doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2503079

病例报告

噬血细胞综合征致热性感染相关性癫痫综合征 1 例

邓小鹿　杨丽芬　王霞　张辉　何剑　彭镜

（中南大学湘雅医院儿童医学中心，湖南长沙　410008）

［摘要］患儿，女性，10 岁，因发热 5 d，发现外周血三系减少 2 d 入院。骨髓检查显示存在吞噬现象，外周血检验提示三系减少、铁蛋白升高、纤维蛋白原降低、甘油三酯升高、可溶性 CD25 升高及自然杀伤细胞活性降低，考虑为噬血细胞综合征。入院当天，患儿出现抽搐，并迅速进展为难治性癫痫持续状态，符合热性感染相关性癫痫综合征。经积极免疫治疗，患儿噬血细胞综合征得到控制，但遗留难治性癫痫，认知水平基本正常。该例由噬血细胞综合征导致热性感染相关性癫痫综合征的情况，为国内首次报道，旨在提升临床医生对该类疾病的认识。［中国当代儿科杂志，2025，27（7）：864-869］

［关键词］噬血细胞综合征；热性感染相关性癫痫综合征；儿童

Febrile infection-related epilepsy syndrome caused by hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report

DENG Xiao-Lu, YANG Li-Fen, WANG Xia, ZHANG Hui, HE Jian, PENG Jing. Children's Medical Center, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China (Email: dengxiaolu1019@163.com)

Abstract: The patient was a girl, aged 10 years, who was admitted due to fever for 5 days and pancytopenia in peripheral blood for 2 days. Bone marrow examination showed the presence of phagocytic activity, and peripheral blood tests showed pancytopenia, an increase in ferritin, a reduction in fibrinogen, increases in triglyceride and sCD25, and a reduction in natural killer cell activity, which led to the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). On the day of admission, the child developed convulsions and rapidly progressed to refractory status epilepticus, which was consistent with the manifestations of febrile infection-related epilepsy syndrome. HLH was controlled after active immunotherapy, with the sequela of refractory epilepsy, and her cognitive function was essentially within normal limits. This article reports the condition of febrile infection-related epilepsy syndrome caused by HLH for the first time in China, in order to improve the awareness of this disease among clinicians.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(7): 864-869]

Key words: Hemophagocytic lymphohistiocytosis; Febrile infection-related epilepsy syndrome; Child

女性患儿，10 岁，因发热 5 d，发现外周血三系减少 2 d 入院。患儿 5 d 前开始发热，热峰 40.0℃，2~3 次/d，至当地医院完善检查，血常规示白细胞计数 0.53×10⁹/L（参考值：4.3×10⁹/L~11.3×10⁹/L），血红蛋白 111 g/L（参考值：118~156 g/L），血小板计数 72×10⁹/L（参考值：167×10⁹/L~453×10⁹/L），中性粒细胞计数 0.18×10⁹/L（参考值：1.6×10⁹/L~7.8×10⁹/L）；肝功能示谷丙转氨酶 62.3 U/L（参考值：7.0~30.0 U/L），谷草转氨酶 108.2 U/L（参考值：14.0~44.0 U/L）；血清铁蛋白 2 000 ng/mL（参考值：30~400 ng/mL）。诊断“发热查因”，予头孢克肟钠治疗后仍发热，遂转入我院继续治疗。既往史、个人史及家族史均无特殊。

体格检查：体温 36.3℃，脉搏 80 次/min，呼吸 20 次/min，血压 95/85 mmHg，体重 26 kg，神志清楚，贫血貌，步入病房，步态正常，皮肤无出血点，浅表淋巴结未触及，咽稍红，心肺腹检查未

［收稿日期］2025-03-13；［接受日期］2025-06-06
［基金项目］湖南省重点研发计划项目（2022SK2036）。
［作者简介］邓小鹿，女，博士，副主任医师。Email：dengxiaolu1019@163.com。

见异常。四肢肌力5级，肌张力正常。

辅助检查：入院后血常规示白细胞计数1.0×10^9/L，血红蛋白109 g/L，血小板计数89×10^9/L，中性粒细胞计数0.3×10^9/L，淋巴细胞计数0.5×10^9/L（参考值：1.5×10^9/L~4.6×10^9/L）；甘油三酯3.19 mmol/L（参考值：<1.70 mmol/L），乳酸脱氢酶377 U/L（参考值：120~250 U/L）；纤维蛋白原1.2 g/L（参考值：2.0~4.0 g/L），自然杀伤细胞活性1.8%（参考值：>4%）；可溶性CD25 11 436 U/mL（参考值：223~710 U/mL）；血氨、血乳酸、超敏C反应蛋白、降钙素原均正常，外周血炎症因子、抗核抗体谱测定、狼疮全套未见异常。胸腹盆平扫增强CT示盆腔少许积液。颅脑磁共振成像平扫增强+液体衰减反转恢复序列未见明显异常。骨髓形态学示骨髓增生活跃，其中粒系活跃，呈核左移倾向；红系活跃，巨核细胞分布增多，以颗粒型为主，可见吞噬型网状细胞。

入院当晚患儿意识水平下降、嗜睡，频繁抽搐，表现为口唇发绀，右侧口角歪斜抖动，右眼持续眨动，右侧肢体强直数秒后四肢强直阵挛，持续约1 min自行缓解，转入儿科重症监护室（pediatric intensive care unit, PICU）。行腰椎穿刺术，脑脊液压力105 mmH_2O，脑脊液常规示细胞总数2.0×10^6/L，生化检测正常，墨汁染色、革兰氏染色均阴性；脑脊液炎症因子示白介素-6 63.9 pg/mL（参考值：<5.9 pg/mL），白介素-8 2 158.0 pg/mL（参考值：<63.0 pg/mL）。脑脊液宏基因组二代测序、脑脊液EB病毒DNA定量、巨细胞病毒DNA定量均阴性。外周血白介素-6、白介素-8均正常。血和脑脊液自身免疫性脑炎抗体阴性。颅脑磁共振成像平扫增强+弥散加权成像示左侧颞叶皮质、双侧外囊、双侧海马异常信号灶（图1）。4 h脑电图示异常儿童期脑电图，背景明显慢于同龄标准；发作间期放电：双侧额极、额、颞区尖形慢波；电发作：右侧颞区（17次）或左侧颞区（8次）起始低-中波幅尖波节律阵发，波及一侧半球，持续30~70 s；局灶性发作（7次）：头逐渐左偏，左上肢强直→左上肢抖动→左侧肢体抖动，其中4次紧随肢体节律性抖动，右上肢抖动，1次伴左侧嘴角抽动（图2）。

患儿转入PICU后，频繁癫痫发作、意识水平下降（改良Rankin评分5分）、自主神经功能紊乱（心动过速、高血压、尿潴留、中枢性低通气），结合病史、临床表现及检验检查结果，诊断为噬血细胞综合征（hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH）合并热性感染相关性癫痫综合征（febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES）。患儿诊治经过见图3。患儿转入PICU后5 d中性粒细胞升至正常，血小板计数>100×10^9/L，入院第24天停止抽搐，逐步减停咪达唑仑持续泵入，神志、意识水平好转，改良Rankin评分4分，能遵从简单指令，予以出院。出院后予以托珠单抗序贯治疗（共10次），并规律服用抗癫痫药物（吡仑帕奈、拉考沙胺、拉莫三嗪、氯硝西泮）。随访至出院后22个月，患儿神志清楚，改良Rankin评分1分，仍有发作，2~4次/月，每次时间小于1 min。

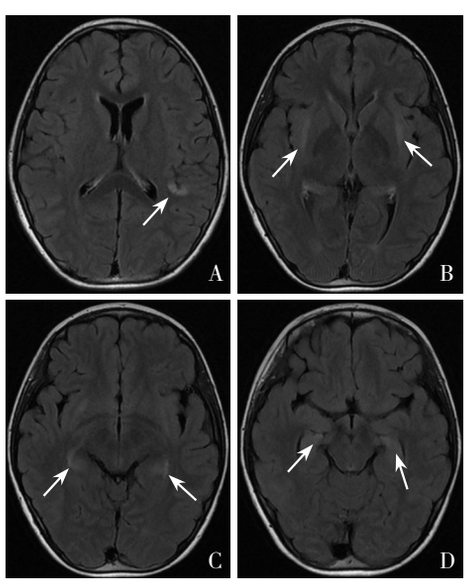


图1　患儿颅脑磁共振成像液体衰减反转恢复序列结果

A：左侧颞叶皮质高信号；B：双侧外囊高信号；C~D：双侧海马高信号。箭头所指为病灶位置。

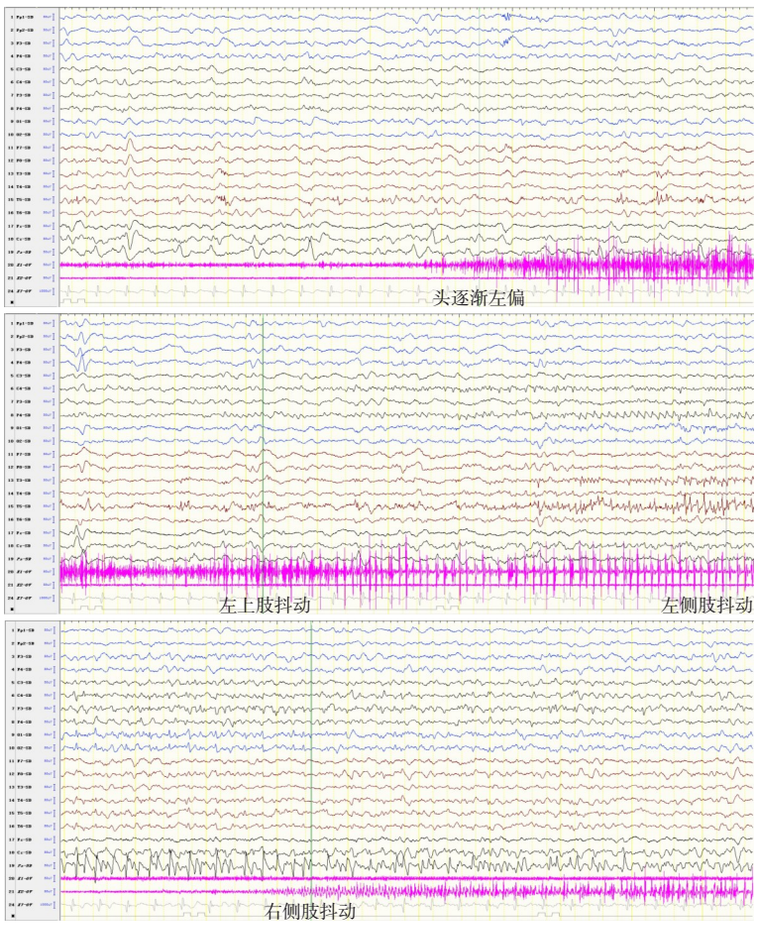


图2　患儿发作期脑电图　脑电图提示局灶性发作，起始为头向左偏，后出现左侧肢体抖动，最后演变为右侧肢体抖动。

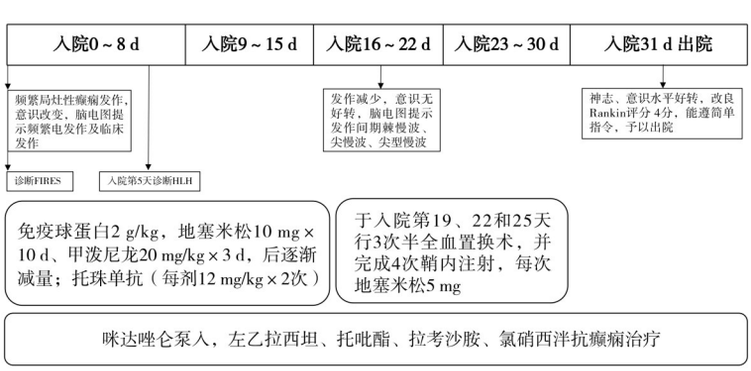


图3　患儿诊疗经过　［FIRES］热性感染相关性癫痫综合征；［HLH］噬血细胞综合征。

讨论：HLH是一种遗传性或获得性免疫细胞异常激活，产生细胞因子风暴的严重炎症反应综合征，可引发多器官功能衰竭并导致死亡[1]。本例患儿入院时存在发热、外周血三系减少、高铁蛋白血症、高甘油三酯血症和低纤维蛋白原血症，骨髓吞噬现象、可溶性CD25增加和自然杀伤细胞活性降低，符合HLH诊断标准。部分HLH患者合并中枢神经系统（central nervous system, CNS）受累，最常见症状有癫痫发作和意识状态改变，导致总生存率降低，存活患者常遗留严重的神经系统后遗症。目前，CNS-HLH的发病机制尚不清楚，可能与细胞因子风暴通过血脑屏障引起炎性改变有关。FIRES作为一组罕见的急性脑病综合征，表现为在发热后出现癫痫发作及意识障碍，并迅速进展为难治性癫痫持续状态，急性期病死率为9%~30%[2]，进入慢性期的患者通常表现为药物难

治性癫痫、认知功能障碍及行为异常等。FIRES的病因及发病机制不明，目前多认为是感染激活机体免疫系统后，全身或脑源性细胞因子释放，降低惊厥阈值，从而出现难治性癫痫持续状态。Kothur等[3]研究发现，FIRES患者急性期脑脊液中的促炎细胞因子/趋化因子如白介素-6、肿瘤坏死因子-α、CXC趋化因子配体（1、9、10、11）、趋化因子2、趋化因子19等水平可明显升高。

目前关于HLH致FIRES的病例报道罕见，仅有国外6例[4-7]，详见表1。7例患者（含本研究病例）中有5例需要气管插管及有创呼吸机辅助通气，2例在住院期间死亡，1例出院后因肺炎死亡，存活者多出现药物难治性癫痫伴不同程度的认知损害。Farias-Moeller等[7]研究分析了3例FIRES伴发HLH患者的起病机制，认为发热性疾病异常激活先天免疫系统，细胞因子和趋化因子释放，导致神经元过度兴奋，表现为难治性癫痫发作。Haanpää等[4]对1例38岁诊断为HLH伴FIRES的男性患者进行脑组织尸检，在脑膜和血管周围观察到少量CD3⁺T细胞，且离子钙结合适配器分子-1免疫组织化学显示小胶质细胞增生增强，提示血脑屏障细胞成分免疫通路激活。本研究中患儿脑脊液炎症因子白介素-6和白介素-8水平升高，外周血水平正常，符合既往文献[7]报道。FIRES和CNS-HLH的发病机制均涉及CNS的炎症反应过度激活，提示FIRES可能是CNS-HLH的严重表现。

表1　HLH致FIRES的临床病例总结

项目	病例1[4]	病例2[5]	病例3[6]	病例4[7]	病例5[7]	病例6[7]	本例
起病年龄	38岁	14岁	30余岁	5岁	4岁	16岁	10岁
性别	男	男	男	女	男	女	女
临床症状	发热、癫痫发作、意识障碍	咽痛、流涕、发热、头痛、呕吐，癫痫发作、意识改变	癫痫发作、意识障碍	发热、癫痫发作	发热、癫痫发作	癫痫发作	发热、癫痫发作、意识障碍
癫痫发作形式	全面强直阵挛	局灶性发作	局灶性发作继发双侧强直阵挛	不详	不详	不详	局灶性发作
发热至癫痫发作时间	5 d	7 d	不详	不详	不详	不详	5 d
脑脊液检测	蛋白轻度升高	正常	正常	新喋呤、HMGB1、IL-6、IL-10、CXCL8、CXCL10、CXCL9、CCL5升高	新喋呤、IL-18、HMGB1、IL-6、IL-12、IL-10、CXCL8、CXCL10、CXCL9、CCL5升高	新喋呤、IL-1Ra、HMGB1、IL-6、CXCL8、CXCL10、CXCL9、CCL2、CCL5升高	IL-6、IL-8升高
颅脑磁共振成像	左颞蛛网膜囊肿	起始正常，后出现双侧颞叶内侧T_2/FLAIR高信号	双侧屏状核、海马、杏仁核T_2高信号，随访示颞叶萎缩，屏状核残留T_2高信号	无特异性改变及结构性病因	无特异性改变及结构性病因	无特异性改变及结构性病因	左侧颞叶皮质、双侧外囊、双侧海马异常信号灶
脑电图	广泛性棘慢波	反复双侧额颞区起源的痫样放电，左侧多于右侧	不详	不详	不详	不详	发作间期放电及电发作
抗癫痫发作药物	咪达唑仑、左乙拉西坦、拉考沙胺、磷苯妥英、劳拉西泮、苯巴比妥、丙戊酸	左乙拉西坦、拉考沙胺、氯巴占、氯硝西泮、吡仑帕奈、磷苯妥英、卡马西平、苯巴比妥、托吡酯	左乙拉西坦、氯巴占、氨己烯酸、吡仑帕奈、拉考沙胺、加巴喷丁、奥卡西平、乙酰唑胺、美西律、硫喷妥钠、托吡酯、苯巴比妥、卡马西平、氯硝西泮、丙戊酸钠、苯妥英	不详	不详	不详	左乙拉西坦、托吡酯、拉考沙胺、氯硝西泮、咪达唑仑、吡仑帕奈、拉莫三嗪

表 1（续）

项目	病例 1[4]	病例 2[5]	病例 3[6]	病例 4[7]	病例 5[7]	病例 6[7]	本例
需要麻醉药物	是	是	是	不详	不详	不详	是
需要呼吸支持治疗	是	是	是	否	否	是	是
生酮饮食	否	是	否	是	是	是	否
免疫治疗药物	静脉应用甲泼尼龙、血浆置换、免疫球蛋白	静脉应用甲泼尼龙、免疫球蛋白、环磷酰胺、依托泊苷、地塞米松、硼替佐米、阿那白滞素、利妥昔单抗	静脉应用甲泼尼龙、免疫球蛋白、依托泊苷、甲氨蝶呤（鞘内）、地塞米松、阿那白滞素	静脉应用甲泼尼龙、免疫球蛋白、地塞米松，依托泊苷+鞘内甲氨蝶呤，氢化可的松	静脉应用甲泼尼龙、免疫球蛋白、血浆置换、利妥昔单抗、阿那白滞素	静脉应用甲泼尼龙、免疫球蛋白、血浆置换、利妥昔单抗、阿那白滞素、地塞米松	静脉应用甲泼尼龙、免疫球蛋白、地塞米松（静脉滴注加鞘内注射）、托珠单抗、半全血置换
预后	死亡	死亡	出院后因肺炎死亡	轻度认知障碍，日常生活独立进行	中度认知障碍，日常生活需要协助	严重脑病，日常生活依赖监护人，呼吸机依赖，进食需经胃造口	仍有癫痫发作，2~4 次/月，mRS 评分 1 分

注：［HMGB1］高迁移率族蛋白 B1；［IL-1Ra］白介素-1 受体拮抗剂；［IL］白介素；［CXCL］CXC 趋化因子配体；［CCL］CC 趋化因子配体；［FLAIR］液体衰减反转恢复序列；［mRS］改良 Rankin 量表。

免疫疗法是 FIRES 治疗的重要手段。常规一线免疫治疗包括静脉注射免疫球蛋白（intravenous immunoglobulin, IVIG）、大剂量甲泼尼龙冲击，常被推荐早期应用，但效果欠佳[8]。7 例患者均接受了多种免疫治疗方案，本例是唯一使用托珠单抗的患儿。托珠单抗是一种靶向白介素-6 受体的单克隆抗体，已有多例报道提示托珠单抗联合甲泼尼龙或 IVIG 对于 FIRES 可能有效[9-10]。然而，本研究患儿急性期完成足量 IVIG、3 d 甲泼尼龙冲击及 2 次托珠单抗治疗后，症状未能明显改善，提示 HLH 致 FIRES 患儿病情更加严重，炎症反应更加剧烈。半全血置换术可将患者自身抗体、炎症介质等病理性血浆去除，还可选择性地去除抗原致敏 T、B 淋巴细胞等具有异常免疫活性的细胞，有效防止新抗体及炎性细胞因子的产生[11]。本研究中患儿联用 IVIG、激素冲击治疗、托珠单抗效果欠佳后，尝试使用半全血置换术，行第 3 次半全血置换时已完全停止抽搐，神志、意识水平有明显好转，为治疗提供了新的思路。一项研究评估了 6 例急性期（n=5）和慢性期（n=1）FIRES 患者鞘内注射地塞米松的疗效，结果显示鞘内注射地塞米松可减轻患者癫痫发作程度，且开始治疗时间越早，患者在重症监护病房的住院时间及机械通气时间越短[12]。《中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南（2022 年版）》[1] 也提出确诊 CNS-HLH 的患者，病情允许时应尽早给予鞘内注射地塞米松。鞘内注射地塞米松可能通过保护血脑屏障，调控 γ-氨基丁酸等神经递质，抑制促肾上腺皮质激素释放激素的产生和释放，从而实现减轻脑水肿和保护神经元。本研究中患儿虽完成 3 次鞘内注射地塞米松，但鞘内注射地塞米松与半全血置换术治疗几乎同时进行，难以评估鞘内注射地塞米松单独疗效。本例患儿目前使用 4 种抗癫痫发作药物，仍有发作，属于难治性癫痫。根据患儿脑电图和颅脑磁共振成像给予定期托珠单抗治疗，患儿神志清楚，认知水平无显著倒退，改良 Rankin 评分 1 分，属于 FIRES 患者中较好的预后情况。对于 FIRES 患者的免疫治疗药物选择、剂量和疗程，仍是一个需要探讨和个体化的议题。

总之，HLH 致 FIRES 的病例极为罕见，其起病急、病死率高、预后差。脑脊液的炎症因子水平有助于诊断和指导治疗，免疫疗法是治疗的关键，托珠单抗、鞘内注射地塞米松、半全血置换是可以尝试的手段。该类患者治疗疗程长，个体差异大，需要定期评估脑电图和颅脑磁共振成像，以决定下一步的治疗方案。目前需要更多病例研究进一步总结其临床特点，积累治疗经验。

作者贡献声明：邓小鹿负责论文设计和撰写；杨丽芬、王霞、张辉、何剑负责材料收集和查阅文献；彭镜负责论文指导及修改。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

［参 考 文 献］

[1] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会儿科学分会血液学组, 噬血细胞综合征中国专家联盟. 中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南（2022 年版）[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(20): 1492-1499. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220310-00488.

[2] Aledo-Serrano A, Hariramani R, Gonzalez-Martinez A, et al. Anakinra and tocilizumab in the chronic phase of febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): effectiveness and safety from a case-series[J]. Seizure, 2022, 100: 51-55. PMID: 35759951. DOI: 10.1016/j.seizure.2022.06.012.

[3] Kothur K, Bandodkar S, Wienholt L, et al. Etiology is the key determinant of neuroinflammation in epilepsy: elevation of cerebrospinal fluid cytokines and chemokines in febrile infection-related epilepsy syndrome and febrile status epilepticus[J]. Epilepsia, 2019, 60(8): 1678-1688. PMID: 31283843. DOI: 10.1111/epi.16275.

[4] Haanpää A, Kämppi L, Kantonen J, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in an adult patient with super-refractory status epilepticus[J]. Epilepsia Open, 2024, 9(5): 1962-1967. PMID: 39151036. PMCID: PMC11450690. DOI: 10.1002/epi4.13026.

[5] Meenakshi-Sundaram S, Sankaranarayanan M, Jeyaraman M, et al. Super refractory status in a case of febrile infection-related epilepsy syndrome due to hemophagocytic lymphocytic histiocytosis[J]. Epilepsia open, 2021, 6(1): 22-27. PMID: 33681644. PMCID: PMC7918320. DOI: 10.1002/epi4.12454.

[6] Kam I, Prentice D, Kho LK, et al. Inflammatory epilepsy (FIRES) and haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): an adult case[J]. BMJ Case Rep, 2023, 16(1): e252637. PMID: 36720516. PMCID: PMC9890756. DOI: 10.1136/bcr-2022-252637.

[7] Farias-Moeller R, LaFrance-Corey R, Bartolini L, et al. Fueling the FIRES: hemophagocytic lymphohistiocytosis in febrile infection-related epilepsy syndrome[J]. Epilepsia, 2018, 59(9): 1753-1763. PMID: 30132834. DOI: 10.1111/epi.14524.

[8] 王博, 邓会芳, 孙婧, 等. 抗炎免疫疗法在发热感染相关性癫痫综合征中应用进展[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2023, 49(11): 695-699. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2023.11.010.

[9] Hanin A, Muscal E, Hirsch LJ. Second-line immunotherapy in new onset refractory status epilepticus[J]. Epilepsia, 2024, 65(5): 1203-1223. PMID: 38430119. DOI: 10.1111/epi.17933.

[10] 王营, 马燕丽, 王媛, 等. 托珠单抗成功治疗儿童发热感染相关癫痫综合征 1 例及文献复习[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(11): 1277-1285. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220322-00221.

[11] 李碧娟. 输血治疗在临床疑难危重罕见病中的创新应用[J]. 中华医学信息导报, 2022, 37(23): 13. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-8039.2022.23.112.

[12] Horino A, Kuki I, Inoue T, et al. Intrathecal dexamethasone therapy for febrile infection-related epilepsy syndrome[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2021, 8(3): 645-655. PMID: 33547757. PMCID: PMC7951105. DOI: 10.1002/acn3.51308.

（本文编辑：王颖）

（版权所有©2025 中国当代儿科杂志）