

## • 综述 •

# 儿童原发性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症的诊治进展

罗 章 综述,于 洁<sup>△</sup> 审校

重庆医科大学附属儿童医院血液肿瘤科/国家儿童健康与疾病临床研究中心/儿童发育疾病  
研究教育部重点实验室/儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014

**摘要:** 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)是一种以持续发热、全血细胞减少、脾大等为主要表现的严重炎症反应综合征。根据病因可将 HLH 分为原发性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(pHLH)及继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症。pHLH 是一类隐性遗传病,主要发病机制为细胞毒性 T 淋巴细胞、自然杀伤细胞的穿孔素依赖的细胞毒功能缺陷。pHLH 的确诊主要通过基因测序检测到 HLH 致病基因突变,而细胞因子谱、淋巴细胞的细胞毒功能检测和 HLH 缺陷基因蛋白表达检测有助于早期明确 HLH 类型。目前 pHLH 的治疗主要采用 HLH-1994 或 HLH-2004 诱导治疗方案,但由于其容易出现再激活及持续疾病活动状态的特点,唯一的根治手段是异基因造血干细胞移植。本文旨在选取具有代表性的 pHLH,通过对其发病机制、基因、诊断及治疗进行综述。

**关键词:** 原发性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症; 诊断; 治疗

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.11.020

**文章编号:** 1673-4130(2024)11-1380-06

**中图法分类号:** R725.5

**文献标志码:** A

## Progress in diagnosis and treatment of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in children

LUO Zhang, YU Jie<sup>△</sup>

Department of Hematology and Oncology, Children's Hospital of Chongqing Medical University/  
National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/Ministry of Education Key  
Laboratory of Child Development and Disorders/Chongqing Key Laboratory of  
Pediatrics, Chongqing 400014, China

**Abstract:** Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a severe inflammatory response syndrome characterized by persistent fever, pancytopenia, and splenomegaly. Depending on its etiology, HLH can be categorized into primary hemophagocytic lymphohistiocytosis (pHLH) and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. pHLH is a type of recessive genetic diseases, and the main pathogenesis is perforin-dependent defective lymphocyte cytotoxicity of cytotoxic T lymphocytes and natural killer cells. pHLH is defined as the presence of HLH related gene deficiency through genetic testing, while cytokine profiles, detection of lymphocyte cytotoxicity, and protein expression testing of HLH-deficient gene can help to define the type of HLH in an early stage. Currently, the treatment of pHLH is based on HLH-1994 or HLH-2004 induction regimens mainly, while due to its susceptibility to reactivation and persistent state of disease activity, the only radical treatment is allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. This review article provides an overview of pHLH with updates on pathogenesis, genes, diagnosis, and therapy.

**Key words:** primary hemophagocytic lymphohistiocytosis; diagnosis; treatment

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)是由免疫功能调节异常引起的严重炎症反应综合征,该综合征以持续发热、全血细胞减少、脾大、凝血功能障碍和骨髓等组织发现噬血现象为主要表现,实验室相关检查结果特征主要有血清铁蛋白及可溶性 CD25(sCD25)水平升高等。根据病因可将 HLH 分为由病原体、药物、肿瘤、自身免疫性疾病等引起的继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(sHLH)和由基因缺陷

引起的原发性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(pHLH)。pHLH 是一类常染色体或性染色体隐性遗传病,通常在婴幼儿期起病,约占 HLH 患者的 10%<sup>[1]</sup>,包括家族性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(FHL)、免疫缺陷综合征相关性 HLH 及 X 连锁淋巴增殖性疾病(XLP)等 EB 病毒(EBV)驱动型 HLH。

1952 年首次报道的 2 例家族性组织细胞性网状细胞增多症病例,提示 HLH 存在潜在的遗传易感性。

<sup>△</sup> 通信作者,E-mail:1808106657@qq.com。

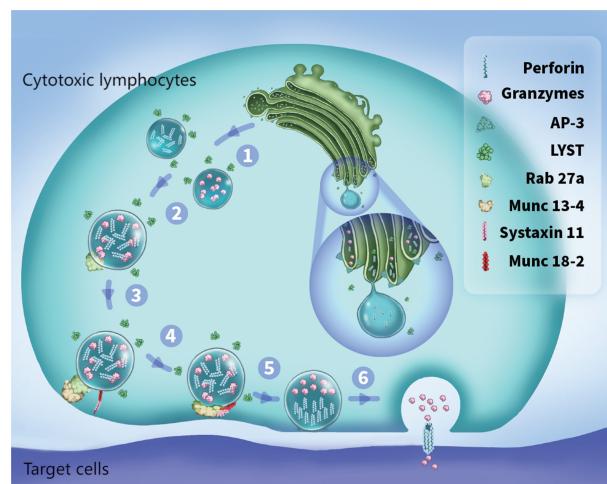
网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20240312.1447.002.html>(2024-03-14)

穿孔素 1(PRF1)、RAS 瘤基因家族成员(RAB27A)及淋巴细胞信号活化分子相关蛋白(SAP)等基因突变参与了 HLH 的发病。HLH 遗传易感性的发现是该领域的重要里程碑,同时为后续 HLH 相关致病基因及发病机制的进一步研究奠定了基础。

## 1 pHLH 发病机制

在具有正常免疫功能的个体中,细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)、自然杀伤(NK)细胞通过细胞毒作用杀伤受感染细胞和抗原呈递细胞,从而清除抗原刺激、终止免疫反应。细胞毒作用包括 FAS/Fas 配体的非分泌途径直接杀伤靶细胞,以及更重要的穿孔素、颗粒酶依赖途径诱导靶细胞凋亡。

pHLH 的主要发病机制为 CTL、NK 细胞的穿孔素依赖的细胞毒功能缺陷即细胞毒性颗粒脱颗粒过程障碍<sup>[2]</sup>(图 1)。CTL 和 NK 细胞无法有效清除抗原而过度激活并产生大量干扰素(IFN)-γ,刺激巨噬细胞持续活化增殖,进而分泌高水平促炎细胞因子如白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-10、IL-18 等,最终导致了噬血细胞增多、组织损伤、多器官炎症反应等表现。其余 pHLH 发病机制还包括炎症小体相关基因突变引起异常免疫激活、EBV 感染所致免疫缺陷等。



注: Cytotoxic lymphocytes 即细胞毒性淋巴细胞,Target cells 即靶细胞;①为成熟,②为极化,③为对接,④为启动,⑤为膜融合,⑥为脱颗粒。

图 1 细胞毒性颗粒脱颗粒过程

## 2 HLH 致病基因

目前明确的 HLH 致病基因有 17 种,不同 HLH 基因的突变率存在地域和种族差异。

**2.1 FHL** 特指 PRF1、UNC13 家族同系物 D (UNC13D)、突触融合蛋白 11(STX11)和突触融合蛋白结合蛋白 2(STXBP2)基因突变<sup>[3]</sup>,分别为 FHL2、FHL3、FHL4 及 FHL5 型。

**2.1.1 FHL2** PRF1 定位于染色体 10q21-22,其编码产物穿孔素是一种将颗粒内容物传递到靶细胞内必需的成孔蛋白,PRF1 基因突变可导致穿孔素表达减少或缺乏。

相较于其他 FHL, FHL2 发病时间更早,通常在

3 个月以内发病,这可能是因为 PRF1 基因的无义突变导致了 CTL、NK 细胞脱颗粒活性缺陷。部分 FHL2 患儿合并有颅神经损伤、惊厥、肢体瘫痪等中枢神经系统(CNS)受累表现<sup>[4]</sup>。

**2.1.2 FHL3** UNC13D 定位于染色体 17q25,编码 Munc13-4 蛋白,其缺乏导致细胞毒性颗粒胞吐过程障碍。目前 UNC13D 基因错义突变最常见,除发生于外显子区中,突变还常发生在内含子与外显子交界处,导致 mRNA 发生剪切错误,从而影响其编码蛋白质功能。

FHL3 与 FHL2 类似,均有 CTL、NK 细胞脱颗粒活性下降,不同的是,FHL3 发病年龄相对较晚,但 CNS 受累表现更常见<sup>[5]</sup>。

**2.1.3 FHL4** STX11 定位于染色体 6q24,其编码产物即突触融合蛋白 11(Syntaxin11),又名核心蛋白复合体(SNARE),主要在粒-单核系中表达。Syntaxin11 与作为辅助蛋白的 Syntaxin 结合蛋白 2(Munc18-2)作用形成 SNARE 复合体。STX11 基因突变会影响该复合体的组装形成,导致囊泡转运过程障碍。

相较于 FHL2 和 FHL3、FHL4 患者通常发病时间更晚,其病情进展慢,且经过治疗后缓解期较长。FHL4 较温和的临床表现可能与 IL-2 能够部分恢复脱颗粒功能有关<sup>[6]</sup>。

**2.1.4 FHL5** STXBP2 定位于染色体 19p13.2-p13.3,编码蛋白质 Munc18-2,其缺乏使得 SNARE 复合体稳定性下降。

Munc18-2 在肠上皮细胞中也具有脱颗粒相关功能,其功能缺陷可能导致分泌颗粒在肠上皮细胞质中积聚,从而表现为渗透性腹泻等胃肠道疾病<sup>[7]</sup>,因而许多 FHL5 患者会出现严重的肠病。

**2.2 免疫缺陷综合征相关性 HLH** 除 CTL、NK 细胞外,细胞毒性颗粒还存在于黑素细胞、神经元细胞、粒细胞等细胞中。因而免疫缺陷综合征相关性 HLH 同时表现出免疫功能受损和色素缺乏的特征,包括 RAB27A、溶酶体运输调节因子(LYST)和衔接蛋白复合物 3(AP3B1)基因突变引起的格里塞利综合征 2 型(GS2)、契东综合征(CHS)和赫曼斯基-普德拉克综合征 2 型(HPS2)<sup>[8]</sup>。

**2.2.1 GS2** RAB27A 定位于染色体 15q21-22,其编码产物是一种分布于囊泡表面调节囊泡运输和膜融合的小 GTP 酶, Rab27a。RAB27A 基因突变阻碍了颗粒酶 B 向免疫突触的极化,影响颗粒释放过程。

Rab27a 与 Munc13-4 相互作用形成复合体使囊泡与细胞膜紧密连接,也使得 GS2 与 FHL3 有相似的发病机制与临床表现。除 HLH 相关症状外,GS2 还表现为皮肤色素减退、毛发变浅等白化症状。

**2.2.2 CHS** LYST 定位于 1q42.1-q42.2,其编码产物位于细胞质,与颗粒细胞内转运和胞吐过程有

关，并在囊泡形态与大小的调节中起重要作用。

LYST 基因突变会导致颗粒成熟及转运障碍，积聚成大的颗粒不能从细胞内正常释放，因此可以在 CHS 患者体内的黑素细胞和血细胞中发现异常巨大颗粒。部分 CHS 患者还观察到进行性 CNS 受累表现<sup>[9]</sup>，提示 LYST 基因可能与神经递质囊泡的结构和转运有关。

**2.2.3 HPS2** AP3B1 定位于 5q14.1，其编码产物指导蛋白质从高尔基体到溶酶体的翻译后运输，其缺陷会导致颗粒细胞内转运过程障碍。

HPS2 的临床表现与 CHS 相似，但黑素细胞和血细胞中没有发现异常巨大颗粒。有研究提示 HPS2 的发病率低于 GS2、CHS 和 FHL，这可能与 AP3B1 基因突变造成细胞脱颗粒功能受损程度较轻有关<sup>[10]</sup>。

### 2.3 炎症小体相关基因所致 HLH

#### 2.3.1 核苷酸结合寡聚结构域样受体 4(NLRP4)

有研究表明炎症小体相关基因 NLRP4 功能获得性突变会破坏 NLRP4 的封闭抑制状态，使得半胱天冬酶-1(caspase-1)过度激活、IL-18 大量产生，从而引起小肠结肠炎、HLH 等相应临床表现<sup>[11]</sup>。

**2.3.2 CDC42** 研究发现 CDC42 杂合突变患儿体内 IL-18 水平异常升高，可能引起 HLH<sup>[12]</sup>。CDC42 基因编码一个小 GTP 酶，可调节多个信号通路，控制细胞极性和迁移、内吞和细胞周期进程等。CDC42 的杂合突变可导致 CDC42 与效应器和调节器的结合受到影晌、GTP 过度活跃，临床表现为智力障碍、肌张力异常、血小板减少等<sup>[12]</sup>。

### 2.4 EBV 驱动型 HLH

**2.4.1 XLP** XLP 包括 XLP1 和 XLP2，分别由位于 Xq25 的 SAP 和 X 连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)基因突变引起，其特征是与 EBV 感染密切相关的严重免疫失调。(1) XLP1。SAP 基因编码产物为一种衔接蛋白，负责调控淋巴细胞活化分子家族相关受体的信号传导，其缺乏可导致 2B4 介导的主要针对 EBV 感染 B 细胞的细胞毒性缺陷、多种淋巴细胞发育及功能缺陷，以及 T 细胞对 T 细胞受体再刺激诱导细胞死亡作用的抵抗<sup>[13]</sup>。因此 EBV 感染易诱发 XLP1 患者发生 HLH，XLP1 患者也常发生淋巴瘤及体液免疫受损等疾病。(2) XLP2。XIAP 基因编码产物是一种抗凋亡蛋白，可以直接抑制 caspase 家族并调节细胞凋亡过程<sup>[14]</sup>。因此，XIAP 缺乏患者体内的淋巴细胞更容易出现凋亡，机体对病原体的清除能力下降；同时 XIAP 缺乏会引起 caspase-1/核苷酸结合寡聚结构域样受体 3(NLRP3)炎症小体复合物激活、IL-18 过度产生，从而引发 HLH、炎症性肠病、低丙种球蛋白血症等疾病<sup>[8]</sup>。

**2.4.2 其他 EBV 驱动型 HLH** 除前文提到的 XLP 外，镁离子转运基因、IL-2 诱导型 T 细胞激酶、CD27、CD70、CTP 合成酶 1 和 RAS 鸟苷释放蛋白 1 等基因

突变也可以引起 HLH，其发生机制可能与相关基因突变导致 T、B 淋巴细胞功能缺陷及 NK 细胞的减少或缺乏有关<sup>[15]</sup>。EBV 感染后，功能缺陷的淋巴细胞无法有效杀伤靶细胞，从而引起免疫异常激活而发展为 HLH。

### 3 pHLH 的诊断方法

**3.1 HLH 诊断标准** 目前 HLH 的诊断主要依据中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南(2022 年版)诊断标准<sup>[16]</sup>。分子诊断符合 HLH 或符合以下 8 项指标中的 5 项及以上：(1)体温 $>38.5^{\circ}\text{C}$ ，持续 $>7\text{ d}$ 的发热；(2)脾大；(3)血细胞减少[累及外周血两系(白细胞、血小板)或三系(红细胞、白细胞、血小板)]，血红蛋白 $<90\text{ g/L}$ ，血小板 $<100 \times 10^9/\text{L}$ ，中性粒细胞 $<1.0 \times 10^9/\text{L}$ 且非骨髓造血功能减低所致；(4)高甘油三酯血症( $>3\text{ mmol/L}$  或高于同年龄的 3 个标准差)和(或)低纤维蛋白原血症( $<1.5\text{ g/L}$  或低于同年龄的 3 个标准差)；(5)骨髓、脾脏、肝脏或淋巴结找到噬血细胞；(6)铁蛋白 $\geq 500\text{ }\mu\text{g/L}$ ；(7)NK 细胞活性降低；(8) sCD25 $\geq 2400\text{ U/ml}$ 。该诊断标准反映了 HLH 的严重炎症反应状态，包括遗传易感性(NK 细胞活性)、免疫功能活化(铁蛋白和 sCD25)和相关病理改变(噬血细胞、脾大等)。

**3.2 HLH 中枢神经系统受累(CNS-HLH)** 上述诊断标准未包含 CNS-HLH，CNS 受累可能在 HLH 病初或后期病程中表现，包括：(1)神经和(或)精神症状，易激惹、惊厥、癫痫、脑膜刺激征、意识改变、共济失调、偏瘫等；(2)头颅影像学异常，头颅 MRI 提示脑实质或脑膜异常改变，包括 T2 加权信号增强、脑室周围脑白质呈对称性高信号、脑膜强化、弥散受限、脱髓鞘改变，晚期可见坏死、萎缩等；(3)脑脊液异常，脑脊液每升细胞数 $>19 \times 10^9$  个，以淋巴细胞为主，蛋白质升高 $>500\text{ mg/L}$  或可见吞噬细胞等。

pHLH 更容易出现 CNS-HLH，具有重要的预后意义，提示更严重的神经功能障碍、残疾风险及更高的死亡率<sup>[17]</sup>。少数 pHLH 患儿可表现为孤立性 CNS-HLH，没有其他与 HLH 诊断相符的全身症状及体征，容易导致临床诊断延误；孤立性 CNS-HLH 的起病年龄差异很大，但最常见于 1 岁以上的儿童<sup>[18]</sup>，婴儿期发病的 HLH 患儿通常伴有典型 HLH 表现。

**3.3 HLH 生物标志物** 一些实验室检查可以帮助诊断 HLH，同时也用来监测 HLH 的活动情况，包括铁蛋白、血甘油三酯及 sCD25 等。铁蛋白作为一种铁储存形式，在过度炎症反应状态下由肝细胞、巨噬细胞和骨髓大量释放。ZHAO 等<sup>[19]</sup> 报道在 39 例 HLH 患儿中，发现 934  $\mu\text{g/L}$  的铁蛋白水平作为截断值时，诊断 HLH 的灵敏度、特异度均接近 90%。同时铁蛋白还可作为判断预后及治疗反应的指标，KOHLLI 等<sup>[20]</sup> 报道，铁蛋白水平下降 $<50\%$  较下降 $\geq 96\%$  的患

者,死亡率增加了 17 倍。

sCD25 水平在未经治疗的 HLH 患儿中明显升高,中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南(2022 年版)以 sCD25 $\geqslant$ 2 400 IU/mL 作为诊断标准,但很多研究以 pg/mL 作为检测单位,根据国内协作组研究结果推荐,sCD25 水平 $\geqslant$ 6 400 pg/mL 也可作为诊断标准之一<sup>[16]</sup>。目前有研究中心使用流式细胞术检测 T 细胞人类白细胞抗原(HLA)-DR 表达来代替或补充 sCD25 的检测,研究表明 CD4<sup>+</sup> T 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞表达 HLA-DR 的频率与 sCD25 水平呈正相关( $P<0.001$ );CD8<sup>+</sup> T 细胞表达 HLA-DR 的频率也与铁蛋白水平有关( $P=0.0037$ )<sup>[21]</sup>。一项队列研究报道当检测到 $>14.4\%$ CD8<sup>+</sup> T 细胞和 $>4.8\%$ CD4<sup>+</sup> T 细胞表达 HLA-DR 时,诊断 HLH 的灵敏度和特异度分别为 80% 和 90%<sup>[22]</sup>。

细胞因子谱作为目前 HLH 研究的热点,有助于区分 HLH 的类型。CHEN 等<sup>[23]</sup>研究指出 pHLH 与 sHLH 患儿血清中 IL-4 水平存在差异,pHLH 患儿 IL-4 水平低于 sHLH( $P=0.025$ )。此外反映炎症小体激活的 IL-18 水平在 MAS 中明显升高,当 IL-18 $>24 000 \text{ pg/mL}$  时,区分 MAS 和 FHL 的灵敏度为 83%,特异度为 94%;IL-18 与反映 IFN- $\gamma$  通路活性的 CXCL9 水平的比值 IL-18/CXCL9 $<2.3$  时能够区分 FHL 与 MAS<sup>[24]</sup>。同时有研究发现 IL-18 内源性抑制剂 IL-18 结合蛋白(IL-18BP)在 FHL 中明显升高<sup>[25]</sup>。由于 NLRP3 炎症小体激活失调,XIAP 缺乏患者未发生 HLH 时 IL-18 也会保持在较高水平,而 NLRC4 患者在疾病活动期通常有极高水平的 IL-18<sup>[26]</sup>。

### 3.4 NK 细胞和 CTL 细胞毒功能检测和 HLH 缺陷基因蛋白表达检测

pHLH 患儿体内 NK 细胞、CTL 细胞活性可呈现不同程度的下降。NK 细胞活性检测的金标准  $^{51}\text{Cr}$  释放法因其存在放射性,不宜于临床开展。目前临幊上通常采取荧光细胞构建与流式细胞技术相结合的方法检测 NK 细胞整体活性和基于细胞计数的溶酶体相关膜糖蛋白(CD107a)分析。脱颗粒功能相关基因缺陷可导致 NK 细胞和 CTL 胞质内 CD107a 转移到细胞表面的功能受损<sup>[16]</sup>,当阈值 $<5\%$  时被证明对遗传性脱颗粒障碍具有 96% 的灵敏度和 88% 的特异度<sup>[27]</sup>。除细胞毒功能检测外,穿孔素、Munc13-4、SAP、XIAP 和颗粒酶 B 等 HLH 缺陷基因相对应的蛋白表达水平及功能检测可作为快速鉴别 pHLH 的可靠依据,但这些蛋白表达检测目前在临幊中运用较少。

### 3.5 HLH 基因检测

pHLH 诊断的金标准是通过基因测序在目前已知的 17 种 HLH 致病基因中发现病理性突变(致病性纯合突变、复合杂合突变或半合子突变)。如果基因为功能丧失突变(LOF),包括无义突变、移码突变与剪切突变等,则该基因不表达或

表达不足会引起基因编码产物功能完全丧失或明显降低,常导致 pHLH 患儿发病年龄小<sup>[28-29]</sup>;而错义突变对基因的破坏性较 LOF 小,相应 pHLH 患儿可能在较晚年齡或更强的免疫原性刺激时才会发病,但同时罹患血液系统恶性肿瘤的风险会增加。近年来对于 HLH 相关基因新型突变的探索也有了更多发现。在我国,SHI 等<sup>[30]</sup>报道了一个新型 PRF1 无义突变(c. 853\_855del);TANG 等<sup>[31]</sup>报道了一个新型 STX-BP2 错义突变(c. 663G $>$ C, p. Glu221Asp);孟建华等<sup>[32]</sup>发现一个 LYST 新型纯合无义突变(c. 8782C $>$ T, p. Gln2928X);YIN 等<sup>[33]</sup>报道了 AP3B1 中的新型错义突变(c. 3197C $>$ T, p. Ser1066Phe)。这些基因突变均被认为是病理性突变。

传统意义上确诊 pHLH 需要 HLH 致病基因为复合等位基因病理性突变<sup>[34]</sup>。但近期研究发现 pHLH 可能存在双基因遗传模式,即 2 个不同脱颗粒途径基因的单个等位基因突变可协同损害脱颗粒途径活性,发生 HLH 的风险增加<sup>[3]</sup>。也有研究提出单个等位基因杂合突变可能造成部分 CTL 和 NK 细胞的细胞毒功能缺陷<sup>[35]</sup>。这些研究也提示 pHLH 并不只是单纯的隐性遗传病,HLH 的发生可能是遗传因素和环境因素联合作用的结果。

而部分诊断为 sHLH 的患者也不能完全排除 pHLH 可能,因其可能存在目前尚未确定的基因变异。随着分子生物学技术的发展和应用,近年也发现了更多可能与 HLH 发病相关的基因,目前已报道与 HLH 有关的基因有 100 余种,主要有两类:(1)细胞毒性缺陷相关基因,如人重组激活基因 1、布鲁顿氏酪氨酸激酶、嘌呤核苷酸磷酸化酶、腺苷脱氨酶、神经母细胞瘤扩增序列<sup>[36]</sup>等;(2)炎症性疾病相关基因,如 NLRC3、表皮生长因子受体、IL-2 受体亚基  $\alpha$  等<sup>[37]</sup>,这些基因与 HLH 的关联性尚需要进一步研究证实。

因此临幊对于 pHLH 的诊断应该着重于基因突变位点是否影响其编码蛋白质的结构和功能,造成细胞毒功能缺陷。对于基因检测结果为单基因杂合突变、双基因杂合突变、复合等位基因杂合突变等情况,可进一步完善 HLH 缺陷基因蛋白表达检测以明确是否为 pHLH。

## 4 pHLH 治疗

pHLH 的治疗主要包括:(1)通过免疫抑制剂、细胞毒性药物、生物制剂控制过度活化的免疫及炎症反应状态;(2)纠正潜在免疫缺陷和控制原发病;(3)针对脏器功能受损和并发症的对症治疗。

### 4.1 初始治疗

目前推荐的初始治疗方案有 HLH-1994 方案和 HLH-2004 方案。二者在初始诱导阶段的主要治疗相似,主要由依托泊苷和地塞米松为主构成的 8 周诱导治疗。HLH-1994 方案推荐如果患者病情缓解不顺利在维持治疗时加入环孢霉素 A(CsA);HLH-2004 方案则从初始诱导治疗就加用

CsA,试图降低 HSCT 前的死亡率<sup>[38]</sup>,但是结果未能提示较 HLH-1994 方案有改善。

**4.2 挽救治疗** 由于 pHLH 容易出现再激活及疾病持续活动状态,除重复初始诱导治疗外,还可以采用不同的挽救治疗方案。IFN- $\gamma$  单克隆抗体-依帕伐单抗能够中和 IFN- $\gamma$  并抑制过度活化的免疫反应,是 pHLH 患儿的有效靶向治疗药物,前期临床研究显示依帕伐单抗在 pHLH 经治患儿中有效率达 63%<sup>[39]</sup>。有研究显示 pHLH 复发患儿接受 JAK1/2 抑制剂-芦可替尼治疗后病情可得到有效控制,为后续造血干细胞移植争取了时间和条件<sup>[40]</sup>。其他的靶向治疗和免疫治疗还包括 CD25 单抗-阿伦单抗,IL-1 受体拮抗剂阿纳白滞素和新型重组人 IL-18BP 等。

**4.3 异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)** pHHL 患儿唯一的根治手段即 allo-HSCT,一旦确诊应尽快启动供者搜寻。供者筛选应考虑其年龄、HLA 位点相合度、健康状况、是否存在与受者相关的疾病风险。前期临床研究表明发病至移植的时间长短、移植前 pHHL 疾病达缓解状态是移植成功的重要预后因素,应尽可能在前期治疗达到临床缓解后及时进行移植<sup>[41]</sup>;若 pHHL 患儿暂时不能进行移植应继续维持治疗防止复发。HLH-2004 方案的队列研究中接受 HSCT 的 185 例患者 5 年总体生存率为 66%<sup>[27]</sup>。近期一项多中心前瞻性研究提示,34 例 HLH 患儿和 12 例其他 PID 患儿接受减强度预处理的 HSCT 后,1 年总体生存率达 80.4%<sup>[41]</sup>。

## 5 小 结

过去 20 多年关于儿童 pHHL 的病因、发病机制及治疗的研究取得了重要进展,细胞毒性功能及基因检测帮助大家更深入和广泛认识了 pHHL。目前已报道与 HLH 有关的基因有 100 余种,其中已知的 HLH 致病基因有 17 种,根据发病机制可将其分为脱颗粒功能缺陷、异常免疫激活、EBV 驱动等相关基因<sup>[34]</sup>。传统意义上确诊 pHHL 需要 HLH 致病基因为复合等位基因病理性突变,近期也有研究发现 pHHL 可能存在双基因遗传模式,而部分诊断为 sHLH 的患者也不能完全排除 pHHL 可能,因其可能存在目前尚未确定的基因变异<sup>[41]</sup>。这些基因、潜在遗传模式与 pHHL 的关联性还需要更多的深入研究获得疾病相关性证据。更多快速筛查的检测方法及手段如细胞因子谱、NK 细胞和 CTL 细胞毒功能检测和 HLH 缺陷基因蛋白表达检测使得早期快速评估遗传性疾病成为可能。pHLH 的治疗主要采用 HLH-1994 或 HLH-2004 诱导治疗方案,后续还需要选择不同的挽救治疗方案使患儿病情缓解,以进行 allo-HSCT 达到纠正潜在的免疫缺陷和控制原发病的目的。

## 参考文献

[1] ZHAO C Z, ZHANG Q, ZHANG R, et al. Genetic and

- clinical characteristics of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in children[J]. Ann Hematol, 2024, 103(1):17-28.
- [2] STEEN E A, NICHOLS K E, MEYER L K. Insights into the cellular pathophysiology of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Front Immunol, 2023, 14:1147603.
- [3] STEEN E A, HERMISTON M L, NICHOLS K E, et al. Di-genic inheritance: evidence and gaps in hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Front Immunol, 2021, 12:777851.
- [4] YOU Y, WU W J, LI B G. Familial hemophagocytic phohistiocytosis induced by PRF1 mutation with neurologic manifestations as the initial clinical presentations: a case report[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(26):e34198.
- [5] HENRY M, ALTINOK D, WILLIAMS M T, et al. Isolated central nervous system hemophagocytic lymphohistiocytosis caused by novel UNC13D mutation[J]. Pediatr Blood Cancer, 2023, 8:e30482.
- [6] YANG J, JIN H Z, LIU Y H, et al. A dynamic template complex mediates Munc18-chaperoned SNARE assembly[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2022, 119(49):e2215124119.
- [7] VOGEL G F, VAN RIJN J M, KRAINER I M, et al. Disrupted apical exocytosis of cargo vesicles causes enteropathy in FHL5 patients with Munc18-2 mutations[J]. JCI Insight, 2017, 2(14):e94564.
- [8] CANNAS S W, MARSH R A. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Blood, 2020, 135(16):1332-1343.
- [9] JAFARPOUR S, BANERJEE A, BOYD N K, et al. Association of rare variants in genes of immune regulation with pediatric autoimmune CNS diseases[J]. J Neurol, 2022, 269(12):6512-6529.
- [10] YIN G J, LU Y S, PAN H Q, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with synergistic defects of AP3B1 and ATM genes: a case report and literature review[J]. J Clin Med, 2022, 12(1):95.
- [11] BAUER R, RAUCH I. The NAIP/NLRP4 inflammasome in infection and pathology[J]. Mol Aspects Med, 2020, 76:100863.
- [12] GERNEZ Y, DE JESUS A A, ALSALEEM H, et al. Severe autoinflammation in 4 patients with C-terminal variants in cell division control protein 42 homolog (CDC42) successfully treated with IL-1 $\beta$  inhibition[J]. J Allergy Clin Immunol, 2019, 144(4):1122-1125.
- [13] PANCHAL N, HOUGHTON B C, VASSALOU E, et al. Allosteric inhibition of SHP2 rescues functional T-cell abnormalities in SAP deficiency[J]. J Allergy Clin Immunol, 2022, 150(6):1507-1516.
- [14] ENGELMANN C, SCHUHMACHERS P, ZDIMEROVA H, et al. Epstein Barr virus-mediated transformation of B cells from XIAP-deficient patients leads to increased expression of the tumor suppressor CADM1[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(10):892.
- [15] LATOUR S, WINTER S. Inherited immunodeficiencies with high predisposition to Epstein-Barr virus-driven lymphoproliferative diseases[J]. Front Immunol, 2018,

9:1103.

- [16] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会儿科学分会血液学组,噬血细胞综合征中国专家联盟. 中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南(2022 年版)[J]. 中华医学杂志, 2022(20):1492-1499.
- [17] BENSON L A, LI H J, HENDERSON L A, et al. Pediatric CNS-isolated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2019, 6(3): e560.
- [18] BLINCOE A, HEEG M, CAMPBELL P K, et al. Neuropathological disease as an isolated manifestation of hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. J Clin Immunol, 2020, 40(6):901-916.
- [19] ZHAO X X, LIAN H Y, ZHANG L, et al. Significance of serum ferritin level in hemophagocytic lymphohistiocytosis diagnosis[J]. Int J Lab Hematol, 2019, 41(4): 503-508.
- [20] KOHLI S, CHADHA R, RASTOGI N, et al. High serum ferritin alone as a predictor of mortality and hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. EJHaem, 2021, 2(1): 136-138.
- [21] NGUYEN T H, KUMAR D, PRINCE C, et al. Frequency of HLA-DRCD38 T cells identifies and quantifies T-cell activation in hemophagocytic lymphohistiocytosis, hyperinflammation, and immune regulatory disorders[J]. J Allergy Clin Immunol, 2024, 153(1):309-319.
- [22] AMMANN S, LEHMBERG K, STADT U Z, et al. Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis have different patterns of T-cell activation, differentiation and repertoire[J]. Eur J Immunol, 2017, 47(2):364-373.
- [23] CHEN Y Y, WANG Z J, LUO Z B, et al. Comparison of Th1/Th2 cytokine profiles between primary and secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Ital J Pediatr, 2016, 21, 42(1):50.
- [24] WEISS E S, GIRARD-GUYONVARC'H C, HOLZINGER D, et al. Interleukin-18 diagnostically distinguishes and pathogenically promotes human and murine macrophage activation syndrome[J]. Blood, 2018, 131(13):1442-1455.
- [25] KAPLANSKI G. Interleukin-18: Biological properties and role in disease pathogenesis[J]. Immunol Rev, 2018, 281(1):138-153.
- [26] MIYAZAWA H, WADA T. Immune-mediated inflammatory diseases with chronic excess of serum interleukin-18 [J]. Front Immunol, 2022, 13:930141.
- [27] BERGSTEN E, HORNE A C, ARICÓ M, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study[J]. Blood, 2017, 130(25):2728-2738.
- [28] PONNATT T S, LILLEY C M, MIRZA K M. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis[J]. Arch Pathol Lab Med, 2022, 146(4):507-519.
- [29] CHINN I K, ECKSTEIN O S, PECKHAM-GREGORY E C, et al. Genetic and mechanistic diversity in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Blood, 2018, 132(1):89-100.
- [30] SHI Y, QIAO Z D, BI X D, et al. RF1 gene mutation in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis 2: a family report and literature review [J]. Pharmgenomics Pers Med, 2021, 14, 1637-1645.
- [31] TANG X, GUO X, LI Q, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 in a Chinese Tibetan patient caused by a novel compound heterozygous mutation in STXBP2 [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(43):e17674.
- [32] 孟建华, 王宏胜, 钱晓文, 等. 一个 Chediak-Higashi 综合征家系 CHS1/LYST 基因新变异 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(4):441-444.
- [33] YIN G J, LU Y S, PAN H Q, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with synergistic defects of AP3B1 and ATM genes: a case report and literature review[J]. J Clin Med, 2022, 12(1):95.
- [34] NOORI T, RUDD-SCHMIDT J A, KANE A, et al. A cell-based functional assay that accurately links genotype to phenotype in Familial HLH[J]. Blood, 2023, 141(19): 2330-2342.
- [35] ZHAO X X, LIAN H Y, ZHANG L, et al. Significance of serum Th1/Th2 cytokine levels in underlying disease classification of childhood HLH[J]. Cytokine, 2022, 149: 155729.
- [36] BI X M, ZHANG Q, CHEN L, et al. NBAS, a gene involved in cytotoxic degranulation, is recurrently mutated in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1):101.
- [37] CHINN I K, ECKSTEIN O S, PECKHAM-GREGORY E C, et al. Genetic and mechanistic diversity in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Blood, 2018, 132(1):89-100.
- [38] HENTER J I, HORNE A, ARICÓ M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. N Engl J Med, 2020, 382(19): 1811-1822.
- [39] LOCATELLI F, JORDAN M B, ALLEN C, et al. Emapalumab in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. N Engl J Med, 2020, 382(19): 1811-1822.
- [40] KEENAN C, NICHOLS K E, ALBEITUNI S. Use of the JAK inhibitor ruxolitinib in the treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Front Immunol, 2021, 12: 614704.
- [41] ALLEN C E, MARSH R, DAWSON P, et al. Reduced-intensity conditioning for hematopoietic cell transplant for HLH and primary immune deficiencies[J]. Blood, 2018, 132(13):1438-1451.