

## · 个案分析 ·

## 华氏巨球蛋白血症合并新型冠状病毒肺炎 1 例\*

项 瑾, 曹国君, 陈 锐, 吴之源, 关 明<sup>△</sup>  
复旦大学附属华山医院检验科, 上海 201907

**关键词:** 华氏巨球蛋白血症; 新型冠状病毒肺炎; 全血细胞减少; 淋巴浆细胞淋巴瘤

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.14.026

**中图法分类号:** R446.11

**文章编号:** 1673-4130(2023)14-1790-03

**文献标志码:** C

淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症(LPL/WM)是一种罕见的惰性成熟 B 细胞淋巴瘤,在非霍奇金淋巴瘤中所占比例 $<2\%$ 。LPL 侵犯骨髓同时伴有血清单克隆性免疫球蛋白(Ig)M 时诊断为 WM<sup>[1]</sup>。WM 好发于 60 岁以上老年人,临床诊断中易与 IgM 型多发性骨髓瘤混淆<sup>[2]</sup>。有研究报道,新型冠状病毒感染(COVID-19)流行期间,WM 患者感染新型冠状病毒(SARS-CoV-2)风险增加,感染后易发生严重并发症<sup>[3]</sup>。目前国内尚未见 WM 合并 COVID-19 的病例报道。本研究报道的 1 例高龄女性患者以全血细胞减少为首发症状,有代谢性疾病及脑出血史,在确诊普通型 COVID-19 后鼻咽拭子 SARS-CoV-2 核酸检测结果连续 40 d 呈阳性。入院后通过免疫固定电泳和骨髓形态学等实验室检测确诊为 WM。本报道旨在提高临床工作者对于 WM 的认识,并为 WM 患者合并 COVID-19 的诊治提供参考。

## 1 病例资料

患者,女,87 岁,2022 年 4 月 30 日 SARS-CoV-2 核酸检测结果阳性,外院治疗 3 周后未转阴,转至复旦大学附属华山医院宝山院区继续进行隔离观察。2022 年 5 月 27 日入院时 SARS-CoV-2 ORF1ab 基因 Ct 值为 32.32, N 基因 Ct 值为 29.11。入院时无发热、咳嗽、鼻塞等症状,无明显呼吸困难、气急表现,体温 36.7℃,呼吸 16 次/分,脉率 86 次/分,血压 127/66 mmHg,氧饱和度 99%,生命体征平稳。患者神志不清,面色萎黄,右前臂可见点片状皮下出血灶。胸部 CT 可见病毒性肺炎征象。头颅 CT 提示右侧颞叶脑出血可能,两侧基底节区及半卵圆区缺血灶。患者红细胞计数(RBC)  $1.34 \times 10^{12}/L$ ,白细胞计数(WBC)  $1.51 \times 10^9/L$ ,血红蛋白(Hb) 47 g/L,血小板计数(PLT)  $70 \times 10^9/L$ 。血糖 8.3 mmol/L;糖化血红蛋白 12.57%。临床初步诊断:(1) COVID-19 普通型;(2) 全血细胞减少,巨幼细胞性贫血;(3) 脑出血恢复期;(4) 原发性高血压 2 级;(5) 2 型糖尿病。

## 2 实验室和影像学检查

患者 2022 年 6 月 4 日血清免疫固定电泳提示单

克隆条带异常增强,表现为 IgM- $\kappa$  型,见图 1。IgM 34.50 g/L,总蛋白(TP) 67.9 g/L,清蛋白(Alb) 29.8 g/L,白球比例 0.8,  $\beta_2$  微球蛋白 7.06 mg/L,游离  $\kappa$  轻链( $\kappa$ FLC) 32.50 mg/L,游离  $\lambda$  轻链( $\lambda$ FLC) 32.20 mg/L,乳酸脱氢酶(LDH) 155 U/L。白细胞介素(IL)-1 $\beta$  12.60 pg/mL, IL-2 受体 $>7\,500.00$  U/mL, IL-6 30.10 pg/mL, IL-8 44.10 pg/mL, IL-10 20.80 pg/mL,肿瘤坏死因子  $\alpha$  39.50 pg/mL。尿培养结果提示肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌与光滑假丝酵母菌混合感染。

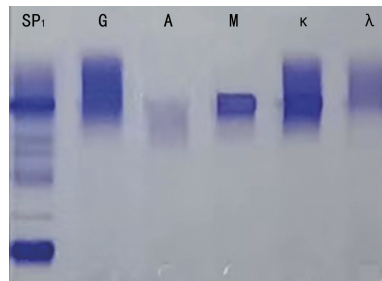


图 1 患者血清免疫固定电泳结果

骨髓细胞学检查见形态较单一的异常小淋巴细胞异常增殖,以成熟型为主,淋巴样浆细胞细胞占比 16%。粒系细胞比例减少,中晚幼粒细胞以上阶段细胞比例明显减少,部分成熟中性粒细胞可见颗粒增多、增粗、核分叶过多及空泡现象,红系比例明显减少。部分成熟红细胞呈缙钱状排列。还可见少量单核组织巨噬细胞,偶见噬血现象。全片见巨核细胞 24 只,其中颗粒型 18 只,4 只产板型,2 只裸核。成熟血小板散在或成小簇可见,片上可见簇状分布的异常小淋巴样细胞及淋巴样浆细胞。见图 2。

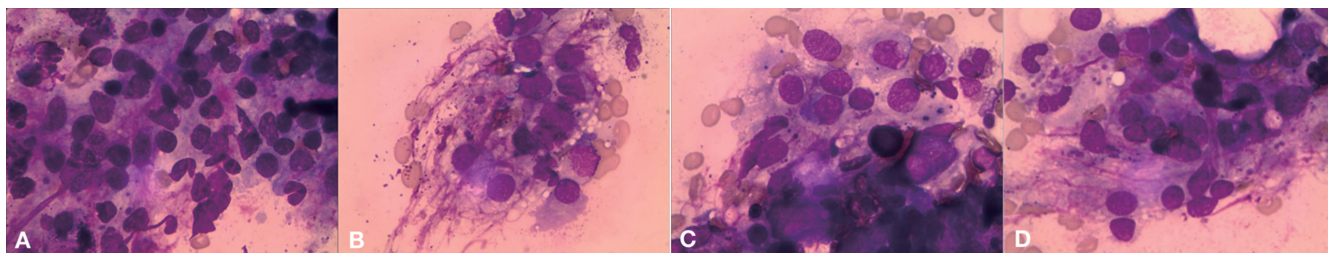
患者入院后行胸部 CT 检查,见图 3。显示双肺有散在炎症,有病毒性肺炎的可能,双侧有少许胸腔积液,双肺散在肺大泡,左肺上叶钙化灶,冠脉钙化。甲状腺两叶结节伴钙化。头颅 CT 扫描提示,右额颞叶梗死后;右侧脑室后角旁线状高密度影,少许出血灶可能;双侧额顶叶、基底节区、侧脑室旁缺血腔隙灶,脑萎缩;鼻旁窦炎症。四肢血管彩色多普勒超声

\* 基金项目:上海市科学技术委员会“科技创新行动计划”(21Y11900600、20S31902700)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: guanming88@126.com。

检查提示:右侧股静脉内血栓形成,余双下肢深静脉

血流尚通畅;双下肢动脉内中膜多发斑块,血流通畅。



注:A为淋巴浆细胞呈弥漫性增生,细胞体积中等或偏小,呈圆形或类圆形,细胞质量少,色蓝,部分有空泡,细胞核呈圆形、类圆形、椭圆形或不规则形,偶见扭曲及折叠;B为成堆分布的淋巴浆细胞,细胞体积中等,细胞质色蓝、部分有空泡;C为聚集分布的淋巴浆细胞,核染色质较疏松,幼稚型可见核仁;D为聚集分布的淋巴浆细胞。

图2 患者骨髓细胞形态学检查(Wright染色,×1 000)

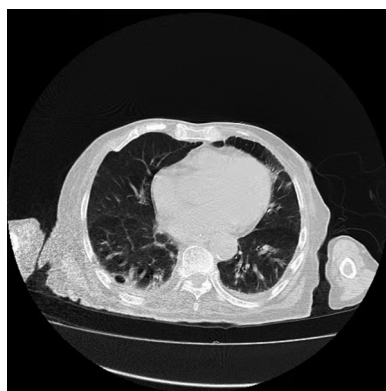


图3 患者胸部CT检查

### 3 诊断和治疗

患者新型冠状病毒核酸检测结果呈阳性,具有肺部影像学表现,COVID-19 普通型诊断明确<sup>[4]</sup>。患者血清中检测到单克隆性的 IgM。骨髓中浆细胞样小淋巴细胞侵犯小梁间隙,诊断为 WM,可与 IgM 型意义未明的单克隆免疫球蛋白血症、IgM 型多发性骨髓瘤等鉴别。前者仅表现为血清单克隆 IgM 异常增生,常小于 30 g/L,而且无骨髓中浆细胞浸润、其他 B 淋巴细胞增殖性疾病、相关器官或组织受损的证据;后者非常少见,细胞形态学为浆细胞形态,常伴溶骨性损害<sup>[1,5]</sup>。根据目前 WM 的预后判断系统 Revised IPSSWM(rIPSSWM)<sup>[6]</sup>,患者年龄 87 岁,大于 75 岁;β<sub>2</sub> 微球蛋白 7.06 mg/L,大于 4 mg/L;LDH 155 U/L,小于 250 U/L;Alb 29.8 g/L,小于 35 g/L。累计 4 分,判为极高危组,WM 3 年病死率 48%,5 年生存率 36%,预后较差。

患者入隔离点后予以对症支持及医学观察,症状改善。予以奈马特韦/利托那韦片抗病毒、胸腺肽调节免疫及中药辅助治疗。患者 Hb 47 g/L,2022 年 6 月 8 日输注红细胞悬液 2 U,输注后复查 Hb 66 g/L,输注有效。予以维生素 B12、叶酸治疗,粒细胞集落刺激因子皮下注射,WBC、PLT 有所上升,较前好转,皮下出血灶较前明显减少。考虑全血细胞减少与肿瘤骨髓浸润有关,予以泽布替尼 160 mg 鼻饲(每日 2 次),血小板恢复正常,贫血较前好转。病程中发现股静脉血栓,但患者存在血小板减少,有可疑脑出血,存

在抗凝禁忌未予以抗凝治疗。予以头孢哌酮舒巴坦联合多西环素治疗尿路感染,较前好转,停用抗菌药物。监测血糖,根据血糖水平调整胰岛素用量。予以沙库巴曲缬沙坦控制血压,美托洛尔控制心率。患者于 2022 年 6 月 8 日、6 月 15 日连续多次新型冠状病毒核酸检测阴性,贫血状况较前改善,病情平稳。

### 4 讨论

全血细胞减少本身不是一种疾病,却是一种疾病诊断的标志<sup>[7]</sup>。当机体感染 SARS-CoV-2 后,通过大量的细胞因子风暴和骨髓浸润作用,可引起血细胞的减少,其中主要以淋巴细胞减少为特征。在免疫力正常人群中,全血细胞减少作为 COVID-19 并发症的案例鲜有报道<sup>[8-9]</sup>。高龄患者机体功能整体退化,各项检测指标可能出现生理性异常。本例报道提示当这一类群体出现贫血、全血细胞减少时,不能排除血液系统疾病抑制骨髓造血可能。

WM 发病率约为 0.57/100 000,男性高于女性<sup>[10]</sup>,作为一种惰性疾病,约 25% 的患者在诊断时无症状<sup>[11]</sup>,极易发生漏诊和误诊,贫血是 WM 最常见临床表现和最主要的治疗指征<sup>[1]</sup>。世界卫生组织造血和淋巴组织肿瘤分类规定 LPL 的诊断包括<sup>[12]</sup>:(1)由小 B 淋巴细胞、浆细胞样淋巴细胞和浆细胞组成的淋巴瘤;(2)通常侵犯骨髓,也可侵犯淋巴结和脾脏;(3)不符合其他可能伴浆细胞分化的小 B 细胞淋巴瘤诊断标准。而将 LPL 浸润骨髓同时分泌单克隆性 IgM 者定义为 WM。因此 WM 的诊断需要满足两大条件:(1)病理检查证实淋巴浆细胞侵犯骨髓;(2)外周血检测到单克隆 IgM 增高。此外,免疫表型和 MYD88 L265P 突变是 WM 诊断的重要标志,后者发生率达 90% 以上<sup>[5]</sup>,但非特异性的诊断指标。本例报道中患者血清游离轻链结果高于正常值,免疫固定电泳结果提示 IgM 单克隆性增生,骨髓细胞学检查中淋巴浆细胞弥漫性增生对于疾病的诊断与鉴别诊断起关键作用。由于 WM 起病隐匿,临床表现症状不具有特异性,可将血清电泳列为常规检测项目,如出现 M 蛋白阳性时可进一步进行骨髓穿刺观察形态学有无改变以进行鉴别诊断,必要时还可进行免疫表型和

MYD88 基因检测,以提高疾病诊断效率。

WM 作为一种不可治愈的疾病,治疗指征在于出现症状,治疗目标在于缓解症状。当 WM 合并 COVID-19 时,需要根据原发疾病的轻重缓急、SARS-CoV-2 变异株的毒性、患者的身体状况权衡抗肿瘤治疗的利弊并确定治疗时机。初诊的 WM 患者若临床表现为无症状则建议暂缓治疗。当合并显著临床症状时,评估结果为适合布鲁顿氏酪氨酸激酶抑制剂(BTKi)治疗的患者应优先考虑使用 BTKi 治疗<sup>[13]</sup>。BTK 是一种非受体酪氨酸激酶,其在 B 淋巴细胞的发育、成熟、分化和增殖中起重要作用<sup>[14]</sup>。本例报道中,患者确诊 WM 后使用的泽布替尼是一种强效的 BTKi。美国食品药品监督管理局于 2021 年 8 月 31 日批准泽布替尼用于治疗 WM。相较于上一代 BTKi 伊布替尼,泽布替尼靶点占有率更高、选择性更强、抑制更持久,可进一步改善 WM 患者预后<sup>[15-16]</sup>。近期研究提出泽布替尼对于 COVID-19 患者的治疗价值,包括可提高患者氧饱和度、减少病毒感染症状、降低血栓和高凝状态的发生<sup>[14]</sup>。然而,用药同时需要警惕 BTKi 的免疫调节和抗炎反应,以及停药可能带来的潜在风险——细胞因子风暴和高黏滞将加重 COVID-19 后期并发症的发生<sup>[3]</sup>。CASTILLO 等<sup>[17]</sup>报道,20% 使用一代 BTKi 伊布替尼治疗的 WM 患者停药时出现以发热、全身疼痛、头痛、关节痛为主的“伊布替尼戒断”症状。MAYNARD 等<sup>[18]</sup>报道 1 例接受一代 BTKi 伊布替尼治疗的 81 岁男性 WM 患者在确诊 COVID-19 后停药,继而出现呼吸困难、氧饱和度下降等症状,进入 ICU 使用无创通气,并且在恢复 BTKi 伊布替尼足剂量每日单次 420 mg 给药、合并使用瑞德西韦抗病毒治疗后,患者症状缓解,逐步好转,治疗 19 d 后恢复自主呼吸,撤除供氧设备。

综上所述,当患者合并 COVID-19 时,特别是高龄患者,核酸转阴时间更长,同时对于原发疾病的诊断和治疗趋于复杂化。WM 发病率低,临床少见,此时血清免疫球蛋白、免疫固定电泳和骨髓形态学等多种常规实验室检测结果对其诊断与鉴别诊断有重要价值。此外,BTKi 等抗肿瘤药物对于 COVID-19 的治疗价值同样值得更进一步的深入研究。

## 参考文献

- [1] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会,中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组,中国抗淋巴瘤联盟. 淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症诊断与治疗中国专家共识(2016 年版)[J]. 中华血液学杂志,2016,37(9):729-734.
- [2] 陈斗佳,张孝芬,王梦婷,等. 淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症一例报告并文献复习[J]. 中华肿瘤防治杂志,2021,28(1):79-82.
- [3] TALAULIKAR D,ADVANI R H,BRANAGAN A R,et al. Consensus statement on the management of Waldenström macroglobulinemia patients during the COVID-19 pandemic [J]. *Hemasphere*,2020,4(4):e433.

- [4] 国家卫生健康委员会办公厅,国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)[EB/OL]. (2022-12-13). [https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2022-03/15/content\\_5679257.htm](https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2022-03/15/content_5679257.htm).
- [5] PRATT G,EL-SHARKAWI D,KOTHARI J,et al. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia:a british society for haematology guideline[J]. *Br J Haematol*,2022,197(2):171-187.
- [6] KASTRITIS E,MOREL P,DUHAMEL A,et al. A revised international prognostic score system for Waldenström's macroglobulinemia[J]. *Leukemia*,2019,33(11):2654-2661.
- [7] MARTIN POZUELO RUIZ DE PASCUAL R,LOPEZ PARDO P,LOPEZ DORIGA BONNARDEAUX P. Pancytopenia during SARS-CoV-2 infection [J]. *Med Clin (Engl Ed)*,2020,155(8):364-365.
- [8] ZHAO Y,HE J,WANG J,et al. Development of pancytopenia in a patient with COVID-19[J]. *J Med Virol*,2021,93(3):1219-1220.
- [9] BRIDWELL R E,INMAN B L,BIRDSONG S,et al. A coronavirus disease-2019 induced pancytopenia[J]. *Am J Emerg Med*,2021,47:324. e1-324. e3.
- [10] KYLE R A,LARSON D R,MCPHAIL E D,et al. Fifty-year incidence of Waldenström macroglobulinemia in Olmsted County, Minnesota, from 1961 through 2010: a population-based study with complete case capture and hematopathologic review [J]. *Mayo Clin Proc*,2018,93(6):739-746.
- [11] 李丽丽,刘沁华,夏瑞祥. 华氏巨球蛋白血症诊断和治疗 [J]. 临床荟萃,2019,34(6):489-495.
- [12] SWERDLOW S H,CAMPO E,HARRIS N L,et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues: WHO classification of tumours [M]. 4th ed. Geneva:WHO,2017.
- [13] 胡夕春,胡志皇,王碧芸,等. 新型冠状病毒肺炎与抗肿瘤药物治疗 [J]. 中国癌症杂志,2022,32(6):499-511.
- [14] KALIAMURTHI S,SELVARAJ G,SELVARAJ C,et al. Structure-based virtual screening reveals ibrutinib and zanubrutinib as potential repurposed drugs against COVID-19[J]. *Int J Mol Sci*,2021,22(13):7071.
- [15] TAM C S,LEBLOND V,NOVOTNY W,et al. A head-to-head Phase III study comparing zanubrutinib versus ibrutinib in patients with Waldenström macroglobulinemia[J]. *Future Oncol*,2018,14(22):2229-2237.
- [16] 张洪涛. 中国第一个获得美国 FDA“突破性疗法”认证的抗癌新药,到底好在哪[J]. 科技导报,2019,37(11):6-8.
- [17] CASTILLO J J,GUSTINE J N,MEID K,et al. Ibrutinib withdrawal symptoms in patients with Waldenström macroglobulinemia [J]. *Haematologica*,2018,103(7):e307-e310.
- [18] MAYNARD S,ROS-SOTO J,CHAIKOS A,et al. The role of ibrutinib in COVID-19 hyperinflammation: a case report[J]. *Int J Infect Dis*,2021,105:274-276.