

儿童噬血细胞性淋巴组织细胞增生症中枢神经系统受累的影像特点及临床相关性

马 维¹, 于 洁², 王 莉³, 肖 玲⁴, 李秀娟⁵, 高思婕¹, 冯 川¹, 罗佳鑫¹, 何 玲¹, 蔡金华¹, 徐 晔¹

(1. 放射科; 2. 血液肿瘤科; 3. 脑电图室; 4. 检验科; 5. 神经内科; 重庆医科大学附属儿童医院儿科学院, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童发育重大疾病国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

【摘要】目的:研究儿童噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)中枢神经系统(central nervous system, CNS)受累的影像表现及其与临床的相关性。**方法:**回顾性分析 2012 年 1 月至 2018 年 11 月于重庆医科大学附属儿童医院确诊的 90 例 HLH 中枢神经系统受累(CNS-HLH)患儿的影像和临床资料, 按其影像表现分为 3 组, 即阴性组(第 1 组)、蛛网膜下腔和(或)脑室扩大组(第 2 组)、脑实质病变组(第 3 组)。利用趋势性卡方检验分析各组间脑脊液检查阳性率、脑电图阳性率和临床表现阳性率的变化趋势, 非参数检验(Kruskal-Wallis 秩和检验)分析各组患儿独立风险因素的差异性。**结果:**第 1 组 30 例(33.3%), 第 2 组 34 例(37.8%), 第 3 组 26 例(28.9%); CNS-HLH 头颅影像表现多样, 其中, 第 3 组患儿影像学表现可分为小病灶(46.2%)、大片或弥漫性病灶(34.6%)、出血性病灶(19.2%)3 型。3 组患儿的脑脊液检查阳性率、脑电图阳性率、临床表现阳性率与组序号呈线性正相关(均 $P < 0.05$)。3 组患儿的脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)微量蛋白含量及细胞数、血小板计数(platelet count, PLT)具有差异性(均 $P < 0.05$), 组间两两比较, P 值经 Bonferroni 校正显示, 第 1 组与第 2 组之间仅有 CSF 细胞数有统计学差异(均 $P < 0.05$), 第 1 组与第 3 组及第 2 组与第 3 组间的 CSF 蛋白含量、细胞数和 PLT 均有统计学差异(均 $P < 0.05$)。**结论:**HLH 脑部影像具有一定的规律性, 可反映疾病的严重程度和预后, 为临床调整治疗方案提供影像学依据。

【关键词】噬血细胞性淋巴组织细胞增生症; 中枢神经系统; 成像; 儿童; 生化检查

【中图分类号】R577.4

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-03-15

Imaging characteristics and clinical relevance of central nervous system involvement in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis

Ma Wei¹, Yu Jie², Wang Li³, Xiao Ling⁴, Li Xiujuan⁵, Gao Sijie¹, Feng Chuan¹, Luo Jiaxin¹,
He Ling¹, Cai Jinhua¹, Xu Ye¹

(1. Department of Radiology; 2. Department of Hematology; 3. Department of Electroencephalogram;
4. Department of Clinical Laboratory; 5. Department of Neurology, Pediatric Research Institute of Children's
Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and
Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical
Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics)

【Abstract】Objective: To study the imaging characteristics and clinical relevance of central nervous system(CNS) involvement in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis(HLH). **Methods:** The imaging and clinical data of 90 children diagnosed with CNS-HLH in our hospital from January 2012 to November 2018 were retrospectively analyzed. According to the imaging characteristics, the children were divided into three groups, namely normal group(Group 1), subarachnoid space and/or ventricular enlargement group(Group 2), and brain parenchymal lesions group(Group 3). The chi-square test for trend was used to analyze the change tendency of the positive rates of cerebrospinal fluid(CSF) test, electroencephalogram(EEG), and clinical manifestations, and the non-parametric test(Kruskal-Wallis test) was used to analyze the intergroup differences in independent risk factors. **Results:** There were 30 children in Group 1(33.3%), 34 children in Group 2(37.8%), and 26 children in Group 3(28.9%), with different brain images between the three groups. The imaging findings of Group 3 could be divided into small lesion type(46.2%), large or diffuse lesion type(34.6%), and hemorrhagic lesion type(19.2%). The positive rates of CSF test, EEG, and clinical manifestations in the three groups were positively correlated with their group numbers($P < 0.05$ for all). The microprotein content, cell number, and platelet count(PLT) of CSF were significantly different between the three groups($P <$

作者介绍: 马 维, Email: 18883364613@163.com,
研究方向: 儿科影像诊断。

通信作者: 徐 晔, Email: yexu@cqmu.edu.cn。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190610.1624.012.html>

(2019-06-11)

0.05 for all). After pairwise comparison and Bonferroni correction of P value, Group 1 and Group 2 were only significantly different in CSF cell count ($P < 0.05$), while there were significant differences in the microprotein content, cell number, and PLT of CSF between Group 1 and Group 3 and between Group 2 and Group 3 ($P < 0.05$ for all). **Conclusion:** The brain images of HLH can reflect the severity and prognosis of the disease and provide an imaging basis for the adjustment of clinical treatment.

[Key words] hemophagocytic lymphohistiocytosis; central nervous system; imaging; children; biochemical testing

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)是一组非肿瘤性的组织细胞增生性疾病,由于细胞毒性 T 细胞和 NK 细胞功能缺陷,使单核吞噬系统过度活化增殖,产生过量炎性细胞因子,导致多器官功能衰竭的一组临床综合征^[1-2]。该病进展快,预后差,病死率高。中枢神经系统(central nervous system, CNS)较易受累,是疾病预后不佳的独立风险因素^[3-5]。影像技术是评价 HLH 中枢神经系统受累(CNS-HLH)的重要方法,可在临床症状出现之前发现异常^[6],有利于治疗方案的调整和疾病预后。目前国内外文献有关 CNS-HLH 的影像学研究较少,均为个案和小量样本报道(最大为一组 23 例的报道)^[7-10],也未见到影像特征与疾病严重度的关系研究。本研究搜集重庆医科大学附属儿童医院近年确诊的 90 例 CNS-HLH 患儿临床和影像资料,将脑部影像表现分类,并与临床相关指标进行比较,了解其临床意义。

1 材料与方法

1.1 一般资料

本研究为回顾性分析,符合临床医学研究相关伦理规定。搜集本院 2012 年 1 月至 2018 年 11 月临床确诊的 90 例 CNS-HLH 患儿影像及临床资料,男、女各 45 例,性别比 1:1,年龄 6.0 个月~16.0 岁,中位年龄 4.0 岁,脑部影像检查包括 CT(32 例)和 MRI(58 例),其中 18 例患儿先后行 CT 和 MRI 检查,遇此情况本研究仅纳入 MRI 检查。本研究所有病例均为初发病例,起病距就诊时间均 < 15 d,纳入的生化检查、脑电图和脑部影像学检查均为化疗前的第 1 次数据,且影像学检查距生化和脑电图检查时间均 ≤ 2 d,所有病例在脑 CT 或 MRI 检查前 2 d 均未曾使用甘露醇等利尿剂。HLH 诊断标准遵照 2004 年国际组织细胞协会的修订方案^[11],CNS 受累的诊断遵照中华医学会颁布的最新指南^[12]。

1.2 仪器、方法、扫描参数

CT 检查:采用 64 排螺旋 CT(GE LightSpeed VCT 64)扫描。均为平扫,扫描参数:层厚 5 mm,层间距 5 mm,电压 120 kV,管电流范围 57~223 mA。

MRI 检查:采用 GE Signa Excite 1.5 T 设备(GE MEDICAL SYSTEMS)扫描,头颅正交线圈。扫描序列及参数:①FSE 序列:T1WI:TE 15~20 ms,TR 2 000~2 300 ms;T2WI:TE 100~110 ms,TR 3 000~3 800 ms;T2 FLAIR:TE 110~130 ms,TR 8 000~8 500 ms,TE 2 100 ms;各序列激励次数(NEX)=2,FOV:24 cm $\times$ 18 cm~24 cm $\times$ 24 cm,矩阵:256 $\times$ 256~512 $\times$ 512,层厚 5~6 mm,层间距 1~2 mm。②DWI 序列:TE 80~110 ms,TR 4 000~6 000 ms,b=1 000 S/mm²,NEX=1,矩阵 128 $\times$ 128;FOV、层厚和层间距同 FSE 序列。③增强采用钆双胺注射液(商品名:欧乃影)经肘静脉以流率为 1~1.5 mL/s 注射,注射剂量为 0.5 mL/kg。

1.3 图像分析

CT 和 MRI 图像由 2 名高级职称影像医师和 1 名神经内科医师共同盲法阅片,不同意见经讨论决定。根据脑部受累的解剖层次,并结合病理学文献^[13]将病例分为 3 组:阴性组(第 1 组)、蛛网膜下腔(或)脑室扩大组(第 2 组)、脑实质病变组(第 3 组);分组级别越高,影像表现越重。据相关文献报道和本研究测量,额顶区大脑皮层边缘与颅骨内板间距 ≥ 4 mm 或纵裂前部宽度 ≥ 5 mm,即视为蛛网膜下腔增宽;前角变钝且侧脑室前角指数(头颅最大内横径与前角最大距离之比) ≥ 3.2 ,即为脑室扩大;第 III 脑室扩大以外形变化为衡量标准^[14-15]。脑实质病变根据病变的形态、大小和性质分类,小病灶代表所有病灶的最短径均 ≤ 30 mm,大片或弥漫性病变代表病灶中至少有 1 个最短径 > 30 mm,符合出血及血肿的 CT 和 MRI 表现,则视为出血性病变。

1.4 统计学处理

利用统计学软件 SPSS 25.0 进行统计分析。采用 Shapiro-Wilk 检验各组的计量资料是否符合正态分布,符合正态分布时以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,偏态分布时以中位数和上、下四分位数 [$M(Q_1, Q_3)$]表示;计数资料采用率或百分比表述。利用趋势性卡方检验分析各组脑脊液检查阳性率、脑电图阳性率、临床表现阳性率的趋势变化关系。采用非参数检验(Kruskal-Wallis 秩和检验)分析各组患儿独立风险因素的差异性,有统计学意义的进行组间比较。

2 结果

2.1 一般资料

共 90 例患儿,第 1 组 30 例,第 2 组 34 例,第 3 组 26

例,各组患儿间的年龄、性别均无统计学差异(表1)。3组患儿均行病理活检,其中骨髓活检 88 例,淋巴结活检 2 例;阴性(细胞学检查未见噬血现象)12 例,阳性(可见噬血现象)78 例,阳性率约 86.7%。

2.2 脑部影像学研究

各组脑部影像表现如下。第1组共 30 例(33.3%),其中 CT 21 例, MRI 9 例,影像表现正常。第2组共 34 例(37.8%),其中 CT 4 例, MRI 30 例。表现为蛛网膜下腔增宽和(或)脑室扩大,但脑实质无异常表现(图1)。本组患儿 18 例(52.9%)仅有蛛网膜下腔增宽,其余 16 例(47.1%)蛛网膜下腔增宽合

并脑室扩大。

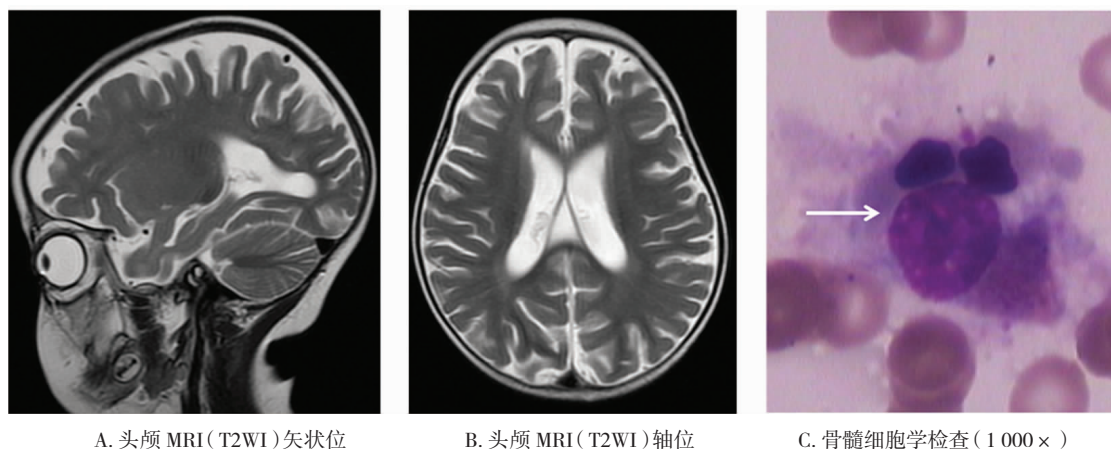
第3组共 26 例(28.9%),其中 CT 7 例, MRI 19 例,影像检查见脑实质信号和(或)密度异常,常伴有蛛网膜下腔增宽和脑室扩大(本组 21 例,80.8%)。脑实质病变分为小病灶、大片或弥漫性病变、出血性病变 3 种类型。

小病灶共 12 例(46.2%),均在 MRI 上发现。病灶较局限,单发或多发,灰质、白质均可受累,多呈散在非对称性分布,呈 T1 稍低/等、T2 稍高信号, DWI 偶见弥散受限;6 例行增强扫描,仅 2 例病灶呈小斑状轻度强化,脑膜、室管膜均未见强化(图2)。

表 1 3 组患儿的临床独立风险因素总体差异性分析[$n, M(Q_1, Q_3)$]

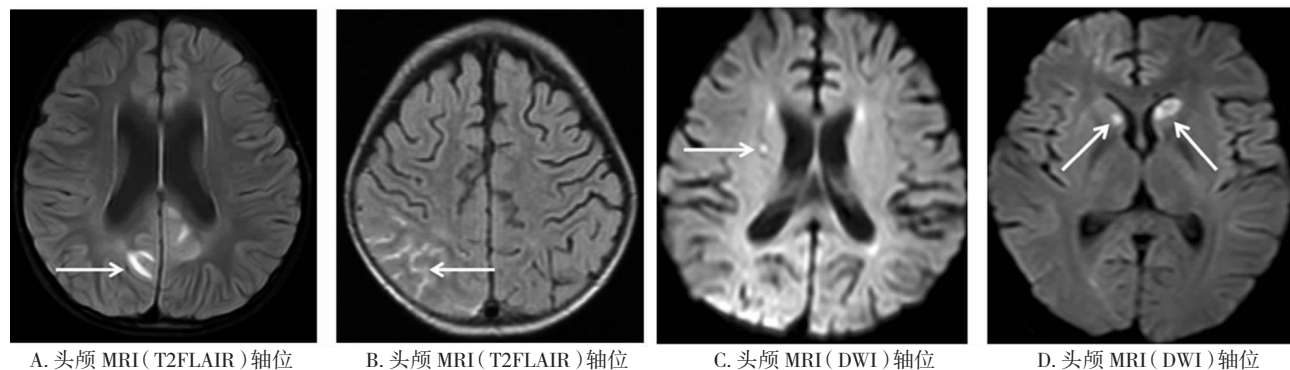
组别	年龄 (岁)	性别(n)		CSF微量蛋白 (g/L)	CSF细胞 (10^6 个/L)	AST (U/L)	LDH (U/L)	FIB (g/L)	PLT (10^9 个/L)
		男	女						
第1组	5(2.5, 7)	12	18	0.25(0.2, 0.4)	7(2.5, 65)	272(77, 543)	1 525(740, 2180)	1.08(0.77, 1.66)	72.5(24, 131)
第2组	3.5(2, 5)	18	16	0.37(0.27, 0.76)	176(35, 489)	218.7(94, 674)	1 283.95(662, 2669)	1.09(0.74, 1.96)	57.5(32, 102)
第3组	3(1, 7.5)	15	11	1.34(0.5, 2.2)	1 419(324, 3419)	215.75(116, 685)	1 477.75(607, 3216)	1.03(0.55, 1.83)	19.5(13, 29)
H 值	2.727	2.630		25.162	32.876	0.555	0.607	0.636	27.930
P 值	0.256	0.269		0.000	0.000	0.758	0.738	0.727	0.000

注:CSF 为脑脊液检查,AST 为血清天门冬氨酸氨基转移酶,LDH 为血清乳酸脱氢酶,FIB 为血浆纤维蛋白原,PLT 为血小板计数。 H 值为 Kruskal-Wallis 秩和检验的统计值



注:1岁女性患儿。图A和B示蛛网膜下腔增宽,脑室扩大;图C示组织细胞吞噬正常血细胞(白箭头)

图1 蛛网膜下腔增宽及脑室扩大的 MRI 表现及骨髓细胞学检查



注:图A(2岁女性患儿)和图B(4岁女性患儿)示沿大脑皮层及皮层下分布的不同形态的“脑回状”高信号影(白箭头);图C(3岁男性患儿)示右侧基底节区点状高信号影(白箭头);图D(13岁女性患儿)示双侧尾状核头结节状高信号(白箭头)

图2 不同形态的局限性小病灶的 MRI 表现

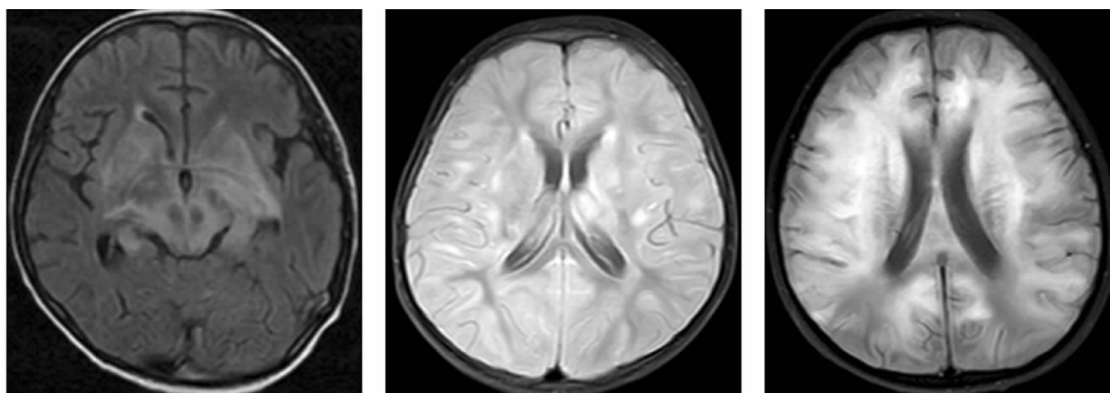
大片或弥漫性病变共 9 例(34.6%),其中 MRI 6 例、CT 3 例。MRI 表现为多发大片病灶(3 例)、弥漫性病变(3 例),灰质、白质均可累及;病变呈大片状、范围较大、边界模糊,呈 T1 等、T2 稍高信号,DWI 上均可见结节状或小斑状弥散受限(图 3)。弥漫对称性病变,MRI 类似脑缺氧缺血性表现,呈边界不清的广泛对称性 T1 稍低(2 例)或伴皮层脑回稍高信号(1 例),T2 稍高信号(2 例),大脑皮层和皮层下普遍受累,DWI 示弥散受限(图 3),且 2 名患儿血红蛋白水平极度降低($Hb < 65 \text{ g/L}$),入院时处于昏迷状态,更支持继发的缺氧缺血性脑病。5 例行增强扫描,仅 2 例(40.0%)呈轻度强化,脑膜均未见强化。CT 表现为脑灰、白质分界模糊(图 4,2 例);双侧大脑半球及小脑片状低密度影,边界不清(1 例)。

2.3 影像与临床生化指标间的关系分析

2.3.1 影像各组间脑脊液、脑电图和临床表现阳性率的变化趋势 脑脊液检查主要分析脑脊液中微量蛋白含量和细胞

数量,微量蛋白正常值为(0.15~0.45) g/L,细胞数正常值为(0~15) $\times 10^6/\text{L}$,微量蛋白含量或细胞数高于正常值则为异常。本研究中脑脊液检查异常者共 53 例(58.9%)。脑电图检查:除 7 例患儿外其余均行脑电图检查(第 1、第 2 组分别有 4 例和 3 例患儿未行脑电图检查),其中有异常脑电图者 69 例(83.1%),异常脑电图以清醒期背景活动慢化为主。中枢神经系统临床表现:39 例患儿(43.3%)有神经系统的阳性表现,包括意识障碍、癫痫发作、共济失调、颅神经受损、眼震、颅内压增高和易激惹等。统计学分析(趋势卡方检验)显示,3 组患儿的脑脊液阳性率、脑电图阳性率和临床表现阳性率与组序号之间均呈线性正相关(均 $P < 0.05$),说明影像表现越重,脑脊液阳性率、脑电图阳性率、临床表现阳性率越高(表 2)。

2.3.2 各组患儿独立风险因素间的差异性分析 由于 3 组患儿的年龄、脑脊液(cerebrospinal fluid,CSF)蛋白含量和细胞数、血清天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase,



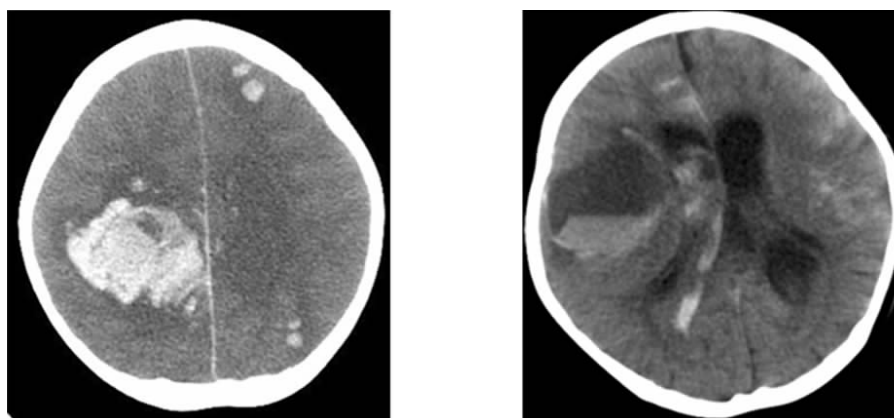
A. 头颅 MRI (T2FLAIR) 轴位

B. 头颅 MRI (T2FLAIR) 轴位

C. 头颅 MRI (T2FLAIR) 轴位

注:图 A 为 7 岁男性患儿的大片状病变,T2FLAIR 示双侧基底节区、丘脑和大脑脚斑片状高信号影,边界不清;图 B(2 岁女性患儿)、图 C(5 岁男性患儿)为弥漫性病变,T2FLAIR 上均显示了双侧大脑半球广泛的异常高信号影,边界不清,以白质受累为主

图 3 大片状或弥漫性病变头颅 MRI 表现



A. 头颅 CT 平扫轴位

B. 头颅 CT 平扫轴位

注:图 A 为 3 岁男性患儿,CT 示右侧额顶叶巨大出血灶和双侧额顶叶多个小出血灶,伴蛛网膜下腔出血;图 B 为 9 岁女性患儿,CT 示右侧大脑半球广泛性出血,伴脑室积血和双侧蛛网膜下腔出血、中线结构移位

图 4 出血性病变的头颅 CT 表现

表 2 各组间的脑脊液阳性率、脑电图阳性率、临床表现阳性率的变化趋势分析

组别	脑脊液检查			脑电图检查			临床表现		
	+	-	阳性率 (%)	+	-	阳性率 (%)	+	-	阳性率 (%)
第 1 组	13	17	43.3	19	7	73.1	6	24	20.0
第 2 组	22	12	64.7	25	6	80.6	17	17	50.0
第 3 组	18	8	69.2	25	1	96.0	16	10	61.5
χ^2 值	3.959			4.878			9.932		
P 值	0.047			0.027			0.002		

注: χ^2 值为趋势性卡方检验的线性关系值

表 3 各组间临床独立风险因素的差异性分析

	CSF 微量蛋白		CSF 细胞数		PLT	
	统计量值	P 值	统计量值	P 值	统计量值	P 值
第 1 组与第 2 组	-2.022	0.129	-3.301	0.003	-0.656	1.000
第 1 组与第 3 组	-4.989	0.000	-5.709	0.000	-4.877	0.000
第 2 组与第 3 组	-3.186	0.004	-2.697	0.021	-4.386	0.000

注: 统计量为 Kruskal-Wallis 秩和检验组间比较统计值; P 值经过 Bonferroni 校正

AST)、血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、血浆纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、血小板计数(platelet, PLT)均不符合正态分布(均 $P < 0.05$), 故采用非参数检验(Kruskal-Wallis 秩和检验)对其进行统计学分析。结果显示, 3 组患儿的 CSF 蛋白含量和细胞数、PLT 水平具有统计学差异(均 $P < 0.05$)。将有差异的指标进行组间两两比较, P 值经 Bonferroni 校正, 结果显示, 第 1 组与第 2 组之间仅有 CSF 细胞数有统计学差异(均 $P < 0.05$), 第 1 组与第 3 组及第 2 组与第 3 组间 CSF 蛋白含量、CSF 细胞数和 PLT 水平均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。详见表 1、表 3。

3 讨论

HLH 累及中枢神经系统在临床上常见, 发生率高达 73%^[3], 是患儿预后不佳的独立风险因素^[3-5]。影像学检查可及时发现脑部受累情况, 为诊治提供影像学依据。脑部影像表现因疾病出现的时间、程度和原因呈多样性。除 HLH 相关炎性细胞和细胞因子引起的改变外, 继发的脏器功能损害、HLH 药物治疗均可导致脑部产生相应的病理改变^[1, 3, 5]。本组均为初诊病例, 且纳入的影像资料均为化疗前数据, 排除了化疗药物产生的影响, 基本可真实反映 CNS-HLH 脑部影像表现。

以蛛网膜下腔增宽和脑室扩大为主要特点的表现类似脑萎缩, 既往文献多将其列为脑萎缩或脑萎缩样改变^[4, 6, 9]。本组病例在脑部影像检查前 2 d 并

没有使用任何利尿剂, 但均有蛛网膜下腔增宽或脑室的扩大, 病理上很难用脑萎缩或中枢性脱水解释。故笔者更认同另一些作者的观点, 该征象提示脑膜或脉络丛炎性细胞浸润导致的交通性脑积水^[16-17]。脑实质受累的患儿中 80.8% 同时伴有蛛网膜下腔增宽和脑室扩大。脑实质病变按形态可分为小病灶、大片或弥漫性病灶、出血性三类, 代表性质不同的病理学形态。小病灶和大片病灶的影像表现与感染性、非感染性脑炎或某些遗传代谢性脑病等相仿, 需结合临床其他检查加以鉴别。弥漫对称性病变表现则较特殊, MRI 特点与前述病变有诸多不同, 以皮层和皮层下受累较常见, 伴弥散受限, 酷似缺氧缺血性脑病, 本组患儿的血红蛋白水平($Hb < 65$ g/L)均极度低下, 且入院后伴有意识障碍、昏迷等症状, 高度提示该类表现或为 HLH 相关缺氧缺血性脑损害^[4]。颅内出血是 CNS-HLH 患儿另一较常见的严重并发症, 多与 HLH 继发凝血功能下降及血小板减少(血小板计数均 $< 16 \times 10^9$ 个/L)有关^[6, 16], 死亡率高, 本组患儿出血情况与文献报道相似^[5, 17-18], 且住院死亡率为 100%。此外, 文献报道的脑实质钙化、硬膜下积液、脑实质的软化萎缩^[9, 16-17], 在本研究中均未见到。

3 组患儿的 CSF 检查阳性率、脑电图阳性率、临床表现阳性率与影像分组呈线性正相关, 说明本研究采用的分组方法较为合理, 可反映疾病的严重程度。同时, 也从统计学上证实了其他作者观察到的

影像表现能够反映 HLH 临床表现的严重程度^[16]。

各组间两两比较提示 CSF 蛋白、CSF 细胞和 PLT 均有统计学差异,说明影像不同组别间同时存在生化指标的差异,结合中位值变化关系,本研究发现 CSF 蛋白含量和细胞数、PLT 可能是预测脑部受损程度的重要指标:CSF 蛋白或细胞水平越高,PLT 越低,影像分组的级别则越高,中枢神经系统损害和出血风险加大。因此,临床上如发现上述生化指标严重异常时,应尽早行头颅 MRI 检查,评估脑损害情况,警惕颅内出血、HLH 相关缺血缺氧性脑病等严重并发症的发生。

由于部分研究对象使用 CT 资料且失访人数较多,可能低估脑实质病变阳性率,也无法完成影像表现的生存分析,因此本研究存在一定的局限性。但本研究结果仍显示出 CNS-HLH 的脑部影像有规律可循,影像检查结果的分类可一定程度反映疾病的严重程度和预后。当脑部 CT 或 MRI 出现前述表现时,结合其他临床证据,有助于中枢神经系统受累的诊断,并及时发现 HLH 相关脑部缺血缺氧、出血等严重并发症,为临床治疗提供依据。

参 考 文 献

- [1] Horne AC, Wickstrom 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.
- [2] Chuang HC, Lay JD, Hsieh WC, et al. Pathogenesis and mechanism of disease progression from hemophagocytic lymphohistiocytosis to Epstein-Barr virus-associated T-cell lymphoma; nuclear factor-kappa B pathway as a potential therapeutic target[J]. Cancer Sci, 2007, 98(9): 1281-1287.
- [3] 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.
- [4] Jovanovic A, Kuzmanovic M, Kravljanc R, et al. Central nervous system involvement in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center experience[J]. Pediatr Neurol, 2014, 50(3): 233-237.
- [5] Thompson PA, Allen CE, Terzah H, et al. Severe neurologic side effects in patients being treated for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Pediatr Blood Cancer, 2009, 52(5): 621-625.
- [6] 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: 1786-1792.
- [7] Deiva K, Mahlaoui N, Beaudonnet F, et al. CNS involvement at the onset of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Neurology, 2012, 78(15): 1150-1156.
- [8] Lehmborg K, Ehl S. Diagnostic evaluation of patients with suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. British J Haematol, 2013, 160(3): 275-287.
- [9] Guandalini M, Butler A, Mandelstam S. Spectrum of imaging appearances in Australian children with central nervous system hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. J Clin Neurosci, 2014, 21(2): 305-310.
- [10] Decaminada N, Cappellini M, Mortilla M, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: Clinical and neuroradiological findings and review of the literature[J]. Childs Nerv Syst, 2010, 26(1): 121-127.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Henter JI, Nennesmo I. Neuropathologic findings and neurologic symptoms in twenty-three children with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. J Pediatr, 1997, 130(3): 358-365.
- [14] 孙国强. 实用儿科放射诊断学[M]. 2 版. 北京: 人民军医出版社, 2011: 1092.
- [15] 王晓虎, 张雷, 黄欣, 等. 正常婴幼儿脑外间隙的随龄性变化规律[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2018, 39(2): 190-193.
- [16] Chung TW. CNS involvement in hemophagocytic lymphohistiocytosis: CT and MR findings[J]. Korean J Radiol, 2007, 8(1): 78-81.
- [17] 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.
- [18] Kocak O, Yazar C, Yimenicioğlu S, et al. Hemi-meningitis with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Ann Indian Acad Neurol, 2016, 19(3): 388-391.

(责任编辑:唐秋姗)