

## · 病例报告 ·

## 以非伤寒沙门菌菌血症首诊的非霍奇金淋巴瘤一例

佟晔<sup>1</sup> 张昕宇<sup>1</sup> 周志安<sup>2</sup> 王立东<sup>3</sup>

**【摘要】目的** 提高医务工作者对全面系统体格检查的重视以及对住院疑诊患者合并较为少见菌血症的认知。**方法** 分析1例以非伤寒沙门菌菌血症首诊的非霍奇金淋巴瘤患者的诊疗过程,并结合相关文献进行复习。**结果** 1例66岁既往体健的老年男性以非伤寒沙门菌菌血症为首诊,通过不断追踪病因,完善检查,最终诊断为非霍奇金淋巴瘤,予以综合抗感染等对症治疗后,患者体温正常,病原学指标复查均阴性,病情好转后于上级医院进一步化疗,后期规律随访疗效较好。**结论** 及时发现并确诊及规范治疗是控制非伤寒沙门菌感染及隐匿的原发病病情及改善预后的关键。

**【关键词】** 非伤寒沙门菌; 非霍奇金淋巴瘤

**A case of non-hodgkin's lymphoma first diagnosed as non-typhoid *Salmonella* bacteremia** Tong Ye<sup>1</sup>, Zhang Xinyu<sup>1</sup>, Zhou Zhian<sup>2</sup>, Wang Lidong<sup>3</sup>. <sup>1</sup>Graduate School of Chengde Medical University, Chengde 067000, China; <sup>2</sup>Department of Combine Traditional Chinese and Western Medicine, Chengde Central Hospital, Chengde 067000, China; <sup>3</sup>Department of Endocrinology, Chengde Central Hospital, Chengde 067000, China

Corresponding author: Wang Lidong, Email: whlfids@126.com

**【Abstract】Objective** To improve the attention to the comprehensive and systematic physical examination and the understanding of the suspected patients complicated with relatively rare bacteremia. **Methods** The diagnosis and treatment of one case of with non-hodgkin lymphoma who was first diagnosed as non-typhoidal *Salmonella* were analyzed and relevant literatures were reviewed. **Results** Through tracing the cause continually and auxiliary examination, the hidden illness was discovered of a 66-year-old male patient, who was diagnosed as non-hodgkin lymphoma, while first diagnosed as bacteremia of non-typhoidal *Salmonella*. After comprehensive anti-infection and symptomatic treatment, the patient's temperature returned to normal. The etiology turned negative. After his condition improved, the patient was advised to superior hospital to further treatment. **Conclusion** Timely detection, diagnosis and standard treatment were the keys to control the infection of non-typhoid *Salmonella* and improve the prognosis.

**【Key words】** Non-typhoidal *Salmonella*; Non Hodgkin lymphoma

非伤寒沙门菌(non-typhoidal *Salmonella*, NTS)感染是指伤寒、副伤寒以外的沙门菌引起的急性感染性疾病。非伤寒沙门菌一般存在于人体粪便中,有时也可从血液、骨髓中分离出来。淋巴瘤是常见的恶性肿瘤之一,是一组原发于淋巴结和(或)淋巴结外部位淋巴组织的恶性肿瘤,大多与免疫应答过程中淋巴细胞增殖分化产生的某种免疫细胞恶化有关。淋巴瘤可分为霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)和非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)两类。NHL因具有不同的组织

学特点,更易发生早期远处扩散。非伤寒沙门菌菌血症患者常见于肿瘤等免疫功能低下的人群。本文对就诊于承德市中心医院的1例非霍奇金淋巴瘤合并非伤寒沙门菌感染者的诊治经过,报道如下。

### 一、病例摘要

1. 患者李某,男性,66岁,退休人员。主因“左下肢疼痛伴发热3个月”入院。

患者于2018年7月20日无明显诱因出现左侧膝关节及小腿疼痛,呈钝痛,活动时加重,休息及热敷后可稍缓解,并伴有间断发热,体温最高达39.1℃,以午后及夜间为著。无寒战、无盗汗,无皮肤红斑,无咳嗽、咯痰,无腹痛、腹泻。患者自行服用解热镇痛药物治疗(具体名称及剂量不详),上述状况无明显减轻,且疼痛进行性加重。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2020.02.015

作者单位: 067000 承德市,承德医学院<sup>1</sup>; 067000 承德市,承德市中心医院中西医结合科<sup>2</sup>; 067000 承德市,承德市中心医院内分泌科<sup>3</sup>

通信作者: 王立东, Email: whlfids@126.com

2018年8月10日患者就诊于承德医学院附属医院骨科门诊,行左侧胫腓骨X线检查:左胫腓骨骨质结构未见异常,余常规检查未见异常。

2018年8月20日患者于承德医学院附属医院康复科住院,住院期间查血尿便常规、肝肾功能未见异常,腰椎X线:腰椎退行性变。左膝关节MRI示:髌骨、股骨远端及胫腓骨近端多发异常信号,转移瘤待除外;内侧半月板蜕变信号;关节积液;膝关节周围软组织肿胀。住院期间给予止痛、退热及理疗等对症治疗后患者疼痛稍减轻出院。出院后患者仍有间断发热,并且出现右膝关节及小腿疼痛,性质及程度同左侧肢体,在社区医院间断应用“布洛芬”、“曲马多”“抗菌药物”等多种药物(具体药物名称及剂量不详),仍有间断发热,体温最高达38.0℃,疼痛较前无明显好转。

2018年9月18日患者再次就诊于承德医学院附属医院南院创伤骨科,行股骨骨髓穿刺,左股骨骨髓组织病理活检回报:内镜下见骨髓组织及炎细胞浸润。病理诊断:穿刺骨髓组织考虑为慢性炎症改变。免疫组织化学:分化簇(cluster of differentiation, CD)20(散在+)、CD79a(散在+)、CD3(散在+)、Kappa(部分+)、λ(部分+)、CD38(散在+)、CD138(部分+)、CD5(散在+)、细胞周期性蛋白(Cyclin D1)(个别细胞+)。患者住院期间仍有间断发热,体温最高达38.0℃。

家属要求自行将病理切片送至外院会诊,2018年10月11日首都医科大学附属北京积水潭医院病理会诊结果:初步考虑待除外浆细胞骨髓瘤等淋巴造血系统肿瘤,2018年10月16日患者就诊于中日友好医院,行正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-computer tomography, PET-CT):全身骨质多发高密度影,双肺多发小结节影,左侧腹股沟区多发淋巴结葡萄糖代谢增高,考虑血液系统疾病可能,多发骨髓瘤?淋巴瘤?建议胫骨近端组织穿刺活检。患者仍间断发热,下肢疼痛症状持续不缓解,食欲减退,进食量逐渐减少,发展至仅进少量流食,逐渐出现颜面部及双下肢水肿。

2018年11月1日患者于本院急诊就诊,进一步完善辅助检查:血常规提示贫血,血红蛋白90 g/L。尿常规、便常规、肾功能、凝血未见异常。C-反应蛋白177 mg/L。红细胞沉降率54 mm/h。肝功能:碱性磷酸酶430 U/L,γ-谷氨酰基转移酶511 U/L,乳酸脱氢酶364 U/L,白蛋白26 g/L,电解质:钙1.99 mmol/L,免疫球蛋白G、E高于正常水平。铁蛋白668.3 ng/ml,血清铁3 μmol/L。抗核抗体1:100弱阳性核仁型ENAC(-)。胸部CT:考虑双肺气肿,双肺水肿?右肺下叶肺大泡,右肺多发小结节,主气管右壁局限增厚,双侧胸膜增厚。心脏超声:双房扩大、肺动脉高压、左室舒张功能减低、心包积液(少量)。双下肢动静脉

超声:双下肢动脉散在小斑块。患者急诊治疗期间发热超过38.0℃,伴寒战,抽取血标本,经培养后结果回报:肠炎沙门菌生长,肥达外斐试验阴性,诊断为非伤寒沙门菌血症。急诊给予头孢哌酮舒巴坦、左氧氟沙星、阿米卡星静点联合抗感染、退热、止痛和利尿等对症治疗,患者颜面部及双下肢水肿消退,仍有间断发热及双下肢疼痛,于2018年11月9日以“非伤寒沙门菌血症骨痛原因待查”收入院。

患者自发病以来,精神状态差、食欲差,进食半流食,日进食量约750 ml,睡眠差,大便正常,尿偏少呈浓茶色,体重近3个月下降约5 kg。否认外伤史,家族中无类似疾病史。

2. 入院体格检查:神志清, Bp: 127/64 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), T: 38.3℃, 周身表浅淋巴结未触及肿大,右侧胸壁可触及2个结节,大小约1 cm × 1 cm, 质韧,活动度较好,无压痛,表面无破溃,无分泌物。双肺呼吸音弱,双下肺可闻及细湿罗音。四肢肌力IV<sup>-</sup>, 肌张力正常,双膝关节肿胀,关节活动度减低,左膝关节畸形痉挛,负重能力差。参照0~10数字疼痛强度量表(numerical rating scale, NRS)进行疼痛评分,该患者疼痛评分为7分。

3. 辅助检查:双膝关节MRI:双膝关节多发骨质破坏,伴关节周围软组织内团块影;髌上囊及关节周围滑囊积液(见图1),全身骨扫描:双侧膝关节组成骨、双膝关节及左侧约第9、10后肋见骨盐代谢异常活跃灶。

4. 诊疗经过:根据血培养及药敏试验结果规律给予头孢哌酮舒巴坦、左氧氟沙星、阿米卡星静点联合抗感染,洛芬待因止痛,物理降温等治疗,自2018年11月16日后未再发热,复查血培养未见致病菌生长。但疼痛仍持续,疼痛NRS评分6分。

2018年11月24日患者右侧胸壁结节无明显诱因较前增大,增至约3 cm × 2 cm和2 cm × 1 cm,完善右胸壁结节超声:右侧胸壁皮下脂肪层可见2.2 cm × 1.0 cm和1.7 cm × 0.7 cm低回声,内回声不均,周边及内部可见条索血流信号。

2018年11月28日手术切除右胸壁结节,病理活检示:结合免疫组织化学结果符合B细胞来源淋巴瘤,考虑弥漫大B细胞淋巴瘤(图2),免疫组化结果示:人细胞角蛋白(CK)(-),波形蛋白(Vimentin)(间质+),增殖细胞核抗原(Ki67)(约70%+),S-100(灶状+),CD3(灶状+),CD20(+),CD38(+-)。

5. 出院诊断:①非霍奇金淋巴瘤(弥漫大B细胞型);②非伤寒沙门菌血症;③轻度贫血;④低蛋白血症。

6. 出院随访:患者于中国医学科学院肿瘤医院右胸壁结节病理会诊结果示非霍奇金淋巴瘤,倾向弥漫大B细胞淋巴瘤。建议患者回当地行放疗化疗治疗。患者2018年12

月19日于承德医学院附属医院始行化疗, 2018年12月19日予利妥昔单抗(rituximab, R) 500 mg + CHOP[环磷酰胺(cyclophosphamide, C) 1 000 mg d1 + 多柔比星脂质体(pirarubicin, H) 30 mg d1 + 长春新碱(vincristine, O) 2 mg d1 + 泼尼松(prednisone, P) 100 mg d1~5], 治疗中未见明显不良反应, 并于2019年1月21日、2月11日、3月4日、4月1日和4月28日予R-CHOP(利妥昔单抗500 mg d1 + 环磷酰胺1 000 mg d2 + 多柔比星脂质体30 mg d2 + 长春新碱2 mg d2 + 泼尼松 100 mg d1~5); 4月28日出现骨髓抑制、粒细胞减少性发热, 给予聚乙二醇充足人粒细胞刺激因子预防白细胞减低, 并给予盐酸羟考酮止痛。

患者于2019年3月15日于中国医学科学院肿瘤医院复查PET-CT: 右侧胸壁局部术后改变, 术区未见代谢增高; 双侧股骨远端及胫腓骨近端骨质密度不均, 局部骨质破坏, 伴代谢增高。于2019年5月23日给予双下肢残留病灶放疗: 95%计划靶区(planning target volume, PTV): 5 000 cGy/25次/5周。放疗期间患者双下肢疼痛, 给予盐酸羟考酮缓释片止痛, 无明显骨髓抑制。嘱患者定期门诊随诊。

2019年6月20日回访: 患者双下肢疼痛NRS评分3分, 仍存在双下肢负重能力较差。

**讨论** 沙门菌血清型已达2 579个, 我国已分离血清型有300多个<sup>[1]</sup>。既往研究证实<sup>[2-3]</sup>, 非伤寒沙门菌的主要血清型为鼠伤寒沙门菌及其变种沙门菌、斯坦利沙门菌和肠炎沙门菌。全世界范围内, 非伤寒沙门菌是由细菌引起的胃肠炎的常见食源性病因<sup>[4]</sup>。胃肠道黏膜屏障功能受损可能促使非伤寒沙门菌感染由肠道向全身扩散, 与引起胃肠炎的其他细菌相比, 非伤寒沙门菌感染导致出现侵袭性疾病的风险增加了5倍, 常见于镰状红细胞贫血、糖尿病、淋巴瘤、应用糖皮质激素、有手术或创伤史的患者, 仅0.8%的非伤寒沙门菌感染者可见骨髓受累<sup>[5]</sup>, 并引起相应部位的不适。

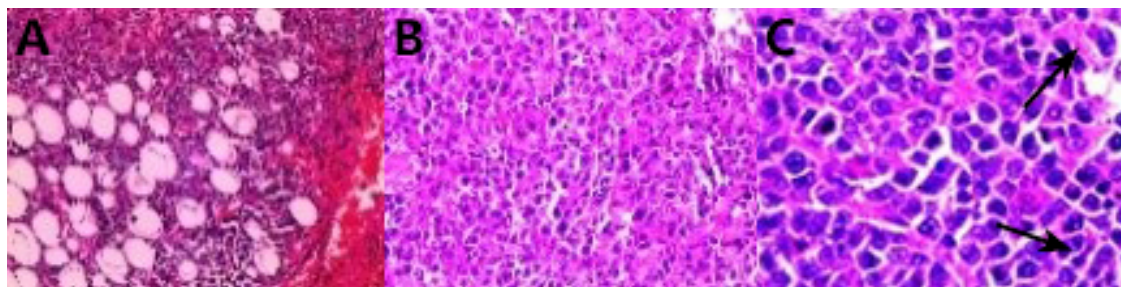
弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)是NHL中最常见类型之一, 以往研究显示, DLBCL在NHL人群中占35%~45%<sup>[6]</sup>, 在成人NHL中占30%~40%<sup>[7]</sup>, 其在组织形态、临床表现及预后等多个方面具有较大异质性, 且具有较强的侵袭性<sup>[8]</sup>。

DLBCL可发生于任何年龄, 但以老年人多见, 其典型表现为迅速增大的无痛性肿块, 累及皮肤时多表现为皮肤结节, 甚至有些患者可表现为局部皮肤溃疡、糜烂以及发热、体重下降、贫血等<sup>[9]</sup>。淋巴瘤皮肤受累分为原发性皮肤淋巴瘤及淋巴瘤继发皮肤受累两种。原发性皮肤B细胞淋



注: 图1A、B为双膝关节T2WI冠状位, 图1C、D为双膝关节矢状位, 可见双膝关节股骨远端, 胫骨近端不规则斑片状混杂T2WI高信号影, 边缘模糊不清, 膝关节周围骨膜增厚

图1 患者双膝关节MRI



注: 图A: 瘤细胞侵及周围脂肪组织( $\times 100$ ); 图B( $\times 200$ )、图C( $\times 400$ ): 分别于低倍镜和高倍镜下可见形态学特征为细胞较大, 泡状核内含明显的核胞浆相对丰富

图2 患者胸壁结节组织活检(HE染色)

淋巴瘤(primary cutaneous B-cell lymphoma, PCBCCL)被世界卫生组织和欧洲癌症研究与治疗组织定义为发病初期仅有皮肤病变,至少6个月内无皮肤以外扩散迹象的B细胞淋巴瘤<sup>[10]</sup>。原发性皮肤淋巴瘤和DLBCL继发皮肤受累均可累及头、颈和四肢,但躯干受累在继发皮肤受累中更具有特征性。斯坦福大学一项研究发现,继发皮肤受累的淋巴瘤约占所有皮肤淋巴瘤的25%,其中26.8%为DLBCL<sup>[12]</sup>。本例患者入院前出现胸壁结节,入院后胸壁结节进行性增大,且相关影像学资料提示患者其他部位亦有受累表现,故分析患者为DLBCL继发皮肤受累的可能性大。患者最终治疗方案为R-CHOP方案,此方案为标准一线化疗方案,可提高患者的疗效<sup>[13-14]</sup>和生存率<sup>[15-16]</sup>。

根据目前临床资料仍不能完全确定本研究中患者疼痛原因,分析可能为:①非霍奇金淋巴瘤骨转移刺激骨膜引起疼痛。既往研究表明,16%~75%非霍奇金淋巴瘤侵犯骨髓<sup>[17]</sup>。既往一项对55例非霍奇金淋巴瘤患者的研究结果显示,20%患者发生骨髓侵犯<sup>[18]</sup>。许雯等<sup>[19]</sup>研究中20例淋巴瘤侵犯骨髓患者,B细胞淋巴瘤更易侵犯骨髓,非霍奇金淋巴瘤通常多数累计淋巴结,其主要诊断方式为淋巴结活检。但部分患者查体未触及肿大淋巴结、影像学检查未检出肿大的淋巴结,甚至由于一些影响因素无法行淋巴结活检时,骨髓活检、骨髓细胞学检查、免疫组织化学、PET-CT等会提高疾病的检出率。相关文献报道,肿瘤相关骨髓病变骨髓穿刺的阳性率约为50%,高春林等<sup>[20]</sup>对62例非霍奇金淋巴瘤患者骨髓活检的检出率分析显示:骨髓活检对于非霍奇金淋巴瘤的检出率为40.3%。免疫组织化学中抗-CD20在B细胞淋巴瘤中表达较高<sup>[21]</sup>,淋巴瘤侵犯骨髓时,PET-CT在诊断方面也存在一定的局限性,Albano等<sup>[22]</sup>研究印证了此观点,故不能除外非霍奇金淋巴瘤骨转移。②非伤寒沙门菌血症血源播散引起的骨髓炎引起疼痛。一项回顾性研究显示,骨髓炎首次病变部位组织活检培养细菌的阳性率为43%。穿刺抽吸物培养阴性时,75%病例可根据血培养做出病原学诊断。本患者骨髓活检病理因无多点穿刺及骨髓培养,仍不能除外非伤寒沙门菌血症血源播散引起的骨髓炎。③淋巴瘤远端转移和血源播散性慢性骨髓炎同时存在。

患者入院前诊断为非伤寒沙门菌血症,但通过文献检索发现非伤寒沙门菌血症感染者常见于肿瘤、获得性免疫缺陷综合征、血液病和免疫功能低下人群,于健康人群中的发病率极低。本研究患者为老年男性,既往无特殊免疫功能低下原发疾病,例行体检未见异常,本次发病无明显占位性肿瘤表现,外院骨髓病理结果未见异常,骨髓活检未见肿瘤细胞及细菌,查体无全身浅表淋巴结肿大,且相关影像学检查未发现肿大淋巴结影,但据以往临床经验及查阅相关文献,仍怀疑患者体内可能存在某个隐藏的

因素,导致外在的非伤寒沙门菌血症的表象;故应坚持对造成患者免疫功能低下的原发病进行排查。最终,胸壁结节活检提示弥漫大B细胞淋巴瘤。再次回顾此病例,考虑患者在患有淋巴瘤的基础上,免疫功能下降,肠炎沙门菌经食源性途径感染并入血,合并非伤寒沙门菌血症。

患者以骨痛为首发临床症状,以沙门菌血症首诊入院。从发病到明确诊断,病程历经半年之久,总结诊疗经验:①对于临床疑诊的病例,要反复推敲病例特点,不放过一丝可疑之处,从病史的认真询问中寻找疑难病诊断的蛛丝马迹。②现阶段,一些高新诊断技术为诊断带来巨大的帮助,但身为临床医师,系统全面的体格检查必须具备,它是任何现代高新诊断技术不能替代的。临床上因体格检查不规范而导致误诊、漏诊的病例屡见不鲜,修海华等<sup>[23]</sup>对2例误诊患者的反思一文中指出了规范查体的重要性。在对疾病的诊断中,扎实、准确的体格检查是每位临床医师的基本功,需要在临床工作中认真夯实。

本病例提示临床医师对于住院疑诊的患者,当合并较为少见的菌血症时应提起重视,及时完善相关疾病的检查,观察此类患者是否合并其他原发病,这类疾病通常因不典型感染或初期缺乏临床反应而延误病情,若不及时进行治疗及干预,可能错过患者的最佳治疗时机。

## 参 考 文 献

- [1] 许学斌,冉陆,朱超.沙门菌分型血清对比研究(上海市1999至2007年)[J].检验医学,2010,25(1):21-25.
- [2] 修宁宁,郑碧英,辛青松.2013年东莞市沙门菌感染流行病学特征及耐药性分析[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2015,8(13):2530-2534.
- [3] 冯雪琴,严海忠,罗锡华,等.中山地区682株肠道非伤寒沙门菌的感染特性和药敏结果分析[J].实用检验医师杂志,2019,11(1):4-8.
- [4] Ctk S. CDC Health information for international travel 2016[J]. Am J Trop Med Hyg,2016,95(5):1219-1220.
- [5] Pak S, Pham C. Chronic *Salmonella* osteomyelitis in a diabetic patient[J]. Cureus,2017,9(5):1285.
- [6] 葛均波,徐永健,王辰.内科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:587.
- [7] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China[J]. CA Cancer J Clin,2016,66(2):115-132.
- [8] 李静,董敏.弥漫大B细胞淋巴瘤治疗最新进展[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(16):123-128.
- [9] 杨扬,杨融辉,吴斌,等.弥漫性大B细胞淋巴瘤皮肤受累一例[J].中国麻风皮肤病杂志,2018,34(11):678-680.
- [10] Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas[J]. Blood,2005,105(10):3768-3785.
- [11] Stroz MN, van de Rijn M, Kim YH, et al. Gene expression profiles of cutaneous B cell lymphoma[J]. Invest Dermatol,2003,120(5):865-870.
- [12] 胡萍萍,王尧坤,项静静,等.弥漫大B细胞淋巴瘤的研究进展[J].浙江临床医学,2017,19(9):1746-1748.

- [13] 杨萍, 甄敬飞, 庞萌, 等. 原发生殖系统弥漫大B细胞淋巴瘤患者临床及生存分析[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(20): 2593-1596.
- [14] 程艳, 陈小青, 熊皓, 等. 原发于淋巴结内, 外弥漫大B细胞淋巴瘤预后影响因素分析[J]. 山东医药, 2019, 59(3): 56-58.
- [15] 许亚茹, 刘莉, 任秀红, 等. 148例原发性弥漫大B细胞淋巴瘤的生存分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(1): 61-66.
- [16] Coiffier B, Thieblemont C, Neste E VD, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients[J]. Blood, 2010, 116(12): 2040-2045.
- [17] 关键虹, 王晓宁, 马恺. 骨髓抽吸-活检双标本一步法取材在骨髓转移癌诊断中的应用[J]. 中国实验血液学杂志, 2013, 4(4): 1054-1057.
- [18] 张还珠, 李莹, 刘芯, 等. 非霍奇金淋巴瘤骨髓侵犯相关血液学因素分析[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(2): 413-415.
- [19] 许雯, 李晓霞. 以骨髓受累为首表现的非霍奇金淋巴瘤的临床特点[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2018, 52(1): 45-48.
- [20] 高春林, 杨红, 陶静楠. 骨髓活检对非霍奇金淋巴瘤骨髓浸润及骨髓转移癌的诊断作用分析[J]. 昆明医科大学学报, 2015, 36(5): 112-114.
- [21] 胡宁, 丁辉, 陈丽, 等. 免疫组织化学和骨髓形态学检测在非霍奇金淋巴瘤诊断和临床分期中的应用价值[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(2): 449-453.
- [22] Albano D, Patti C, Lagalla R, et al. Whole-Body MRI, FDG-PET/CT, and bone marrow biopsy, for the assessment of bone marrow involvement in patients with newly diagnosed lymphoma[J]. J Magan Reson Imaging, 2017, 45(4): 1082-1089.
- [23] 修海华, 吕芝, 王福学. 从二例非霍奇金淋巴瘤的误诊谈正规查体的重要性[J]. 临床误诊误治, 2006, 19(8): 86-87.

(收稿日期: 2019-06-24)

(本文编辑: 孙荣华)

佟晔, 张昕宇, 周志安, 等. 以非伤寒沙门菌菌血症首诊的非霍奇金淋巴瘤一例[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2020, 14(2): 167-171.