

(PS- 341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma [J]. Br J Haematol, 2005, 129 (6):755- 762. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05519.x

[6] Popat R, Oakervee HE, Hallam S, et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) front-line treatment of multiple myeloma: updated results after long-term follow-up [J]. Br J Haematol, 2008, 141 (4):512- 516. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.06997.x.

[7] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会, 中国多发性骨髓瘤工作组. 中国多发性骨髓瘤诊治指南 (2013 年修订)[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(9): 791-795. doi:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.09.026.

[8] Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma [J]. Leukemia, 2014, 28 (2):269-277. doi: 10.1038/leu.2013.247.

[9] An G, Xu Y, Shi L, et al. Chromosome 1q21 gains confer inferior outcomes in multiple myeloma treated with bortezomib but copy number variation and percentage of plasma cells involved have no additional prognostic value. [J]. Haematologica, 2014, 99(2):353-359. doi: 10.3324/haematol.2013.088211.

[10] 刘辉, 傅琤琤, 薛胜利, 等. 硼替佐米皮下注射治疗多发性骨髓瘤患者的疗效及安全性研究 [J]. 中华血液学杂志, 2013, 34 (10):868-872. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.10.009.

[11] Bergsagel PL. Where we were, where we are, where we are going: progress in multiple myeloma [J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2014:199- 203. doi: 10.14694/EdBook_AM.2014.34.199.

[12] Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study [J]. Lancet Oncol, 2011, 12(5):431-440. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70081-X.

[13] Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma [J]. N Engl J Med, 1996, 335(2):91-97. doi: 10.1056/NEJM199607113350204.

[14] Avet-Loiseau H. Role of genetics in prognostication in myeloma [J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2007, 20 (4):625- 635. doi: 10.1016/j.beha.2007.08.005.

(收稿日期:2015-11-26)
(本文编辑:徐茂强)

真性红细胞增多症合并 Good 综合征及粒细胞缺乏一例报告并文献复习

田卫伟 刘朵平 边思成 马梁明 王涛 谢云霞 赵静萍 赵汀梓

Polycythemia vera with Good's syndrome and agranulocytosis: report of a case and literatures review
Tian Weiwei, Liu Duoping, Bian Sicheng, Ma Liangming, Wang Tao, Xie Yunxia, Zhao Jingping, Zhao Dingzi
Corresponding author: Ma Liangming, Department of Hematology, Shanxi Dayi Hospital. Email: maliangming@medmail.com.cn

真性红细胞增多症(polycythemia vera, PV)是一种慢性造血干细胞克隆性骨髓增殖性疾病,常伴白细胞及血小板增多^[1]。97%~99%的PV患者有JAK2V617F或JAK2第12外显子突变^[2]。衰竭期可有粒细胞减少和(或)血小板减少。Good综合征(胸腺瘤合并免疫缺陷)是一种少见的成年发病

的综合征,在胸腺瘤中的发病率约为5%^[3]。我们收治1例PV合并Good综合征及粒细胞缺乏症患者,报告如下并进行文献复习。

病例资料

患者,女,77岁。主因“发热、咳嗽、咳痰20 d”于2014年12月30日入院。患者2年前因“头晕、四肢麻木”而就诊,血常规示WBC 5.2×10⁹/L,中性粒细胞(N)2.3×10⁹/L,HGB 220 g/L,PLT 270×10⁹/L,骨髓象:增生活跃,红系占0.380,粒系占0.320,成熟受阻。骨髓活检:增生大致正常,粒系各阶段细胞均可见(散在或小簇分布),红系增生(以中晚红为主),巨核细胞计数正常范围,可见胞体大、多分叶巨核细胞。JAK2V617F阳性,BCR-ABL阴性。胸部CT:前上纵隔囊实性占位病灶。诊断:PV,胸腺瘤?先后给予羟基脲(0.5 g,每日3次,共1周)、重组人干扰素α-1b(300万U,每周3次,共2周)治疗,均出现粒细胞缺乏。后间断给予放血治疗。考虑

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.06.017

作者单位:030032 太原,山西大医院血液科

通信作者:马梁明,Email:maliangming@medmail.com.cn

手术风险(胸腺瘤侵犯主动脉壁),未行手术治疗。既往史:高血压病3级(极高危)8年,长期服用硝苯地平缓释片治疗,血压控制可。入院时查体:体温38.1℃,血压120/74 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),颜面潮红,球结膜充血,口腔黏膜见多发溃疡(无白膜覆盖),浅表淋巴结未触及肿大,胸骨无压痛,双肺呼吸音清晰,未闻及干湿性啰音,心脏听诊正常,肝、脾肋缘下未及,双下肢无水肿。实验室检查:血常规:WBC $2.2 \times 10^9/L$, N $0.40 \times 10^9/L$, RBC $7.22 \times 10^{12}/L$, HGB 178 g/L, 红细胞比容(HCT)0.548, PLT $281.8 \times 10^9/L$;尿常规、肝肾功、电解质、红细胞沉降率正常;腺病毒、呼吸道合胞病毒、甲型流感病毒、乙型流感病毒、副流感病毒、EB病毒、巨细胞病毒检测均阴性;降钙素原 $<0.05 \mu\text{g}/L$;血培养、尿培养均阴性;抗中性粒细胞胞质抗体谱阴性;淋巴细胞亚群:CD3⁺细胞96.7%(正常参考值65.0%~79.0%), CD4⁺细胞18.3%(正常参考值34.0%~52.0%), CD8⁺细胞72.3%(正常参考值21.0%~39.0%), CD4⁺/CD8⁺细胞比值为0.25(正常参考值1.00~2.00), NK细胞2.6%(正常参考值10.0%~19.8%), B细胞0.1%(正常参考值9.0%~14.1%)。骨髓象:增生减低,粒系占0.110,红系占0.560(以中、晚幼红为主,成熟红细胞大小不等,可见嗜多染),淋巴细胞占0.265,全片见10个巨核细胞,血小板成堆(图1)。骨髓活检:增生较活跃,脂肪细胞略少,粒系各阶段均可见,散在或小簇分布,易见嗜酸粒细胞;红系比例增高,以中晚红为主,散在或成簇分布,可见双核、分裂相、类巨变表现;巨核细胞计数正常范围,以分叶核为主;铁染色(-),银染色(+);融合基因:JAK2 V617F阳性, BCR-ABL阴性。染色体核型正常。胸部CT(图2):两肺慢性炎症改变,左肺下叶胸膜下多发小结节影,考虑炎性结节;两肺多发微小结节影,两肺下叶充气不均,考虑小气道病变;前上纵隔占位(胸腺瘤?)。心电图未见异常。腹部B超声示:脾大,肋间厚14 cm,长径13 cm,回声均匀。临床诊断:PV,肺炎,粒细胞缺乏症,胸腺瘤,高血压病3级。

患者入院先后给予亚胺培南/西司他汀钠、万古霉素抗感染治疗,给予G-CSF 300 μg/d及低分子肝素、阿司匹林肠溶片治疗。治疗第5天体温降至正常,咳嗽、咯痰明显减轻,血常规:WBC $1.6 \times 10^9/L$, N $0.11 \times 10^9/L$, RBC $6.84 \times 10^{12}/L$, HGB 166.5 g/L, PLT $299.2 \times 10^9/L$, HCT 0.515。治疗第10天血常规:WBC $2.0 \times 10^9/L$, N $0.07 \times 10^9/L$, RBC $6.36 \times 10^{12}/L$, HGB 156 g/L, PLT $201.3 \times 10^9/L$, HCT 0.487;停用亚胺培南/西司他汀钠,改为哌拉西林/他唑巴坦,并给予氟康唑预防真菌感染。治疗第15天患者再次出现发热,体温最高38.0℃(可自行下降),血常规:WBC $1.6 \times 10^9/L$, N $0.1 \times 10^9/L$, 痰涂片未见抗酸杆菌;半乳甘露聚糖(GM)试验阴性;胸部CT:两肺慢性支气管炎,右肺下叶尖段陈旧病灶,左肺下叶胸膜下小结节,右肺下叶内基底段结节影。治疗调整为G-CSF联合GM-CSF治疗,停用万古霉素,改为左氧氟沙星抗感染治疗。治疗第20天患者仍有低热,血常规:WBC $1.6 \times 10^9/L$, N $0.07 \times 10^9/L$;免疫球蛋白:IgA 0.13 g/L, IgG 3.39 g/L, IgM 0.04 g/L。给予静脉丙种球蛋白输注($400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 4$

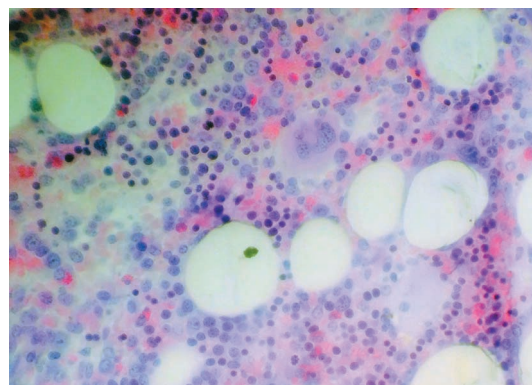


图1 骨髓活检病理结果(HE染色,×400)

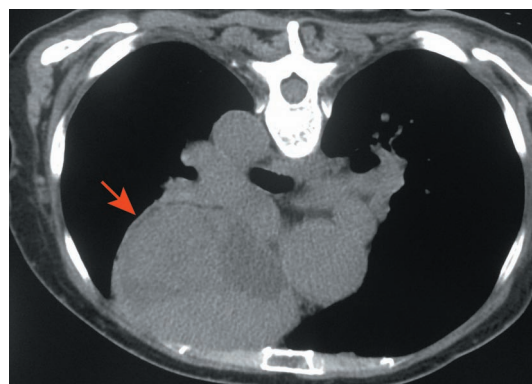


图2 胸部CT示前上纵隔占位病变(箭头所示)

d)。治疗第21天血常规:WBC $1.5 \times 10^9/L$, N $0.42 \times 10^9/L$ 。治疗23 d体温正常,血常规:WBC $2.7 \times 10^9/L$, N $1.93 \times 10^9/L$, RBC $6.78 \times 10^{12}/L$, HGB 167.8 g/L, PLT $177.3 \times 10^9/L$ 。因年龄及手术风险(胸腺瘤侵犯主动脉)未行手术治疗。出院后,患者于当地医院继续治疗(间断放血及输注静脉丙种球蛋白),随访至2015年8月,先后因呼吸道感染2次入院,抗炎治疗后治愈,期间查中性粒细胞偏低(具体不详)。

讨论及文献复习

Good综合征免疫异常主要以低丙种球蛋白血症、外周血B淋巴细胞减少或缺如、CD4⁺/CD8⁺细胞比值倒置、CD4⁺T细胞减少或T淋巴细胞对丝裂原刺激的增殖反应减弱为特征^[4]。淋巴细胞减少的机制尚未阐明,T细胞抑制骨髓中前B细胞分化可能是其机制之一^[4]。由于免疫功能缺陷,患者易合并感染。最多见的感染部位为鼻窦肺部感染,其次为慢性腹泻^[5]。感染也是患者死亡的主要原因。国外报道5年生存率约为70%^[5],国内报道的10例Good综合征患者的5年生存率为40%^[6]。

Good综合征常合并血液系统疾病,以纯红再生障碍性贫血多见^[5],罕见合并粒细胞缺乏^[7-8]。从患者分离的淋巴细胞或血清抑制物可抑制骨髓粒细胞集落形成^[5,9],表明粒细胞缺乏与免疫机制相关。本例患者骨髓粒系缺如,经静脉丙种球蛋白输注治疗后粒细胞恢复正常,提示为免疫性粒细胞

缺乏症。

Good综合征合并粒细胞缺乏的预后与感染发生的频率和严重程度有关。治疗上,虽然胸腺瘤本身对生存影响不大,但考虑其局部扩散及在自身免疫病中的作用,目前仍提倡手术治疗,但手术切除并不能改善骨髓造血功能^[10]。胸腺瘤切除术后也可出现粒细胞缺乏。环孢素A、类固醇激素、抗CD52单抗(Campath-1H)等免疫抑制剂有效^[11-13]。也有使用血小板受体激动剂艾曲波帕治疗Good综合征合并全血细胞减少有效的报道^[14]。对于重度粒细胞缺乏的患者,血浆置换可一过性移除血浆抑制物使粒细胞部分甚至全部恢复正常^[15]。

需要注意的是,本例患者2年前诊断PV时同时确诊胸腺瘤,以羟基脲、重组人干扰素 α -1b治疗,但均因出现粒细胞缺乏而中断治疗。而治疗前骨髓象显示为粒细胞成熟受阻,说明当时可能已经存在免疫介导的粒细胞受损。

参考文献

- [1] 白洁, 邵宗鸿, 井丽萍, 等. 185例真性红细胞增多症的临床分析[J]. 中华血液学杂志, 2002, 23(11): 578-580. doi: 10.3760/j.issn:0253-2727.2002.11.005.
- [2] 肖志坚. 骨髓增殖性肿瘤和骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤:开启分子诊断新时代[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(5): 385-386. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.05.001.
- [3] Tarr PE, Sneller MC, Mechanic LJ, et al. Infections in patients with immunodeficiency with thymoma (Good syndrome). Report of 5 cases and review of the literature [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2001, 80(2):123-133.
- [4] Kelleher P, Misbah SA. What is Good's syndrome? Immunological abnormalities in patients with thymoma [J]. *J Clin Pathol*, 2003, 56(1):12-16.
- [5] Kelesidis T, Yang O. Good's syndrome remains a mystery after 55 years: a systematic review of the scientific evidence [J]. *Clin Immunol*, 2010, 135(3):347-363. doi: 10.1016/j.clim.2010.01.006.
- [6] 王艳侠, 田新平, 张垣, 等. Good综合征10例临床分析[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(21):1490-1492. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2011.21.014.
- [7] Akinosoglou K, Melachrinou M, Siagris D, et al. Good's syndrome and pure white cell aplasia complicated by cryptococcus infection: A case report and review of the literature [J]. *J Clin Immunol*, 2014, 34(3):283-288. doi: 10.1007/s10875-014-0014-7.
- [8] 李晓燕, 庄少侠. Good综合征并白细胞减少一例[J]. 中华血液学杂志, 2010, 31(8):544. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2010.08.011.
- [9] Joven MH, Palalay MP, Sonido CY. Case report and literature review on Good's syndrome, a form of acquired immunodeficiency associated with thymomas [J]. *Hawaii J Med Public Health*, 2013, 72(2):56-62.
- [10] Shelly S, Agmon-Levin N, Altman A, et al. Thymoma and autoimmunity [J]. *Cell Mol Immunol*, 2011, 8(3):199-202. doi: 10.1038/cmi.2010.74.
- [11] El-Galaly TC, Gregersen H, Bukh A. Good's syndrome with lymphopenia and neutropenia [J]. *Ugeskr Laeger*, 2011, 173(4): 280-281.
- [12] Di Renzo M, Pasqui AL, Voltolini L, et al. Myelodysplasia and Good syndrome. A case report [J]. *Clin Exp Med*, 2008, 8(3): 171-173. doi: 10.1007/s10238-008-0175-x.
- [13] Alvares CL, Svasti-Salee D, Rowley M, et al. Remission induced by Campath-1H for thymoma-associated agranulocytosis [J]. *Ann Hematol*, 2004, 83(6):398-400. doi: 10.1007/s00277-003-0834-7.
- [14] Kristiansen HA, Spetalen S, Fløisand Y, et al. Eltrombopag in Good's Syndrome [J]. *Case Rep Hematol*, 2014, 2014:172139. doi: 10.1155/2014/172139.
- [15] Postiglione K, Ferris R, Jaffe JP, et al. Immune mediated agranulocytosis and anemia associated with thymoma [J]. *Am J Hematol*, 1995, 49(4):336-340.

(收稿日期:2015-12-25)

(本文编辑:徐茂强)

·读者·作者·编者·

关于提供伦理委员会批准文件及受试对象知情同意书的通知

根据中华医学会杂志社的相关规定,当以人体为研究对象时,作者应该说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的委员会(单位、地区或国家)所制订的伦理学标准并提供该委员会的批准文件复印件,同时在正文中说明受试对象或其监护人是否知情同意。

本刊编辑部