

DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2021.14.032 文章编号: 1671-4695(2021)14-1566-04

## 儿童 EB 病毒相关噬血细胞综合征的临床及影像学表现

鲁霞 杨旭 阚英 杨吉刚\* (首都医科大学附属北京友谊医院核医学科 北京 100050)

【关键词】 噬血细胞综合征 EB 病毒 儿童 影像学表现 正电子发射断层显像

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS), 又称为噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), 是一组免疫系统不受控制地激活, 引起的全身过度炎症反应的临床综合征<sup>[1]</sup>, 成人及儿童均可发生。按发病原因可分为原发性 HLH (primary HLH, pHLH) 及继发性 HLH (secondary HLH, sHLH), 前者由某些原发基因突变引起, 后者由感染、恶性肿瘤或自身免疫性疾病等引起。儿童中, EB 病毒(Epstein-Barr Virus, EBV) 感染相关的 HLH (EBV-HLH) 最为常见。并且, pHLH 及淋巴瘤相关 HLH 等也可合并 EBV 感染<sup>[2]</sup>。EBV-HLH 是一种罕见病, 发病急、进展快且病死率高。主要表现为长期发热, 常合并多系统受累表现: 如血细胞减少、肝脾淋巴结肿大、肝功能异常、呼吸系统症状、神经系统症状及皮疹等。EBV-HLH 治疗成功的关键在于及时有效地控制机体的高炎症状态, 此外还应评估全身脏器, 进行对症及支持治疗, 以及鉴别其他可能的原发性及继发性病因, 进行对症治疗。影像学检查在 EBV-HLH 的诊断、评估及病因鉴别中起着重要作用<sup>[3]</sup>。但目前对于儿童 EBV-HLH 的影像学表现的报道少, 并且缺乏相关的文献综述。因此, 为了提升临床及影像科医师对该病的认识, 本文就儿童 EBV-HLH 的临床及影像学表现进行综述。

### 1 EBV-HLH 概述

1.1 发病率 EBV 感染在亚洲国家中非常常见<sup>[4]</sup>。感染后可无症状, 或出现传染性单核细胞增多症、慢性活动性 EB 病毒感染、淋巴组织增生性疾病或淋巴瘤等疾病, 严重时可并发 HLH<sup>[5-6]</sup>。EBV-HLH 的发病率缺少大样本的研究, 而 HLH 的发病率约为 1/80 万每年。EBV-HLH 约占 HLH 患儿的 40%, 并且预后较差, 3 年生存率约 80%<sup>[4]</sup>。

1.2 发病机制 EBV-HLH 的发病机制至今仍未明确, 可能与其他类型 HLH 具有共同的发生过程: 多种因素导致自然杀伤(natural killer cell, NK) 细胞、细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T cell, CTL) 与巨噬细胞相互激活、持续活化及大量增殖, 分泌大量细胞因子产生“炎症因子风暴”, 激活的巨噬细胞吞噬多种血细胞产生噬血现象, 同时增殖的淋巴细胞及组织细胞浸润多个靶器官, 继而

出现多器官的损伤甚至衰竭<sup>[1]</sup>。EBV 一般首先感染 B 细胞, 也可通过直接感染 CD8<sup>+</sup> T 细胞及 NK 细胞等, 使其功能发生改变, 导致不能清除病原体感染的 B 细胞, 使 T 淋巴细胞在抗原持续刺激下过度活化及增殖, 从而进入上述过程引发 EBV-HLH<sup>[7]</sup>。此外, 某些原发基因缺陷时(如 PRF1、UNC13D、STX11、STXBP2、RAB27A、LYST、AP3B1 等), 由于穿孔素介导的细胞毒作用缺陷, 也可使 NK 细胞及 CTL 清除靶细胞能力下降, 进而可因感染 EBV 而诱发 HLH<sup>[1]</sup>。另外, SH2D1A、ITK、CD27、CD70 等原发基因缺陷的患儿, 感染 EBV 更易诱发 HLH<sup>[1,8]</sup>。SH2D1A 基因突变可抑制信号淋巴细胞激活分子相关蛋白(SAP, 一种下调激活信号的蛋白), 使 T 淋巴细胞明显活化, 从而引发 HLH<sup>[9]</sup>。

1.3 诊断 EBV-HLH 的诊断需要同时满足以下 3 个条件: (1) 满足 2004 年国际组织细胞协会提出的 HLH 诊断标准<sup>[10]</sup>。符合以下 8 条指标中 5 条: ①长期发热; ②脾大; ③两系以上血细胞减少; ④高甘油三酯血症和(或)低纤维蛋白原血症; ⑤在骨髓、肝脏、脾脏或淋巴结等受累组织中发现噬血现象; ⑥血清铁蛋白升高; ⑦NK 细胞活性减低或缺如; ⑧可溶性白细胞介素 2 受体(soluble interleukin 2 receptor, IL-2R/sCD25)升高。(2) 存在 EBV 感染的证据, 具体可参考全国儿童 EB 病毒感染协作组于 2016 年提出的诊断标准<sup>[11]</sup>。包括: ①血清学抗体检测提示 EBV 急性感染或慢性活动性感染; ②受累组织或外周血中 EBV-DNA 升高; ③通过多种分子生物学方法检测血清、受累组织中 EBV 阳性, 如 EBV 编码的小 RNA 原位杂交阳性(EBER<sup>+</sup>) 等。(3) 除外其他可合并 EBV 感染的继发性病因: 如淋巴瘤及幼年特发性关节炎等<sup>[11]</sup>。

1.4 治疗 EBV-HLH 危及生命, 诊断后应立即启动治疗。但在进行淋巴瘤及白血病等评估(骨髓、淋巴结、其他受累组织活检)之前, 应尽量避免使用激素及化疗药物, 以免干扰病理学及影像学诊断<sup>[1]</sup>。治疗的关键在于及时控制机体的炎症状态。一线治疗方法主要为免疫化疗, 目前国内广泛使用的是国际组织细胞协会提出的 HLH-94 方案, 包括地塞米松及依托泊苷<sup>[1]</sup>。HLH-04 方案在此基础上增加了环孢素的早期使用, 但目前尚无证据证明该方案能显著改善患者的预后<sup>[12]</sup>。若中枢神经系统受累则需鞘内注射甲氨喋呤及地塞米松。若诱导治疗无效, 应尽早进行挽救治疗。B 细胞靶向的

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81971642; 81771860)

\* 通讯作者: 杨吉刚 E-mail: yangjigang@cmmu.edu.cn

单克隆抗体 - 利妥昔单抗,可改善 EBV - HLH 患者的预后<sup>[13-14]</sup>。芦可替尼是一种 Janus 激酶抑制剂,可抑制  $\gamma$  干扰素等多种细胞因子的信号传递,可能对 EBV - HLH 有效<sup>[15]</sup>。首都医科大学附属北京友谊医院王昭医师团队提出的 L - DEP 方案由培门冬酶联合多柔比星、依托泊苷及甲泼尼松构成,在国内得到广泛的推荐,研究显示对 EBV - HLH 治疗有着良好疗效<sup>[16]</sup>。在此基础上,应同时进行对症及支持治疗,如抗感染、输注丙种球蛋白及血浆置换等。抗病毒药物如阿昔洛韦等,需与免疫抑制剂联合应用,单独应用尚无明显证据支持有效<sup>[7]</sup>。然而,对于原发基因异常及难治性、复发性 EBV - HLH,应及早进行造血干细胞移植<sup>[12,15]</sup>。

## 2 EBV - HLH 的临床及影像学表现

作为一种全身系统性疾病,EBV - HLH 可累及全身各个器官及系统,主要包括中枢神经系统、呼吸系统、心血管系统、腹部脏器(如肝、脾、肾)、造血系统(骨髓)、淋巴结及皮肤等。常合并多系统受累,当出现不同系统受累时,临床表现及影像表现各不相同。

**2.1 中枢神经系统** EBV - HLH 患儿中,中枢神经系统受累发生率约 56%<sup>[17]</sup>。当出现时,提示预后较差,应及早进行评估及治疗<sup>[12,17]</sup>。中枢神经系统受累定义为具有神经系统相应的临床表现、脑脊液改变和(或)影像学表现。常见临床表现有:癫痫、易怒、嗜睡、昏迷、肌无力、肌张力减退、瘫痪及意识丧失等。脑脊液改变包括:白细胞和(或)蛋白升高。

影像学检查约 50% 患儿有异常表现<sup>[17]</sup>。病变以脑实质异常密度/信号病灶及脑萎缩最常见,还可表现为脑室扩张、脑积水、脑水肿、颅内出血、钙化、坏死及硬膜下积液等<sup>[17-21]</sup>。病灶多分布于灰白质交界处,且多为双侧,可分布于整个神经系统,包括大脑、小脑、脑干、脊髓,以及白质、灰质核团等。病变脑组织病理活检可表现为:淋巴细胞及组织细胞浸润、噬血现象、EBER<sup>+</sup>等<sup>[21]</sup>。CT 上主要表现为低密度病灶,且对钙化灶及出血灶的检出更为敏感。MRI 上主要表现为斑片状 T2WI 及 FLAIR 高信号病灶。增强扫描时,由于血脑屏障破坏,病灶可呈弥漫性、局灶性或环形强化。还可出现弥漫性的软脑膜强化及血管周围强化。病灶扩散受限程度不一,早期可能由于细胞毒性水肿等原因可以呈现 DWI 高信号及 ADC 低信号,晚期由于液化坏死,则不再出现弥散受限<sup>[21]</sup>。在磁共振波谱分析上,不同时期病灶具有不同的表现<sup>[22]</sup>。急性期可出现小乳酸峰及谷氨酰胺和谷氨酸复合物峰的升高;随着持续的组织破坏,出现胆碱峰升高及 NAA 峰降低;晚期由于脑软化,所有代谢物均显著减少。以上表现具有非特异性,还需与脑梗死、脑炎、胶质瘤等多种神经系统疾病进一步鉴别<sup>[22]</sup>。

**2.2 呼吸系统** 约 43% 的 EBV - HLH 患儿有呼吸系统受累<sup>[23]</sup>。常见临床表现有咳嗽、咯痰及呼吸困难等,重症者可出现呼吸衰竭。主要原因是病原体感染,包括

病毒感染及继发的细菌或真菌感染等,少数也可由 EBV 感染相关淋巴瘤样肉芽肿或淋巴瘤累及肺所致<sup>[24-25]</sup>。病理活检噬血现象少见<sup>[26]</sup>。

典型的影像学表现为双肺浸润性改变(多为间质性肺炎)及胸腔积液,还可表现为肺结节、肺不张、肺实变、肺气肿及纵膈淋巴结增大等<sup>[27-28]</sup>。部分重症感染者可出现肺纤维化,表现为网格状、蜂窝状改变伴间质积气<sup>[29]</sup>。呼吸系统受累可能提示预后不良,故应注意对病变进行评估,并给予处理<sup>[28,30]</sup>。

**2.3 心血管系统** 近年来,有病例报道 EBV - HLH 合并心血管系统受累,表现为:冠状动脉瘤、心肌炎、心包炎及心包积液等<sup>[31-32]</sup>。相关临床表现缺乏特异性,包括发热、水肿及呼吸困难等,严重者可发生呼吸心搏骤停。儿童冠状动脉瘤是一种少见病,常继发于川崎病,少数可发生于慢性活动性 EBV 感染。在 EBV - HLH 患儿中,心血管系统的受累可能与 EBV 感染的 CD8<sup>+</sup> T 细胞直接浸润有关,或与 EBV 感染介导的全身免疫损伤有关<sup>[31-33]</sup>。对于 EBV - HLH 患儿,尤其早期 EBV 载量高时,及时进行心脏及冠脉的评估非常重要<sup>[32]</sup>。辅助检查可发现心肌损伤标志物升高、心电图异常等。

影像学检查可发现心脏增大、心包积液及单发或多发冠状动脉瘤等。超声心动图(UCG)可发现较大的冠状动脉瘤,而冠脉造影可发现更小的冠脉改变<sup>[31]</sup>。部分研究发现患儿应用 HLH 方案治疗后,心肌炎、心包积液及冠状动脉瘤消失<sup>[33]</sup>。但也有研究者发现,冠状动脉瘤可能成为后遗症<sup>[31-32]</sup>。EBV - HLH 患儿的冠状动脉瘤是否可逆,仍需要长期的随访观察。

**2.4 腹部** 腹部器官受累在儿童 EBV - HLH 中非常常见,其中约 88% 出现肝大,约 64% 出现脾大,还可合并腹腔积液及淋巴结增大等<sup>[2]</sup>。实验室检查常发现多种肝功能指标的异常,如胆红素升高、凝血功能障碍(凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间延长、纤维蛋白原升高、D - 二聚体升高)、白蛋白降低、转氨酶升高(丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶)及甘油三酯升高等。临床可表现为黄疸、出血以及腹痛、恶心、厌食、乏力等非特异性症状。出血可发生于多部位,如皮肤、消化道、肺、鼻、颅内及泌尿系统等<sup>[23]</sup>。部分 EBV - HLH 患儿以急性肝损伤为主要表现<sup>[34]</sup>。受累肝脏、脾脏活检可发现 T 淋巴细胞浸润、噬血现象及 EBER<sup>+</sup>等<sup>[34-36]</sup>。腹部影像学检查可表现为:肝脾弥漫性增大、多发淋巴结增大、胆囊壁增厚及腹水等<sup>[28]</sup>。若表现为多发淋巴结肿大,或发现肝、脾、骨髓中局灶性异常病灶,需注意与淋巴瘤鉴别<sup>[36-37]</sup>。MR 对局灶性异常病灶的检出较 CT 敏感<sup>[3]</sup>。

肾脏损伤在 EBV - HLH 中少见<sup>[38-39]</sup>。主要表现为急性肾损伤、肾小球肾炎及肾病综合征等。其中急性肾损伤最为常见,多发生于危重患者<sup>[40]</sup>。实验室检查可发现:肌酐升高、肾小球滤过率下降、少尿、血尿及蛋

白尿等。肾脏穿刺活检的出血风险大,且对于明确诊断的获益不大,仅在病因不明确且临床提示肾脏受累时进行,因此临床价值较为有限<sup>[39]</sup>。肾损伤的发生可能与急性肾小管坏死、灌注不足、微循环栓塞及肾小球病变等有关。受累肾组织活检可发现T细胞及巨噬细胞的浸润<sup>[41-42]</sup>。对于肾脏受累影像学报道较少,主要表现为肾脏体积增大。

**2.5 造血系统** 骨髓造血系统的受累在HLH患者中非常常见,是HLH的诊断标准之一,主要表现为两系及以上血细胞减少(包括白细胞、红细胞及血小板)<sup>[1]</sup>。骨髓活检可发现造血细胞减少、淋巴细胞浸润及噬血现象,EBV-HLH患者还可见EBV感染的证据(如EBER<sup>+</sup>)<sup>[43]</sup>。EBV感染可进展为EBV相关淋巴组织增殖性疾病及淋巴瘤等,骨髓穿刺活检对HLH病因的鉴别具有重要意义。关于HLH累及骨髓的影像学表现的报道少。文献报道骨坏死在激素治疗的HLH患者中并不少见,可伴随骨痛。1例HLH患者在激素治疗仅11d后,骨穿提示大范围骨坏死,CT、MR随访发现病变范围逐渐扩大,推测骨坏死的出现可能不仅与激素使用有关,也与疾病本身有关<sup>[44]</sup>。HLH患儿必要时应进行CT/MR检查评估骨坏死等并发症,并及时调整治疗方案。

**2.6 淋巴结** 淋巴结肿大在EBV-HLH中较常见,约发生于15%~50%的患儿<sup>[2,23]</sup>。可累及全身任何部位淋巴结,如颈部、纵隔、腋窝、腹部(肝门区、脾门区、腹膜后、肠系膜区)及腹股沟区等。受累淋巴结活检可发现噬血现象及EBV感染的表现(如EBER<sup>+</sup>)等,是EBV-HLH诊断的支持条件之一,同时可协助鉴别淋巴瘤等恶性疾病。影像学检查是发现淋巴结肿大的主要方法。超声检查可探查浅表淋巴结并指导穿刺活检,深部淋巴结的发现需要CT、MR、PET/CT等检查。

**2.7 皮肤** EBV-HLH的皮肤表现并不少见,中国一项研究显示约13%患儿出现皮疹,表现为一过性充血性皮疹、红斑或风团样皮疹,约30%出现皮肤出血表现,如瘀点、瘀斑等<sup>[23]</sup>。前者可能由于全身系统性炎症所致<sup>[12]</sup>。后者由于血小板减低及凝血功能异常所致,可合并其他部位的出血情况。HLH的皮肤改变为非特异性改变,活检噬血现象少见,但有助于与T细胞淋巴瘤等鉴别<sup>[45]</sup>。

**2.8 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT的表现** <sup>18</sup>F-FDG PET/CT作为一种全身性检查,将功能显像与解剖定位融合,广泛应用于肿瘤性疾病尤其是淋巴瘤的诊断与疗效监测、不明原因发热及某些自身免疫性疾病中。对于EBV阳性的HLH,PET/CT目前主要用于病因诊断,并且可根据高代谢发现一些CT或超声容易遗漏的淋巴结,协助确定穿刺活检的最佳部位,从而排除淋巴瘤等疾病,指导进一步治疗。EBV-HLH的PET/CT表现主要包括:肝、脾增大并弥漫性FDG代谢增高,骨髓弥漫性FDG代谢增高,淋巴结增大并代谢增高等<sup>[46]</sup>。分析其原因可

能是由于免疫系统过度活跃及T淋巴细胞和巨噬细胞的增殖所致,反映了体内的高炎症状态<sup>[47-48]</sup>。当出现肝、脾、骨髓局灶性FDG代谢增高时,提示可能进展至淋巴瘤。但有报道EBV-HLH可出现上述类似淋巴瘤的表现。1例15岁患儿,<sup>18</sup>F-FDG PET/CT检查除了发现肝脾肿大并代谢增高外,还发现肝、脾及骨髓的多发局灶性FDG代谢增高以及多发淋巴结肿大并FDG代谢增高,提示可能为淋巴瘤相关HLH,但最后脾切除证实为EBV-HLH<sup>[36]</sup>。该病例的肝脾病灶在增强CT上呈等或稍低密度影,骨髓病灶在CT上未见异常,说明PET/CT对病灶的检出率较CT高。此外,PET/CT参数还可能预测HLH患者的预后,既往回顾性研究发现,脾/纵膈比、骨髓SUV值、脾SUV值、骨髓/肝比及脾/肝比等可能与患者预后有关<sup>[47]</sup>。而关于PET/CT在儿童EBV-HLH的表现及预后价值,尚缺乏相关的报道,有待进一步研究。

### 3 总结

EBV-HLH是一种全身炎症性疾病,其特征是免疫细胞的过度激活及炎症风暴的产生。可累及身体的各个器官及系统,包括神经系统、呼吸系统、腹部脏器(如肝、脾、肾)、造血系统(骨髓)、淋巴结及皮肤等。影像学检查(包括超声、CT、MR、<sup>18</sup>F-FDG PET/CT等)对EBV-HLH的诊断、病因鉴别、累及范围及病情评估有着重要作用,并且能进一步指导治疗方案。PET/CT作为一种全身功能性检查,具有特殊的优势。HLH进展迅速,可危及生命,及时进行全面的影像学评估,并调整治疗方案,对EBV-HLH患儿是十分有必要的。

### 参考文献

- [1] Canna SW, Marsh RA. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 2020, 135(16): 1332-1343.
- [2] Kogawa K, Sato H, Asano T, et al. Prognostic factors of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: report of the Japan Histiocytosis Study Group [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(7): 1257-1262.
- [3] Shieh AC, Guler E, Smith DA, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Primer for Radiologists [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2020, 214(1): W11-W19.
- [4] Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan [J]. *Int J Hematol*, 2007, 86(1): 58-65.
- [5] 段红梅,申昆玲.慢性活动性EB病毒感染的诊断标准和治疗[J].*实用儿科临床杂志*, 2006, 21(10): 638-640.
- [6] Okano M, Gross TG. Acute or chronic life-threatening diseases associated with Epstein-Barr virus infection [J]. *Am J Med Sci*, 2012, 343(6): 483-489.
- [7] 朱桂英.儿童EB病毒相关噬血细胞综合征的分子生物学机制和诊疗研究进展[J].*国际儿科学杂志*, 2016, 43(6): 430-433.
- [8] Rigaud S, Fondanèche MC, Lambert N, et al. XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome [J]. *Nature*, 2006, 444(7115): 110-114.
- [9] de la Varga - Martínez R, Mora - López F, García - Cuesta D, et al. X-linked Lymphoproliferative Disease Type 1 in a Patient With the p. Gly93Asp SH2D1A Gene Mutation and Hemophagocytic Lymphohistio-

- cytosis[J]. *J Pediatr Hematol Oncol* ,2017 ,39( 8) : e483 – e485.
- [10] Henter JI ,Horne A ,Aricó M ,et al. HLH – 2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer* ,2007 ,48( 2) : 124 – 131.
- [11] 中华医学会儿科学分会感染学组, 全国儿童 EB 病毒感染协作组. 儿童主要非肿瘤性 EB 病毒感染相关疾病的诊断和治疗原则建议 [J]. *中华儿科杂志* ,2016 ,54( 8) : 563 – 568.
- [12] Al – Samkari H ,Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis [J]. *Annu Rev Pathol* ,2018 ,13: 27 – 49.
- [13] Chellapandian D ,Das R ,Zelley K ,et al. Treatment of Epstein Barr virus – induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab – containing chemo – immunotherapeutic regimens [J]. *Br J Haematol* ,2013 ,162( 3) : 376 – 382.
- [14] Stefanou C ,Tzortzi C ,Georgiou F ,et al. Combining an antiviral with rituximab in EBV – related haemophagocytic lymphohistiocytosis led to rapid viral clearance; and a comprehensive review [J]. *BMJ Case Rep* ,2016 ,2016: ber2016216488.
- [15] Marsh RA. Epstein – Barr Virus and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis [J]. *Front Immunol* ,2017 ,8: 1902.
- [16] Wang J ,Wang Y ,Wu L ,et al. PEG – asparaginase and DEP regimen combination therapy for refractory Epstein – Barr virus – associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *J Hematol Oncol* ,2016 ,9( 1) : 84.
- [17] Zhao YZ ,Zhang Q ,Li ZG ,et al. Central Nervous System Involvement in 179 Chinese Children with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis [J]. *Chin Med J* ,2018 ,131( 15) : 1786 – 1792.
- [18] Forbes KP ,Collie DA ,Parker A. CNS involvement of virus – associated hemophagocytic syndrome: MR imaging appearance [J]. *AJNR Am J Neuroradiol* ,2000 ,21( 7) : 1248 – 1250.
- [19] Yang S ,Zhang L ,Jia C ,et al. Frequency and development of CNS involvement in Chinese children with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer* ,2010 ,54( 3) : 408 – 415.
- [20] Wang Y ,Camelo – Piragua S ,Abdullah A ,et al. Neuroimaging features of CNS histiocytosis syndromes [J]. *Clin Imaging* ,2020 ,60( 1) : 131 – 140.
- [21] Chung TW. CNS involvement in hemophagocytic lymphohistiocytosis: CT and MR findings [J]. *Korean J Radiol* ,2007 ,8( 1) : 78 – 81.
- [22] Goo HW ,Weon YC. A spectrum of neuroradiological findings in children with haemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Radiol* ,2007 ,37( 11) : 1110 – 1117.
- [23] Xiao L ,Xian Y ,Dai B – t ,et al. Clinical features and outcome analysis of 83 childhood Epstein – Barr virus – associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH – 2004 protocol [J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* ,2011 ,32( 10) : 668 – 672.
- [24] Chen SH ,Hsia SH ,Lin JJ ,et al. A possible familial lymphoproliferative disorder in two male siblings of children with recurrent wheezing and lung infections since infancy [J]. *Int J Hematol* ,2014 ,100( 4) : 407 – 412.
- [25] Xu L ,Zhang X ,Lu YJ ,et al. Pulmonary Lymphomatoid Granulomatosis With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis as the Initial Manifestation [J]. *Front Oncol* ,2020 ,10: 34.
- [26] Zayed Y ,Osman M ,Kheiri B ,et al. Bilateral pulmonary nodules and intravascular pulmonary histiocytosis: A rare presentation of hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to Epstein – Barr Virus infection [J]. *Respir Med Case Rep* ,2019 ,26: 11 – 13.
- [27] 卢根, 谢正德, 申昆玲, 等. 儿童 EB 病毒相关性噬血细胞淋巴瘤组织细胞增生症的临床特征和预后危险因素分析 [J]. *中华儿科杂志* ,2010 ,48( 2) : 121 – 126.
- [28] Fitzgerald NE ,MacClain KL. Imaging characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Radiol* ,2003 ,33( 6) : 392 – 401.
- [29] Cui Y ,Zhang Y ,Wang F ,et al. Lung injury associated with severe Epstein – Barr virus ( EBV ) infection [J]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* ,2015 ,53( 8) : 586 – 591.
- [30] Seguin A ,Galicier L ,Boutboul D ,et al. Pulmonary Involvement in Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis [J]. *Chest* ,2016 ,149( 5) : 1294 – 1301.
- [31] Sun G ,Yao F ,Yang Z. A Pediatric Case Report of Epstein – Barr Virus – associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis With Pericardial Effusion and Multiple Coronary Artery Aneurysms [J]. *J Pediatr Hematol Oncol* ,2021 ,43( 2) : e219 – e222.
- [32] Kawamura Y ,Miura H ,Matsumoto Y ,et al. A case of Epstein – Barr virus – associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with severe cardiac complications [J]. *BMC Pediatr* ,2016 ,16( 1) : 172.
- [33] Kato S ,Yoshimura K ,Tanabe Y ,et al. A child with Epstein – Barr Virus – associated hemophagocytic lymphohistiocytosis complicated by coronary artery lesion mimicking Kawasaki disease [J]. *J Pediatr Hematol Oncol* ,2013 ,35( 7) : e317 – e319.
- [34] Hattori A ,Hamada Y ,Kawabata H ,et al. Acute liver injury secondary to hemophagocytic lymphohistiocytosis triggered by Epstein – Barr virus infection [J]. *JGH Open* ,2021 ,5( 1) : 166 – 168.
- [35] Amin N ,Shah I ,Bhatnagar S. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis ( HLH ) in Children Presenting as Liver Disease [J]. *J Clin Exp Hepatol* ,2014 ,4( 2) : 175 – 177.
- [36] Pan Q ,Luo Y ,Wu H ,et al. Epstein – Barr Virus – Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Mimicking Lymphoma on FDG PET/CT [J]. *Clin Nucl Med* ,2018 ,43( 2) : 125 – 127.
- [37] Lehmborg K ,Nichols K ,Henter J ,et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies [J]. *Haematologica* ,2015 ,100( 8) : 997 – 1004.
- [38] Chen RY ,Li XZ ,Lin Q ,et al. Epstein – Barr virus – related hemophagocytic lymphohistiocytosis complicated with coronary artery dilation and acute renal injury in a boy with a novel X – linked inhibitor of apoptosis protein ( XIAP ) variant: a case report [J]. *BMC Pediatr* ,2020 ,20( 1) : 456.
- [39] Aulagnon F ,Lapidus N ,Canet E ,et al. Acute kidney injury in adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Am J Kidney Dis* ,2015 ,65( 6) : 851 – 859.
- [40] Filippone EJ ,Farber JL. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update for nephrologists [J]. *Int Urol Nephrol* ,2016 ,48( 8) : 1291 – 1304.
- [41] Bae MN ,Kwak DH ,Park SJ ,et al. Acute kidney injury induced by thrombotic microangiopathy in a patient with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *BMC Nephrol* ,2016 ,17: 4.
- [42] Thunait O ,Delahousse M ,Fakhouri F ,et al. Nephrotic syndrome associated with hemophagocytic syndrome [J]. *Kidney Int* ,2006 ,69( 10) : 1892 – 1898.
- [43] Hao R ,Yang X ,Liu Z ,et al. EBV – Associated T – Cell Lymphoproliferative Disorders Demonstrated on FDG PET/CT in a Patient With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis [J]. *Clin Nucl Med* ,2019 ,44( 10) : 829 – 830.
- [44] Takahashi T ,Rykkken J. Progressive Diffuse Osteonecrosis in a Patient with Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis [J]. *Case Rep Radiol* ,2015 ,2015: 730719.
- [45] Morrell DS ,Pepping MA ,Scott JP ,et al. Cutaneous manifestations of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Arch Dermatol* ,2002 ,138( 9) : 1208 – 1212.
- [46] 杨旭, 刘志谋, 阚英, 等. 18F – FDG PET/CT 在噬血细胞综合征的临床应用价值 [J]. *临床和实验医学杂志* ,2020 ,19( 4) : 436 – 439.
- [47] Zheng Y ,Hu G ,Liu Y ,et al. The role of F – FDG PET/CT in the management of patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Clin Radiol* ,2016 ,71( 12) : 1248 – 1254.
- [48] Yang YQ ,Ding CY ,Xu J ,et al. Exploring the role of bone marrow increased FDG uptake on PET/CT in patients with lymphoma – associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a reflection of bone marrow involvement or cytokine storm? [J]. *Leuk Lymphoma* ,2016 ,57( 2) : 291 – 298.

( 收稿日期: 2021 – 04 – 07)