

重型再生障碍性贫血并结核感染诊断难点探讨——附 3 例报告并文献复习

华中科技大学同济医学院附属同济医院 惠岩 张东华*, 武汉 430030

关键词 再生障碍性贫血; 免疫抑制治疗; 异基因造血干细胞移植; 结核

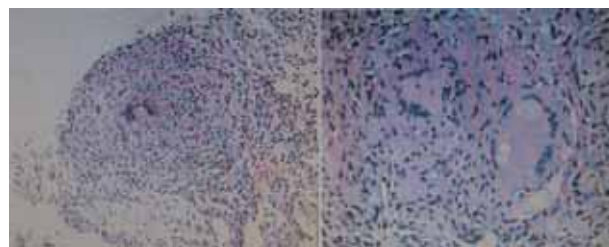
中图分类号 R556.5 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20200122

重型再生障碍性贫血(severe aplastic anemia, SAA)患者由于其疾病本身、免疫抑制剂的治疗使其免疫功能下降,增加结核感染风险。合并的结核感染症状、实验室检查及影像学表现不典型,给临床诊断增加困难。本文将报道 3 例 SAA 行免疫抑制治疗(immunosuppressive therapy, IST)或异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)后并发结核感染的病例,探讨其诊断难点并进行文献复习。

病例资料

病例 1 患者男,19 岁,因“头昏、乏力 3 月,加重半月”于 2010 年 11 月 18 日入院。患者于 3 个月前无明显诱因出现头晕、乏力,伴面色苍白,无发热、咳嗽,无皮肤瘀斑、黑便等,未予重视,半月前上述症状加重,遂入华中科技大学同济医学院附属同济医院求治。入院查血常规:WBC $4.07 \times 10^9/L$, N 20%, L 74%, M 4.8%, Hb 67.0g/L, PLT $16 \times 10^9/L$ 。既往无特殊病史。体格检查: T 37.1℃, P 86 次/min, R 20 次/min, BP 124/71mmHg;神志清楚,贫血貌,皮肤黏膜无瘀斑瘀点,浅表淋巴结未触及肿大,胸骨无压痛,心肺腹未查及异常,双下肢无水肿。入院后辅助检查,血常规:WBC $3.63 \times 10^9/L$, N 17.6%, L 74.3%, Hb 58.1g/L, PLT $14 \times 10^9/L$, 网织 RBC $0.014 \times 10^{12}/L$;肝肾功能、凝血功能、尿常规、粪常规、风湿全套、免疫全套正常;胸部 CT 示双侧胸膜稍增厚及少量积液;腹部彩超示脾稍大(厚 4.2 cm);心脏彩超示左房扩大,心包积液。行多部位骨髓穿刺术和活检术示骨髓增生重度减低;染色体、流式细胞学未见异常。诊断为“重型再生障碍性贫血”。由于无相合供者,患者于 2011 年 1 月 17 日开始行 ATG 联合环孢素 A 治疗。1 个月后, WBC $8.7 \times 10^9/L$, Hb 64.7g/L, PLT $11 \times 10^9/L$; 2 个月后 WBC $4.69 \times$

$10^9/L$, Hb 57.2 g/L, PLT $27 \times 10^9/L$, 网织 RBC $0.054 \times 10^{12}/L$ 。5 个月后 WBC $5.67 \times 10^9/L$, Hb 105g/L, PLT $111 \times 10^9/L$ 。2011 年 10 月,患者出现发热, T38.6℃, 偶有咳嗽, 少痰, 超敏 C 反应蛋白(CRP) 34.9 mg/L;降钙素原(PCT) 0.16 ng/mL;血沉 52 mm/H;巨细胞病毒 DNA 阴性;结核抗体阴性;多次痰涂片及痰培养均为阴性;血培养阴性。肺部 CT 示左上肺感染性病灶。先后予比阿培南、美罗培南、万古霉素抗细菌,两性霉素 B 抗真菌治疗,效果不佳。复查肺部 CT 示左肺上叶感染性病变较前扩大。遂行纤维支气管镜检查,见左上叶支气管呈炎性改变;术中刷片找抗酸杆菌阴性。继续加强抗真菌治疗。肺部 CT 示左肺上叶感染性病灶,较前无明显吸收,左肺下叶少许感染。调整抗生素为亚胺培南/西司他丁钠、利奈唑胺、阿米卡星抗细菌,伏立康唑、两性霉素 B 抗真菌治疗,患者仍间断性发热,最高 T38.4℃,伴咳嗽,偶有痰中带血。行 CT 引导下经皮肺穿刺活检术,病理示肉芽肿性肺炎,见图 1,考虑为肺组织胞浆菌或马尔尼菲青霉菌病,组织化学染色抗酸染色阴性;组织微生物培养结果为结核分枝杆菌生长。最后诊断:重型再生障碍性贫血;免疫抑制剂治疗后;侵袭性真菌感染(肺部);肺结核(活动性)。给予抗结核治疗,随访至今,患者无肺部结核复发。



注: PAS 染色油镜下在一些组织细胞内可见大小一致约 4μm 的阳性真菌酵母细胞

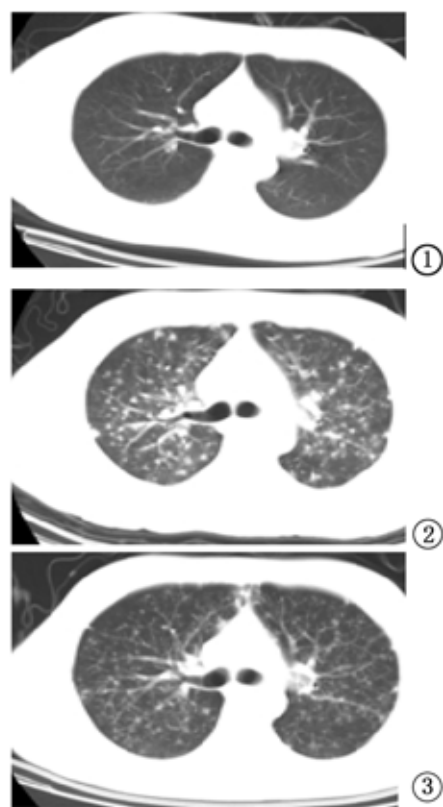
图 1 病例 1 经皮肺穿刺活检病理

病例 2 患者男, 29 岁, 因“牙龈出血 1 周, 发热

* 通信作者: 张东华, E-mail: zdh_62@126.com

4 d”于 2012 年 10 月 26 日入住华中科技大学同济医学院附属同济医院。1 周前患者无明显原因出现牙龈出血,呈鲜红色、量少,未予重视;4 d 前患者出现发热, $T 37.0 \sim 38.5^{\circ}\text{C}$,无咳嗽、咳痰,无腹痛、关节疼痛等,于当地医院查血常规示 $\text{WBC } 0.6 \times 10^9/\text{L}$, $\text{Hb } 114\text{g/L}$, $\text{PLT } 6 \times 10^9/\text{L}$, 给予抗生素、输注 PLT 等对症支持治疗, T 降至正常。既往无特殊病史。体格检查: $T 37.0^{\circ}\text{C}$ $P 88$ 次/min, $R 20$ 次/min, $\text{BP } 115/82\text{mmHg}$;神志清楚,皮肤黏膜无瘀斑瘀点,浅表淋巴结未触及肿大;胸骨无压痛,双肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音,心律齐,未闻及病理性杂音;腹软,肝脾肋下未扪及,双下肢无水肿。辅助检查,血常规示 $\text{WBC } 0.86 \times 10^9/\text{L}$, $N 32.1\%$, $L 61.7\%$, $\text{Hb } 111\text{g/L}$, $\text{PLT } 29 \times 10^9/\text{L}$, 网织 $\text{RBC } 0.009 \times 10^{12}/\text{L}$;肝肾功能、粪常规正常;纤维蛋白原 6.20g/L ;尿常规: $\text{RBC}++$, $\text{RBC 计数 } 1.25 \times 10^3/\mu\text{L}$, 尿蛋白+;超敏 $\text{CRP } 149.5\text{mg/L}$;铁蛋白 $1170\mu\text{g/L}$ 。腹部彩超示肝内实质性病灶;肝脏 MRI 示肝脏多发小囊肿;心脏彩超未见异常;胸部 CT 示左肺上叶小硬结灶;右肺下叶胸膜下小结节;纵隔见多发小淋巴结,见图 2①。行多部位骨髓穿刺术和活检术示骨髓增生重度减低,染色体未见异常;诊断“重型再生障碍性贫血”。入院后给予三代头孢、万古霉素、亚胺培南/西司他丁钠抗细菌,两性霉素 B 抗真菌治疗,更昔洛韦抗病毒后,患者体温可以控制。 Fu/Cy/ATG 预处理后,患者于 2012 年 11 月 22 日输注 HLA 全相合异基因造血干细胞,术后给予免疫抑制剂预防移植物抗宿主病。+26d 患者出现发热, T 最高 39.5°C ;胸部 CT 示左肺上叶小硬结灶,右肺下叶胸膜下小结节,纵隔见多发小淋巴结。超敏 $\text{CRP } 37.8\text{mg/L}$; $\text{PCT } 0.26\text{ng/mL}$; $\text{IL-6 } 21.99\text{pg/mL}$;血培养阴性;巨细胞病毒 DNA 阳性; G 试验及 GM 试验阴性。先后给予哌拉西林他唑巴坦、美罗培南、利奈唑胺抗细菌,更昔洛韦抗病毒,两性霉素 B 抗真菌,体温逐渐降至正常。+42 d 患者再次出现发热, T 最高 38.6°C ,偶有干咳;超敏 $\text{CRP } 65.1\text{mg/L}$;巨细胞病毒 DNA 阴性;血培养阴性; T-SPOT 阴性。先后给予头孢哌酮他唑巴坦、美罗培南抗感染,仍有发热,加用米卡芬净抗真菌, T 得以控制。复查肺部 CT 示右下肺胸膜下小结节,主肺动脉窗内小淋巴结增多;右侧胸膜肥厚粘连,左侧少许胸腔积液。+82 d 患者再次出现发热,最高 $T 39^{\circ}\text{C}$,偶有呼吸急促、咳嗽,咳少许白痰;超敏 $\text{CRP } 227.5\text{mg/L}$; $\text{PCT } 1.65\text{ng/mL}$; $\text{IL-6 } 405.2\text{pg/mL}$;巨细胞病毒 DNA 阳性;结核抗体阴性;

给予亚胺培南/西司他丁钠、更昔洛韦抗感染,缓解不明显,先后加用美罗培南、替考拉宁抗细菌,伏立康唑、两性霉素 B 抗真菌,体温有所下降。连续 3 d 痰涂片,找到抗酸杆菌+++;革兰阳性球菌;复查胸部 CT 示双肺感染,双侧胸膜少许肥厚,见图 2②;痰培养示结核分枝杆菌。诊断:重型再生障碍性贫血;异基因造血干细胞移植后;肺结核(活动性)。遂给予异烟肼、利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺抗结核治疗。1 个月后,患者出现发热, T 最高 39.5°C ;超敏 $\text{CRP } 116\text{mg/L}$;肺部 CT 示双肺结片影,较前略有减少,见图 2③;先后使用舒普深、美罗培南、利奈唑胺、米开民等多种抗生素抗感染,效果不佳,考虑抗结核药物热不排除,停用异烟肼后,患者 T 逐渐下降至正常,遂给予利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺继续抗结核治疗 1 年,随访至今,患者无肺部结核复发。



注:①、②抗结核治疗前;③抗结核治疗 2 个月后

图 2 病例 2 胸部 CT

病例 3 患者男,34 岁,因“皮肤瘀斑半月余”于 2018 年 6 月 15 日入住华中科技大学同济医学院附属同济医院。患者半月余前无明显诱因出现双下肢及右肘部瘀点瘀斑,左肩部、双上肢随后开始出现,并且瘀点瘀斑逐渐增多。患者 2018 年 6 月 1 日于当地医院就诊,查血常规, $\text{WBC } 0.50 \times 10^9/\text{L}$, $\text{Hb } 109.0\text{g/L}$, $\text{PLT } 5 \times 10^9/\text{L}$, 网织 $\text{RBC } 0.5\%$;行多部位

骨穿检查示骨髓增生重度减低,染色体未见异常;给予止血、成分输血、重组人粒细胞集落刺激因子、环孢素、司坦唑醇等治疗,患者瘀斑瘀点较前减少。既往无特殊病史。体格检查:T 36.5℃,P 80 次/min,R 20 次/min,BP 105/64 mmHg;神志清楚,四肢、左肩部散在瘀点瘀斑,浅表淋巴结无肿大,胸骨无压痛,心肺腹未及明显异常,双下肢无水肿。辅助检查,血常规示 WBC $0.69 \times 10^9/L$,Hb 90.0 g/L,PLT $20 \times 10^9/L$,N 56.6%,L 33.3%,网织 RBC $0.006 \times 10^{12}/L$;肝、肾功能、凝血功能、粪、尿常规正常;心脏彩超未见异常;腹部彩超示肝内胆管结石。行多部位骨穿检查示骨髓增生重度减低,诊断为“重型再生障碍性贫血”。给予氟达拉滨(Fludarabine, Fu)、环磷酰胺(Cyclophosphamide, Cy)、抗胸腺细胞球蛋白(Antithymocyte globulin, ATG)(Fu/Cy/ATG)预处理后,于 2018 年 7 月 11 日输注全相合异基因造血干细胞,移植后给予免疫抑制剂预防移植物抗宿主病。+88 d 患者出现发热,T 37.6℃,无咳嗽、咳痰;超敏 CRP 34.1 mg/L,PCT 0.08 ng/mL;血培养阴性;胸部 CT 示左肺上叶斑片高密度影,考虑感染性病变。给予比阿培南及利奈唑胺加强抗细菌,伏立康唑、两性霉素 B 抗真菌,更昔洛韦抗病毒,患者体温下降,复查肺 CT 示左肺上叶感染性病变较前好转。+107 d 患者再次出现发热,最高 T 38.9℃,无咳嗽、咳痰;超敏 CRP 110 mg/L;胸部 CT 示左肺上叶结片影,较前范围增大。给予比阿培南及利奈唑胺加强抗细菌,更昔洛韦抗病毒,两性霉素 B 抗真菌,由于患者肾功能较差(肌酐 $180 \mu\text{mol/L}$);估计肾小球滤过率(Estimated glomerular filtration rate, eGFR)41.1,调整为伏立康唑、泊沙康唑抗真菌,患者体温下降。+143 d 患者再次出现发热,T 高达 39.4℃,偶有咳嗽,咳少许痰。超敏 CRP 112.3 mg/L;PCT 0.17 ng/mL;巨细胞病毒 DNA 阴性;EB 病毒 DNA 阴性;G 试验、GM 试验 阴性;肺部 CT 示左肺上叶结片影,较前范围增大;T-SPOT 阳性。纤维支气管镜检查,纤支镜灌洗液细胞学检查,镜下见上皮细胞、中性粒细胞、巨噬细胞;纤支镜冲洗液结核菌涂片示抗酸杆菌++;纤支镜冲洗液 Gene-Xpert 示结核分枝杆菌核酸+,利福平耐药基因+;纤支镜冲洗液结核分枝杆菌培养示结核分枝杆菌+。诊断:重型再生障碍性贫血;异基因造血干细胞移植后;肺结核(活动性)。结核病医院给予异烟肼、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、左氧氟沙星治疗 2 个月,患者仍有午后低热,伴干咳,遂加用丙硫异烟胺治疗,随访至今,患者无发热、咳嗽,肺部 CT 示较前好转。

讨 论

3 例患者的诊治过程存在以下共同特点

该 3 例患者均患有 SAA,并接受 IST 或者异基因造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplant, allo-HSCT)治疗,治疗期间使用 ATG、环孢素 A 等免疫抑制剂。结核感染发生于治疗后免疫功能低下状态,其确诊结核感染时间分别是治疗后约 1 年、3 个月、5 个月。我国 SAA 患者 IST 或 allo-HSCT 治疗后并发结核感染均有报道^[1,2],多为个案报道。国外分析发现 allo-HSCT 患者感染结核的风险是普通人群的 2.95 倍^[3]。本中心近 5 年 AA 患者中有 146 例行 IST 或者 allo-HSCT 治疗,其中结核感染 2 人;明显低于国外报道,究其原因,可能与本中心对于 AA 患者行 IST 或 allo-HSCT 治疗前要进行严格筛查以及不同地域结核发病率不同有关。

患者均经历反复发热、多次就诊,且联合抗细菌、抗真菌治疗效果不佳。免疫功能低下并发结核感染的患者临床表现常不典型^[4]。多篇文献报道血液病合并结核感染患者常表现为持续高热,伴咳嗽、咳痰等非特异性表现,作多因素分析,发现咳嗽、呼吸急促与肺结核诊断有显著相关性^[5,6]。当免疫功能低下患者反复出现发热、咳嗽、气促等非特异性的症状或联合抗感染效果不佳时,即应将结核感染加入鉴别诊断中。

3 例患者结核感染相关的实验室检查结果及影像学表现也不典型,病情演变不符合结核感染的一般规律。实验室检查中,患者免疫功能受到严重影响,有关结核诊断的辅助检查(如结核抗体、T-spot 等)也受到干扰呈现假阴性结果^[1,7]。研究表明 T-spot 检测在恶性血液病合并结核感染的诊断中,灵敏度明显高于结核抗体检测和结核菌素试验^[8-10]。影像学检查中,上述 3 例患者分别表现为斑片状、条索状影、胸腔积液等非特异性表现,结核好发部位的空洞、卫星灶等少见。目前影像学新技术正在探索,如正在开发新的 PET 和单光子发射计算机断层扫描放射性探针^[11],有望应用于临床的早期诊断。

3 例病例均存在肺部感染性病变,由于其症状、实验室检查及影像学表现的不典型性,为诊断增加困难。在抗感染的过程中积极通过痰涂片及培养、骨髓培养、纤维支气管镜、组织活检等方法找到了病原菌。在恶性血液病患者中,支气管肺泡灌洗术可以找到 45.3% 肺炎病原体,指导 58% 肺部感染患者改进治疗方法^[12,13]。

临床上,对免疫功能低下并发感染且对常规抗感染疗效不佳的患者,应警惕结核感染,并进行常规筛查,如 T-spot、痰涂片及培养、胸片等,初步判断是否存在结核感染;若患者病情反复、疗效不佳且结核感染证据不充分时,应尽早行侵入性或有创性操作如纤维支气管镜、组织活检等以明确病原菌,并及时采取针对性抗菌治疗。血液病患者合并结核感染,若能够及时抗结核治疗效果较好^[14],本文 3 例患者随访至今,无结核复发。

参考文献

- 1 黄振东,李星鑫,葛美丽,等.重型再生障碍性贫血抗胸腺细胞球蛋白治疗后早期合并结核分枝杆菌感染二例报告及文献复习[J].中华血液学杂志,2018,39(7):593-595.
- 2 冯术青,魏中菲,高峰,等.异基因造血干细胞移植术后合并结核分枝杆菌感染二例[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(6):482-483.
- 3 Dobler CC, Cheung K, Nguyen J, et al. Risk of tuberculosis in patients with solid cancers and haematological malignancies: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur Respir J, 2017, 50 (2): 1700157.
- 4 Kobashi Y, Mouri K, Yagi Y, et al. Clinical features of immunocompromised and nonimmunocompromised patients with pulmonary tuberculosis[J]. J Infect Chemother, 2007, 13(6): 405-410.
- 5 Chen CY, Sheng WH, Cheng A, et al. Clinical characteristics and outcomes of Mycobacterium tuberculosis disease in adult patients with hematological malignancies [J]. BMC Infect Dis, 2011, 11: 324.
- 6 Silva FA, Matos JO, de Q Mello FC, et al. Risk factors for and attributable mortality from tuberculosis in patients with hematologic malignancies [J]. Haematologica, 2005, 90(8): 1110-1115.
- 7 朱琳,陈韬,宁琴.发热患者中 γ 干扰素释放实验 QuantiFERON-TB Gold In-Tube 不确定结果及影响因素[J].内科急危重症杂志,2019,25(4):292-298.
- 8 Diamantopoulos PT, Tsilimidos GD, Zervakis K, et al. Evaluation of the performance of tuberculin skin test and Quantiferon-TB gold in tube test in patients with hematologic malignancies. [J]. Infect Dis (Lond), 2017, 49(7): 545-548.
- 9 Qin LL, Wang QR, Wang Q, et al. T-SPOT. TB for detection of tuberculosis infection among hematological malignancy patients and hematopoietic stem cell transplant recipients [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(12): 7415-7419.
- 10 Richeldi L, Losi M, D'Amico R, et al. Performance of tests for latent tuberculosis in different groups of immunocompromised patients. [J]. Chest, 2009, 136(1): 198-204.
- 11 Schito M, Migliori GB, Fletcher HA, et al. Perspectives on advances in tuberculosis diagnostics drugs, and vaccines [J]. Clin Infect Dis, 2015, 61 Suppl 3: S102-18.
- 12 Cordani S, Manna A, Vignali M, et al. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic tool in patients with haematological malignancies and pneumonia [J]. Infez Med, 2008, 16(4): 209-213.
- 13 申川,马路园,赵彩彦.感染与非感染之惑的思考与临床实践[J].内科急危重症杂志,2018,24(3):185-187.
- 14 李军,蒋孟,羊裔明,等.白血病合并活动性结核病 44 例临床研究-单中心报告[J].中华血液学杂志,2013,34(7):572-577.

(2019-07-12 收稿 2019-10-23 修回)

(上接第 72 页)

- 10 Rebecca Pohlmann, Parul Bhargava. Acute monoblastic leukemia with abnormal granules and disseminated intravascular coagulation: Diagnostic pitfalls[J]. Am J Hematol, 2009, 84(11): 773-777.
- 11 肖继刚,田欣,蔡文宇,等.颗粒性急性淋巴细胞白血病的实验室检查及诊断分析二例[J].中华实验室管理电子杂志,2015,3(4):253-256.
- 12 刘艳荣,常艳,阮国瑞,等. NPM1 基因突变阳性急性髓系白血病的免疫表型与临床特征分析[J].中华血液学杂志,2013,34(2):99-103.
- 13 汪智琼,黄丽芳,罗莉.2 例骨髓巨核细胞胞浆表达 CD34 的骨髓增生异常综合征病例临床分析[J].内科急危重症杂志,2019,25(3):246-248.
- 14 王琳,赵弘,刘艳,等.急性淋巴细胞白血病治疗相关的伴骨髓红系明显增生的急性髓系白血病病例报告[J].内科急危重症杂志,2019,25(2):169-173.
- 15 Stein P, Peiper S, Butler D, et al. Granular acute lymphoblastic leukemia[J]. Am J Clin Pathol, 1983, 79(4): 426-430.
- 16 董婷,蒋雅先,李正发,等.急性早幼粒细胞白血病的细胞表面免疫分子的检测和分析[J].细胞与分子免疫学杂志,2017,33(5):664-667.
- 17 Lo-Coco F, Cicconi L, Voso MT. Progress and criticalities in the management of acute promyelocytic leukemia [J]. Oncotarget, 2017, 8(59): 99221-99222.
- 18 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia (version 1.2018) EB/OL[Fort Washington: NCCN, 2018-02-07].
- 19 Okada K, Nogami A, Ishida S, et al. FLT3-ITD induces expression of Pim kinases through STAT5 to confer resistance to the PI3K/Akt pathway inhibitors on leukemic cells by enhancing the mTORC1/Mcl-1 pathway [J]. Oncotarget, 2018, 9(10): 8870-8886.
- 20 Di Matteo A, Franceschini M, Chiarella S, et al. Molecules that target nucleophosmin for cancer treatment: an update [J]. Oncotarget, 2016, 7(28): 44821-44840.
- 21 Miglino M, Colombo N, Grasso R, et al. Nucleophosmin gene-based monitoring in de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia with nucleophosmin gene mutations: comparison with cytofluorimetric analysis and study of Wilms tumor gene 1 expression [J]. Leuk Lymphoma, 2012, 53(11): 2214-2217.
- 22 Adam I, Robert KH, Michael AS, et al. Assessment of minimal residual disease in standard-risk AML [J]. N Engl J Med, 2016, 374(5): 422-433.

(2018-05-10 收稿 2019-12-30 修回)