

· 论著 ·

家族性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症合并UNC13D基因突变3例病例总结并文献复习

钱冰涛 王萌 王泽芯 罗荣牡 宋庆*

航天中心医院儿科 (北京海淀 100049)

【摘要】目的 回顾性总结家族性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(FHL)临床资料,为临床诊治提供思路。**方法** 选取3例于2020年5月至2022年10月北京航天中心医院儿科住院并确诊为家族性儿童噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(UNC13D基因突变)的临床资料及实验室检测结果进行回顾性分析,总结临床特点、治疗效果及随访,结合文献分析。**结果** 3例家族性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(FHL),多器官受累,多脏器损伤,化疗和对症治疗后,3例均存在UNC13D基因突变,进行异基因造血干细胞移植,随访至2023年6月1日,排异反应已控制。**结论** 诊断为噬血细胞性淋巴组织细胞增生症的儿童,建议尽早进行相关基因突变的筛查,明确病因,有助于病因治疗。

【关键词】儿童噬血细胞性淋巴组织细胞增生症; UNC13D; 儿童

【中图分类号】R331.1+44

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.07.04

Clinic Analysis of Three Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Children with UNC13D Gene Mutation

QIAN Bing-tao, WANG Meng, WANG Ze-xin, LUO Rong-mu, SONG Qing*.

Aerospace Center Hospital, Haidian 100049, Beijing, China

Abstract: **Objective** To review the clinical data of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) in children, which provide basis for prevention and treatment of HLH. **Methods** Clinical data of 3 patients suffering from hemophagocytic lymphohistiocytosis (UNC13D gene mutation) were retrospectively analyzed in Hospital of the Aerospace Center Hospital from May 2020 to October 2020. Summarize the clinical characteristics, treatment effect and follow-up. **Results** Multiple organs of 3 FHL patients are involved and the disease progresses rapidly. Follow up until October 1, 2022, 3 children had undergone hematopoietic stem cell transplantation, and the rejection reaction had been controlled. **Conclusion** There may be UNC13D gene mutation in children with HLH, which is one of the important reasons for the pathogenesis and poor prognosis of HLH. Therefore, for children with recurrent fever and hepatosplenomegaly at a young age, it is recommended to screen relevant gene mutations as early as possible when they are diagnosed with HLH. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is a radical treatment for FHL in children.

Keywords: Hemophagocytic Lymphohistiocytosis; UNC13D; Children

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)又称为噬血细胞综合征,可以累及任何年龄的个体,最常见于婴儿和年幼儿童,是一种危重的侵袭性免疫过度活化综合征。HLH临床表现上以持续性发热、肝脾肿大、全血细胞减少,多器官功能损害甚至衰竭,其病因是由于巨噬细胞、自然杀伤(NK)细胞、细胞毒T淋巴细胞等异常活化引起的全身过度炎症反应综合征^[1]。本病罕见,临床表现不典型、复杂多样,且其病情进展迅速,病情危重,治疗难度大,死亡率高,诊断明确后应当及时治疗。近些年随着医疗技术发展以及对HLH的病因研究,各级医院临床医生对HLH的认识越来越深入,早发现,早诊断,早治疗,使得HLH临床诊治水平提高。

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)原发性和继发性两大类^[2]。原发性HLH包括家族性HLH(FHL)及遗传性免疫缺陷综合征,由基因突变导致。目前为止已确认的FHL有5种类型:FHL1、FHL2、FHL3、FHL4、FHL5。其中4种FHL均已明确其致病基因,分别为PRF1、UNC13D、STX11、STXBP2。遗传性免疫缺陷综合征患儿往往具有免疫缺陷、生长发育异常等表现,包括Chediak-Higash综合征、Griscelli综合征、X连锁淋巴组织增生症、Wiskott-Aldrich综合征、严重的联合免疫缺陷病^[3]。原发性HLH发病年龄早,多在婴幼儿期发病,故原发性HLH多发于儿童,成年人原发性HLH较为少见。

临幊上最常见的是继发性HLH,可继发于感染性疾病、肿瘤、自身免疫性疾病、造血干细胞移植及药物过敏等。感染相关性HLH其病因感染源可以是病毒、细菌、真菌或寄生虫,临幊上EB病毒感染导致的相关性噬血细胞综合征(EBV-HLH)最为常见^[4]。儿童持续性EBV感染,可能会发展为慢性活动性EBV感染,从而导致继发性HLH^[5-6]。

HLH在发病过程中存在巨噬细胞、NK细胞和CTLs持续活化,以至于产生过量细胞因子(细胞因子风暴),导致多脏器功能受损、多器官衰竭,这是HLH死亡率高的原因^[7]。未经医院综合治疗的HLH自然病程几乎都是致命的。本病罕见且临床表现复杂,病因多样,故而及时识别HLH,并诊断明确HLH的病因,对于尽早行综合治疗改善预后至关重要。近些年基因检测技术飞速发展,HLH患儿诊断后进行基因检测,越来越多的家族性HLH(FHL)浮出水面,讨论原发性HLH患儿基因型不同,其临床表型是够有特异性。原发性HLH尽早评估病情,化疗后行造血干细胞移植(hematopoietic cell transplant, HCT),有助于改善患儿预后。本研究对3例家族性HLH(FHL)临床资料进行了收集,分析患儿的临床特点及实验室、功能学检查结果的差异,为HLH患儿的个体化治疗提供一定依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 资料选取2020年5月至2022年10月北京航天中心医院儿科住院并确诊为家族性HLH(FHL)临床资料进行回顾性分析,均通过航天中心医院医学伦理委员会批准,且监护人签署知情同意书。随访:3例FHL患儿来院门诊复查或住院治疗进行随访。

纳入标准:3例均符合中国专家共识(2018年版)中噬血细胞综合征诊断标准^[8]。(2)3例患儿均行噬血细胞综合征相关基因检测。HLH累及中枢神经系统(CNS-HLH)诊断标准国际目前没有统一论^[9]。很多专家认为中枢神经系统受累指的是HLH患者出现一种或多种中枢神经系统和/或精神症状、神经影像学、脑脊液的异常,并且排除其他因素。CNS-HLH可以分为三个病理学阶段:Ⅰ期:活化的淋巴细胞、巨噬细胞只浸润软脑膜;Ⅱ期:浸润周围血管

【第一作者】钱冰涛,女,主治医师,主要研究方向:儿内科。Email: m18511696890@163.com

【通讯作者】宋庆,女,主任医师,主要研究方向:儿内科。Email: sq19700607@126.com

间隙；III期：脑实质的广泛浸润，引起血管破坏及脑组织的广泛多灶性坏死、脱髓鞘病变，最后出现神经元丢失和胶质增生^[2]。

1.2 方法 回顾性分析3例家族性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(FHL)患儿的临床资料，从病历中收集并分析患儿的临床表现，常规实验室检查结果，EB病毒抗体及血清EBV-DNA检测结果，T、B、NK细胞检测结果，影像学检查报告，遗传学测序结果(原发性HLH相关基因筛查)以及自然杀伤(NK)细胞活性、可溶性CD25分子(sCD25正常值<6400ng/L)。

2 结 果

2.1 一般资料 收集3例家族性噬血细胞综合征FHL，3例患儿UNC13D基因突变均阳性，均行化疗后进行造血干细胞移植(hematopoietic cell transplant, HCT)。

2.2 临床症状及体征 病例1，5岁，女性，以“皮疹、发热、淋巴结肿大”起病，病初头面部、全身出现丘疹样皮疹，高出皮面，部分破溃、渗出，间断发热，体温最高达39°C，热峰1次日，流黄涕，鼻孔粘膜增生，查体耳后、颈部淋巴结肿大，腹部触诊肝脾肿大。皮疹好转后，患儿发热、抽搐1次，查头颅核磁MRI提示胼胝体压部有异常信号，考虑伴胼胝体压部存在可逆性病变、临床症状轻微的脑炎脑膜炎(Mers)。小脑脑沟稍宽。左顶头皮下异常信号，

考虑皮样囊肿可能。EB病毒抗体检测：EB病毒衣壳抗原(CA)IgG阳性；EB病毒核抗原(NA)抗体阳性。淋巴结病理示：右颌下淋巴结EB病毒阳性T细胞增殖性疾病(II级)。复查头颅核磁提示脑室系统稍扩大，脑沟脑裂略增宽，轻度脑白质发育异常，轻度鼻窦炎。给予化疗及对症治疗，并行造血干细胞移植术，定期随访。

病例2，3岁，男性，以“腹痛、腹胀”起病，之后出现发热，查体颈部淋巴结肿大，肝脾肿大，完善骨髓穿刺术送检未见噬血细胞现象，EB病毒DNA测定 1.09×10^4 copies/mL，抗病毒治疗无效，患儿间断发热，出现皮疹，该患儿病史、体征以及实验室检查，临床诊断HLH，复查骨穿可见噬血细胞现象，诊断噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)，给予化疗及对症治疗，并行造血干细胞移植术，定期随访。

病例3，6月，男性，以“发热、皮疹”起病，病初高热，体温39°C，热峰4次/日，散在红色皮疹，抗感染治疗效果不佳，持续高热，根据患儿临床表现、体征以及实验室检查诊断噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)，骨髓穿刺术送检骨髓可见噬血细胞现象，给予化疗及对症治疗，并行造血干细胞移植术，定期随访，生长发育落后。

2.3 临床实验室检查资料整理

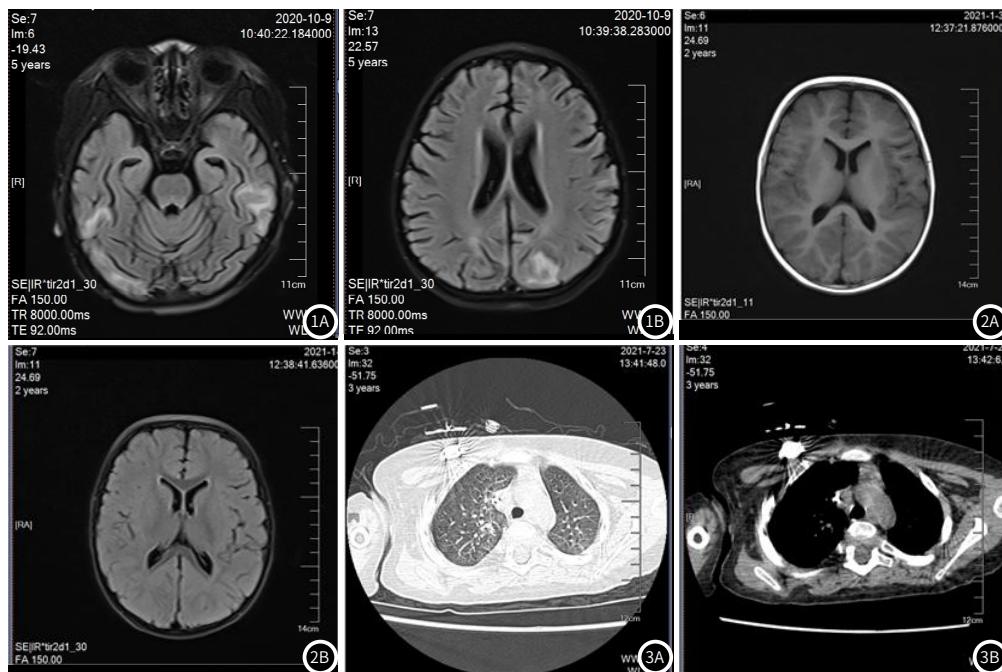
2.4 影像学检查资料

表1 噬血细胞综合征临床特点

年龄	主诉	骨穿结果	骨髓EBER
5岁	皮疹、发热、淋巴结肿大	噬血细胞现象，EB病毒阳性T细胞增殖性疾病(II级)	(+)
3岁	腹痛、腹胀，发热、淋巴结肿大	噬血细胞综合征	(+)
6月	发热、皮疹	噬血细胞综合征	(+)

表2 临床实验室检查结果

	病例1	病例2	病例3
白细胞WBC	3.82	3.5	5.4
血红蛋白Hb	99	96	65
血小板PLT90	58	26	
谷丙ALT	17.2	43.1	55.1
谷草AST	14.9	35.2	36.5
甘油三酯	0.89	0.96	1.02
纤维蛋白原	1.05	1.21	0.86
铁蛋白	501.2	885.40	1065.2
NK细胞活性%	未查	13.71	11.23
SCD25(ng/L)	未查	9865.3	12403.2



病例1 5岁，有发热、抽搐症状，头颅核磁提示双侧侧脑室周围白质内可见晕状T₁WI等信号、T₂WI高信号、FLAIR高信号灶。DWI未见异常高信号。脑室系统稍扩大，脑沟脑裂略增宽。轻度脑白质发育异常。(见图1A-图1B)

病例2 6月发病，生长发育落后，头颅核磁：左侧放射冠可见点状T₁WI及FLAIR高信号，左侧放射冠点状异常信号灶，脱髓鞘。DWI未见明显高信号。左侧颈部蛛网膜囊肿。(见图2A-图2B)

病例3 6月发病，反复感染性肺炎，出现并发症闭塞性支气管炎，胸部CT提示支气管管壁增厚，双肺多发淡片状磨玻璃影，双肺下叶呈马赛克改变，右肺尖胸膜下索条影，右肺中叶、左肺下舌段条片状实变影。(见图3A-图3B)

3 讨 论

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)发病机制中涉及的细胞类型包括2类：1.巨噬细胞是起源于循环中单核细胞的专职抗原提呈细胞，可将外源性抗原提呈给淋巴细胞。HLH巨噬细胞出现异常活化，并分泌过量的细胞因子，最终导致组织重度损伤，可引起器官功能衰竭。2.自然杀伤细胞(natural killer cell)占到淋巴细胞数的10%-15%。NK细胞通常可以清除受损或被感染的宿主细胞(例如巨噬细胞)。HLH患儿体内NK细胞和/或CTLs不能够清除那些异常活化的巨噬细胞。由于缺失以上正常反馈调节，CD8+ T细胞和巨噬细胞出现过度活化，IFN-γ、细胞因子水平异常升高，从而导致HLH的病理变化^[10-11]。HLH患儿体内免疫系统Toll样受体(toll-like receptor, TLR)活化可能是导致HLH的另一个原因^[12]。

HLH其他免疫紊乱，比如淋巴细胞异常包括CD4和CD8淋巴细胞亚群数量改变。2015年纳入21例HLH患者中有20例出现淋巴细胞亚群和/或免疫表型异常。其中10例出现CD8⁺细胞增多和CD4:CD8比率降低，8例出现CD3+细胞减少，3例出现CD56⁺细胞增多、CD7/CD4⁺细胞增多和CD4⁺细胞增多。病例系列研究显示：CD8数量增加和CD4/CD8比值下降的患者生存情况最佳。CD3总数下降预示着患者预后较差^[13]。

收集到的3例原发性家族性HLH均为UNC13D基因突变阳性。在原发性HLH携带破坏性基因突变的患儿发病年龄较早；家族性HLH(FHL)的患儿较继发性HLH更容易出现中枢神经系统受累，出现抽搐、嗜睡、精神异常等；FHL脱颗粒通路受损患儿sCD25、胆红素及IFN-γ、IL-10水平较高^[14]。Unc(即uncoordinated)蛋白家族调节溶细胞颗粒的成熟，UNC13D/Munc13-4-编码Munc13-4的UNC13D基因突变会导致FHL3^[15]。

HLH除了单个HLH基因的纯合性突变外，HLH也可能为复合杂合子突变(同一基因的两个等位基因上可能存在不同的突变)或为双基因遗传(在两个不同的基因上可能存在不同的突变)。一项回顾性研究纳入了2701例HLH就诊接受基因检测的患者，结果发现225例(8%)患者为纯合性突变或复合杂合型突变，其中28例(1%)患者为双基因遗传，有21例在PRF1和脱颗粒基因内发生突变，7例在参与脱颗粒途径的2个基因内发生突变。此项大样本研究表明，由于参与细胞毒性淋巴细胞脱颗粒的基因内的协同功能效应，FHL具有潜在的双基因遗传模式^[16]。

另一项研究报道了类似结果，纳入了281例归为“散发性”HLH的患者中，43例存在已知的家族性HLH基因的单等位基因突变，提示该病并非单纯通过隐性遗传。基因SPRF1(FHL2)和UNC13D(FHL3)的突变占FHL病例的70%。因此90%以上的家族性HLH(FHL)患者可以进行基因诊断。穿孔素表达和脱颗粒程度对FHL的诊断比噬血细胞和细胞毒性试验更有用。FHL并不是严格的隐性遗传。专家们认为临床综合征HLH通常是由外源性触发因素和遗传易感性共同作用的结果。外源和遗传因素的不同权重解释了从HLH继发到严重感染到FHL的广泛疾病谱^[17]。并且尽早进行基因检查，有助于明确是否为FHL，有助于制定治疗计划，尽早行骨髓移植治疗。

一篇文章报道了1例患儿，主要表现为发热，伴腹胀、鼻衄，当地医院诊断慢性活动性EB病毒感染，伴有肝功能异常、肝脏纤维化，入院后诊断为继发性HLH，住院对症治疗好转后出院，1月后随访患儿病情恶化，因多脏器功能衰竭死亡^[18]。因此本病容易出现多脏器受累，病情进展迅速，对症治疗及化疗治疗

效果不理想，预后极差。家族性HLH(FHL)携带基因突变，病情更为凶险，应尽早完善相关检查评估病情，尽早行全面治疗。

综上所述，家族性HLH(FHL)发病年龄较小的患儿遗传信息有助于评估其HLH复发风险、造血干细胞移植的必要性，以及家庭成员出现HLH的风险。HLH发病年龄越小，发现基因突变概率越高，因此对于小年龄起病的反复发热、皮疹、肝脏脾肿大患儿，诊断为噬血细胞综合征建议尽早进行基因突变的筛查。基因筛查有异常，确诊为家族性HLH(FHL)病情进展迅速，化疗及对症治疗后，建议尽早行造血干细胞移植有助于改善预后。

参 考 文 献

- [1] Tamamyan G N, Kantarjian H M, Ning J, et al. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: Relation to hemophagocytosis, characteristics, and outcomes. [J]. Cancer, 2016.
- [2] Klein, Colleen Kleinschmidt-DeMasters, B. K. Liang, Xiayuan Stence, Nicholas Tuder, Rubin M. Moore, Brian E. A Review of Neuropathological Features of Familial and Adult Hemophagocytic Lymphohistiocytosis [J]. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology: Official Journal of the American Association of Neuropathologists, Inc, 2019, 78 (3).
- [3] 吴小艳, 王琳, 陈鸿博. 噬血细胞综合征研究进展 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35 (15): 5.
- [4] Young L S, Rickinson A B. Epstein-Barr virus: 40 years on. [J]. Nature Reviews Cancer, 2004, 4 (10): 757-68.
- [5] Liu Q, Zhou Y H, Yang Z Q. The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy [J]. Cellular & Molecular Immunology, 2016.
- [6] Pm A, Mae F, Mb C, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression [J]. The Lancet, 2020, 395 (10229).
- [7] Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines. [J]. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2010, 16 (Supplement): S82-S89.
- [8] 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 (2): 91-95.
- [9] 陈莉, 干芸根. 儿童噬血细胞综合征的中枢神经系统表现 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21 (1): 174-176.
- [10] Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines. [J]. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2010, 16 (Supplement): S82-S89.
- [11] Schmid J P, Cte M, M. M. Ménager, et al. Erratum: Inherited defects in lymphocyte cytotoxic activity (Immunological Reviews (2010) 235 (10-23)). 2010.
- [12] Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. [J]. Cell, 2010, 140 (6): 805-820.
- [13] Abnormalities of the lymphocyte subsets and their immunophenotype, and their prognostic significance in adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Annals of Hematology, 2015, 94 (7): 1111-1117.
- [14] 张利平, 马宏浩, 魏昂, 等. 儿童原发性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症基因型与临床表型的相关性 [J]. 中华儿科杂志, 2021, 59 (8): 6.
- [15] Meeths M, Chiang S, Wood S M, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 3 (FHL3) caused by deep intronic mutation and inversion in UNC13D [J]. Blood, 2011, 118 (22): 5783.
- [16] Zhang K, Chandrasekaran S, Chapman H, et al. Synergistic defects of different molecules in the cytotoxic pathway lead to clinical familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. [J]. Blood, 2014, 124 (11): 1331.
- [17] Cetica V, Sieni E, Pen De D, et al. Genetic predisposition to hemophagocytic lymphohistiocytosis: Report on 500 patients from the Italian registry [J]. Journal of Allergy & Clinical Immunology, 2016, 137 (1): 188-196.e4.
- [18] 沈丽贤, 李学, 陈乐欢, 等. 儿童EB病毒相关性噬血细胞综合征死亡1例分析并文献复习 [J]. 罕少疾病杂志, 2021, 28 (6): 1-3.

(收稿日期: 2022-10-15)
(校对编辑: 谢诗婷)