

临床经验

EB 病毒相关组织细胞坏死性淋巴结炎的临床分析

王 茜,戴婷婷,耿 建,杨继红,褚晓源

【摘要】 目的 探讨组织细胞坏死性淋巴结炎(HNL)的临床表现、病理特点、诊断、鉴别诊断以及治疗。方法 分析 1 例以发热、淋巴结肿大及 EB 病毒(EBV)阳性为特征的成年男患者的临床资料,并复习相关文献。结果 此例患者症状不典型,表现为发热及淋巴结肿大,外周血 EBV-DNA 定量及淋巴结组织 EBER 均阳性,病理结果提示大片组织细胞样细胞增生及灶状细胞凋亡,该病最终诊断依赖病理检查。结论 HNL 是一种发病率低,临床症状不典型的非肿瘤性淋巴结增生疾病,临床表现以不明原因发热、淋巴结肿大为主,实验室检验及影像学均缺乏特异性,亦无明确的诊断依据,需依赖病理检查明确诊断,与 EBV 感染相关性亦不明,其治疗以类固醇激素为主,辅以对症治疗。

【关键词】 组织细胞坏死性淋巴结炎;EB 病毒;临床表现

【中图分类号】 R551.2

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-271X(2018)04-0406-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2018.04.018

0 引 言

组织细胞坏死性淋巴结炎(histolytic necrotizing lymphadenitis, HNL)是 1972 年由日本学者首先报道的一种病因不明的非肿瘤性淋巴结增生疾病^[1-2]。HNL 发病率较低,多见于日本、中国等亚洲国家,主要累及青壮年,尤其为 30 岁以下年轻女性多见^[3]。近年来,该病发病率增高,尤以儿童最为显著^[4]。该病临床表现以不明原因发热、淋巴结肿大为主。因其缺乏典型的临床表现及特异性实验室检查结果,加之易与其他疾病合并发生掩盖病情,增加了鉴别诊断的难度,所以常出现漏诊误诊。本文报道 1 例以发热、淋巴结肿大及 EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)阳性为特征的成年男患者,依赖病理检查确诊为 HNL,旨在探讨 HNL 的临床表现、病理特点、诊断、鉴别诊断以及治疗。

1 病例资料

患者男,49 岁,因反复发热伴消瘦 9 个月余于 2016 年 5 月 15 日入院。患者于 2015 年 8 月上旬出现无明显诱因的持续发热,体温于每天午后升高,凌晨 3 点左右降至正常,以中度热为主,体温(38±1.3)℃,无寒战、咳嗽咳痰、鼻塞流涕,同时伴有颈部淋巴结肿大,肿大的淋巴结无压痛。2015 年 10 月 9 日曾接受双青蒿素哌喹片实验性抗疟治疗及美

满霉素经验性治疗,未见好转。患者精神饮食良好,二便正常,夜间盗汗,体重 3 个月内减轻约 5 kg,既往 2 型糖尿病史,服用瑞格列奈血糖控制良好。

入院时体格检查:体温 36℃,脉搏 80 次/min,呼吸 18 次/min,血压 120/74 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)。神志清楚,表情自然,全身皮肤黏膜无黄染,皮疹或出血点,右侧颈后及双侧锁骨上可触及多枚肿大淋巴结,质软,活动度好,无明显压痛,余全身浅表淋巴结未触及肿大。颈软,颈静脉无怒张,气管居中,甲状腺无肿大。胸廓对称,胸骨无叩痛,两肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音,心律齐,各心瓣膜听诊区未闻及病理性杂音,肝脾肋下未触及,移动性浊音阴性,无肠鸣音亢进。脊柱及四肢无畸形、压痛,活动自如。神经系统检查无异常。血常规:血红蛋白 103 g/L,白细胞计数 $1.7 \times 10^9/L$,血小板 $101 \times 10^9/L$,红细胞计数正常;先令氏分类正常。血生化:清蛋白 28.7 g/L,碱性磷酸酶 361 U/L,乳酸脱氢酶 1166 U/L,β₂-微球蛋白 5.53 mg/L,铁蛋白 715.1 μg/L,红细胞沉降率 23 mm/h。自身抗体检测:A-EBVCA-A(3+),A-EBVCA-G(3+),A-EBVEA-G(3+),A-EBVNA-G(3+),余均阴性。体液免疫:类风湿因子(RF) < 20.0 IU/L, IgG4 2600 mg/L, IgG 17.4 g/L, IgE 232.0 IU/mL, IgA 4.220 g/L。抗结核抗体、抗肺炎支原体衣原体抗体、抗嗜肺军团菌、抗腺病毒抗体、抗呼吸道合胞病毒抗体、抗甲型流感病毒抗体、抗乙型流感病毒抗体、抗副流感病毒抗体检测均阴性。疟原虫检测阴性。T 细胞亚群流式检测:NK 细胞 3.30%,余正常。骨髓细胞形态学:感染性骨髓像,外周血抗 EB 病毒壳抗原阳性 IgA 抗体(3+)、抗 EB 病毒壳抗原阳性 IgG 抗体

作者单位:210002 南京,南京军区南京总医院干部血液肿瘤内科

(王 茜,戴婷婷,耿 建,杨继红,褚晓源)

通信作者:褚晓源, E-mail: chuxiaoyuan000@163.com

(3+)、抗 EB 病毒早期抗原 IgG 抗体(3+)、抗 EB 病毒核抗原 IgG 抗体阳性(3+)，外周血 EBV 核酸定量(北京海斯特临床检验所): 2.21×10^4 copies/mL。

PET-CT 检查:肝脾肿大,脾脏、骨髓¹⁸F-脱氧葡萄糖(FDG)代谢弥漫轻度增高,最高标准摄取值(SUV_{max})为 1.2,双侧颌下、颈部、腋窝、纵膈、肺门、腹膜后、肠系膜、腹股沟淋巴结 FDG 代谢轻度增高 SUV_{max}=2.3,考虑血液系统疾病(少见类型淋巴瘤?)可能,需除外特殊感染性病变。颈淋巴结活检:淋巴组织增生,伴大片组织细胞样细胞增生及灶状细胞凋亡(碎片样坏死),可见新月体型胞核细胞,结合临床及免疫组化标记考虑 HNL。免疫组化标记结果 CD68(2+), MPO(1+), CD20(1+), CD79a(1+), CD3(2+), CD43(2+), CD30(1+), Bcl-2(1+), CD23(1+), CD21(1+), CD4(-), CD8(1+), Ki-67 约 40%, EBV-LMP(-); T 细胞受体和 B 细胞免疫球蛋白基因检测示:IGH、IGK、TCRB、TCRD、TCRG 均阴性,原位杂交 EB 病毒编码核糖核酸(EBER)(+)。见图 1。

结合患者临床表现、实验室检查及病理学结果诊断为与 EBV 感染有关的 HNL,建议行激素冲击治疗。患者拒绝后出院,随访 5 个月症状无缓解。

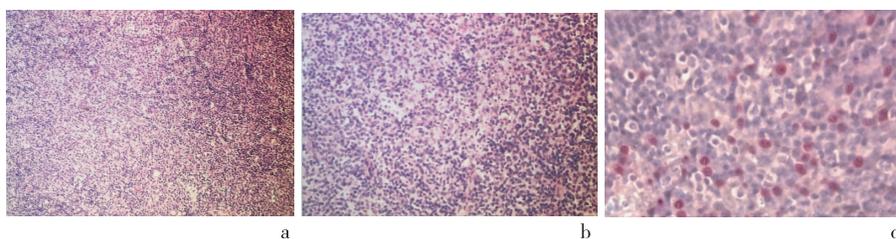
2 讨 论

HNL 是一种少见的自限性疾病,可复发,尚无统一的诊疗标准,误诊率高,虽多数预后良好,但病死率仍达 2.1%^[5]。HNL 病因不明,支持病毒病因学证据包括上呼吸道症状、抗生素治疗无效、外周血中发现异型淋巴细胞、具有细胞毒性 T 细胞表型的免疫母细胞增殖,以及患者全身多处可检出病毒抗体阳性,如巨细胞病毒(CMV)、EBV、人疱疹病毒 8 型(HHV8)、人类 T 淋巴细胞白血病病毒 1 型(HTLV1)等;而反对病毒病因学的研究认为:部分病毒抗体阳性的患者淋巴组织中应用 PCR 及原位杂交技术未发现病毒组 DNA(HHV1、HHV2、CMV、

EBV),以及部分患者病毒感染指标阴性。因此,病毒感染与本病的关系尚不明确^[6-7]。Ohshima 等^[8]较早对发病机制进行研究,他们认为异常增殖的 CD8⁺T 细胞通过 Fas 和穿孔素途径诱导大量细胞凋亡从而介导 HNL 的发生发展。此外还有研究发现电镜下 HNL 与系统性红斑狼疮(SLE)等自身免疫病中活化的淋巴细胞和组织细胞的细胞质均具有管网状结构,进而认为 HNL 可能是由病毒或者其他因素引起的类似 SLE 的自身免疫性淋巴结炎,两者某种程度上相关^[5]。

HNL 临床表现多样且缺乏特异性,最常见的为不明原因发热,发生率为 42%~100%,多为首发症状^[3]。发热可伴有上呼吸道症状,并通常持续 1 个月以上;无痛性淋巴结肿大多见于颈淋巴结,此外还有孤立的纵膈淋巴结肿大的报道^[9]。其次为皮肤损伤,中枢侵犯仅在儿童患者中有过个别报道,侵犯中枢的 HNL 可引发无菌性脑炎^[10-11];HNL 同时可伴随其他疾病,如 SLE、甲状腺乳头状瘤^[12-13],表现出复杂多样的症状。

HNL 的实验室检查亦缺乏特异性,多数病例可见贫血、乳酸脱氢酶(LDH)升高、肝酶异常,血沉加快。20%~58%的患者出现白细胞减少,部分患者病毒感染指标阳性,25%以上的患者外周血中可见非典型性淋巴细胞。该病的确诊依赖于淋巴结病理,光镜下受累淋巴结副皮质区膨胀,由大量凋亡及坏死细胞组成,边缘围绕组织细胞^[14]。根据坏死程度不同,可分为 3 个阶段,即增生期、坏死期和黄色瘤期,代表了疾病的演变过程^[15]。免疫组化示病变淋巴结内淋巴细胞以 CD8⁺淋巴细胞为主,而其他疾病引起的淋巴结肿大以 CD4⁺细胞为主^[15]。影像学检查如 CT 可发现肿大的淋巴结;PET-CT 可通过对比 SUV_{max} 鉴别淋巴结良恶性,通常可疑恶性淋巴结 SUV_{max}>2.5^[16]。



a:低倍镜(10×)下副皮质充满增殖的淋巴细胞(HE ×200);b:高倍镜(40×)下可见组织细胞浸润及丰富核碎片(HE ×200);c:原位杂交法示 EBER 阳性细胞

图 1 组织细胞坏死性淋巴结炎病变淋巴结病理表现

多数 HNL 在起病时易被误诊。英国一项研究表明^[17], 60% 的 HNL 最初会被误诊为淋巴瘤, 1/3 接受淋巴瘤治疗, 通过不同的病理表现可以与淋巴瘤、SLE 及某些特异性感染鉴别诊断。SLE 的病变淋巴结中可见苏木精小体, 血管壁嗜酸性粒细胞浸润, 反应性淋巴滤泡增生及大量浆细胞浸润。病毒性淋巴结炎的病变区域组织细胞浸润较轻, 中性粒细胞及浆细胞增殖更明显, CD4⁺T 细胞或浆细胞明显增多。弓形虫感染、麻疹、猫抓病引起的坏死性肉芽肿性淋巴结炎的病变淋巴结里上皮样细胞、巨细胞增生, 对于这些感染性淋巴结炎可通过血清学试验寻找病原体, 进而与 HNL 明确鉴别^[17]。传染性单核细胞增多症多因 EBV 感染所致, 临床表现与 HNL 相似, 病理表现不同在于 HNL 淋巴结中可见具有偏心的新月体型细胞核巨噬细胞、浆细胞样树突细胞及泡沫样组织细胞^[18]。

HNL 病例报道率低, 尚无明确的治疗措施, 治疗主要旨在缓解症状, 大剂量的糖皮质激素冲击治疗对多数患者以及复发病例有效, 亦有应用羟氯喹成功治疗 HNL 的案例, 适用于有糖皮质激素应用禁忌证的患者, 对于儿童 HNL, 也可以应用非甾体类抗炎药(萘普生)^[19]; 但其对成人 HNL 的治疗效果还不明确。

本文报道的病例中持续低热及 EBV 阳性易混淆诊断, 以至于早先接受了无效的抗疟治疗及抗感染治疗。此例患者外周血 EBV-DNA 定量及淋巴结组织 EBER 亦均阳性, 表明 EBV 感染与本例 HNL 发病及长期持续发热有一定关系, 其机制尚待进一步探索。HNL 的临床表现及检验检查均缺乏特异性, 在临床工作中应提高对该病的认识, 全面分析病情, 力求早诊断、早治疗, 减少误诊和漏诊。

[参考文献]

- [1] Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytes[J]. *Acta Hematol Jpn*, 1972, 35(3): 379-380.
- [2] Fujimoto Y, Kozima Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis: a new clinicopathologic entity[J]. *Nai-ka*, 1972, 20(5): 920-927.
- [3] Marunaka H, Orita Y, Tachibana T, et al. Kikuchi-Fujimoto disease: evaluation of prognostic factors and analysis of pathologic findings[J]. *Acta Otolaryngol*, 2016, 136(9): 944-947.
- [4] Kang HM, Kim JY, Choi EH, et al. Clinical Characteristics of Severe Histiocytic Necrotizing Lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto Disease) in Children[J]. *J Pediatr*, 2016, 171: 208-212.
- [5] Kampitak T. Fatal Kikuchi-Fujimoto disease associated with SLE and hemophagocytic syndrome: a case report [J]. *Clin Rheumatol*, 2008, 27(8): 1073-1075.
- [6] 杜 华, 师永红, 师迎旭. 组织细胞坏死性淋巴结炎 84 例的临床病理和免疫表型特点[J]. *中华病理学杂志*, 2016, 45(2): 86-90.
- [7] Patil P, Mohandas S, Goldman D, et al. Kikuchi-Fujimoto disease with unusual presentation: report of two cases and brief review of literature[J]. *Am J Clin Pathol*, 2016, 146(suppl 1): 8.
- [8] Ohshima K, Shimazaki K, Kume T, et al. Perforin and Fas pathways of cytotoxic T-cells in histiocytic necrotizing lymphadenitis [J]. *Histopathology*, 1998, 33(5): 471-478.
- [9] Yoshida Y, Matsuzawa Y, Rikitake H, et al. Mediastinal lymphadenopathy without cervical lymphadenopathy in a case of Kikuchi-Fujimoto disease[J]. *Intern Med*, 2011, 50(6): 649-652.
- [10] Jasti DB, Naveen Prasad SV, Naveen T, et al. Kikuchi-Fujimoto disease presenting as brainstem encephalitis with secondary blepharospasm[J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2016, 7(1): 157-160.
- [11] Sato Y, Kuno H, Oizumi K. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease) with aseptic meningitis [J]. *J Neurol Sci*, 1999, 163(2): 187-191.
- [12] Park JJ, Seo YB, Choi HC, et al. Kikuchi-Fujimoto Disease Coexistent with Papillary Thyroid Carcinoma in a Single Lymph Node [J]. *Soonchunhyang Med Sci*, 2015, 21(1): 10-14.
- [13] Garg S, Villa M, Asirvatham JR, et al. Kikuchi-Fujimoto disease masquerading as metastatic papillary carcinoma of the thyroid [J]. *Int J Angiol*, 2015, 24(2): 145-150.
- [14] 洪练青, 王新方, 王雄威, 等. 超声引导下细针穿刺细胞学检查在坏死性淋巴结炎诊断中的应用 [J]. *东南国防医药*, 2014, 16(2): 138-140.
- [15] Hutchinson CB, Wang E. Kikuchi-fujimoto disease [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2010, 134(2): 289-293.
- [16] 刘青青, 王振光, 王 楠, 等. 非霍奇金淋巴瘤与广泛淋巴结转移癌的¹⁸F-FDG PET/CT 淋巴结影像特征比较 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2016, 36(2): 142-145.
- [17] Ramaraj KP, Ravikumar T, Reddy V. Epstein-Barr virus associated hemophagocytic lymphohistiocytosis presenting with lymphadenopathy diagnosed as Kikuchi-Fujimoto disease: a case report from South India [J]. *Int J Clin Pract*, 2016, 3(1): 264-267.
- [18] Takada A, Shimizu K, Nakazato Y, et al. Infectious mononucleosis lymphadenitis resembling Kikuchi's disease: Cytological, histopathological, and immunohistological findings [J]. *J Clin Exp Hematop*, 2017, 56(3): 176-178.
- [19] O'Hare L. Kikuchi-Fujimoto disease: a refractory case [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193: A5107.

(收稿日期: 2017-11-22; 修回日期: 2018-05-18)

(责任编辑: 叶华珍)