

## 论著·临床研究

## 妊娠合并噬血细胞综合征 1 例

蒙洁<sup>1</sup>, 黄继山<sup>1</sup>, 成星<sup>2</sup>, 张翀<sup>1</sup>, 米乐园<sup>1△</sup>

(甘肃省妇幼保健院/甘肃省中心医院:1. 检验科;2. 妇产重症医学科, 甘肃兰州 730000)

**[摘要]** 该院收治 1 例以发热合并贫血为首发症状的妊娠合并噬血细胞综合征(HPS)患者, 26 岁, 孕周 31<sup>+5</sup> 周, 孕 3 产 2。患者发生原因不明的发热、贫血和血小板减少, 入院后积极进行相关检查, 确诊为继发性 HPS, 予以地塞米松和免疫球蛋白治疗。经血液科、产科及新生儿科会诊后确定胎儿促肺成熟已完成, 对患者实施子宫下段剖宫产术, 术后患者及新生儿一般状况良好。患者转至血液科进行 HPS 的治疗, 使用地塞米松加依托泊苷治疗 1 个疗程后, 复查患者骨髓、凝血、血常规恢复良好, 准予出院, 出院后 2 周门诊复查患者恢复良好。

**[关键词]** 噬血细胞综合征; 妊娠; 病例报告

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2024.17.016

**中图法分类号:**R442.8

**文章编号:**1009-5519(2024)17-2951-03

**文献标识码:**A

**A case of pregnancy complicated with hemophagocytic syndrome**MENG Jie<sup>1</sup>, HUANG Jishan<sup>1</sup>, CHENG Xing<sup>2</sup>, ZHANG Chong<sup>1</sup>, MI Leyuan<sup>1△</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Obstetrics and

Gynecology Intensive Care Medicine, Gansu Maternal and Child Health Care

Hospital/Gansu Provincial Central Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China)

**[Abstract]** A case of pregnancy complicated with hemophagocytic syndrome (HPS) with fever combined with anemia as the first symptom was admitted to our hospital. The patient was 26 years old, 31<sup>+5</sup> weeks pregnant, 3 pregnancies and 2 births. The patient experienced unexplained fever, anemia, and thrombocytopenia. After admission, extensive tests confirmed a diagnosis of secondary HPS, and she was treated with dexamethasone and intravenous immunoglobulin. Following consultations with the departments of hematology, obstetrics, and neonatology, it was determined that fetal lung maturation was complete. The patient underwent a lower segment cesarean section. Both the patient and the newborn were in good general condition post-operatively. The patient was then transferred to the hematology department for further treatment of HPS and underwent one course of treatment with dexamethasone and etoposide. A follow-up examination of her bone marrow, coagulation profile, and complete blood count showed good recovery, and she was discharged. The patient remained well at a two-week post-discharge outpatient follow-up.

**[Key words]** Hemophagocytic syndrome; Pregnancy; Case reports

噬血细胞综合征(HPS)又称为噬血性淋巴组织细胞增多症, 是一组进展迅速、预后不良的临床综合征, 其特征是持续但无效的免疫系统激活, 产生大量细胞因子, 引发严重的全身性炎症<sup>[1]</sup>。其致病因素十分多样化, 感染、肿瘤、免疫性疾病、妊娠等均可诱发<sup>[2]</sup>。其中妊娠合并 HPS 发病率低, 较为罕见<sup>[3]</sup>, 临床症状不典型, 诊断困难, 治疗方面以个体化治疗为主。本院收治 1 例以发热合并贫血为首发症状的妊娠合并 HPS 患者, 现将其诊疗过程报道如下。

**1 临床资料**

患者, 女, 26 岁, 孕周 31<sup>+5</sup> 周, 孕 3 产 2。自诉于入院前 3 周无明显诱因出现两侧腰部胀痛, 初始不明

显, 后逐渐加重, 伴尿痛, 未重视, 于入院前 2 周出现发热症状, 自测体温 38~39 °C, 发热呈间歇性, 不伴寒战、咳嗽等, 发热时间不固定, 可自行退热, 口服板蓝根治疗症状无改善。于入院前 1 d 自觉全身乏力, 就诊于当地医院, 门诊查血常规: 血红蛋白(Hb) 94 g/L, 血小板计数(Plt) 57×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>, 白细胞计数(WBC) 4.7×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>, 中性粒细胞百分比 67.6%。尿蛋白++, 以妊娠合并血小板减少、妊娠合并贫血、孕周 31<sup>+5</sup> 周收入当地医院, 给予升血小板(咖啡酸片)、促胎肺成熟等对症治疗, 入院当天再次复查血常规: Hb 77 g/L, Plt 38×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>, WBC 3.6×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>, 中性粒细胞百分比 72.4%, 乳酸脱氢酶(LDH) 797

U/L。因不排除溶血性贫血,建议患者到上级医院就诊。2022 年 4 月 7 日因孕周 31<sup>+5</sup> 周、贫血、妊娠合并血小板减少、先兆早产收入本院。入院查体:贫血貌,双肾区压痛、叩击痛阳性。血常规:Hb 89 g/L,Plt  $40 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,WBC  $3.2 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,中性粒细胞百分比 75.4%。生化指标检查:谷丙转氨酶 47.7 U/L;谷草转氨酶 163.7 U/L;碱性磷酸酶 109 U/L;LDH 741 U/L;C 反应蛋白 66.19 mg/L;降钙素原 2.41 ng/mL,感染指标升高,临床初步诊断为脓毒症,暂无细菌学药敏试验指标,考虑患者为孕妇,系感染高危人群,经验性给予头孢哌酮舒巴坦钠抗感染治疗。入院当天夜间体温逐渐升高,伴寒战,热峰达 38.7 °C,持续心电监护:血压 60~80/20~40 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),心率 130~140 次/分,呼吸 20~40 次/分,脉搏血氧饱和度 98%。予以物理降温后效果不佳,故予以布洛芬 10 mL 口服退热,地塞米松 10 mg 减轻炎症反应。次日血常规提示 Plt、Hb、WBC 均依然低下;T 淋巴细胞亚群检测提示 T 辅助细胞/T 抑制细胞 0.58,自然杀伤(NK)细胞(CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>)2%;T 抑制细胞(CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>)55%,总 T 淋巴细胞(CD3<sup>+</sup>)84%;贫血 3 项检测提示血清铁蛋白 3 190 g/mL;血清病原体检查(TORCH)提示单纯疱疹 I 型病毒免疫球蛋白 M 抗体(H)1.10(阳性);血清辅助性 T 淋巴细胞 1/2 检测提示白细胞介素 1 072.21 pg/mL(参考值 616.73 pg/mL);24 h 尿蛋白定量 0.9 g/24 h;尿 10 项联合尿沉渣检查提示蛋白质+,WBC 29 个/ $\mu\text{L}$ ,红细胞 1 933 个/ $\mu\text{L}$ ,潜血+++。胸部 CT 平扫:双肺间质性肺水肿,双侧胸腔积液,双侧胸膜局限性增厚。泌尿系磁共振成像平扫:双肾周少量积液,腹腔少量积液,右肾小囊肿,脾大。其余检查未见异常。请泌尿科会诊后结合患者病情考虑为急性肾盂肾炎,因孕期子宫逐渐增大压迫输尿管可能导致梗阻性肾积水,加重肾盂肾炎,故放置双侧输尿管支架减轻肾脏压力。当天下午继续请血液科会诊,考虑患者间歇高烧达 2 周,Hb、Plt 水平均进行性下降,铁蛋白水平升高,脾肿大,骨髓涂片可见噬血细胞。见图 1。结合患者病史有泌尿系感染,多考虑为继发性 HPS。给予地塞米松 15 mg 静脉滴注联合人免疫球蛋白 20 g 静脉滴注,同时,外送血液检查 NK 细胞活性及 CD25 检测。2022 年 4 月 13 日外送血标本检测提示 NK 细胞活性 12.21%(参考值大于 15.11%),CD25 22 808 pg/mL(参考值小于 6 400 pg/mL)。经血液科会诊确诊为 HPS。该病预后差,进展快,一旦病情加重有可能导致多器官功能衰竭,致死率极高,经血液科、产科与新生儿科会诊,考虑患者目前孕周 31<sup>+5</sup> 周,促胎成熟已完成,决定尽快终止妊娠后转血液科规范化治疗。2022 年 4 月 14 日经子宫下段剖宫产术娩出一男婴,分娩后患者恢复情况良好,2022 年 4 月 18 日转至血液科进行 HPS 治疗,根

据患者身高、体重、体表面积予以地塞米松加依托泊苷(DXM+VP-16)方案治疗原发病。2022 年 4 月 29 日患者一般状况良好,复查骨髓及相关指标提示患者病情缓解,当前治疗疗程结束,患者及家属要求出院。嘱患者出院后定期门诊复查,按时服药,不适随诊。2022 年 5 月 18 日门诊随访患者恢复良好。

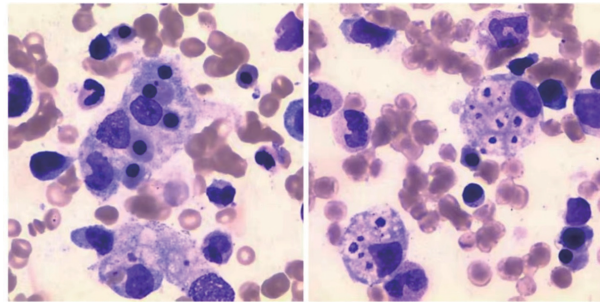


图 1 骨髓涂片(瑞氏染色,100×)

## 2 讨论

妊娠合并 HPS 是产科较为罕见的疾病。目前,其发病原因尚未完全明确。有学者认为,是由于妊娠期间母体 T 淋巴细胞免疫调节异常所致,妊娠期间胎儿血中的人白细胞抗原等经胎盘进入母体,未被母体 T 淋巴细胞识别,从而导致过度的炎症反应,最终诱发妊娠期 HPS<sup>[4]</sup>。也有研究表明,母体病毒感染容易诱发 HPS<sup>[4-5]</sup>;已有文献报道的病毒中以 EB 病毒最为常见<sup>[6]</sup>;另外,巨细胞病毒、单纯疱疹病毒等也有文献报道<sup>[7-9]</sup>。

妊娠合并 HPS 往往缺乏特异的临床表现,其首发症状也因人而异。现已报道过的妊娠合并 HPS 首发症状主要为发热、血细胞水平降低及肝酶水平升高<sup>[10]</sup>,易与 HELLP 综合征(溶血、肝酶水平升高和血小板水平降低)<sup>[11]</sup>、妊娠期胆汁淤积(肝酶水平异常)<sup>[12]</sup>、妊娠合并急性髓系白血病(贫血,部分患者伴全血细胞水平降低)<sup>[13]</sup>、妊娠合并系统性红斑狼疮(发热、全血细胞水平降低)<sup>[14]</sup>相混淆,为妊娠合并 HPS 诊断造成困难。目前,诊断妊娠合并 HPS 主要根据国际组织细胞协会 2004 年修订的 HPS 诊断标准<sup>[15]</sup>,分子生物学诊断符合 HPS 或符合以下 8 条指标的任意 5 条:(1)发热,即体温高于 38.5 °C 且持续大于 7 d;(2)脾大;(3)血细胞减少(累及外周血两系或者三系,即 Hb<90 g/L、Plt< $100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,且非骨髓造血功能降低所致);(4)高甘油三酯血症和(或)低纤维蛋白原血症,即甘油三酯大于 3 mmol/L 或高于同年龄的 3 个标准差,纤维蛋白原小于 1.5 g/L 或低于同年龄的 3 个标准差;(5)在骨髓、脾脏、肝脏或者淋巴结中找到噬血细胞;(6)血清铁蛋白大于或等于 500  $\mu\text{g/L}$ ;(7)NK 细胞活性降低或缺如;(8)可溶性白细胞介素-2 受体大于或等于 2 400 U/mL。本例患者以血小板减少合并贫血为首发症状,并伴发热、铁蛋白水平增高、脾大,骨髓涂片见到噬血现象。经血液

科会诊后基本确诊为继发性 HPS。经验性给予地塞米松 15 mg 静脉滴注联合人免疫球蛋白 20 g 静脉滴注控制炎症反应。同时,外送血液检查 NK 细胞活性及 CD25 检测,3 d 后回报 NK 细胞活性降低(12.21%),CD25 增高(22 805 pg/mL),为确诊提供了有力支持。

妊娠合并 HPS 在治疗方面仍无统一方案,应根据胎龄和孕妇情况综合判断,总体治疗原则以控制炎症因子风暴和控制潜在诱发因素为主<sup>[16]</sup>。本例患者有发热、泌尿系感染情况;另外,单纯疱疹 I 型免疫球蛋白 M 抗体阳性,不排除病毒诱发的可能,入院后进行积极抗感染治疗,治疗后患者体温恢复正常、感染情况有所好转。入院进行相关检查后高度怀疑继发性 HPS,外送血液检查 NK 细胞活性和 CD25 检测的同时,积极给予地塞米松和人免疫球蛋白控制机体炎症反应。在结果回报后第一时间联系血液科会诊,确诊为妊娠合并继发性 HPS。

妊娠合并 HPS 最常见的并发症是低纤维蛋白血症,易造成自然流产、胎盘早剥或产后出血<sup>[10]</sup>,严重威胁母体和胎儿的生命安全。TENG 等<sup>[17]</sup>研究表明,未成熟胎盘释放滋养层碎片,包括滋养层成分、胎儿来源的可溶性 RNA 和 DNA,以及细胞滋养层细胞等,经胎盘进入母体循环,引起母体全身炎症反应导致妊娠相关 HPS。终止妊娠可阻止患者情况进一步恶化,并且利于后续的化疗。LIU 等<sup>[10]</sup>进行的一项回顾性研究发现,13 例妊娠合并 HPS 患者中 6 例患者在终止妊娠后病情缓解。

本例患者考虑孕周 31<sup>+5</sup> 周,胎儿促肺成熟已完成,经新生儿科会诊后决定为其实施子宫下段剖宫产手术结束妊娠,术后新生儿一般状况良好。患者转至血液科进行 HPS 治疗,予以地塞米松加依托泊苷方案治疗原发病,2022 年 4 月 29 日疗程结束,患者复查肝功能、血常规、凝血、血清铁蛋白及骨髓学检查等均恢复良好,应患者的家属要求出院,嘱患者定期门诊随访。2022 年 5 月 18 日门诊随访患者恢复良好。

综上所述,对妊娠期合并不明原因的发热、血细胞减少等情况,应警惕发生 HPS 的可能性。针对孕妇和胎儿的状况早期选择安全、有效的治疗措施对提高妊娠合并 HPS 患者及胎儿的生存率意义重大。

## 参考文献

- [1] CHINNICI A, BENEFORTI L, PEGORARO F, et al. Approaching hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1210041.
- [2] GRIFFIN G, SHENOI S, HUGHES G C. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An update on pathogenesis, diagnosis, and therapy [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2020, 34 (4): 101515.
- [3] 时冬冬,程琰,张庆英.妊娠合并噬血细胞综合征 3 例报道[J]. *复旦学报(医学版)*, 2023, 50(2): 312-316.
- [4] 孟广强,王晶石,崔亭亭,等.妊娠相关噬血细胞综合征的研究进展[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2023, 24(5): 558-560.
- [5] GOULDING E A, BARNDEN K R. Disseminated herpes simplex virus manifesting as pyrexia and cervicitis and leading to reactive hemophagocytic syndrome in pregnancy[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 180: 198-199.
- [6] 王亚茹,贺建霞,耿晔,等. EB 病毒相关噬血细胞综合征的临床特征及预后分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(20): 3840-3843.
- [7] PESSOA F S, GONÇALVES V C, LACERDA E M D C B. Haemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to intrauterine cytomegalovirus infection[J]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2021, 63: e15.
- [8] TUMIAN N R, WONG C L. Pregnancy-related hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with cytomegalovirus infection: A diagnostic and therapeutic challenge[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2015, 54(4): 432-437.
- [9] FREYTAG M, JØRGENSEN S, THOMSEN M, et al. Postpartum disseminated herpes simplex virus type 1 infection with hemophagocytic lymphohistiocytosis and fulminant neonatal herpes infection[J]. *J Infect Dis*, 2022, 225(1): 157-162.
- [10] LIU C C, GAO J S, LIU J T. Management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in pregnancy: Case series study and literature review [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2022, 48(3): 610-620.
- [11] KOMATSU R, MIMURA K, MATSUYAMA T, et al. Severe hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome requiring differentiation of thrombotic microangiopathy: Four cases from a nationwide survey in Japan [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, (2024-04-08) [2024-05-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38589336/>.
- [12] GEENES V, WILLIAMSON C, CHAPPELL L C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2016, 18(4): 273-281.
- [13] LI Y W, XU Y F, HU W, et al. Acute myeloid leukemia during pregnancy: (下转第 2958 页)