

# 中枢神经系统受累的噬血细胞 淋巴组织细胞增生症预后分析

文风云 肖莉 宪莹 温贤浩 管贤敏 廖美玲 于洁

**【摘要】 目的** 了解中枢神经系统(CNS)受累的儿童噬血细胞淋巴组织细胞增生症(HLH)的临床特征及预后影响因素。**方法** 回顾性分析2006年1月至2015年10月诊治的88例有CNS受累HLH患儿临床资料,采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,建立Cox回归模型对可能影响其预后的危险因素进行单因素及多因素分析。**结果** ①88例CNS受累的HLH患儿中,男38例,女50例,中位年龄4岁1个月(6个月~15岁10个月),占同期诊治HLH患儿比例的57.9%(88/152)。②88例患儿中有54例进行脑脊液检查,其中20例(37.0%)脑脊液异常;有73例患儿进行头颅影像学检查,其中42例(57.5%)影像学异常。③88例患儿中3例失访,36例存活(1例继发癫痫),49例死亡。中位随访时间为37(6~122)个月,3年总体生存率为44%。④多因素分析结果显示脑脊液异常( $HR=3.467, 95\% CI 1.276 \sim 9.423, P=0.015$ )、未给予鞘注( $HR=0.231, 95\% CI 0.081 \sim 0.657, P=0.006$ )是影响CNS-HLH患儿预后的独立危险因素。**结论** HLH患儿CNS受累率较高,预后差,少数还会遗留神经系统后遗症;脑脊液异常的患儿预后不良,积极的鞘注治疗可以改善预后。

**【关键词】** 淋巴组织细胞增多症,嗜血细胞性; 中枢神经系统; 预后

**Prognosis of the central nervous system involvement in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis** Wen Fengyun, Xiao Li, Xian Ying, Wen Xianhao, Guan Xianmin, Liao Meiling, Yu Jie. Department of Hematology and Oncology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China

Corresponding author: Yu Jie, Email:1088106657@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the characteristics and prognostic factor of central nervous system (CNS) involvement in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). **Methods** From January 2006 to October 2015, 152 patients with HLH, 88 patients had CNS involvement, their clinical data were collected, and survival was analyzed using the Kaplan-Meier life table method, univariate and multivariate Cox regression model analyses were applied to identify the risk factors of prognosis. **Results** ①57.9% patients complicated with neurological symptoms, cerebrospinal fluid abnormalities were observed in 37.0% patients, 57.5% patients had abnormal neuroradiology. ②36 patients survived well, 3 patients lost to follow-up, 49 dead, 1 survival patient had epilepsy. ③The 3-year overall survival rate of 88 patients was 44%. ④abnormal CSF and unreceived IT bore a significant, independent adverse prognostic value ( $P<0.05$ ). **Conclusion** CNS involvement in HLH has a high frequency and poor prognosis, few patients remained neurologic sequelae; abnormal CSF related to poor prognosis, positive intrathecal injections could improve the prognosis.

**【Key words】** Lymphohistiocytosis, hemophagocytic; Central nervous system; Prognosis

噬血细胞淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic histiocytosis, HLH)是细胞毒性T淋巴细胞与抗原提呈细胞不受控制的活化引起的一种临床综合征<sup>[1]</sup>。自1991年国际组织细胞协会

对其诊断标准和治疗方案提出和实施后,患者预后有了显著改善,从以往95%的病死率到目前报道的无病生存率达55%<sup>[2-3]</sup>。近年来研究报道不管是原发性HLH还是继发性HLH均容易出现中枢神经系统(central nervous system, CNS)受累,受累率高达63%~93%<sup>[4-7]</sup>。CNS受累的表现多种多样,CNS受累的HLH(CNS-HLH)患儿预后差、病死率高<sup>[8-9]</sup>。早识别、早发现是进一步改善CNS-HLH患儿预后

的关键。

目前关于 CNS-HLH 的相关报道较少,我们通过对 88 例 CNS-HLH 患儿的临床资料进行回顾性分析,旨在探讨 CNS-HLH 的临床特征和预后影响因素。

### 病例与方法

1. 病例:通过对重庆医科大学附属儿童医院血液肿瘤中心 2006 年 1 月至 2015 年 10 月期间诊治的 152 例 HLH 患儿进行 CNS 监测,发现 88 例 HLH 患儿并发 CNS 受累,其诊断均符合 HLH 和 CNS 累及的判断标准。HLH 的诊断标准为以下 8 条标准满足 5 条<sup>[3]</sup>:①发热;②脾大;③血细胞 2 系及以上减少(HGB < 90 g/L, PLT < 100×10<sup>9</sup>/L,中性粒细胞绝对计数 < 1.0×10<sup>9</sup>/L);④高三酰甘油血症和(或)低纤维蛋白原血症(三酰甘油 ≥ 3.0 mmol/L,纤维蛋白原 ≤ 1.5 g/L);⑤骨髓、脾或淋巴结活检有吞噬血细胞现象,无恶性肿瘤证据;⑥铁蛋白 ≥ 500 μg/L;⑦NK 细胞活性降低或缺失;⑧sCD25 ≥ 2 400 U/ml。本中心未开展 NK 细胞活性检测和可溶性 CD25 检测,因此诊断的判断是基于剩余 6 条标准而定。

所有患儿进行了全面的神经系统查体,在化疗前部分患儿行脑脊液相关检查(包括常规、生化、病毒、涂片、培养)及头颅影像学检查。CNS-HLH 的诊断原则是:HLH 诊断明确,在此基础上出现 CNS 症状、脑脊液异常、头颅影像学异常之一,并排除电解质异常、神经系统原发病变等因素<sup>[5,7,10]</sup>。

2. 治疗方案:CNS-HLH 患儿接受的治疗因为多种因素和条件有不同(都未接受造血干细胞移植治疗)。主要分为 3 种:诊断后规范接受 HLH-2004 方案治疗、单用激素治疗、抗感染和对症处理。采用 HLH-2004 方案化疗的患儿根据是否行鞘注治疗(鞘内注射地塞米松+甲氨蝶呤,每周 1 次,连续 4 周)分为 2 组,鞘注治疗组和未鞘注治疗组。

3. 随访:采用电话联系方式进行随访。随访截止时间为 2016 年 3 月 25 日。总生存(OS)时间定义为从确诊之日起至随访截止之日止,死亡患者则计算至死亡之日止。

4. 统计学处理:采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析,计量资料用中位数和极值表示,分类资料采用频数及率进行描述;以死亡为结局事件,将数据分为完全数据和截尾数据,对可能影响 CNS-HLH 患儿预后相关危险因素建立 Cox 风险比例模型进行

单因素和多因素分析,用向前逐步(条件 LR)法进行单因素 Cox 分析。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,估计生存率。采用 Log-rank 检验分析组间差异。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 一般资料:88 例 CNS 受累的 HLH 患儿中,男 38 例,女 50 例,男女比例约 3:4。中位年龄 4 岁 1 个月(6 个月~15 岁 10 个月),占同期诊治 HLH 患儿的比例为 57.9%(88/152)。88 例患儿中 73 例(83.0%)为 EB 病毒(EBV)感染相关,2 例(2.3%)为 CMV 感染相关,6 例(6.8%)为细菌感染相关,2 例(2.3%)为结缔组织疾病相关;5 例(5.7%)未找到明确病因。所有患儿均无遗传家族史。

2. 临床表现:非 CNS 的临床表现详见表 1。常见有:①发热;②肝、脾、淋巴结肿大;③呼吸道受累;④其他症状:脏器出血、腹腔积液、心包积液、黄疸、皮疹等。

3. 实验室检查:结果详见表 1。常见有:①外周血 2 系及 2 系以上减少;②血生化检查以 AST、ALT、LDH 升高尤为突出;③凝血功能降低;④铁蛋白增高;⑤骨髓:76 例患儿行骨髓细胞形态学检查,66 例(90.4%)组织细胞增多者,70 例(92.1%)涂片见噬血细胞,无恶性浸润;⑥73 例患儿 EBV-IgM 抗体阳性或 EBV-DNA 拷贝数增高,69 例 EBV-DNA 拷贝数中位数 1.99×10<sup>6</sup>(2.31×10<sup>3</sup>~9.92×10<sup>9</sup>)拷贝/ml。

表 1 88 例中枢神经系统受累的噬血细胞淋巴瘤组织细胞增生症患儿的临床及实验室检查特征

临床特征	例数(%)	实验室检查特征	例数(%)
发热	88(100.0)	WBC < 4×10 <sup>9</sup> /L	75(85.2)
咳嗽	47(53.4)	HGB < 90 g/L	62(70.5)
皮疹	21(23.9)	PLT < 100×10 <sup>9</sup> /L	78(88.6)
黄疸	47(53.4)	ALT > 40 U/L	82(93.2)
肝大	82(93.2)	AST > 40 U/L	84(95.5)
脾大	72(81.8)	LDH > 500 U/L	81(92.0)
淋巴结肿大	55(62.5)	胆红素 > 19 μmol/L	60(68.2)
胸腔积液	49(55.7)	ALB < 30 g/L	61(69.3)
腹腔积液	37(42.0)	三酰甘油 ≥ 3.0 mmol/L	70(79.5)
心包积液	10(11.4)	纤维蛋白原 ≤ 1.5 g/L	77(87.5)
消化道出血	32(36.4)	铁蛋白 ≥ 500 μg/L	88(100.0)
肺出血	4(4.5)	骨髓组织细胞增多	66(90.4) <sup>a</sup>
颅内出血	2(2.3)	骨髓噬血现象	70(92.1) <sup>a</sup>

注:<sup>a</sup> 76 例患儿行骨髓细胞形态学检查

4. CNS受累:①神经系统症状:抽搐28例,意识障碍24例,精神行为异常2例,球麻痹2例,共济失调1例,1例偏瘫,3例合并颈强直,1例合并角弓反张;②脑脊液检查:54例患儿进行了脑脊液检查,20例(37.0%)异常,表现为淋巴细胞数的增多[(8~390)×10<sup>6</sup>/L]和(或)蛋白增高[(0.45~2.85)g/L],糖和氯化物正常,病毒抗体阴性,细菌培养阴性;③影像学检查:73例患儿进行了头颅影像学检查,42例出现异常,其中CT异常35.2%(19/54),MRI异常87.1%(27/31)。

5. 治疗和转归:88例患儿中52例采用HLH-2004方案进行规范化疗,13例患儿单用激素治疗,23例患儿仅给予抗感染或对症治疗。34例患儿进行了甲氨蝶呤+地塞米松鞘注1次/周,共4次,18例患儿未行鞘注。

中位随访时间为37(6~122)个月。88例患儿中3例失访(1例规范化疗好转出院后失访,2例对症处理放弃治疗出院失访),36例存活(1例继发癫痫),49例死亡。

49例死亡患儿包括19例规范化疗患儿,10例单用激素治疗患儿,20例对症处理患儿。死亡原因主要是呼吸衰竭(20例)、肝功能衰竭(22例)、肺出血(3例)、颅内出血(2例)、严重感染(2例)。

6. 生存分析:88例患儿1年OS率46.2%,3年OS率为44.0%,中位生存时间为4.5个月(图1)。

54例患儿行腰椎穿刺检查,与脑脊液异常组(20例)比较,脑脊液正常组(34例)患儿1年OS率明显增高,差异有统计学意义(50.0%对72.8%, $\chi^2 = 6.218, P = 0.013$ )(图2)。

52例患儿采用HLH-2004方案治疗,与未行鞘注组(18例)比较,鞘注组(34例)患儿1年OS率明显增高,差异有统计学意义(42.7%对76.5%, $\chi^2 = 6.159, P = 0.032$ )(图3)。

7. 预后影响因素分析:单因素分析结果显示神

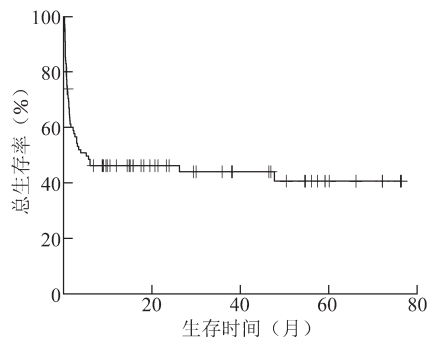


图1 88例中枢神经系统受累的噬血细胞淋巴瘤组织细胞增生症患儿总体生存曲线

经系统症状、脑脊液异常、未行鞘注及治疗方式是影响预后的危险因素(表2)。进一步将上述变量引入模型采用向前逐步法进行多因素分析,多因素分析结果显示脑脊液异常( $HR = 3.467, 95\% CI 1.276 \sim 9.423, P = 0.015$ )、未给予鞘注( $HR = 0.231, 95\% CI 0.081 \sim 0.657, P = 0.006$ )是CNS-HLH患儿预后的独立危险因素(表3)。

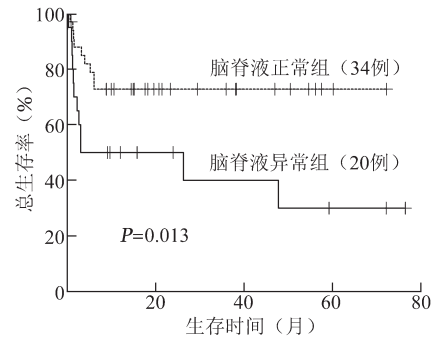


图2 脑脊液异常对中枢神经系统受累的噬血细胞淋巴瘤组织细胞增生症患儿生存的影响

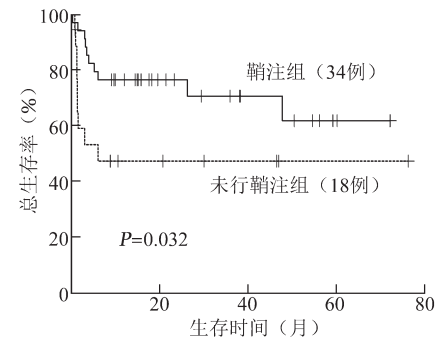


图3 鞘注治疗对中枢神经系统受累的噬血细胞淋巴瘤组织细胞增生症患儿生存的影响

表2 CNS-HLH预后影响因素的Cox单因素分析结果

影响因素	B	SE	Wald	P值	HR(95%CI)
神经系统症状	1.652	0.411	16.195	0.000	5.219(2.334~11.670)
脑脊液	1.042	0.415	6.306	0.012	2.836(1.257~6.399)
鞘注	-1.074	0.452	5.646	0.017	0.342(0.141~0.829)
治疗方案	0.887	0.159	31.218	0.000	2.428(1.779~3.315)

注:CNS-HLH:中枢神经系统受累的淋巴瘤组织细胞增生症;B:回归系数;SE:回归系数的标准误;Wald:Wald检验的卡方值;HR:风险比

表3 CNS-HLH预后影响因素的Cox多因素分析结果

影响因素	B	SE	Wald	P值	HR(95%CI)
脑脊液	1.243	0.510	5.942	0.015	3.467(1.276~9.423)
鞘注	-1.464	0.533	7.556	0.006	0.231(0.081~0.657)

注:CNS-HLH:中枢神经系统受累的淋巴瘤组织细胞增生症;B:回归系数;SE:回归系数的标准误;Wald:Wald检验的卡方值;HR:风险比

## 讨 论

HLH 是由多种因素导致的全身炎症反应, 病因复杂多样, 主要分为原发性 HLH 和继发性 HLH 两大类。原发性 HLH 是由于基因突变引起免疫清除功能障碍, 有固定的细胞毒性功能缺陷, 为常染色体或性染色体隐性遗传, 主要发生在婴幼儿, 90% 患儿发病年龄小于 2 岁, 有明确家族史或行基因检测确诊<sup>[11]</sup>。继发性 HLH 由病原体感染、肿瘤等多种免疫触发因素启动免疫活化机制, 导致组织细胞过度活化增生并吞噬血细胞的反应性疾病。在亚洲国家, 病原体感染中尤以 EBV 感染最多<sup>[12]</sup>。EBV 感染直接侵犯 CD8<sup>+</sup>T 细胞群, 引起 T 淋巴细胞及其活化的巨噬细胞分泌大量细胞因子, 如 IL-1、TNF 等, 导致高细胞因子风暴, 从而引发 HLH<sup>[13]</sup>。本组 88 例患儿均无阳性家族史, 除 5 例病因不明外, 其余均找到明确原发病, 多继发性于感染, 以 EBV 感染最多 (83.0%), 与既往文献报道一致<sup>[14-15]</sup>。

目前关于 HLH 累及 CNS 的文献报道较少, 但都提示 CNS 受累率较高。Horne 等<sup>[4]</sup>对瑞典多中心诊治的 193 例 HLH 患儿的研究发现 73 例 (37%) 出现神经系统症状, 101 例 (52%) 有脑脊液异常, 122 例 (63%) 有症状或脑脊液异常, 115 例患儿行头颅影像学检查有 35 例 (30%) 出现异常。法国一项单中心的研究发现 34 例患者中有 25 例 (73%) 在诊断时即有 CNS 受累, 20 例表现为脑膜炎, 9 例合并有影像学异常<sup>[5]</sup>。杨双等<sup>[7]</sup>对 64 例 HLH 患儿进行研究, 发现 60 例 (93.7%) 头颅影像学异常, 10 例 (15.6%) 有 CNS 受累症状, 8 例 (12.5%) 脑脊液异常。在本研究中, 我们发现 38.8% (59/152) 的 HLH 患儿出现 CNS 受累症状, 受检患儿中 37.0% (20/54) 存在脑脊液异常, 57.5% (42/73) 存在影像学异常。

本组患儿 CNS 临床表现既有抽搐、意识障碍、偏瘫、共济失调、球麻痹等颅神经受累症状, 也观察到精神行为异常如谵妄、焦虑、胡言乱语等神经精神症状, 以抽搐和意识障碍最多见, 与既往文献报道一致<sup>[4-6]</sup>。脑脊液检查发现蛋白多数轻度增高, 细胞数增加, 分类以淋巴细胞为主, 伴或不伴有临床症状和头颅影像学改变。Henter 及 Nennesmo<sup>[16]</sup>通过对 23 例 CNS-HLH 患儿进行尸检发现其神经病理学改变并进行分期: I 期: 局限性的脑膜淋巴细胞和巨噬细胞浸润, 偶尔可见到血管周围浸润; II 期: 淋巴细胞和巨噬细胞在脑膜和血管周围显著浸润及脑实质的轻度浸润; III 期: 脑实质的广泛浸润及

多灶性坏死、脱髓鞘, 伴有病变周围胶质细胞的增生, 偶可见钙化。这些病理学改变在影像学上会相对应表现。本组患儿最多见的影像学表现为脑沟加深、增宽, 既往研究表明脑沟加深、增宽具有病理意义, 提示脑膜浸润或血管间隙增宽<sup>[7,10]</sup>。其他影像学表现包括脑萎缩、灰白质分界模糊、异常信号、出血等, 这些改变均曾有过报道<sup>[17-19]</sup>, 与病理学上脑组织不同程度受浸润从而导致组织坏死、神经元缺失、脱髓鞘、胶质增生等改变有关。

HLH 累及 CNS 时往往提示全身炎症反应程度重, 患者预后差、病死率高。多项研究结果显示有 CNS 受累患者 OS 率显著低于无 CNS 受累患者, 且多因素分析结果显示 CNS 受累是患者预后的独立危险因素<sup>[4,8-9,20]</sup>。此外, 有研究表明 CNS 受累如果得不到有效治疗, 会持续进展, 是导致 HLH 患儿死亡的主要原因, 死因包括脑死亡、颅内出血、癫痫持续状态等<sup>[5,9,21]</sup>。本组患儿有 2 例因颅内出血死亡。

部分 CNS 受累存活患儿会遗留严重的神经系统后遗症。Trottestam 等<sup>[20]</sup>对 249 例 HLH 患儿长期随访发现神经系统后遗症发生率达 19%, 有神经发育迟缓、颅神经麻痹、癫痫、言语迟缓、学习困难和注意缺陷/多动障碍等。Horne 等<sup>[4]</sup>报道约 21% 的 HLH 患儿存在各种 CNS 受累后遗症, 最常见为神经发育迟缓和癫痫, 较少见的有注意缺陷/多动障碍、听力受损、脑性瘫痪、偏瘫。本组有 1 例患儿遗留癫痫, 予以抗癫痫药物治疗中, 控制良好。

早期识别高危 CNS-HLH, 及时治疗, 对于进一步改善患者预后十分重要。Horne 等<sup>[22]</sup>建议 HLH 确诊后若无禁忌证, 所有患者都应接受头颅 MRI 和脑脊液检查。在本研究中我们发现, 头颅影像学病变检出阳性率高于 CNS 受累的临床表现阳性率和脑脊液异常发生率, 部分患儿在出现 CNS 受累症状或脑脊液异常之前即有影像学改变, MRI 检出阳性率高于 CT 检出阳性率, 故头颅影像学检查尤其是 MRI 检查可以帮助我们早期发现 CNS 受累。国内有研究者报道 CNS 受累症状是预后的危险因素<sup>[23]</sup>。Horne 等<sup>[4]</sup>发现脑脊液异常是预后的独立危险因素。在我们的研究中, 部分患儿因病情严重未行脑脊液检查, 在 54 例行脑脊液检查的患儿中, 正常组和异常组患者的 OS 率差异明显, 前者显著高于后者, 差异有统计学意义 ( $P = 0.013$ ); 多因素分析结果显示脑脊液异常是预后的独立危险因素, 与 Horne 等研究一致。

既往对 CNS-HLH 认识有限, 对鞘注治疗的价

值和疗效尚不明确,导致一部分规范化疗患儿未行鞘注治疗。我们的研究结果显示未行鞘注是影响患儿预后的独立危险因素,鞘注治疗组的OS率显著高于未进行鞘注治疗组,其原因可能是HLH-2004化疗方案中除地塞米松能透过血脑屏障外,其他药物不易透过血脑屏障。当HLH累及CNS时,颅内病变不易控制,静脉应用地塞米松的同时鞘内注射地塞米松+甲氨蝶呤能更好地控制颅内炎症反应,获得包括CNS在内的全身缓解。

### 参考文献

- [1] Chandrakasan S, Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment [J]. *J Pediatr*, 2013, 163 (5):1253- 1259. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.06.053.
- [2] Janka G, Imashuku S, Elinder G, et al. Infection- and malignancy- associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1998, 12(2):435-444.
- [3] 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. DOI: 10.1002/ pbc.21039.
- [4] Horne A, Trottestam H, Aricó M, et al. Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Br J Haematol*, 2008, 140(3):327-335. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06922.x.
- [5] Haddad E, Sulis ML, Jabado N, et al. Frequency and severity of central nervous system lesions in hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 1997,89(3):794-800.
- [6] Deiva K, Mahlaoui N, Beaudonnet F, et al. CNS involvement at the onset of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Neurology*, 2012, 78 (15):1150- 1156. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31824f800a.
- [7] 杨双, 张莉, 马宏浩, 等. 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症前瞻性研究[J]. *实用儿科临床杂志*, 2009, 24(3):181-184.
- [8] Imashuku S, Hyakuna N, Funabiki T, et al. Low natural killer activity and central nervous system disease as a high- risk prognostic indicator in young patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Cancer*, 2002, 94(11):3023-3031. DOI: 10.1002/encr.10515.
- [9] Kim MM, Yum MS, Choi HW, et al. Central nervous system (CNS) involvement is a critical prognostic factor for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Korean J Hematol*, 2012, 47 (4): 273-280. DOI: 10.5045/kjh.2012.47.4.273.
- [10] 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. DOI: 10.1002/pbc.22239.
- [11] 骆泽斌, 汤永民. 原发性噬血细胞综合征的研究进展 [J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52 (4): 267- 270. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.04.008.
- [12] Roupael NG, Talati NJ, Vaughan C, et al. Infections associated with haemophagocytic syndrome [J]. *Lancet Infect Dis*, 2007, 7 (12) : 814-822
- [13] Cohen JI. Epstein- Barr virus infection [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(7) : 481-492
- [14] 肖莉, 管贤敏, 孟岩, 等. 217例噬血细胞性淋巴组织细胞增生症患儿的临床及实验室检查特点分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35 (7): 628- 632. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253- 2727. 2014.07.013.
- [15] Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Eur J Pediatr*, 2007, 166( 2) : 95-109.
- [16] Henter JI, Nennesmo I. Neuropathologic findings and neurologic symptoms in twenty- three children with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *J Pediatr*, 1997, 130(3):358-365.
- [17] 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]. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 58 (5): 810-814. DOI: 10.1002/pbc.23405.
- [18] Fitzgerald NE, MacClain KL. Imaging characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Radiol*, 2003, 33(6): 392-401. DOI: 10.1007/s00247-003-0894-9.
- [19] Chung TW. CNS involvement in hemophagocytic lymphohistiocytosis: CT and MR findings [J]. *Korean J Radiol*, 2007, 8(1): 78-81. DOI: 10.3348/kjr.2007.8.1.78.
- [20] Trottestam H, Horne A, Aricó M, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long- term results of the HLH-94 treatment protocol [J]. *Blood*, 2011, 118(17): 4577-4584. DOI: 10.1182/blood-2011-06-356261.
- [21] Gurgey A, Aytac S, Balta G, et al. Central nervous system involvement in Turkish children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *J Child Neurol*, 2008, 23 (11): 1293-1299. DOI: 10.1177/0883073808319073.
- [22] Horne A, Wickström R, Jordan MB, et al. How to Treat Involvement of the Central Nervous System in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis? [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2017, 19 (1): 3. DOI: 10.1007/s11940-017-0439-4.
- [23] 王冠玲, 胡群, 张柳清, 等. 儿童噬血细胞综合征死亡相关因素分析 [J]. *临床儿科杂志*, 2010, 28(5): 438-441. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2010.05.009.

(收稿日期:2017-03-29)

(本文编辑:刘志红)