

Recent Advances in Diagnosis and Treatment of Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

Danyan Ou, Jianming Luo, Lijuan Tang

First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning
Email: 310516452@qq.com

Received: Feb. 2nd, 2014; revised: Feb. 25th, 2014; accepted: Mar. 3rd, 2014

Copyright © 2014 by authors and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a rare and potentially fatal syndrome. It is associated with uncontrolled proliferation of activated lymphocytes and macrophages which secrete great amounts of inflammatory cytokines. Despite progress in diagnosis and treatment, severe HLH still has a high mortality rate. HLH is classified as two subgroups: primary HLH and secondary HLH. Secondary HLH is involved in severe infections, malignancies and autoimmune diseases. This review seeks to update readers on current status and research progress related to this uncommon but life-threatening disease.

Keywords

Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, Secondary, Pathogenesis, Diagnosis, Treatment

继发性噬血性淋巴组织细胞增生症诊断 和治疗新进展

欧丹艳, 罗建明, 唐利娟

广西医科大学第一附属医院, 南宁
Email: 310516452@qq.com

收稿日期：2014年2月2日；修回日期：2014年2月25日；录用日期：2014年3月3日

摘要

噬血性淋巴组织细胞增生症(Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, HLH)是一种少见的威胁生命的疾病,它是由过度增生的活化淋巴细胞和巨噬细胞产生大量细胞因子所造成的过度炎症反应。近年来在HLH的诊断和治疗上取得了一定的进展,但重症HLH的死亡率依然较高。HLH一般分为原发性和继发性。与原发性HLH相比,继发性HLH更常见,病因复杂,预后差异较大。本文对继发性HLH的诊断与治疗研究现状作一综述。

关键词

噬血性淋巴组织细胞增生症, 继发性, 发病机制, 诊断, 治疗

1. 引言

噬血性淋巴组织细胞增生症(Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, HLH)是一种因失控而无效的免疫反应所致的威胁生命的过度炎症反应疾病[1]。主要表现为T细胞和巨噬细胞过度活化和增生,从而导致显著的高细胞因子血症(也称细胞因子风暴)[2]。HLH通常发生于原发基因异常的患者(称为原发性或家族性HLH),也可以在没有已知基因异常的人群中继发于感染、肿瘤、代谢或自身免疫性疾病等(称为继发性或反应性HLH)。未经治疗的HLH是致命的,然而即使经过积极的治疗,HLH死亡率依然不低于40%[1]。

2. 继发性 HLH 的病因及相关疾病

一般将那些没有已知基因突变,也没有明显遗传倾向如阳性家族史、复发性HLH的患者归为继发性HLH。目前尚缺乏继发性HLH发病率的数据,但推测其应该远高于原发性HLH[3]。有调查报告肿瘤相关HLH的发病率为每年0.36/10万成人[4]。由于在临床表现上与脓毒症有部分的重叠,很可能漏诊了相当多的HLH,尤其在成人。相当多的继发性HLH起病于1岁之后,然而随着对晚发型原发性HLH的不断发现,目前认为发病年龄并不能很好地区分原发性或继发性HLH。此外,HLH的遗传基础仍需要进行更加全面的探索。因此继发性HLH的诊断需要十分谨慎。

目前发现恶性肿瘤如白血病、淋巴瘤尤其是T细胞淋巴瘤以及其它一些少见的实体瘤等有可能成为HLH的诱发因素[1]。此外,与HLH相关的还有一些代谢性疾病,包括多硫酸酯酶缺乏、溶血素脲蛋白不耐受、Wolman's病以及丙酸代谢障碍等[3][5]。恶性肿瘤、器官移植术后以及自身免疫性疾病使用免疫抑制治疗也可能会诱发HLH[3][6][7]。总的来说,继发性HLH最常见的类型是感染相关的HLH。感染诱发因素包括病毒(如EBV、CMV、HHV8、HIV等)、细菌(如分支杆菌、支原体等)、寄生虫(如利什曼原虫、疟原虫等)以及真菌(如念珠菌、隐球菌等)[8][9]。其中,EBV和利什曼原虫是最常见的病原体。值得注意的是,感染原的检测也不能准确区分原发性和继发性HLH,因为原发性HLH也常常会因感染诱发而急性发作[1][10]。

巨噬细胞活化综合征(Macrophage Activation Syndrome, MAS)是发生于自身炎症和自身免疫性疾病的可能威胁生命的一种并发症,是继发性HLH的一个特殊类型。MAS临床表现与HLH几乎难以区分。然而,MAS患者可能有与HLH不同的表现,比如在HLH很少见的疾病早期阶段的中性粒细胞或血小板增多症[10]。MAS并非常见,但据估计,有高达7%~30%的活动性全身型幼年特发性关节炎(system Juvenile

Idiopathic Arthritis, sJIA)患者经历过某种形式的 MAS, 严重程度从亚临床或轻度到真正发病不等, 死亡率高达 22%[10]。MAS 最常发生于 sJIA, 也可见于川崎病(Kawasaki Disease, KD)、系统性红斑狼疮(Systemic Lupus Erythematosus, SLE)以及其它风湿性疾病[10]。曾有使用抗 TNF- α 抗体治疗风湿性疾病的患者发生 MAS 的报道[11]。

3. 继发性 HLH 发病机制

目前对继发性 HLH 的发病机制尚未完全清楚。近来的研究发现继发性 HLH 具有明显的异质性。大多数继发性 HLH 病例细胞毒淋巴细胞脱颗粒及细胞毒功能是正常的[12]。然而在一些 sJIA 并发 MAS 的患者发现了 NK 细胞功能受损、穿孔素基因缺陷或 UNC13D 基因缺陷, 提示在至少一部分 MAS 患者, 细胞毒功能缺陷是重要的发生原因[13]。不过也有研究认为是原发病决定了继发性 HLH 的异质性。Maruyama 等检测了患有不同风湿性疾病患者特定细胞因子的含量。他们发现巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)及 IL-18 在所有 MAS 中均增高, 但是在 SLE 患者 M-CSF 增高幅度较高而 Still's 病患者 IL-18 增高较为显著[14]。Shimizu 等人 sJIA、KD 和 EBV 相关的 MAS 患者中测定细胞因子的结果更进一步验证了继发性 HLH 是一种异质性疾病[15]。他们发现不论是否处于疾病活动期, sJIA-MAS 患者 IL-18 均明显升高, 而新喋呤(neopterin)只在 EBV-HLH 患者中升高, 在 KD-HLH 患者 IL-6 升高是最显著的。这些研究结果虽未能就 HLH 发病机制做出确切的说明, 但却显示了在原发病的前提下研究继发性 HLH 的必要性。

近年来人们逐渐认识到 toll 样受体(Toll Like Receptor, TLR)信号传导通路可能是 HLH 的一个重要机制。Krebs 等人最近的一项研究表明, 通过 TLR 关键分子传导的信号可能在细胞毒性缺陷小鼠 HLH 发生中起了重要作用[16]。该研究表明缺乏 MyD88(TLRs、IL-1 受体下游的一个关键信号分子)的 Munc13-4 缺陷小鼠受到淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒(Lymphocytic Chorio-Meningitis Virus, LCMV)感染后几乎完全不会发生 HLH。这些小鼠能够清除感染的病毒, 而不会像仅有细胞毒缺陷的小鼠那样激活抗原递呈细胞和 T 细胞。最近研究还发现 TLR9 单独刺激野生型小鼠就足以使其发生 MAS 样综合征[17]。而实际上在相当多的 MAS 患者中没有发现细胞毒缺陷。因此推测可能存在着一个不依赖于细胞毒缺陷或病毒感染而发生 HLH 的机制。而最近一项在 sJIA 患者中开展的干扰素调节因子 5(Interferon Regulatory Factor 5, IRF5) 基因多态性研究也证实了 TLR 信号通路在 HLH 发病机制中的作用。IRF5 是 TLR 系列分子下游的一个关键信号分子, 研究发现携带纯合子 IRF5 基因多态性的 sJIA 并发 HLH 的风险是不携带该基因型的 sJIA 的 5 倍[18]。

4. 继发性 HLH 的临床表现及诊断

HLH 早期症状通常缺乏特异性, 可能类似于普通感染、肿瘤、不明原因发热、自身免疫或自身炎症性疾病[1]。若进一步发展, 其典型的临床表现有持续发热、脾肿大以及血细胞减少。超过 30% 的病例可能出现神经系统症状, 如癫痫发作、脑膜炎、意识障碍、易激惹、肌张力增高或减低以及共济失调等[19]。较少见的症状还有淋巴结肿大、皮疹、水肿以及黄疸等。

实验室检查可发现血细胞减少, 转氨酶、甘油三酯及血清铁蛋白增高, 纤维蛋白原、白蛋白等下降[1]。免疫学检查还可发现可溶性 IL-2 受体 α 亚单位(sCD25)升高、NK 细胞活性下降。疾病早期可能不出现噬血细胞增多[20], 在随着病程发展重复骨髓检查将可能发现。需要注意的是 HLH 诊断的确立却并非完全依赖于这一形态学特征。

目前无论是原发性或是继发性 HLH 的诊断, 均得益于国际组织细胞协会推出的 HLH-2004 方案中的 8 条诊断指标[21] [22]。HLH 临床诊断标准包括发热、脾大、血细胞减少、发现噬血细胞、高甘油三酯血

症和/或低纤维蛋白原血症、NK 细胞活性下降甚至缺失、sCD25 升高以及血清铁蛋白增高。8 项指标满足 5 项可确立诊断。

5. 继发性 HLH 的治疗及预后

目前尚缺乏充分的证据来说明继发性 HLH 是否需要给予完整的化疗方案, 以及应该在哪些病例中使用化疗方案。尽管激素或激素+环孢素 A 的初始治疗对部分病例是有效的, 但是仍有必要及时给予更积极的治疗以改善预后。对于大多数 MAS 病例, 皮质激素或皮质激素 + 环孢素 A 的免疫抑制治疗可使病情在短期内获得明显的改善[23]。对无过敏史或反应性疾病的患者可适当加用 VP16[10]。对复发性 HLH 以及规则化疗无效的病例推荐尽早进行造血干细胞移植(HSCT)[24]。

治疗原发病始终是继发性 HLH 整个治疗策略的关键所在。对 Still's 病患者可考虑给予 IL-1 受体拮抗剂和抗 IL-6 抗体, 其他一些风湿类疾病患者则可适当使用抗 TNF 抗体[25]。不过这些替代制剂是否也会诱发 MAS 仍存在争议。值得一提的是, 原发性 HLH 是限制使用这些制剂的。控制感染对于原发性或继发性 HLH 都同样重要。在传统治疗的基础上加用抗 CD20 抗体可成功治疗 EBV 诱发的 HLH[24] [26] [27]。免疫球蛋白也已用于感染相关的 HLH, 其具有对抗病原体或细胞因子的作用[1] [24]。

尽管治疗取得了一定的进展, 但仍有高达 40%~60%的儿童初始治疗失败, 死于 HLH、感染或治疗过程中的并发症[24] [28]。有研究显示接受 HLH-94 方案[29]治疗的 HLH 患者 5 年生存率是 54%[30]。据报道进行 HSCT 的 EBV 相关 HLH 存活率为 86%[31]。肿瘤相关的 HLH 是所有类型 HLH 中预后最差的。来自日本的一项研究对所有年龄段的 HLH 病例进行调查, 发现肿瘤相关的 HLH 其 5 年生存率不到 15%[32]。

目前发现的 HLH 早期死亡的危险因素有: 1) 血清胆红素增高; 2) 血小板减少; 3) 血清铁蛋白增高; 4) 脑脊液细胞增多; 5) 治疗后血红蛋白不升; 6) 治疗后纤维蛋白原不回升; 7) 治疗后血小板仍持续低; 8) 治疗后仍持续发热[33]。也有研究报道治疗 2~3 周后血小板恢复情况和使用依托泊苷 1 天后体温恢复情况是影响 HLH 预后的两个因素[34]。此外还发现在 EBV 感染相关的 HLH, 高水平的病毒负荷也与不良预后有关[9]。

6. 结语与展望

HLH 是一种过度炎症反应性临床综合征, 其表现多样, 早期症状缺乏特异性, 易被忽视。其病因复杂且发病机制尚未完全明了, 尤其在基因和细胞因子方面的研究仍然存在空白地带。及时的诊断和正确的治疗对改善患者预后有很大帮助。对疾病发生、发展的机制更好的掌握, 有助于医护人员针对性地给予患者更加有效的诊疗。因此, 探讨其致病基因, 阐明 HLH 发病的分子生物学机制是相当有必要的一项工作。

项目基金

2014 年广西研究生教育创新计划资助项目(YCBZ2014024)。

参考文献 (References)

- [1] Janka, G.E. (2007) Hemophagocytic syndromes. *Blood Reviews*, **21**, 245-253.
- [2] Filipovich, A.H. (2006) Hemophagocytic lymphohistiocytosis and related disorders. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, **6**, 410-415.
- [3] Janka, G. (2009) Hemophagocytic lymphohistiocytosis: When the immune system runs amok. *Clinical Pediatrics*, **221**, 278-285.
- [4] Machaczka, M., Vaktänäs, J., Klimkowska, M., et al. (2011) Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis.

- sis in adults: A retrospective population-based analysis from a single center. *Leukemia & Lymphoma*, **52**, 613-619.
- [5] Gokce, M., Unal, O., Hismi, B., et al. (2012) Secondary hemophagocytosis in 3 patients with organic acidemia involving propionate metabolism. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, **29**, 92-98.
- [6] Abdelkefi, A., Ben Jamil, W., Torjman, L., et al. (2009) Hemophagocytic syndrome after hematopoietic stem cell transplantation: A prospective observational study. *International Journal of Hematology*, **89**, 368-373.
- [7] Gurkan, A., Yakupoglu, U., Yavuz, A., et al. (2006) Hemophagocytic syndrome in kidney transplant recipients: Report of four cases from a single center. *Acta Haematologica*, **116**, 108-113.
- [8] Maakaroun, N.R., Moanna, A., Jacob, J.T., et al. (2010) Viral infections associated with haemophagocytic syndrome. *Reviews in Medical Virology*, **20**, 93-105.
- [9] Roupheal, N.G., Talati, N.J., Vaughan, C., et al. (2007) Infections associated with haemophagocytic syndrome. *The Lancet Infectious Diseases*, **7**, 814-822.
- [10] Ravelli, A. (2002) Macrophage activation syndrome. *Current Opinion in Rheumatology*, **14**, 548-552.
- [11] Ramanan, A.V. and Schneider, R. (2003) Macrophage activation syndrome following initiation of etanercept in a child with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*, **30**, 401-403.
- [12] Bryceson, Y.T., Pende, D., Maul-Pavicic, A., et al. (2012) A prospective evaluation of degranulation assays in the rapid diagnosis of familial hemophagocytic syndromes. *Blood*, **119**, 2754-2763.
- [13] Grom, A.A., Villanueva, J., Lee, S., et al. (2003) Natural killer cell dysfunction in patients with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. *Journal of Pediatrics*, **142**, 292-296.
- [14] Maruyama, J. and Inokuma, S. (2010) Cytokine profiles of macrophage activation syndrome associated with rheumatic diseases. *Journal of Pediatrics*, **37**, 967-973.
- [15] Shimizu, M., Yokoyama, T., Yamada, K., et al. (2010) Distinct cytokine profiles of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome with particular emphasis on the role of interleukin-18 in its pathogenesis. *Rheumatology*, **49**, 1645-1653.
- [16] Krebs, P., Crozat, K., Popkin, D., Oldstone, M.B. and Beutler, B. (2011) Disruption of MyD88 signaling suppresses hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice. *Blood*, **117**, 6582-6588.
- [17] Behrens, E.M., Canna, S.W., Slade, K., Rao, S., Kreiger, P.A., Paessler, M., Kambayashi, T. and Koretzky, G.A. (2011) Repeated TLR9 stimulation results in macrophage activation syndrome-like disease in mice. *Journal of Clinical Investigation*, **121**, 2264-2277.
- [18] Yanagimachi, M., Naruto, T., Miyamae, T., et al. (2011) Association of *IRF5* polymorphisms with susceptibility to macrophage activation syndrome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Journal of Rheumatology*, **38**, 769-774.
- [19] Haddad, E., Sulis, M.L., Jabado, N., Blanche, S., Fischer, A. and Tardieu, M. (1997) Frequency and severity of central nervous system lesions in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*, **89**, 794-800.
- [20] Arico, M., Janka, G., Fischer, A., et al. (1996) Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the international registry. FHL study group of the histiocyte society. *Leukemia*, **10**, 197-203.
- [21] Henter, J.I., Horne, A.C., Aricó, M., et al. (2007) HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer*, **48**, 124-131.
- [22] 中华医学会儿科学分会血液学组 (2012) 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症诊疗建议. *中华儿科杂志*, **11**, 821-825.
- [23] Ravelli, A., Viola, S., De Benedetti, F., Magni-Manzoni, S., Tziella, C. and Martini, A. (2001) Dramatic efficacy of cyclosporine A in macrophage activation syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **19**, 108.
- [24] Jordan, M.B., Allen, C.E., Weitzman, S., Filipovich, A.H. and McClain, K.L. (2011) How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*, **118**, 4041-4052.
- [25] Vastert, S.J., Kuis, W. and Grom, A.A. (2009) Systemic JIA: New developments in the understanding of the pathophysiology and therapy. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, **23**, 655-664.
- [26] Milone, M.C., Tsai, D.E., Hodinka, R.L., Silverman, L.B., Malbran, A., Wasik, M.A. and Nichols, K.E. (2005) Treatment of primary Epstein-Barr virus infection in patients with X-linked lymphoproliferative disease using B-cell-directed therapy. *Blood*, **105**, 994-996.
- [27] Balamuth, N.J., Nichols, K.E., Paessler, M. and Teachey, D.T. (2007) Use of rituximab in conjunction with immunosuppressive chemotherapy as a novel therapy for Epstein Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, **29**, 569-573.
- [28] Sung, L., King, S.M., Carcao, M., Trebo, M. and Weitzman, S. (2002) Adverse outcomes in primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, **24**, 550-554.
- [29] Henter, J.I., Arico, M., Egeler, M., Elinder, G., Favara, B.E., Filipovich, A.H., Gadner, H., Imashuku, S., Janka-Schaub,

- G., Komp, D., Ladisch, S. and Webb, D. (1997) HLH-94: A treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Medical and Pediatric Oncology*, **28**, 342-347.
- [30] Trottestam, H., Horne, A., Aricò, M., *et al.*, Histiocyte Society (2011) Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: Long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood*, **118**, 4577-4584.
- [31] Ohga, S., Kudo, K., Ishii, E., Honjo, S., Morimoto, A., Osugi, Y., Sawada, A., Inoue, M., Tabuchi, K., Suzuki, N., Ishida, Y., Imashuku, S., Kato, S. and Hara, T. (2010) Hematopoietic stem cell transplantation for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Pediatric Blood & Cancer*, **54**, 299-306.
- [32] Ishii, E., Ohga, S., Imashuku, S., *et al.* (2007) Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *International Journal of Hematology*, **86**, 58-65.
- [33] Trottestam, H., Berglöf, E., Horne, A., Onelöv, E., Beutel, K., Lehmsberg, K., Sieni, E., Silfverberg, T., Aricò, M., Janaka, G. and Henter, J.I. (2012) Risk factors for early death in children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatrica*, **101**, 313-318.
- [34] 陆文娴, 罗建明 (2012) 儿童噬血细胞性淋巴组织细胞增生症的预后因素分析. *中国当代儿科杂志*, **8**, 593-597.