

控制发热及皮疹的发展,减轻内脏器官的进一步损害,从而减少并发症的发生^[8]。关于 IVIG 治疗 EMM 的机制尚不明确,可能与阻断血管内皮的免疫性炎症反应有关,笔者认为 IVIG 与糖皮质激素联合使用可以提高疗效。二者联合使用,IVIG 进入人体后可迅速与体内的抗体、补体和细胞表面受体结合,使机体的病理性免疫反应得到暂时缓解,IVIG 含有 IgM、IgA,可明显对 FC 受体起到抑制作用,但 IVIG 不能抑制机体继续产生大量的抗体,故需要与糖皮质激素等免疫抑制剂联用,这样既可以减少激素的用量,减轻不良反应,又可明显改善患儿病情,抑制过敏抗体机制,降低并发症与病情复发概率,效果更佳。本例患儿采用 IVIG 与糖皮质激素联合治疗,临床症状很快缓解,且糖皮质激素用量小,使用时间短,比单一使用 IVIG 或糖皮质激素疗效更为显著。

综上所述,儿童 EMM 在临床中相对少见,因诱发因素很多,除感染外,药物是常见的一种因素,因此临床医生应注意合理、规范用药,尤其是抗菌药物的应用,要严格把握其使用指征,避免滥用,最大限度降低 EMM 发病率。该病可依据临床表现予以诊断,特别强调应早期识别 EMM,予以早期治疗,防止严重并发症出现而危及生命。在治疗上目前虽尚无一致定论,但由于本病属于变态反应性疾病,结合本例患儿诊治体会,笔者认为 IVIG 联合糖皮质激素治疗效果较单一使用 IVIG 或糖皮质激素治疗效果更佳,但由于收治病例太少,尚需医务工作者不断探索、总结,对该病的发病机制、IVIG 或(和)激素的治疗机理、作用环节及最佳给予时机做进一步的探讨,让该类患儿早

• 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.21.053

1 例成人感染相关性噬血细胞综合征案例报道

税国顺,黄 莺,何代莉

(重庆永荣矿业有限公司总医院检验科,重庆 402460)

关键词:噬血细胞综合征; 金黄色葡萄球菌; 感染

中图法分类号:R559

文献标志码:C

文章编号:1672-9455(2018)21-3320-03

噬血细胞综合征(HPS)又称噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH),是一组全身高炎症反应引起多器官损伤的临床综合征。感染相关性噬血细胞综合征(IAHS)是由感染因素引发的 HPS。IAHS 在临床中较其他类型 HPS 更为常见,其中以 EB 病毒感染引起最为多见。现对 1 例由金黄色葡萄球菌感染引起的 HPS 报道如下。

1 临床资料

患者,男,50 岁,提重物时拉伤左肩部,出现左肩关节疼痛,尤以肩关节外展及后旋时为重。在个体诊所予拔火罐、针灸等治疗。患者感觉左肩关节疼痛加

重,左肩关节活动明显受限,诉尿频、尿痛、尿急不适,伴发热。为求进一步治疗,2016 年 3 月 21 日来本院就诊。既往有乙型肝炎病史 10⁺年,口服药物治疗后(具体不详),自诉已治愈。有 2 型糖尿病病史 8⁺年,口服二甲双胍、格列美脲控制血糖,血糖未正规监测,未控制饮食,平时间断测血糖均在 10 mmol/L 以上。查体:体温 37.5℃,脉搏每分钟 110 次,呼吸每分钟 23 次,血压 119/82 mm Hg。神清,精神差,心肺查体无特殊,全身皮肤黏膜无黄染、淤点、淤斑,全身浅表淋巴结未扪及肿大,肝脾肋下未触及,肝肾区无叩痛。脊柱呈生理性弯曲,无后突侧凸畸形,无压痛、叩击

参考文献

- [1] 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M].7 版.北京:人民卫生出版社,2002:691-692.
- [2] 胡杏林.福建地区 107 例重症药疹临床分析[D].福州:福建医科大学,2015.
- [3] LEAUTE-LABREZE C, LAMIREAU T, CHAWKI D, et al. Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome[J]. Arch Dis Child, 2000, 83:347-352.
- [4] WESTON W L, MORELLI J G, ROGERS M, et al. Target lesions on the lips: Childhood herpes simplex associated with erythema multiforme mimics Stevens-Johnson syndrome[J]. J Am Acad Dermatol, 1997, 37(5 Pt 2): 848.
- [5] 郑杰,冯佃芹,张芹.儿童重型红斑 10 临床分析[J].中国中西医结合儿科学,2009,1(4):379-380.
- [6] FORMAN R, KOREN G, SHEAR N H. Diagnosis classification and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome [J]. Arch Dis Child, 2000, 83(10):347.
- [7] MARTINEZ A D. High-dose systemic corticosteroids can arrest recurrences of severe mucocutaneous erythema multiforme[J]. Pediatr Dermatology, 2000, 17(2):87.
- [8] 张伟,李秋.儿童重型多形性红斑 19 例[J].重庆医学,2005,34(2):166-167.

(收稿日期:2018-03-15 修回日期:2018-06-28)

痛,肩背部皮肤见散在搓擦伤及抓伤瘢痕,已结痂。左肩关节对应关系好,三角肌投影区皮肤感觉减退,肩关节周围轻微肿胀,触压痛明显,左肩关节外展、旋前、旋后不能。左桡动脉能扪及搏动,肢端循环、感觉正常,五趾能活动。四肢凹陷性水肿。

辅助检查:(1)X 线片检查,左肩关节 X 线片未见明显异常;胸部 X 线片提示双肺多发炎性病灶;胸椎正侧位片提示胸椎骨质增生。(2)超声检查,腹部彩超提示肝大,肝回声增粗不均,门静脉正常高限,脾大,腹腔积液。(3)实验室检查,血常规检查显示白细胞计数为 $18.73 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比为 91.80%,红细胞计数为 $3.74 \times 10^{12}/L$,血红蛋白为 113 g/L,血小板计数为 $10 \times 10^9/L$,人工镜检中性粒细胞可见中毒颗粒;肝肾功能检查,丙氨酸氨基转移酶为 52 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶为 51 U/L,谷氨酰转肽酶为 48 U/L,碱性磷酸酶为 303 U/L,胆汁酸为 $10.4 \mu\text{mol/L}$,总蛋白为 56.7 g/L,清蛋白为 22.1 g/L,球蛋白为 34.6 g/L,清蛋白/球蛋白为 0.6,前清蛋白为 72.2 mg/L,总胆红素为 $35.2 \mu\text{mol/L}$,直接胆红素为 DBIL 21.4 $\mu\text{mol/L}$,胆碱酯酶为 1 626 U/L,尿素氮为 11.74 mmol/L,血肌酐为 $96.3 \mu\text{mol/L}$,尿酸为 299 $\mu\text{mol/L}$,胱抑素 C 为 1.17 mg/L(参考范围 0~1.16 mg/L), β_2 -微球蛋白为 3.97 mg/L(参考范围 0.80~1.80 mg/L);生化全项检查,血糖为 30.83 mmol/L,钾为 2.96 mmol/L,钠为 149.8 mmol/L,氯为 113.1 mmol/L, CO_2 为 29.9 mmol/L,阴离子间隙为 6.8 mmol/L,钙为 1.74 mmol/L,磷为 0.57 mmol/L,镁为 0.94 mmol/L,铁为 $2.8 \mu\text{mol/L}$,乳酸为 5.07 mmol/L;(4)心肌酶谱检查,肌酸激酶-同工酶为 29 U/L,肌酸激酶为 65 U/L,乳酸脱氢酶为 448 U/L(参考范围 135~225 U/L), α -羟丁酸脱氢酶为 344 U/L(参考范围 72~182 U/L)缺血修饰蛋白为 88.4 U/mL(参考范围 0~78.1 U/mL);(5)C 反应蛋白为 175.72 mg/L,降钙素原为 2.5 ng/mL(参考范围 0.25~0.50 ng/mL),铁蛋白为 1 689.58 ng/mL(参考范围男 21.81~274.66 ng/mL,女 4.63~204.00 ng/mL),红细胞沉降系数为 50 mm/h;(6)乙型肝炎病毒相关检查,HBsAg(+),HBeAb(+),HBcAb(+),乙肝病毒 DNA 定量 474 copy/mL,肝纤 5 项检查结果示透明质酸 771.15 ng/mL(参考范围 0~120.00 ng/mL)、层粘连蛋白为 120.72 ng/mL(参考范围 0~130.00 ng/mL)、IV 型胶原(IV-C)为 330.55 ng/mL(参考范围 0~95.00 ng/mL)、III 型前胶原 N 端肽为 34.25 ng/mL(参考范围 0~15.00 ng/mL)、甘胆酸为 2.86 ng/mL(参考范围 0~2.70 ng/mL);(7)凝血 4 项检查显示凝血酶原时间为 19.90 s、国际标准化比值为 2.00、活化部分凝血活酶时间(APTT)为 45.8 s、纤维蛋白原(FIB)为 1.13 g/L、凝血酶时间(TT)为 24.20 s;(8)血培养双瓶报阳(3 月 23 日,涂

片染色显示为革兰阳性球菌,后鉴定为金黄色葡萄球菌);(9)骨髓检查(3 月 23 日)发现较多吞噬完整有核红细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、血小板、细胞碎片等噬血细胞。根据病史、查体及实验室检查诊断为 IAHS。

随后监测:持续白细胞增高 [$14.26 \sim 19.26 \times 10^9/L$],血红蛋白进行性下降 ($57 \sim 102 \text{ g/L}$),血小板持续降低 [$(6 \sim 9) \times 10^9/L$],持续低蛋白血症,尿素氮升高,肌酐变为异常(血肌酐为 $169.3 \mu\text{mol/L}$),尿酸为 $604 \mu\text{mol/L}$,PT 升高、APTT 升高,FIB 下降至 0.77 g/L 。

2 治疗方法

先期予以抗感染、控制血糖、保肝、纠正低蛋白血症、止痛等对症治疗,观察病情变化后(2016 年 3 月 23 日),加用万古霉素+哌拉西林舒巴坦钠抗感染及给予激素、免疫球蛋白治疗,输注血小板纠正低血小板血症,补充凝血因子,防止出血,输红细胞悬液纠正贫血,密切监测生命体征。患者全身感染症状重,血糖控制差,随时可能出现自发性出血(脑出血、内脏出血等),可能出现多器官衰竭,危及生命,建议患者转上级医院继续治疗,但患者拒绝转院,如因此延误治疗、死亡,后果自负,签字为证。2016 年 3 月 23 日患者有自发性出血倾向,痰中带血丝,双下肢淤点、淤斑,多器官功能受损。并再次告知患者可能出现出血性休克、感染性休克、糖尿病高渗性昏迷、酮症酸中毒、多器官衰竭而危及生命。后因患者经济原因,拒绝补充凝血因子、红细胞悬液、血小板、蛋白质等处理,已在特殊谈话记录签字为证。2016 年 4 月 2 日患者家属放弃治疗,签字出院。

3 讨论

HPS 是一组大量细胞因子释放、活化的淋巴细胞和组织细胞异常增殖引起全身过度炎症反应、多系统受损,并进行性加重伴免疫功能紊乱的临床综合征^[1],分为原发性 HPS 和继发性 HPS^[2]。原发性 HPS 主要与遗传性基因突变相关,新生儿、儿童多发,预后不良。继发性 HPS 多发生于成年人,多因感染、肿瘤、自身免疫病等所诱发,临床症状、诊断、治疗及预后均与原发病密切相关。遗传学的变异、基因突变也与某些继发性 HPS 相关^[3]。

感染性疾病是 IAHS 的重要诱因。常见病因有病毒(EB 病毒频率最高)、细菌、寄生虫和真菌等感染。IAHS 的发病机制可能与家族性噬血细胞综合征(FHL)相关基因的单核苷酸多态性(SNPs)及亚基因突变有关。目前认为 HLH 发病机制是由于 NK 细胞和 CTL 介导的穿孔素依赖性细胞毒作用缺陷所导致的多系统炎症反应,高细胞因子血症是 HLH 最主要的病理特征:T 淋巴细胞和巨噬细胞的过度增殖和活化、细胞因子风暴的形成^[4]。由于机体反应性免疫系统激活,细胞因子过度表达,作用于视前区下丘脑前

部(POAH),出现持续性发热。过度的免疫反应导致组织损伤,激活的巨噬细胞系统产生纤溶酶原激活剂增多,出现纤溶亢进。高细胞因子血症刺激肝脏产生铁蛋白增多^[5]。

按照 HLH2004 的 8 条诊断标准^[6],铁蛋白、乳酸脱氢酶及高密度脂蛋白的增高均是比较敏感的检验指标,有利于疾病的早期诊断。肝脾肿大、低纤维蛋白原血症、低蛋白血症也较常见。IAHS 常常与脓毒症难以区分,作为急性时相反应蛋白,FIB 在脓毒症时升高,FIB 的检测有利于二者的区分。更高的铁蛋白对 IAHS 往往有提示作用,诊断 IAHS 的敏感度非常高,应作为筛查指标。有研究发现,成年患者可能具有相对独立的临床表现,如发病时血小板往往更低,血钠也较未成年患者更低^[7],本病例与之较为一致。

依据 2009 年美国血液病学年会(ASH)制订的 HLH 诊断标准^[8], (1)分子生物学诊断符合 HLH 或者 X 连锁淋巴组织增生综合征(XLP);以下 4 条中至少符合 3 条:发热、脾大、血细胞减少(外周血三系中至少有两系以上减少)、肝炎表现;(2)以下指标 4 条中至少符合 1 条:骨髓、脾脏或淋巴结中发现噬血现象,铁蛋白升高 ≥ 500 ng/mL,可溶性白细胞介素(IL)-2 受体水平升高 $\geq 2\ 400$ U/mL,NK 细胞活性降低或缺失;(3)其他可支持 HLH 诊断的指标:高三酰甘油血症,低纤维蛋白原血症,低钠血症,在骨髓或脾脏或淋巴结内见噬血细胞现象,排除恶性肿瘤的依据。本病例的特征是脓毒症样的异质性紊乱(血培养双瓶报阳,后鉴定为金黄色葡萄球菌),急性起病,有肺部感染、肝功能损伤(前清蛋白明显降低)、高热、肝脾肿大、外周血血红蛋白进行性降低、血小板减少、骨髓象多量的噬血细胞、高铁蛋白血症、低纤维蛋白原血症、凝血机制紊乱,最终导致多脏器衰竭,无恶性肿瘤及免疫性疾病依据,故考虑 IAHS。有报道指出,细胞因子谱的测定有望成为 HLH 诊断和鉴别诊断较为理想的生物学指标^[9]。

HPS 的治疗首要目的是抑制高炎症反应和控制细胞增殖,常用免疫抑制剂、免疫调节剂或细胞毒性药物。成人和儿童患者的具体治疗方案存在差异,同时还取决于原发疾病、触发因素和 HPS 严重程度等^[10]。2004 年 HLH 的诊疗指南^[6]将地塞米松、环孢素和依托泊苷作为 HLH 标准化疗药物,主要应用于 HPS 严重者,并将环孢素 A 的使用时间提前至前 8 周。当临床高度怀疑 HLH 时,早期应积极治疗,否则会出现不可逆性器官损伤。抗 CD20 单克隆抗体和抗 IL-2 α 受体也用于风湿性疾病或巨噬细胞相关性 HPS

的治疗中^[11],而造血干细胞移植是治愈原发性 HLH 的唯一方法。遗憾的是本病例有严重的糖尿病、肝硬化失代偿等基础疾病,家庭经济条件无力满足费用较高的支持治疗,患者家属放弃后续治疗。

综上所述,HPS 是一种严重威胁生命的免疫功能紊乱性疾病,熟悉其临床症状和诊断标准,增强对该病的认识,早期诊断、早期综合治疗尤为关键。

参考文献

- [1] 汤永民,徐晓军.噬血细胞性淋巴组织细胞增生症诊疗建议[J].中华儿科杂志,2012,50(1):821-826.
- [2] THOMAS W,VEER M V,BESSER M. Haemophagocytic lymphohistiocytosis, an elusive syndrome[J]. Clin Med (Lond), 2016,16(5):432-436.
- [3] CASTILLO L,CARCILLO J. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation[J]. Pediatric Critical Care Med, 2009,10(3):387-392.
- [4] 徐晓军,汤永民.嗜血细胞综合征诊治研究进展[J].中华儿科杂志,2011,49(7):712-716.
- [5] VERMA N,CHAKRAVERTY J,BAWEJA P, et al. Extremely high Ferritinemia Associated with haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)[J]. Indian J Clin Biochem, 2017,32(1):117-120.
- [6] HENTER J,HORME A,ARICO M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48(2):124-131.
- [7] 李国辉,范玉贞,陈任安,等. EB 病毒感染相关性噬血细胞综合征 37 例单中心回顾性分析[J]. 临床血液学杂志, 2016,29(7):576-580.
- [8] FILIPEVICH A H. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2009,1(1):127-131.
- [9] 段帅克,陈音,徐学聚. 感染相关性噬血细胞综合征最新研究进展[J]. 中国实用医刊, 2015,42(8):125-126.
- [10] 彭一中,童巧霞. EB 病毒感染相关性噬血细胞综合征[J]. 临床内科杂志, 2017,34(5):299-301.
- [11] SCHÄFER E J, JUNG W, KORSTEN P. Combination immunosuppressive therapy including rituximab for Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adult-onset stillborn disease[J]. Case Rep Rheumatol, 2016,2016(5):8605274.