

# 以不明原因发热为首发症状的组织细胞坏死性淋巴结炎1例

张峻源<sup>1</sup>, 吴桦<sup>2\*</sup>, 张华<sup>1</sup>, 杜雨鸽<sup>1</sup>

<sup>1</sup>西安医学院研究生院, 陕西 西安

<sup>2</sup>陕西省人民医院呼吸与危重症医学科, 陕西 西安

收稿日期: 2024年1月29日; 录用日期: 2024年2月23日; 发布日期: 2024年2月29日

## 摘要

本文回顾一例以不明原因发热为首发症状最终确诊为组织细胞坏死性淋巴结炎患者的临床资料。患者男性, 以“反复发热40余天, 恶心、呕吐1月”入科, 初步诊断为“不完全性肠梗阻”, 经淋巴结穿刺活检后确诊为组织细胞坏死性淋巴结炎。经对症治疗后好转, 11月后随访未复发, 预后良好。现报道如下。

## 关键词

组织细胞坏死性淋巴结炎, 菊池-藤本病, 发热

# A Case of Tissue Necrotizing Lymphadenitis Initiated by Unexplained Fever

Junyuan Zhang<sup>1</sup>, Hua Wu<sup>2\*</sup>, Hua Zhang<sup>1</sup>, Yuge Du<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Jan. 29<sup>th</sup>, 2024; accepted: Feb. 23<sup>rd</sup>, 2024; published: Feb. 29<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Histiocytic necrotizing lymphadenitis, also known as Kikuchi-Fujimoto disease, is a self-limiting non-neoplastic lymph node enlargement disease with an unknown etiology. The clinical manifestations are mainly lymph node enlargement and unexplained fever symptoms. Lymph node biopsy is the only diagnostic method, and the prognosis is mostly good. Symptoms can be alleviated

\*通讯作者。

文章引用: 张峻源, 吴桦, 张华, 杜雨鸽. 以不明原因发热为首发症状的组织细胞坏死性淋巴结炎 1 例[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 4073-4078. DOI: 10.12677/acm.2024.142565

by symptomatic treatment or steroid use, but it is easily misdiagnosed. This article reviews a case of organic cell necrotizing lymphadenitis with unexplained fever as the first symptom. After treatment, the patient showed improvement and had a good prognosis. The details are reported below.

## Keywords

Histiocytic Necrotizing Lymphadenitis, Kikuchi-Fujimoto Disease, Fever

Copyright © 2024 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

组织细胞坏死性淋巴结炎(Histiocytic necrotizing lymphadenitis, HNL)又称菊池-藤本病,是一种非肿瘤性淋巴结肿大的自限性疾病,其病因不明,多见于40岁以下亚洲女性,临床表现主要为淋巴结肿大及不明原因的发热症状,病史及辅助检查对本病的诊断具有重要意义,穿刺活检是唯一的临床诊断方法。多数患者经对症治疗或应用激素后即可好转,本病属于少见病,易被误诊、漏诊。

## 2. 临床资料

患者,男,52岁,以“反复发热40余天,恶心、呕吐1月”之主诉于2023-02-06由门诊以“发热待查”收住我科。患者40余天前无明显诱因出现发热症状,体温最高达38.6℃,自行口服对症药物后上述症状缓解。后再次出现发热症状,体温波动于37.3℃~37.5℃,多于午后出现,伴头痛、腹胀,当地医院诊断“不完全肠梗阻”,治疗后好转,但仍有反复发热,后体温最高达39.3℃。2023年1月28日入住我院普外科,CT提示:1.脂肪肝;2.肝小囊性病变;3.胰尾部形态稍饱满;4.双肾周少许渗出;5.胃腔充盈欠佳,胃壁显厚;6.腹腔及腹膜后部分淋巴结稍大;7.扫及阑尾稍增粗并管腔局部粪石影。胃镜(2023-01-30)提示:1.食管下段糜烂性质待定;2.慢性非萎缩性胃炎。诊断“不完全肠梗阻、肺部感染、食管糜烂、慢性胃炎(非萎缩性)”,经对症治疗后好转,但发热仍反复,最高体温达39.6℃,伴发冷,偶咳嗽,胸部CT提示双下肺少许渗出及纤维条索灶。2023年2月6日为求进一步诊治,就诊于我科,门诊以“发热待查”收治入院。

查体:体温:36.0℃心率:101次/min呼吸:20次/min血压:94/54 mmHg,神志清,精神稍差,体重减轻20余斤。双侧颈部可触及多发肿大淋巴结,最大蚕豆大小,边界清,活动度可,无明显压痛。心腹肺查体无明显异常,双下肢无水肿。

诊疗经过:入院后给予哌拉西林钠他唑巴坦钠注射液4.5g静滴bid,注射用奥美拉唑钠40mg静滴,盐酸氨溴索注射液60mg静滴。2023年2月6日入院后,患者初步诊断为:1.发热待查;2.不完全肠梗阻;3.肺炎;4.食管糜烂、慢性胃炎(非萎缩性)。2023年2月7日患者血常规:白细胞计数 $1.45 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞绝对值 $0.93 \times 10^9/L$ ,淋巴细胞绝对值 $0.41 \times 10^9/L$ 。患者当日症状均有好转,但发热原因仍不明,请消化科、血液科医师会诊,会诊后予以肠镜、骨髓穿刺及活检检查。同时完善浅表器官彩超、电子结肠镜、心脏彩超检查均未见异常,TORCH血清学提示:巨细胞IgG抗体(+),并给予对症治疗。骨髓细胞形态检查提示:粒系感染中毒表现;红系比例高。2023-02-08甲状腺+颈部淋巴结B超提示:双侧颈部可见数个低回声淋巴结,右侧较大者2.3\*0.9cm(位于锁骨上窝),左侧较大者1.5\*0.8cm(位

于锁骨上窝), 皮髓质分界清, 门样结构消失。腋窝 + 腹股沟超声: 双侧腋窝探及数枚低回声结节, 较大一大约: 2.0\*0.9 cm, 皮髓质分界清, 门样结构可见, 左侧 0.9\*0.7 cm, 部分皮髓质分界不清, 部分结节纵横比例 > 1, 门样结构可见, CDFI 示可见门样血流信号。免疫自身抗体、TORCH 血清学、电子结肠镜及外周血涂片均未见异常。2月10日血常规提示: 白细胞计数  $1.93 \times 10^9$  L, 中性粒细胞绝对值  $1.07 \times 10^9$  L, 淋巴细胞绝对值  $0.68 \times 10^9$  L, 红细胞计数  $3.47 \times 10^{12}$  L, 血红蛋白 113 g/L。当日观察到抗感染治疗无效, 停用抗生素, 并在 B 超引导下左侧锁骨上窝淋巴结内粗针穿刺活检术。颈部淋巴结穿刺病理及免疫组化结果提示: (左锁骨上窝淋巴结)送检小条穿刺组织示淋巴组织增生, 部分区域组织细胞聚集, 并见核碎, 结合免疫组化符合组织细胞坏死性淋巴结炎, 组织少。免疫组化: CD3 (+)、CD20 (+)、CD21 示少许残存 FDC 网、Bcl-2 (+)、Ki-67 指数约 40%、CD68 散在(+)、CD163 (+)、MPO (+)、Bcl-6 散在(+)、CD123 (+)、CD4 (+)、CD8 (+)、CD43 (+)。2月16日, 患者体温正常, 白细胞升高, 诊断明确为“组织细胞坏死性淋巴结炎”, 考虑本病为自限性疾病, 未给予激素治疗, 告知家属有复发风险, 家属表示知情理解, 后随访患者无特殊不适。

### 3. 讨论

#### 3.1. 病因

组织细胞坏死性淋巴结炎(histiocytic necrotizing lymphadenitis, HNL), 又称菊池 - 藤本病(Kikuchi-Fujimoto disease, KFD), 是一种罕见的自限性淋巴组织细胞疾病。其病因不明, 现最常见的理论是病毒感染所引起自身免疫紊乱[1]。根据 HNL 对抗生素治疗无效、白细胞一过性减少、不明原因的发热等临床特点, 有学者推测该疾病是由病毒感染所引起的免疫紊乱, 但是目前并没有确切的证据。Epstein-Barr 病毒(EBV)、人类疱疹病毒(HHV) 6 型和 7 型和 8 型、单纯疱疹病毒、HIV、人类 T 淋巴细胞病毒和细小病毒 B19 均可能与发病相关, 其他还有副粘病毒、副流感病毒、巨细胞病毒、乙型肝炎病毒、登革热病毒等, 本例报道中, 患者巨细胞病毒 IgG 抗体阳性, 提示可能与发病相关[2]。但 Yosep Chong 等人对既往文献进行的 Meta 分析提示: 相较于人类疱疹病毒 8 型, EB 病毒与 HNL 的相关性并不大, 但该结论缺乏足够的样本量数据, 因此不能作为证据[3]。后该研究者运用定量多聚酶链反应(qPCR)技术发现, TTV (Torque teno virus, 细环病毒)/TTMV (Torque teno-like minivirus, 小细环病毒)可能与 HNL 发病相关, 但仍缺乏大样本的支持[4]。亦有学者对既往文献中的病例回顾发现, HNL 与系统性红斑狼疮的发生不仅在临床表现上具有一定的重叠性, 同时也在治疗上也有相似之处, 有一定的关联性[5], 提示本病的发生可能与免疫系统疾病相关, 但亦无确凿证据。

#### 3.2. 临床特征

##### 3.2.1. 临床表现

HNL 的临床特征主要是局部淋巴结的肿大以及不明原因的发热症状。根据江俊等人的对总量为 164 例患者的研究, 100%的患者出现淋巴结肿大的症状, 最常见的是颈部淋巴结处肿大, 占 92.6%。94.9%的患者出现发热症状, 以中高热为主, 热型不定。其余皮疹, 肝、脾肿大, 关节痛等症状均有发生[6]。在石云峰等人样本量为 34 例患者的研究中, 受累器官由高到低的排列顺序是: 淋巴结、血液(包括骨髓)、皮肤、肺、中枢神经、多浆膜腔、骨关节[7]。受累淋巴结多有压痛, 大小多介于 0.5~4.0 cm, 多位于单侧颈部, 腋窝、纵隔、腹部、盆腔或腹股沟区淋巴结亦可受累[8], 本例患者 B 超提示双侧颈部可见数个低回声淋巴结, 双侧锁骨上窝、左侧腋窝淋巴结均有肿大。除此之外, 还可出现其他不常见的症状包括体重减轻、恶心呕吐、虚弱、头痛、关节痛、盗汗、上呼吸道症状和咽痛等[1]。

### 3.2.2. 实验室及影像学检查

实验室检查缺乏特异性,多用于与其他疾病的鉴别,目前尚无特定的实验室检查用以确诊 HNL,根据 Darcie Deaver 等人的回顾性研究,约有 19%~43%的 HNL 患者出现一过性白细胞减少,23%的 HNL 患者出现贫血,也会出现红细胞沉降率(ESR)加快,乳酸脱氢酶、丙氨酸转氨酶升高的表现[2]。影像学对 HNL 的诊断同样不具有特异性,通常也用于鉴别诊断。B 超检查大多表现为单侧颈部淋巴结肿大,以 II 区和 V 区多见。根据李波等人的研究,发现 HNL 组中有 70.0%淋巴结可见高回声晕,这是 HNL 区别于淋巴结结核、淋巴结反应性增生的重要特征[9]。CT 检查可见不同部位、范围的淋巴结不同程度肿大,主要位于一侧大血管旁,数枚淋巴结肿大、部分融合。CT 增强表现为肿大的淋巴结呈延迟明显强化,与邻近大静脉强化程度相仿,较大的淋巴结内可见片状弱强化区[10]。Hye Seong 等人的回顾性研究表明,在严重 KFD 患者中,18F-FDG 的摄取在受病淋巴结中及脾脏中均显著增高。这提示 18F-FDG PET/CT 或许可以作为实验室和临床结果的补充,成为评估 KFD 患者疾病严重程度的工具,但该研究仍存在局限性[11]。Kuang-Guo Zhou 等人报道的病例中,患者行 PET-CT 后结果提示脾脏高代谢状态[17]。

### 3.2.3. 病理学及免疫组化

在病理学上,Kou 将 HNL 分为:增生型、坏死型和黄色瘤样型 3 种亚型[12],但这 3 种分型并没有明确的分界,可出现增生型和坏死型共存的情况,HE 光镜下,HNL 最显著的特征是出现大量的核碎裂的组织细胞和单个核细胞[14]。HNL 的诊断主要依靠淋巴结活检,淋巴结病变区域主要集中于副皮质区,表现出淋巴结结构丧失,有较多的核分裂象,凝固性坏死区内易见核碎片,坏死边缘带可见成片的组织细胞增生、吞噬碎片及核碎裂,碎屑样坏死的出现是本病特征性病理改变。免疫组化检查具有一定实用价值,HNL 的免疫表型通常由 T 细胞为主,CD8<sup>+</sup> T 细胞的数量相较于 CD4<sup>+</sup> T 细胞更多,B 细胞极少。组织细胞表达的组织细胞相关抗原,如溶菌酶、CD123、髓过氧化物酶(MPO)和 CD68、颗粒酶 B、PAX5 等会升高,CD68(+)的组织细胞成簇聚集,强表达 MPO(+)是 HNL 的一明显特征[13] [14]。在本例报道中,患者病理回报提示淋巴组织增生,部分区域组织细胞聚集,并见核碎,结合免疫组化提示:CD68 (+)、CD163 (+)、MPO (+)、CD123 (+)、CD4 (+)、CD8 (+)、CD43 (+),符合上述特点。

### 3.3. 鉴别诊断

HNL 通常会出现淋巴结的肿大以及不明原因的发热,因此应与淋巴瘤,淋巴结结核,系统性红斑狼疮,感染性疾病等相鉴别[13]。淋巴瘤分为霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤,临床症状会出现进行性淋巴结肿大、发热、盗汗、消瘦等症状,与 HNL 鉴别不易。病理检查在与淋巴瘤鉴别中起很大的作用,淋巴瘤的病理检查可见 Reed-Sternberg 细胞(镜影细胞)或者 NHL 细胞(非霍奇金淋巴瘤细胞),以此可排除 HNL 的诊断,此外,若淋巴结内正常结构存在,免疫组化可见成簇聚集的 CD68 (+)、MPO (+)和 CD123 (+)的组织细胞,则支持 KFD 的诊断。HNL 与淋巴结结核的某些症状相似,如低热、盗汗、体重减轻,因此在与淋巴结结核的鉴别中,除依靠淋巴结活检外,也可通过结核菌素试验和  $\gamma$ -干扰素释放试验进行鉴别,淋巴结结核患者结果均呈阳性。亦可通过经验性抗结核药物治疗,观察症状是否缓解。KFD 与 SLE 在临床表现以及组织学上是相似的,因此在诊断 HNL 之前,需要进行包括 C3、C4、抗 SM 抗体和红斑狼疮细胞因子等实验室检测来排除 SLE。感染性疾病如伤寒、猫抓病、弓形虫感染等需要与 HNL 进行鉴别。伤寒可根据血培养、Widal Test (肥达试验)进行鉴别;猫抓病及弓形虫感染则可以通过血清学病原体检测鉴别,患者检测结果会显示弓形虫抗体和 *B. henselae* (汉赛巴通体)抗体阳性[15] [16]。

### 3.4. 治疗及预后

HNL 为自限性疾病,预后大多良好,治疗时对症治疗发热及其他等症状即可,无需特殊治疗。大多

数患者对激素反应良好。Kuang-Guo Zhou 等人报道了一例组织细胞坏死性淋巴结炎相关的噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增多症的病例, 后经激素治疗好转且至今未复发的患者[17]。笔者认为, 在确诊后, 经对症治疗效果不佳的患者, 应考虑激素治疗。约 3%~4% 的患者可能会复发[18], 根据刘丽芳等人的病例报道, 已有一位确诊 HNL 的患者在 10 年后复发[19]。Emine Uslu 等人的病例报道表明患者病情可能会发展为 DIC, 此类重症患者可尝试使用羟氯喹联合类固醇激素治疗[20]。Alaka Ray 在文献中亦提到 HNL 患者的病情有可能发展为 SLE [21]。总而言之, 组织细胞坏死性淋巴结炎并不常见, 属少见病。本例患者以发热为首发症状, 经对症治疗后病情好转出院, 病情轻, 未使用激素治疗。笔者提醒, 临床上遇到不明原因发热、浅表淋巴结肿大、白细胞一过性减少、抗感染治疗无效等症状的患者时, 应考虑本病, 并及时进行淋巴结穿刺及免疫组化方面的检查。并且在患者出院后, 应密切临床随访。

## 参考文献

- [1] Perry, A.M. and Choi, S.M. (2018) Kikuchi-Fujimoto Disease: A Review. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **142**, 1341-1346. <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0219-RA>
- [2] Deaver, D., Horna, P., Cualing, H., et al. (2014) Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Kikuchi-Fujimoto Disease. *Cancer Control*, **21**, 313-321. <https://doi.org/10.1177/107327481402100407>
- [3] Chong, Y. and Kang, C.S. (2014) Causative Agents of Kikuchi-Fujimoto Disease (Histiocytic Necrotizing Lymphadenitis): A Meta-Analysis. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, **78**, 1890-1897. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.08.019>
- [4] Chong, Y., Lee, J.Y., Thakur, N., et al. (2020) Strong Association of Torque Teno Virus/Torque Teno-Like Minivirus to Kikuchi-Fujimoto Lymphadenitis (Histiocytic Necrotizing Lymphadenitis) on Quantitative Analysis. *Clinical Rheumatology*, **39**, 925-931. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04851-4>
- [5] Sopena, B., Rivera, A., Chamorro, A., et al. (2017) Clinical Association between Kikuchi's Disease and Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Literature Review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **47**, 46-52. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.01.011>
- [6] 江俊, 孙媛, 陈英, 等. 组织细胞坏死性淋巴结炎的临床研究进展[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2019, 19(2): 128-130.
- [7] 石云锋, 吴本权, 周宇麒, 等. 34 例组织细胞坏死性淋巴结炎器官受累分析[J]. 热带医学杂志, 2014, 14(4): 473-475.
- [8] Chen, L., Wang, C., Chang, Y., et al. (2021) Distribution of Lymphadenopathy in Patients with Kikuchi Disease. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, **54**, 299-304. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2019.08.016>
- [9] 李波, 高枫, 张贺彬, 等. 组织细胞坏死性淋巴结炎声像图特征及超声诊断价值探讨[J]. 中国超声医学杂志, 2019, 35(1): 1-4.
- [10] 车清林. 组织坏死性淋巴结炎 7 例 CT 表现及临床分析[J]. 影像研究与医学应用, 2018, 2(14): 207-209.
- [11] Seong, H., Jeong, Y.H., Lee, W.J., et al. (2021) Splenic Uptake on FDG PET/CT Correlates with Kikuchi-Fujimoto Disease Severity. *Scientific Reports*, **11**, Article Number: 10836. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90350-z>
- [12] Kuo, T.T. (1995) Kikuchi's Disease (Histiocytic Necrotizing Lymphadenitis). A Clinicopathologic Study of 79 Cases with an Analysis of Histologic Subtypes, Immunohistology, and DNA Ploidy. *The American Journal of Surgical Pathology*, **19**, 798-809. <https://doi.org/10.1097/0000478-199507000-00008>
- [13] 杨佳蕾, 尹世敏, 陈华蕾, 等. 组织细胞坏死性淋巴结炎的研究进展[J]. 北京医学, 2019, 41(4): 296-298.
- [14] 师迎旭, 杜华, 师永红. 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(2): 86-90.
- [15] 肖家诚, 金晓龙, 陆建波. 组织细胞坏死性淋巴结炎的诊断和鉴别诊断[J]. 中华病理学杂志, 2003(6): 31-35.
- [16] 宋红杰, 马捷. 组织细胞坏死性淋巴结炎的研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2015, 31(5): 569-571.
- [17] Zhou, K., Gong, D., Peng, D., et al. (2023) Clinical Profile, Etiology, and Outcome of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Associated with Histiocytic Necrotizing Lymphadenitis. *World Journal of Pediatrics*, **19**, 406-410. <https://doi.org/10.1007/s12519-022-00660-z>
- [18] Pandit, S., Das, A., Choudhury, S., et al. (2013) A Rare Case of Kikuchi-Fujimoto Disease. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, **4**, 490-492. <https://doi.org/10.4103/0976-9668.116996>

- [19] 刘丽芳, 刘华, 王晓彤, 等. 组织细胞坏死性淋巴结炎 10 年后再次复发 1 例[J]. 医学理论与实践, 2023, 36(4): 646-647.
- [20] Uslu, E., Gurbuz, S., Erden, A., *et al.* (2014) Disseminated Intravascular Coagulopathy Caused by Kikuchi-Fujimoto Disease Resulting in Death: First Case Report in Turkey. *International Medical Case Reports Journal*, **7**, 9-22. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S58891>
- [21] Ray, A., Muse, V.V., Boyer, D.F., *et al.* (2013) Case 38-2013: A 30-Year-Old Man with Fever and Lymphadenopathy. *The New England Journal of Medicine*, **369**, 2333-2343. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1310002>