

儿童噬血综合征中枢神经系统受累的MRI研究进展

黄佳, 徐晔*

重庆医科大学附属儿童医院儿科学院放射科, 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

收稿日期: 2025年2月17日; 录用日期: 2025年3月9日; 发布日期: 2025年3月19日

摘要

噬血综合征又称噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)属于非肿瘤性组织细胞增生性疾病, 是由原发性或者继发性免疫异常所致, 常见于儿童, 发病急骤, 进展迅速, 常引起多个器官严重受损; 其中, 中枢神经系统(Central Nervous System, CNS)受累可达63%~93%, 且已有越来越多的研究显示: CNS受累是HLH预后不良的独立危险因素, 儿童CNS受累的死亡率可高达75%。临床上, 明确诊断HLH后, 一旦出现神经系统症状、脑脊液或头颅影像学其中一种异常时, CNS受累才能诊断。其中, MRI检查因其无创、无辐射的优势已成为HLH患儿CNS受累的常规评估手段; 出现CNS受累时, 患者在MRI阳性表现率较高, 可有助于早期识别病情。所以, 该文主要针对HLH-CNS受累的认识及研究情况, 尤其是HLH-CNS受累的MRI相关影像学研究进展方面进行阐述。

关键词

噬血综合征, 中枢神经系统, MRI

Advances in MRI Studies of Central Nervous System Involvement in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children

Jia Huang, Ye Xu*

Department of Radiology, 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, Chongqing

*通讯作者。

文章引用: 黄佳, 徐晔. 儿童噬血综合征中枢神经系统受累的MRI研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 1738-1744.
DOI: 10.12677/acm.2025.153799

Abstract

Hemophagocytic syndrome, also known as hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), is a non-neoplastic disorder characterized by the proliferation of tissue macrophages, which can result from primary or secondary immune abnormalities and is most commonly seen in children. The onset of the disease is acute, and it progresses rapidly, often leading to severe damage in multiple organs. Research indicates that central nervous system (CNS) involvement occurs in as many as 63%~93% of cases. Increasing evidence demonstrates that CNS involvement is an independent risk factor for poor prognosis in HLH, with mortality rates among affected children reaching up to 75%. In clinical practice, diagnosing CNS involvement relies on a confirmed HLH diagnosis; it can be established when any of the following are present: CNS symptoms, cerebrospinal fluid abnormalities, or cranial imaging abnormalities. MRI has become the standard assessment tool for evaluating CNS involvement in HLH patients due to its non-invasive and radiation-free advantages. When CNS involvement is present, patients typically exhibit a higher rate of positive findings on MRI, aiding in early identification of the condition. This article will focus on the understanding and research status of HLH and its CNS involvement, particularly emphasizing advancements in MRI imaging studies related to HLH-CNS involvement.

Keywords

HLH, Central Nervous System, MRI

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

噬血细胞综合征(Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, HLH)并非单一病种,它是淋巴细胞、组织细胞的非恶性过度增殖,产生大量炎症因子后,由多种病因所诱发的[1] [2]。HLH 主要分为两大类:原发性噬血综合征(Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, FHLH)和继发性噬血综合征(Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, sHLH)。无论是原发性还是继发性,HLH 均具有潜在的生命威胁,常累及肝脏、脾脏、淋巴结、骨髓和中枢神经系统(Central Nervous System, CNS),而 CNS 受累可达 63%~93%,若不及时干预,病死率极高[2]-[5]。目前已有研究指出,CNS 受累是一个独立的 HLH 预后不良风险因素[6]-[9]。在临床上,CNS 受累的情况,可以通过密切观察神经系统表现(不同程度意识障碍、抽搐、脑膜炎症状等)、行脑脊液或头颅影像学检查是否有异常来进行评估。

然而,在临床表现方面,HLH 患者中仅有少部分患者在确诊 CNS 受累时出现了神经或精神症状,儿童患者的神经或精神症状通常与多个系统的受累相关,并且易受到其他系统病变的影响,因此缺乏特异性[10]。此外,CSF 检查属于有创性,HLH 患者常伴有严重的凝血功能异常,临床工作中限制了 CSF 检查的及时应用,并且仅有不到一半的 HLH-CNS 受累患者在检查中表现出脑脊液的异常[10][11]。研究表明,磁共振成像(MRI)能够在临床神经症状出现之前识别出病变,这对 HLH-CNS 的早期诊断及改善患者预后具有重要影响[12]。因此,通过 MRI 早期识别 CNS 的浸润,对于提高预后尤其具有重要意义,特别是在常规检查未能发现 CNS 受累的情况下。

2. HLH-CNS 受累概述

2.1. 发病率

根据《中华血液学杂志》公布的流行病学数据显示,原发性 HLH 由基因缺陷引发,符合常染色体隐性遗传模式,以儿童群体为主要受累对象,2 岁内发病的患儿占 90%,1 岁内发病约 70%~80%,也有少数在成人期时期发病[13]。继发性 HLH 作为获得性疾病,其发病机理与感染(尤其是 EB 病毒)、恶性肿瘤及自身免疫性疾病等诱发因素有很大的关系,发病率为 1/80 万人年,但考虑到潜在的疾病漏诊因素,实际发病率可能因漏诊而被低估[14]。通过多中心临床研究证实,HLH 具有高度侵袭性,其神经系统并发症发生率尤为突出。来自国内外 11 个医学中心的队列研究数据显示,63%~93%的患者在病程中会出现中枢神经系统受累(CNS-HLH),具体表现为意识障碍(58%)、癫痫发作(32%)及脑膜刺激征(27%)等[7] [12] [15]。

2.2. 病理学研究

HLH 通常由病毒感染、自身免疫疾病、恶性肿瘤或其他因素引发,这些因素共同导致了一种显著的免疫激活状态。在这一过程中,单核细胞的活化尤为关键,与其他被激活的巨噬细胞及其他免疫细胞一起导致了过量的细胞因子释放,主要包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6 (IL-6)。这一过程不仅反映了炎症反应的增强,还说明了机体对潜在病因的强烈免疫应答。此外,在骨髓或淋巴结活检中,可以观察到异常的噬血细胞,这表明吞噬血细胞和组织细胞的能力显著增强,这进一步支持了 HLH 患者中免疫激活的存在和严重程度。

Henter J. I.等人[16]于 1992 年对 23 例 HLH-CNS 受累的患儿进行了神经病理学标本的深入研究,证实了神经影像学表现与疾病病理过程的密切相关性,最终将 HLH-CNS 受累分为三个阶段: I 期: 脑膜局限性淋巴细胞和巨噬细胞浸润,血管周围偶尔可见浸润; II 期: 脑膜和血管周围淋巴细胞、巨噬细胞显著浸润,以及脑实质的轻微浸润; 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[10]。该研究进一步揭示了 HLH-CNS 受累的神经理病理分期与颅脑影像学改变严重程度之间的显著相关性。此外, Haddad E.等人[17]还进行了相关研究,在前述病理变化的基础上,研究还发现,活化的淋巴细胞释放的细胞因子和神经毒性因子能够引起髓鞘的变化。这些因子进一步促进了大量巨噬细胞和星形胶质细胞的激活,进而导致它们分泌神经毒性物质,如谷氨酸及自由基。这一系列反应最终引发了髓鞘脱失、神经元缺失、以及组织坏死和软化等病理现象。而这些病理改变进一步解释了影像学表现的相关性。

3. HLH-CNS 受累的诊断标准

HLH 是一种严重的致死性疾病,及时干预和治疗对改善患者预后至关重要,而准确的诊断也必不可少。在临床上,目前公认的 HLH 诊断标准是由国际组织细胞协会于 2004 年修订的[1],符合以下两个标准中任何一个即可诊断: 1) 分子诊断符合 HLH。发现 PRF1、UNC13D、STX11 等目前已知的 HLH 相关致病基因的病理改变; 2) HLH 的诊断标准为以下 8 项满足 5 项: ① 持续性发热(体温 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$); ② 脾脏肿大(肋缘下 $\geq 3\text{ cm}$); ③ 外周血细胞减少 2 系及以上($\text{HGB} < 90\text{ g/L}$, $\text{PLT} < 100 \times 10^9/\text{L}$, 中性粒细胞绝对 $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$); ④ 代谢异常: 空腹甘油三酯 $\geq 3.0\text{ mmol/L}$, 或纤维蛋白原 $\leq 1.5\text{ g/L}$; ⑤ 在排除恶性肿瘤后,骨髓、脾脏或淋巴结活检发现有吞噬血细胞现象; ⑥ 血清铁蛋白 $\geq 500\text{ }\mu\text{g/L}$; ⑦ 自然杀伤细胞活性显著降低或缺失; ⑧ 可溶性 CD25 (sCD25) $\geq 2400\text{ U/mL}$ 。

国际上尚无统一关于 HLH 中枢神经系统受累的诊断的共识。但是,中华医学会在 2018 年颁布的指南中指出: CNS 受累的诊断必须以明确的 HLH 诊断为基础[18] [19]。一旦患者出现 CNS 症状、脑脊液

异常(例如: 脑脊液细胞 >5 个/ μL 和/或蛋白质升高 $>35\text{g/L}$)或头颅影像学异常中的任意一项, 可以确诊与 HLH 相关的 CNS 受累。在临床表现方面, 超过一半的患者表现出神经和/或精神症状, 这些症状与多系统受累密切相关, 且容易受到其他系统的影响, 缺乏特异性。脑脊液检查作为一种有创性检测, 需在凝血功能异常、严重颅内高压或穿刺部位存在皮肤感染等情况下谨慎进行。所以, MRI 检查因其无创、无辐射的特点, 以及具备功能成像和动态成像的优势, 已成为 HLH 患儿 CNS 受累的常规检查手段[20]。这种检查方法能够有效评估 CNS 的结构和功能变化, 为临床提供更加全面的诊断依据。

4. HLH-CNS 受累的 MRI 影像学特征

MRI 能够识别 HLH-CNS 受累, 对于及时诊断和干预治疗提供了重要、客观的依据。但是该疾病的发病时间、严重程度和病因多样性, 其影像学表现也呈现不同表现。目前, 相关文献中已报道的影像学改变包括脑萎缩、脑实质 T2 高信号、脑膜强化、脑实质出血以及钙化等多种表现。

最常见、较轻微的异常表现是脑萎缩: 以蛛网膜下腔增宽和脑室扩大为主要特征[12][18]。脑萎缩现象在儿童中尤为常见, 这引发了对其潜在原因的广泛关注。已有研究指出该表现可能为 HLH 病理学机制中的第一阶段[10][12]。目前脑萎缩具体判定标准如下: 1) 脑沟加深: 主要依赖肉眼的主观识别。2) 蛛网膜下腔增宽: 当患儿 <1 岁时, 额顶区大脑皮层边缘距颅骨内板间距 $\geq 10\text{mm}$; 若患儿 ≥ 1 岁时, 该宽度在 5mm 以上。3) 脑室扩大: 前角变钝和(或)侧脑室前角指数(头颅最大的内横径与前角最大距离之比) ≥ 3.0 , 而侧脑室颞角及后角、第 III、第 IV 脑室扩大以其形状的改变作为衡量标准[17][20][21]。有研究表明, 脑萎缩的表现是可逆的[22]; 例如, 马维等人指出在后期随访中, 部分患者显示出脑萎缩的上述征象可以消失[23]。目前尚不清楚这种现象是否与临床药物的使用有关, 或是与疾病的时间进程相关, 未来的研究需要深入探讨这些因素如何影响脑萎缩的发生及其可逆性, 以便为临床干预提供更为科学的依据。

除了脑萎缩, 还有脑实质的异常征象。有研究指出脑实质病变根据形态可分为: 局灶性病变、弥漫性(或大片状)病变及出血性病变[21]。其中局灶性病变可能是 HLH-CNS 受累的第二阶段病理学改变, 当病变范围扩大, 脑实质广泛浸润时为第三阶段。值得注意的是, 小病灶和大片病灶的影像学表现常常与感染性脑炎、非感染性脑炎或某些遗传代谢性疾病相似, 需要进行鉴别诊断。MRI 特征主要包括在 T1WI 上呈稍低/低信号和等信号, T2WI/T2-FLAIR 呈稍高或高信号, 部分病灶 DWI 呈现高信号表现; 大片状病变形态以大斑片状、大片状为主, 弥漫性病变则是大脑半球和(或)小脑半球广泛受累, 边界模糊, 皮层及皮层下均可受累, T1WI 呈等/低信号、T2WI 呈稍高/高信号, T2-FLAIR 呈高/稍高信号, DWI 上弥散受限, 目前尚未有其他功能性 MRI 成像的研究, 例如 DTI、MRS 等功能成像方法; 有研究表明, 小病灶的分布一般呈非对称性分布, 而大片状或弥漫性病变则多以对称性分布为主[21]-[23]。病变总体上呈现为脑室周围白质区域的片状、斑点状、小片状和结节状的异常信号影, 边界模糊, 周围有轻微水肿。弥漫对称性病变表现较特殊, 以皮层和皮层下受累较常见, 伴弥散受限[24]。多数研究均揭示了上述 MRI 的异常表现和病理上脑实质浸润程度的分级有较一致的相关性分析[25]-[27]。颅内出血是 CNS-HLH 患儿另一常见的严重并发症, 死亡率高, 住院死亡率甚至达 100% , 多认为是 HLH 继发的凝血功能下降、血小板减少(血小板计数均 $<16 \times 10^9$ 个/L)有关[21]。

尽管 HLH-CNS 受累的影像学表现非特异性, 但其影像学评估仍对于监测疾病的进展和预后还是有一定帮助的。

5. 研究现状

国内外学者均发现了 HLH 患者中 CNS 的受累, 并对于 HLH-CNS 受累情况都进行了大量的研究。

国外学者最早对于 HLH-CNS 受累的认识, 是源于巴黎内克尔儿童医所进行的单中心研究, 他们纳入了 34 例 CNS 受累的 HLH 患儿, 发现 73% (25 例) 的 HLH 患儿在确诊时即存在 CNS 受累, 最终行造血干细胞移植所有存活患儿都出现 CNS 受累 (100%) [21]。国内学者对 HLH-CNS 的研究过程中, 也有与国外学者相同的发现: 杨双, 张莉等人在探讨儿童 HLH 的临床特点及预后影响因素的研究过程中, 发现有 60 例 (93.8%) 患儿 CNS 受累 [12]。国内外学者具有一致的结论即: 不论是原发性 HLH, 还是继发性 HLH, 均容易出现 CNS 受累。

在关于 CNS 受累的研究中, 韩国 Myung-Mi Kim, Mi-Sun Yum 以及国内赵云泽的研究均表明: 与 CNS 没有受累的患者相比, CNS 受累患者的预后较差 [9] [28]。CNS 受累预示着生存率低于无神经系统症状。这一发现加深了对于 HLH-CNS 受累的认识, 使学者们更集中于 HLH-CNS 受累与 HLH 的预后关系的研究中。

此后, 针对于 CNS 受累与预后的研究, 文凤云、肖莉在 2018 年对于 89 例 EBV-HLH 患儿中发现有 16 例仅表现影像学异常, 并且认为影像学的改变可先于脑脊液改变或者神经精神症状的出现 [29]。该研究进一步加深的对影像学的异常可优先于临床表现这一认识。Forbes、Chung 等 [30] [31] 再一次通过病理及影像学检查提出: HLH 患者病初表现为脑膜和血管周围间隙的淋巴组织细胞局限性浸润, 随着病情进展可出现壳核、内囊、丘脑和齿状核钙化和坏死等改变, 部分患者可表现为脑白质脱髓鞘的异常表现。结合影像学与病理学的认知, 再一次加深了 MRI 表现对 CNS 受累的早期诊断的重要意义 [32]。MRI 评估有助于监测病情进展或消退。而马维、于洁等人更深入研究了 90 例 HLH-CNS 患儿的影像, 表明 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情况, 从而为临床调整治疗方案提供影像学依据 [23]。该结论加深了 HLH-CNS 受累的认识, 并且推动了 CNS 受累的影像学研究。

通过上述研究可以发现, HLH-CNS 受累对于患者的预后是有着非常重要的临床意义。在 HLH-CNS 受累的临床管理中, 控制 CNS 受累是预防随后不可逆神经后遗症的最重要的干预因素, 而影像学的表现在一定程度上可以辅助临床, MRI 上可见的神经放射学改变对于早期诊断有所帮助 [18]。由于 HLH-CNS 受累患者的影像学表现通常是非特异性的, 而神经系统症状可能是疾病的初始或唯一表现, 通过 MRI 表现提示 HLH-CNS 受累, 对于早期诊断和治疗以及提高患者生存率非常重要。只不过由于神经系统表现多种多样, 影像学研究没有显示任何特定特征, 诊断可能会延迟, 突然严重恶化甚至死亡的风险很高。脑部影像表现因疾病出现的时间、过程和原因呈多样性, 所以在疾病过程中的什么时间点进行这些影像学检查并不明显 [33] [34]。基于此, 所有患有 HLH 的患者, 无论是否表现出中枢神经系统的症状, 都应进行 MRI 检查。目前国内外文献有关 CNS-HLH 的影像学研究较少, 并且国内外学者对于 HLH-CNS 受累的影像学表现仅仅局限在该疾病出现 MRI 异常的概率和具体表现, 未见到相关影像特征与疾病严重度的关系研究。为了更好地确定神经学评估和中枢神经系统成像的预测价值, 需要进行前瞻性研究。关于如何使早期识别 HLH 累及大脑变得容易, 并将这种情况与其他白质炎症性疾病区分开来; 以及如何确定与异常认知结果相关的早期症状, 仍然需要进一步的研究。

6. 展望

总而言之, HLH 是一种累及多系统的疾病, 其中 CNS 是 HLH 较易受累的部位。研究表明, 神经系统症状可能是该疾病的唯一表现, 且 CNS 受累是 HLH 不良预后的独立风险指标发病率高达 63%~93%, 尤其在 CNS 受累的患儿中, 预后相对较差, 病死率在 35%~75% 之间 [33]。目前, 国内外学者对于 HLH-CNS 受累的研究已经取得不错的成果, 从临床诊断以及影像表现上如何判定 CNS 受累都给出了一定依据。在影像学上, 进一步结合了病理学的改变。影像学的重要性不仅体现在对病理变化的识别, 还在于对临床决策的支持。早期通过影像学发现 CNS 受累的特征对于制定个体化治疗方案具有重要作用 [34]

[35]。MRI 可帮助医生评估病变的分布和严重程度,从而指导治疗方式的选择,如在急性发作期或慢性进展期分别采取不同的治疗策略。此外,定期影像学随访可以为治疗反应监测提供客观依据,帮助评估治疗效果及预后。因此,重视 HLH 患者的影像学特征,不仅有助于提高临床诊断的准确性,还将促进疾病管理和预后的改善。

但是,目前的研究缺少关于 HLH-CNS 受累影像学的统一判定标准。并且关于影像学上如何评估 MRI 的异常表现方面;MRI 上病变累及的部位、范围、程度与患者预后和生存质量的相关性;以及该病程中 MRI 所表现的阳性改变如何能给临床提供有效的信息去进行及时诊断,从而减少重症发生,延长患者生存率等这些方面还需要进行更深入的研究。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Roupheal, N.G., Talati, N.J., Vaughan, C., Cunningham, K., Moreira, R. and Gould, C. (2007) Infections Associated with Haemophagocytic Syndrome. *The Lancet Infectious Diseases*, 7, 814-822. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(07\)70290-6](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(07)70290-6)
- [3] Horne, A., Wickström, R., Jordan, M.B., Yeh, E.A., Naqvi, A., Henter, J., et al. (2017) How to Treat Involvement of the Central Nervous System in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis? *Current Treatment Options in Neurology*, 19, Article No. 3. <https://doi.org/10.1007/s11940-017-0439-4>
- [4] Chuang, H., Lay, J., Hsieh, W. and Su, I. (2007) Pathogenesis and Mechanism of Disease Progression from Hemophagocytic Lymphohistiocytosis to Epstein-Barr Virus-Associated T-Cell Lymphoma: Nuclear Factor- κ B Pathway as a Potential Therapeutic Target. *Cancer Science*, 98, 1281-1287. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2007.00549.x>
- [5] Molleran Lee, S. (2004) Characterisation of Diverse PRF1 Mutations Leading to Decreased Natural Killer Cell Activity in North American Families with Haemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Journal of Medical Genetics*, 41, 137-144. <https://doi.org/10.1136/jmg.2003.011528>
- [6] 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.
- [7] Horne, A., Trottestam, H., Aricò, M., Egeler, R.M., Filipovich, A.H., Gadner, H., et al. (2007) Frequency and Spectrum of Central Nervous System Involvement in 193 Children with Haemophagocytic Lymphohistiocytosis. *British Journal of Haematology*, 140, 327-335. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06922.x>
- [8] Imashuku, S., Hyakuna, N., Funabiki, T., Ikuta, K., Sako, M., Iwai, A., et al. (2002) Low Natural Killer Activity and Central Nervous System Disease as a High-Risk Prognostic Indicator in Young Patients with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Cancer*, 94, 3023-3031. <https://doi.org/10.1002/cncr.10515>
- [9] Kim, M., Yum, M., Choi, H., Ko, T., Im, H.J., Seo, J., et al. (2012) Central Nervous System (CNS) Involvement Is a Critical Prognostic Factor for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *The Korean Journal of Hematology*, 47, 273-280. <https://doi.org/10.5045/kjh.2012.47.4.273>
- [10] Yang, S., Zhang, L., Jia, C., Ma, H., Henter, J. and Shen, K. (2009) Frequency and Development of CNS Involvement in Chinese Children with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer*, 54, 408-415. <https://doi.org/10.1002/pbc.22239>
- [11] Henter, J., Horne, A., Aricò, M., Egeler, R.M., Filipovich, A.H., Imashuku, S., et al. (2006) HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer*, 48, 124-131. <https://doi.org/10.1002/pbc.21039>
- [12] 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.
- [13] Henter, J., Elinder, G., Söder, O. and Öst, Å. (1991) Incidence in Sweden and Clinical Features of Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Acta Paediatrica*, 80, 428-435. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1991.tb11878.x>
- [14] Ishii, E., Ohga, S., Imashuku, S., Yasukawa, M., Tsuda, H., Miura, I., et al. (2007) Nationwide Survey of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Japan. *International Journal of Hematology*, 86, 58-65. <https://doi.org/10.1532/ijh97.07012>
- [15] Deiva, K., Mahlaoui, N., Beaudonnet, F., de Saint Basile, G., Caridade, G., Moshous, D., et al. (2012) CNS Involvement at the Onset of Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Neurology*, 78, 1150-1156. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e31824f800a>

- [16] Henter, J. and Nennesmo, I. (1997) Neuropathologic Findings and Neurologic Symptoms in Twenty-Three Children with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *The Journal of Pediatrics*, **130**, 358-365. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(97\)70196-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(97)70196-3)
- [17] Haddad, E., Sulis, M., Jabado, N., Blanche, S., Fischer, A. and Tardieu, M. (1997) Frequency and Severity of Central Nervous System Lesions in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Blood*, **89**, 794-800. <https://doi.org/10.1182/blood.v89.3.794>
- [18] Guandalini, M., Butler, A. and Mandelstam, S. (2014) Spectrum of Imaging Appearances in Australian Children with Central Nervous System Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Journal of Clinical Neuroscience*, **21**, 305-310. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2013.03.032>
- [19] Decaminada, N., Cappellini, M., Mortilla, M., Del Giudice, E., Sieni, E., Caselli, D., et al. (2009) Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Clinical and Neuroradiological Findings and Review of the Literature. *Child's Nervous System*, **26**, 121-127. <https://doi.org/10.1007/s00381-009-0957-9>
- [20] 文凤云. 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[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2017.
- [21] Gordon, N. (1980) Apparent Cerebral Atrophy in Patients on Treatment with Steroids. *Developmental Medicine & Child Neurology*, **22**, 502-506. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1980.tb04355.x>
- [22] Enzmann, D.R. and Lane, B. (1978) Enlargement of Subarachnoid Spaces and Lateral Ventricles in Pediatric Patients Undergoing Chemotherapy. *The Journal of Pediatrics*, **92**, 535-539. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(78\)80283-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(78)80283-2)
- [23] 马维, 于洁, 王莉, 等. 儿童噬血细胞性淋巴瘤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[J]. 重庆医科大学学报, 2020, 45(1): 111-116.
- [24] Benson, L.A., Li, H., Henderson, L.A., Solomon, I.H., Soldatos, A., Murphy, J., et al. (2019) Pediatric CNS-Isolated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*, **6**, e560. <https://doi.org/10.1212/nxi.0000000000000560>
- [25] Goo, H.W. and Weon, Y.C. (2007) A Spectrum of Neuroradiological Findings in Children with Haemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatric Radiology*, **37**, 1110-1117. <https://doi.org/10.1007/s00247-007-0569-z>
- [26] Shieh, A.C., Guler, E., Smith, D.A., Tirumani, S.H., Beck, R.C. and Ramaiya, N.H. (2020) Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Primer for Radiologists. *American Journal of Roentgenology*, **214**, W11-W19. <https://doi.org/10.2214/ajr.19.21788>
- [27] Munoz Ruano, M.M. and Castillo, M. (1998) Brain CT and MR Imaging in Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *American Journal of Roentgenology*, **170**, 802-802. <https://doi.org/10.2214/ajr.170.3.9490981>
- [28] Zhao, Y., Zhang, Q., Li, Z., Zhang, L., Lian, H., Ma, H., et al. (2018) Central Nervous System Involvement in 179 Chinese Children with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Chinese Medical Journal*, **131**, 1786-1792. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.237409>
- [29] 文凤云, 肖莉, 宪莹, 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.
- [30] Forbes, K.P., Collie, D.A. and Parker, A. (2002) CNS Involvement of Virus Associated Hemophagocytic Syndrome: MR Imaging Appearance. *American Journal of Neuroradiology*, **21**, 1248-1250.
- [31] Chung, T.W. (2007) CNS Involvement in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: CT and MR Findings. *Korean Journal of Radiology*, **8**, 78-81. <https://doi.org/10.3348/kjr.2007.8.1.78>
- [32] Rooms, L., Fitzgerald, N. and McClain, K.L. (2003) Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Masquerading as Child Abuse: Presentation of Three Cases and Review of Central Nervous System Findings in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatrics*, **111**, e636-e640. <https://doi.org/10.1542/peds.111.5.e636>
- [33] Ricci, S., Sarli, W.M., Lodi, L., et al. (2024) HLH as an Additional Warning Sign of Inborn Errors of Immunity beyond Familial-HLH in Children: A Systematic Review. *Frontiers in Immunology*, **15**, 1282804. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1282804>
- [34] Fitzgerald, N.E. and McClain, K.L. (2003) Imaging Characteristics of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatric Radiology*, **33**, 392-401. <https://doi.org/10.1007/s00247-003-0894-9>
- [35] Chiapparini, L., Uziel, G., Vallinoto, C., Bruzzone, M.G., Rovelli, A., Tricomi, G., et al. (2011) Hemophagocytic Lymphohistiocytosis with Neurological Presentation: MRI Findings and a Nearly Miss Diagnosis. *Neurological Sciences*, **32**, 473-477. <https://doi.org/10.1007/s10072-010-0467-2>