

• 个案与短篇 •

1 例恶性组织细胞病临床分析

薛 姣,姜南艳,张 艳,张惠中
(第四军医大学唐都医院临床实验与检验科,陕西西安 710038)

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.10.075文献标识码:C文章编号:1673-4130(2015)10-1476-02

恶性组织细胞病(以下简称恶组)由组织细胞及其前身细胞异常增生所致,呈现系统性、全身性浸润的特征,是血液系统高度恶性的肿瘤性疾病,病因尚未完全明确。恶组主要特点是肝、脾、淋巴结、骨髓等器官或组织中出现广泛的恶性组织细胞灶性增生,常伴有血细胞被吞噬的现象。临床表现多样,以持续高热,以及肝、脾淋巴结肿大和全血细胞减少、进行性系统功能衰竭为主。本病按病程可分为急性型和慢性型,国内以急性型为多见,起病急骤,病程大都较短,多数在半年以内。各年龄人群均可发病,多见于 20~40 岁人群,男、女性患者比例约为(2~3):1。

1 临床资料

1.1 基本资料 患者,男,22 岁,于 2013 年 11 月 14 日因“间断发热、咽痛”19 d 入院。入院前患者无明显诱因出现发热,伴有寒战,自测体温最高达 39℃,就诊于诊所,按照感冒治疗,给予青霉素静滴治疗 6 d,发热未见好转,体温最高达 40℃,并出现恶心、腹泻症状,呕吐褐色胃内容物 3 次。既往史无特殊。入院查体:体温 38℃,脉搏 120 次/分,呼吸 20 次/分,血压 100/60 mm Hg;轻度贫血貌,咽部充血,颌下淋巴结肿大,双侧

颊黏膜轻度糜烂,胸骨下段压痛;听诊双肺呼吸音粗;上腹部轻压痛,肝肋下约 2 cm,脾肋下约 6 cm,质中,有触痛。

1.2 入院辅助检查 血常规:红细胞 $2.58\times10^{12}/L$,血红蛋白 71 g/L,白细胞 $1.1\times10^9/L$,中性粒细胞比例 19.6%,血小板 $36\times10^9/L$ 。尿常规:尿蛋白 3+。凝血功能:凝血酶原时间 17.9 s,活化部分凝血酶原时间 59 s,D-二聚体 $1\,045\,\mu g/L$ 。肝功能:天冬氨酸氨基转移酶 165 U/L,丙氨酸氨基转移酶 68 U/L,其余指标无异常。心电图检查:窦性心动过速。胸腹部 CT 检查:双肺上叶后段致密影,两侧胸膜局限性增厚、黏连,结合病史考虑炎症;肝脾增大;胆囊炎表现;双侧少量胸腔、腹腔积液。B 超检查:心包积液(少量);肝大、脾大,胆泥形成;双肾弥漫性病变。

1.3 入院后外周血涂片检查 红细胞大小不等,中心淡染区扩大;血小板散在、少见;粒细胞减少,部分细胞浆中颗粒增多。白血病免疫分型检查:流式细胞术共检测了 13 个 CD 信息,其中 CD64、CD38 为阳性,其余为阴性。T 淋巴细胞亚群、自然杀伤细胞检测:CD3 7.2%,CD4 2.8%,CD8 3.8%。骨髓细胞学检查结果见表 1。

表 1 患者骨髓细胞学检查结果(瑞氏染色)

检查项目	第 1 次(11 月 14 日)	第 2 次(11 月 17 日)	第 3 次(12 月 7 日)
增生活跃度	活跃	活跃	活跃
粒红比	1.08:1	0.37:1	5.13:1
粒系	增生活跃,中、晚幼粒细胞比例偏高,部分中、晚幼粒细胞核浆发育不平衡,细胞浆内颗粒增多、增粗。	增生受抑,中幼粒以下阶段比例均降低,部分细胞浆中颗粒增多、增粗。	增生活跃,早幼粒以下阶段均可见,中幼粒及分叶核比例增高,大部分细胞浆中颗粒增多、增粗。
红系	增生明显活跃,部分幼红细胞胞体大小不等,核浆发育不平衡,可见嗜碱性点彩及核分裂,有伪足。	增生明显活跃,部分细胞核浆发育失衡,可见巨幼样改变。	增生活跃,以晚幼红细胞为主。
淋巴系	成熟淋巴细胞占 16.5%,形态正常。	成熟淋巴细胞占 10.6%,形态正常。	成熟淋巴细胞占 4.8%,形态正常。
巨核系	未见产板巨核细胞,血小板散在、少见,可见簇堆状及过多分叶巨核细胞、巨大血小板。	未见产板巨核细胞,血小板少见。	未见产板巨核细胞,血小板可见。
其他细胞	异常组织细胞占 5%,胞体大,外形不规则,胞浆丰富,染灰蓝色;染色质疏松,有数目不等的小颗粒;可见单核或双核,染色质疏松、粗糙,核仁可见的异常组织细胞。见到 2 种异常组织细胞:异型、多核巨组织细胞。	异常组织细胞占 11%,细胞胞体较大,外形不规则,胞浆丰富,核染色质粗糙,核仁可见;胞质中有被吞噬的血小板和晚幼红细胞。见到 3 种异常组织细胞:异型、吞噬型、多核巨组织细胞。	异常组织细胞占 0.4%。

2 诊治经过

2.1 基本病程 入院后完善相关检查,根据血常规及骨髓检

查结果,初步诊断为:(1)继发性全血细胞减少;(2)恶性组织细胞病;(3)肺部感染。常规给予吸氧、营养支持、抗感染等治疗,

同时给予输注红细胞、血小板。入院第 5 天,根据两次骨髓检查及相关检查结果,恶组诊断明确,给予环磷酰胺、柔红霉素、长春新碱、强的松+依托泊苷(CHOP+E)方案化疗 5 d,化疗过程顺利。因患者入院时白细胞、血小板水平均较低,同时给予重组人粒细胞集落刺激因子及重组人白细胞介素-11 以提升白细胞及血小板水平。入院第 11 天复查血常规:白细胞降为 $0 \times 10^4/L$,血小板降至 $11 \times 10^9/L$,给予止血、补液治疗。入院第 13 天,患者呕血约 150 mL,出现心悸、气短、血压不稳症状,提示患者病情逐渐恶化。考虑呕血与血小板下降有关,给予输注红细胞、血小板、清蛋白,同时给予止血、抑酸、吸氧等治疗。多次复查血常规示血小板进行性减低;复查骨髓均提示增生活跃,未见产板巨核细胞。入院第 26 天,患者呕吐咖啡色胃内容物,继而腹泻,为黑色稀便,伴呼吸急促、血压不稳、心率加快,给予输注红细胞、血小板、清蛋白,同时给予雾化吸入、解痉、止血及其他支持治疗。此后反复出现黑便,提示病情逐步恶化,预后不良。病程中,患者间断高热,亦曾出现低体温,体温波动范围为 $35 \sim 41^\circ\text{C}$,血压维持在正常参考值下限;肝功能异常、心率加快,同时给予保肝、保护心肌治疗。入院第 29 天,患者突然出现意识丧失,瞳孔散大,对光反射消失,血压 $70/33\text{ mm Hg}$,心率 192 次/分,经抢救无效死亡。

2.2 抗菌药物使用情况 整个病程中,患者反复出现高热,最高达 41°C ,听诊双肺呼吸音粗,胸部 X 线片、胸部 CT 均提示肺部炎症。入院后即给予常规抗感染治疗。细菌培养先后培养出嗜麦芽寡氧单胞菌、肠球菌、大肠埃希菌,根据药敏实验结果先后给予左氧氟沙星、万古霉素、硫酸依替米星抗感染治疗。为防止出现难以控制的真菌感染,给予氟康唑输注。

2.3 输血治疗情况 入院血常规检查显示血细胞三系减低,给予输注新鲜冰冻血浆补充血容量及凝血因子。先后行骨髓检查 3 次,均提示粒系、红系增生活跃,未见产板型巨核细胞,经反复输注红细胞、血小板及营养支持治疗,效果欠佳,白细胞曾一度降为 $0 \times 10^4/L$,粒细胞严重缺乏,血小板降至 $11 \times 10^9/L$ 。病程中,患者心率快,血压低,三系减少,为改善患者贫血症状、提高免疫力,给予输注红细胞、血小板、血浆等治疗。病程中,共输注红细胞 25 U、血浆 2 330 mL、血小板 30 U。

3 讨 论

1939 年,国外学者 Scott 和 Smith 首先报道此类病例,但当时尚无确切命名^[1]。1959 年,郁知非教授等首先在国内报道了该病;1964 年,病理学家秦光煜教授从病理学角度报道了该病,并将此病命名为“恶性网状细胞病”;1966 年, Rappaport 提出了新的命名,即“恶性组织细胞病”,国内也开始使用该名^[2]。2001 年,世界卫生组织造血和淋巴组织肿瘤分类方案将“恶组”主要归类为“间变性大细胞淋巴瘤”^[3]。目前临床上很少使用“恶组”作为诊断,但该病名沿用已久,因此临床对此类病例通常以“恶组”作为诊断。

关于恶组的诊断,历来是讨论的热点。其诊断标准包括:(1)发热以高热为主,伴有黄疸、出血、皮肤损害和浆膜腔积液等;(2)进行性全血细胞减少,骨髓涂片发现异常组织细胞和(或)多核巨组织细胞;(3)骨髓或肝、脾、淋巴结及其他受侵犯的组织病理切片可见异常组织细胞浸润^[4]。凡符合(1)+(2)或(1)+(3)诊断标准,且能排除反应性组织细胞增多症,即可诊断为恶组。本例患者病程不足 50 d,进展速度快,具有高热、肝脾、淋巴结肿大,进行性全身系统功能衰竭,进行性全血细胞减少,骨髓涂片见异常组织细胞和多核巨组织细胞等症状、体

征,完全符合恶组诊断标准。

随着检验技术不断进步,恶组的分类也逐步细化,其检验方法包括组织化学染色检测、免疫表型检测等。组织细胞最特异的标记是巨噬细胞集落刺激因子受体、溶菌酶、Ki-M8 抗原, $\text{SI}100^+$ 大细胞、Ki-M4 抗原等。据一项针对 61 例组织细胞和树突状细胞肿瘤患者的回顾性分析显示,根据不同表型,27% 的患者应诊断为组织细胞肉瘤,38% 应诊断为细胞肿瘤,7% 应诊断为指突状树突状细胞肉瘤,21% 应诊断为滤泡树突状细胞肉瘤,尚有 4 例无法分类^[5]。对本病例,如能进行免疫表型检查,其诊断分类将更加细致、准确。

恶组的临床诊断强调临床表现与组织细胞形态特点相结合,两者缺一不可。如临床表现典型,细胞形态亦符合恶组的特点,恶组诊断即成立。有时临床表现支持恶组诊断,但形态学特征不明显,应进行多次、多部位骨髓穿刺,提高诊断率,避免漏诊。恶组的临床表现多样,不同患者的临床表现差异大,因此缺乏特异度,极易造成误诊和漏诊。恶性多核巨细胞在体内通常分散或成堆分布,在骨髓内分布并不均匀,因此经常出现骨髓涂片阴性结果。所以多次、多部位穿刺或活检十分重要。

本例患者以间断发热、咽痛,颌下淋巴结肿大、肝脾肿大为主要特点,给予青霉素静滴治疗未见好转,入院后多次行血常规、骨髓穿刺检查,提示外周血三系减少,骨髓增生活跃,可见异常组织细胞,确诊为恶组。根据血常规及骨髓检查结果,结合患者发病时限,确诊时已属晚期,虽积极给予抗感染、输血、营养支持等治疗,但因本病属高度恶性,亦不能治愈。恶组发病率较低,临床表现有时与感冒相似,为提高早期诊断率,减少误诊、漏诊,医务工作者需高度重视发热病例,应及时给予血常规检查,以排除血液系统疾病。本例患者死亡原因可能为原发病为恶组,化疗后外周血白细胞水平长期无法恢复,进行性全身系统功能衰竭,粒细胞严重缺乏,导致肺部感染、败血症;患者长期不能正常进食,出现低蛋白血症,后期反复出现消化道出血,经静脉营养、抗感染、止血、抑酸,以及补充清蛋白、输血等治疗,效果不佳,最后导致恶病质而死亡。

总之,在临床工作中,对于不明原因高热,同时出现肝、脾和淋巴结肿大等情况的患者,均应及时进行血常规检查,避免漏诊和误诊血液系统疾病。如伴有全血细胞减少尤其是进行性减少时,应及时进行骨髓穿刺检查,必要时进行活检,以提高早期诊断率。

参考文献

- [1] 李玉闽,林芳,郭笑如. 27 例恶性组织细胞病细胞学分析[J]. 中国医学文摘,2007,21(1):1-3.
- [2] 王淑娟. 对恶性组织细胞病的再认识[J]. 中华检验医学杂志,2005,28(1):14-16.
- [3] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2011:618-619.
- [4] 许文荣,王建中. 临床血液学与检验[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社,2008:314.
- [5] Pileri SA, Grogan TM, Harris NL, et al. Tumours of histiocytes and accessory dendritic cells: an immunohistochemical approach to classification from the International Lymphoma Study Group based on 61 cases[J]. Histopathology, 2002, 41(1):1-29.