

关于1例妊娠期合并噬血细胞综合征(HPS)早期识别病例分析

董 帅^{1,2*}, 徐 琳^{1#}

¹青岛大学附属医院产科, 山东 青岛

²山东大学附属威海市立医院产科, 山东 威海

收稿日期: 2024年8月23日; 录用日期: 2024年9月16日; 发布日期: 2024年9月23日

摘 要

妊娠期合并噬血细胞综合征是产科的危急重症, 起病较隐匿, 进展快, 病情凶险, 甚至危及生命。目的: 通过总结讨论1例妊娠合并噬血细胞综合征早期识别、诊疗经过, 为临床提供经验和借鉴。方法: 回顾性分析一例妊娠合并噬血细胞综合征的临床资料。结论: 妊娠期有不明原因的高热、肝酶升高患者, 应将噬血细胞综合征疾病考虑在内, 及早完善铁蛋白、脾脏超声等辅助检查, 可尽早明确诊断。一经确诊需立即救治, 及时终止妊娠, 随后可继续血液科治疗, 为母婴安全保驾护航。

关键词

噬血细胞综合征, 感染, 肝酶升高, 脾大, 妊娠

A Case of Early Diagnosis of Hemophagocytic Syndrome (HPS) during Pregnancy Was Analyzed

Shuai Dong^{1,2*}, Lin Xu^{1#}

¹Department of Obstetrics, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Obstetrics, Weihai Municipal Hospital, Shandong University, Weihai Shandong

Received: Aug. 23rd, 2024; accepted: Sep. 16th, 2024; published: Sep. 23rd, 2024

Abstract

Hemophagocytic syndrome during pregnancy is a critical and severe condition in obstetrics. The

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 董帅, 徐琳. 关于 1 例妊娠期合并噬血细胞综合征(HPS)早期识别病例分析[J]. 临床医学进展, 2024, 14(9): 1249-1254. DOI: 10.12677/acm.2024.1492593

onset is hidden, the progress is rapid, and the condition is dangerous and even life-threatening. **Objective:** To provide clinical experience and reference by summarizing and discussing the early identification, diagnosis and treatment of a case of pregnancy complicated with hemophagocytic syndrome. **Methods:** The clinical data of a case of pregnancy complicated with hemophagocytic syndrome were analyzed retrospectively. **Conclusion:** Hemophagocytic syndrome should be taken into account in patients with unexplained high fever and elevated liver enzymes during pregnancy, and auxiliary examination of ferritin and spleen ultrasound should be improved as soon as possible to make a clear diagnosis. Once diagnosed, it is necessary to immediately treat, terminate pregnancy in time, and then continue hematology treatment to escort the safety of mother and child.

Keywords

Hemophagocytic Syndrome, Infection, Elevated Liver Enzymes, Splenomegaly, Pregnancy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

妊娠合并噬血细胞综合征是妊娠期罕见的致死性疾病, 噬血细胞综合征(Hemophagocytic Syndrome, HPS)于 1979 年由 Risdall 首先报道, 又称噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH), 是一种免疫介导的危及生命的疾病[1]。本病的发病机制常与感染、肿瘤及免疫性疾病相关。它是一种单核-巨噬细胞系统反应性增生的组织细胞增多症, 由于细胞毒性和 NK 细胞功能不足, 导致巨噬细胞对抗原的清除受损, 是由大量炎性细胞因子产生引起的一组综合征。其主要临床表现为发热、脾大、全血细胞减少、血清铁蛋白升高、三酰甘油增高、纤维蛋白原降低等症状、结合在骨髓、脾或淋巴结活检中发现噬血现象即可诊断。全世界年发病率为 1/800,000, 绝大多数成人病例发生在亚洲[2]。该病死亡率高, 及时诊断和治疗是至关重要的, 但由于其临床表现罕见而复杂, 以及对疾病的认识不足, 诊断往往延误或漏诊, 继而导致高死亡率。此外, 该病可以在孕期任何时间发病, 最早病例报道出现在妊娠 10 周, 但大多数病例发生在妊娠中晚期[3], 且大部分为继发性的 HPS, 研究发现感染可能是妊娠相关 HPS 一个比较普遍的前驱因素。对于本病, 治愈的关键在于早期诊断、及时终止妊娠和积极的免疫相关治疗。因此, 终止妊娠的决定应考虑到孕妇自身情况、胎龄和与疾病有关的因素。以下针对 1 例妊娠期合并噬血细胞综合征早期识别案例进行简单的经验分析。

2. 妊娠合并噬血细胞综合征病例资料及特点

患者因“31 + 3 周妊娠、妊娠期糖尿病、发热 8 天, 肝酶升高”入当地医院治疗, 给予促胎肺、保肝、抗感染, 以及抗病毒治疗, 病情未见好转, 血生化检查结果: 肝酶升高。超声: 肝脏、脾脏增大。病毒检测: 风疹病毒 IgG 抗体、巨细胞病毒 IgG 抗体、单纯疱疹病毒 IgG 抗体均阳性, EB 病毒、人巨细胞病毒均阴性。根据检查结果, 不排除“妊娠合并噬血细胞综合征? ”。随即转入我院产科救治中心进一步治疗。患者孕期按照妊娠风险等级红色管理(孕前 BIM 30.4 Kg/m²、发热原因待查)。孕期经过顺利, 定期产检无异常。入院后再次急诊完善辅助检查, 血常规示: 白细胞数 4.54*10⁹/L, 血红蛋白 98 g/L↓, 血小板数 205*10⁹/L。肝肾功及心肌酶: 丙氨酸氨基转移酶 196 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶 167 U/L, 超敏 CRP 31.35 mg/L, 羟丁酸脱氢酶 461 U/L, 余无明显异常。铁蛋白 > 2000 n/g。腹部床旁超声提示: 脂肪肝、肝脏、脾脏增大。查体提示: 肝、脾肿大, 双侧腹股沟淋巴结增大, 经讨论考虑患者病情危重, 胎儿

随时有胎死宫内风险, 建议立即剖宫产终止妊娠。患者于妊娠 32 周紧急行剖宫产终止妊娠, 胎儿生后立即转入新生儿科。产妇术后转入 ICU, 病情平稳后转入血液科进一步完善骨髓穿刺、淋巴结活检等检查明确诊断。患者分娩后每 3~4 天复查一次血清学指标(详见表 1), 术后仍有发热, 体温波动在 38℃~40℃ 之间, 再次检查: 白细胞减少, 肝酶较术前无明显下降, 甘油三酯: 3.65 mmol/L、I、II 型单纯疱疹病毒 IgM 抗体 0.3 AU/ml, B 病毒(白细胞): $<10^3$ IU/ML、EB 病毒(血浆): $<10^3$ IU/ML 巨细胞病毒 DNA: $<10^3$ COPY/ML。此次结果提示 EB 病毒检测为阳性。风湿免疫指标无异常, 肿瘤标志物无异常。行骨髓穿刺, 细胞学检查: 骨髓增生活跃, 粒系早及以下可见, 中性杆状核比例增高, 部分细胞颗粒增粗, 余阶段粒细胞无明显比例形态异常。红系各阶段比例形态大致正常。红细胞形态未见明显异常。淋巴及单核细胞无明显增减, 形态大致正常。浆细胞可见, 比例形态大致正常。吞噬细胞易见, 可见噬血现象。全片共见巨核细胞 29 个。血小板散在可见, 量不少。免疫分型: 淋巴细胞表型未见明显异常, 考虑诊断噬血细胞综合征明确。此时患者仍存在反复发热, 遂加用依托泊苷 100 mg*3 d 静滴、地塞米松 10 mg*3 d、丙球 20 g*5 d。检查结果再次回报: 甲型、戊型肝炎抗体 IgM 均阴性; NK 细胞活性检测: CD3-CD56 + NK 细胞占淋巴细胞 1.79%, 颗粒霉 B 阳性率 84.64%, 穿孔素阳性率 94.78%; 噬血细胞综合征相关二代测序均阴性。超声检查仍提示肝脏弥漫病变, 脾肿大(厚 45, 长径 167); 腹部 CT 示考虑脂肪肝; 副脾可能。患者继续反复高热, 检查指标均有所升高, 请北京相关专家会诊, 考虑患者噬血细胞综合征诊断明确, 建议加用芦可替尼 10 mg bid, 羟氯喹 1~2 片 bid, 继续应用丙球, 且应用小剂量激素。经上述治疗 2 天后患者体温逐步下降至正常, 提示病情得以控制, 抗生素逐步降阶梯减停。检测各项指标: 肝功转氨酶有所上升, 继续加强保肝治疗。再次复查各项指标均逐步改善, 之后快速减少药物剂量。10 天后复查腹部超声: 脂肪肝、脾大(长 140, 厚 45)、肠胀气、胰肾未见明显异常; 患者血生化等各项指标均下降, 趋于正常值, 于分娩后 24 天复查血常规: 白细胞数 $3.61 \times 10^9/L$, 血红蛋白 108 g/L, 血小板数 $426 \times 10^9/L$, CRP 1.28 mg/L, 血沉 65 mm/h。血生化: 球蛋白 36.6 g/L, 谷丙转氨酶 21.9 U/L, 谷氨酰转肽酶 100.5 U/L, 谷草转氨酶 20.6 U/L, 总胆固醇 7.1 mmol/L, 甘油三酯 4.3 mmol/L, 乳酸脱氢酶 185.3 U/L; 白介素-6 5.23 pg/ml、铁蛋白 189.5 ng/ml。患者检查指标大致正常, 考虑病情已得到有效控制, 且平稳, 随后患者出院继续口服药物治疗, 新生儿发育良好, 无明显异常。

Table 1. Dynamic changes of body temperature and laboratory related serological test results after admission

表 1. 患者入院后体温及实验室相关血清学检查结果动态的变化

项目/天数	入院当日	分娩当日	分娩 2 d	分娩 5 d	分娩 8 d	分娩 12 d	分娩 15 d	分娩 18 d	分娩 21 d	分娩 24 d
体温(℃)	37.4	38.8	38.7	40	39	38.7	38.5	37.5	36.8	36.7
血常规										
WBC ($\times 10^9/L$)	6.01	4.54	2.49	2.23	1.65	1.5	2.24	2.53	3.51	3.61
HB (g/L)	105	98	98	101	98	115	103	107	107	108
PLT ($\times 10^9/L$)	229	205	198	188	246	305	274	280	351	426
肝功能及血脂										
ALT (U/L)	261	196	120.1		120.4	213.7	205.6	114	55.9	21.9
AST (U/L)	254	167	150.1		187.9	319.5	205.2	80.2	34.7	20.6
LDH (U/L)	737	621	704.7		796.3	817	502.7	347.2	239.4	185.3
TG (mmol/L)		3.59	3.65		3.26	5.34	9.19	6.18	4.96	4.3
铁蛋白 ng/ml			>2000			11,712			871.4	189.5
FIB (g/L)	4.47	4.67	3.53		2.01	2.03	2.06			
病毒检测	-		EB $< 10^3$ IU/ML							

3. 妊娠合并噬血细胞综合征病因

噬血细胞综合征, 是一种由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞系统异常激活和增殖引起的原发性或继发性免疫调节异常导致的高炎症综合征。按遗传因素分为原发性、继发性。1) 原发性 HLH: 属于常染色体或性染色体隐性遗传病。有明确的遗传缺陷或家族史的。2) 继发性 HLH, 与各种基础疾病, 如感染 (EBV 病毒), 恶性肿瘤, 风湿性疾病, 药物和获得性免疫缺陷 (如移植) 相关, 是许多激活免疫系统疾病的原因, 通常没有疾病家族史或已知的遗传缺陷。① 感染相关的 HLH: 是继发性 HLH 最常见的形式, 包括病毒、细菌、真菌及原虫感染等, 可以表现为感染触发和 (或) 宿主免疫损害时的机会致病。病毒感染最常见的是疱疹病毒, 尤其是 EBV 感染是最主要的诱因, 研究发现, EB 病毒感染 T 细胞后, TNF- α 表达显著上调, 其在 EB 病毒相关性 HPS 发生过程中起着重要作用[4]。② 恶性肿瘤相关 HLH: 恶性肿瘤患者易患 HLH, 以血液学肿瘤为主, 可见于淋巴瘤、急性白血病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征等。淋巴瘤相关的 HLH 是最常见的, 尤其是 T 细胞和自然杀伤(NK)细胞淋巴瘤。③ 巨噬细胞激活综合征 (MAS): 系统性青少年特发性关节炎是 MAS 最常见的原因, SLE 和成人 still 病也是常见的原因。3) 其他类型的噬血细胞综合征: 妊娠、药物、器官和造血干细胞移植也可以诱发 HLH。罕见的 HLH 病因还包括代谢性疾病。成人的主要诱发因素是感染和药物。

妊娠相关的噬血细胞综合征发病机制尚不清楚, 其中一种理论认为, 正常孕妇处于一种前炎症反应状态, 未成熟的胎盘可能存在缺血缺氧过程, 这就促使将含有胎儿 RNA 和 DNA 成分的滋养层碎片释放到母体循环中, 激活母体炎症反应, 导致系统性过度炎症反应[5]。同时也有学者认为, 妊娠期间异种胎儿物质引起的免疫紊乱和变化是诱发 HLH 的可能因素。但仅仅与妊娠相关而发病的 HLH 非常罕见。妊娠合并噬血细胞综合征通常在妊娠中期和晚期发病, 起病较隐匿, 同样可由感染 (EB 病毒、巨细胞病毒、疱疹病毒)、自身免疫性疾病、肿瘤及药物等诱发。

4. 妊娠合并噬血细胞综合征临床表现

HLH 可在孕期任何时段发病, 临床表现早期发病时存在非特异性, 但在患者诊断前数天或数周可能出现非特异性感染前驱症状, 其主要临床表现为持续发热、肝脏、脾脏体积增大、多浆膜腔积液、不明原因的肝功能异常、全血细胞减少、血清铁蛋白升高、三酰甘油增高、纤维蛋白原降低等症状, 规范抗生素治疗后效果不佳, 结合在骨髓、脾或淋巴结活检中发现嗜血现象即可诊断。

5. 妊娠合并噬血细胞综合征诊断标准

1) 分子诊断符合 HLH: 已知 HLH 相关基因 PRF1、UNC13D、STXBP2、Rab27A、LYST、SH2D1A、BIRC4、ITK、AP3 β 1、MAGT1、CD27 等均有病理突变。

2) 根据国际组织细胞协会 2004 年修订了 HPS 诊断指南[6]

HPS 诊断标准: 满足以下 2 条之一者即可建立 HPS 诊断:

1) 符合 HPS 的分子诊断,

2) 满足以下 8 条中的 5 条诊断标准:

① 原始诊断标准 (所有患者均需要评估)

发热;

脾大。

血细胞减少影响 (2 或 3 系外周血细胞)

血红蛋白 < 90 g/L (新生儿: 血红蛋白 < 100 g/L);

血小板 < $100 \times 10^9/L$;

中性粒细胞 $< 1.0 \times 10^9/L$ 。

高三酰甘油和(或)低纤维蛋白原血症

禁食后三酰甘油 $\geq 3.0 \text{ mmol/L}$ ($\geq 265 \text{ g/L}$);

纤维蛋白原 $\leq 1.5 \text{ g/L}$ 。

骨髓、脾或淋巴结中发现嗜血细胞现象而无恶变证据。

② 新诊断标准

NK 细胞活性减低或缺乏(根据当地实验室指标);

铁蛋白 $\geq 500 \mu\text{g/L}$;

可溶性 CD25 (sIL-2r) $\geq 2400 \text{ U/ml}$ 。

6. 妊娠合并噬血细胞综合征治疗方法

HLH 的治疗分为两个方面,一方面是诱导缓解治疗,以控制过度炎症状态为主,进而达到控制 HLH 活化进展的目的;另一方面是病因治疗,以纠正潜在的免疫缺陷和控制原发病为主,达到防止 HLH 复发的目的[7]。HLH-2004 方案主要针对噬血细胞综合征的患儿,成人治疗并无标准化方案。鉴于药物对患者胎儿的影响,临床上多采用糖皮质激素和(或)免疫球蛋白治疗。需要注意的是,由于严重的低血小板计数和不正常的凝血功能,HLH 患者有很高的自发性出血的风险。治疗期间的目标是维持血小板计数在 $50 \times 10^9/L$ 以上。由于炎症反应或可能存在的药物毒性,患者在病程中可能会出现或发展多器官功能障碍,如心脏功能、肝功能和肾功能。正因为如此,在诊断时应充分评估器官储备功能,因为 HLH 患者常并发感染和多器官功能障碍综合征。所以任何新出现的发热应考虑为 HLH 复发和机会性感染,并应密切监测,诸如广谱抗生素等经验性支持治疗和器官功能。HPS 患者的铁蛋白水平在治疗后病情好转时降低,在病情复发或恶化时立即升高。在诊断和治疗过程中密切监测铁蛋白的动态水平。对于孕妇来说,如果怀孕期间噬血综合征的风险较低,一般不需要特殊处理,建议定期复查,监测病情变化。孕中期治疗以控制过度炎症反应为主,以延长孕周至孕晚期终止妊娠。对于原发病继续恶化患者,可在终止妊娠后考虑异基因造血干细胞移植。针对本例患者,孕晚期,及时终止妊娠后应用丙种球蛋白联合糖皮质激素,病情逐步得到改善,在糖皮质激素减量过程中,患者病情未复发。对于噬血细胞综合征患者,治疗过程中要动态监测疗效评价,其主要指标包括 sCD25、铁蛋白、血细胞计数、三酰甘油、噬血现象、意识水平(有 CNS-HLH 者)。

7. 总结

针对这一案例,患者 39 岁,高龄,在妊娠晚期发病,无明显诱因出现的发热,孕期产检经过顺利,无明显异常。入院后完善相关检查,确诊妊娠合并噬血细胞综合征后,及时终止妊娠,新生儿转儿科,之后随访新生儿发育良好。产妇在明确 HLH 诊断后转血液科进一步治疗,在寻找病因方面,该患者未找到恶性肿瘤、风湿性免疫性疾病证据,且 EB 病毒感染阳性,考虑感染继发 HLH 的可能性大。积极给予患者对症支持、抗感染、加用糖皮质激素、VP16 以及其他对症治疗,有效地控制噬血细胞综合征病情进展。

综上所述,对于 HLH 患者来说,早期识别和诊断至关重要,在目前专业化的诊断和治疗环境下,对该病的详细分类缺乏了解,往往容易误诊、漏诊。多数患者出现持续性不规则高热,最高体温 $38^\circ\text{C} \sim 40^\circ\text{C}$, 抗生素治疗效果不理想。对于有其他不能用原发疾病解释的全身性表现的患者,应高度怀疑 HPS 的可能性。并且超过 80% 的 HPS 患者都存在肝功能损害,尤其是 AST 升高,因此,对于不明原因肝功能异常伴发热、肝脾肿大和(或)血细胞减少的患者,也应进行全面的鉴别诊断。特别是孕期出现肝损害、发热、

黄疸、脾肿大、两个或两个以上血细胞减少、排除恶性实体瘤、淋巴瘤、风湿性免疫疾病等症状, 结合相关实验室检查, 包括高甘油三酯血症、低纤维蛋白原血症、铁蛋白升高、NK 细胞活性降低等, 应考虑 HPS, 根据孕周不同, 尽快行骨髓穿刺活检检测, 制定合理性方案, 控制过度炎症反应, 以延缓孕周直至终止妊娠, 做到早发现、早诊断、早治疗, 进而延缓疾病进展以及提高患者存活率。

参考文献

- [1] Risdall, R.J., McKenna, R.W., Nesbit, M.E., Krivit, W., Balfour, H.H., Simmons, R.L., *et al.* (1979) Virus-Associated Hemophagocytic Syndrome Benign Histiocytic Proliferation Distinct from Malignant Histiocytosis. *Cancer*, **44**, 993-1002. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197909\)44:3<993::aid-cncr2820440329>3.0.co;2-5](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197909)44:3<993::aid-cncr2820440329>3.0.co;2-5)
- [2] Jamy, O., Nunnery, S., Giri, S., Wiedower, E., Johnson, B., Yaghmour, G., *et al.* (2016) Under-Recognition of Hemophagocytic Syndrome in United States' Rural, Non-Teaching Hospitals. *Leukemia & Lymphoma*, **57**, 2911-2913. <https://doi.org/10.3109/10428194.2016.1169407>
- [3] 胡家芳, 卢彦平, 汪淑娟, 等. 妊娠合并嗜血细胞综合征 1 例[J]. 解放军医学院学报, 2019, 40(8): 793-795.
- [4] Chuang, H., Lay, J., Chuang, S., Hsieh, W., Chang, Y. and Su, I. (2007) Epstein-Barr Virus (EBV) Latent Membrane Protein-1 Down-Regulates Tumor Necrosis Factor- α (tnf- α) Receptor-1 and Confers Resistance to Tnf- α -Induced Apoptosis in T Cells. *The American Journal of Pathology*, **170**, 1607-1617. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.061026>
- [5] Verbsky, J.W. and Grossman, W.J. (2006) Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Diagnosis, Pathophysiology, Treatment, and Future Perspectives. *Annals of Medicine*, **38**, 20-31. <https://doi.org/10.1080/07853890500465189>
- [6] 胡群, 张小玲. 噬血细胞综合征诊断指南(2004) [J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23(3): 235-236.
- [7] 噬血细胞综合征诊治中国专家联盟, 中华医学会儿科学分会血液学组. 噬血细胞综合征诊治中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2018, **98**, 91-95.