

· 短篇 · 罕见病 ·

以无菌性脑膜炎为首发症状的组织细胞坏死性淋巴结炎年轻男性患者1例*

A Young Male Case of Histiocytic Necrotizing Lymphadenitis Characterized by The Aseptic Meningitis as The Initial Performance*

石丹丹¹ 黄佳佳² 王楚雯³ 张 金⁴ 钱国清^{3,*}

1. 宁波大学医学部(浙江 宁波 315211)

2. 海宁市人民医院心血管内科(浙江 嘉兴 314400)

3. 宁波大学附属第一医院感染科(浙江 宁波 315211)

4. 宁波市临床病理诊断中心(浙江 宁波 315021)

【关键词】 无菌性脑膜炎；组织细胞坏死性淋巴结炎；菊池病

【中图分类号】 R632.6

【文献标识码】 D

【基金项目】 浙江省基础公益研究计划自然科学基金探索项目(LY23H190003)；宁波市青年科技创新领军人才项目(2023QL055)；浙江省卫生高层次人才培养基金(浙卫发[2021]-40)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2026.4.009

病历资料：患者，男，31岁。因“发热20余天，神志不清1天”入院。患者于2021年12月起出现发热，最高体温38℃，伴头痛，无头晕、咳嗽、恶心呕吐等不适，当地医院予“抗感染及退热”对症治疗，仍反复发热。2022年1月13日患者在家中突发神志不清，呼之有反应，反应迟钝，呈失语状态，腋下体温39.5℃，并出现呕吐，呕吐物为水样物质，伴小便失禁，至当地医院就诊，查“头颅CT未见明显异常，胸部CT提示两肺透亮度不均”。继而出现躁动不安，程度进行性加剧，伴大便失禁，予“头孢曲松抗感染、阿昔洛韦抗病毒、甘油果糖针脱水、丙泊酚镇痛、地塞米松抗炎”等治疗后，仍未见明显好转。后转至我院，查“超敏C反应蛋白98.13mg/L，降钙素原5.21ng/mL”，急诊予“更昔洛韦抗病毒，辅以补钾镇静等”对症处理后，患者仍有神志不清伴躁动。既往乙肝家族史，现患乙肝10余年，曾服用抗病毒药物，近期自行停药。

入院查体：体温37.5℃，脉搏65次/分，呼吸22次/分，血压116/72mmHg，嗜睡状态，口唇无紫绀，颈项强直(+)，双肺呼吸音粗，未闻及干啰音，心率65次/分，心律齐，四肢肌张力正常，病理征阴性(巴氏征、布氏征)。入院辅助检查：白细胞 $4.08 \times 10^9/L$ ，红细胞 $4.26 \times 10^{12}/L$ ，血小板 $180 \times 10^9/L$ ，血沉35mm/h，D二聚体1734.0ng/mL，C反应蛋白12.69mg/L、血红蛋白124g/L，丙氨酸氨基转移酶88U/L，天门冬氨酸氨基转移酶71U/L， γ -谷氨酰胺基转移酶277U/L，碱性磷酸酶152U/L，总胆红素6.2 μ mol/L，间接胆红素3.5 μ mol/L，抗核抗体(+)，血清铁蛋白>1500(μ g/L)、T-SPOT(-)、痰找抗酸杆菌(-)、自身免疫性脑炎抗体(-)、甲状腺功能(-)、甲状腺和肝脾超声未见异常。入院后三次腰穿结果见表1。颅脑MRI增强扫描示部分软脑膜强化(图1)，临床拟诊“颅内感染：结核性脑膜炎？”，先后予异烟肼针、利福平片、乙胺丁醇片、左氧氟沙星针、利奈唑胺针抗感染治疗，治疗中患者神志逐渐转清，未再出现意识障碍，但仍持续反复发热。脑脊液病原体宏

基因组检测提示疱疹病毒、玫瑰型疱疹病毒，考虑“病毒性脑膜炎”，同时结核感染T细胞检测、找抗酸杆菌、结核分枝杆菌鉴定及利福平耐药基因检测均为阴性，停用抗结核药物，先后予更昔洛韦针、阿昔洛韦片抗病毒治疗。

患者住院期间仍反复发热，使用抗菌药物、抗病毒药物治疗效果不佳，需考虑存在其他疾病可能。1月25日复查胸部CT示两侧腋下多发淋巴结增大，淋巴结超声提示双侧颈部淋巴结形态稍饱满。右颈部淋巴结穿刺病理结果提示：组织细胞坏死性淋巴结炎(histiocytic necrotizing lymphadenitis, HNL)(图2)。免疫组化结果：CD30(+<5%散在少许)，CD20(+部分)，CD3(+多数)，CD5(+多数)，EBER(-)，Ki-67(+70%热点区域)，CD56(-)，CD68(+)，Granzyme B(+坏死区域)，TIA-1(+部分)，CD138(+散在)，CD21(+部分)。根据患者临床表现、脑脊液结果和淋巴结活检结果，诊断患者为HNL伴无菌性脑膜炎，予甲泼尼龙针40mg qd静滴，体温逐渐恢复正常，改为甲泼尼龙片12mg tid口服治疗。出院后继续口服激素，逐渐减量。6月后电话随访，患者未出现脑膜炎复发。

讨论：本文报道了一例年轻男性患者，以初始无菌性脑膜炎和延迟性淋巴结肿大为主要表现的HNL。HNL是一种病因不明的罕见淋巴结炎，1972年由日本病理学家Kikuchi和Fujimoto提出并报道，其发病机制可能与感染或自身免疫诱发相关^[1]。HNL以年轻、亚洲女性常见，发病高峰年龄在25至29岁之间^[2-3]。HNL确诊需要淋巴结活检，表现为核浓缩变及核碎片，坏死灶周边可见形态多样的组织细胞及浆样细胞活跃增生，而粒细胞缺乏^[4-5]。免疫组化可见丰富的活化T细胞(以CD4、CD8、CD68阳性为主，自然杀伤细胞和B细胞很少)^[6]。

本例患者以神经系统异常为首表现，入院前经抗生素、抗病毒治疗欠佳，入院后脑脊液检查脑压高、淋巴细胞为主，自身免疫性脑炎抗体、抗甲状腺球蛋白抗体和抗甲状腺过氧化物酶抗体均阴性，甲状腺超声未见异常，自身免疫性脑炎或桥本脑炎

【第一作者】石丹丹，女，博士在读，主要研究方向：细菌性感染。E-mail: sdd2097@163.com

【通讯作者】钱国清，男，副主任医师，主要研究方向：呼吸系统感染病。E-mail: bill.qian@outlook.com

表1 患者入院后3次脑脊液检查结果

项目	2022年1月19	2022年1月24	2022年2月1
脑压(mmH ₂ O)	>400	230	<80
外观	无色透明	无色透明	无色透明
潘氏试验	阳性	阳性	阳性
红细胞计数(个/uL)	58.0	33.0	475.0
白细胞计数(个/uL)	472.0	42.9	20.0
中性粒细胞比例(%)	32.0	5.8	37.0
淋巴细胞比例(%)	57.0	85.8	50.0
单核细胞比例(%)	11.0	8.4	13.0
腺苷脱氨酶(U/L)	5.9	0.2	0.2
葡萄糖(mmol/L)	2.86	2.92	3.72
氯(mmol/L)	122.0	121.1	125.9
微量蛋白(mg/L)	2083	732	534
脑脊液/血清葡萄糖比	0.45	0.30	0.53

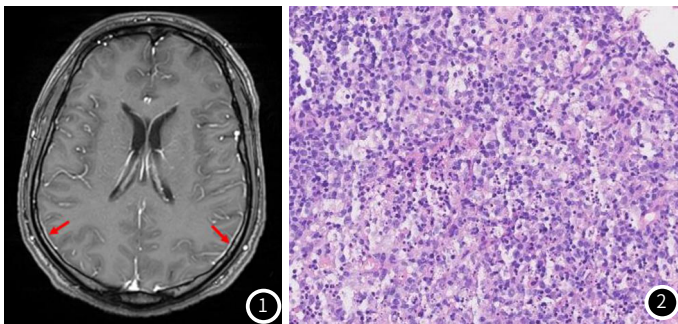


图1 患者头颅增强磁共振: 双侧顶叶软脑膜部分强化(箭头示)。图2 右颈部淋巴结穿刺组织病理: 可见核破碎片, 形态倾向于组织细胞坏死性淋巴结(HE染色 低倍)。

依据不足^[7-8], 予以经验性抗结核治疗, 脑脊液宏基因测序提示病毒感染, 无菌性脑膜炎诊断明确, 予抗病毒治疗, 停用结核药, 仍反复发热(最高39.7℃)。入院1周后复查胸部CT时发现腋下淋巴结肿大, 后超声提示颈部、锁骨下、腋下多处淋巴结肿大(入院时未及), 经淋巴结活检明确为HNL病理表现, 综合疾病发展进程及辅助检查, 我们认为该患者为HNL相关的无菌性脑膜炎。HNL疾病罕见, 多为年轻女性, 以发热伴颈部淋巴结肿大首发^[7], 但该患者为年轻男性, 初始无菌性脑膜炎和延迟性淋巴结肿大, 干扰了疾病的早期诊断^[8], 最终导致诊断延误。

大多数学者认为HNL的发病机制与病毒感染介导的自身免疫反应有关, 包括乙肝病毒、巨细胞病毒、EB病毒、HIV病毒和新冠病毒等^[9-10], 本病例经宏基因测序结果明确为病毒感染诱发, 支持该理论。Shiori等^[11]学者对无菌性脑膜炎合并HNL的病例分析发现, HNL相关的无菌性脑膜炎具有三个特征: 男性更常见、脑脊液/血清葡萄糖比值低、淋巴结病变与脑膜炎同时或晚于无菌性脑膜炎的病程; 本病例与上述三大特征完全吻合。因此, 提示临床医生在出现类似无菌性脑膜炎, 同时或迟发淋巴结肿大时, 需高度警惕HNL。另外, 该病与自身免疫性疾病尤其是SLE的流行病学、临床表现和组织病理学高度相似^[10]。国外一项研究发现, 91例HNL患者中有11例合并SLE^[12]; 国内学者回顾性研究了5年内5名HNL合并嗜血细胞增生综合征的患者, 2名患者在随访期间被诊断为SLE, 提示HNL可能是SLE等结缔组织疾病前驱病变^[13]。本病例患者也发现抗核抗体(+), 目前患者定期复查免疫学指标, 避免延误疾病的早期诊断。

HNL的治疗包括发热、淋巴结疼痛时对症治疗, 症状显著或出现严重并发症(如噬血细胞增多症综合征和无菌性脑膜炎等)时可予以糖皮质激素、免疫球蛋白或羟氯喹治疗^[14], 该病例前期抗生素治疗无效, 明确诊断后足量激素治疗, 患者症状明显改善。

HNL相关无菌性脑膜炎在国内报道少, 其发病机制和临床特点对临床医生来说具有挑战性, 值得引起临床医师的重视。累及中枢神经系统的HNL的临床表现复杂多样, 包括硬膜下积液、脑膜炎、脑炎、视神经炎、小脑共济失调和偏瘫等^[15-16]。在临床工作中, 病因不明的无菌性脑膜炎, 且抗生素、抗结核等治疗效果不佳时, 应评估有无进展性淋巴结肿大, 早期淋巴结活检, 及时考虑HNL为鉴别诊断, 避免不必要的治疗。

参考文献

[1]Chen Z,Xu C.Autoimmune hepatitis induced by histiocytic necrotizing lymphadenitis:a case report[J].Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2021, 60 (9): 843-845.

[2]Perry A M,Choi S M.Kikuchi-Fujimoto disease:a review[J].Archives of Pathology&Laboratory Medicine, 2018, 142 (11): 1341-1346.

[3]廖武萍,何东红,张学辉. 组织细胞坏死性淋巴结炎的护理[J]. 罕少疾病杂志, 2015, 22 (3): 54-55.

[4]Wang Y,Chen C,Xie J,et al.Kikuchi-Fujimoto disease and membranous nephropathy[J].Int Urol Nephrol, 2023, 55 (11): 3001-3002.

[5]张学辉,万仁强,肖平,等. 组织细胞性坏死性淋巴结炎一附2例报告及文献复习[J]. 罕少疾病杂志, 2014, 21 (5): 35-37.

[6]Mahajan V K,Sharma V,Sharma N,et al.Kikuchi-Fujimoto disease:a comprehensive review[J].World J Clin Cases, 2023, 11 (16): 3664-3679.

[7]孙颖志,贺延莉,张杰,等. 自身免疫性脑炎与病毒性脑炎临床症状及MRI表现的比较与鉴别[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19 (9): 4-6, 30.

[8]李志伟,王金日,曾繁娟,等. MRI联合脑脊液TBA诊断自身免疫性脑炎1例并文献复习[J]. 中国CT和MRI杂志, 2025, 23 (2): 204-5.

[9]Rodríguez-Ferreras A,Maray I,Coya-Fernández C,et al.Kikuchi-Fujimoto disease and COVID-19 vaccination:pharmacovigilance approach[J].Eur Ann Allergy Clin Immunol, 2023, 55 (6): 278-282.

[10]Pepe F,Disma S,Teodoro C,et al.Kikuchi-Fujimoto disease:a clinicopathologic update[J].Pathologica, 2016, 108 (3): 120-129.

[11]Sekiguchi S,Yamamoto Y,Hatakeyama S,et al.Recurrent aseptic meningitis associated with Kikuchi's disease(histiocytic necrotizing lymphadenitis):a case report and literature review[J].Intern Med, 2021, 60 (11): 1779-1784.

[12]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.

[13]Chen Q,Zhang J,Huang H,et al.Histiocytic necrotizing lymphadenitis with hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults:a single-center analysis of 5 cases[J].Immun Inflamm Dis, 2024, 12 (2): e1202.

[14]王吉耀,葛均波,邬和建. 实用内科学(16版)[M]. 2022, 北京: 人民卫生出版社.

[15]Song Y,Liu S,Song L,et al.Case report:histiocytic necrotizing lymphadenitis(Kikuchi-Fujimoto disease)concurrent with aseptic meningitis[J].Frontiers In Neurology, 2021, 12: 565387.

[16]Hashmat M,Iftikhar S,Aemaz Ur Rehman M,et al.Aseptic meningitis in Kikuchi-Fujimoto Disease-Rare manifestation of a rare disease[J].eNeurologicalSci, 2022, 29: 100429.

(收稿日期: 2024-05-30)
(校对编辑: 姚丽娜)
(排版编辑: 刘潍嘉)