

儿童噬血细胞综合征诊疗规范

(2019版)

一、概述

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), 又称噬血细胞综合征, 是一组由于细胞因子风暴引起的淋巴细胞、巨噬细胞增生和活化, 伴随吞噬血细胞现象的一类综合征。依据病因又分为原发性HLH(primary HLH, pHLH)和继发性HLH(secondary HLH, sHLH)两种类型。pHLH为常染色体或X连锁隐性遗传, 伴有相关基因异常; sHLH可继发于各种病毒(如EBV)、细菌、寄生虫所引起的感染、风湿免疫性疾病、代谢性疾病及肿瘤等。

二、适用范围

满足2004年国际组织细胞协会制定的诊断标准的HLH患儿。

三、诊断

(一) 临床表现

1. 发热: 最常见, 间断或持续发热, 体温常 $> 38.5^{\circ}\text{C}$, 热型不定, 可呈波动性或迁延性, 也可自行消退。
2. 肝、脾、淋巴结肿大: 往往显著并呈进行性发展, 脾肿大更有临床意义, 部分患者伴有黄疸。
3. 皮疹: 多样, 可为全身斑丘疹、红斑、水肿、麻疹样

皮疹、脂膜炎等。

4. 中枢神经系统受累：多见于pHLH、EBV-HLH等，有报道73%家族性HLH（Familial HLH, FHL）在确诊时有CNS受累，临床主要表现为抽搐、易激惹、嗜睡、昏迷、活动障碍、颅神经损伤及智力障碍等。

5. 贫血、出血：出血包括皮肤黏膜、穿刺部位以及消化道、肺、中枢等内脏出血。贫血则由出血以及细胞因子抑制骨髓造血所致。

6. 呼吸系统：可表现为咳嗽、气促、呼吸困难，听诊可闻及湿啰音，严重时可出现浆膜腔积液。

（二）实验室检查

1. 血常规：可有一系至三系减低，以血小板减少和贫血最多见。

2. 骨髓象：早期噬血细胞并不常见，与临床表现的严重程度不相平行，仅表现为反应性组织细胞增生，无恶性细胞浸润，晚期噬血现象阳性率高。骨髓内未发现噬血细胞不能排除HLH，应密切结合临床。

3. 肝功能：可表现有低白蛋白血症，血清转氨酶不同程度升高或胆红素升高，与肝脏受累程度一致。

4. 凝血功能：在疾病活动期，常有凝血功能异常，低纤维蛋白原血症，活化部分凝血活酶时间（APTT）延长，凝血酶原时间（PT）延长。

5. 脂类代谢：病程早期即可出现高甘油三酯血症，此外

可有低密度脂蛋白增高和高密度脂蛋白减低。

6. 细胞因子浓度：动态监测细胞因子水平可以判断疾病严重程度及活动情况。可溶性CD25（sCD25）即可溶性IL-2受体 α 链明显升高是诊断HLH的重要标准之一，考虑到各实验室间的误差也可将sCD25 > 均数 \pm 2SD视为有诊断意义。其他细胞因子如IFN- γ 、IL-10或IL-6等也可明显升高。

7. 铁蛋白：多数患者铁蛋白明显升高，该项检查与疾病的转归密切相关，可作为检测临床疗效的指标。

8. 细胞毒功能学检查：包括NK细胞功能、CD107a、穿孔素、颗粒酶、Munc13-4等，持续性NK细胞功能明显下降，和（或）流式细胞学检查NK/CTL细胞表面上述蛋白表达水平下降，应注意FHLH的可能性。

9. 腹部B超：可明确肝、脾、腹腔淋巴结肿大情况，同时探查有无脏器实质异常及各种占位性病变，在助诊HLH的基础上进一步完善病因诊断。

10. 胸部CT：肺部受累的患儿可表现为间质性肺炎，重者也可有斑片状或大片影等肺实质受累改变及胸腔积液等表现。

11. 头部MRI：中枢神经系统各个部位均可受累，早期多表现为脑沟回加深、增宽等软脑膜受累征象，主要为淋巴细胞及巨噬细胞浸润所致，此外还可见脑室扩张等各种脑萎缩样改变；也可有脑白质脱髓鞘及坏死等表现。

12. 脑脊液（CSF）检查：如病人病情允许，HLH患儿均应

进行脑脊液检查，如合并中枢受累，CSF中细胞数或蛋白升高，细胞以淋巴细胞升高为主，可有单核细胞，少部分患儿可见噬血细胞。脑脊液异常改变是HLH预后不良的重要因素。

13. 病原学检查：用于鉴别感染因素导致的HLH，包括EBV、CMV、HSV、HHV-6、HHV-8、腺病毒和微小病毒B19等抗体及DNA的检测，以及支原体、结核、布氏杆菌、黑热病等相关检测。

14. HLH相关性基因检查：已发现约20余种基因缺陷与原发性HLH的发病密切相关，可通过基因测序的方法予以精确测定，具体基因包括*PRF1*, *UNC13D*, *STX11*, *STXBP2*, *RAB27A*, *LYST*, *SH2D1A*, *BIRC4*, *ITK*, *AP3B1*, *MAGT1*, *CD27*等。基因检查发现有突变，应该结合NK活性、CD107a表达等功能试验结合综合判断。

15. 其他：多数患者LDH明显增高，此外肾脏受累可有血尿、蛋白尿，重者可有氮质血症；脑实质受累时脑电图检测可有异常改变。

（三）儿童HLH的诊断标准

目前仍参照国际组织细胞协会2004年制定的诊断标准。（见附表1）

（四）鉴别诊断

HLH的诊断并不困难，由于治疗方法不同，鉴别引起HLH的原因非常重要，pHLH主要通过基因学检测与sHLH相区别。sHLH主要包括感染相关HLH、风湿免疫性疾病相关HLH以及肿

瘤相关HLH。

1. 感染相关 HLH: 以病毒感染最常见, 主要见于疱疹病毒中的 EBV 感染, 其他病毒如 CMV、其它疱疹病毒、流感病毒等, 其他病原, 如结核杆菌、布氏杆菌、支原体、杜氏利什曼原虫等均可导致 HLH 发生。感染相关 HLH 主要靠病原学诊断以鉴别。

2. 继发于风湿免疫性疾病的 HLH: 又称巨噬细胞活化综合征 (macrophage activation syndrome, MAS)。最常见于全身型幼年特发性关节炎, 也常见于其他风湿免疫性疾病, 该类疾病与其他 HLH 的主要区别是有风湿免疫性疾病的相关表现, 如发热伴皮疹、关节炎、自身抗体滴度升高等。

3. 肿瘤相关 HLH: 多继发于血液系统恶性肿瘤, 在儿童常见继发于淋巴瘤 (尤其是间变性大细胞淋巴瘤或 NK/T 细胞淋巴瘤)、白血病 (多见于 T 细胞型)。朗格罕细胞组织细胞增生症患者也可并发 HLH。病理诊断是鉴别的关键。

四、治疗

(一) 早期治疗

HLH 病情凶险, 进展迅速。不及时治疗其生存时间很少超过 2 个月, 所以早期、恰当和有效的治疗非常重要。疑诊 HLH, 需尽快 (24 ~ 48 小时内) 完成所有 HLH 确诊检查及相关病因学检查, 一旦符合诊断标准, 应立即开始治疗。

(二) 分层治疗

HLH 是一类综合征, 可由多种原因引起, 治疗应相对个

体化，并非所有患者均严格按照HLH-1994方案完成全部疗程，对一些较轻的HLH患者（包括pHLH）单用激素可能控制病情。治疗过程中应密切观察病情变化，有条件的单位，可以监测细胞因子谱，随时评估，根据临床表现、细胞因子谱变化情况评估结果及时调整治疗方案。对于难治复发病人在治疗过程中仍需不断查找原发病。

1. 原发病的治疗：根据引起HLH的不同原发病给予相应治疗。

2. 化疗：目前以国际组织细胞协会的HLH-1994方案为基础，主要包括足叶乙甙、糖皮质激素和环孢素。

（1）诱导治疗（8周）

甲泼尼龙（MP）：静脉滴注， $10 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \times 3 \text{ d}$ ， $5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \times 3 \text{ d}$ ， $2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \times 8 \text{ d}$ ， $1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \times 2 \text{ 周}$ ， $0.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \times 2 \text{ 周}$ ， $0.25 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \times 1 \text{ 周}$ ，继于1周内减停，疗程共8周。

VP-16：静脉滴注， $100 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{次})$ ，2次/周 $\times 1 \text{ 周}$ ，1次/周 $\times 7 \text{ 周}$ 。

CSA：口服， $5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，分2次，每12小时1次，自化疗第15天起。血药浓度（谷浓度）不超过 $200 \mu\text{g}/\text{L}$ 。

鞘注：化疗前（患儿出凝血功能允许的情况下）和化疗2周时（化疗前CSF异常）行腰穿，如2周后中枢神经系统症状加重或CSF异常无改善（包括细胞数和蛋白），开始鞘注治疗，每周1次，共4周，具体剂量见附表2。

注：诱导治疗过程中需每1~2周评估病情及HLH诊断相关指标。

(2) 维持治疗(9~40周)：除外pHLH和MAS，第8周评估CR者不需要继续维持治疗，维持治疗的目的是为了需要移植的病人等待造血干细胞移植，诊断MAS的病人可按照相应的疾病进行维持治疗。

Dex：口服， $10\text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 3\text{ d}$ ，每2周1次，第9周起。

VP-16：静脉滴注， $100\text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{次})$ ，每2周1次，第10周起。

CSA：继续口服，血药浓度(谷浓度)不超过 $200\text{ }\mu\text{g}/\text{L}$ 。

注：维持治疗中需要每4周评估HLH诊断相关指标，对于继发HLH(除外MAS)，病情完全缓解可停止HLH相关化疗。但如停药后出现HLH复发，则应及时控制病情后尽早开展造血干细胞移植治疗。

3. 支持治疗：及时处理出血、感染和多脏器功能衰竭等并发症是降低死亡率的重要因素。

4. 造血干细胞移植：对于pHLH、反复复发或者经一线和二线治疗效果不佳的难治性HLH患儿应尽早接受造血干细胞移植。

五、疾病状态的定义

(一) 临床反应(Clinical response)

满足以下5个条件，用于诱导治疗期，判断是否按该方案继续进行化疗。

1. 无发热;
2. 脾脏缩小;
3. 血小板 $> 100 \times 10^9/L$;
4. 纤维蛋白原正常;
5. 铁蛋白下降 $> 25\%$ 。

(二) 疾病无活动或完全缓解 (Non-active disease or resolution)

用于判断8周诱导治疗后是否需要维持治疗。

1. 无发热;
2. 无脾肿大 (部分病人可单独存在中度脾肿大);
3. 没有血细胞减低 (血红蛋白 $> 90 \text{ g/L}$, 血小板 $> 100 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 $> 1 \times 10^9/L$);
4. 甘油三酯正常;
5. 铁蛋白 $< 500 \mu\text{g/L}$;
6. 脑脊液正常 (对于病初脑脊液不正常的患儿);
7. 可溶性CD25正常。

(三) 疾病活动 (Active disease)

治疗后未达到上述疾病无活动条件的病人。

(四) 疾病再激活 (Reactivation of disease)

已达到完全缓解, 又出现以下8条中的3条及以上的病人。

1. 发热;
2. 脾肿大;

3. 血小板 $< 100 \times 10^9/L$;
4. 甘油三酯 $> 3 \text{ mmol/L}$;
5. 纤维蛋白原 $< 1.5 \text{ g/L}$;
6. 骨髓发现噬血现象;
7. 铁蛋白 $> 500 \mu\text{g/L}$;
8. 可溶性CD25 $> 2400 \text{ U/L}$

注：如果出现新的CNS症状（除外其他疾病）便可诊断再激活。

六、随访

（一）停药后 1 年内

每 3 个月左右行 1 次血常规、生化、凝血、sCD25、铁蛋白、EBV 检测（对于 EBV-HLH）、细胞毒功能（病初异常者复查）、颈部和腹部 B 超检查，有中枢受累患儿每 6 个月复查头颅 MRI。

（二）停药 1 年以后

每年行 1 次血常规、生化检查和 EBV 检测（对于 EBV-HLH），并行常规儿童体格检查。出现复发病状随时复诊。

七、转诊条件

（一）从上级医院转诊到下级或基层医院

1. HLH 诊断明确，HLH 原发病明确；
2. HLH 病情相对稳定，临床没有活动性出血及脏器功能衰竭表现；

3. 治疗方案确定且后续治疗可以在当地医院完成。

(二) 从基层医院转诊到上级医院

1. 拟诊HLH但无法明确诊断或病因不明；
2. 新诊断HLH，当地医院无治疗条件；
3. 难治HLH病人，一线方案治疗无法控制病情；
4. 难治复发或原发HLH病人当地无造血干细胞移植条件。

附：表1. HLH的诊断标准

表2. 鞘注剂量表

3. 儿童噬血细胞综合征诊疗规范（2019年版）编写审定专家组

附表1

HLH 的诊断标准

分子生物学诊断:	临床诊断:
以下任一基因的病理理性突变	以下 8 条满足 5 条及以上

<i>PRF1</i>	发热 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$
<i>UNC13D</i>	脾肿大
<i>STX11</i>	血细胞减少 (外周血至少 2 系细胞减少, Hb $< 90\text{ g/L}$, 新生儿 Hb $< 100\text{ g/L}$,
<i>STXBP2</i>	P1t $< 100 \times 10^9/\text{L}$, 中性粒细胞 $< 1 \times 10^9/\text{L}$)
<i>Rab27a</i>	高甘油三酯血症 (空腹 $> 265\text{ mg/dl}$ 或 3 mmol/L) 和/或低纤维蛋白原血症 ($< 1.5\text{ g/L}$)
<i>SH2D1A</i>	噬血现象 (骨髓、脾脏、淋巴结或肝脏)
<i>BIRC4</i>	NK 细胞活性低
	铁蛋白 $> 500\text{ }\mu\text{g/L}$
	SCD25(可溶性 IL-2R 的 α 链)升高 ($> 2400\text{ U/L}$ 或 $> \text{均数} \pm 2\text{SD}$)

附表2

鞘注剂量表

年龄 (岁)	MTX (mg)	Dex (mg)
< 1	6	2
1 ~	8	2
2 ~	10	4
≥ 3	12	4

附3:

儿童噬血细胞综合征诊疗规范（2019年版）

编写审定专家组

（按姓氏笔画排序）

组长：王天有

成员：王天有、方拥军、方建培、刘玉峰、刘炜、吴润晖、
张蕊、汤永民、胡绍燕