

# 系统性红斑狼疮合并中枢神经系统受累的嗜血细胞综合征及围生期心肌病 1 例

尚瑜<sup>1</sup> 袁静<sup>2</sup>

1 贵州中医药大学 贵州贵阳 550002

2 贵州省人民医院 贵州贵阳 550002

**摘要：**病史摘要 患者，女性，24岁，因“确诊系统性红斑狼疮3+年，顺产后发热6d”入院。最高体温39.4℃，伴精神行为异常，查三系减少，转氨酶、铁蛋白、甘油三酯明显升高，纤维蛋白原明显下降，骨髓细胞学检查见噬血现象，可溶性CD25升高，NK细胞活性下降，病程中出现胸闷、气促、呼吸困难、心脏彩超提示心脏扩大，心脏射血分数明显下降。症状体征 体温39.4℃，血压BP 120/86 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa）。神志欠清，烦躁不安，查体欠合作，计算力、定时、定向力减退，部分对答不切题，双上肢肌力5级，双下肢肌力4+级，颅神经（-），颈亢2横指，病理征（-）。  
**诊断方法** 三系减少，完善相关检查排除血栓性血小板减少性紫癜、腰椎穿刺排除颅内感染、骨髓穿刺提示见嗜血现象，可溶性CD25升高，NK细胞活性下降，脾大，铁蛋白升高，结合患者症状、BNP明显升高、心脏彩超结果支持诊断。  
**治疗方法** 给予甲强龙、血浆置换、丙种球蛋白冲击、抗感染、成分输血、HLH-2004方案化疗、CRRT加强超滤、溴隐亭抑制泌乳素分泌等治疗。临床转归治愈。

**关键词：**系统性红斑狼疮；嗜血细胞综合征；神经系统受累

嗜血细胞综合征（Haemophylic cell syndrome, HLH），又称嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症（hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH）。由于淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞系统异常激活、增殖，分泌大量炎症因子引起炎症风暴。患者可表现为持续发热、肝脾肿大、全血细胞减少、肝酶异常，并可在骨髓、肝、脾或淋巴结中发现噬血现象。本病可分为原发性和继发性，继发性HLH多见于感染、肿瘤、自身免疫性疾病等。而自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus, SLE）是一种具有多系统、多器官损害的疾病，病程中亦可出现上述症状。HLH合并中枢神经系统受累（CNS-HLH）患者除可表现为发热、肝酶异常、全血细胞减少等外，亦可出现神经和/或精神症状，而狼疮性脑病（neuropsychiatric lupus erythematosus, NPLE）、狼疮继发颅内感染患者同样会引起上述症状，且感染本身可继发HLH。因此当予以免疫治疗的SLE患者合并中枢神经系统受累的HLH时增加了该疾病的鉴别诊断难度。现报道1例以高热、精神行为异常入院的SLE产妇，外院血培养提示金黄色葡萄球菌，病程中出现严重心功能不全，经多次全院会诊完善相关检查后考虑合并中枢神经系统受累的嗜血细胞综合征及围生期心肌病（Peripartum cardiomyopathy, PPCM）。旨在提高临床医生对合并SLE的产妇发生HLH及PPCM的认识，做到早诊断、早治疗，改善患者的预后。

## 1 一般资料

患者，女性，24岁，因“确诊系统性红斑狼疮3+年，顺产后发热6d”于2022年2月17日16:31急诊轮椅入院。患者3+年前因水肿于当地医院诊断为“系统性红斑狼疮狼疮性肾炎”，予以硫酸羟氯喹、甲泼尼龙治疗后好转。1年前患者在妊娠后于该院专科医师指导调整治疗方案为硫酸羟氯喹0.2g bid、甲泼尼龙16mg qd，此后未定期复查，长期予上述药物治疗。2个月余前患者出现咳嗽，呈间断刺激性干咳，未予诊疗，上述症状持续存在。6d前患者孕足月于当地医院经阴道分娩一活婴，分娩过程中出现发热，最高体温38℃，分娩后予口服“布洛芬”治疗后体温降至正常要求出院。出院后接当地医院电话告知患者血培养提示：金葡菌感染，未做药敏（未见报告单），未予治疗。4d前患者再次出现发热，最高体温39.6℃，伴寒战，遂就诊于我院急诊科，查肝功能异常，血小板减少，诊断为：（1）菌血症；（2）肺部感染；（3）单胎顺产后；（4）系统性红斑狼疮；（5）感染中毒性肝损害？予以抗感染等治疗后，患者仍有高热，且逐渐出现精神异常，为求进一步诊治，急诊以“系统性红斑狼疮”收入我科。

入院体检：T37℃，R20次/分，P76次/分，BP120/86mmHg（1mmHg=0.133kPa），神志欠清，烦躁不安，查体欠合作，计算力、定时、定向力减退，部分对答不切题，全身未见皮疹，口唇苍白，口腔未见溃疡，双下肺呼吸音低，双肺未闻及明显干湿性啰音。心脏、腹部查体无特殊，双下肢无水肿。双上肢肌力5级，双下肢肌力4+级，颅神经（-），

颈亢2横指，病理征(-)。

## 2 检查

### 2.1 实验室检查：

白细胞  $2.25 \times 10^9 / L \downarrow$ ，血红蛋白  $35.0 g/L \downarrow$ ，血小板  $18.0 \times 10^9 / L \downarrow$ ；尿蛋白+，余阴性；粪便常规+OB；大便颜色黑色，隐血阳性。血纤维蛋白原量  $1.69 g/L \downarrow$ ，D二聚体  $39.38 \mu g/ml \uparrow$ ，纤维蛋白降解产物  $107.2 \mu g/ml \uparrow$ ，最低血纤维蛋白原量  $0.99 g/L \downarrow$ 。白蛋白  $22.40 g/L \downarrow$ ，丙氨酸氨基转移酶  $33 U/L$ ，天门冬氨酸氨基转移酶  $211 U/L \uparrow$ ，乳酸脱氢酶  $818 U/L \uparrow$ ，胆红素未见明显异常；尿素  $22.39 mmol/L \uparrow$ ，肌酐  $267 \mu mol/L$ （入院时正常，病程中最高值） $\uparrow$ ，eGFR  $21 ml/min/1.73 m^2 \downarrow$ 。甘油三酯  $1.96 mmol/L \uparrow$ ，铁蛋白测定  $>2000.0 \mu g/L \uparrow$ 。抗核抗体核均质型滴度  $1:320 +$ ，余阴性；抗中性粒细胞胞浆抗体谱未见异常。补体 C3  $0.26 g/L \downarrow$ ，补体  $1q0.11 g/L \downarrow$ ，补体 C4  $0.17 g/L$ 。CD系列：CD3+ 细胞  $640 \downarrow$ ，CD4+ 细胞  $172 \downarrow$ ，CD4/CD8  $0.41 \downarrow$ ，CD8+ 细胞  $420$ 。红细胞沉降率： $39 mm/h \uparrow$ ；C反应蛋白： $23.89 mg/L \uparrow$ ；PCT： $3.98 ng/ml \uparrow$ 。多次外周血破碎红细胞  $<1\%$ ；TSPOT、GM、G 试验阴性。可溶性 CD25： $7050 \uparrow$ ，NK 细胞活性： $9.63\% \downarrow$ 。B-型脑利钠肽  $15440.1 pg/ml \uparrow$ 。心梗三项未见明显异常。ADAMTS13 酶活性及抑制性抗体阴性、磷脂综合征六项未见异常。

### 2.2 影像学检查：

肺部高分辨 CT 平扫：双肺散在渗出；肝脏密度减低，肝细胞水肿/脂肪肝；脾大。颅脑 MR 平扫+增强、胸痛三联 CT：(-)。床旁妇科超声检查：产后子宫增大；子宫内膜增厚、回声不均质；宫腔积液；附件未见明显异常。心脏超声：左房双室扩大，左室运动减低，二尖瓣重度反流，三尖瓣重度反流，中度肺动脉高压可能，少量心包积液，左室舒张功能减低，左室收缩功能测值显著减低（EF  $< 35\%$ ）。腹部彩超：脂肪肝；脾厚。

2.3 病原学检查：外院血培养提示金黄色葡萄球菌（无药敏试验）、我院多次血培养、恶露培养、涂片均阴性，我院骨髓培养提示绿色气球菌。脑脊液三大染色、培养、二代测序结果均为阴性。EB 病毒 DNA 定量  $4.07E+03 IU/ml$ ，巨细胞病毒 DNA、呼吸道十一联检、G 试验、GM 试验均阴性。腰椎穿刺：脑脊液压力  $130 mmH_2O$  ( $1 mmH_2O=0.0098 kPa$ )，脑脊液常规检查：蛋白定性阳性 (2+)，红细胞计数  $20250 \times 10^6/L$ ，有核细胞计数  $15 \times 10^6/L \uparrow$ ，单叶核细胞、多叶核细胞分类 0%；脑脊液三大染色、培养、二代测序 (NGS) 结果均为阴性；脑脊液乳酸测定、腺苷脱氨酶未见明显异常。骨髓穿刺示：见少数组织细胞吞噬血细胞现象活跃。

## 3 诊断

### 3.1 诊断：

(1) 系统性红斑狼疮 狼疮性肾炎 继发性噬血细胞综合征（中枢神经系统受累）；(2) 双肺炎；(3) 围生期心肌病；(4) 急性肾损伤。

### 3.2 鉴别诊断：

①患者为产后高凝状态，SLE 基础疾病，长期使用免疫抑制剂，有发热、神经精神症状、全血细胞减少、尤其是血小板明显减少、肝功能异常，外院血培养提示金葡萄菌，需与 TTP、狼疮性脑病、颅内感染、颅内静脉窦血栓形成、感染相关肝损害、狼疮性肝损害鉴别；②患者 SLE 基础疾病，处于围产期，病程中突然出现心功能不全，需鉴别狼疮性心肌病、围生期心肌病。

## 4 治疗

羟氯喹、足量激素抑制免疫、血浆置换、丙种球蛋白冲击、先后予头孢曲松、美罗培南、万古霉素抗感染，复方磺胺甲噁唑片预防卡氏肺囊虫感染、HLH-2004 方案化疗 8 周（环孢素、依托泊苷、地塞米松）、成分输血、升白、升血小板、护肝肾、溴隐亭抑制泌乳素分泌、CRRT 清除体内多余水分、ARB 抑制心室重塑等对症支持治疗。

### 5 治疗结果、随访及转归

治愈，患者 2022 年 4 月复诊肾功能、血常规、补体全套、红细胞沉降率、CRP、BNP 完全正常，心脏彩超提示：左室舒张功能正常；左室收缩功能测值正常。尿白蛋白肌酐比轻度升高。

## 6 讨论

噬血细胞综合征 (HLH) 是一种由原发或继发性免疫异常介导的过度炎症反应综合征，其起病后病情进展迅速，病死率极高。HLH 可分为原发性和继发性两大类。原发性主要与遗传有关，继发性主要见于感染、肿瘤、风湿性疾病等。其中自身免疫性疾病相关的 HLH 又被称为巨噬细胞活化综合征 (MAS)。MAS 最常见于全身性青少年特发性关节炎 (sJIA)，其次为 SLE。目前 MAS 的诊断标准，依然沿用 HLH-2004 对原发性 HLH 的诊断标准，即满足以下 8 条指标中的 5 条：①发热：体温  $>38.5^\circ C$ ，持续  $>7d$ ；②脾大；③血细胞减少（累及外周血两系或三系）：血红蛋白  $<90 g/L$ ，血小板  $<100 \times 10^9 / L$ ，中性粒细胞  $<1.0 \times 10^9 / L$  且非骨髓造血功能减低所致；④高三酰甘油血症和（或）低纤维蛋白原血症：三酰甘油  $>3 mmol/L$  或高于同年龄的 3 个标准差，纤维蛋白原  $<1.5 g/L$  或低于同年龄的 3 个标准差；⑤在骨髓、脾脏、肝脏或淋巴结里找到噬血细胞；⑥血清铁蛋白升高：铁蛋白  $\geq 500 mg/L$ ；⑦ sCD25  $\geq 2400 U/ml$ ；⑧ NK 细胞活性降低或缺如<sup>[1]</sup>。本例患者符合上述所有诊断标准，因此 HLH 诊断明确。此外，HLH 可累及中枢神经系统，当 HLH 合并中枢神经系统病变 (CNS-HLH) 时，患者除出现上述表现外，在疾病早期还可出现易激惹、神志改变、定向障碍或其他神经精神症状等。部分患者可有脑膜刺激征、病理征阳性。中枢神经系统症状可以是疾病首发症状，也可以在病程中出现<sup>[2]</sup>。文献报道 CNS-HLH 的发病率约 30%~73%<sup>[3]</sup>。目前常用的 CNS-HLH 临床诊断标准如下<sup>[4]</sup>：(1) 神经和/或精神症状，如易激惹、惊厥、癫痫、脑膜刺激征、意识改变、共济失调、偏瘫等；(2) CNS 影像学异常，头颅 MRI 提示

脑实质或脑膜异常改变; (3) 脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 异常, CSF 细胞  $>5$  个/ $\mu\text{L}$  和或蛋白质升高  $>350$  mg/L (排除电解质紊乱、心脏疾病), 出现上述标准之一即可认为有中枢神经系统受累。本患者除满足 HLH-2004 条件外, 入院时即有神经精神障碍, 存在脑膜刺激征, 虽 CSF 压力及细胞数、蛋白质水平正常, 但部分 CNS-HLH 患者, CSF 可正常, 影像学及 CSF 改变并不具有特异性<sup>[5]</sup>。SLE 与 HLH 临床表现极为相似, 除可出现发热、血液系统受损、肝功能受损等类似 HLH 的临床表现外, 当出现狼疮性脑病时, 亦可出现与 CNS-HLH 相似的神经精神症状。本例患者有发热、低补体血症、蛋白尿、血液系统受累、神经精神症状, 如按 SLEDAI 评分, 疾病为重度活动, 不能完全除外狼疮性脑病可能, 但患者抗核抗体滴度不高, Sm 抗体、抗双链-DNA 抗体及提示狼疮性脑病的抗核糖体 P 蛋白抗体等均阴性, 且未予强化免疫抑制治疗, 而予以 HLH-2004 方案化疗 (地塞米松、依托泊苷、环孢素) 化疗后患者未再发热、神经精神症状消失, 支持 CNS-HLH 诊断。本例患者并未予鞘内注射甲氨蝶呤和地塞米松, 予地塞米松、依托泊苷、环孢素化疗后患者症状好转, 可能得益于患者神经精神症状不重, 未发生癫痫、脑血管意外等, 且病程中间断予血浆置换、CRRT 及丙种球蛋白冲击治疗有关。此外, 本例患者基础疾病为 SLE, 长期接受激素治疗, 为分娩后, 免疫力低下, 入院时存在发热、神经精神症状, 外院血培养提示金黄色葡萄球菌, 查体脑膜刺激征阳性, 还需警惕 SLE 合并颅内感染可能, 需尽早完善腰椎穿刺, 但患者血小板较低, 穿刺风险大, 患者产后, SLE 基础疾病, 易合并血栓性微血管病如血栓性血小板减少性紫癜 (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP), 该病亦可出现贫血、血小板减少、神经精神障碍等, 本例患者入院第二天, 在无法鉴别患者为狼疮性脑病、颅内感染或是 HLH 时及时启动了血浆置换, 为本例患者确诊 HLH 及时治疗赢得了时间。后续 ADAMTS13 酶活性及抑制性抗体阴性排除 TTP 后予以输注血小板达腰椎穿刺安全水平后行脑脊液相关检查排除了颅内感染。另外, 患者入院 D 二聚体明显升高, SLE 基础, 神经精神症状还需鉴别颅内静脉窦血栓形成, 患者抗心磷脂抗体阴性、颅脑 MR 平扫+增强已排除。本例患者化疗一周后出现了急性心功能不全, 患者表现为突感胸痛、烦躁不安、大喊大叫, 与典型急性左心衰竭症状不同, 急查胸痛三联 CT 未见明显异常, CT 未见明显肺水肿征象, 查 BNP 显著升高, 且复查心脏彩超提示射血分数明显下降, 多次请心内科专家会诊后考虑围生期心肌病 (peripartum cardiomyopathy, PPCM) 可能性大。PPCM 是指心脏健康的女性在妊娠晚期至产后数月内发生的心衰, 其主要特点是左心室收缩功能下降, 左心室射血分数 (LVEF)  $<45\%$ , 常伴有左心室扩大, 其诊断必须排除其他原因所致心衰<sup>[6]</sup>。本例患者心功能不全发作时, 肾功能、尿量基本正常, 患者饮食正常, 双下肢不肿, 无明显容量负荷过重依据, 可排除肾功能不全及容量负荷过重所致心脏

病变。既往长期服用羟氯喹, 但孕期及心衰发作前监测心电图未见明显异常, 故羟氯喹所致可能性不大。本例患者需重点排除狼疮性心肌炎 (lupus myocarditis, LM)。LM 在 SLE 患者发病率约  $3\% \sim 9\%$ <sup>[7-8]</sup>。LM 诊断的金标准为心内膜活检, 至今尚无公认的 SLE 合并心脏受累的临床诊断标准。因心内膜活检的有创新性及其风险性, 限制了临床应用, 目前国内外学者一致认为, LMS 是由狼疮病情活动引起且无法用其他原因解释的心肌功能损害。考虑患者已确诊为 HLH, 且已予以地塞米松、环孢素、依托泊苷治疗, 狼疮性心肌病可能性不大。本例患者经 CRRT、沙库巴曲缬沙坦、溴隐亭治疗后症状明显缓解, 随访过程中心脏射血分数及扩张的心室均恢复正常。综上所述, HLH 起病快, 死亡率高, SLE 患者出现中枢神经受累时, 除考虑 TTP、狼疮性脑病、中枢神经系统感染时需尤其警惕 HLH, 在鉴别诊断困难时, 及时采用血浆置换、丙种球蛋白冲击治疗可能为患者确诊赢取更多时间、改善患者预后。

#### 参考文献:

- [1] Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH et al (2007) HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 48(2):124-131.
- [2] Feng W-x, Yang X-y, Li J-w, Gong S, Wu Y et al (2020) Neurologic manifestations as initial clinical presentation of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 2 due to PRF1 mutation in Chinese pediatric patients. *Frontiers in genetics* 11:126.
- [3] Horne A, Wickström R, Jordan MB, Yeh E, Naqvi A et al (2017) How to treat involvement of the central nervous system in hemophagocytic lymphohistiocytosis? *Curr Treat Options Neurol* 19(1):1-19.
- [4] 王昭, 王天有 (2018) 噬血细胞综合征诊治中国专家共识. *中华医学杂志* 98(2):91-95.
- [5] 高枚春, 陆钦池 (2015) 成人嗜血细胞性淋巴组织增生症伴中枢神经系统受累系统分析. *上海交通大学学报 (医学版)* 35(11):1671.
- [6] Arany Z, Elkayam U (2016) Peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 133(14):1397-1409.
- [7] Du Toit R, Herbst P, Van Rensburg A, Du Plessis L, Reuter H et al (2017) Clinical features and outcome of lupus myocarditis in the Western Cape, South Africa. *Lupus* 26(1):38-47.
- [8] Appenzeller S, Pineau C, Clarke A (2011) Acute lupus myocarditis: clinical features and outcome. *Lupus* 20(9):981-988.

