

感染相關的噬血症候群

陳志榮 黃玉成

長庚兒童醫院 兒童感染科

噬血症候群是指一種單核球吞噬系統的反應性病變，病理特徵是在骨髓、脾臟、肝臟和淋巴結可見廣泛但良性的組織球(巨噬細胞和單核球)增生，這些增生的巨噬細胞有明顯吞噬其他血球，如紅血球、白血球和血小板的行為，臨床上病人表現發燒、血球數減少、肝脾腫大等症狀[2,3]。1939年，Scott 和 Robb-Smith 第一次提出「組織球性骨髓細網細胞增生症」(histiocytic medullary reticulosis) 這個名詞來描述此一疾病，1973年，Rappaport 認為此病理變化為「惡性組織球增生症」(malignant histiocytosis)，當時醫界普遍將其視之為血液腫瘤疾病，並以此治療之，但治療成果相當不理想。1979年，Risidall 首先使用(virus-associated hemophagocytic syndrome; VAHS)這個名詞[4]，他報告了19例噬血症候群的病例，其中有14例是正接受免疫抑制劑治療的腎臟移植後或紅斑性狼瘡成年病人，5例是先前健康的兒童和青少年，這群病人經過治療後大多很快恢復，最後有13人存活下來。19人中有15人證實有病毒感染，大多為 Herpes virus group，包括巨細胞病毒(cytomegalovirus; CMV)、單純疱疹病毒(herpes simplex virus; HSV)、Epstein-Barr 病毒 (EBV)和水痘帶狀疱疹病毒(varicella-zoster virus; VZV)，這樣的病程和預後與惡性組織球增生症差異頗大，Risidall 稱之為「病毒引起的噬血症候群」(virus-associated hemophagocytic syndrome; VAHS)，認為是一種良性的組織球增生疾病。現在一般的觀念認為，噬血症候群是一種良性的組織球增生 (benign histiocytosis)，它可續發於其他疾病，就目前所知，它與感染症，特別是病毒感染有著密不可分的關係[4-9]，其他像是膠原血管疾病或是惡性腫瘤都有續發噬血症候群的報告，故此類因其他疾病引起的噬血症候群，稱為反應性或續發性噬血症候群 (reactive or secondary hemophagocytic syndrome)。另一群常見於西方國家，有家族遺傳傾向的噬血症候群[10-12]，稱為原發性或家族性噬血症候群 (primary or familial hemophagocytic lymphohistiocytosis; FHL)(表一)。

在臨床上，區分原發性和續發性噬血症候群存在著某些盲點，我們先對原發性噬血症候群做簡單介紹，再詳述感染引起的噬血症候群。

家族性噬血症候群(Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis)

西元1952年，Farquhar 首先描述這樣的家族遺傳性噬血症候群，目前已知它是體染色體隱性遺傳，基因研究也顯示可能與第10對染色體長臂(10q21-22)和第9對染色體長臂(9q21.3-22)上的基因有關，病患常有近親通婚或其他兄弟姊妹相同疾病的家族史，事實上這樣的家族史也是診斷家族性噬血症候群的條件之一(表二)。根據一份分析122個FHL的兒童病例報告[10]，家族史中有高達24%的近親通婚比率，有其他家人罹患相同疾病的比率是49%，平均發病年齡是2.9個月，平均五年存活率是21%，若有做異體骨髓移植，五年存活率可達到66%，若只做化學治療則五年存活率只有10.1%。故可知此一疾病是好發在嬰幼兒，高死亡率，強烈遺傳傾向的一種疾病，除非做骨髓或幹細胞移植手術，否則預後極差。另外值得一提的是，雖然家族性噬血症候群被視為遺傳疾病，疾病初始時常先有一感染症狀，在前述的122個FHL病例中，有50個病

童有相關的感染症(大多是常見的病毒感染)佔了 40%，此一現象困惑了臨床醫師，特別是那些家族史不明顯的病童，因為我們無從區分這些病童是屬於家族性噬血症候群，或是因病毒感染引起的續發性噬血症候群，而區分這兩者在治療計畫上又有積極的意義，目前只能從病人的年紀 (FHL 年紀較小)和自然殺手細胞(natural killer cell)的活性 (FHL 常有 low natural killer cell activity 的情形)[13,14]嘗試去區分，但仍然有困難。

續發性噬血症候群 (Secondary Hemophagocytic Syndrome)

感染是引起續發性噬血症候群最常見的原因，自從 Risdall 的報告後，陸續有許多感染症被報告與噬血症候群有關，包括病毒、細菌、黴漿菌、黴菌、立克次體和寄生蟲，故現在常使用「感染引起的噬血症候群」(Infection-associated hemophagocytic syndrome; IAHS)這個名詞。

IAHS 的臨床診斷和表徵

根據 Henter 等人與 FHL Study Group of the Histiocyte Society 在 1991 年針對 FHL 所訂定的診斷準則[1]，診斷噬血症候群必須符合幾項條件(如表二)，我們現在仍延用此診斷要件來診斷 IAHS。

在小兒科的經驗，病童常以不明原因的高燒和肝脾腫大表現，繼之出現皮疹、黃疸、淋巴結腫大、出血和神經學症狀，如意識障礙、抽筋等，在實驗室數據方面，血球數降低是最早也最常被觀察到，全血球數減少在早期可能達不到診斷標準，此時應嚴密追蹤血球數的變化，也應立即做骨髓檢查，確定引起全血球數減少的原因，排除如惡性貧血或淋巴瘤、白血病等惡性疾病。低纖維蛋白原血症(hypofibrinogenemia)是 IAHS 的典型表現，它常合併有其它凝血功能異常如(Prothrombin time; PT、Partial thromboplastin time; PTT)延長，有時甚至會出現廣泛性血管內凝血異常(DIC)，大多數病人還可觀察到肝功能異常如 AST，ALT 和黃疸指數升高。高三酸甘油脂血症(hypertriglyceridemia)是診斷依據之一，懷疑 IAHS 的病童應做此血脂肪的檢查。另外，鐵蛋白(ferritin)和 LDH 上升雖不被 Histiocyte Society 列為診斷依據，但根據 Imashuku 在 1997 年一份研究報告中指出，IAHS 的病人高鐵蛋白血症和高 LDH 血症 (hyperferritinemia and hyper-LDH-naemia)的發生率比低纖維蛋白原血症和高三酸甘油脂血症的發生率來得更高，在統計上達有意義的差別[15]，故作者針對續發性噬血症候群提出一個修訂的診斷依據，即以高鐵蛋白血症和高 LDH 血症取代低纖維蛋白原血症和高三酸甘油脂血症，認為此診斷依據更適合續發性噬血症候群的臨床表徵。

診斷條件並不包括中樞神經檢查，但若做腦脊髓液檢查，常可見白血球數中等程度上升，其中大部分是小淋巴球和少數的單核球，有些病人死亡後解剖發現腦部血管周圍和腦膜有淋巴球和組織球的浸潤，有些則是整個腦實質都有廣泛性的浸潤。

病理檢查是診斷噬血症候群一個重要依據，在淋巴結竇部和髓部，肝臟，脾臟和骨髓有明顯的組織球浸潤並大量的吞噬其他血球，值得注意的是，這些組織球在型態上都是良性的，不應有其他惡性細胞存在，被浸潤的器官結構也都完整不會有

像惡性疾病般破壞組織結構的情形。我們最常做切片檢查的器官是骨髓，相對於肝臟，脾臟的細針抽吸切片檢查，它的程序較簡易也較為安全。若第一次骨髓檢查無結論，而臨床又無法排除噬血症候群的可能性，此時建議作淋巴結、脾臟或肝臟病理切片檢查，或隔一段時間再做一次骨髓檢查。

引起 IAHS 的致病原

Janka 等人針對 18 歲以下兒童，分析從 1979 年到 1995 年發表的 IAHS 文獻[3]，這篇回溯性報告中收集了 219 個兒童病例，其中有報告致病原的有 163 例，EBV 就佔了 121 例，其中半數以上是遠東地區所報告的，其它的病毒包括第六型人類疱疹病毒(HHV-6),巨細胞病毒(CMV),腺病毒(adenovirus),parvovirus, 水痘帶狀疱疹病毒(VZV)，單純疱疹病毒(HSV)和麻疹(measles)，細菌感染有 11 例，黴菌 2 例。在致病原與死亡率的關係分析發現，一般死亡率為 52%，EBV 引起的噬血症候群(EBV-AHS)有最高的死亡率達 70%以上。臨床經驗和文獻報告也都顯示，非 EBV 引起的噬血症候群(Non-EBV-AHS)，只要針對原來的疾病或致病原治療，預後通常不錯。面對一個噬血症候群的病人，應根據流行病學與病人的病史積極尋找可能的感染證據，血液尿液細菌培養，喉頭、肛門或糞便病毒培養皆應列為一般常規檢查，另外針對可能的致病原做血清學檢查，免疫螢光染色檢查，PCR 等可提供快速診斷參考。

致病機轉

IAHS 的病人體內，為何會有大量的組織球增生活化並且吞噬其他血球，其機轉一直無法被徹底瞭解。臨床發現，這些噬血症候群的病人血中細胞激素(cytokine)濃度很高，推測巨噬細胞應是受這些細胞激素刺激，表現不正常的增生和吞噬行為。細胞激素是由活化的淋巴球釋放出來，現已知與噬血症候群有關的細胞激素有丙型干擾素 (interferon- γ , IFN- γ)，soluble interleukine-2 receptor (sIL-2r)，腫瘤壞死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)，interleukin-1 (IL-1)和 interleukin-6 (IL-6)，這些細胞激素在血中濃度高低也被證實與 IAHS 的嚴重程度和預後有關[16-21]。

在噬血症候群中，最常見預後也最差的是 EBV 感染引起的噬血症候群(EBV-AHS)，不管在臨床或實驗室，EBV-AHS 也是最常被當作研究噬血症候群機轉和治療的對象。T 細胞或殺手細胞淋巴瘤的病患常在後來發生噬血症候群，或一開始以噬血症候群表現，也被證實與 EBV 感染有關。EBV 在這些病人身上並非如傳統觀念般感染 B 淋巴球，而是感染 T 淋巴球，T 淋巴球被感染後活化，釋放出細胞激素，這些細胞激素再進一步活化巨噬細胞，造成噬血症候群的病理和臨床表徵，此一機轉已被蘇益仁的研究所證實[6,22,23]。

蘇益仁的研究發現 EBV 陽性的 T 細胞或殺手細胞淋巴瘤，比起 EBV 陰性的 T 細胞淋巴瘤或 EBV 陽性的 B 細胞淋巴瘤，的確有較強的腫瘤壞死因子(TNF- α)基因表現，他認為腫瘤壞死因子是主要造成噬血症候群的細胞激素，其他的細胞激素如 IL-1 α 和 IFN- γ 可能並非由 T 細胞所分泌，而是由活化的巨噬細胞產生，只是與 TNF- α 產生協同作用再進一步活化巨噬細胞[23]。蘇益仁的研究不但證實了噬血症候群的可能機轉，也為治療噬血症候群帶來一個可能的思考的方向。

治療噬血症候群

噬血症候群的病人通常死於出血、感染或多重器官衰竭，非 EBV 感染引起的噬血症候群(non-EBV-AHS)，只要治療原來的疾病加上支持療法，可達六至七成的治癒率，相反的，EBV 引起的噬血症候群(EBV-AHS)則預後極差，在過去，免疫球蛋白和類固醇是治療 EBV-AHS 的第一線用藥，但治療成績不佳。近來發現以 VP-16(etoposide)為治療骨幹的療法有較佳的成效，陳榮隆在 1998 年發表了他們從 1990 至 1996 年，以 VP-16 治療兒童噬血症候群的成果[24]，22 例噬血症候群的病童接受以 VP-16 為主的治療，其中 16 例合併免疫球蛋白和類固醇(prednisolone)治療，治療後有 12 例達完全緩解，7 例部分緩解，3 例早期死亡，追蹤了 47.4 個月之後，12 例完全緩解的病童只有 4 例仍然無病存活，有 3 例部分緩解的病童後來轉為 T 細胞淋巴瘤，五年存活率是 40.9%，完全緩解的病童五年無病存活率是 36.4%，這 22 例中有 15 例是與 EBV 感染有關，這是第一篇以 VP-16 治療噬血症候群的長期追蹤報告。雖然在治療 IAHS 上取得初步成效，但部分緩解和復發比率仍然太高。日本學者 Imashuku 在 2001 年發表的文章更進一步指出，早期使用 VP-16 是成功治療 EBV-AHS 的關鍵[25]。他報告 1992 至 1999 年中的 47 個 EBV-AHS 病人，嚴重度皆屬於中至重度病患，有 43 人接受以 VP-16 為主的治療，最後有 34 人達完全緩解，9 人達部分緩解，4 年的存活率是 $78.3\% \pm 6.7\%$ ，比較診斷後四星期內開始使用 VP-16，與診斷四星期後才開始使用 VP-16 兩組的長期存活率，分別為 $90.2\% \pm 6.9\%$ 和 $56.5\% \pm 12.6\%$ ($p < 0.01$)，顯示愈早使用 VP-16 長期存活率愈佳。另外，同時使用環孢靈可減少因中性球降低，引發致命感染的機會。雖無好的控制組對照組，此一報告是目前治療 EBV-AHS 最好的成績，也說明了早期使用 VP-16 在治療 EBV-AHS 的重要角色。

至於免疫球蛋白在治療 IAHS 的角色，雖然有些文獻報告認為愈早使用愈好，也有人持反對看法[26-30]，目前並無良好設計、大規模的研究證實其療效。

結 論

感染引起的噬血症候群(IAHS)是一個不常見但卻往往致命的疾病，病毒感染是最常見的原因，特別是 EB 病毒，它感染 T 細胞後，促使 T 細胞釋放腫瘤壞死因子(TNF- α)，此激素繼而刺激活化巨噬細胞，巨噬細胞再釋放其他激素並使血球吞噬現象更加旺盛。在治療上，目前傾向早期使用以 VP-16 為主的療法。其他非 EB 病毒引起的噬血症候群，如敗血症、傷寒、恙蟲病、結核病等，只要治療其感染症，預後通常不錯。

表一 噬血症候群的分類

- A. 原發性噬血症候群
 - 家族性噬血症候群
- B. 續發性噬血症候群
 - 感染引起的噬血症候群
 - 病毒感染
 - 細菌感染
 - 黴菌感染
 - 其他感染
 - 非感染引起的噬血症候群
 - 惡性疾病
 - 淋巴瘤
 - 急性白血病
 - 生殖細胞腫瘤，乳癌，其他癌症
 - 非惡性疾病
 - 自體免疫疾病，如紅斑性狼瘡
 - 其他如 Chediak-Higashi disease, Weber-Christian disease。
 - 藥物引起（如 phenytoin）

表二 噬血症候群診斷準則 [1]

臨床和實驗數據準則

- 發燒（時間大於或等於七天，最高體溫大於或等於攝氏 38.5 度）
- 脾臟腫大（脾臟大於或等於肋弓下 3 公分）
- 血球數減少（周邊血液三個血球系中至少二個受影響，且非因骨髓發育不良所引起）
 - 血紅素 (<90g/l)
 - 血小板 (<100 × 10⁹/l)
 - 中性球 (<1.0 × 10⁹/l)
- 高三酸甘油脂血症和 / 或低纖維蛋白原血症 (hypertriglyceridemia and/or hypibrinogenemia)
（空腹時三酸甘油脂大於或等於 2.0mmol/l or 大於或等於 3 個標準差，纖維蛋白原小於或等於 1.5g/l or 小於或等於 3 個標準差）

組織病理切片準則

- 在骨髓或脾臟或淋巴結有血球吞噬（hemophagocytosis）現象
- 無惡性病變

噬血症候群 (Hemophagocytic lymphohistiocytosis; HLH)

- 必須符合以上所有準則才可診斷噬血症候群。

家族性噬血症候群 (Familial hemophagocytosis; FHL)

- 符合以上所有準則並有噬血症候群的家族史，可診斷為家族性噬血症候群
- 父母為近親通婚需懷疑是家族性噬血症候群的病患。

- 1.Henter JI, Elinder G, Ost A: Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Semin Oncol* 1991;18: 29-33.
- 2.Tsuda H: Hemophagocytic syndrome (HPS) in children and adults. *Int J Hematol* 1997; 65:215-26.
- 3.Janka G, Imashuku S, Elinder G, et al: Infection and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 435-44.
- 4.Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, et al: Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 1979; 44: 993-1002.
- 5.Okano M, Gross TG: Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome and fatal infectious mononucleosis. *Am J Hematol* 1996; 53: 111-5.
- 6.Su IJ, Chen RL, Lin DT, et al: Epstein-Barr virus (EBV) infects T lymphocytes in childhood EBV-associated hemophagocytic syndrome in Taiwan. *Am J Pathol* 1994; 144: 1219-25.
- 7.Kikuta H: Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *Leuk Lymphoma* 1995; 16: 425-9.
- 8.Takagi M, Unno A, Maruyama T, et al: Human herpesvirus-6 (HHV-6)-associated hemophagocytic syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 1996; 13: 451-6.
- 9.Dreyer ZE, Dowell BL, Chen H, et al: Infection-associated hemophagocytic syndrome. Evidence for Epstein-Barr virus gene expression. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991; 13: 476-81.
- 10.Arigo M, Janka G, Fischer A, et al: Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Leukemia* 1996;10: 197-203.
- 11.Henter JI, Arigo M, Elinder G, et al: Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12: 417-33.

12. Henter JI, Ehrnst A, Andersson J, et al: Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and viral infections. *Acta Paediatr* 1993;82: 369-72.
13. Perez N, Virelizier JL, Arenzana-Seisdedos F, et al: Impaired natural killer activity in lymphohistiocytosis syndrome. *J Pediatr* 1984; 104:569-73.
14. Egeler RM, Shapiro R, Loechelt B, et al: Characteristic immune abnormalities in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18: 340-5.
15. Imashuku S, Hibi S, Todo S: Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and childhood. *J Pediatr* 1997; 130: 352-7.
16. Ohga S, Matsuzaki A, Nishizaki M, et al: Inflammatory cytokines in virus-associated hemophagocytic syndrome. Interferon-gamma as a sensitive indicator of disease activity. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993; 15: 291-8.
17. Komp DM, McNamara J, Buckley P: Elevated soluble interleukin-2 receptor in childhood hemophagocytic histiocytic syndromes. *Blood* 1989; 73: 2128-32.
18. Imashuku S, Hibi S, Fujiwara F, et al: Hyperinterleukin (IL)-6-naemia in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 1996; 93:803-7.
19. Imashuku S, Hibi S, Sako M, et al: Soluble interleukin-2 receptor: a useful prognostic factor for patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1995; 86: 4706-7.
20. Henter JI, Elinder G, Soder O, et al: Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1991; 78: 2918-22.
21. Fujiwara F, Hibi S, Imashuku S: Hypercytokinemia in hemophagocytic syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993; 15: 92-8.
22. Su IJ, Wang CH, Cheng AL, et al: Hemophagocytic syndrome in Epstein-Barr virus-associated T-lymphoproliferative disorders: disease spectrum, pathogenesis, and management. *Leuk Lymphoma* 1995;19: 401-6.
23. Lay JD, Tsao CJ, Chen JY, et al: Upregulation of tumor necrosis factor-alpha gene by Epstein-Barr virus and activation of macrophages in Epstein-Barr virus-infected T cells in the pathogenesis of hemophagocytic syndrome. *J Clin Invest* 1997; 100: 1969-79.
24. Chen JS, Lin KH, Lin DT, et al: Longitudinal observation and outcome of nonfamilial childhood haemophagocytic syndrome receiving

etoposide-containing regimens. *Br J Haematol* 1998; 103: 756-62.

25.Imashuku S, Kuriyama K, Teramura T,et al: Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2665-73.

26.Chen RL, Lin KH, Lin DT, et al: Immunomodulation treatment for childhood virus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 1995; 89: 282-90.

27.Imashuku S: Advances in the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis.*Int J Hematol* 2000; 72: 1-11.

28.Imashuku S, Hibi S, Ohara T,et al: Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy.Histiocyte Society. *Blood* 1999; 93: 1869-74.

29.Estlin EJ, Palmer RD, Windebank KP, et al: Successful treatment of non-familial haemophagocytic lymphohistiocytosis with interferon and gammaglobulin. *Arch Dis Child* 1996; 75: 432-5.

30.Freeman B, Rathore MH, Salman E, et al: Intravenously administered immune globulin for the treatment of infection-associated hemophagocytic syndrome. *J Pediatr* 1993; 123: 479-81.