

卵巢囊肿术后并发继发性噬血细胞综合征1例及文献复习

徐东东, 王虹桥, 刘冲, 纪新强

青岛大学附属医院妇科, 山东 青岛
Email: jxqsjy@126.com

收稿日期: 2020年11月2日; 录用日期: 2020年11月18日; 发布日期: 2020年11月25日

摘要

噬血细胞综合征(HPS), 是由活化的淋巴细胞和组织细胞增殖失控并分泌大量炎性细胞因子而引起的过度炎症反应, 其病情凶险, 诊断困难, 患者可很快死于感染和多脏器功能衰竭。本文介绍1例卵巢囊肿合并成人继发性噬血细胞综合征, 最终侵犯中枢神经系统病例报道。积极针对引发噬血细胞综合征病因的治疗可以明显改善患者的预后。

关键词

噬血细胞综合征, 卵巢囊肿, 继发性, EB病毒

A Case of Secondary Hemophagocytic Syndrome after Ovarian Cyst Operation and Literature Review

Dongdong Xu, Hongqiao Wang, Chong Liu, Xinqiang Ji

Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong
Email: jxqsjy@126.com

Received: Nov. 2nd, 2020; accepted: Nov. 18th, 2020; published: Nov. 25th, 2020

Abstract

Hemophagocytic syndrome (HPS) is an excessive inflammatory response caused by the uncontrolled proliferation of activated lymphocytes and tissue cells and the secretion of large amounts of inflam-

matory cytokines. The disease is dangerous and its diagnosis is difficult. Patients can quickly die of infection and multiple organ failure. This article introduces a case report of an ovarian cyst with adult secondary hemophagocytic syndrome, which eventually invades the central nervous system. Active treatment for the cause of hemophagocytic syndrome can significantly improve the prognosis of patients.

Keywords

Hemophagocytic Syndrome, Ovarian Cyst, Secondary, EB Virus

Copyright © 2020 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. 前言

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)是一种以病理性免疫功能极度活化引发过度炎症反应为特征的临床综合征[1], 较为罕见, 但病死率很高[2]。Parikh [3]等报道成人 HPS 的中位生存期是 2.1 个月, 42 个月生存率为 34%。其病情凶险, 诊断困难, 患者可很快死于感染和多脏器功能衰竭[4]。国内外关于成人 EBV-HPS 合并良性肿瘤报道较少。本文就青岛大学附属医院市南院区妇科收治 1 例成人 EBV-HPS 病例报道如下, 此病例报道已获得患者家属知情同意。

2. 病历资料

患者女性, 73 岁。患者因“尿频 2 年余”于 2019 年 01 月 23 日入院。既往体健, 53 岁自然绝经。妇科查体: 右附件区扪及 10 cm 大小囊实性肿物, 边界欠清, 活动可, 无压痛。妇科超声示: 盆腔偏右侧探及 12.4 cm × 12.0 cm × 11.4 cm 囊性包块, 内见多发分隔, 透声尚可, CDFI: 分隔上探及少许血流信号, 该包块紧贴右侧宫壁。肿瘤标记物无明显异常, 丙氨酸氨基转移酶(ALT) 46.00 U/L, 天冬氨酸氨基转移酶(AST) 64.00 U/L, 乳酸脱氢酶(LDH) 411 U/L, 予以天晴甘美保肝治疗。2019~01~25 全麻下行剖腹探查术, 术中所见: 左侧卵巢探及一肿瘤, 直径约 12 cm, 包膜完整, 表面光滑。冰冻快速病理结果回报: (左卵巢)考虑单纯性囊肿。行全子宫、双侧附件切除术, 手术顺利。术后病理示: (左卵巢)良性囊肿性病变伴出血, 未见确切衬覆上皮, 考虑单纯性囊肿。诊断为左卵巢囊肿。患者出院后反复发热, 体温最高至 39.8℃, 伴有全身乏力酸痛, 自服退热药物无缓解, 于 2019 年 2 月 5 号收入院治疗。查体: 体温: 38℃, 心率: 67 次/分, 呼吸: 17 次/分, 血压: 116/79 mmHg, 皮肤巩膜无黄染, 全身未触及肿大淋巴结, 心肺无明显异常, 肝脾未及, 腹部切口愈合良好, 双下肢无水肿。辅助检查: 自身免疫性疾病相关抗体、巨细胞病毒、布鲁氏菌、出血热病毒、结核感染 T 细胞检测、粪便轮状/腺病毒检测均阴性。多次血培养、尿培养均无菌生长, EB 病毒 DNA 1.13×10^5 拷贝/mL ($\leq 5.00 \times 10^3$ 拷贝/mL)。消化系统彩超示: 胆囊炎, 脾大, 胆汁淤积。心脏超声、妇科超声、全腹 CT、心电图均未见异常。入院先后给予抗感染、保肝、输注血小板及对症支持治疗。患者仍反复发热, 并出现血三系下降, 血凝异常, 肝酶及总胆红素进行性增高, 躯干出血性皮疹增多, 病情于 1019~02~12 进展。(详见图 1)。遂转入重症医学科治疗。严密隔离下予以抗感染、输注血小板、血浆、冷沉淀等支持治疗, 给予甲强龙(40 mg/次, 每天 2 次, 共 13 次), 免疫球蛋白(ATG, 25 mg/天, 共 5 次)。外送骨髓流式细胞报告单检测结果: 未见髓系原始细胞, 红系和淋巴细胞未见异常表型, 单核细胞比例增高。NK 细胞活性: CD3-CD56+NK 细胞占淋巴细胞:

10.22% (正常参考值 15.11%~26.91%), 颗粒霉 B 阳性率: 98.2%, 穿孔素阳性率 97.23%。可溶性 CD25: 44,148.21 ng/L (正常参考值 < 6400 ng/L)。基因重排阴性。全院会诊考虑 EBV-HPS。2012~02~20 转血液内科治疗, 次日出现癫痫发作伴短阵室速, 复查 EB 病毒 DNA 2.52×10^4 拷贝/mL ($\leq 5.00 \times 10^3$ 拷贝/mL), 考虑病情进展, 改用地塞米松(15 mg, 每天 1 次)+ 依托泊苷(100 mg/次, 每周 2 次)+ 环孢素(CsA, 100 mg/次, 每天 2 次)。随后根据 HLH-2004 [5]指南每周减量地塞米松(DEX) 5 mg, 依托泊苷(VP-16)治疗 2 周后调整为 100 mg, 每周 1 次。化疗后患者神志好转, 肝功能、凝血功能逐步纠正, 皮疹渐消退, 复查铁蛋白 1123.00 ng/ml, 原发病治疗有效。病情平稳, 因出现骨髓抑制, 暂停化疗。要求出院。2019~03~15 患者因“反复发热伴癫痫发作”入住我院血液内科。EB 病毒 DNA 2.78×10^4 拷贝/mL, 铁蛋白 18,849.00 ng/mL。考虑嗜血再燃, 给予 HLH-2004 方案化疗、抗感染、保肝及对症治疗。2019~03~23 患者突发癫痫多次, 后呈嗜睡状态, 经抢救后病情未好转, 考虑嗜血细胞综合征中枢神经系统侵犯可能, EB 病毒性脑病。患者家属放弃治疗。宣布临床死亡。

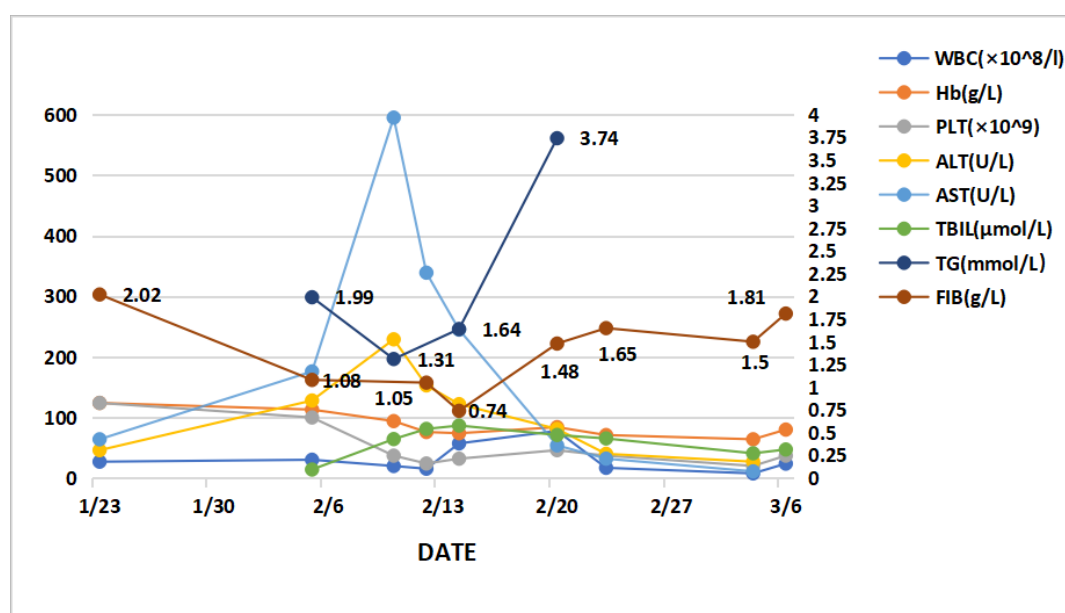


Figure 1. Trends in laboratory tests

图 1. 实验室化验变化趋势

3. 讨论

噬血细胞综合征[1] (hemophagocytic syndrome, HPS)又称噬血细胞性淋巴组织增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), 是遗传性或获得性免疫缺陷引起的以过度炎症反应为特征的疾病, 表现为一种多器官、多系统受累, 病情多进行性加重, 伴有免疫功能紊乱、巨噬细胞增生, 多以发热、黄疸、肝脾肿大为临床表现, 同时伴有血细胞减少、肝功能和凝血功能异常等。根据病因不同, HPS 可分为原发性及继发性两大类。原发性 HPS 主要是由于免疫缺陷, 以及在负责 NK 细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)的细胞毒性作用的基因发生突变[6], 是一种常染色体及性染色体隐性遗传病, 在婴幼儿及小儿多见。继发性噬血细胞综合征多发生于感染, 恶性肿瘤或自身免疫性/自身炎症疾病的情况下[7]。EB 病毒被认为是最常引起感染相关性 HPS 的病原体[8]。EBV-HPS 相对少见。EBV-HLH 诊断标准需符合 HLH-2004 诊断标准[9], 及 EB 病毒在外周血或组织中呈高载量或在外周血或组织中有细胞包含 EB 病毒编码的小 DNA。本例患者卵巢囊肿合并肝功能不全, 术后反复发热, 在抗感染治疗有效的情况下, 随后相继出现

血细胞减少、低纤维蛋白原血症、高脂血症，临床疑似 HLH，进一步检查发现脾脏增大、可溶性白细胞介素-2 受体和铁蛋白显著升高，确诊 HLH。且患者无已知遗传病及家族史，基因检测阴性。不存在突发 HPS 致病基因。激素联合化疗治疗效果好，可除外原发性 HLH，考虑继发性 HPS；患者虽发热、三系减少，但查体全身无淋巴结肿大，肺部 CT、腹部 CT 均排除肿瘤病灶，且骨髓穿刺结果未提示淋巴瘤、急性白血病、多发性骨髓瘤可能，故不考虑与恶性肿瘤相关。患者免疫相关检查均阴性，可排除免疫性疾病。EB 病毒抗体阳性高表达，我们考虑为 EB 病毒感染所致 HPS，有相关病例报道，EBV-HPS 高发于亚洲人群[10]，亚洲国家 EBV-HPS 多见于儿童，成人发病报道少。

关于 HPS 的治疗 2018 年《嗜血细胞综合征诊治中国专家共识》[11]有详细的提及，治疗分两个方面，一方面是诱导缓解治疗，控制过度炎症状态，达到控制 HPS 活动进展的目的；另一方面是病因治疗，纠正潜在的免疫缺陷和控制原发病，达到防治 HPS 复发的目的。如早期有 HLH-1994 [12]、HLH-2004 [5] 方案，以及混合免疫方案：ATG、VP-16、DEX；待免疫功能恢复、无基因缺陷者进入 VP-16、DEX 方案维持治疗；针对遗传性、NK 细胞功能障碍、中枢性、复发难治的 HPS，可进行异基因干细胞移植。本文报道的患者前期积极进行诱导治疗，病情得到控制，中断维持治疗后患者病情进展迅速致中枢神经系统损伤。HPS 累及神经系统(CNS-HPS)较为常见，多发生于疾病中后期，多见于儿童，成人仅有散在报道。累及神经系统的 HPS 患者多有脑脊液改变，多表现为脑脊液蛋白或细胞数增高，无特异性改变[13]。表现为易激惹、癫痫发作、意识障碍、颅神经麻痹等，最常见为易激惹及癫痫发作，出现癫痫或昏迷的患者预后最差[13]。此患者未行脑脊液检查、颅脑影像学检查，有癫痫多次发作、意识障碍等症状，考虑 CNS-HPS 可能性大。CNS 受累是 HPS 预后独立危险因素[14]，CNS-HPS 是骨髓移植的指征[11]。考虑患者高龄、重症免疫缺陷，不宜行骨髓移植。恶性肿瘤患者容易罹患 HPS，主要是血液系统肿瘤，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。HPS 也在少数实体肿瘤患者中发生，包括胚胎细胞肿瘤、胸腺瘤、胃癌等[15]。良性肿瘤少有报道。此患者合并卵巢良性囊肿。高龄、巨大卵巢囊肿、手术与 HPS 虽无直接相关性，可能存在间接相关性。本文旨在通过报道，帮助临床医生对 HPS 有更深入的了解，便于早期诊断和治疗。

参考文献

- [1] Allen, C.E. and McClain, K.L. (2015) Pathophysiology and Epidemiology of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Hematology, ASH Education Program*, **2015**, 177-182. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2015.1.177>
- [2] Mehta, R.S. and Smith, R.E. (2013) Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH): A Review of Literature. *Medical Oncology*, **30**, 740. <https://doi.org/10.1007/s12032-013-0740-3>
- [3] Parikh, S.A., Kapoor, P., Letendre, L., et al. (2014) Prognostic Factors and Outcomes of Adults with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Mayo Clinic Proceedings*, **89**, 484-492. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.12.012>
- [4] 王昭, 王旖旎, 吴林, 等. 多中心 72 例噬血细胞综合征诊疗分析[J]. *华血液学杂志*, 2009, 30(12): 793-798.
- [5] Smita, R., Fauzia, Z., Archana, A., et al. (2017) Recent Advances in Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Primary and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Blood Cells, Molecules and Diseases*, **64**, 53-57. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2016.10.023>
- [6] Janka, G.E. (2012) Familial and Acquired Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Annual Review of Medicine*, **63**, 233-246. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-041610-134208>
- [7] Brisse, E., et al. (2015) Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH): A Heterogeneous Spectrum of Cytokine-Driven Immune Disorders. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **26**, 263-280. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.10.001>
- [8] Rosado, F.G.N. and Kim, A.S. (2013) Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: An Update on Diagnosis and Pathogenesis. *American Journal of Clinical Pathology*, **139**, 713-727. <https://doi.org/10.1309/AJCP4ZDKJ4ICOUAT>
- [9] Jan-Inge, H., Annacarin, H., Maurizio, A., et al. (2007) HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer*, **48**, 124-131. <https://doi.org/10.1002/pbc.21039>
- [10] Brian, B., Ashley, H., Cassandra, M., et al. (2010) Spontaneous Resolution of Epstein-Barr Virus-Associated Hemo-

-
- phagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer*, **55**, 754-756. <https://doi.org/10.1002/pbc.22618>
- [11] 噬血细胞综合征中国专家联盟, 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(2): 91-95.
- [12] Henter, J.I., Aricò, M., Egeler, R.M., *et al.* (1997) HLH-94: A Treatment Protocol for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. HLH Study Group of the Histiocyte Society. *Medical and Pediatric Oncology*, **28**, 342-347. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-911X\(199705\)28:5<342::AID-MPO3>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-911X(199705)28:5<342::AID-MPO3>3.0.CO;2-H)
- [13] Zhao, Y.-Z., *et al.* (2018) Central Nervous System Involvement in 179 Chinese Children with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Chinese Medical Journal*, **131**, 1786-1792. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.237413>
- [14] Horne, A., Trottestam, H., Aricò, M., *et al.* (2008) Frequency and Spectrum of Central Nervous System Involvement in 193 Children with Haemophagocytic Lymphohistiocytosis. *British Journal of Haematology*, **140**, 327-335. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06922.x>
- [15] Ramos-Casals, M., Brito-Zerón, P., López-Guillermo, A., *et al.* (2014) Adult Haemophagocytic Syndrome. *The Lancet*, **383**, 1503-1516. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61048-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61048-X)