

8例溶酶体运输调节因子杂合突变患者的临床特征及预后分析*

黄巾津 沈克锋*

华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科,湖北武汉 430030

摘要 目的:研究8例携带溶酶体运输调节因子(LYST)杂合突变的病例,并总结其涉及的病种类型、临床表现和预后。方法:收集8例携带LYST杂合突变的血液病患者临床资料。纳入标准为经二代测序技术检测出携带LYST杂合突变的血液病患者,病种不限。结果:8例患者中3例为嗜血细胞综合征(HLH),2例NK细胞白血病,1例慢性活动性EB病毒感染(CAEBV),1例Chediak-Higashi综合征(CHS-1)继发HLH,1例再生障碍性贫血(AA)。多数患者外周血(血浆和/或单个核)EBV-DNA拷贝数升高,EBV-sorting技术检测发现B细胞、T细胞和NK细胞均可被感染,合并NK细胞活性明显下降。7例患者均有全身多部位淋巴结肿大,正电子发射计算机断层显像(PET-CT)的标准摄取值(SUV)中位数5.5(2.7~13.3)。3例HLH患者初始采用HLH94方案治疗,短期复发,死亡2例,失访1例。CHS-1继发HLH的患者初始单用地塞米松,神经症状很快好转,但短期嗜血复发,采用标准HLH94方案治疗后嗜血控制,总生存期(OS)14个月。2例NK细胞白血病患者初始采用DEP+培门冬酶方案治疗,1例未缓解死亡,1例诱导治疗刚结束。1例CAEBV仍间断发热,OS18个月。1例再生障碍性贫血的患者骨髓移植准备中,OS3个月。结论:携带LYST杂合突变可涉及多种血液疾病,HLH起病居多,亦可表现为不典型CHS-1、NK细胞白血病、CAEBV和再生障碍性贫血。临床上可通过二代测序发现LYST突变,及时获得全面的诊断信息及判断预后。

关键词 溶酶体运输调节因子杂合突变; Chediak-Higashi综合征; 嗜血细胞综合征; EB病毒; NK细胞活性
中图分类号 R559 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20230305

Clinical features and prognosis of 8 patients with lysosomal trafficking regulator heterozygous mutation HUANG Jin-jin, SHEN Ke-feng*. Department of Hematology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China

Corresponding author: SHEN Ke-feng, E-mail: skf@tjh.tjmu.edu.cn

Abstract Objective: To investigate the characteristics of 8 patients carrying the lysosomal trafficking regulator (LYST) heterozygous mutation, including their disease types, clinical features and prognosis. Methods: A total of 8 patients carrying LYST heterozygous mutation were collected in the Department of Hematology in our center. The inclusion criteria were as follows: patients with LYST heterozygous mutations detected by next-generation sequencing technology with no limitation of the disease types. Results: Among 8 patients, 3 of them were diagnosed with hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), 2 with NK-cell leukemia, one with chronic active EBV infection (CAEBV), one with Chediak-Higashi syndrome (CHS-1) secondary to HLH, and one with aplastic anemia (AA). Most patients had increased copies of EBV DNA in their peripheral blood plasma and/or mononuclear cells, and EBV-sorting assays found that B cells, T cells, and NK cells could be infected, accompanied with a significant decrease in NK cell activity. A total of 7 patients had enlarged lymph nodes at multiple sites with a median SUV value of 5.5 on PET-CT (range: 2.7-13.3). There were 3 patients with HLH who were initially treated with the HLH94 regimen, but they all relapsed in a short time with 2 deaths and 1 lost to follow-up. One patient with CHS-1 secondary to HLH was initially treated with dexamethasone alone and had quick relieve in his neurological symptoms. Standard HLH94 regimen was adopted because of his HLH relapse. He recovered well with overall survival (OS) of 14 months. There were 2 patients with NK cell leukemia who were initially treated with DEP plus pemesterase regimen, 1 died without remission and 1 has just finished the induction therapy. There was 1 case of CAEBV who still has intermittently febrile with OS of 18 months. There was 1 case of AA who is in the preparation of bone marrow transplant, with OS of 3 months. Conclusion: LYST heterozygous mutations can be associated with a variety of hematologic diseases, mostly HLH, but also atypical CHS-1, NK-cell leukemia, CAEBV and AA, and can be detected clinically by next-generation sequencing technology to obtain timely and comprehensive diagnostic information and prognosis.

Key words LYST heterozygous mutation; CHS-1; HLH; EBV; NK cell activity

*基金项目:湖北省自然科学基金面上类项目(No:2020CFB432)

*通信作者:沈克锋,E-mail:skf@tjh.tjmu.edu.cn,湖北省武汉市硚口区解放大道1095号

溶酶体运输调节因子(lysosomal trafficking regulator, LYST)基因位于人类染色体1q42-43,其编码蛋白调节溶酶体多种功能,参与胞浆中囊泡的合成、转运及融合等阶段^[1,2]。LYST突变可能导致溶酶体融合障碍,多种血细胞(包括中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、单核细胞及淋巴细胞等)的胞浆可见巨大颗粒(瑞氏染色)沉积,是Chediak-Higashi综合征(CHS-1)的重要形态学特征^[2,3]。CHS-1是一种罕见的常染色体隐性遗传病,与LYST突变密切相关。其临床表现多样,包括反复发热、血细胞一系或多系减少、肝脾肿大、免疫缺陷并反复感染、皮肤白化病、进行性中枢神经系统功能减退以及继发嗜血细胞综合征(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)等,平均发病年龄为5~6岁,多数患者生存期短于10岁^[3]。国外报道的CHS-1绝大多数为LYST纯合突变,幼年发病,且多以个案报道为主^[4-6]。本研究回顾性分析华中科技大学同济医院收治的8例携带LYST杂合突变患者相关资料,总结分析其临床特征及预后情况。

资料与方法

一般资料 纳入2019年1月-2023年3月在华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科收治的8例携带LYST杂合突变的血液病患者。收集临床资料包括性别、年龄、临床表现、伴随症状、实验室检查、骨髓检查、治疗方案及临床结局等。纳入标准:经二代测序技术检测出LYST杂合突变的血液病患者,病种不限。排除标准:经二代测序技术检测出的LYST纯合突变或不伴有LYST突变的血液病患者。

EBV-Sorting检测和NK细胞功能检测 采用EBV分类PCR(EBV-Sorting PCR)技术确定感染的靶细胞类型,多参数流式细胞术检测CD107a鉴定NK细胞功能。

分子生物学检测 采用TRIzol法提取患者外周血或骨髓样本总RNA,以总RNA为模板,探针捕获目的基因片段建库,采用Nextseq550测序系统进行脱氧核苷酸检测,分析数据质量满足Q30。检测基因包括但不限于《二代测序技术在血液肿瘤中的应用中国专家共识(2018版)》^[7]推荐检测基因。

随访 采用病历查询和电话随访的方式,时间截至2023年3月30日。总生存期(overall survival, OS)定义为从确诊到死亡或随访截至时间。

统计学分析 采用graphpad prism9统计学软件,描述性分析包括定性和定量描述。定量资料采

用中位数(范围)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例表示,采用 χ^2 检验。用Kaplan-Meier(K-M)法分析生存资料,采用OS表示,以月为单位。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

临床资料 共纳入8例(男6,女2)患者,中位年龄34(15~46)岁。6例患者以反复中高热起病, $T > 38.5^\circ\text{C}$;1例患者以间断低热为主, T 波动在 $37.4 \sim 37.8^\circ\text{C}$ 之间。7例患者伴有脾肿大,超声下脾脏最大中位截面 $5.7(4.6 \sim 6.5)\text{cm}$ 。其中1例患者伴典型神经系统症状,表现为四肢明显麻木伴乏力,大小便障碍,眩晕及肢体运动障碍。另1例患者以头晕头痛为主,合并左耳鼓膜穿孔伴肉芽形成。8例患者均未出现皮肤色素减退。8例患者中3例为HLH,2例NK细胞白血病,1例慢性活动性EB病毒感染(chronic active EBV infection, CAEBV),1例Chediak-Higashi综合征(Chediak-Higashi syndrome, CHS-1)继发HLH,1例再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)。4例患者起病时合并肝功能不全,4例患者同时合并感染,见表1。

常规实验室检查 8例患者确诊时均有外周血一系或多系不同程度的下降,白细胞计数中位值 $3.32(1.09 \sim 5.9) \times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞计数中位值 $2.09(0.75 \sim 3.46) \times 10^9/\text{L}$,血红蛋白计数中位值 $93(33 \sim 141)\text{g/L}$,血小板计数中位值 $40(33 \sim 278) \times 10^9/\text{L}$,以血小板下降最为明显。6例以中高热起病的患者铁蛋白明显升高,中位值 $18\ 785(3\ 095 \sim 40\ 049)\mu\text{g/L}$,同时乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)亦显著升高,中位值 $1047(136 \sim 1867)\text{U/L}$ 。8例患者的C反应蛋白(C reactive protein, CRP)和降钙素原(procalcitonin, PCT)中位值分别为 $33(1.6 \sim 118)\text{mg/L}$ 和 $0.62(0.01 \sim 17.43)\text{ng/mL}$ 。纤维蛋白原水平中位值 $2.18(0.65 \sim 3.9)\text{g/L}$ 。丙氨酸转氨酶(ALT)和天门冬氨酸转氨酶(AST)中位值分别为 $110(11 \sim 498)\text{U/L}$ 和 $121(15 \sim 788)\text{U/L}$ 。所有患者巨细胞病毒和风湿抗体谱均为阴性,见表2。

特殊实验室检查 典型的CHS-1患者的多种血细胞(包括中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、单核细胞及淋巴细胞等)的胞浆可见巨大颗粒(瑞氏染色)沉积,是Chediak-Higashi综合征(CHS-1)的重要形态学特征^[2,3]。与文献^[8]中典型的CHS-1患者外周血涂片比较,发现我科诊断的该例CHS-1患者,其外周血涂片未见典型的形态学改

表1 携带 LYST 杂合突变患者的临床资料

病例号	性别	年龄(岁)	主要症状	体温(℃)	是否脾大	脾脏大小(超声)(cm)
1	男	20	头痛伴发热,四肢麻木无力疼痛	38.8	是	5.0
2	女	29	间断发热	40.3	是	4.6
3	男	37	间断发热	39	是	5.7
4	男	36	间断发热	40	是	6.3
5	男	46	间断发热,脾大伴两少	40	是	6.5
6	男	32	全血细胞减少,乏力	36.2	否	2.5
7	男	37	发热	38.7	是	6.3
8	女	15	间断发热	37.4	是	5.6

病例号	神经症状	并发症/合并症	诊断	合并突变
1	四肢麻木无力,眩晕,大小便障碍,肢体运动障碍	肝功能不全	CHS-1 继发 HLH	无
2	无	肺部感染,脓毒血症	HLH	无
3	无	肝功能不全,肺部感染	NK 细胞白血病	CASP10, DHX34
4	无	肝功能不全,肺部感染	HLH	无
5	无	间质性肺炎	HLH	TNFRSF13B
6	无	无	再生障碍性贫血	SLX4, SAMD9
7	头晕,头痛,左侧鼓膜穿孔伴肉芽	左耳中耳炎,肝功能不全	NK 细胞白血病	无
8	无	无	CAEBV	PIK3CD, PTPRC

表2 携带 LYST 杂合突变患者入院的常规检验结果

病例号	白细胞($\times 10^9/L$)	中性粒细胞($\times 10^9/L$)	血红蛋白(g/L)	血小板($\times 10^9/L$)	初诊铁蛋白($\mu g/L$)
1	3.25	2.2	162	68	12748
2	3.47	2.89	81	99	38650
3	3.79	2.17	105	48	3329
4	1.4	1.21	64	27	40049
5	3.4	2.02	77	27	3095
6	3.14	1.42	33	20	210
7	1.09	0.75	141	33	24823
8	5.9	3.46	121	278	28.9
中位值	3.32	2.09	93	40	18785

病例号	LDH(U/L)	CRP(mg/L)	PCT(ng/mL)	纤维蛋白原(g/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)
1	1867	48	0.35	0.65	316	300
2	1168	91.2	10.78	3.9	60	130
3	568	4.1	0.09	1.67	247	112
4	927	65.2	1.22	1.4	160	220
5	1518	118	17.43	3.52	11	39
6	182	13.7	0.01	2.78	35	27
7	1641	18	0.89	1.69	498	788
8	136	1.6	0.02	2.67	12	15
中位值	1047	33	0.62	2.18	110	121

变。该患者虽临床表现符合 CHS-1,且携带 LYST 杂合突变,但外周血细胞的胞浆中未见典型的巨大颗粒沉积,见图 1、2。其余 7 例患者的骨髓及外周血涂片亦未见该形态学特征。

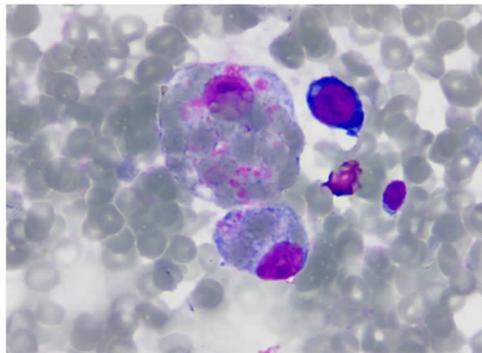
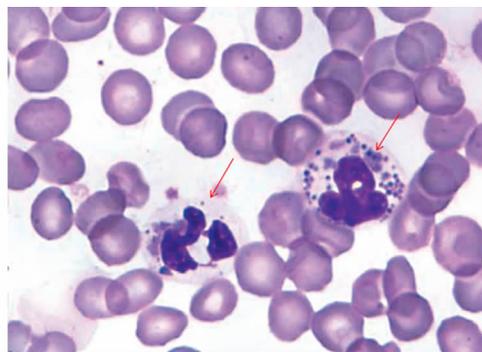


图1 LYST 杂合突变的 CHS-1 患者的外周血涂片



注:箭头:外周血细胞的胞浆中可见巨大颗粒(瑞氏染色)沉积

图2 文献报道^[24]的 LYST 纯合突变的 CHS-1 患者的外周血涂片

5 例患者外周血 EBV-DNA 阳性,其中血浆 EBV-DNA 拷贝数中位值为 1.58×10^5 拷贝/mL,单个核 EBV-DNA 拷贝数中位值为 1.44×10^4 拷贝/mL。4 例患者进行 EBV-sorting 检测发现,1 例患者以 B 细胞和 NK 细胞联合感染为主,2 例患者以 NK 细胞为主,1 例患者以 T 细胞为主。

6 例患者进行了 NK 细胞功能检测,包括 NK 细胞活性、颗粒酶和穿孔素水平以及 CD107a 脱颗粒检测。所有 6 例患者的 NK 细胞的脱颗粒和穿孔素水平均正常;1 例患者 NK 细胞 107a 脱颗粒轻度缺陷,余 5 例患者均正常;所有 6 例患者的 NK 细胞活性明显下降且明显低于正常水平,携带 LYST 杂合突变患者 NK 细胞活性正常值为 $\geq 15\%$,8 例患者均显著低于正常值,见图 3。

对 8 例患者均进行 DNA 测序,结果显示所有患者均携带 LYST 杂合突变,突变频率中位值 48.7% (44.3% ~ 58.8%)。其中 1 例同时合并 CASP10 和 DHX34 突变,1 例合并 TNFRSF13B 基因突变,1 例

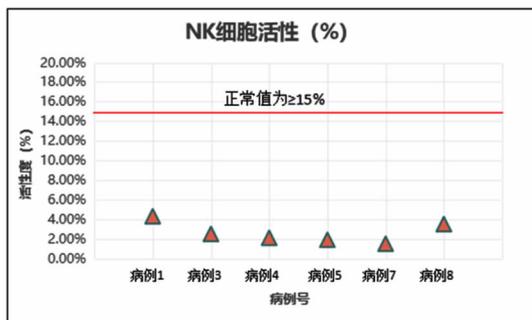
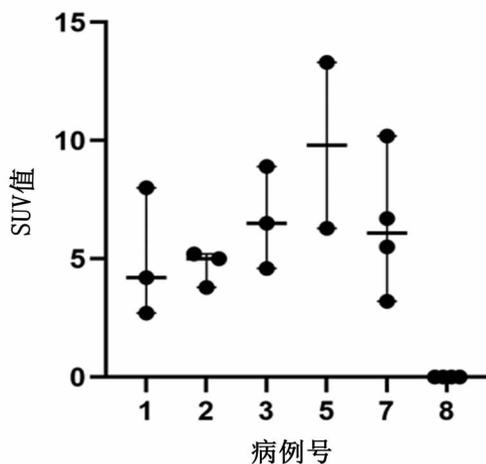


图3 携带 LYST 杂合突变患者的外周血 NK 细胞活性合并 SLX4 和 SAMD9 基因突变,1 例合并 PIK3CD 和 PTPRC 基因突变,且上述合并基因突变频率均接近 50%,考虑为杂合突变。余 4 例患者未检测出其他合并突变。

影像学及病理 7 例患者进行了多部位影像学评估,其中 1 例为胸腹增强 CT,6 例为 PET-CT。7 例患者均有全身多部位淋巴结肿大,包括全身浅表淋巴结、腹膜后、纵隔及髂血管等多个部位,横截面积 $0.4 \times 1.4\text{cm} \sim 1.5 \times 2.3\text{cm}$ 不等。6 例患者 PET-CT 的 SUV 值中位数 5.5 (2.7 ~ 13.3),见图 4。2 例患者行淋巴结活检,其中 1 例淋巴结病理考虑坏死性淋巴结炎,另 1 例淋巴结病理考虑反应增生性淋巴结炎。1 例患者行脾切除术,术后病理发现局灶可见数十个核大、多核细胞,免疫表型缺乏特异性。



注:●为 1 个部位的 SUV 值。每例患者代谢摄取异常部位的个数不同,对应 SUV 值也不同

图4 携带 LYST 杂合突变患者 PET-CT 中代谢摄取异常部位的 SUV 值

治疗及转归 8 例患者中 3 例诊断为 HLH,2 例 NK 细胞白血病,1 例 CAEBV,1 例 CHS-1 继发 HLH,1 例再生障碍性贫血。3 例 HLH 患者初始采用 HLH94 方案治疗,短期内均 HLH 复发,2 例死亡

1例失访。CHS-1继发HLH的患者初始单用HLH94方案中的地塞米松,神经症状很快好转,嗜血短期内得到控制,但在10d后嗜血复发,采用标准HLH94方案治疗后,嗜血控制,目前仍存活,该患者OS 14个月。2例NK白血病患者初始采用DEP+培门冬酶方案治疗,1例未缓解死亡,1例诱导治疗刚结束。1例CAEBV患者拒绝骨髓移植,采用静脉注射免疫球蛋白和糖皮质激素治疗后,仍间断发热,截至随访期尚存活,OS 18个月。1例再生障碍性贫血的患者,既往病程6年余,我院骨髓多部位检查提示骨髓增生中至重度减低,未发现血液肿瘤证据,二代测序发现LYST杂合突变合并SLX4和SAMD9基因突变。目前骨髓移植准备中,截至随访期尚存活,OS 3个月。

讨论

LYST蛋白主要通过参与溶酶体及其相关细胞器的形成过程,包括融合、分裂等来调节其大小,并且在囊泡转运中扮演着重要作用^[2]。CHS-1的关键分子事件即为LYST基因的纯合突变,临床可表现为:①皮肤色素减退、肝脾肿大、黄疸;②中枢神经系统异常表现;③血细胞减少、免疫缺陷及反复感染;④HLH相关表现^[9]。上述症状合并出现被认为疾病进入加速阶段,预后极差^[10]。目前全球仅报道500多例,绝大多数以个案报道为主。研究显示近10年日本仅报道了15例CHS-1患者^[6]。本研究回顾了经二代测序发现的8例LYST杂合突变患者,发现1例临床症状典型的CHS-1患者,20岁起病,其主要以四肢麻木伴乏力,双下肢运动功能障碍合并大小便障碍为主要症状,同时伴有进行性血象减少、肝脾肿大、继发HLH等,提示LYST杂合突变亦可导致CHS-1的发生。目前尚未有LYST杂合突变与CHS-1在青年中发病的报道。

CAEBV是一种罕见的EB病毒相关的淋巴增殖性疾病(EBV+LPD),亚洲人群更多见。其致病机制尚不完全清楚,目前主要认为与免疫缺陷和基因突变相关^[11]。一项针对171例EBV+T/NK-LPD患者的研究发现,这些患者大多数伴有与淋巴细胞杀伤毒性有关的基因突变,包括UNC13D,LYST,ITK及PRF1^[12]。LYST突变相关的CAEBV继发侵袭性NK细胞白血病亦有个案报道^[13]。目前异基因造血干细胞移植是唯一可能有效的治疗手段,其他可选治疗包括环孢素、糖皮质激素、利妥昔单抗、硼替唑米等,但效果有限^[14]。

LYST基因突变亦与家族性HLH(FHLH)密切相关,患者多以HLH相关症状起病,起病急,预后极差^[15]。一项对197例FHLH患者的回顾性研究分析了包括LYST在内的10个HLH相关基因发现,LYST突变占4.6%(9/197),其中7例患者同时伴有白化病表型,包括银发、色素沉着异常以及眼皮肤白化病^[15]。本研究中,4例HLH患者(包括CHS-1继发HLH患者1例)被检测出携带LYST杂合突变,但均未伴有白化病表型,仅1例出现神经系统症状,其他3例均以HLH症状起病。提示LYST杂合突变的表型可能存在种族差异,需进一步深入研究亚洲人群LYST杂合突变的临床特征。

携带LYST杂合突变或纯合突变的患者被认为可能更易感染EB病毒^[16,17]。LYST基因突变可引起NK细胞脱颗粒分析如流式检测CD107a表达明显减低和/或NK细胞活性降低,从而导致NK/T细胞功能障碍。机体可能无法有效清除EB病毒,进而可能加速CHS-1疾病进程、导致慢性活动性EB病毒、淋巴增殖性疾病及肿瘤的形成^[16,18,19]。既往研究了9例CHS-1患者在感染EB病毒后,均出现了EB病毒壳蛋白抗体(EB-VCA antibodies)持续升高,其中6例患者出现不同程度的肝脾肿大及中度淋巴结肿大,且持续较长时间^[15]。本研究中,5例患者外周血EBV-DNA拷贝数升高,其中血浆EBV-DNA拷贝数中位值为 1.58×10^5 拷贝/mL,单个核EBV-DNA拷贝数中位值为 1.44×10^4 拷贝/mL,B细胞、T细胞以及NK细胞均可被感染。另外,所有6例患者的NK细胞活性均明显下降。提示LYST突变与NK细胞活性以及EB病毒感染密切相关,可能存在LYST突变→免疫缺陷→B病毒持续存在→肿瘤形成的致病关系,但需分析更多病例及深入研究内在机制。

目前认为,不管是CHS-1或FHLH的治疗,均缺乏有效的药物,异基因造血干细胞移植(hematopoietic cell transplantation, HCT)是可能根治的唯一手段^[20,21]。CHS-1的HCT的5年总体OS为62%,加速期的患者预后较差,提示早期识别及诊断是治疗成功的重要因素^[17]。另外,无关供者的HCT在造血重建及免疫重建方面优于亲缘供者,预后更好;但不管是无关供者或亲缘供者,HCT无法显著改善神经系统症状,部分患者可达到疾病稳定^[22]。LYST相关HLH被认为是FHLH中的一种,HSCT在FHLH中的5年总体OS约为58.5%,建议在疾病缓解后尽早移植^[23,24]。本中心数据显示,LYST杂合

突变的 HLH 患者的预后极差,即使其中 1 例患者在疾病缓解后接受了 HCT,仍在短期内复发后死亡。总体而言,CHS-1 加速期或继发 HLH 是 HCT 疗效的不良预后因素。

LYST 杂合突变临床表现形式多样,疾病谱亦不同,可以表现为 HLH、CAEBV、NK 细胞白血病、AA 或 CHS-1,给临床医生带来了一定的挑战,二代测序可有效提高该基因的检出率,为临床诊断提供帮助。

参考文献

- Barrat FJ, Auloge L, Pastural E, et al. Genetic and physical mapping of the Chediak-Higashi syndrome on chromosome 1q42-43 [J]. *Am J Hum Genet*, 1996, 59(3):625-632.
- Westphal A, Cheng W, Yu J, et al. Lysosomal trafficking regulator Lyst links membrane trafficking to toll-like receptor-mediated inflammatory responses [J]. *J Exp Med*, 2017, 214(1):227-244.
- Maaloul I, Talmoudi J, Chabchoub I, et al. Chediak-Higashi syndrome presenting in accelerated phase: A case report and literature review [J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2016, 9(2):71-75.
- Pullarkat ST. Accelerated phase of Chediak-Higashi syndrome [J]. *Blood*, 2012, 119(1):5.
- Bouatay A, Hizem S, Tej A, et al. Chediak-higashi syndrome presented as accelerated phase: case report and review of the literature [J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2014, 30(Suppl 1):223-226.
- Koh K, Tsuchiya M, Ishiura H, et al. Chédiak-Higashi syndrome presenting as a hereditary spastic paraplegia [J]. *J Hum Genet*, 2022, 67(2):119-121.
- 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会, 中华医学会病理学分会. 二代测序技术在血液肿瘤中的应用中国专家共识(2018年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(11):881-886.
- Antunes H, Pereira A, Cunha I. Chediak-Higashi syndrome: pathognomonic feature [J]. *Lancet*, 2013, 382(9903):1514.
- Kaplan J, De Domenico I, Ward DM. Chediak-Higashi syndrome [J]. *Curr Opin Hematol*, 2008, 15(1):22-29.
- Bharti S, Bhatia P, Bansal D, et al. The accelerated phase of chediak-higashi syndrome: the importance of hematological evaluation [J]. *Turk J Haematol*, 2013, 30(1):85-87.
- Bollard CM, Cohen JL. How I treat T-cell chronic active Epstein-Barr virus disease [J]. *Blood*, 2018, 131(26):2899-2905.
- Guan YQ, Shen KF, Yang L, et al. Inherited Genetic Susceptibility to Nonimmunosuppressed Epstein-Barr Virus-associated T/NK-cell Lymphoproliferative Diseases in Chinese Patients [J]. *Curr Med Sci*, 2021, 41(3):482-490.
- Hu X, Yang Y, Chen L, et al. Chronic active Epstein-Barr virus infection progresses to aggressive NK cell leukemia with a poor prognosis [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(10):12006-12015.
- Kimura H, Cohen JL. Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease [J]. *Front Immunol*, 2017, 8:1867.
- Gadoury-Levesque V, Dong L, Su R, et al. Frequency and spectrum of disease-causing variants in 1892 patients with suspected genetic HLH disorders [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(12):2578-2594.
- Merino F, Henle W, Ramirez-Duque P. Chronic active Epstein-Barr virus infection in patients with Chediak-Higashi syndrome [J]. *J Clin Immunol*, 1986, 6(4):299-305.
- 余秋霞, 曹阳, 李登举. EB 病毒相关 T/NK 细胞淋巴增殖性疾病的造血干细胞移植现状 [J]. *内科急危重症杂志*, 2021, 27(2):89-93.
- 汪智琼, 刘娟, 刘松雅, 等. 3 例确诊的肝脾 $\gamma\delta$ T 淋巴瘤临床诊断及特征分析 [J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26(4):292-297.
- Merino F, Pauza M, Purtilo DT. Anti-Epstein-Barr virus memory T-cell response in Chediak-Higashi syndrome patients [J]. *Immunol Lett*, 1986, 12(1):51-54.
- Eapen M, DeLaat CA, Baker KS, et al. Hematopoietic cell transplantation for Chediak-Higashi syndrome [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2007, 39(7):411-415.
- Medina-Valencia D, Cleves D, Beltran E, et al. Haploidentical stem cell transplant with Post-transplant cyclophosphamide in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *J Clin Immunol*, 2021, 41(6):1172-1177.
- Umeda K, Adachi S, Horikoshi Y, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Chediak-Higashi syndrome [J]. *Pediatr Transplant*, 2016, 20(2):271-275.
- Jia C, Wang B, Zhu G, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning for pediatric patients with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Investig*, 2019, 2(4):216-221.
- Suh JK, Koh YK, Kang SH, et al. Favorable outcomes with durable chimerism after hematopoietic cell transplantation using busulfan and fludarabine-based reduced-intensity conditioning for pediatric patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood Res*, 2022, 57(2):152-157.

(2023-04-17 收稿 2023-05-05 修回)