

·感染与免疫·论著·

不同区域淋巴结受累的儿童组织细胞坏死性淋巴结炎临床特征和预后研究

徐言文¹ 李嫣¹ 王猛² 谢永平¹ 章虎³ 卢美娜¹ 孙妍³ 徐珊珊⁴ 颜伟慧⁵ 成芳芳⁶ 刘志峰² 陈益平³ 黄丽素¹

¹浙江大学医学院附属儿童医院感染科 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 杭州 310052; ²南京医科大学附属儿童医院消化科, 南京 210008; ³温州医科大学附属第二医院、育英儿童医院儿童感染科, 温州 325000; ⁴上海交通大学医学院附属新华医院感染科, 上海 200092; ⁵上海交通大学医学院附属新华医院小儿消化营养科; 上海市小儿消化与营养重点实验室, 上海 200092; ⁶苏州大学附属儿童医院感染科, 苏州 215003

徐言文现就职于上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心

通信作者: 黄丽素; Email: lisuhuang@zju.edu.cn

【摘要】 目的 了解不同区域淋巴结受累的组织细胞坏死性淋巴结炎 (histiocytic necrotizing lymphadenitis, HNL) 患儿的临床特征和并发症发生情况的差异。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月至 2023 年 12 月在 5 家医院确诊 HNL 的住院患儿的临床资料, 按淋巴结肿大受累区域不同分为单部位组和多部位(≥ 2 个)组, 采用 t 检验、秩和检验 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法比较两组的临床表现、实验室检查和并发症情况, 应用 Logistic 回归分析多部位淋巴结受累对并发症发生的影响。**结果** 共纳入 623 例患儿, 其中男孩 377 例, 女孩 246 例, 中位诊断年龄为 9.6(7.5, 11.9) 岁。498 例患儿(79.9%)表现为单部位淋巴结肿大, 125 例(20.1%)患儿出现多部位淋巴结肿大。多部位淋巴结肿大患儿肌肉酸痛、腹痛和肝大的发生率分别为 5.6%(7/125)、16.0%(20/125)和 14.4%(18/125), 均高于单部位淋巴结肿大的患儿, 差异有统计学意义(确切概率法, $P=0.025$; $\chi^2=7.035$, $P=0.008$; $\chi^2=6.515$, $P=0.011$), 实验室检查中白细胞和淋巴细胞计数更低($3.4 \times 10^9/L$ vs $3.1 \times 10^9/L$, $1.7 \times 10^9/L$ vs $1.5 \times 10^9/L$, $W=34\ 789$ 和 $34\ 487$, P 值分别为 0.046 和 0.038)和乳酸脱氢酶升高比例更高(39.4%与 53.8%, $\chi^2=6.635$, $P=0.010$)。并发症中噬血细胞综合征的发生率更高(0.8% vs 3.2%, $P=0.056$)。调整混杂因素后的多因素 Logistic 回归分析显示, 多部位淋巴结受累与更高的噬血细胞综合征风险相关($OR=4.36$, 95%CI: 0.97~19.67)。**结论** HNL 以单部位淋巴结受累为主, 通常发生在颈部, 但多部位受累情况也不少见。多部位淋巴结肿大患儿存在更多的全身表现和实验室检查异常结果, 需要警惕噬血细胞综合征的发生。

【关键词】 组织细胞性坏死性淋巴结炎; 儿童; 淋巴结肿大; 多中心研究

DOI:10.3760/cma.j.cn 331340-20240403-00069

Clinical characteristics and prognosis of histiocytic necrotizing lymphadenitis in children with different lymph node involvement

Xu Yanwen¹, Li Yan¹, Wang Meng², Xie Yongping¹, Zhang Hu³, Lu Meina¹, Sun Yan³, Xu Shanshan⁴, Yan Weihui⁵, Cheng fangfang⁶, Liu Zhifeng², Chen Yiping³, Huang Lisu¹

¹Department of Infectious Diseases, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, National Clinical Research Center for Child Health, Hangzhou 310052, China; ²Department of Gastroenterology, Nanjing Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China; ³Department of Pediatric Infectious Diseases, Second Affiliated Hospital & Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China; ⁴Department of Infectious Disease, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; ⁵Department of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; ⁶Department of Infectious Diseases, Children's Hospital of Soochow University, Suzhou 215003, China

Xu Yanwen works at Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine

Corresponding author: Huang Lisu, Email: lisuhuang@zju.edu.cn

[Abstract] Objective To understand the differences in the clinical characteristics and complications associated with histiocytic necrotizing lymphadenitis (HNL) in children with different lymph node involvement. **Methods** The clinical data of hospitalized children with HNL from January 2015 to December 2023 in five hospitals were retrospectively collected. They were divided into unicentric group, which involved a single enlarged lymph node or a region of lymph nodes, and multicentric group, which involved multiple (≥ 2) lymph node stations. Then the clinical presentations, laboratory tests, and complications between the two groups were compared using *t*-test, rank-sum test, χ^2 -test, or Fisher's exact probability test as appropriate. The impact of multicentric lymph node involvement on the occurrence of complications was analyzed by Logistic regression. **Results** A total of 623 children were enrolled, including 377 boys and 246 girls, with a median age at diagnosis of 9.6 (7.5-11.9) years old. There were 498 (79.9%) children involving with a single enlarged lymph node, and 125 (20.1%) children involving with multicentric enlarged lymph nodes. Compared with unicentric group, children in the multicentric group had higher incidence rates of myalgia, abdominal pain, and hepatomegaly, which were 5.6% (7/125), 16.0%(20/125) and 14.4% (18/125), respectively, with statistically differences (Fisher's exact probability test, $P=0.025$; $\chi^2=7.035$, $P=0.008$; $\chi^2=6.515$, $P=0.011$). And children in the multicentric group had lower leukocyte and lymphocyte counts ($3.4 \times 10^9/L$ vs $3.1 \times 10^9/L$, $1.7 \times 10^9/L$ vs $1.5 \times 10^9/L$, $W=34\ 789$ and $34\ 487$, $P=0.046$ and 0.038), and a higher percentage of elevated lactate dehydrogenase (39.4% vs 53.8%, $\chi^2=6.635$, $P=0.010$). Among complications, multicentric group had a higher incidence rate of hemophagocytic lymphohistiocytosis (0.8% vs 3.2%, $P=0.056$). Multivariate Logistic regression analysis after adjusting for confounders showed that multicentric lymphadenopathy was associated with a higher risk of hemophagocytic lymphohistiocytosis ($OR=4.36$, 95%*CI*: 0.97-19.67). **Conclusions** HNL is predominantly characterized by single-site lymph node involvement, usually occurring in the neck, but multi-site involvement is not uncommon. Children with multicentric lymphadenopathy usually have more systemic symptoms and abnormal laboratory findings. Pediatricians need to be vigilant for the development of hemophagocytic lymphohistiocytosis in these children.

[Key words] Histiocytic necrotizing lymphadenitis; Children; Lymphadenectasis; Multicenter study

DOI:10.3760/cma.j.cn 331340-20240403-00069

组织细胞坏死性淋巴结炎(histiocytic necrotizing lymphadenitis, HNL)是一种以不明原因淋巴结肿大为主要特征的疾病,可见于各年龄段患者,儿科范围内相对少见。HNL的临床表现多样,从单纯淋巴结肿大到伴有发热、皮疹、头痛、口腔溃疡等各种淋巴结外表现,严重情况下患者可出现多系统、多脏器损害,甚至诱发危及生命的噬血细胞综合征(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)。颈部是HNL最常见的淋巴结受累区域,但其他部位如腋下、腹股沟,甚至深部的腹腔淋巴结也可受累。多发性淋巴结肿大的发生率在不同研究中差别很大,从5%到50%不等^[1-2]。有研究表明,当HNL存在颈部以外区域淋巴结受累时,发热时间更长,肝脾肿大发生率更高,可能代表了更严重的疾病形式^[3]。目前,我国针对儿童HNL的研究较少,多为小样本、单中心,并且淋巴结受累的详细特征仍然相当缺乏,

淋巴结受累区域与临床特征和并发症的关系仍不明确。本研究通过目前最大样本的多中心儿童HNL队列,分析不同区域淋巴结受累HNL患儿的临床特征差异,探究多部位受累与并发症发生的相关性,为临床诊疗决策提供参考。

对象与方法

一、研究对象

回顾性分析2015年1月至2023年12月在长三角地区5家医院(包括3家儿童专科医院和2家综合性医院)确诊HNL患儿的临床资料。入选医院的儿科年门诊量均超百万,其数据能够较为准确地反映长三角地区儿童HNL的疾病特征。研究经组长单位浙江大学医学院附属儿童医院伦理委员会批准(伦理审批号:2023-IRB-0175-P-01),豁免知情同意。研究对象纳入标准:①经病理学检查首次确诊

为 HNL (病理学诊断主要依据典型的病理改变,即病变区可见淋巴结内结构破坏,淋巴结皮质区与副皮质区组织细胞增生伴大片凝固性坏死,坏死灶内有细胞核碎片及核固缩、核溶解细胞、组织吞噬现象,伴组织细胞、浆细胞样树突细胞和免疫母细胞增生,无中性粒细胞浸润等^[4]);②年龄 1~18 岁。排除标准:①同时患有可能表现为 HNL 样病变的疾病,如系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、幼年特发性关节炎和干燥综合征等自身免疫性疾病;②临床资料丢失。所有患者根据淋巴结受累区域的不同,分为单部位淋巴结肿大组和多部位(≥ 2 个)淋巴结肿大组。淋巴结肿大定义为超声上淋巴结测量的最大短径 ≥ 10 mm 或者最大长径 ≥ 15 mm^[5-8]。单部位淋巴结肿大定义为仅有同一淋巴结区域内一个或多个淋巴结受累,多部位淋巴结肿大定义为有 ≥ 2 个淋巴结区域受累。

二、临床资料收集

通过标准化表格从医院病历系统中提取以下临床资料:①人口统计学信息,如年龄、性别、家族病史等;②临床表现,如发热、淋巴结肿大情况、皮疹、关节痛、口腔溃疡、头痛、腹痛、体重减轻等;③实验室检查,如血常规、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、细胞因子、血清铁蛋白、肝功能、抗核抗体(antinuclear antibodies, ANA)、外周血淋巴细胞亚群、补体等;④淋巴结超声检查;⑤并发症和用药情况。

三、统计学分析

所有统计分析均采用 R4.1.3 软件(<http://www.R-project.org>)进行。首先对资料进行正态性检验及方差齐性检验,正态分布的连续变量以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;非正态分布的连续变量以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney 秩和检验(R 语言中默认输出的统计量为 *W* 值,代表较小样本组的秩和)。分类变量以例数和率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率。Logistic 回归分析探讨淋巴结受累程度对并发 HLH 的影响。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、一般情况和临床特征

本研究纳入来自 5 家医院共 623 例患儿,其中男孩 377 例(60.5%, 377/623),女孩 246 例(39.5%, 246/623),男女比例为 1.5:1,中位诊断年龄为 9.6 (7.5, 11.9) 岁。大多数儿童既往健康,7 例(1.1%, 7/623) 患儿有基础疾病,3 例(0.5%, 3/623) 患儿报告有一级亲属 HNL 病史,3 例(0.5%, 3/623) 报告一级亲属自身免疫病病史(2 例 SLE, 1 例硬皮病)。

HNL 患儿的淋巴结肿大以单一部位受累为主(79.9%, 498/623),其中 493 例部位为颈部(99.0%, 493/498),其余少见部位包括 3 例腹腔,2 例腋下,1 例锁骨上;存在多个(≥ 2 个)部位淋巴结受累的患儿有 125 例(20.1%, 125/623),除颈部外主要累及腹股沟(44.0%, 55/125)及腋下(43.2%, 54/125)。在单部位淋巴结肿大组和多部位淋巴结肿大组间,未观察到压痛、侧向性、表面皮温、质地和活动度等淋巴结特征有统计学显著性差异,详见图 1。

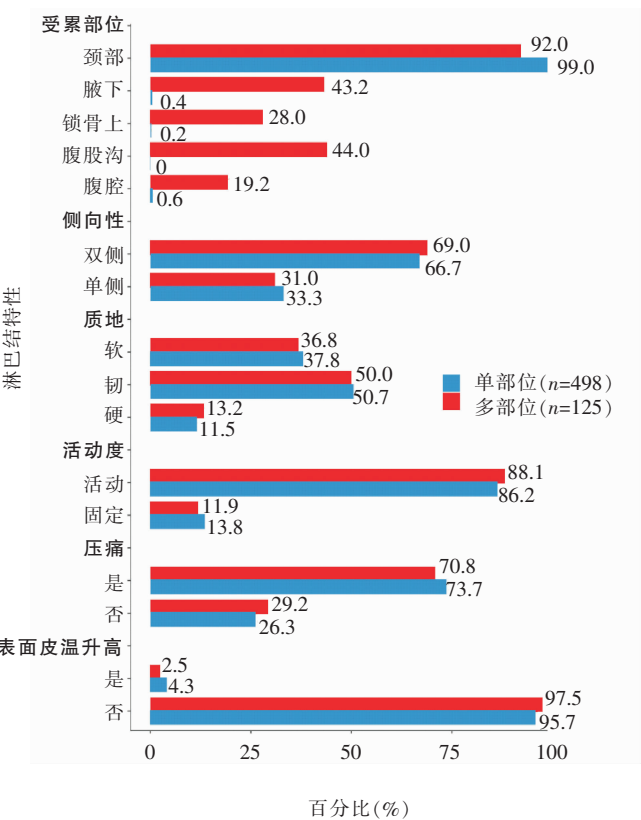


图 1 组织细胞坏死性淋巴结炎患儿的淋巴结特征

发热是最常见的结外表现(91.6%,571/623),其中高热多见(467 例)。101 例(16.2%,101/623)的患儿在病程中出现皮疹,部位包括面部、躯干或四肢。其他相对少见的临床表现有腹痛(9.5%,59/623)、脾大(9.3%,58/623)、头痛(8.8%,55/623)、肝大(8.3%,52/623)、口腔溃疡(8.2%,51/623)、呕吐(7.9%,49/623)、关节痛(3.5%,22/623)和肌肉酸痛(2.6%,16/623)。多部位淋巴结肿大患儿更容易出现结外表现,其中肌肉酸痛、腹痛和肝大的发生率分别为 5.6%(7/125)、16.0%(20/125)和 14.4%(18/125),均高于单部位淋巴结肿大的患儿,差异有统计学意义(确切概率法, $P=0.025$, $\chi^2=7.035$, $P=0.008$, $\chi^2=6.515$, $P=0.011$),具体见表 1。

二、实验室检查

由表 2 可见,HNL 常见的实验室检查异常包括白细胞减少(69.9%,429/614)、中性粒细胞减少(61.9%,382/617)、ESR 升高(46.7%,236/505)、贫血(45.5%,281/617)、AST 升高(44.6%,265/594)和 LDH 升高(42.1%,236/561),小部分表现有 ALT(26.8%,160/597)、铁蛋白(16.9%,78/461)和 CRP(12.0%,72/600)的升高,PCT 升高(5.5%,27/494)和血小板减少(1.1%,7/618)不常见。364 例患者(58.4%,364/623)检测了细胞因子谱,其中 IFN- γ 轻度升高,中位水平为 26.1(12.4,54.3) pg/mL。外周血淋巴细胞亚群均有不同程度影响,231 例 CD3⁺T 细

胞减少(49.4%,231/468)、CD4⁺T 细胞减少(45.7%,214/468)、CD8⁺T 细胞减少(35.0%,164/468)、CD19⁺B 细胞减少(36.3%,170/468)和 CD56⁺NK 细胞减少(41.0%,192/468)。468 例患儿检测了自身抗体谱,其中 ANA 阳性人数为 99 例(21.2%,99/468),以低滴度($\leq 1:100$)为主;补体降低者罕见。另外,71 例患儿有急性感染的实验室证据,17 例 EBV 原发感染,2 例腺病毒感染,4 例甲型流感,5 例乙型流感,43 例肺炎支原体感染。

与单部位淋巴结肿大患儿相比,多部位淋巴结肿大 HNL 患儿的血细胞数量更少、炎症指标更高,其中白细胞计数($3.4\times 10^9/L$ vs $3.1\times 10^9/L$, $W=34\ 789$, $P=0.046$)、淋巴细胞计数($1.7\times 10^9/L$ vs $1.5\times 10^9/L$, $W=34\ 487$, $P=0.038$)和 LDH 升高比例(39.4% vs 53.8%, $\chi^2=6.635$, $P=0.010$)的差异有显著性。

三、并发症、治疗和转归

HNL 的严重并发症包括神经系统并发症和 HLH。在住院期间,有 12 例出现神经系统并发症,8 例出现 HLH,其中 1 例诊断为 EB 病毒感染继发的 HLH,其余 7 例患儿的病因未能明确。8 例 HLH 患儿均经治疗好转,7 例在接受糖皮质激素治疗(5 例用甲泼尼龙,3 例用地塞米松)后迅速改善,1 例患者激素治疗无效后予依托泊苷、环孢素和地塞米松联合化疗后好转。与单部位淋巴结肿大患儿相比,多部位淋巴结肿大患儿更容易出现 HLH,但差异未

表 1 不同区域淋巴结受累组织细胞坏死性淋巴结炎患儿的一般情况和临床表现比较

临床表现	总例数($n=623$)	淋巴结受累区域		χ^2 值	P 值
		单部位($n=498$)	多部位(≥ 2 个)($n=125$)		
上呼吸道感染的前驱症状[例(%)]	200(32.2)	169(34.0)	31(24.8)	3.439	0.063
发热[例(%)]	571(91.6)	456(91.6)	115(92.0)	<0.001	0.991
高热($>39^{\circ}\text{C}$)[例(%)]	467(75.3)	371(74.9)	96(76.8)	0.280	0.595
皮疹[例(%)]	101(16.2)	78(15.7)	23(18.5)	0.514	0.474
头痛[例(%)]	55(8.8)	42(8.4)	13(10.4)	0.266	0.606
关节痛[例(%)]	22(3.5)	16(3.2)	6(4.8)	—	0.414
口腔溃疡[例(%)]	51(8.2)	36(7.2)	15(12.1)	2.531	0.113
肌肉酸痛[例(%)]	16(2.6)	9(1.8)	7(5.6)	—	0.025
呕吐[例(%)]	49(7.9)	39(7.8)	10(8.0)	0.002	0.965
腹痛[例(%)]	59(9.5)	39(7.8)	20(16.0)	7.035	0.008
肝大[例(%)]	52(8.3)	34(6.8)	18(14.4)	6.515	0.011
脾大[例(%)]	58(9.3)	42(8.5)	16(12.8)	2.257	0.133

注:“—”表示使用 Fisher 确切概率法,没有统计值

表 2 不同区域淋巴结受累组织细胞坏死性淋巴结炎患儿的实验室检查和影像表现比较

实验室检查结果	总体(<i>n</i> =623)	淋巴结受累区域		统计值	<i>P</i> 值
		单部位(<i>n</i> =498)	多部位(≥2 个)(<i>n</i> =125)		
白细胞计数[×10 ⁹ /L, <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	3.3(2.5, 4.3)	3.4(2.6, 4.3)	3.1(2.3, 4.0)	34 789 [°]	0.046
白细胞<4.0×10 ⁹ /L[例(%)]	429/614(69.9)	337/490(68.8)	92/124(74.2)	1.133 [‡]	0.287
中性粒细胞计数[×10 ⁹ /L, <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	1.6(1.1, 2.2)	1.6(1.1, 2.2)	1.5(1.1, 2.2)	31 523 [°]	0.584
中性粒细胞<1.5×10 ⁹ /L[例(%)]	382/617(61.9)	303/495(61.2)	79/122(64.8)	0.381 [‡]	0.537
淋巴细胞计数[×10 ⁹ /L, <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	1.6(1.2, 2.1)	1.7(1.2, 2.1)	1.5(1.1, 1.9)	34 487 [°]	0.038
淋巴细胞<1.0×10 ⁹ /L[例(%)]	80/617(13.0)	59/496(11.9)	21/121(17.2)	1.983 [‡]	0.159
血红蛋白[g/L, <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	119(111, 127)	119(112, 127)	119(109, 127)	32 505 [°]	0.526
贫血 [‡] [例(%)]	281/617(45.5)	224/493(45.4)	57/124(46.0)	<0.001 [‡]	0.996
血小板计数[×10 ⁹ /L, <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	202(162, 246)	202(164, 249)	196 (153, 238)	33 622 [°]	0.166
血小板<100×10 ⁹ /L[例(%)]	7/618(1.1)	6/500(1.2)	1/118(0.8)	–	1.000
CRP≥20 mg/L[例(%)]	72/600(12.0)	53/482(11.0)	19/118(16.1)	1.765 [‡]	0.184
PCT≥0.5 ng/mL[例(%)]	27/494(5.5)	20/400(5.0)	7/94(7.2)	–	0.550
ESR≥30 mm/h[例(%)]	236/505(46.7)	184/405(45.4)	52/100(52.0)	0.536 [‡]	0.464
铁蛋白≥500 ng/mL[例(%)]	78/461(16.9)	63/373(16.9)	15/88(16.9)	0 [‡]	1.000
LDH≥500 U/L[例(%)]	236/561(42.1)	180/457(39.4)	56/104(53.8)	6.635 [‡]	0.010
ALT≥40 U/L[例(%)]	160/597(26.8)	125/481(26.0)	35/116(29.9)	0.536 [‡]	0.464
AST≥40 U/L[例(%)]	265/594(44.6)	206/477(43.2)	59/117(50.4)	1.710 [‡]	0.191
淋巴细胞亚群 ^b					
CD3 ⁺ T 细胞减少[例(%)]	231/468(49.4)	177/373(47.5)	54/95(56.8)	2.304 [‡]	0.129
CD4 ⁺ T 细胞减少[例(%)]	214/468(45.7)	165/373 (44.2)	49/95 (51.6)	1.363 [‡]	0.243
CD8 ⁺ T 细胞减少[例(%)]	164/468(35.0)	124/373 (33.2)	40/95 (42.1)	2.234 [‡]	0.135
CD19 ⁺ B 细胞减少[例(%)]	170/468(36.3)	137/373 (35.9)	33/95 (34.4)	0.024 [‡]	0.878
CD56 ⁺ NK 细胞减少[例(%)]	192/468(41.0)	151/373 (39.8)	41/95 (42.7)	0.156 [‡]	0.693
CD4/CD8 比值[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	1.1(0.8, 1.4)	1.1(0.8, 1.4)	1.0(0.8, 1.3)	19 145 [°]	0.277
ANA 阳性 [‡] [例(%)]	99/468(21.2)	78/379(20.6)	21/89(23.6)	0.233 [‡]	0.629
补体 C3 降低[例(%)]	2/470(0.4)	2(0.4)	0(0)		
补体 C4 降低[例(%)]	0(0)	0(0)	0(0)		
细胞因子(<i>n</i> =364)					
IL-4[pg/mL, <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	2.1(1.0, 2.7)	2.1(1.0, 2.7)	2.3(1.2, 3.1)	3 243 [°]	0.212
IL-6[pg/mL, <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	16.9(9.0, 38.7)	18.2(9.3, 37.9)	13.1(7.7, 40.9)	10 902 [°]	0.265
IL-10[pg/mL, <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	3.7(3.1, 5.6)	3.7(3.1, 5.5)	3.9(3.1, 6.0)	9 389 [°]	0.468
TNF-α[pg/mL, <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	2.9(1.5, 6.4)	2.7(1.4, 5.9)	4.3(2.0, 9.5)	7 801 [°]	0.007
IFN-γ[pg/mL, <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	26.1(12.4, 54.3)	26.1(12.5, 51.0)	25.3(12.1, 73.2)	3 388 [°]	0.497
病原体 ^d					
EB 病毒[例(%)]	17/423(4.0)	12/353(3.4)	5/70(6.8)	–	0.194
呼吸道合胞病毒[例(%)]	0(0)	0(0)	0(0)		
腺病毒[例(%)]	2/313(0.6)	2(0.8)	0(0)	–	1.000
甲型流感[例(%)]	4/313(1.3)	4(1.6)	0(0)	–	0.587
乙型流感[例(%)]	5/313(1.6)	5(2.0)	0(0)	–	0.587
肺炎支原体[例(%)]	43/375(11.5)	36(12.0)	7(9.2)	0.639 [‡]	0.624

注:CRP:C 反应蛋白;PCT:降钙素原;ESR:红细胞沉降率;LDH:乳酸脱氢酶;ANA:抗核抗体;[°]贫血定义为血红蛋白含量<110 g/L(6 岁以下),<120 g/L(6 岁及以上);^b参考中国健康儿童外周血淋巴细胞正常值范围;[‡]ANA 滴度≥1:80 定义为阳性;^dEB 病毒急性感染诊断依据为 EB 病毒特异性抗体符合急性感染抗体谱表现;呼吸道合胞病毒、腺病毒、甲/乙型流感、肺炎支原体急性感染诊断依据为特异性 IgM 抗原或核酸阳性;[°]:*W* 值;[‡]: χ^2 值;“–”表示使用 Fisher 确切概率法,无统计值

表 3 不同区域淋巴结受累组织细胞坏死性淋巴结炎患儿的治疗、并发症发生情况和结局比较

因素	总体(<i>n</i> =623)	淋巴结受累区域		统计值	<i>P</i> 值
		单部位(<i>n</i> =498)	多部位(≥2 个)(<i>n</i> =125)		
活检方式				0.727 ^b	0.394
细针穿刺活检[例(%)]	520(83.5)	412(82.7)	108(86.4)		
切除活检[例(%)]	103(16.5)	86(17.3)	17(13.6)		
药物治疗					
抗生素[例(%)]	382(61.5)	306(61.7)	76(60.8)	0.006 ^b	0.936
抗病毒药物[例(%)]	165(26.6)	138(27.8)	27(21.6)	1.672 ^b	0.196
糖皮质激素[例(%)]	275(44.4)	221(44.6)	54(43.2)	0.036 ^b	0.849
起始剂量 [mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	1.7(1.2,2.3)	1.7(1.1,2.3)	1.6(1.3,2.5)	5 323 ^c	0.436
并发症					
神经系统并发症[例(%)]	12(1.9)	9(1.8)	3(2.4)	—	0.715
噬血细胞综合征[例(%)]	8(1.3)	4(0.8)	4(3.2)	—	0.056
发热天数	15.0(10.0, 22.0)	15.0(10.0, 21.0)	15.0(10.0, 25.0)	30 227 ^c	0.548
住院天数	10.0(8.0, 14.0)	10.0(8.0, 14.0)	10.0(7.0, 15.0)	32 368 ^c	0.683

注:^a:均转换为等量泼尼松;^b: χ^2 值;^c:*W* 值;“—”表示使用 Fisher 确切概率法,无统计值

达到显著水平(0.8% *vs* 3.2%, *P*=0.056)。没有发现两组患者在淋巴结活检方式、药物治疗上存在差异。糖皮质激素中起始最常选用的是甲泼尼龙(65.8%, 181/275),其次是地塞米松(18.9%, 52/275)和泼尼松(14.5%, 40/275),仅 2 例使用氢化可的松。所有患儿均恢复良好出院,两组患者在发热天数和住院天数上也未观察到明显差异,具体见表 3。

四、淋巴结受累程度对并发 HLH 的影响分析

在初步分析中,评估了包括淋巴结受累区域、压痛、移动度、表面皮温在内的多种淋巴结特征。通过单因素分析和临床相关性评估,淋巴结受累区域数量与 HLH 发生风险显著相关 (*P*<0.05)。Logistic 分析显示,多部位淋巴结肿大患儿在住院期间发生 HLH 的风险是单部位淋巴结肿大患儿的 4.15 倍(95%*CI*: 1.02~16.82);调整年龄、性别后发生 HLH 的风险为 4.45 倍(95%*CI*: 1.02~19.53);调整年龄、性别和基础疾病后发生 HLH 的风险为 4.36 倍(95%*CI*: 0.97~19.67),见图 2。

讨 论

HNL 是一种相对少见的、非肿瘤性淋巴结增大性疾病,最早在成人患者中报道。目前发现 HNL 可见于任何年龄段包括儿童,成年人中女性患者为主,但在儿童中男性比例更高,本研究中男女比例

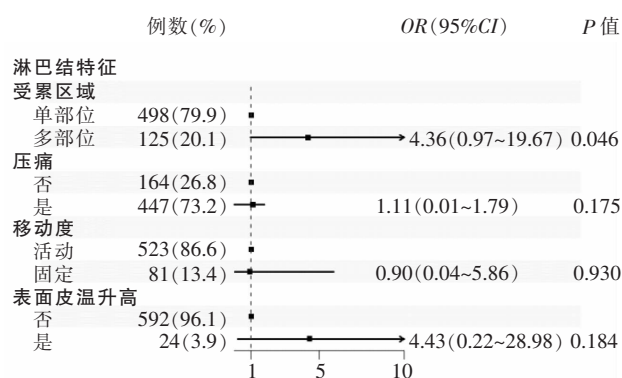


图 2 组织细胞坏死性淋巴结炎淋巴结特征与发生噬血细胞综合征的风险(校正性别、年龄、基础疾病)

为 1.5:1,与其他儿童研究结果一致^[9-11]。

一、HNL 的淋巴结肿大可发生在身体各个部位

HNL 肿大淋巴结的分布情况在不同国家、种族的研究中有所不同。Kucukardali 等^[2]进行了一项系统综述研究,涵盖了世界范围内的 244 例患者,发现 79%的病例存在颈部淋巴结肿大,5%表现为全身性淋巴结肿大。而在法国一项 91 例患者的多中心研究中,90%的病例存在颈部淋巴结肿大,多发性淋巴结肿大比例高达 52%^[1]。我国一项单中心研究结果显示,在 61 例 HNL 患儿中,41 例表现为孤立性的颈部淋巴结肿大,另有 20 例有颈部以外的淋巴结肿大^[10]。本研究中,也以颈部受累为主(97.6%, 608/623),其次是腋下(9.0%, 56/623)、腹股沟

(8.8%, 55/623) 等区域。根据受累区域, 498 例 (79.9%, 498/623) 表现为单个区域淋巴结肿大, 125 例患儿 (20.1%, 125/623) 存在多个 (≥ 2 个) 淋巴结区域受累。本研究显示, 颈部以外淋巴结受累的比例较一些成人研究相对更低, 这可能与儿童更少进行 PET-CT 等全身检查有关。

二、多部位淋巴结肿大可能代表了一种更严重的 HNL 形式

比较不同区域淋巴结受累与临床特征的关系, 本研究发现多部位淋巴结肿大患儿肌痛、腹痛、肝大比例更高, 白细胞和淋巴细胞数量更低, 炎症标志物中乳酸脱氢酶升高比例也更高。既往研究中, Chen 等^[3]研究发现颈外淋巴结受累的 HNL 患者发热持续时间更长, 白细胞减少症、肝脾肿大发生率更高, 各种炎症标志物的水平也更高。Lou 等^[10]发现在发热超过 2 周的患者中, 颈外淋巴结肿大比单纯颈部淋巴结肿大更常见。本研究结果中没有发现发热天数的差异, 这可能与多部位淋巴结肿大患儿更积极就医和接受手术有关。此外, 多部位淋巴结肿大患儿肝大、腹痛比例更高, 提示更容易出现深部脏器受累。少见情况下, HNL 可有肠系膜淋巴结受累, 表现为急腹症, 此时需要与阑尾炎相鉴别^[12]。

此外, 本研究发现多部位淋巴结肿大患儿发生 HLH 的风险更高。HLH 是一组由免疫系统过度活化介导的多器官炎症反应综合征, 起病急, 病情进展迅速。继发于 HNL 的 HLH 在儿童中并不常见, 一项系统综述显示约 2% 的 HNL 患者并发 HLH^[13]。HNL-HLH 好发于学龄期和学龄前儿童, 但通常比其他原因引发的 HLH 有更好的预后, 我国一项单中心、回顾性研究分析了 13 例 HNL-HLH 患儿, 仅 1 人在治疗过程中 HLH 复发后因肺出血死亡, 其余 12 人均存活, 9 人未使用依托泊苷等化疗药物, 仅通过糖皮质激素和(或)免疫球蛋白就有效控制了病情^[14]。另一项纳入 57 例 HNL-HLH 患者的系统综述显示, 一线治疗(对症治疗、抗生素治疗、静脉注射免疫球蛋白、糖皮质激素和/或其他免疫抑制剂)对此类患者的总缓解率达 85.96%, 一线治疗失败的患者应尽早改用依托泊苷^[15]。本研究中 8 例患儿并发 HLH, 所

有患儿均经治疗好转, 7 例在接受糖皮质激素治疗后迅速改善, 1 例患者激素治疗无效后予依托泊苷、环孢素和地塞米松联合化疗后好转。

三、HNL 患儿普遍存在淋巴细胞减少, 以 CD4⁺T 细胞减少更为明显

有关 HNL 外周血淋巴细胞亚群变化的报道较少, 我们发现 HNL 患儿外周血中 CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、B 细胞和 NK 细胞绝对计数均可能减少, 动态监测外周血淋巴细胞亚群相对和绝对计数有助于评估免疫状态, 未来需要进一步阐明淋巴细胞亚群在病程中的变化以及与疾病严重程度关系。炎性细胞因子 IL-4、IL-6、IL-10、IFN- γ 和 TNF- α 中, 仅有 IFN- γ 水平轻度升高。但 IFN 在 HNL 中的作用尚不清楚, Ishimura 等^[16]通过微阵列分析, 发现在 HNL 患者的受累淋巴结和外周血单个核细胞中有 IFN 诱导基因 (IFI44L、CXCL10、GBP1、EPSTI1 和 IFI27) 的上调, 然而 IFN 未见升高。Li 等^[17]使用 RNA 测序方法分析了 15 例 HNL 患者的淋巴结样本, 也发现 IFN 通路显著激活, 但 IFN- α 和 IFN- β 及其受体在 HNL 和对照组中表达水平不存在显著差异。ANA 代表一类针对细胞成分的自身抗体, 本研究中有 21.1% (99/468) 患儿 ANA 阳性, 以低滴度为主。有研究发现, 在成人 HNL 中 ANA 阳性与复发显著相关^[18]。尽管儿童中暂未发现相关性, 但也存在 ANA 阳性者数年后确诊 SLE 的情况^[19]。需要注意的是, 即使健康儿童也有 10%~15% 的 ANA 阳性率^[20], 因此在考虑自身免疫疾病风险时, 必须结合临床症状。对于 ANA 滴度高, 有关节疼痛、口腔溃疡、皮疹等症状的 HNL 患儿, 需长期随访。

四、HNL 与病毒感染的关系仍不明确

HNL 病因不明, 目前认为可能与遗传、感染以及自身免疫等因素有关。HNL 患者的上呼吸道前驱症状、自限性发热、抗生素治疗无反应、淋巴结内免疫母细胞增殖、CD8⁺T 细胞占优势以及 T 细胞区域的坏死病灶等特点支持感染的病因假说^[21]。多种病原体被认为可能与 HNL 有关, 包括 EB 病毒、人疱疹病毒、细小病毒 B19、单纯疱疹病毒、人巨细胞病毒, 甚至新型冠状病毒等^[22-24]。EB 病毒是临床上 HNL

患儿中最常检测到的病毒^[25],但这可能与儿童群体本身的高感染率有关。根据血清学调查,我国 10 岁儿童 EB 病毒 VCA-IgG 抗体阳性率达 90% 以上^[26],并且 EB 病毒作为嗜人类淋巴细胞疱疹病毒,在人体建立终身潜伏感染,因此在个别病例的淋巴结中可以检测到散在 EBER⁺细胞^[27]。在本研究中,根据 EB 病毒抗体检测判定多数仍为既往感染,急性感染的检出率仅为 4.0% (17/423)。迄今尚未明确 HNL 的致病病原体,很可能是因为 HNL 代表了一组 T 细胞过度活化介导的异常免疫反应综合征,不同病原体均可能作为触发因素,尤其在遗传易感个体中^[28-29]。

五、HNL 治疗策略有待规范

目前国内外尚无统一规范化的 HNL 治疗策略。本研究中,在 HNL 诊断明确前有 382 例 (61.5%, 382/623) 患者接受了经验性抗生素治疗,有 165 例 (26.6%, 165/623) 患者接受了抗病毒药物治疗。目前尚无足够证据表明抗生素治疗和抗病毒治疗可以改善 HNL 患儿的临床病程。对于持续发热的患者,糖皮质激素的使用可能有益,多数患者在激素治疗后 24 h 或 48 h 内退热。目前对于糖皮质激素的选择、用量、疗程尚无统一标准。本研究发现激素的起始剂量因临床经验而异,范围差异大,中位剂量为 $1.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。但由于激素通常在淋巴结切除术后使用,而切除受累淋巴结后发热等临床症状消退也提示具有潜在的治疗作用,因此激素对 HNL 的疗效仍有待进一步研究。

本研究存在一些不足之处,首先由于回顾性研究性质,临床信息均从医疗记录中提取,关于淋巴结局部体征的信息可能受临床医生的经验影响。在临床实践中,医生通常根据患儿的主诉、症状及初步体格检查结果决定超声淋巴结检查部位,因此并非所有患儿均接受全身淋巴结超声检查,部分患儿的受累部位数目可能被低估。另外,基线时的病原学检查数据也不完整或系统,这可能影响了病因分析的准确性和全面性,在未来的前瞻性研究中,我们将通过更加规范和全面的病原学检查,进一步探索疾病与感染的关系。此外儿童较少进行 CT、MRI

等检查,颈部以外区域的淋巴结受累情况可能被低估。在多因素 Logistic 回归中虽然调整了年龄、性别、基础疾病等指标,但无法控制其他未测量的混杂因素。

总之,HNL 以颈部淋巴结肿大和发热为主要特征,但颈部以外区域淋巴结受累的情况也不少见。多部位淋巴结肿大的患儿存在更多的全身表现,需要警惕 HLH 的发生。有必要对治疗方案选择和长期结局进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 徐言文:研究实施、数据整理、统计分析和撰写论文;李嫣、王猛、谢永平、章虎、卢美娜、孙妍、徐姗姗:数据采集和工作支持;颜伟慧、成芳芳、刘志峰、陈益平:工作支持和论文审阅;黄丽素:研究设计、研究实施和论文审阅

参 考 文 献

- [1] Dumas G, Prendki V, Haroche J, et al. Kikuchi-Fujimoto disease: Retrospective study of 91 cases and review of the literature[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93(24): 372-382. DOI: 10.1097/MD.0000000000000220.
- [2] Kucukardali Y, Solmazgul E, Kunter E, et al. Kikuchi-Fujimoto disease: Analysis of 244 cases[J]. *Clin Rheumatol*, 2007, 26(1): 50-54. DOI: 10.1007/s10067-006-0230-5.
- [3] Chen LC, Wang CJ, Chang YC, et al. Distribution of lymphadenopathy in patients with Kikuchi disease[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2021, 54(2): 299-304. DOI: 10.1016/j.jmii.2019.08.016.
- [4] Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: Lymphoid neoplasms[J]. *Leukemia*, 2022, 36(7): 1720-1748. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
- [5] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- [6] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(27): 3059-3068. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
- [7] Restrepo R, Oneto J, Lopez K, et al. Head and neck lymph nodes in children: The spectrum from normal to abnormal[J]. *Pediatr Radiol*, 2009, 39(8): 836-846. DOI: 10.1007/s00247-009-1250-5.
- [8] Caprio MG, Di Serafino M, Pontillo G, et al. Paediatric neck ultrasonography: A pictorial essay[J]. *J Ultrasound*, 2019, 22(2): 215-226. DOI: 10.1007/s40477-018-0317-2.
- [9] Choi S, Choi HS, Ryu YJ, et al. Characterization of Kikuchi-Fujimoto disease in children and risk factors associated with its course[J]. *J Pediatr*, 2023, 260: 113515. DOI: 10.1016/j.jpeds.2023.

- 113515.
- [10] Lou D, Song Y. Clinical features of histiocytic necrotizing lymphadenitis in children[J]. *Eur J Pediatr*, 2024, 183(3): 1333-1339. DOI: 10.1007/s00431-023-05391-5.
- [11] Kim TY, Ha KS, Kim Y, et al. Characteristics of Kikuchi-Fujimoto disease in children compared with adults[J]. *Eur J Pediatr*, 2014, 173(1): 111-116. DOI: 10.1007/s00431-013-2131-3.
- [12] Hua CZ, Chen YK, Chen SZ, et al. Histiocytic necrotizing lymphadenitis mimicking acute appendicitis in a child: A case report[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 682738. DOI: 10.3389/fped.2021.682738.
- [13] Abdu A, Pajkrt D, Bijker EM. Kikuchi disease in children: Case report and review of the literature[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2022, 41(3): 199-204. DOI: 10.1097/INF.0000000000003397.
- [14] Yang Y, Lian H, Ma H, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with histiocytic necrotizing lymphadenitis: A clinical study of 13 children and literature review[J]. *J Pediatr*, 2021, 229: 267-274.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.08.063.
- [15] Zhou KG, Gong DH, Peng D, et al. Clinical profile, etiology, and outcome of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with histiocytic necrotizing lymphadenitis[J]. *World J Pediatr*, 2023, 19(4): 406-410. DOI: 10.1007/s12519-022-00660-z.
- [16] Ishimura M, Yamamoto H, Mizuno Y, et al. A non-invasive diagnosis of histiocytic necrotizing lymphadenitis by means of gene expression profile analysis of peripheral blood mononuclear cells [J]. *J Clin Immunol*, 2013, 33(5): 1018-1026. DOI: 10.1007/s10875-013-9897-y.
- [17] Li EY, Xu J, Nelson ND, et al. Kikuchi-Fujimoto disease is mediated by an aberrant type I interferon response[J]. *Mod Pathol*, 2022, 35(4): 462-469. DOI: 10.1038/s41379-021-00992-7.
- [18] Baek JY, Kang JM, Lee JY, et al. Comparison of clinical characteristics and risk factors for recurrence of Kikuchi-Fujimoto disease between children and adult[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 5505-5514. DOI: 10.2147/JIR.S378790.
- [19] Selvanathan SN, Suhumaran S, Sahu VK, et al. Kikuchi-Fujimoto disease in children[J]. *J Paediatr Child Health*, 2020, 56(3): 389-393. DOI: 10.1111/jpc.14628.
- [20] Bonroy C, Vercammen M, Fierz W, et al. Detection of antinuclear antibodies: Recommendations from EFLM, EASI and ICAP[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2023, 61(7): 1167-1198. DOI: 10.1515/cclm-2023-0209.
- [21] Perry AM, Choi SM. Kikuchi-Fujimoto disease: A review [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2018, 142(11): 1341-1346. DOI: 10.5858/arpa.2018-0219-RA.
- [22] Stimson L, Stimson R, Bahhadi-Hardo M, et al. COVID-19 associated Kikuchi-Fujimoto disease[J]. *Br J Haematol*, 2021, 192(5): e124-e126. DOI: 10.1111/bjh.17292.
- [23] Rosado FG, Tang YW, Hassserjian RP, et al. Kikuchi-Fujimoto lymphadenitis: Role of parvovirus B-19, Epstein-Barr virus, human herpesvirus 6, and human herpesvirus 8[J]. *Hum Pathol*, 2013, 44(2): 255-259. DOI: 10.1016/j.humpath.2012.05.016.
- [24] Chong Y, Kang CS. Causative agents of Kikuchi-Fujimoto disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis): A meta-analysis[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2014, 78(11): 1890-1897. DOI: 10.1016/j.ijporl.2014.08.019.
- [25] 何娜, 成胜权, 晏伟, 等. 儿童组织细胞坏死性淋巴结炎的临床病理学特征及预后探讨[J]. *中国当代儿科杂志*, 2015, 17(11): 1257-1260. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.11.021.
- [26] 刘亚丽, 闫静, 关晓蕾, 等. 基于 733 例择期手术患儿的 EB 病毒感染血清流行病学调查[J]. *中国循证儿科杂志*, 2012, 7(6): 450-453. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2012.06.010.
- [27] Chiu CF, Chow KC, Lin TY, et al. Virus infection in patients with histiocytic necrotizing lymphadenitis in Taiwan (China). Detection of Epstein-Barr virus, type I human T-cell lymphotropic virus, and parvovirus B19[J]. *Am J Clin Pathol*, 2000, 113(6): 774-781. DOI: 10.1309/1A6Y-YCKP-5AVF-QTYR.
- [28] Ruff WE, Greiling TM, Kriegel MA. Host-microbiota interactions in immune-mediated diseases[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2020, 18(9): 521-538. DOI: 10.1038/s41579-020-0367-2.
- [29] Deaver D, Horna P, Cualing H, et al. Pathogenesis, diagnosis, and management of Kikuchi-Fujimoto disease[J]. *Cancer Control*, 2014, 21(4): 313-321. DOI: 10.1177/107327481402100407.

(收稿日期:2024-04-03)