

联用依托泊苷成功治疗儿童组织细胞吞噬性脂膜炎合并 EB 病毒感染一例并文献复习

李莎 欧榕琼 檀卫平

【摘要】 目的 探讨儿童组织细胞吞噬性脂膜炎（CHP）合并 EB 病毒感染的临床特征、诊断与治疗经验。**方法** 报道 1 例婴儿期起病的 CHP 合并 EB 病毒感染患儿临床诊治经过，并以“儿童”“CHP”“EB 病毒”为检索词，在 PubMed、万方数据知识服务平台、中国期刊全文数据库、维普中文科技期刊数据库中检索，结合国内外报道的相关资料对该病进行文献复习。**结果** 该例为 2 岁 10 月龄女童，反复皮下结节伴发热 2 年 4 个月，伴肝脾肿大、淋巴结肿大、全血细胞减少、肝功能异常、高甘油三酯血症、凝血功能障碍、血浆 EB 病毒 DNA 增多，骨髓细胞学检查见噬血细胞，皮肤活组织检查见“豆袋样细胞”。患儿在外院被拟诊为“结节性非化脓性脂膜炎并巨噬细胞活化综合征”并给予泼尼松、环孢素及甲氨蝶呤治疗，病情进展。收入中山大学孙逸仙纪念医院诊断为 CHP 合并 EB 病毒感染。确诊后予联用依托泊苷，患儿逐渐获得临床及病理学缓解，随访 13 个月未见复发。检索文献后收集到已被详细报道的 CHP 13 例，患儿年龄 6 个月～19 岁、中位年龄 11 岁，其中既往有 EB 病毒感染 4 例，患儿多以发热、皮下结节起病，可伴有肝、脾、淋巴结肿大。治疗上多数予糖皮质激素（激素）及免疫抑制剂，国外 3 例中有 2 例联用依托泊苷治疗，病情缓解；国内尚无应用依托泊苷的报道。**结论** 儿童 CHP 是一种少见的特殊类型脂膜炎，进展快，病死率高；合并 EB 病毒感染者更为罕见，误诊率及治疗难度增加，病死率上升，传统的激素及免疫抑制剂治疗效果欠佳，尽早联用依托泊苷有助于缓解病情。

【关键词】 脂膜炎；组织细胞；儿童；依托泊苷；EB 病毒

Use of etoposide in treatment of pediatric cytophagic histiocytic panniculitis coinfectd with Epstein-Barr virus: a case report and literature review Li Sha, Ou Rongqiong, Tan Weiping. Department of Pediatrics, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China
Corresponding author, Tan Weiping, E-mail: weiptan@163.com

【Abstract】 Objective To explore the clinicopathological characteristics, diagnosis and treatment of pediatric cytophagic histiocytic panniculitis (CHP) complicated with Epstein-Barr (EB) virus infection. **Methods** We reported clinical diagnosis and treatment of one child with CHP co-infected with EB virus. Literature review was conducted through PubMed, Wanfang data, CNKI and Chongqing Vip using the keywords of child, CHP and EB virus. **Results** A 34-month-old girl presented with repeated subcutaneous nodules and fever for 28 months, accompanied by hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, pancytopenia, liver dysfunction, hypertriglyceridemia, coagulopathy and elevated serum level of EB virus DNA. Bone marrow aspiration detected the sign of hemophagocytosis. Skin biopsy revealed bean bag-like cells. The child was diagnosed with Weber-Christian panniculitis and macrophage activation syndrome in a local hospital. The disease progressed after treatment with prednisone, cyclosporine A and methotrexate. In Sun Yat-sen Memorial Hospital of Sun Yat-sen University, she was diagnosed with CHP complicated with EB virus infection. Subsequently, she was administered with etoposide, and clinical and pathological remission was gradually obtained. No recurrence was observed during 13 months of follow-up. Thirteen pediatric cases of CHP have been reported, aged 6 months to 19 years with a median age of 11 years. Four children had a history of EB virus infection. Upon onset of CHP, a

majority of affected children developed fever and subcutaneous nodules as primary symptoms, accompanied by hepatosplenomegaly and lymphadenopathy. Adrenocortical hormone (hormone) and immunosuppressors were commonly used for CHP treatment. Two among 3 cases obtained clinical remission after etoposide treatment, as reported in English literatures. Use of etoposide in treating CHP has not been reported in China. **Conclusions** Childhood CHP is a rare specific type of panniculitis. The incidence of CHP complicated with EB virus infection is extremely low. Conventional therapy with corticosteroids and immunosuppressors yields low clinical efficacy. Early use of etoposide may alleviate the severity of disease.

【Key words】 Panniculitis; Histocyte; Child; Etoposide; Epstein-Barr virus

组织细胞吞噬性脂膜炎 (CHP) 是一种儿童罕见的脂膜炎, 病理学特征为组织细胞增生的小叶性脂膜炎, 伴有脂肪组织的出血坏死, 可吞噬淋巴细胞、红细胞和血小板, 典型的可形成“豆袋样细胞”。CHP 可有多器官受累, 临床表现为反复发热、复发性结节、浆膜炎、肝脾肿大等。合并 EB 病毒感染者病情更为复杂, 易并发噬血细胞综合征, 临床治疗困难。本文报告了近年笔者收治的 1 例婴儿期起病、合并 EB 病毒感染的 CHP 患儿, 并复习国内外 CHP 相关文献, 总结 CHP 的疾病特征、诊断及治疗, 旨在为临床提供参考。

对象与方法

一、1 例婴儿期起病 CHP 合并 EB 病毒感染患儿的临床资料收集

我科于 2015 年 2 月诊治 1 例婴儿期起病的 CHP 合并 EB 病毒感染患儿, 收集其病史、体格检查、实验室及辅助检查、治疗、随访等资料。

二、文献检索

以“儿童”“CHP”“EB 病毒”为检索词, 对以下数据库的相关论文进行检索: PubMed、万方数据知识服务平台、中国期刊全文数据库 (CKNI)、维普中文科技期刊数据库, 筛选出儿童期起病的 CHP 合并 EB 病毒感染患儿临床资料, 并进行总结。

结 果

一、1 例儿童期起病的 CHP 合并 EB 病毒感染患儿的临床资料

1. 病史及体格检查

患儿女, 2 岁 10 月龄。因反复皮下结节伴发热 2 年 4 个月, 咳嗽 3 d 于 2015 年 2 月 26 日入院。患儿 6 月龄起出现四肢、腰腹部多发性暗红色皮下质韧结节, 伴持续性发热, 体温波动于 38 ~ 39℃, 外院行腹部皮下结节活组织检查 (活检), 病理诊

断为结节性非化脓性脂膜炎, 予泼尼松治疗后皮下结节消失, 但仍反复发热。患儿于 1 岁 3 月龄时病情加重, 伴肝、脾肿大, 外院骨髓细胞学检查可见吞噬现象, EB 病毒、巨细胞病毒均 (-), 拟诊“结节性非化脓性脂膜炎并巨噬细胞活化综合征 (HLH)”, 予甲泼尼龙、甲氨蝶呤、环孢素治疗, 病情控制不佳, 并于 3 周前进展为持续性高热, 为进一步诊治收入我科。患儿家族史无特殊。

体格检查: 体温 37.7℃, 血压 110/76 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。体质量 10 kg, 身高 82 cm。颈部可扪及 3 ~ 4 枚黄豆至花生米大淋巴结, 心、肺未见异常, 肝肋下 4 cm, 脾肋下 3 cm, 质中, 表面光滑。神经系统检查未见异常。

2. 辅助检查

血红蛋白 95 g/L, 红细胞 $4.23 \times 10^{12}/L$, 白细胞 $1.31 \times 10^9/L$, 血小板 $70 \times 10^9/L$ 。纤维蛋白原 (Fg) 0.96 g/L, 凝血酶时间 (TT) 30.3 s, D-二聚体 15.4 mg/L。ESR 8 mm/h。血清 AST 124 U/L, 乳酸脱氢酶 (LDH) 1 859 U/L, 甘油三酯 2.02 mmol/L, 铁蛋白 5 640 $\mu\text{g}/L$ 。血浆 EB 病毒 DNA 定量 1.47×10^5 kU/L, EB 病毒壳抗原 IgM 阳性, EB 病毒壳抗原 IgG 阳性, EB 病毒早期抗原 IgG 阳性, EB 病毒核抗原 IgG 阴性。NK 细胞 0.044, 可溶性 IL-2 受体 7 290 kU/L, IL-6 11.2 ng/L, IL-10 106 ng/L, TNF- α 40.8 ng/L; 抗核抗体阴性。骨髓细胞学检查示噬血细胞骨髓象 (噬血细胞 0.01); 先天性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 (HLH) 基因检测: 未检测到穿孔基因 PRF1、UNC13D、STX11、STXBP2、XIAP、SH2D1A、Rab27a、AP3B1、LYST、ITK 基因突变。将起病初期腹部皮下结节活组织切片送至中山医学院病理室会诊, 意见为: 脂肪小叶内见多量组织细胞、小淋巴细胞和核碎屑, 部分组织细胞胞浆丰富, 内含较多核碎片, 呈“豆袋样”细胞形态, 还可见明显脂肪坏死, 未见明显异型淋巴细胞。

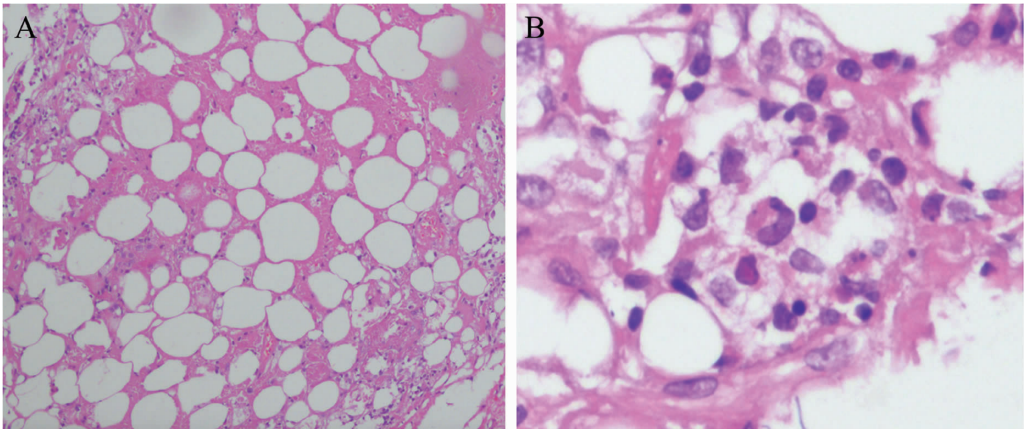


图1 一例 CHP 合并 EB 病毒感染患儿的腹部皮下结节活检切片结果
(苏木素-伊红染色, A×200、B×400)

A: 大量组织细胞浸润, 部分脂肪小叶坏死; B: 可见吞噬红细胞、核碎片等的组织细胞(“豆袋样细胞”)

3. 诊疗经过

结合临床经过, 病变符合 CHP, 确诊为 CHP 合并 EB 病毒感染。予甲泼尼龙 30 mg/(kg·d) 冲击 3 d, 1 周后逐渐减量至 1.5 mg/(kg·d); 静脉滴注丙种球蛋白 5 g/d 2 d; 环孢素 6.5 mg/(kg·d), 每日分 3 次口服; 静脉滴注更昔洛韦抗病毒治疗, 以及行护肝、输注 Fg 等对症治疗。3 d 后患儿体温恢复正常。1 周后复查血常规稍好转。考虑患儿 HLH 的发生与原发病基础上合并 EB 病毒感染相关, 按照 HLH-2004 方案适当调整后予化学治疗。2015 年 3 月初起予静脉用依托泊苷, 诱导缓解治疗 4 周, 复查血常规明显好转。2015 年 4 月巩固治疗 4 周后血常规恢复正常, 继续维持治疗 10 周, 于 2015 年 7 月底完成依托泊苷化学治疗。甲泼尼龙逐渐减量, 目前患儿口服甲泼尼龙 2 mg/(kg·d), 环孢素 25 mg 每日 2 次。至撰稿日止, 随访观察 13 个月未复发。目前患儿体质量 14 kg, 身高 96 cm。具体治疗经过见表 1。

表 1 一例 CHP 合并 EB 病毒感染患儿的具体治疗经过							
日 期	血常规	噬血指标	骨髓学	治 疗			
				环孢素	肾上腺皮质激素	依托泊苷	其 他
2015 年 2 月 26 日	白细胞 1.3 × 10 ⁹ /L, 血红蛋白 95 g/L, 血小板 70 × 10 ⁹ /L	Fg 0.96 g/L, D-二聚体 15.36 mg/L, 甘油三酯 2.02 mmol/L, 铁蛋白 5 640 μg/L	噬血细胞 (骨髓象) (噬血细胞 1%)	4.5 mg/(kg·d) → 6.5 mg/(kg·d)	甲泼尼龙 30 mg/(kg·d), 连用 3 d → 3.5 mg/(kg·d), 连用 4 d → 1.5 mg/(kg·d)	第 1 周 150 mg/(m ² ·d), 每日 1 次, 连用 2 d; 第 2 周 150 mg/(m ² ·d) 隔日 1 次, 用 2 次; 第 3 ~ 4 周 100 mg/(m ² ·d), 隔日 1 次, 用 2 次	丙种球蛋白 5 g/d, 连用 2 d
2015 年 4 月 10 日	白细胞 5.8 × 10 ⁹ /L, 血红蛋白 105 g/L, 血小板 312 × 10 ⁹ /L	Fg 3.55 g/L, D-二聚体 0.15 mg/L, 甘油三酯 0.71 mmol/L, 铁蛋白 206 μg/L	偶见噬血现象	5.5 mg/(kg·d)	1.5 mg/(kg·d)	第 6、8 周 100 mg/(m ² ·d)	羟氯喹 4.5 mg/(kg·d)
2015 年 7 月 22 日	白细胞 9.9 × 10 ⁹ /L, 血红蛋白 113 g/L, 血小板 355 × 10 ⁹ /L	甘油三酯 1.18 mmol/L, 铁蛋白 88.4 μg/L	完全缓解	5.5 mg/(kg·d) → 缓慢减量	1 mg/(kg·d) → 逐渐减量	第 10、12、15、18 周 100 mg/(m ² ·d)	羟氯喹 4.5 mg/(kg·d)

二、CHP 的相关文献检索结果

检索文献, 至撰稿日本例联合依托泊苷成功治疗儿童 CHP 合并 EB 病毒感染患儿为国内报道的首例。在近 15 年 (2001 ~ 2015 年) 公开发表的儿童

CHP 文献中, 国内报道 7 篇, 共报道 11 例, 详细报道了 6 例; 国外文献中报道 7 例。其中涉及 EB 病毒感染者 4 例 (表 2 中例 1 ~ 4), 详细的病例相关资料见表 2。

表 2		CHP 的相关文献检索结果								
病例号	作 者	患儿 性别	诊断 的年龄/病程	CHP 时主要临床 表现	其他表现	骨髓涂片	皮肤活检	其他辅助检查	治疗选择 /疗程	治疗结果/ 随访时间
1	袁风红 (2011 年) ^[1]	女	19 岁/4 年	反复皮 下结 节、 发热	皮肤淤斑; 鼻出血及 牙龈出血	组 织 增 生 明 显 活 跃, 见 大 量 噬 血 细 胞, 吞 噬 各 类 血 细 胞 (骨 髓 活 检)	未见异常	白 细 胞 $0.9 \times 10^9/L$, 血 红 蛋 白 $77g/L$, 血 小 板 $39 \times 10^9/L$; ALT $190 U/L$, AST $128U/L$, LDH $1774U/L$; PT $13.1s$, APTT $49.6s$; TT 及 Fg 降低; 甘 油 三 酯 $2.39 mmol/L$; CRP $2.97 mg/L$; ESR $32 mm/h$; EB 病 毒 IgG 抗 体 (+)	甲 泼 尼 龙 联 合 大 剂 量 丙 种 球 蛋 白 - 泼 尼 松 /4 年	缓 解 / 8 个 月
2	Chen 等 (2007 年) ^[2]	女	11 岁/4 年	发 热、左 大 腿 皮 下 结 节	肝 脾 大; 精 神 运 动 发 育 迟 缓; 癲 癇	组 织 细 胞 吞 噬 现 象	小 叶 性 脂 膜 炎, 组 织 细 胞 浸 润 小 叶 间 隔 及 包 围 脂 肪 小 叶, 偶 有 良 性 组 织 细 胞 表 现 为 噬 血	贫 血、血 小 板 减 少; 肝 功 受 损; 甘 油 三 酯 升 高; PRF1 突 变; 既 往 EB 病 毒 感 染; 全 身 CT 提 示 脑 萎 缩、心 包 积 液、腹 腔 积 液	泼 尼 松、 甲 氨 蝶 呤、 环 孢 素 / 3 年	死 于 腹 腔 出 血 及 凝 血 异 常
3	Pasqualini 等 (2014 年) ^[3]	男	11 岁/-	持 续 发 热、进 行 性 呼 吸 困 难	右 腿 肿 痛; 继 发 性 噬 血 细 胞 综 合 征	组 织 细 胞 吞 噬 红 细 胞 和 血 小 板 活 跃	良 性 组 织 细 胞、浆 细 胞、淋 巴 细 胞 浸 润 小 叶 间 隔, 弥 漫 性 脂 肪 坏 死	全 血 细 胞 减 少; 肝 功 能 异 常; 甘 油 三 酯 及 铁 蛋 白 升 高; 低 蛋 白 血 症; 抗 核 抗 体 $1:128$; STX11 基 因 突 变; 既 往 EB 病 毒 感 染; B 超 提 示 胸、腹 腔 积 液	地 塞 米 松、 环 孢 素、 依 托 泊 苷 / 1 年	缓 解 1 年 后 复 发; 治 疗 1 年 后 再 次 缓 解 /6 个 月
4	Koizumi 等 (1997 年) ^[4]	男	15 岁/ 数 周	皮 下 结 节、发 热	肝 脾 大; 胸、腹 腔 积 液; 腹 主 动 脉 淋 巴 结 肿 大	骨 髓 增 生 活 跃	小 叶 性 脂 膜 炎, 见 形 态 良 性 的 组 织 细 胞 浸 润, 可 见 组 织 细 胞 吞 噬 白 细 胞、红 细 胞 及 核 碎 块 形 成 “豆 袋 状 细 胞”	白 细 胞 $5.1 \times 10^9/L$, 血 红 蛋 白 $94 g/L$, 血 小 板 $124 \times 10^9/L$; SGOT $239 U/L$, SGPT $206 IU/L$, LDH $1696 U/L$, PT $10.2 s$, APTT $42.7 s$, Fg $2610 mg/L$, D-二 聚 体 $8.81 mg/L$; 甘 油 三 酯 $2.08 mmol/L$, 白 蛋 白 $26 g/L$; EB 病 毒 抗 体 IgG $1:320$, EB 病 毒 核 抗 原 $1:320$	CHOP-E, APBSCT	缓 解 /12 个 月
5	薛慧等 (2009 年) ^[5]	女	10 岁/ 13 d	发 热	皮 下 结 节; 肝 脾 大; 合 并 噬 血 细 胞 综 合 征	增 生 明 显 活 跃, 见 到 网 状 细 胞 吞 噬 血 细 胞 现 象	小 叶 性 脂 膜 炎, 真 皮 深 部 及 皮 下 脂 肪 小 叶 有 大 量 的 组 织 细 胞 浸 润, 可 见 组 织 细 胞 吞 噬 白 细 胞、红 细 胞 及 核 碎 块 形 成 “豆 袋 状 细 胞”	白 细 胞 $1.5 \times 10^9/L$; 血 红 蛋 白 $81 g/L$; 血 小 板 $57 \times 10^9/L$; ALT $189 U/L$; AST $302 U/L$; PT $12 s$; APTT $45.8 s$; PT-S $>169 s$, Fg $0.8 g/L$, CD3 ⁺ T 细 胞 90.3% , CD4/CD8 2.02 ; NK 细 胞 1.9% , B 细 胞 6.4%	地 塞 米 松	无
6	阎衡等 (2006 年) ^[6]	女	17 岁/ 10 个 月	躯 干、双 下 肢 红 斑, 皮 下 结 节、发 热	鼻 出 血; 脾 大	粒 细 胞 左 移, 未 见 组 织 细 胞 噬 血 细 胞 现 象	皮 下 脂 肪 小 叶 部 分 坏 死, 伴 密 集 的 淋 巴 细 胞 及 组 织 细 胞 浸 润, 细 胞 无 异 形, 并 见 较 多 的 组 织 细 胞 吞 噬 白 细 胞 及 核 碎 块, 形 成 “豆 袋 细 胞”	白 细 胞 $1.54 \times 10^9/L$, Hb $71.4 g/L$; 血 小 板 $32 \times 10^9/L$; ALT $100 U/L$; AST $178 U/L$; PT $16.3 s$; APTT $48.7 s$; TT $29.2 s$	地 塞 米 松 / 10 个 月	未 缓 解, 自 动 出 院 /失 访
7	李梦涛等 (2004 年) ^[7]	女	11 岁/ 1 个 月	发 热、皮 下 结 节	脾 大	未 检 测	组 织 细 胞 浸 润	凝 血 异 常	雷 公 藤 多 苷	好 转 / 失 访
8	李梦涛等 (2004 年) ^[7]	女	8 岁/ 12 个 月	发 热、皮 下 结 节	肝 大	未 检 测	有 吞 噬 淋 巴 细 胞 现 象	CRP $24 mg/L$; ESR $31 mm/h$	泼 尼 松、 雷 公 藤 多 苷	好 转 / 失 访
9	李梦涛等 (2004 年) ^[7]	男	13 岁/ 12 个 月	发 热、皮 下 结 节	肝 脾 大	组 织 细 胞 易 见	组 织 细 胞 浸 润, 且 有 吞 噬 淋 巴 细 胞 及 核 碎 片 现 象	血 小 板 $34 \times 10^9/L$; ALT $235 U/L$; LDH $941 U/L$	泼 尼 松、 雷 公 藤 多 苷	好 转 / 失 访

续表										
病例号	作者	患儿性别	诊断年龄/病程	CHP 时主要临床表现	其他表现	骨髓涂片	皮肤活检	其他辅助检查	治疗选择/疗程	治疗结果/随访时间
10	Bader-Meunier 等 (2013 年) ^[8]	男	6 个月/1 周	四肢、颜面部皮下结节、发热	皮 肤 溃 疡; 淋 巴 结 肿 大; 继 发 于 水 痘; 合 并 MAS	噬血现象	小叶性脂膜炎, 有大量脂肪坏死及核碎片现象	全血细胞减少; 甘油三酯及铁蛋白升高; 低 Fg 血症	甲泼尼龙、泼尼松、环孢素/66 个月	缓 解/35 个月
11	Bader-Meunier 等 (2013 年) ^[8]	女	16 个月/2 周	四肢、颜面部皮下结节、发热	淋巴结肿大; 继 发 于 上 呼 吸 道 感 染; 合 并 MAS	噬血现象	小叶性脂膜炎, 有大量脂肪坏死及核碎片现象	全血细胞减少; 甘油三酯及铁蛋白升高; 低 Fg 血症	甲泼尼龙、泼尼松、环孢素/29 个月	缓解/11 个月
12	Pauwels 等 (2011 年) ^[9]	男	6 岁/2 周	发热、皮下结节	腋 窝、腹 股 沟 淋 巴 结 肿 大; 继 发 于 接 种 H1N1 疫苗后	未检测	混合性脂膜炎, 包括脂肪坏死、组织细胞吞噬红细胞, 核碎片及表达穿孔素和颗粒酶的 CD8 ⁺ T 细胞	肝功能、血常规、甘油三酯、CRP 未见异常; ESR 轻度升高	无	自 发 缓 解/7 个月
13	Behrens 等 (2006 年) ^[10]	女	14 岁/13 年半	发热、腹痛	肝大; 失语症; 偏瘫; 生长迟缓; 关节炎	噬血现象	吞噬淋巴细胞脂膜炎	白细胞减少, 贫血; 转氨酶、甘油三酯、D-二聚体、ESR、CRP 升高; 免疫学 IL-4、IL-10、IL-12、IFN-γ 升高; CT 提示脑萎缩	地塞米松、环孢素、依托泊苷、阿那白滞素/>6 个月	缓 解/未 报道

注: PT 为凝血酶原时间; APTT 为活化部分凝血活酶时间; MAS: 巨细胞活化综合征; CHOP-E: 环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、泼尼松、依托泊苷; APBSCT 为自体外周血干细胞移植术

讨 论

CHP 是一种罕见的疾病, 于 1980 年首次报道, 至今仅报道了 40 余例, 大多患者为成年人^[11]。目前已报道的儿童 CHP 患者中, 发病最小年龄为 6 月龄^[8]。CHP 以皮下脂肪组织浸润良性 T 细胞和吞噬细胞(“豆袋样”细胞) 为特征^[3]。合并 HLH 的患者可出现细胞因子风暴(严重的过度免疫应答)、多器官受累, 病死率极高。

目前 CHP 的病因仍不明确, 近年来认为与自身免疫相关。Aronson 等^[11]发现 CHP 的皮下损伤中存在大量良性的 T 细胞。因此, 推测 CHP 的发病机制可能为 T 细胞单克隆增殖性疾病。CD4⁺ 的辅助 T 细胞(良性或恶性) 释放细胞因子, 如巨噬细胞刺激因子、TNF、IL 等, 可引起机体免疫失调甚至导致 CHP 的发生。其他导致免疫失调的因素还有感染(EB 病毒感染)、结缔组织疾病等。本例患儿有明确的近期 EB 病毒感染证据, 可能与其 CHP 病情加重并发 HLH 相关。复习相关文献, CHP 合并 EB 病毒感染者少见, 且大多为既往感染, 具体发生机制未明。

CHP 的确诊主要依靠组织病理学检查。临床上最容易混淆的是结节性脂膜炎, 本例患儿长期被

误诊为该病, 因其与 CHP 临床及病理相似, 但 CHP 内脏损害突出, 以进行性肝衰竭、全血细胞减少为特征。CHP 的组织细胞呈现明显的吞噬性, 有的细胞质充满被吞噬的细胞碎片, 形成特征性的“豆袋样细胞”, 而结节性脂膜炎组织细胞吞噬脂质形成“泡沫细胞”^[12]。考虑基层医院缺乏罕见病的病理诊断基础, 但临床诊断“结节性脂膜炎”患儿出现多器官损害以及全血细胞减少, 且传统治疗方法效果不佳时, 需考虑本病的诊断, 且需进一步筛查可能的感染诱因。

鉴别诊断中另一易混淆的是皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤(SPTCL)。两者最显著的区别在于 CHP 患者的组织病理中可见良性分化的 T 细胞, 而 SPTCL 的病程经过属于恶性。但这两类疾病间有一定的相关性。目前有学者认为 CHP 是 SPTCL 自然病程的一个阶段, 即致死性 CHP 和 SPTCL 是同一疾病发展过程中的不同阶段, 随着时间的进展, 前者很可能发展成为恶性度很高的 SPTCL。但 SPTCL 主要影响成年人, 70% 以上发生于 18 ~ 60 岁, 儿童发病极为罕见^[13-14]。目前已经报道的在 2 岁以下发病的仅有 3 例^[8,14]。本例患儿的病史、临床表现、辅助检查, 与文献报道的 CHP 特点相符, 且无 SPTCL 的证据, 基本可排除 SPTCL。

CHP 目前尚无较好的治疗方法。复习国内外报告的近百例成人 CHP, 绝大多数为死亡病例。儿童期起病的治疗更为困难。近 15 年国内明确报道的 6 例儿童 CHP 中, 仅 1 例病情稳定, 1 例院内死亡, 4 例好转后失去随访^[1,5-7]。国外报道的患儿中, 1 例死于凝血功能障碍^[2]。合并 EB 病毒感染者治疗难度更大。目前认为, 对于非恶性 HLH 相关性 CHP, 首选治疗为大剂量全身应用甲泼尼龙联合环孢素, 可使症状明显缓解。对于复发、难治性或其他更严重形式的 CHP 应当考虑化学治疗^[3]。尤其是在进展很快的 CHP 治疗中, 可能需要在自体外周干细胞移植术后再行大剂量的化学治疗^[3]。CHP 的治疗选择与合并症密切相关。研究表明, 积极的抗感染治疗对 60%~70% 的感染相关性 HLH 患者有效^[9]。但对于 EB 病毒相关性 HLH, 由于细胞因子风暴的存在, 机体不能产生足够的 EB 病毒特异性 CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞, 使疗效下降。抗感染治疗本身不足以抑制快速进展的 HLH。因此, 激素与环孢素、依托泊苷对 EB 病毒感染相关性 HLH 治疗作用明确, 可提高 HLH 存活率。依托泊苷为细胞毒类药物, 作用于 DNA 拓扑异构酶 II, 对单核巨噬细胞的选择性最强, 能诱导细胞凋亡。体外实验发现, 依托泊苷可抑制 EB 病毒复制及 EB 病毒核抗原的合成, 是治疗 HLH 的关键药物, 特别是 EB 病毒相关 HLH。本例合并 EB 病毒患儿感染后继发 HLH。既往文献中暂无完善的治疗方案, 国外有 EB 病毒感染患儿曾使用依托泊苷治疗, 但疗效不肯定。本例诊治中, 考虑患儿在外院反复予激素及免疫抑制剂后病情控制不理想, 合并 EB 病毒感染后病情加重, 参考相关文献后, 按照 HLH-2004 方案适当调整后, 在激素、环孢素基础上联用了依托泊苷, 治疗后效果满意, 目前随访 13 个月病情稳定, 但鉴于该病病因复杂, 病情凶险, 病死率高, 因此仍要对该患儿予密切随访。

参 考 文 献

- [1] 袁凤红. 组织细胞吞噬性脂膜炎 1 例. 中国皮肤性病学杂志, 2011, 25 (2): 158.
- [2] Chen RL, Hsu YH, Ueda I, Imashuku S, Takeuchi K, Tu BP, Chuang SS. Cytophagic histiocytic panniculitis with fatal hemophagocytic lymphohistiocytosis in a paediatric patient with perforin gene mutation. *J Clin Pathol*, 2007, 60 (10): 1168-1169.
- [3] Pasqualini C, Jorini M, Carloni I, Giangiacomi M, Cetica V, Aricò M, de Benedictis FM. Cytophagic histiocytic panniculitis,

hemophagocytic lymphohistiocytosis and undetermined autoimmune disorder: reconciling the puzzle. *Ital J Pediatr*, 2014, 40 (1): 17.

- [4] Koizumi K, Sawada K, Nishio M, Katagiri E, Fukae J, Fukada Y, Tarumi T, Notoya A, Shimizu T, Abe R, Kobayashi H, Koike T. Effective high-dose chemotherapy followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation in a patient with the aggressive form of cytophagic histiocytic panniculitis. *Bone Marrow Transplant*, 1997, 20 (2): 171-173.
- [5] 薛慧, 刘强. 嗜血细胞综合症并发组织细胞吞噬性脂膜炎. 第十五次全国皮肤性病学术年会, 天津: 2009.
- [6] 阎衡, 邓军, 郝进, 叶庆俏. 组织细胞吞噬性脂膜炎 1 例. 临床皮肤科杂志, 2006, 35 (4): 241-242.
- [7] 李梦涛, 曾小峰, 张奉春, 唐福林. 组织细胞吞噬性脂膜炎六例临床分析及文献复习. 中华内科杂志, 2004, 43 (8): 576-579.
- [8] Bader-Meunier B, Fraiag S, Janssen C, Brochard K, Lamant L, Wouters C, Bodemer C. Clonal cytophagic histiocytic panniculitis in children may be cured by cyclosporine A. *Pediatrics*, 2013, 132 (2): e545-e549.
- [9] Pauwels C, Livideanu CB, Maza A, Lamant L, Paul C. Cytophagic histiocytic panniculitis after H1N1 vaccination: a case report and review of the cutaneous side effects of influenza vaccines. *Dermatology*, 2011, 222 (3): 217-220.
- [10] Behrens EM, Kreiger PA, Cherian S, Cron RQ. Interleukin 1 receptor antagonist to treat cytophagic histiocytic panniculitis with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Rheumatol*, 2006, 33 (10): 2081-2084.
- [11] Aronson IK, Worobec SM. Cytophagic histiocytic panniculitis and hemophagocytic lymphohistiocytosis: an overview. *Dermatol Ther*, 2010, 23 (4): 389-402.
- [12] 王慧涵, 廖爱军, 刘卓刚, 王晓彬. 细胞吞噬性组织细胞脂膜炎并发脑神经系统症状 1 例并文献复习. 临床血液学杂志, 2007, 20 (4): 198-200.
- [13] Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, Berti E, Santucci M, Assaf C, Canninga-van Dijk MR, Carlotti A, Geerts ML, Hahtola S, Hummel M, Jeskanen L, Kempf W, Massone C, Ortiz-Romero PL, Paulli M, Petrella T, Ranki A, Peralto JL, Robson A, Senff NJ, Vermeer MH, Wechsler J, Whittaker S, Meijer CJ; EORTC Cutaneous Lymphoma Group. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood*, 2008, 111 (2): 838-845.
- [14] Koh MJ, Sadarangani SP, Chan YC, Chan MY, Tan AM, Tan SH, Tay YK, Ng SB. Aggressive subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma with hemophagocytosis in two children (subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma). *J Am Acad Dermatol*, 2009, 61 (5): 875-881.

(收稿日期: 2016-09-08)

(本文编辑: 林燕薇)