

巨噬細胞活化症候群與自體免疫疾病

林泓科

彰化秀傳紀念醫院 內科部

摘 要

從1985年Hadchouel M.提出巨噬細胞活化症候群，這個疾病被歸類為次發型噬血球性淋巴組織球增生症，相關的自體免疫疾病以系統性幼年型關節炎為最常見。其病理機轉為自然殺手及T細胞的免疫缺損，不足以清除和壓制過度活化的免疫細胞，出現了免疫激化現象，影響全身器官，表現出發燒，出血傾向，血球低下，和中樞神經症狀等。目前的診斷雖沿用噬血球性淋巴組織球增生症-2004歸類準則，但修正診斷標準的提議未曾間斷；治療仍以類固醇為一線藥物，來控制過盛的免疫系統，而其他的二線藥物雖多，但仍有待共識。隨著分子生物研究，新的診斷方式和治療藥物有著長足的進步，有賴臨床醫師對各種早期徵候的警覺性，早期診斷，早期治療，方能有好預後。

關鍵詞：巨噬細胞活化症候群 (Macrophage activation syndrome)
噬血球性淋巴組織球增生症 (Hemophagocytic lymphohistiocytosis)
自體免疫疾病 (Autoimmune disease)
免疫過度活化 (Immune over activation)
血球吞噬現象 (*Hemophagocytosis*)

引言

巨噬細胞活化症候群是一種以血球低下，器官衰竭，和凝血功能異常為主要特徵的現象，這個疾病概念第一次在1985年由Hadchouel M.提出，他觀察到七名幼年型關節炎病患表現出神經症狀、肝功能異常、血液學變化、及代謝異常，且認為和巨噬細胞因為藥物或感染引發過度活化相關，後續的研究，將之歸類為噬血球性淋巴組織球增生症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) 的次發型²。事實上到底噬血球性淋巴組織球增生症 (HLH) 和巨噬細胞活化症候群 (MAS) 這兩者是否為同一種疾病

仍有爭議，噬血球性淋巴組織球增生症是一種罕見的家族性自體隱性遺傳疾病，因為perforin的基因出現突變，導致自然殺手細胞和毒殺T細胞減少，功能下降，不能清除過度活化的巨噬細胞。此一表現在系統性幼年型關節炎引發的巨噬細胞活化症候群上也可見到，但兩者的真正關聯性還有待釐清³。

次發性噬血球性淋巴組織球增生症的原因除了自體免疫疾病之外，感染(常見如EB病毒)，腫瘤(特別是淋巴瘤)，及少見的代謝異常也會引發⁴(表一)，在自體免疫疾病中，又以系統性幼年型關節炎為最常見，發生率估計有7~13%⁵，其他在文獻中被報導過的還有皮膚

表一：次發性噬血球性淋巴組織球增生症原因

次發性噬血球性淋巴組織球增生症		
感染相關	病毒	EBV、CMV、HSV、adenovirus
	細菌	各種病菌
	黴菌	念珠菌、麴黴菌
自體免疫疾病	系統性幼年型關節炎、皮肌炎/多發性肌炎、川崎病、紅斑性狼瘡、成人型史迪爾氏症、僵直性脊椎炎、類肉瘤、發炎性腸病變、多發性關節型幼年型關節炎、血管炎、類風濕性關節炎	
腫瘤相關	淋巴瘤	T/NK細胞淋巴瘤、B細胞淋巴瘤、何杰金氏淋巴瘤
	其他腫瘤	急性骨髓性白血病、急性淋巴性白血病多發性瘤、黑色素瘤、肝細胞瘤、胸腺瘤
藥物相關	抗癲癇藥物 (phenytoin, carbamazepine)	

炎、川崎病、紅斑性狼瘡、成人型史迪爾氏症、僵直性脊椎炎、類肉瘤、發炎性腸病變、多發性關節型幼年型關節炎等⁶。

病例報告

一個24歲女性，紅斑性狼瘡診斷6年，起始的表現為蛋白尿及中樞神經性侵犯，經腎臟切片確診為第四型狼瘡性腎炎，在門診規則服藥治療，期間接受過cyclophosphamide及methylprednisolone 脈衝注射，但是每日蛋白尿量仍高達3~5公克。病患因發燒全身無力，意識不清五日住院，住院日的血液報告包括WBC 19400/ μ L, Hgb 9.5g/dL, platelet 10.9×10^4 / μ L, Creatine 5.21 mg/dL, GOT 54U/L, GPT 70U/L, CRP 0.2mg/dl, C3 59mg/dL, C4 24.8mg/dL, anti-dsDNA Ab 34.6 IU/mL，因胸部X光有肺部浸潤，給予抗生素，發燒逐漸改善。住院第6天小便減少，接受血液透析治療，第9天，出現全血球低下，WBC 700/ μ L, Hgb 7.6g/dL, platelet 5.8×10^4 / μ L，其他血液報告fibrinogen 208mg/dL, FDP 7.1 mg/dL(<5), PT 9.5 sec, APTT 24.5 sec, D-dimer (+), ferritin 3917ng/mL, triglyceride 439 mg/dL, CD16+CD56 5%(7~40%), EBV VCA IgM (-), CMV IgM (+)，腹部超音波沒有發現肝脾腫

大，因病患拒絕而未做骨髓穿刺檢查，診斷為巨噬細胞活化症候群，給予類固醇脈衝治療及口服cyclosporine，第14天發燒停止，血球逐漸回升。

病理生理

毒殺T細胞和自然殺手若碰到病毒感染或腫瘤細胞，會啟動perforin導致細胞凋亡，原發性噬血球性淋巴組織球增生症乃導因於基因缺損，造成perforin媒介的細胞毒殺作用缺失，引起免疫功能紊亂，巨噬細胞和毒殺T細胞過度活化，形成“細胞激素風暴”；而巨噬細胞活化症候群則是因自然殺手及T細胞的免疫缺損，不足以清除和壓制過度活化的免疫細胞，如抗原呈現細胞和毒殺T細胞，因此也出現類似的免疫激化表現。

釋放出來的大量的細胞激素，如TNF- α 、IL-1、IL-6等，引起發燒，發炎指數上升等現象；表現CD163表面抗原的巨噬細胞會吞食血紅素-血紅素結合蛋白複合體，導致鐵蛋白的合成增加，血液中ferritin上升；TNF- α 會抑制lipoprotein lipase，因而三酸甘油脂上升；TNF- α 、INF- γ 的壓制作用及血球吞噬現象，致使血球數目下降；以及plasminogen activator因為巨噬細胞刺激plasmin而增加，活化了血栓溶解作用，伴隨fibrinogen減少。

臨床表現

因為發炎細胞被活化，釋放出大量的細胞激素，如TNF- α 、IL-1、IL-6等，造成內皮細胞活化，凝血功能異常，組織中T細胞和巨噬細胞浸潤，中樞神經發炎等，所表現出來的臨床特徵堪稱多樣，從輕度的頭痛，疲憊，躁動，到持續性發燒，出血傾向，肝脾腫大，淋巴結病變，皮膚紫斑、瘀血，甚至癲癇、昏迷等。疾病早期也會先出現貧血和血小板低下，近一半的人白血球下降，而骨髓內被破壞，以及無效的造血導致網狀血球增多合併貧血；其他數據包括ferritin、CRP、三酸甘油脂、膽色素、肝功能上升，和fibrinogen下降。

診斷

巨噬細胞活化症候群在鏡檢下的病理表現為紅血球被巨噬細胞吞噬，對這個疾病的認識大多來自噬血球性淋巴組織球增生症的研究，目前的診斷標準也是沿用噬血球性淋巴組織球增生症-2004歸類準則(表二)⁷。

然而實際上，因為這個疾病的原因多樣，同樣的標準在不同的疾病上不見得合宜，例如系統性幼年型關節炎疾病本身就會表現出貧血，ferritin上升，及白血球增加，這些臨床數據和表現與噬血球性淋巴組織球增生症-2004歸類準則若合符節，使得早期診斷巨噬細胞活化症候群形成困難⁵，另外病發時的出血傾向也增加取得組織的難度。因此有人提議修正巨噬細胞活化症候群的診斷標準⁸：臨床上若看到持續活化的免疫風濕疾病，紅血球沉降速率和血小板下降，合併CRP，D-dimer，ferritin上升，就要高度懷疑巨噬細胞活化症候群，而最終的診斷還是要靠骨髓切片，來證實血球吞噬現象存在。

近來分子生物研究有了長足的進步，發現sIL2R及sCD163，分別是活化型T細胞和巨噬細胞掉落的表面抗原，在巨噬細胞活化症候群越來越重要，雖然在某些疾病如幼年型關節炎和紅斑性狼瘡也可以看到sIL2R，但若見到上升好幾倍的數值，則要考慮巨噬細胞活化症候群，但其他可能有相同表現的疾病如腫瘤，病毒性肝炎則要列入鑑別診斷⁹。

治療

治療自體免疫疾病引起的巨噬細胞活化症候群，並沒有統一的標準療程，除了冷凍血漿矯正凝血功能異常，類固醇控制過盛的免疫系統，其他的免疫抑制劑都應先暫停，因為一些免疫抑制劑，例如：methotrexate、sulfasalazine、non-steroidal anti-inflammatory drugs、anakinra、aspirin、penicillamine本身都可能引發巨噬細胞活化症候群⁶。而用於噬血球性淋巴組織球增生症的治療準則HLH-2004 protocol在巨噬細胞活化症候群亦不完全適用，一方面這個為小於18歲兒童而設的治療準則不

表二：噬血球性淋巴組織球增生症(HLH)-2004診斷歸類準則

符合以下1 or 2，即可診斷噬血球性淋巴組織球增生症
1. 符合分子診斷
2. 以下8點符合5點
• 發燒
• 脾臟腫大
• 超過兩種或以上的週邊血球細胞減少
血紅素 <10.0 g/dl (或9.0 g/dl 在小於四週的嬰孩)
血小板 <100 x 10 ⁶ /μl
中性白血球 <1.0 x 10 ⁶ /μl
• 高三酸甘油血症或低纖維蛋白原血症
三酸甘油酯 ≥ 265 mg/dl
纖維蛋白原 ≤ 150 mg/dl
• 噬血症—可在骨髓、脾臟、淋巴結組織或腦脊髓液中見到，沒有惡性腫瘤的證據。
• 自然殺手細胞(natural killer) 活性很低或缺失
• 血漿中鐵蛋白 ≥ 500 μg/dl
• 可溶性CD25 (sIL-2受體) ≥ 2,400 U/ml

見得合用於成年人，另一方面有些病例只使用類固醇就有很好的療效¹⁰。有學者提出不同的治療方式：先用大劑量類固醇注射，效果不佳者，再加上cyclosporine¹¹、etoposide、免疫球蛋白、和anti-TNF製劑¹² (etanercept) 做為二線藥物¹⁰，並配合積極控制感染，去除引發因子。在系統性幼年型關節炎，IL-6扮演重要的病理機轉，而研究也證實Tocilizumab (IL-6受體拮抗劑) 有不錯的治療效果¹³。Rituximab (B細胞拮抗劑) 除了早先在EBV引起的巨噬細胞活化症候群被證實有療效¹⁴，最近也使用在紅斑性狼瘡相關的病例獲得效果¹⁵。

討論

巨噬細胞活化症候群是自體免疫疾病嚴重的併發症，代表不受控制的免疫系統造成全身性的發炎反應，疾病表現多樣化導致早期診斷困難，再加上後續治療尚未完全形成共識，是內科疾病治療一大挑戰，有賴醫師高度警覺，及早診斷及早治療。這一個案例，一開始合併有肺部感染，但感染控制後血球數目卻下降，因此懷疑有其他問題，經檢查而及早改變治療策略，改以免疫抑制的藥物控制，收到不錯的療效。雖然目前有越來越多的藥物如生物製劑

可供選擇，但總的來說，這仍然是一個死亡率
高，不易治療的疾病，需要更多的研究和關注。

參考文獻

1. Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: possible relationship to drugs or infection. *J Pediatr* 1985; 106: 561-6.
2. Athreya BH. Is macrophage activation syndrome a new entity? *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 121-3.
3. Grom AA. Macrophage activation syndrome and reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis: the same entities? *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 587-90.
4. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 95-109.
5. Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, Cron RQ. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34: 1133-8.
6. Deane S, Selmi C, Teuber SS, Gershwin ME. Macrophage activation syndrome in autoimmune disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 153: 109-20.
7. Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 124-31.
8. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 2005; 146: 598-604.
9. Grom AA, Mellins ED. Macrophage activation syndrome: advances towards understanding pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 561-6.
10. Kelly A, Ramanan AV. Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 477-81.
11. Mouy R, Stephan JL, Pillet P, Haddad E, Hubert P, Prieur AM. Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases. *J Pediatr* 1996; 129: 750-4.
12. Cortis E, Insalaco A. Macrophage activation syndrome in juvenile idiopathic arthritis. *Acta Paediatr Suppl* 2006; 95: 38-41.
13. Ravelli A, Schneider R, Weitzman S, et al. A56: macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with tocilizumab. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66 Suppl 11: S83-4.
14. Balamuth NJ, Nichols KE, Paessler M, Teachey DT. Use of rituximab in conjunction with immunosuppressive chemotherapy as a novel therapy for Epstein Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29: 569-73.
15. Bakshi J, Hassan S, D'Cruz D, Chan A. Rituximab therapy in refractory macrophage activation syndrome secondary to systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2013; 22: 1544-6.

Macrophage Activation Syndrome and Autoimmune Disease

Hung-Ke Lin

Department of Internal Medicine, Changhua Show Chwan Memorial Hospital

Macrophage activation syndrome which was first described by Dr. Hadchouel M. in 1985 by clinical observation has been classified as secondary form of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). The most common associated autoimmune disease is juvenile idiopathic arthritis. The pathogenesis is that the impaired natural killer and cytotoxic T cell have problem in suppressing and clearing the reactivated immune cell. The overacting immune system affects the whole body and presents fever, bleeding tendency, pancytopenia, central nervous system symptoms and so on. The adjustment of diagnostic criteria has been proposed since the HLH-2004 diagnostic criterion is used as diagnostic tool. Steroid remains the first choice of treatment, but there is still no conclusion as for the secondary line drugs. Although there is much progress in recent years, early diagnosis and well treatment still rely on highly suspicious on recognition of the early presentation. (*J Intern Med Taiwan* 2014; 25: 195-198)