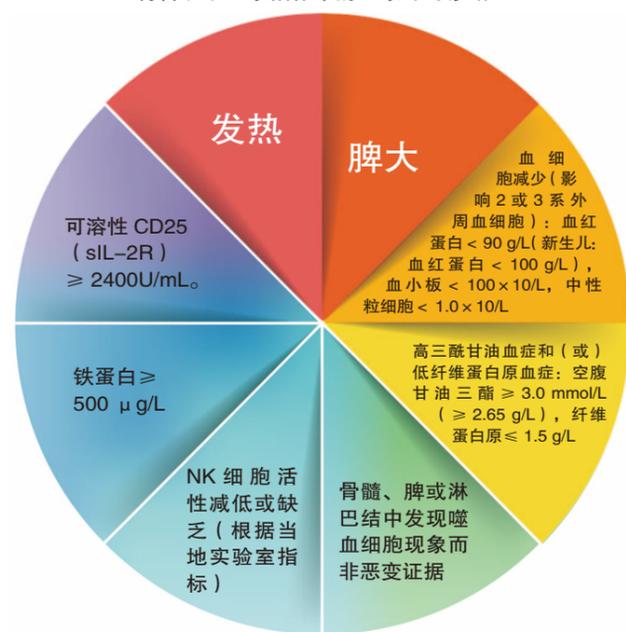


图3 噬血细胞综合征HLH-2004诊断标准

风湿病继发HPS参考原发HPS治疗 预后良好

继发性HPS目前主要参考原发性HPS的治疗。包括去除诱因治疗原发病、支持治疗以及免疫抑制治疗。免疫抑制治疗包括应用糖皮质激素、环孢素及依托泊苷; 若出现神经系统症状, 可用地塞米松联合甲氨蝶呤鞘内注射。丙种球蛋白是重要的辅助治疗。前8周为诱导期, 8周后是否需继续针对噬血治疗取决于原发病。

风湿病继发者还可根据原发病应用生物制剂。有文献认为, 在血清铁蛋白达高峰2d内用丙种球蛋白是疗效的预测

指标。该患者出现亚急性肝衰竭, 在积极应用糖皮质激素、丙种球蛋白同时, 进行了3次血浆置换, 有效改善了凝血功能, 血小板上升, 为之后应用依托泊苷化疗及环孢素创造了时机。

HPS出现肝酶升高并非化疗及应用环孢素的禁忌, 在除外其他原因引起肝损伤时考虑噬血相关, 尽早化疗及应用环孢素。该患者在化疗后1周肝酶及铁蛋白即逐渐下降。依托泊苷化疗后可出现粒细胞缺乏期, 需预防性使用抗感染药物

积极防控感染, 若条件允许可考虑住层流间。

HPS无统一的缓解标准, 血沉、C反应蛋白、铁蛋白是监测疗效及复发的敏感指标。HPS病死率为41%, 肿瘤继发者预后差, 风湿病继发HPS预后良好。诊断时的年龄及血小板减少是预测死亡的因素。该患者诊断时16岁, 为风湿病继发HPS, 是预后的有利因素。患者首次化疗至今已16周, 仍继续应用环孢素、糖皮质激素及依托泊苷。随访期间未出现感染及化疗相关不良反应。