

以噬血症候群表現的惡性淋巴瘤同時合併急性巨大細胞病毒感染——
一病例報告

王銘崇 郭景元 刑福柳*

高雄長庚醫院 內科部血液腫瘤科 *病理科

摘 要

一 36 歲女性病患，因發燒一週住院，檢查發現有黃疸、肝脾腫大、血球下降及雙側性肺炎，診斷為急性巨大細胞病毒感染，骨髓檢查證實為噬血症候群；並以巨大細胞病毒藥物（Gancyclovir）治療，肺炎明顯改善，但仍持續發燒、肝脾腫大、黃疸。經肝臟切片檢查證實為 T-細胞淋巴瘤。噬血症候群的死亡率相當高，致病成因包括感染、惡性腫瘤、自體免疫疾病及家族性。而本病例同時併有病毒感染及惡性淋巴瘤以噬血症候群來表現則甚為罕見。

關鍵詞：惡性淋巴瘤（Malignant lymphoma）
噬血症候群（Hemophagocytic syndrome）
巨大細胞病毒感染（Cytomegalovirus infection）
 β 2-microglobulin

前言

噬血症候群（Hemophagocytic syndrome）為一相當具有侵襲性且致命性的罕見疾病。在成年人中，引起噬血症候群的主要原因包括病毒感染、惡性腫瘤及自體免疫疾病¹。臨床表現包括發燒、血球減少、肝脾腫大、黃疸及肝功能異常，易被誤診為敗血症。此症候群的致死率相當高，通常病人於 2 週內死亡。若能及早正確診斷並找出致病因給予適當治療，或可挽回病人生命。在此提出一病例報告，同時合併急性巨大細胞病毒感染及惡性淋巴瘤所引起的噬血症候群。

病例報告

36 歲女性病患，以前健康情形良好。因發燒、喉嚨痛、全身倦怠及呼吸偏喘一週至急診求診。病人入院時意識清醒但呈明顯倦怠，體溫攝氏 39.3 度，呼吸淺而快，呼吸速率每分鐘 24 次，心跳規律每分鐘 120 次，血壓 110/58 毫米汞柱。理學檢查發現結膜呈明顯蒼白，鞏膜泛黃，全身黃疸，口腔黏膜及牙齦無潰瘍，扁桃腺無腫大，口咽部完整但明顯充血。肺部聽診發現右肺下部呼吸聲減弱且雙肺下部有乾囉音。心音雖快但規則，心尖處可聽到第二度收縮期雜音。腹部略脹無觸痛，肝臟明顯腫大（右側肋下 4 指幅），脾臟亦相當腫大（左側肋下 5 指

幅)，無腹水，腹壁無靜脈側枝循環。雙側小腿略有水腫，無發紺現象。全身皮膚無出血點，無淋巴結腫大。實驗室檢查如下：1.血液學方面：白血球 1800/cmm；血色素 4.2g/dL；MCV 88.2 FL；血小板 22000/cmm；白血球分類為嗜中性白血球 62%；淋巴球 24%；變形骨髓細胞 (meta-myelocyte) 2%；骨髓細胞 (myelocyte) 1%；桿狀核嗜中性白血球 (band form) 4%；單核核 (monocyte) 7%；有核紅血球 (N-RBC) 1%。PT 10.9 秒 (正常控制值 11.2 秒)；aPTT 53.8 秒 (正常控制值 29.5 秒)；fibrinogen 151mg/dL (正常值 190-380 mg/dL)。2.血液氣體分析：當時病人戴著氧氣面罩，氧氣供應濃度為 35%，pH 值為 7.447；二氧化碳分壓 22.3mmHg；氧氣分壓 78.6mmHg；碳酸氫離子濃度 15mmol/L；氧氣飽和度 96.4%。3.生化檢查方面：白蛋白 2.2g/dL；球蛋白 2.78g/dL；膽紅素總量 10.1mg/dL；結合型膽紅素 7.22mg/dL。AST 228U/L，ALT 201U/L，鹼性磷酸酶 (alkaline phosphatase) 190U/L (正常值 28-94U/L)，LDH 731U/L (正常值 47-140U/L)，肌酸酐 (creatinine) 0.7 mg/dL，尿酸 (uric acid) 4.9 mg/dL。4.微生物學檢查包括：血液及痰液培養無細菌生長，A 型肝炎 IgM 抗體陰性，B 型肝炎表面抗原陰性，C 型肝炎抗體陰性，EB 抗毒 VCA IgM 抗體陰性，HIV 1+2 型抗體陰性，但巨大細胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) IgM 抗體陽性。5.血清免疫學方面：抗核酸抗體 (ANA) 陰性， β 2-microglobulin 9988 μ g/L (正常值 800-2400 μ g/L)，血清 ferritin 373ng/ml (正常值: <50 歲女性 6-142ng/ml)。6.放射影像學方面：胸部 X 光呈現雙側肺野瀰漫性間質性浸潤 (interstitial infiltration)，並以下肺野較顯著 (圖一)。腹部電腦斷層檢查則發現肝脾腫大，但並無局部性浸潤病灶，亦無淋巴結腫大 (圖二)。7.病理學方面：骨髓穿刺細胞抹片檢查可見單核吞噬細胞增生並出現噬血症 (hemophagocytosis) (圖三)，骨髓切片中並無惡性細胞存在。雖然經過抗病毒藥物及類固醇治療，肺炎顯著好轉，但噬血症候群症狀並無明顯改善，於是安排肝臟切片檢查。檢查結果可見惡性淋巴瘤細胞浸潤於肝組織中。(圖四-A, 四-B)。

討論

本病例以發燒、重度血球低下、黃疸、脾臟腫大表現，符合噬血症候群的臨床表徵。骨髓穿刺細胞抹片檢查證明骨髓中有 hemophagocytosis，所以診斷為噬血症候群。又病人除了上述症狀外，併有喉嚨痛、雙側肺野浸潤性病變、呼吸急促且血液中抗 CMV 的 IgM 抗體呈陽性反應。

噬血症候群此一罕見疾病的成因是由於血液或組織中的單核吞噬細胞 (monohistiocyte) 反應性增生並吞噬自己個體的血球細胞。造成噬血症候群的原因可分為先天 (或稱原發性、家族性) 及後天 (或稱次發性)。臨床表現包括發燒、血球低下、肝功能異常、脾臟腫大及凝血功能異常 (coagulopathy) 1；部分病例可合併淋巴結腫大。除此之外，血清中的 LDH、ferritin 值幾乎都會上升，而且 90% 的病人其 ferritin 值大於 1000ng/ml 2。先天性噬血症候群的病人會有高三酸甘油血症 (hypertriglyceridemia)，但是後天性噬血症候群則只有 50% 2。骨髓檢查或其他網狀內皮系統組織 (reticuloendothelial system) 中可見噬

血症 (hemophagocytosis)。後天的原因包括感染相關的噬血症候群 (infection-associated hemophagocytic syndrome)，特別是病毒感染 (virus-associated hemophagocytic syndrome, VAHS)；惡性腫瘤相關的噬血症候群，尤其是惡性淋巴瘤 (lymphoma-associated hemophagocytic syndrome, LAHS) 及其它免疫調節功能失常疾病相關的噬血症候群，如全身性紅斑性狼瘡 (SLE)。感染引起的噬血症候群以病毒感染 (VAHS) 最為常見，包括 EB 病毒 (EBV)、巨大細胞病毒 (CMV)、腺病毒 (adenovirus)、麻疹 (measles)、德國麻疹 (rubella)、水痘 (varicella)、腮腺炎 (mumps)、漢他病毒 (hantavirus)。此病人診斷為急性巨大細胞病毒感染引起的噬血症候群，經過 Gancyclovir 5 mg/kg/d 治療 5 天後，急性咽炎改善，肺部浸潤明顯消失，呼吸平順。但發燒、肝脾腫大、黃疸、血球低下等噬血症候群表現仍持續存在，後來肝穿刺切片檢查病理報告為 T 細胞惡性淋巴瘤 (T-cell lymphoma)。

文獻報告中，引起噬血症候群的惡性淋巴瘤，主要是 T 細胞或 NK (natural killer) 細胞淋巴瘤 (約佔 90%)^{3,4,5}。包括 peripheral T-cell lymphoma, nasal T/NK cell lymphoma, angioimmunoblastic lymphadenopathy-like T-cell lymphoma, anaplastic large cell lymphoma, aggressive NK cell leukemia, hepatosplenic γ δ -T cell lymphoma 及 subcutaneous panniculitis T-cell lymphoma。另外則是少數的 large B-cell lymphoma⁶。本病例為一 T 細胞惡性淋巴瘤以噬血症候群表現，同時合併有急性巨大細胞病毒感染，雖然惡性淋巴瘤及巨大細胞病毒感染皆可引起噬血症候群，但兩者同時表現又合併噬血症候群則相當少見。

惡性淋巴瘤病例若併發巨大細胞病毒感染通常是在接受化學治療或骨髓移植 (包括周邊幹細胞移植) 之後。在台灣的成人超過 90% 曾經得過巨大細胞病毒感染⁷。一旦感染巨大細胞病毒，則可能終身帶有此病毒，但不一定發病。常於 T-淋巴球免疫功能不全時產生再活化 (reactivation)，如器官移植之後，淋巴腫瘤、後天免疫功能不全 (AIDS) 或使用免疫抑制劑的病人。常見的臨床表現則包括發燒、倦怠、噁心、夜間盜汗、關節或肌肉酸痛等非特異性症狀及肝功能異常、白血球下降、血小板下降、間質性肺炎等等。胸部 X 光常為雙側間質性或網狀小結節性浸潤 (reticulo-nodular infiltration)，起始於下肺野 (圖一)，漸往上肺野擴展。實驗室的診斷包括 CMV-specific IgM 抗體陽性，或 IgG 抗體的效價增加 4 倍以上，shell vial assay 方式測得 immediate-early CMV 抗原陽性，分子生物學方式測得 pp65 抗原或其 DNA 陽性，血液中直接培養出 CMV (Viremia)。以上皆可診斷急性 (包括再活化) 巨大細胞病毒感染。

β 2-microglobulin 是主要組織相容抗原 (major histocompatibility antigens) class I 的輕鏈 (light chain)。其與重鏈 (heavy chain) 以非共價結合方式位於細胞膜表面，可自由地和血液中循環的 β 2-microglobulin 交換。淋巴瘤病人血清中的 β 2-microglobulin 值可用來間接評估腫瘤細胞多寡 (tumor burden) 及預後⁸。此病人血清中 β 2-microglobulin 的量高達 9988 μ g/L。腎功能正常的淋巴瘤病人，即使是腫瘤細胞量相當大，亦甚少會有 β 2-microglobulin 如此之高。造成血清 β 2

-microglobulin 上升的疾病，主要有：因腎功能不全造成 β 2-microglobulin 無法排除而產生蓄積，惡性腫瘤（特別是多發性骨髓瘤、惡性淋巴瘤），及急性病毒感染。病毒感染中又以巨大細胞病毒感染造成 β 2-microglobulin 上升最常被報告 9,10。

病毒感染引起的噬血症候群死亡率相當高，除了抗病毒藥物治療外（如 Gancyclovir），亦須加上免疫抑制劑 11。這些單核吞噬細胞經由細胞激素（cytokines）如 interleukin-2 (IL-2)、tumor necrosis factor- α (TNF- α)、interferon- γ (INF- γ) 刺激而增加。所以可使用免疫抑制劑，如 corticosteroids、cyclosporine 來減少細胞激素的產生和使用 etoposide (vp-16) 來直接減少單核細胞的產生。若是惡性淋巴瘤引起的噬血症候群，平均存活時間約 1 至 2 個月，且化學治療的療效普遍不佳 5。但若是即早診斷並給予化學治療且得到完全緩解，病人仍然有痊癒的機會。只可惜本病人做完肝切片檢查後即因大量內出血休克而死亡。如果我們診斷一成年人罹患病毒引起的噬血症候群，給予適當的治療，1 至 2 週內仍無明顯改善，應考慮是否有潛藏著惡性淋巴瘤的可能性。反之，診斷出惡性淋巴瘤合併噬血症候群，亦應考慮是否有合併急性巨大細胞病毒感染的可能性。

參考文獻

- 1.Imashuku S. Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome: underlying disorders and selection of the most effective treatment. *Int J Hematol* 1997; 66: 135-51.
- 2.Imashuku S, Hlbi S, Todo S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and childhood. *J Pediatr* 1997 ;130:352-7
- 3 Chan JK, Ng CS. Malignant lymphoma, natural killer cells and hemophagocytic syndrome. *Pathology* 1989; 21: 154-55.
- 4.Falini B, Pileri S, De Solas I, et al. Peripheral T-cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome. *Blood* 1990; 75: 434-44.
- 5.Chang CS, Wang CH, Su IJ, et al. Hematophagic histiocytosis: a clinicopathologic analysis of 23 cases with special reference to the association with peripheral T-cell lymphoma. *J Formos Med Assoc* 1994; 93: 421-8.
- 6.Miyahara M, Sano M, Shibata K, et al. B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: clinicopathological characteristics. *Ann Hematol* 2000; 79: 378-88.
- 7.Lu SC, Chin LT, Wu FM, et al. Seroprevalence of CMV antibodies in a blood donor population and premature neonates in the south-central Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci* 1999; 15: 603-10.
- 8.Johnson PW, Whelan J, Longhurst S, et al. Beta-2 microglobulin: a prognostic factor in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Br J cancer* 1993; 67: 792-7.
- 9.van Dorp WT, Jonges E, Bruggeman CA, et al. Direct induction of MHC class I, but

not class II, expression on endothelial cells by cytomegalovirus infection.

Transplantation 1989; 48: 469-72.

10. Backman L, Ringden O, Bjorkhem I, et al. Increased serum beta 2 microglobulin during rejection, cyclosporine-induced nephrotoxicity, and cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. Transplantation 1986; 42: 368-71.

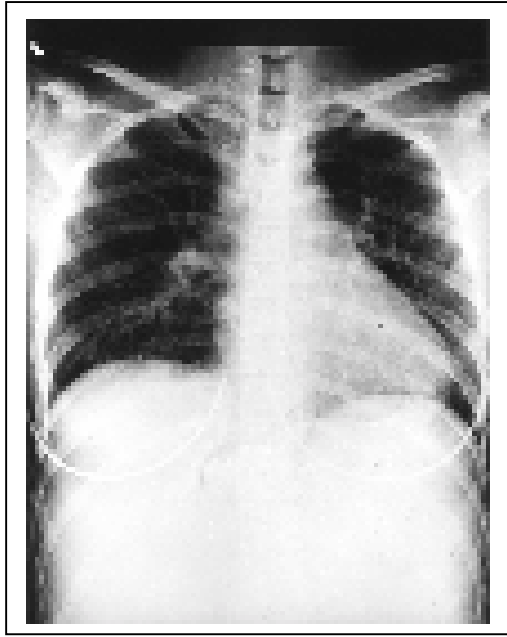
11. Imashuku S. Advances in the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Int J Hematol 2000; 72: 1-11.

Lymphoma-associated Hemophagocytic Syndrome
with Acute Cytomegalovirus Infection
— — A Case Report

Ming-Chung Wang, Ching-Yuan Kuo, and Hock-Liew Eng*

Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine,
*Department of Pathology, Chang Gung Memorial Hospital, Kaoshiung, Taiwan

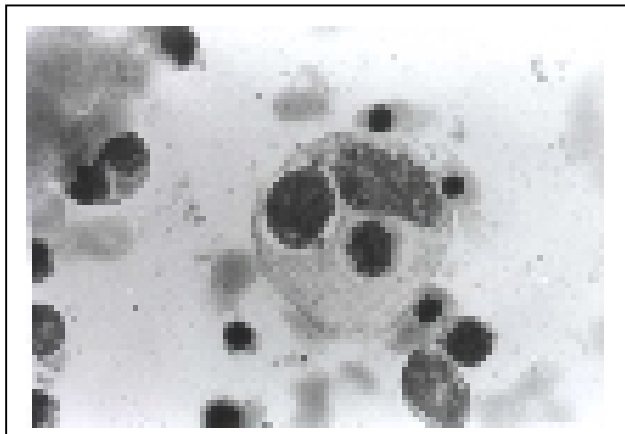
A 36-year-old female patient was admitted due to fever for one week. Serial studies showed that she had jaundice, marked hepatosplenomegaly, severe pancytopenia and bilateral interstitial pneumonitis. Specific cytomegalovirus IgM antibody was positive, and bone marrow aspiration smear showed hemophagocytosis without malignant cells infiltration. It was an improvement in interstitial pneumonitis after Gancyclovir treatment, but she had a persistent fever, hepatosplenomegaly and jaundice. Therefore liver biopsy was performed and T-cell lymphoma was diagnosed. Hemophagocytic syndrome is an extremely fatal disorder. The causes include infection, malignant tumor, autoimmune disease and familial origin. This patient had acute CMV infection-associated and malignant lymphoma-associated hemophagocytic syndrome simultaneously. It is very rare. (J Intern Med Taiwan 2002;13:104 -108)



圖一：胸部 X 光，可見雙側肺野呈瀰漫性間質性浸潤(interstitial infiltration)，且以下肺野較顯著。

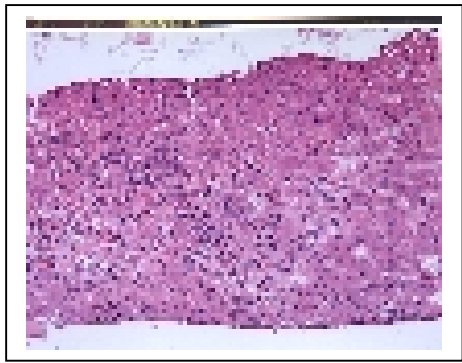


圖二：腹部電腦斷層檢查，顯示肝脾腫大，但並無局部性浸潤病灶。

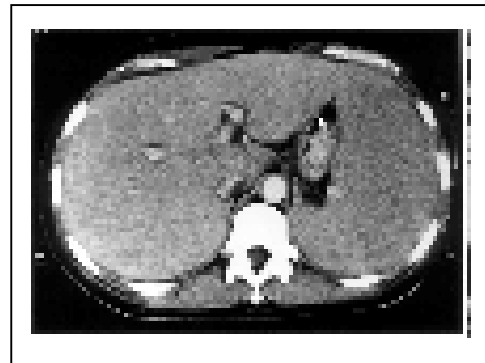


圖三：骨髓穿刺細胞抹片，可見單核吞噬細胞中吞噬嗜中性白血球及紅血球母細

胞。(Liu's stain , X1000)



A



B

圖四：肝切片病理檢查

A.低倍下，可見異常淋巴細胞浸潤於肝靜脈竇中。(Hematoxylin and eosin , X100)

B.高倍下，惡性淋巴瘤細胞核呈不規則形狀，可見細胞分裂。(Hematoxylin and eosin , X400)