

综述

儿童噬血细胞综合征的中枢神经系统表现*

陈莉 干芸根*

中国医科大学深圳市儿童医院放射科

(广东 深圳 518000)

【摘要】噬血细胞综合征(HPS)又称噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(HLH),是一种由遗传或获得性免疫调节异常导致的致死性过度炎症反应综合征,包括一系列的临床特征、异常实验室检查及异常影像学表现,常伴有多器官损害。近年来,关于HLH累及中枢神经系统(CNS-HLH)的报道越来越多,中枢神经系统受累甚至可能成为其唯一表现,且中枢神经系统受累往往提示预后不佳。目前对中枢神经系统受累的影像学检查方法主要为磁共振扫描及增强,仅极少数文献报道有MRS及DWI检查,且其结果具有临床意义。本文将对其中枢神经系统受累的临床表现、实验室检查及影像学表现进行概述。

【关键词】噬血细胞综合征; 中枢神经系统; 儿童

【中图分类号】R741; R748

【文献标识码】A

【基金项目】深圳市医疗卫生“三名工程”项目(SZSM202011005)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.01.057

The Central Nervous System (CNS) Manifestations of Hemophagocytic Syndrome in Children*

CHEN Li, GAN Yun-gen*

Department of Radiology, Shenzhen Children's Hospital of China Medical University, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

ABSTRACT

Hemophagocytic syndrome(HPS) also known as Hemophagocytic lymphohistocytosis(HLH) is a kind of fatal over-inflammatory response syndrome caused by abnormal genetic or acquired immune regulation, which includes a series of clinical features, abnormal laboratory examinations and abnormal imaging manifestations, and is often associated with multiple organs' damage. In recent years, more and more reports have been published on the involvement of HLH in the central nervous system (CNS-HLH). CNS involvement may even be its only manifestation, and often indicates a poor prognosis. At present, plain scan and enhancement MRI are the main imaging methods for CNS involvement. Few literatures have reported MRS and DWI examination, and the results have clinical significance. In this paper, the clinical, laboratory and imaging findings of CNS involvement are summarized.

Keywords: Hemophagocytic Syndrome(HPS); Central Nervous System(CNS); Pediatric

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)又称噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistocytosis, HLH),是一种致死性过度炎症反应综合征,其特征是高度活化的淋巴细胞和巨噬细胞浸润组织并产生大量促炎细胞因子。包括一系列临床特征和异常实验室检查^[1],如持续性发热、肝脾肿大、瘀斑/紫癜、进行性细胞减少、肝酶水平升高、C反应蛋白水平升高、红细胞沉降率下降、高三酰甘油血症、高铁蛋白血症、低纤维蛋白原血症等,常伴有多器官损害。临床症状是CD8+T淋巴细胞和巨噬细胞过度活化的结果^[2],CTLs清除抗原呈递细胞(APCs)的能力受损导致CD8+细胞毒性淋巴细胞的慢性刺激和细胞因子的释放。在HLH中观察到的所有临床表现都是由高细胞因子血症和CTLs及APCs(如巨噬细胞/组织细胞)的多克隆所致。

随着对本病认识的不断加深,关于HLH累及中枢神经系统(CNS-HLH)的报道也越来越多^[3-9],甚至可能成为其唯一表现^[10-13]。中枢神经系统受累可作为首发症状^[14],也可以在病程中随时出现,往往提示预后不佳。但它是一种可治疗的综合征,早发现、早治疗往往可有效改善患者预后。因此,我们需要更充分地认识CNS-HLH的临床及影像学表现,以便为CNS-HLH的早发现、早治疗提供可靠依据,为患者早日康复提供可能。

1 分类

传统上,根据病因,HLH可分为两种不同类型^[15-16]:原发性或先天性HLH和继发性或获得性HLH。在原发性HLH中,可分为家族型HLH(FHLH)和其他免疫缺陷综合征:根据致病基因,FHLH可进一步细分为五个亚型,FHL1至FHL5,PRF1、UNC13D、STX11和STXBP2的突变分别与FHL2、FHL3、FHL4和FHL5相关;其他免疫缺陷综合征包括2型Griscelli综合征(RA B27A/Rab27a),Chédiak-Higashi综合征(LYST),2型Hermansky-Pudlak综合征(AP3B1),1型X连锁增殖综合征(SH2D1A/SAP蛋白)和2型X连锁增殖综合征(BIRC4/XIAP蛋白)。在FHLH中,噬血细胞综合征是该病的唯一表现;在其他遗传性HLH病例中,噬血细胞综合征只是疾病表现之一,并不一定存在^[2]。继发性HLH是由感染(最常见为EBV感染^[17])、恶性肿瘤或自身免疫性疾病引起的,也可能发生在某些代谢性疾病(如Gaucher病、赖氨酸蛋白不耐受)、免疫抑制治疗以及移植后,患者通常没有已知的遗传倾向^[2,18]。

美国近期的一篇报道^[19]提出了一种新的分类方法,该分类法认为:噬血细胞综合征包括受益于HLH指导的免疫抑制治疗的情况,称为“HLH病”,以及不受益于这种治疗或需要完全不同的治疗的情况,称为“HLH病模拟病”。HLH病包括以下可识别的亚群:具有明确遗传病因的家族性HLH,与恶性肿瘤相关的HLH,与风湿病相关的HLH(也称为MAS),免疫激活治疗后观察到的HLH(医源性HLH,也称为细胞因子释放综合征),HLH与免疫损害(原发性免疫缺陷或治疗相关的免疫抑制)相关,HLH与其他特殊情况无关。原发性HLH往往是致死性的,同样,严重的获得性病例在没有获得适当治疗的情况下下往往也会死亡。

2 发病率

Kyung-Nam Koh等^[4]回顾性分析了1996年~2011年251例诊断为HLH的儿童患者,中位年龄为3.2岁(0~18.7岁),其中81/238(34%)患者有CNS受累的临床表现,其诊断标准为神经系统症状或脑脊液(CSF)中的细胞增多和/或蛋白沉积,或在MRI上出

【第一作者】陈莉,女,研究生,主要研究方向:儿科影像学。E-mail: chenli671@163.com

【通讯作者】干芸根,男,主任医师,主要研究方向:儿科影像学。E-mail: gdszyg-1@126.com

现异常。Xu Xiao-Jun等^[5]收集了2011年~2013年,共12家医院的323名确诊为HLH患者,中位年龄为2.2岁(0~14.6岁),其中37/260(14.2%)的患者有CNS受累,神经系统症状包括:癫痫,共济失调,昏迷,颅神经麻痹或偏瘫。文凤云^[20]等分析了2006年1月至2015年10月的152例HLH患者,其中CNS受累88例,结果显示:57.9%患者存在多种神经系统症状,37.0%的患者观察到脑脊液异常,57.5%的病人有神经放射学异常。Burcin Beken等^[7]人的研究显示:25例(44%)患儿在诊断时有CNS受累,17例(30%)在随访中有CNS受累,而抽搐是最常见(48%)的神经系统症状。5例患者没有神经系统症状,但MRI或CSF表现异常(蛋白升高、组织细胞引起中度细胞增多或噬血现象)与HLH的发病相一致。10岁后确诊6例,其中3名患者(10岁、14岁和15岁)在诊断时表现为孤立的CNS受累。Zhao Yun-Ze等^[6]的一项研究显示:21.2%(38/179)的患者有神经系统症状,颅脑影像学异常80例(50.0%,排除19例无影像学资料者),包括脑白质信号改变、脑萎缩、钙化、脑室扩大、水肿等;脑脊液结果异常者占14.7%(17/116,不包括63例未经腰椎穿刺者),包括白细胞(WBC)计数升高和总蛋白浓度升高。美国的一项回顾性研究^[8]显示2012~2014年间,共840名年龄在18岁以下的住院患者,平均年龄6岁,中位年龄3.3岁,共50例(5.9%)有CNS受累表现。北京市儿童医院最近的一项单中心研究^[21]显示家族性HLH患者较其他患者更易发生CNS受累和癫痫发作(分别为83.3%对37.5%, $P=0.019$;55.6%和12.5%, $P=0.04$)。

3 诊断

HLH-2004方案是目前应用最广泛的HLH诊断标准^[15,22]:符合以下(1)和(2)2条中的任何一条即可诊断为HLH:(1)符合HLH的分子诊断:PRF1、UNC13D、STXBP2、RAB27A、STX11、SH2D1A或XIAP;(2)符合HLH诊断标准(以下8项标准中的5项):(a)初始诊断标准(对所有HLH患者进行评估):发热超过一周,高峰值达 38.5°C 以上;脾肿大;细胞减少(外周血中3系细胞 ≥ 2 系受累:血红蛋白 $<90\text{g/L}$ (婴儿 <4 周:血红蛋白 $<100\text{g/L}$),血小板 $<100\times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞 $<1.0\times 10^9/\text{L}$;高甘油三酯血症和/或低纤维蛋白原血症:空腹甘油三酯 $\geq 3.0\text{mmol/L}$ ($\geq 265\text{mg/dl}$),纤维蛋白原 $\leq 1.5\text{g/L}$;骨髓、脾脏或淋巴结中出现噬血细胞,无恶性肿瘤征象;(b)新加诊断标准:NK细胞活性低或无(根据当地实验室参考);铁蛋白 $\geq 500\mu\text{g/L}$;可溶性CD25(即可溶性IL-2受体) $\geq 2400\text{U/mL}$ 。另:如果症状出现时没有发现噬血细胞活性,则进一步寻找噬血细胞活性。如果骨髓标本不能确定,可从其他器官获取标本。以下发现可为诊断提供有力的支持性证据:a.脑脊液细胞增多(单核细胞)和/或脑脊液蛋白升高;b.肝脏组织学异常,类似于慢性持续性肝炎(活组织检查)。但这些诊断标准也存在局限性^[23-24]。

目前关于CNS-HLH的诊断标准国际上尚无统一论。但大多数专家认为^[4,21,25]:中枢神经系统受累是指HLH患者出现一种或多种中枢神经系统和/或精神症状、神经影像学和脑脊液(CSF)的异常,并排除其他因素。当HLH患者出现上述一项或多项表现时,需考虑CNS-HLH。有的患者以CNS受累为唯一表现,而没有HLH诊断标准的其他表现,这为正确诊断带来了困难。目前学者们普遍认为CNS-HLH可分为三个病理学阶段^[16]:I期为活化的淋巴细胞和巨噬细胞仅浸润软脑膜;II期进一步浸润周围血管间隙;III期为脑实质的广泛浸润,引起血管破坏及脑组织的广泛多灶性坏死、脱髓鞘改变,最后出现神经元丢失和胶质增生。

4 临床表现与神经影像学表现

CNS-HLH患者的临床表现与神经影像学表现是多种多样的,在不同患者中可有不同表现,且这些异常的影像学表现与临床表现有良好的相关性。在经过合理治疗后,其临床症状和影像学表现均显示出相应变化^[16],但这些表现都是非特异性的,为正确诊断带来困难^[19]。

4.1 临床表现及脑脊液(CSF)检查 临床表现主要包括^[13,14,30-34]:

头痛、易怒、意识改变、癫痫、共济失调、神经功能缺损、呕吐、偏瘫、发育迟缓、眼球运动异常、肌张力减退、脑膜刺激征(颈强直)和颅内压增高等,易怒和癫痫是最常见的中枢神经系统表现。

CSF检查主要包括脑脊液细胞数、蛋白含量以及有无噬红细胞现象。其主要异常表现为^[26,35-37]:淋巴细胞数增多、单核细胞激活、出现噬红细胞现象和/或蛋白质升高等。

4.2 影像学表现 目前CNS-HLH的诊断以MRI检查为主,主要为常规平扫序列和增强扫描检查,仅个别报道应用磁共振波谱分析(MRS)和扩散加权成像(DWI)检查。CT软组织分辨率较MRI有限,具有一定局限性,但可作为MRI的一种补充检查。部分学者将影像学与神经病理学结合研究发现,影像学变化与神经病理学变化和病程变化具有良好的相关性^[29-31,35]。其神经影像学异常表现包括:脑实质信号改变、脑萎缩、脑室扩大、弥漫性脑水肿、软脑膜强化和颅内钙化等。最常见的两种改变是脑实质信号改变和脑萎缩^[6]。部分患者还存在视神经受累,主要表现为视神经浸润,视神经增粗并有强化^[38]。

脑实质受累在CT上表现为低密度,MRI表现为 $T_1\text{WI}$ 高信号, $T_2\text{WI}$ 和FLAIR呈中央高信号,周围低信号,伴广泛灶周水肿,主要位于灰白质交界区。部分病灶可有钙化,CT示钙化主要呈线形螺旋状集中在皮质下区,邻近白质的严重受累区,在 $T_1\text{WI}$ 呈高信号 $T_2\text{WI}$ 呈低信号。随病情进展,在原实质病变区可出现出血性转化和萎缩性改变,脑白质体积减少导致脑室系统扩张,而皮质萎缩导致蛛网膜下腔增大,脑沟变宽,脑回变窄。研究者们认为^[31], $T_2\text{WI}$ 上病灶周围低信号区可能与淋巴细胞和组织细胞浸润有关,而中央高信号区则可能是由于脱髓鞘和组织坏死所致;患者的脑室扩大可能是由于交通性脑积水或脑实质萎缩引起的,而交通性脑积水是软脑膜浸润引起的脑脊液引流障碍所致;出血性转变可能是由于血管周围浸润引起的缺血性损伤。这些异常的神经影像学表现与临床表现有良好的相关性,治疗后,这些异常影像学表现也随之好转^[30,36,39-40]。

据文献报道,多数病变都有强化。CT增强扫描示病变呈不规则、厚壁、环形强化,DWI示环形强化病灶内扩散受限,且病灶在DWI上显示更明显^[41]。学者认为^[42],在早期,白质病变的扩散受限可能与神经元丢失、细胞毒性水肿和急性脱髓鞘有关;晚期白质病变扩散增加可能与组织坏死有关,类似于肿瘤坏死。在 $T_2\text{WI}$ 增强扫描上,病变呈结节状或环状强化,并可见弥漫性软脑膜强化。

目前国内外有几例关于MRS的报道,且其结果存在显著差异。Spyros等^[30]报道MRS示,当CNS受累时,NAA/(Cr+PCr)比率降低,而Cho/(Cr+PCr)比率升高,他们认为这提示神经元密度降低和胶质增生。Goo等^[31]认为MRS可提示疾病过程中代谢物的典型变化过程。他们提到,在急性期,病变区可出现一个小的乳酸峰和谷氨酸胺/谷氨酸胺复合物升高,这可能表明激活了组织损伤和无氧代谢的兴奋性共同通路;随后,胆碱峰升高和NAA峰降低,反映了组织的持续破坏;最后,所有代谢物显著减少,这是组织破坏的最终结果。Decaminada等^[43]则提到,MRS显示Cho峰没有升高,未见乳酸峰,可见谷氨酸胺/谷氨酸复合物升高以及NAA峰升高。他们认为Cho峰升高可能提示组织损伤的兴奋性共同途径的激活。James等^[44]报道,CNS出现异常影像学改变时,灰质、白质和深部脑结构中胆碱和乳酸升高,NAA峰降低。由此可见,关于CNS-HLH的MRS表现需更进一步的深入研究,以便发现其中的规律,并为临床诊疗做出贡献。

5 鉴别诊断

CNS-HLH的临床表现、实验室特征及神经影像学表现都是非特异性的,易与多种疾病相混淆,使其正确诊断变难。其鉴别诊断广泛,包括曲霉菌病、脱髓鞘临床孤立综合征(CIS)、多相性急性播散性脑脊髓炎(MDEM)、急性播散性脑脊髓炎(ADEM)、急性坏死性脑病(ANE)、中枢神经系统血管炎、后部可逆性脑病综合征(PRES)^[45]、多发性硬化和风湿性疾病(如系统性红斑狼疮)等的中枢神经系统表现^[46]。将其与这些疾病正确鉴别具有重要意义。

6 小结

综上所述, CNS受累在HLH中很常见, 可在发病之初即表现出来, 也可在整个病程中随时出现, 有时甚至为唯一表现。其临床表现及神经影像学表现均呈多样性, 有时极难与其他疾病的神经系统症状相鉴别, 而这也为疾病的正确诊疗带来了困难。因此, 在诊断时详细的神经系统查体、脑脊液检查及神经影像学检查是不可或缺的。目前的影像学检查主要为磁共振一般扫描检查及对比增强检查, 仅极少数研究报道使用了MRS及DWI检查技术, 且得出了有意义的结果。因此, 对MRS及DWI检查应用于CNS-HLH患者的进一步研究是非常有必要的。

参考文献

[1] Madkaikar M, Shabrish S, Desai M. Current Updates on Classification, Diagnosis and Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH) [J]. The Indian Journal of Pediatrics, 2016, 83(5): 434-443.

[2] Malinowska I, Machaczka M, Popko K, et al. Hemophagocytic syndrome in children and adults [J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2014, 62(5): 385-394.

[3] Bode S F N, Bogdan C, Beutel K, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Imported Pediatric Visceral Leishmaniasis in a Nonendemic Area [J]. The Journal of Pediatrics, 2014, 165(1): 147-153.

[4] Koh K N, Im H J, Chung N G, et al. Clinical features, genetics, and outcome of pediatric patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis in Korea: Report of a nationwide survey from Korea Histiocytosis Working Party [J]. Eur J Haematol, 2015, 94(1): 51-59.

[5] Xu X, Wang H, Ju X, et al. Clinical presentation and outcome of pediatric patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis in China: A retrospective multicenter study [J]. Pediatric Blood & Cancer, 2017, 64(4): e26264.

[6] Zhao Y, Zhang Q, Li Z, et al. Central Nervous System Involvement in 179 Chinese Children with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis [J]. Chinese Medical Journal, 2018, 131(15): 1786-1792.

[7] Beken B, Aytac S, Balta G, et al. The clinical and laboratory evaluation of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and the importance of hepatic and spinal cord involvement: A single center experience [J]. Haematologica, 2018, 103(2): 231-236.

[8] Badheka A, Bangalore Prakash P, Allareddy V, et al. Retrospective study of hemophagocytic syndrome hospitalisations in children in the USA [J]. Bmj Paediatrics Open, 2018, 2(1): e337.

[9] Zhang L, Li Z, Liu W, et al. Genetic characterization of pediatric primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in China: A single-center study [J]. Annals of Hematology, 2019, 98(10): 2303-2310.

[10] Giardino G, De Luca M, Cirillo E, et al. Two Brothers with Atypical UNC13D-Related Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Characterized by Massive Lung and Brain Involvement [J]. Frontiers in Immunology, 2017, 8: 1892.

[11] Zhao Y, Cheng H, Ding C, et al. Neurological Abnormality Could be the First and Only Symptom of Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Report of Two Families [J]. Chinese Medical Journal, 2018, 131(24): 3004-3006.

[12] Benson L A, Li H, Henderson L A, et al. Pediatric CNS-isolated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation, 2019, 6(3): e560.

[13] Blincoe A, Heeg M, Campbell P K, et al. Neuroinflammatory Disease as an Isolated Manifestation of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis [J]. Journal of Clinical Immunology, 2020, 40(6): 901-916.

[14] [14] Feng W, Yang X, Li J, et al. Neurologic Manifestations as Initial Clinical Presentation of Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Type 2 Due to PRF1 Mutation in Chinese Pediatric Patients [J]. Frontiers in Genetics, 2020, 11: 126.

[15] Henter J, Horne A, Aricò M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Pediatric Blood & Cancer, 2007, 48(2): 124-131.

[16] Klein C, Kleinschmidt-DeMasters B K, Liang X, et al. A Review of Neuropathological Features of Familial and Adult Hemophagocytic Lymphohistiocytosis [J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2019, 78(3): 197-208.

[17] Magaki S, Ostrzega N, Ho E, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with Epstein-Barr virus in the central nervous system [J]. Hum Pathol, 2017, 59: 108-112.

[18] Oguz M M, Sahin G, Altinel A E, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric patients: A single center experience and factors that influenced patient prognosis [J]. Pediatr Hematol Oncol, 2019, 36(1): 1-16.

[19] Jordan M B, Allen C E, Greenberg J, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO) [J]. Pediatric Blood & Cancer, 2019, 66(11): e27929.

[20] 文凤云, 肖莉, 完莹, 等. 中枢神经系统受累的噬血细胞淋巴瘤组织细胞增生症预后分析 [J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(10): 848-852.

[21] Zhang L, Li Z, Liu W, et al. Genetic characterization of pediatric primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in China: A single-center study [J]. Annals

of Hematology, 2019, 98(10): 2303-2310.

[22] Bindra B S, Garcia D D J K, Cisneros O, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Management and Special Consideration in Human Immunodeficiency Virus Positive Patients with Immune Reconstitution Syndrome [J]. Cureus, 2019, 11(8): e5402.

[23] Otrrock Z K, Daver N, Kantarjian H M, et al. Diagnostic Challenges of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis [J]. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia, 2017, 17: S105-S110.

[24] Gurunathan A, Boucher A A, Mark M, et al. Limitations of HLH-2004 criteria in distinguishing malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Pediatr Blood Cancer, 2018, 65(12): e27400.

[25] 噬血细胞综合征中国专家联盟, 中华医学会儿科学分会血液学组. 噬血细胞综合征诊治中国专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(2): 91-95.

[26] Kim M, Yum M, Choi H, et al. Central nervous system (CNS) involvement is a critical prognostic factor for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. The Korean Journal of Hematology, 2012, 47(4): 273-280.

[27] Janka G E. Familial and Acquired Hemophagocytic Lymphohistiocytosis [J]. Annual Review of Medicine, 2012, 63(1): 233-246.

[28] Louder D T, Khandelwal P, Chandra S, et al. Incidence and Outcomes of Central Nervous System Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Relapse after Reduced-Intensity Conditioning Hematopoietic Stem Cell Transplantation [J]. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2017, 23(5): 857-860.

[29] Shieh A C, Guler E, Smith D A, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Primer for Radiologists [J]. Am J Roentgenol, 2020, 214(1): W11-W19.

[30] Spyros S, Kollias W S B J. Familial Erythrophagocytic Lymphohistiocytosis: Neuroradiologic Evaluation with Pathologic Correlation [J]. Radiology, 1994, 3(192): 743-754.

[31] Goo H W, Weon Y C. A spectrum of neuroradiological findings in children with haemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Pediatric Radiology, 2007, 37(11): 1110-1117.

[32] Zhao Y Z, Zhang Q, Li Z G, et al. Central Nervous System Involvement in 179 Chinese Children with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis [J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(15): 1786-1792.

[33] Benson L A, Li H, Henderson L A, et al. Pediatric CNS-isolated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation, 2019, 6(3): e560.

[34] 黄婕, 王楠, 吴鹏, 等. 儿童噬血细胞综合征伴中枢神经系统受累临床及生存分析 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2020, 40(8): 1176-1180.

[35] Horne A, Trottestam H, Aricò M, et al. Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. British Journal of Haematology, 2008, 140(3): 327-335.

[36] Yang S, Zhang L, Jia C, et al. Frequency and development of CNS involvement in Chinese children with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Pediatric Blood & Cancer, 2010, 54(3): 408-415.

[37] Jovanovic A, Kuzmanovic M, Kravljanc R, et al. Central Nervous System Involvement in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Single-Center Experience [J]. Pediatric Neurology, 2014, 50(3): 233-237.

[38] Guandalini M, Butler A, Mandelstam S. Spectrum of imaging appearances in Australian children with central nervous system hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Journal of Clinical Neuroscience, 2014, 21(2): 305-310.

[39] Fitzgerald N E, MacClain K L. Imaging characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Pediatric Radiology, 2003, 33(6): 392-401.

[40] Rego I, Severino M, Micalizzi C, et al. Neuroradiologic findings and follow-up with magnetic resonance imaging of the genetic forms of haemophagocytic lymphohistiocytosis with CNS involvement [J]. Pediatric Blood & Cancer, 2012, 58(5): 810-814.

[41] Ozgen B, Karli-Oguz K, Sarikaya B, et al. Diffusion-Weighted Cranial MR Imaging Findings in a Patient with Hemophagocytic Syndrome [J]. American Journal of Neuroradiology, 2006, 27(6): 1312.

[42] Chung T W. CNS Involvement in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: CT and MR Findings [J]. Korean Journal of Radiology, 2007, 8(1): 78-81.

[43] Decaminada N, Cappellini M, Mortilla M, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: Clinical and neuroradiological findings and review of the literature [J]. Child's Nervous System, 2010, 26(1): 121-127.

[44] Weisfeld-Adams J D, Frank Y, Havalad V, et al. Diagnostic challenges in a child with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 3 (FHLH3) presenting with fulminant neurological disease [J]. Child's Nervous System, 2009, 25(2): 153-159.

[45] Thompson P A, Allen C E, Horton T, et al. Severe neurologic side effects in patients being treated for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Pediatric Blood & Cancer, 2009, 52(5): 621-625.

[46] Horne A, Wickström R, Jordan M B, et al. How to Treat Involvement of the Central Nervous System in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis [J]. Current Treatment Options in Neurology, 2017, 19(1): 1-19.

(收稿日期: 2021-05-25)

(校对编辑: 姚丽娜)