

## • 病例报告 •

## 淋巴瘤继发噬血细胞综合征并急性粟粒性肺结核一例

杨澄清 陆兰英

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)是一种单核巨噬细胞过度反应性疾病,病情进展凶险,病死率高。HPS 可分为两大类:原发性 HPS 和继发性 HPS,其共同特点是细胞免疫能力下降,以及无效的过度炎症反应。武汉市结核病防治所 2012 年收治 1 例淋巴瘤继发噬血细胞综合征并急性粟粒性肺结核患者,现报道如下。

## 临床资料

患者,女,19 岁。因发热 2 个多月于 2012 年 5 月 10 日入院。既往身体健康,否认结核病、血液病、肝病等病史。患者 2012 年 2 月 29 日无诱因出现高热,体温最高达 40℃ 以上,起初因服用退热药后仍然反复高热于 2012 年 3 月 15 日至 3 月 19 日在当地市人民医院住院,检查胸部 CT 无明显异常,给予抗感染治疗加地塞米松治疗,发热无好转,于 2012 年 3 月 22 日至某三甲医院血液科住院治疗。当时检查:白细胞  $1.3 \times 10^9/L$ ,血红蛋白 78 g/L,血小板  $17 \times 10^9/L$ ,丙氨酸转氨酶 85 U/L,天冬氨酸转氨酶 132 U/L,正电子发射计算机断层显像(PET-CT)全身探测部位未见明显恶性肿瘤病变征象,2012 年 4 月 1 日于外院胸部 CT 出现双侧胸腔少量积液,4 月 6 日胸部 CT 无明显变化,彩色超声提示肝脏增大、脾脏增大,2 次骨髓细胞学涂片显示幼红细胞比值增高,偶见噬血细胞。诊断为 HPS,给予甲强龙、VP16(鬼臼乙叉甙)、环孢素 A 治疗,发热好转后短期反复,同时序贯给予哌拉西林舒巴坦、替考拉宁、美罗培南、万古霉素、莫西沙星、利奈唑胺抗感染治疗,患者仍然高热,联合伊曲康唑后改为伏立康唑抗真菌治疗发热仍无好转,4 月 17 日胸部 CT 显示双侧胸腔积液稍有吸收,4 月 25 日胸部 CT 显示双肺隐约可见粟粒影,双侧胸腔积液完全吸收,5 月 2 日胸部 CT 出现典型的粟粒影,病灶明显进展,结核菌素试验、 $\gamma$ 干扰素释放试验阳性,真菌葡聚糖检测(G 试验)阴性,临床考虑合并粟粒性肺结核,给予异烟肼(0.3 g/次,1 次/d)、利福喷丁(0.45 g/次,2 次/周)、乙胺丁醇(0.75 g/次,1 次/d)、莫西沙星(0.4 g/次,1 次/d)抗结核治疗发热仍然无缓解转我院治疗。2012 年 5 月 10 日入院时体格检查:体温 40.2℃,脉搏 144 次/min,呼吸频率 21 次/min,血压 148/85 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),未触及浅表淋巴结肿大,颈部柔软,双肺呼吸音清晰,未闻及啰音,心律齐,腹部柔软,无压痛,肝脾肿大,双下肢无水肿,

病理征阴性。入院检查:白细胞  $5.5 \times 10^9/L$ ,血红蛋白 84 g/L,血小板  $37.4 \times 10^9/L$ ,丙氨酸转氨酶 106 U/L,天冬氨酸转氨酶 56 U/L,碱性磷酸酶 585 U/L(速率法),白蛋白 25.7 g/L,腺苷脱氨酶 146 U/L,乳酸脱氢酶  $6.7 \mu\text{mol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ ,红细胞沉降率 17 mm/1 h, C 反应蛋白 32.8 mg/L,肿瘤标志物癌抗原 19-9(CA19-9) 77.16 kU/L,癌抗原 125(CA-125)  $37.72 \mu\text{g/L}$ 。B 超提示肝脏增大、脾脏增大。脑脊液压力正常,脑脊液常规、生化指标正常,墨汁染色正常,痰抗酸染色阳性。临床诊断:(1)HPS;(2)急性粟粒性肺结核,入院后给予异烟肼(0.3 g/次,1 次/d)、乙胺丁醇(0.75 g/次,1 次/d)、链霉素(0.75 g/次,1 次/d)、吡嗪酰胺(1.25 g/次,1 次/d)、左氧氟沙星(0.6 g/次,1 次/d)抗结核治疗;给予地塞米松及还原型谷胱甘肽、甘草酸二胺护肝,白蛋白等对症支持(发热补液)治疗,患者体温仍然高热达 40℃。请某三甲医院血液科会诊考虑噬血细胞活动(hemophagocytic activity),将地塞米松改为甲强龙(120 mg/d),仍然高热,后调整为异烟肼(0.3 g/次,1 次/d)、乙胺丁醇(0.75 g/次,1 次/d)、阿米卡星(0.5 g/次,1 次/d)、莫西沙星(0.4 g/次,1 次/d)抗结核治疗,患者发热无好转,2012 年 5 月 22 日复查胸部 CT 提示双肺粟粒影较以前有明显吸收,提示结核病好转,但发热无缓解,再次转回三甲医院血液科再行骨髓穿刺细胞学涂片找到淋巴瘤细胞,最终确诊病因为淋巴瘤。患者后因家属放弃治疗,随访于 2012 年 6 月 8 日死亡。

## 讨 论

HPS 分为两大类,一类为原发性,另一类为继发性。原发性 HPS 是由于遗传性免疫调节缺陷所致全身免疫过度激活,为常染色体隐性或性染色体隐性遗传病,其发病年龄 90% 在 2 岁以内,并且大多数患者有阳性家族史。继发性 HPS 包括感染相关性 HPS(病毒、细菌、寄生虫等),恶性肿瘤相关性 HPS(白血病、淋巴瘤及其他实体肿瘤)等<sup>[1]</sup>。原发性 HPS 与继发性 HPS 鉴别较困难,因为感染尤其是病毒感染既可以是继发性 HPS 的病因,也可触发原发性 HPS 的产生,而且在原发性 HPS 或肿瘤相关性 HPS 等治疗过程中因免疫抑制治疗可能再次继发感染。虽然原发性 HPS 多在 2 岁以内发病,也可早期不发病,待至青少年期甚至成年期发病,同时可能不伴有家族史<sup>[2]</sup>。

满足以下 2 条之一即可建立 HPS 诊断:(1)符合 HPS 的分子生物学诊断;(2)符合以下 8 条中的 5 条:发热、脾脏增大、血细胞减少[外周血二或三系减少:血红蛋白  $<90 \text{ g/L}$  (新生儿  $<100 \text{ g/L}$ )、血小板  $<100 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞  $<1.0 \times 10^9/L$ ]、高甘油三酯血症和(或)低蛋白血症、骨髓和脾

或淋巴结中发现噬血细胞现象而无恶变证据、自然杀伤细胞活性降低或缺乏、铁蛋白 $\geq 500 \mu\text{g/L}$ 、可溶性白细胞介素-2 受体(sCD25) $\geq 2400 \text{ kU/L}$ <sup>[2]</sup>。

本例患者不明原因高热就诊至某三甲医院时有发热、脾脏增大、血三系减少、低蛋白血症、骨髓中发现噬血细胞符合诊断 HPS 的诊断标准,但是当时考虑原发性 HPS 还是继发性 HPS 依据并不充分,根据患者年龄及家族史考虑继发性 HPS 可能性大,而为感染相关性 HPS 还是恶性肿瘤相关性 HPS 或其他原因所致仍然不清楚。给予患者甲强龙、VP16、环孢素 A 治疗后发热好转但短期反复,给予积极抗感染治疗仍然无好转,患者胸部 CT 提示出现胸腔积液及双肺粟粒影,遂需考虑粟粒性肺结核,至我院确诊粟粒性肺结核后给予积极抗结核治疗,但患者高热并无缓解。目前报道结核病引起 HPS 并不少见<sup>[3]</sup>,患者到底是 HPS 免疫抑制治疗继发粟粒性肺结核感染还是原发粟粒性肺结核继发 HPS? 当时无法追究,结合患者病情及积极抗结核治疗患者肺部粟粒影有明显吸收但高热症状无缓解、血细胞未恢复等情况考虑 HPS 免疫抑制治疗后继发肺结核感染,而 HPS 原因仍然不清。给予反复多次骨髓穿刺细胞学找到淋巴瘤细胞,从而确诊原发病为淋巴瘤,患者为淋巴瘤相关性 HPS,在免疫抑制治疗过程中继发急性粟粒性肺结核。

淋巴瘤相关性噬血细胞综合征(lymphoma associated hemophagocytic syndrome, LAHS)是成人 HPS 的常见原因之一。多数 LAHS 与 T 细胞、NK T 细胞淋巴瘤相关,继发

于 B 细胞淋巴瘤的 HPS 少见。LAHS 病情凶险,如不及时进行合理、有效的治疗,死亡率接近 100%。Han 等<sup>[4]</sup>报道,29 例淋巴瘤相关 HPS 中,82.8% 为 T 细胞淋巴瘤,仅予以单纯化疗,患者中位生存期为 36 d,大部分患者对化疗几乎无反应,在初诊 2 周内死亡。LAHS 患者常在原发病诊断未明确或原发病治疗未见效时即可因 HPS 的炎症因子风暴造成多脏器功能衰竭而危及生命,以氟达拉滨联合激素和免疫球蛋白的治疗方案为早期有效治疗 LAHS 提供新思路<sup>[5]</sup>。

## 参 考 文 献

- [1] Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH—2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2): 124-131.
- [2] 张嘉,王昭. 原发性噬血细胞综合征发病机制及诊疗研究进展. *中华医学杂志*, 2012, 92(10): 714-716.
- [3] 李净,俞珊,王梅,等. 重症结核病引起噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增多症一例并文献复习. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(10): 766-769.
- [4] Han AR, Lee HR, Park BB, et al. Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: clinical features and treatment outcome. *Ann Hematol*, 2007, 86(7): 493-498.
- [5] 王晶石,王昭,吴林,等. 淋巴瘤相关性噬血细胞综合征 14 例临床分析. *中国实验血液学杂志*, 2009, 17(5): 1352-1355.

(收稿日期:2013-11-16)

(本文编辑:郭萌)

## · 读者 · 作者 · 编者 ·

## 论文中名词术语的使用规则

1. 医学名词应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词,可选用最新版《医学主题词表(MeSH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。对没有通用译名的名词术语于文内第一次出现时应注明原词。中西药名以最新版本《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)为准。英文药物名称则采用国际非专利药名。在题名及正文中药名一般不得使用商品名,确需使用商品名时应先注明其通用名称。中医名词术语按 GB/T 16751.1-1997《中医临床诊疗术语疾病部分、证候部分、治法部分》执行,经络针灸学名词术语按 GB/T 16751.2-1997《经穴部位》和 GB/T 16751.3-1997《耳穴名称与部位》执行。中药应采用正名,药典未收录者应附注拉丁文。

2. 冠以外国人名体的征、病名、试验、综合征、方法、手术等,人名可以用中译名,但人名后不加“氏”(单字名除外,例如福氏杆菌);也可以用外文,但人名后不加“s”。例如: Babinski 征,可以写成巴宾斯基征,不写成 Babinski's 征,也不写成巴宾斯基氏征。

3. 已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用。如: DNA、RNA、HBsAg、PCR、CT、WBC 等。不常用的、尚未被公知公认的缩略语以及原词过长在文中多次出现者,若为中文可于文中第一次出现时写出全称,在圆括号内写出缩略语;若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语。例如:流行性脑脊髓膜炎(流脑),阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)。不超过 4 个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响文章的可读性。不要使用临床口头简称(例如将“人工流产”简称“人流”)。西文缩略语不得拆开转行。

4. 中国地名以最新公布的行政区划名称为准,外国地名的译名以新华社公开使用的译名为准。

5. 复合名词用半字线连接。例如:下丘脑-垂体-肾上腺轴等。

6. 英文名词除专有名词(国名、地名、姓氏、协作组、公司、会议等)首字母大写外,其余均小写。德文名词一律首字母大写。

(本刊编辑部)