

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20222144

· 论 著 ·

儿童感染相关噬血细胞综合征继发急性早幼粒细胞白血病一例并文献复习

吴飞凤, 余周, 罗森林, 刘瑛, 万伍卿, 文川

(中南大学湘雅二医院儿童医学中心, 湖南长沙 410011)

[摘要] **目的** 探讨噬血细胞综合征(HLH)治疗后继发急性早幼粒细胞白血病(APL)的临床特征及预后。**方法** 收集 1 例表皮短杆菌感染相关 HLH 患儿在接受依托泊苷(VP16)治疗后继发 APL 的临床资料, 并结合国内外报道的 17 例病例进行文献复习。**结果** 某院收治 1 例表皮短杆菌感染相关 HLH, 接受 HLH-04 方案治疗后继发 APL, 给予化疗后 APL 缓解并存活。复习文献纳入 17 例 HLH 治疗后继发白血病病例, 共 18 例; 男性 13 例, 女性 5 例, 首次诊断 HLH 年龄为 0~19 岁, 中位年龄为 3 岁, HLH 类型中 EB 病毒感染相关 HLH(EBV-HLH)占 61%, VP16 累积剂量为 400~20 500 mg/m², 中位数为 3 100 mg/m²; 继发白血病潜伏时间为 6~72 个月, 中位时间为 26 个月。18 例患者中死亡 6 例, 存活 12 例, 其中 6 例 M3 接受化疗后均完全缓解并存活。**结论** 感染相关 HLH 是 HLH 继发白血病中较常见的原发病类型, 在继发白血病中, 以 APL 发生率较高。在 HLH 治疗期间, 需要关注 VP16 累积剂量、应用频率、联合方案以及患者个体差异等情况, 骨髓的分子生物学有助于监测继发白血病的发生。**[关键词]** 噬血细胞综合征; 急性早幼粒细胞白血病; 表皮短杆菌; 依托泊苷
[中图分类号] R733.7

Acute promyelocytic leukemia secondary to infection-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: a case report and literature review

WU Fei-feng, SHE Zhou, LUO Sen-lin, LIU Ying, WAN Wu-qing, WEN Chuan (Children's Medical Center, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical characteristics and prognosis of secondary acute promyelocytic leukemia (APL) after therapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). **Methods** Clinical data of a child with *Brevibacterium epidermidis* infection-associated HLH and progressed to secondary APL following etoposide (VP16) therapy were collected, 17 cases reported in the literatures at home and abroad were reviewed. **Results** A case of *Brevibacterium epidermidis* infection-associated HLH treated in a hospital had secondary APL after receiving HLH-04 regimen, APL went into remission and patient survived after chemotherapy. 17 cases of secondary leukemia after therapy for HLH reported in literatures were reviewed, a total of 18 cases were included in analysis, 13 were males and 5 were females, the age of patients with the first diagnosis of HLH was 0-19 years (median 3 years), among the HLH types, EB virus infection-associated HLH accounted for 61%, the cumulative dose of VP16 was 400-20 500 mg/m² (median 3 100 mg/m²); the latent time of secondary leukemia was 6-72 months (median 26 months). Six of 18 cases died and 12 survived, 6 cases of M3 achieved complete remission and survived after chemotherapy. **Conclusion** Infection-associated HLH is a common type of primary disease in HLH-associated leukemia, APL has a high incidence among secondary leukemia. During therapy for HLH, it is necessary to pay attention to the cumulative dose, frequency of administration and combination regimen of VP16, as well as individual differences of patients, molecular biology of bone marrow is helpful to monitor the occurrence of secondary leukemia.

[Key words] hemophagocytic lymphohistiocytosis; acute hemophagocytic leukemia; *Brevibacterium epidermidis*; etoposide

[收稿日期] 2021-11-18

[作者简介] 吴飞凤(1997-),女(汉族),湖南省娄底市人,硕士研究生,主要从事儿科血液肿瘤研究。

[通信作者] 文川 E-mail:chuanwen@csu.edu.cn

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), 又称噬血细胞综合征, 是由于多种致病因素导致机体免疫调节紊乱, 巨噬细胞和 T 细胞过度增殖、活化和高细胞因子血症, 引起全身炎症反应和多脏器功能损伤的一组综合征。临床上可分为原发性 HLH 和继发性 HLH; 原发性包括家族性(familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, FHL) 和遗传性免疫缺陷相关性 HLH; 继发性 HLH 可继发于感染、风湿免疫性疾病、肿瘤等。该病好发于婴儿和儿童, 起病急、进展迅速、预后差。随着治疗方案的不断改善, 患者的预后及生存时间得以延长, 但同时也出现了治疗相关的不良反应, 尤其是依托泊苷(VP16)暴露引起的继发白血病受到了关注。本文第一次报道表皮短杆菌感染相关 HLH 治疗后继发急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL), 现详细报告如下。

1 病历资料

1.1 病史 患儿, 男性, 5 岁, 因“发热、关节痛 15 d”于 2020 年 3 月 25 日入院, 入院体格检查: 神清, 精神可, 颌下可触及 1 蚕豆大小淋巴结。咽部稍充血, 扁桃体不大, 双肺呼吸音粗, 未闻及干湿性啰音, 心律齐, 心音有力, 无杂音, 腹平软, 肝肋下 1 cm, 脾肋下未触及, 各关节无红肿、压痛, 4 字征阴性, 神经系统查体无特殊。

1.2 诊疗经过 辅助检查: 血常规白细胞 $24.47 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 $20.15 \times 10^9/L$, 血红蛋白 105 g/L, 血小板 $511 \times 10^9/L$; C-反应蛋白 130.83 mg/L, 血沉 119 mm/h, 铁蛋白 2 774.67 ng/mL, G 试验 255.2 pg/mL; 肝肾功能、血脂、心肌酶、凝血功能、降钙素原、抗链“O”、GM 试验、EBV-DNA、血培养及骨髓培养、免疫球蛋白 + 补体、狼疮全套 + 血管炎、抗 CCP 抗体、HLA-B27 未见异常。病原微生物高通量基因检测: 革兰阳性(G^+)表皮短杆菌。心脏彩超: 二尖瓣上不规则回声结节, 考虑感染性心内膜炎可能性大; 肺部 CT 平扫: 左上肺及双下肺感染, 心脏稍大, 心包少许积液; 腹部 B 超、双膝关节 MRI 平扫 + 增强未见异常。骨髓细胞学: 骨髓增生活跃。诊断考虑: (1) 急性支气管炎; (2) 感染性心内膜炎(表皮短杆菌), 先后予美罗培南、万古霉素、氟康唑、卡泊芬净抗感染, 免疫球蛋白调节免疫治疗。后患儿无明显关节痛, 仍有反复发热, 最高 $40.5^\circ C$, 约 2~4 次/天, 布洛芬可退至正常。

入院第 14 天起患儿反复出现鼻衄、消化道出血。辅助检查: 血常规白细胞 $3.46 \times 10^9/L$, 血红蛋白 68 g/L, 血小板 $53 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 $2.99 \times 10^9/L$; 丙氨酸氨基转移酶 731.3 U/L, 门冬氨酸氨基转移酶 2 074.7 U/L, 乳酸脱氢酶 3 600.3 U/L, 甘油三酯 3.81 mmol/L, 纤维蛋白原 1.74 g/L, 铁蛋白 $>40\ 000.00$ ng/mL, 降钙素原 >100.0 ng/mL, NK 细胞活性 1.1%, sCD25: 2 985 U/mL。骨髓细胞学: 骨髓增生尚活跃, 可见 3.0% 的组织细胞, 在片尾处可见吞噬较多晚幼红细胞和中性粒细胞; 血液细胞学: 分类白细胞可见 12% 的组织细胞。高精度全外显基因检测未提示相关基因突变。根据 HLH2004 诊断标准, 诊断感染相关噬血细胞综合征, 按 HLH2004 方案给予甲强龙、VP16、环孢素治疗共 14 周, VP16 累积剂量 $1\ 100$ mg/m², 病情控制于 2020 年 7 月停药。

患儿出院后基本正常, 2021 年 2 月因“发现粒细胞减少半月余”再次入院, 血常规白细胞计数 $2.30 \times 10^9/L$, 血红蛋白 113 g/L, 血小板计数 $90 \times 10^9/L$, 中性粒细胞计数 $0.30 \times 10^9/L$, 肝功能、凝血功能、铁蛋白、sCD25 等无异常, 排除 HLH 复发, 骨髓细胞学及免疫分型提示急性髓系细胞白血病(M3)。分子遗传学: PML/RARa(bc1)融合基因阳性, WT1 基因定量提示高表达, 染色体核型分析: 46, XY, t(15;17)(q22;q21)。诊断急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL), 给予维甲酸、伊达比星、复方黄黛片诱导化学治疗(化疗), 第 23 天复查骨穿完全缓解。继续给予维甲酸、复方黄黛片巩固化疗, 过程顺利, 多次复查骨髓处于缓解状态。目前患儿 HLH 及 APL 复查均处于稳定状态, 无特殊不适。

2 文献复习

本文以“噬血细胞综合征、白血病”和“hemophagocytic lymphohistiocytosis, leukemia”为关键词分别检索知网、万方及 PubMed 数据库, 查阅文献发现, HLH 继发白血病报道较少, 且几乎全为儿童, 共发现相关文献 18 篇, 2 篇因病例资料不全被剔除, 1 篇因患者年龄 62 岁被剔除, 最后纳入分析共 15 篇(国内 3 篇、国外 12 篇), 共报道 17 例, 包括本组 1 例, 共计 18 例, 见表 1。在纳入分析的 18 例患者中, 男性 13 例(72.22%), 女性 5 例(27.78%), 首次诊断 HLH 的年龄为 0~19 岁, 中位年龄为 3 岁;

HLH 类型:FHL 3 例(16.67%),EB 病毒感染相关噬血细胞综合征(EBV-HLH)11 例(61.11%),不明类型 3 例(16.67%),本例为表皮短杆菌感染相关 HLH。在确诊 HLH 后所有患者均接受了包含 VP16 的化疗方案,其中 6 例接受 HLH-94 方案,8 例接受 HLH-04 方案,4 例方案不明,VP16 累积剂量为 400~20 500 mg/m²,中位数为 3 100 mg/m²。从 HLH 诊断到白血病或骨髓增生异常综合征的发病时间为 6~72 个月,中位发病时间为 26 个月,继发肿瘤中最常见为 AML(15 例,占 83.33%;M2 型 1 例,M3 型 6 例,M4 型 2 例,M5 型 4 例,不明分型 2

例),T-ALL、急性混合细胞型白血病及骨髓增生异常综合征(MDS)各 1 例。在 16 例可供分析的细胞遗传学或分子生物学资料的患者中,正常核型 4 例(25.00%),异常核型 12 例(75.00%),异常核型中 t(15;17)(q22;q21)易位 6 例(50.00%),t(9,11)(p22;q23)易位 3 例(25.00%),复杂核型 2 例(16.67%),存在 11q23 重排 6 例(50.00%)。18 例患者中死亡 6 例,存活 12 例;其中 6 例 M3 接受化疗后均完全缓解并存活,其他 12 例非 M3 患者中 7 例接受移植(存活 4 例,死亡 3 例),4 例接受化疗(存活 2 例,死亡 2 例),1 例放弃。见表 1。

表 1 18 例 HLH 治疗后继发白血病患儿的临床特征及转归

Table 1 Clinical characteristics and prognosis of 18 children with secondary leukemia after receiving therapy for HLH

病例	作者,年份	年龄 ¹⁾	性别	HLH 类型	VP16 累积剂量 (mg/m ²)	治疗方案/联合药物	时间 ²⁾	白血病类型	染色体核型	继发白血病治疗	转归 ³⁾	参考文献
1	Henter, 1993	39 月	男	FHL	20 500 ⁴⁾	- /VM-26	72	MDS	正常	移植	存活	[1]
2	Stine, 1997	11 岁	男	EBV-HLH	3 100 ⁵⁾	-	26	M4	复杂核型 ⁷⁾	移植	死亡	[2]
3	Takahashi, 1998	19 岁	男	EBV-HLH	900	- /Arac	32	M4	t(9,11)(p22;q23)	移植	死亡	[3]
4	Kitazawa, 2001	5 岁	女	EBV-HLH	3 150	94	33	M2	正常	移植	死亡	[4]
5	Ng, 2004	18 月	男	EBV-HLH	1 350	94	6	AML	t(9,11)(p22;q23)	移植	存活	[5]
6	Rudd, 2006	4 月	女	FHL	3 150	94	24	M3	t(15;17)(q22;q21)	化疗	存活	[6]
7	Ohtake 2006	2 岁	男	EBV-HLH	3 900	-	14	AML	t(9,11)(p22;q23)	移植	存活	[7]
8	RamaChandran, 2009	18 月	男	-	6 150	94	36	M3	t(15;17)(q22;q21)	化疗	存活	[8]
9	RamaChandran, 2009	42 月	女	-	1 200	04	26	M5	-	化疗	治疗中	[8]
10	Shamsian, 2010	12 岁	女	-	400	04/6-MP	24	T-ALL	正常	化疗	死亡	[9]
11	Sathiyamoorthy, 2011	17 月	男	EBV-HLH	4 800	94	18	M3	t(15;17)(q22;q21)	化疗	存活	[10]
12	苏雁, 2013	32 月	男	EBV-HLH	3 520	04	28	M3	t(15;17)(q22;q21)	化疗	存活	[11]
13	Pan, 2016	10 月	女	EBV-HLH	2 100	04	23	M5b	复杂核型 ⁸⁾	化疗	治疗中	[12]
14	李栋梁, 2016	16 岁	男	FHL	-	04	31	ALL	-	放弃	死亡	[13]
15	潘丽丽, 2019	27 月	男	EBV-HLH	3 900	94	60	M5	正常	移植	存活	[14]
16	潘丽丽, 2019	30 月	男	EBV-HLH	1 500	04	18	M3	t(15;17)(q22;q21)	化疗	存活	[14]
17	Sardou-Cezar, 2021	45 d	男	EBV-HLH	2 100	04/HSCT ⁶⁾	40	M5	48.XY,t(6;11)(q25;q23)	化疗	死亡	[15]
18	本例	5 岁	男	sHLH	1 100	04	10	M3	t(15;17)(q22;q21)	化疗	治疗中	

注:1)诊断 HLH 的年龄;2)HLH 诊断至继发白血病发生的时间;3)截至发文时的结局;4)口服给药 13.6 g/m²;5)口服给药 2.8 g/m²;6)清髓方案为环磷酰胺、氟达拉滨、全身照射;7)46-49,Y,t(X;15)(p11.4;q23~24),+9,add(11)(q23),+20,+21;8)46,XX,der(11)t(11;19)(q23;p13)inv(11)(q23 p15),der(19)t(11;19);-为无可获取的数据;VM-26 为替尼泊昔;Arac 为阿糖胞苷;6-MP 为 6-巯嘌呤;HSCT 为造血干细胞移植;AML 为急性髓细胞性白血病;T-ALL 为 T 淋巴细胞白血病;M2 为急性髓细胞白血病部分成熟型;M3 为急性早幼粒细胞白血病;M4 为急性粒单核细胞白血病;M5 为急性单核细胞白血病。

3 讨论

HLH 是一场灾难性的免疫系统紊乱,其通常与感染有关,感染既是其最常见的继发原因,也是儿

童 FHL 最常见的诱因^[16]。本例报告通过宏基因组确认为表皮短杆菌引起的细菌性心内膜炎。短杆菌属(*Brevibacterium species*)是一种过氧化氢酶阳性、专性需氧 G⁺ 杆菌,此类细菌在人类皮肤上定植,既往经常被认为是污染菌。直到近几十年,短杆菌属

相关性血流感染的临床报道不断增加,其被确认为是引起某些重大疾病的病因。表皮短杆菌引起的心内膜炎目前报道较少,据笔者所知,目前仅国外报道 2 例,使用万古霉素治疗均有效^[17-18]。本例诊断表皮短杆菌心内膜炎后,予美罗培南+万古霉素抗感染,2 周后体温下降,但 HLH 相关指标进行性上升,最后考虑感染继发噬血综合征。

在近 30 年中,随着对 HLH 治疗方案的不断改进,儿童 HLH 患者的 5 年生存率提高至 62%^[19]。VP16 作为一线用药,对单核细胞有很高的活性,能够阻止感染细胞中 EBV-DNA 的合成,降低 FHL 移植前死亡率,延长疾病缓解时间,在 HLH,尤其是 EBV-HLH 治疗中具有相当重要的作用^[19]。但同时,VP16 作为拓扑异构酶抑制剂的一种,其致白血病的作用同样引起了临床医生的关注。

VP16 治疗引起的白血病在儿童血液肿瘤及多种实体瘤中被报道^[20-22],相比之下,HLH 治疗后继发白血病的发生较为罕见。VP16 治疗引起的白血病特点有:最常见为 AML,且倾向于单核细胞表型;潜伏期相对较短(2~3 年);常伴 11q23 染色体易位。在本文纳入分析的病例中,潜伏期中位时间 26 个月,其中最短的仅 6 个月,该病例在 HLH 诊断后 3 个月(距最后一次 VP16 使用 1 个月)时骨髓中便可检测出 MLL 裂解片段^[5]。继发白血病最常见的为 AML,在 12 例异常核型中 6 例存在 11q23 重排,与既往报道的 VP16 治疗引起的白血病特点相符合。在已知亚型的 13 例 AML 中,M3 占较大比例(46.15%,6/13),此现象在一项关于朗格汉斯细胞组织增生症治疗中 VP16 相关 AML 的研究中被报道过^[23],其具体的机制值得进一步研究。

本文纳入的病例中,EBV-HLH 继发白血病占 61.11%,目前仍缺乏对各类型 HLH 继发白血病风险的大宗病例及多中心研究,相关的流行病学研究仍较少。两项前瞻性研究纳入的 600 多例 HLH 患者中,仅 2 例发展为 AML,提示发生率不足 1%^[19,24];一项日本研究报道 EBV-HLH 患者中继发白血病发生率为 1.23%(1/81)^[25],而国内报道发生率为 4.76%(2/42)^[14]。感染性 HLH 仍是 HLH 继发白血病中较常见的原发病类型,包括 EB 病毒、细菌(如本文中报告的表皮短杆菌)等感染。虽然 HLH 治疗后继发白血病风险较低,但仍然需要高度关注 HLH 继发白血病的发生情况,尤其是感染性 HLH 治疗后。

目前认为 VP16 继发白血病主要与累积剂量、应用频率、联合方案等因素相关,其中累积剂量是主

要因素,但关于安全剂量目前仍有争议。在儿童实体瘤中,有研究认为 VP16 累积剂量在 1.2~6 g/m² 时,继发 AML 的风险增加了 7 倍,而超过 6 g/m² 的患者该风险是 197 倍^[20]。关于朗格汉斯组织细胞增生症患者的研究结果提示,VP16 累积量超过 4 000 m² 时发生继发 AML 风险明显增加^[23]。此外,现普遍认为 1 周 2 次或 1 周 1 次的给药频率继发白血病风险较高^[26],而在 HLH 治疗中大部分方案为该频率。当在 VP16 治疗过程中同时使用其他引起 DNA 破坏的药物,如烷化剂、放射治疗等,继发白血病风险将增加^[20]。本文分析的病例中 VP16 累积剂量中位数为 3 100 mg/m²,虽然目前大部分研究认为低于 2 000 m² 剂量时相对较安全,但文献分析结果显示仍有 6 例患者累积剂量小于 2 000 mg/m²,2 例患者的累积剂量甚至低于 1 000 mg/m²,提示没有绝对的安全剂量。本例患儿 VP16 累积剂量为 1 100mg/m²,远低于大多数报道病例,提示临床医生在关注 VP16 剂量、频率、联合方案时,也应考虑患者异质性问题。

通过本病例和相关文献复习,有如下方面需要高度重视:(1)感染相关 HLH 是 HLH 继发白血病中较常见的原发病类型,除关注 EB 病毒等病毒感染外,对细菌感染也不容忽视;(2)在继发白血病中,以 APL 发生率较高;(3)针对 HLH 采用 VP16 基础化疗期间,需要关注 VP16 累积剂量、应用频率、联合方案以及患者个体差异等情况;(4)在 VP16 治疗中及治疗后,骨髓的分子生物学检测有助于监测继发白血病的发生。对上述方面的关注,也许更能提高儿童 HLH 的诊治效果,减少继发白血病的发生,促进儿童 HLH 的总体生存率。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] Henter JI, Elinder G, Lübeck PO, et al. Myelodysplasia syndrome following epipodophyllotoxin therapy in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 1993, 10(2): 163-168.
- [2] Stine KC, Saylor RL, Sawyer JR, et al. Secondary acute myelogenous leukemia following safe exposure to etoposide[J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15(4): 1583-1586.
- [3] Takahashi T, Yagasaki F, Endo K, et al. Therapy-related AML after successful chemotherapy with low dose etoposide for virus-associated hemophagocytic syndrome[J]. *Int J Hematol*, 1998, 68(3): 333-336.

- [4] Kitazawa J, Ito E, Arai K, et al. Secondary acute myelocytic leukemia after successful chemotherapy with etoposide for Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Med Pediatr Oncol*, 2001, 37(2): 153–154.
- [5] Ng A, Ravetto PF, Taylor GM, et al. Coexistence of treatment-related *MLL* cleavage and rearrangement in a child with haemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Br J Cancer*, 2004, 91(12): 1990–1992.
- [6] Rudd E, Göransdotter Ericson K, Zheng C, et al. Spectrum and clinical implications of syntaxin 11 gene mutations in familial haemophagocytic lymphohistiocytosis: association with disease-free remissions and haematopoietic malignancies [J]. *J Med Genet*, 2006, 43(4): e14.
- [7] Ohtake M, Suzuki R, Kondo S, et al. Etoposide-related t-AML in a case of EBV-HLH[C]. Proceedings of 16th Annual Meeting of EBV infection-related diseases. Tokyo (Japanese), 2006.
- [8] RamaChandran S, Ariffin H. Secondary acute myeloid leukemia after etoposide therapy for haemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 53(3): 488–490.
- [9] Shamsian BS, Gharib A, Rezaei N, et al. Development of secondary T-cell acute lymphoblastic leukemia in a child with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 55(4): 725–726.
- [10] Sathiyamoorthy S, Shad A, Ozdemirli M. Acute promyelocytic leukemia following chemotherapy for EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 56(5): 850–852.
- [11] 苏雁, 周翊, 张莉, 等. 噬血细胞综合征治疗后继发性早幼粒细胞白血病一例报告并文献复习[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(12): 938–942.
Su Y, Zhou X, Zhang L, et al. Report of a case with secondary acute promyelocytic leukemia after therapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis and review of literature[J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2013, 51(12): 938–942.
- [12] Pan H, Feng DN, Song L, et al. Acute myeloid leukemia following etoposide therapy for EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report and a brief review of the literature[J]. *BMC Pediatr*, 2016, 16: 116.
- [13] 李栋梁, 侯兰芬, 王志伟, 等. 原发性噬血细胞综合征治疗后转变为急性混合细胞白血病 1 例并文献复习[J]. *解放军医药杂志*, 2016, 28(3): 113–116.
Li DL, Hou LF, Wang ZW, et al. Secondary acute mixed-cell leukemia after therapy for primary hemophagocytic syndrome: a case report and literature review[J]. *Medical & Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2016, 28(3): 113–116.
- [14] 潘丽丽, 李健, 乐少华, 等. 噬血细胞综合征治疗后继发急性白血病 2 例报告并文献复习[J]. *临床儿科杂志*, 2019, 37(5): 331–335.
Pan LL, Li J, Le SH, et al. Therapy-related acute leukemia after treatment for hemophagocytic lymphohistiocytosis: a report of 2 cases and literature review[J]. *Journal of Clinical Pediatrics*, 2019, 37(5): 331–335.
- [15] Sardou-Cezar I, Lopes BA, Andrade FG, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia with *KMT2A-SNX9* gene fusion associated with a hyperdiploid karyotype after hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Cancer Genet*, 2021, 256–257: 86–90.
- [16] Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Annu Rev Pathol*, 2018, 13: 27–49.
- [17] Manetos CM, Pavlidis AN, Kallistratos MS, et al. Native aortic valve endocarditis caused by *Brevibacterium epidermidis* in an immunocompetent patient[J]. *Am J Med Sci*, 2011, 342(3): 257–258.
- [18] Dass KN, Smith MA, Gill VJ, et al. *Brevibacterium* endocarditis: a first report[J]. *Clin Infect Dis*, 2002, 35(2): e20–e21.
- [19] Bergsten E, Horne A, Aricó M, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study[J]. *Blood*, 2017, 130(25): 2728–2738.
- [20] Le Deley MC, Leblanc T, Shamsaldin A, et al. Risk of secondary leukemia after a solid tumor in childhood according to the dose of epipodophyllotoxins and anthracyclines: a case-control study by the Société Française d'Oncologie Pédiatrique [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(6): 1074–1081.
- [21] Ng A, Taylor GM, Eden OB. Secondary leukemia in a child with neuroblastoma while on oral etoposide: what is the cause? [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2000, 17(3): 273–279.
- [22] Advani PG, Schonfeld SJ, Curtis RE, et al. Risk of therapy-related myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia after childhood cancer: a population-based study [J]. *Leukemia*, 2019, 33(12): 2947–2978.
- [23] Haupt R, Fears TR, Heise A, et al. Risk of secondary leukemia after treatment with etoposide (VP-16) for Langerhans' cell histiocytosis in Italian and Austrian-German populations [J]. *Int J Cancer*, 1997, 71(1): 9–13.
- [24] Trottestam H, Horne A, Aricó M, et al. Chemotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol[J]. *Blood*, 2011, 118(17): 4577–4584.
- [25] Imashuku S, Teramura T, Kuriyama K, et al. Risk of etoposide-related acute myeloid leukemia in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Int J Hematol*, 2002, 75(2): 174–177.
- [26] Pui CH, Ribeiro RC, Hancock ML, et al. Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 1991, 325(24): 1682–1687.

(本文编辑:左双燕)

本文引用格式:吴飞凤,余周,罗森林,等. 儿童感染相关噬血细胞综合征继发性早幼粒细胞白血病一例并文献复习[J]. *中国感染控制杂志*, 2022, 21(3): 268–272. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20222144.

Cite this article as: WU Fei-feng, SHE Zhou, LUO Sen-lin, et al. Acute promyelocytic leukemia secondary to infection-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: a case report and literature review[J]. *Chin J Infect Control*, 2022, 21(3): 268–272. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20222144.