

## 淋巴瘤相關之噬血症候群

三軍總醫院 血液腫瘤科 趙祖怡醫師

噬血症候群首次於 1979 年被描述，其特徵為發燒、肝脾腫大及週邊血液中全血球降低。患者骨髓及淋巴結之病理檢查發現有許多巨噬細胞/組織球吞噬了紅血球、血小板及其他有核細胞。噬血症候群雖然早期被發現和感染有關，但後來發現其他形式可造成免疫系統壓力或活化之疾病，如惡性腫瘤，亦可引發此症候群。

在惡性腫瘤相關性之噬血症候群中，淋巴瘤是最主要的一種癌症。『淋巴瘤相關之噬血症候群』（Lymphoma-associated Hemophagocytic Syndrome，以下簡稱為 LAHS）診斷之條件如下：1. 持續高燒（ $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ ）達一週以上，2. 貧血（血色素  $< 9 \text{ gm/dl}$ ）或血小板過低（ $< 10 \text{ 萬}/\mu\text{l}$ ），3. a. LDH 大於正常值 2 倍以上；b. 血清 Ferritin 超過  $1,000 \text{ mg/dl}$ ；c. 肝脾腫大；d. FDP  $\geq 10 \text{ mg/ml}$ ，4. 在骨髓、肝或脾臟切片中出現噬血現象，5. 無感染證據，6. 病理檢查證實為惡性淋巴瘤。患者必須具備所有 1-6 項條件才能被診斷為 LAHS，其中第 3 項至少需符合兩點，若患者具備上述 1-5 項條件達兩週以上且使用類固醇或  $\gamma$  免疫球蛋白治療無效時，可以考慮可能為 LAHS 並開始化學治療。噬血症候群可以發生在淋巴瘤被診斷前、診斷時、治療中、緩解時或復發後任何時間點發生，其確實的發生率並不清楚。

LAHS 在文獻中較常在亞洲之病患被描述，其主要是和 EB 病毒相關之週

邊 T 細胞淋巴瘤及自然殺手細胞淋巴瘤有關。至於 B 細胞淋巴瘤則比較罕見。在西方國家中有關 LAHS 之報告較少，但其和 B 細胞淋巴瘤之相關報告比亞洲人多。

要診斷噬血症候群並不難，但要診斷 LAHS 並不容易，因為造成這種症候群的淋巴瘤通常是源自 T 細胞或自然殺手細胞，要診斷往往需要骨髓切片檢查，這種淋巴瘤細胞在型態學上和非典型之淋巴細胞 (atypical lymphocytes) 無法區分，而且在免疫化學染色上和成熟之 T 細胞也相同，唯有經由分子生物學之方法才能證實，且由於有時真正之淋巴瘤細胞在骨髓中並不多 (主要是活化的巨噬細胞)，很容易誤判為良性之噬血症候群；在臨床方面，這種患者發生淋巴結腫大病變的機會亦不多。基於以上之理由，診斷 LAHS 常需要有高度之懷疑心及仔細之多重驗證才能確立。不過在台灣地區如果病患曾經有 T 細胞淋巴瘤或自然殺手細胞淋巴瘤之病史，又出現了典型之噬血症候群症狀時就須特別小心了。在病理生理學方面，LAHS 之可能發生過程是首先有淋巴瘤細胞侵犯了淋巴/造血組織，爾後藉由產生細胞素，活化了巨噬細胞再進一步吞噬造血細胞形成，至於為何這些淋巴瘤細胞偏好在骨髓及肝/脾而較少引起淋巴結病變則不是非常清楚。由於診斷 LAHS 並不容易，使得許多患者無法在第一時間接受最適當之處置，為此病之預後較差提供了部份之解釋。

由於淋巴瘤患者往往免疫功能不全，且須以化學藥物治療，因此 LAHS 也有可能是恰巧合併感染造成，或是原本潛伏於患者體內之病毒重新活化引起。

因此，在治療方面須要醫師正確的判斷方能得到好的結果。若是判斷 LAHS 乃由淋巴癌細胞引起，那麼消滅淋巴癌細胞或許是最好的治療方法，若是判斷由合併感染或病毒活化則應暫停化療，使用抗生素/抗病毒藥物。對於快速惡化之噬血病況，則應考慮使用大量之免疫調節劑，如類固醇、 $\gamma$  免疫球蛋白或化學藥劑，來降低因細胞素風暴（cytokine storm）對患者所造成之傷害。對於噬血病況較為溫和的患者，免疫調節劑的使用亦值得一試。