

- with T-cell prolymphocytic leukemia[J]. Am J Hematol, 2023,98(6):913-921.
- [5] JR B D L, KHETERPAL M K, SELIM M A, et al. Cutaneous involvement by T-cell prolymphocytic leukemia presenting as livedoid vasculopathy[J]. J Cutan Pathol, 2021,48(7):975-979.
- [6] PATIL P, CIESLAK A, BERNHART S H, et al. Reconstruction of rearranged T-cell receptor loci by whole genome and transcriptome sequencing gives insights into the initial steps of T-cell prolymphocytic leukemia[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2020,59(4):261-267.
- [7] HSI A C, ROBIRDS D H, LUO J, et al. T-cell prolymphocytic leukemia frequently shows cutaneous involvement and is associated with gains of MYC, loss of ATM, and TCL1A rearrangement[J]. Am J Surg Pathol, 2014, 38(11):1468-1483.
- [8] SUN Y, TANG G, HU Z, et al. Comparison of karyotyping, TCL1 fluorescence in situ hybridisation and TCL1 immunohistochemistry in T cell prolymphocytic leukemia[J]. J Clin Pathol, 2018,71(4):309-315.
- [9] BRAUN T, JAN J V, WAHNSCHAFFE L, et al. Advances and Perspectives in the treatment of T-PLL[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2020,15(2):113-124.
- [10] UEKI D, YOSHIDA C, OOTA I T, et al. Successful treatment of T-Cell prolymphocytic leukemia with alemtuzumab[J]. Gan to Kagaku Ryoho, 2019,46(5):913-915.
- [11] DHOLARIA B R, AYALA E, SOKOL L, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in T-cell prolymphocytic leukemia: a single-center experience[J]. Leuk Res, 2018,67:1-5.
- [12] HARADA N, MAKUUCHI Y, KUNO M, et al. Intramural esophageal hematoma precipitated by acquired factor XI deficiency in a patient with relapsed T cell prolymphocytic leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. Ann Hematol, 2022,101(11):2567-2569.

(收稿日期:2023-04-02 修回日期:2023-09-28)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.23.038

## 免疫相关性全血细胞减少症 1 例\*

冉隆荣, 李 莲, 赵明宇, 罗 欣, 张 伟, 彭 余, 陈 双, 杨再林<sup>△</sup>

重庆大学附属肿瘤医院血液肿瘤中心/肿瘤转移与个体化诊治转化研究重庆市重点实验室, 重庆 400030

**摘要:**目的 探讨免疫相关性全血细胞减少症(IRP)患者的临床特点、诊断及鉴别诊断要点、治疗策略, 提高对 IRP 的认识。方法 回顾性分析重庆大学附属肿瘤医院血液肿瘤中心 2021 年 9 月收治的 1 例的 IRP 患者的临床资料, 并进行相关文献复习。结果 患者为 69 岁男性, 因全身乏力, 食欲不振伴发热 1 周, 伴嗜睡、下肢活动障碍、血尿 2 d 入院。因患者出现发热、脾大、血细胞减少、骨髓细胞形态学检查结果显示噬血细胞、血清铁蛋白水平增高, 可溶性 CD25 水平增高, 初步考虑噬血细胞综合征(HLH)。经过全面的相关检查及小剂量激素治疗有效, 排除 HLH, 最终确诊 IRP。后在本院治疗并随访 7 个月, 患者症状明显好转, 血常规检查结果基本恢复正常。结论 IRP 患者临床表现多样, 易被误诊。IRP 患者骨髓涂片可以出现噬血现象及病态造血, 需要与 HLH、骨髓增生异常综合征及其他骨髓衰竭性疾病进行鉴别区分, 并且 IRP 患者对皮质类固醇和免疫球蛋白反应良好, 其可被用于诊断性治疗。

**关键词:** 误诊; 噬血细胞综合征; 免疫相关性全血细胞减少症

中图分类号: R559

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)23-3570-04

免疫相关性全血细胞减少症(IRP)是自身抗体介导骨髓中造血干细胞和造血祖细胞损伤导致造血功能被抑制而引发外周血全血细胞减少的骨髓衰竭性疾病<sup>[1-2]</sup>, 临床上主要表现为贫血、出血, 有的患者甚至以出血为唯一症状。由于缺乏诊断该类疾病的特异性标志物, 易导致误诊或漏诊。本文报道了 1 例骨

髓细胞的形态学检查出现巨幼样变幼红细胞、幼粒细胞和噬血细胞增多现象的 IRP, 以提高临床对这类疾病的认识。

### 1 临床资料

患者, 男, 69 岁。因“全身乏力, 食欲不振, 嗜睡, 发热 1 周, 双下肢活动障碍, 血尿 2 d”于 2021 年 9 月

\* 基金项目: 重庆市中央高校基本科研业务费项目(2022CDJYGRH-001)。

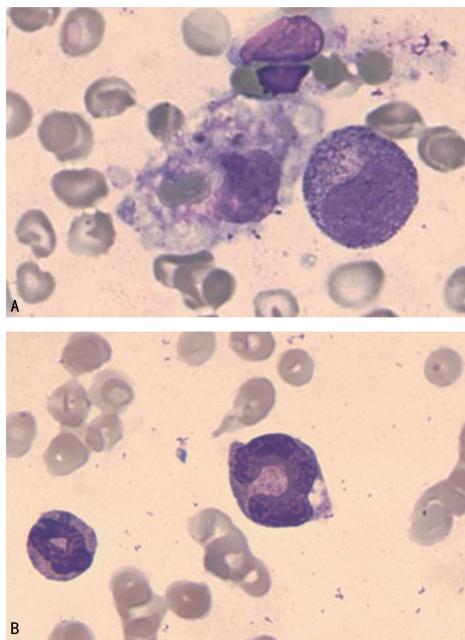
<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 804728092@qq.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20231122.1024.010.html>(2023-11-23)

5 日入本院就诊。入院时体温 38.5 °C, 呼吸频率 22 次/分, 心率 123 次/分, 血压 113/62 mm Hg, 无咳嗽、咳痰、头痛等症状。30 年前曾在院外被诊断为恶性组织细胞病, 并行化疗, 患者自述已治愈。23 年前曾因下肢麻木被诊断为脱髓鞘脊髓病变, 随后出现双下肢活动障碍, 长期坐轮椅, 无其他特殊不适。入院后血常规检查: 白细胞计数  $1.04 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞绝对值  $0.48 \times 10^9/L$ , 红细胞计数  $1.12 \times 10^{12}/L$ , 血红蛋白 44.00 g/L, 血小板计数  $19.00 \times 10^9/L$ , 平均红细胞体积 119.6 fL; 尿常规检查: 隐血 3+, 镜检红细胞 0~1/HP; 贫血 3 项检查: 维生素 B<sub>12</sub> 为 86.00 pmol/L, 叶酸 21.75 nmol/L, 铁蛋白 1 650.00 ng/mL; 感染性相关检查: 降钙素原 0.95 ng/mL, 白细胞介素 2 > 7 500 U/mL, 白细胞介素 6 为 81.5 pg/mL, 白细胞介素 10 为 433 pg/mL, 肿瘤坏死因子  $\alpha$  为 37.7 pg/mL; 细菌培养、Coombs、结核杆菌、真菌 G 试验结果均为阴性; TORCH、EB 病毒 DNA 测定 (EBV-DNA) 检查为阴性; 自身免疫性相关检查: 抗环瓜氨酸肽抗体 (CCP)、抗核抗体谱、类风湿因子检查结果均为阴性; 外周血细胞形态学检查: 未见破碎红细胞; 骨髓细胞形态学检查: 骨髓有核细胞增生活跃, 粒系细胞增生减少, 粒系细胞占 36%, 红系细胞增生明显减少, 红系细胞占 4%, 可见巨幼样变的幼红、幼粒细胞及噬血现象, 见图 1; 骨髓活检及流式细胞学检查未见明显异常; T 细胞抗原受体 (TCR) 基因重排、B 细胞抗原受体 (BCR) 基因重排结果为阴性; 骨髓增生异常综合征 (MDS) 相关荧光原位杂交 (FISH) 检查和 MDS 相关基因检查结果为阴性, 染色体核型分析未见异常; 甘油三酯 1.46 mmol/L, 纤维蛋白原 2.6 g/L, 可溶性 CD25 > 44 000 pg/mL, 自然杀伤细胞 (NK) 活性为 22.1%; 噬血细胞综合征 (HLH) 家族基因突变检测结果为阴性; CT 检查: 双肺多形性病变, 纵隔内部分淋巴结钙化, 双侧胸膜稍增厚, 右侧胸腔少量积液, 双侧多根肋骨骨皮质欠规整。彩超提示脾大。患者组织化学评分 (HScore) 为 125 分。

患者缺乏粒细胞并伴发热, 给予美罗培南、氟康唑、万古霉素等进行抗感染治疗, 同时患者维生素 B<sub>12</sub> 水平降低, 考虑患巨幼细胞性贫血的可能, 予以叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 及输注血液制品治疗。1 周后, 患者体温正常, 遂将抗生素降阶为哌拉西林/他唑巴坦钠继续进行抗感染治疗并输注血液制品。因患者发热、脾大、血细胞减少、出现噬血细胞、血清铁蛋白水平升高、可溶性 CD25 水平升高, 不排除 HLH 可能, 给予地塞米松 10 mg/d 治疗 5 d, 患者血常规复查结果较之前好转 (白细胞计数  $5.86 \times 10^9/L$ , 红细胞计数

$2.29 \times 10^{12}/L$ , 血红蛋白 77 g/L, 血小板计数  $83 \times 10^9/L$ ), 精神及食欲较之前好转, 病情稳定, 无发热, 予以出院, 出院后未再治疗。2021 年 11 月 8 日, 患者因头晕、乏力再次入院, 血常规检查结果再次提示全血细胞减少 (血小板计数  $54.00 \times 10^9/L$ , 红细胞计数  $1.46 \times 10^{12}/L$ , 白细胞计数  $1.39 \times 10^9/L$ , 血红蛋白 52 g/L), 无发热, 给予地塞米松、重组人粒细胞刺激因子注射液, 输注红细胞及口服叶酸、维生素 B<sub>12</sub>、咖啡酸等治疗, 半个月后患者血常规检查结果较入院时好转 (血小板计数  $77 \times 10^9/L$ , 红细胞计数  $2.55 \times 10^{12}/L$ , 白细胞计数  $1.82 \times 10^9/L$ , 血红蛋白 92 g/L), 病情稳定后出院。院外继续服用咖啡酸片 (0.2 g, 3 次/天)、叶酸片 (10 mg, 3 次/天)、甲钴胺片 (0.5 g, 3 次/天)、泼尼松 (60 mg, 1 次/天) 维持治疗后, 患者自觉症状缓解。2021 年 12 月 21 日复查血常规检查结果提示血小板计数、血红蛋白、白细胞水平较入院时升高 (血小板计数  $113 \times 10^9/L$ , 红细胞计数  $2.40 \times 10^{12}/L$ , 白细胞计数  $2.49 \times 10^9/L$ , 血红蛋白 90 g/L), 泼尼松减量为 40 mg/d, 于 2022 年 1 月 7 日减量为 25 mg/d, 2022 年 3 月再次减量为 15 mg/d, 2022 年 6 月患者复查血常规检查结果基本正常 (血小板计数  $110 \times 10^9/L$ , 红细胞计数  $3.06 \times 10^{12}/L$ , 白细胞计数  $3.76 \times 10^9/L$ , 血红蛋白 111 g/L), 泼尼松减量为 5 mg/d, 叶酸片 (10 mg, 3 次/天)、甲钴胺片 (0.5 g, 3 次/天) 继续服用。



注: A 为骨髓涂片早见噬血细胞; B 为罕见巨幼变的中性杆状核粒细胞。

图 1 患者初诊时骨髓细胞形态学 ( $\times 1 000$ )

## 2 结 果

患者因出现发热、脾大、血细胞减少、骨髓细胞形

态学检查发现噬血细胞、血清铁蛋白增高、可溶性 CD25 水平增高,初步考虑 HLH。但经过全面的相关检查、小剂量激素治疗有效,结合临床资料全面分析,排除 HLH,最终确诊 IRP。后在本院门诊治疗并随访 7 个月,患者症状明显好转,血常规基本恢复正常,治疗有效。

### 3 讨 论

IRP 患者血常规检查可见血细胞减少,骨髓细胞形态学检查显示粒、红、巨三系细胞的比例正常或增加,易见幼红、病态造血及噬血现象<sup>[2-4]</sup>。临床上有一类 IRP 患者,其不符合再生障碍性贫血、MDS 和阵发性睡眠性血红蛋白尿症的诊断标准,但患者存在多系的血细胞减少,这类患者服用环孢素等免疫抑制药物的疗效较差,需长期输血。

由于 IRP 的临床表现多样,导致诊断 IRP 困难,易出现误诊、漏诊。该患者出现发热、全血细胞减少、维生素 B<sub>12</sub> 水平低、脾大、骨髓细胞形态学检查提示出现巨幼样变幼红、幼粒细胞及噬血现象,临床上需与巨幼细胞性贫血、HLH 相鉴别。巨幼细胞性贫血是一类由叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 缺乏导致的 DNA 合成障碍性贫血,其骨髓增生明显活跃,以红系细胞为主,各阶段均可见较多的典型巨幼红细胞且其比例 > 10%,粒细胞、巨核细胞亦有巨幼样变<sup>[5]</sup>。该患者骨髓涂片虽可见幼红、幼粒细胞,但巨幼样变的幼红细胞比例 < 10%,故诊断为巨幼细胞性贫血的证据不充分。HLH 是一类严重危及生命的疾病,其特征是由不受控制的持续性免疫反应引起的炎症因子风暴,它可由感染、肿瘤或自身免疫性疾病引起,主要临床特征为体温 > 38.5 °C 的持续发热、肝和脾肿大、全血细胞减少,以及骨髓、肝、脾、淋巴结组织中发现噬血现象<sup>[2,6-7]</sup>,临床上常用 HLH-1994 或 HLH-2004 方案进行治疗<sup>[8]</sup>。HLH 根据不同的发病诱因,一般分为原发性和继发性 2 类。原发性 HLH 是一种染色体遗传病,可以通过 HLH 相关基因检测与继发性 HLH 相鉴别,该患者 HLH 家族基因突变检测结果为阴性。继发性 HLH 多与感染、肿瘤、风湿等疾病相关。该患者无合并肿瘤、风湿等情况,可以与肿瘤、风湿相关的 HLH 相鉴别。对于感染相关的 HLH,需要全面排除感染因素,包括完善细菌、真菌、病毒、寄生虫等相关检查,尤其是 EB 病毒(EBV)感染。虽然该患者存在发热现象,但结核杆菌、真菌 G 试验、细菌培养、TORCH 和 EBV-DNA 检测结果均为阴性,相关影像学检查未见明显感染特征,排除严重感染导致 HLH 的可能。另有文献报道 HLH 存在高细胞因子谱状态,其 NK 细胞、细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)的功能

学检查如脱颗粒功能(CD107a)、穿孔素、颗粒酶 B 水平的检测,均可作为 HLH 与 IRP 鉴别的检查指标<sup>[9]</sup>。另外 FARDET 等<sup>[10]</sup> 研究报道了 HScore 系统,以诊断继发性 HLH 和评估该病的发生风险,该评分系统包括 9 个变量积分,总分为 90~250 分,以 169 分为截断值,可识别出 90% 的 HLH 患者,具有良好的鉴别 HLH 与 IRP 的能力。该患者的 HScore 为 125 分,未达到 HLH 评分标准截断值。

有研究发现,多数 IRP 患者经小剂量激素治疗半年后效果显著,少数患者效果不明显,甚至在用药一年后才能看到效果。可能由于部分患者依从性较差,不能坚持接受正规的治疗,导致疾病复发或进展,严重者可导致死亡<sup>[11]</sup>。该患者发热 1 周,体温 38.5 °C、全血细胞减少、脾大、可溶性 CD25 和血清铁蛋白水平升高,虽然符合 HLH 的临床表现,但 HLH 是一种进展迅速的高致死性疾病,该患者未经过 HLH 相关的系统治疗,仅经小剂量激素治疗后血常规恢复正常。该患者在经过完善的相关检查,在逐步排除 HLH 和 MDS、巨幼细胞性贫血等相关诊断后,结合小剂量激素治疗有效,且随访至 2023 年 4 月 3 日,患者病情稳定,状态良好,最后综合诊断为 IRP。

IRP 患者对皮质类固醇药物和免疫球蛋白治疗效果反应良好。当骨髓细胞形态学检查提示出现噬血现象及病态造血时,尤其需要与 HLH、MDS 及其他骨髓衰竭性疾病相鉴别。

### 参考文献

- [1] SHAO Q, WANG Y, LIU Z, et al. Th9 cells in peripheral blood increased in patients with immune-related pancytopenia[J]. J Immunol Res, 2020, 2020: 6503539.
- [2] 王一浩, 付蓉, 邵宗鸿. 免疫相关性血/全血细胞减少症诊断和治疗[J]. 中国实用内科杂志, 2022, 42(7): 540-545.
- [3] ZHAO Y, WANG Y, LIU H, et al. Effects of epstein-barr virus infection on CD19<sup>+</sup> B lymphocytes in patients with immunorelated pancytopenia[J]. J Immunol Res, 2020, 2020: 4098235.
- [4] ZHANG Y, HAO S, XIAO N, et al. Ferritin light chain: a candidate autoantigen in immuno-related pancytopenia[J]. Front Immunol, 2022, 13: 851096.
- [5] 陈丹, 胡丽, 王彬阶. 骨髓形态检验在巨幼细胞性贫血与难治性贫血鉴别诊断中的应用意义[J]. 中外医学研究, 2022, 20(5): 76-79.
- [6] 魏娜, 王昭. 淋巴瘤相关噬血细胞综合征诊治中国专家共识(2022 年版)解读[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(24): 1779-1781.
- [7] SUN L F, HAN B, WU Q Q, et al. Immune mechanism and clinical significance of macrophage to medullary hem-

- atopoietic injury of immune-related hematocytopenia patients[J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(24): 4696-4702.
- [8] 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会淋巴细胞疾病学组, 中国噬血细胞综合征专家联盟. 淋巴瘤相关噬血细胞综合征诊治中国专家共识(2022年版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(24): 1794-1801.
- [9] 噬血细胞综合征中国专家联盟, 中华医学会儿科学分会血液学组. 噬血细胞综合征诊治中国专家共识. 中华医学杂志, 2018, 98(2): 91-95.

- [10] FARDET L, GALICIER L, LAMBOTTE O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome[J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66(9): 2613-2620.
- [11] 夏维林, 陈喜填, 胡绵. 30 例免疫相关性全血细胞减少症临床观察分析[J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(24): 32-33.

(收稿日期: 2023-01-16 修回日期: 2023-06-08)

• 临床探讨 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.23.039

## 开放性伤口缝合术后罕见混合感染 1 例\*

黄 韵, 陈 霖, 杨会林, 纪 玲<sup>△</sup>

北京大学深圳医院检验科, 广东深圳 518036

**摘要:**目的 通过分析手外伤缝合术后感染的病原菌分布, 总结大芬戈尔德菌、嗜水气单胞菌、大肠埃希菌感染的临床特点及治疗转归。方法 回顾性分析 1 例因手部创伤行骨折固定和伤口缝合术后, 大芬戈尔德菌及嗜水气单胞菌、大肠埃希菌感染的临床资料, 并查阅相关文献进行分析。结果 患者在手部创伤后出现了感染症状, 伤口分泌物细菌培养结果为嗜水气单胞菌、嗜水气单胞菌和大肠埃希菌。患者接受了联合使用敏感抗菌药物治疗, 并进行了手术和皮瓣移植等治疗措施。治疗半月余后, 患者的伤口干燥无渗出, 治疗效果良好并成功出院。结论 临床应充分认识到厌氧菌合并需氧菌混合感染的临床意义。医院启动多学科密切配合, 才能共同促进临床个案的成功经验被推广和探索。

**关键词:** 外伤; 伤口缝合术; 腹部皮瓣移植术; 大芬戈尔德菌; 嗜水气单胞菌; 混合感染  
**中图分类号:** R337 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2023)23-3573-03

外科手术作为临床治疗手段, 在改善患者生活质量方面发挥重要作用。但术后切口感染时有发生, 不仅导致患者创口愈合延迟、增加医疗费用, 甚至需要进行二次手术, 严重影响医疗质量管理<sup>[1]</sup>。手术出现感染后须尽早送检标本, 查找病原体, 并使用敏感抗菌药物进行治疗, 促进患者炎症消除和伤口愈合。骨外科临床较难解决感染问题, 特别是患者发生骨关节、软组织感染会延迟疗程, 严重情况下还会引起肢体关节功能障碍甚至丧失, 造成手术失败<sup>[2]</sup>。本例手外伤外院进行缝合术后效果不佳, 感染难以控制, 患者有截肢风险, 来本院后培养出大芬戈尔德菌、嗜水气单胞菌和大肠埃希菌, 现报道如下。

### 1 临床资料

**1.1 一般资料** 患者, 男, 50 岁, 2022 年 12 月 9 日因外伤导致左手畸形, 在当地医院进行“左手外伤(5 个指)伤口”“清创缝合术”及“骨折固定术”, 术后出现持续感染渗出, 抗感染及多次清创二十余日未见好

转, 且有截肢风险, 于 2023 年 1 月 5 日转入本院手外科。查体: 左手背皮肤软组织缺损, 可见肌腱缺损, 掌骨外露, 有脓性渗出。左中环指伸直活动消失, 食指、小指活动差。末端感觉麻木, 血液循环尚可。X 线片检查提示左手第 3~5 掌骨为骨折内固定术后及尺骨茎突小骨。入院后分别于 1 月 6 日进行左手感染病灶清创+负压吸引术(VSD), 1 月 11 日进行“左手轴型腹部皮瓣移植术+病灶切除术”, 2 月 1 日进行“左手清创+腹部带蒂皮瓣转移修复术”。术后分泌物镜检见大量革兰阴性杆菌及少量革兰阳性球菌, 培养出大芬戈尔德菌、嗜水气单胞菌及大肠埃希菌, 先后以哌拉西林钠他唑巴坦钠、青霉素钠、头孢呋辛钠、庆大霉素抗感染治疗。3 次术后患者伤口恢复尚可, 于 2 月 3 日出院。见图 1。

### 1.2 微生物学检查

**1.2.1 伤口分泌物涂片检查** 将伤口渗出液分泌物涂片, 革兰染色后镜检, 可见大量革兰阴性杆菌及少

\* 基金项目: 广东省重点领域研发计划项目(2020B1111160001); Supported by Shenzhen High-level Hospital Construction Fund (MRHT0119093544)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 1120303921@qq.com。