

## · 疑难病例析评 ·

## 第 549 例 腹痛—腹泻—发热—肠道溃疡

丁雪丽 孟品 宋文 武军 毛涛 田宇彬

青岛大学附属医院消化内科, 青岛 266003

通信作者: 丁雪丽, Email: dxl369@126.com

**【摘要】** 本文报道 1 例骨髓增生异常综合征合并+8 染色体三体相关肠道溃疡患者的诊治过程。该患者起病表现为腹痛、腹泻及发热, 同时合并结肠多发溃疡, 曾被误诊为溃疡性结肠炎, 给予激素及免疫抑制剂治疗, 效果不佳。后经骨髓等系列检查, 最终确诊骨髓增生异常综合征, +8 染色体三体相关肠道多发溃疡, 最终给予异体造血干细胞移植治疗, 病情缓解。

**【关键词】** 骨髓增生异常综合征; 8 号染色体三体; 肠道溃疡; 贝赫切特综合征

## 病历摘要

患者女, 50 岁, 因“腹痛、腹泻、发热半年”于 2020 年 5 月 28 日收入青岛大学附属医院。患者 2019 年 12 月无明显诱因出现腹痛, 为下腹部阵发性疼痛, 疼痛视觉模拟评分(VAS) 5~10 分, 无放射痛, 疼痛后有便意, 排便后有所缓解, 伴腹泻, 4~5 次/d, 黄色不成形稀便, 无脓血, 无发热, 外院就诊, 查白细胞(WBC)  $10.1 \times 10^9/L$ , 红细胞(RBC)  $3.71 \times 10^{12}/L$ , 血红蛋白(Hb) 95 g/L, 红细胞压积 0.314, 平均血红蛋白含量 25.7 pg, 平均血红蛋白浓度 303 g/L, 血小板总数(PLT)  $252 \times 10^9/L$ , 乳酸脱氢酶(LDH) 366 U/L, 癌胚抗原、甲胎蛋白、糖基抗原 125 及糖基抗原 19-9 均正常, 大便潜血阴性, 腹部 CT: 多发肝囊肿, 双肾囊肿; 胃镜提示慢性非萎缩性胃炎伴胆汁反流, 胃多发息肉, 结肠镜提示回盲部、升结肠及横结肠多发阿弗他样溃疡; 病理提示黏膜固有层内见较多急慢性炎细胞浸润, 可见小脓肿形成, 未见溃疡面坏死, 不排除溃疡性结肠炎(UC)。后患者逐渐出现发热, 体温最高  $41^\circ\text{C}$ , 伴畏寒、寒战, 仍有腹痛, 腹泻进行性加重, 最多每日 10 余次, 伴口腔溃疡, 无外阴溃疡、无皮疹, 偶有恶心、呕吐, 再次复查肠镜仍提示结肠多发片状溃疡, 大者  $15\text{ mm} \times 5\text{ mm}$ , 外院考虑“UC, 不排除感染”, 给

予积极抗感染、抗病毒治疗无效, 后给予美沙拉嗪 1 g/次, 3 次/d 口服, 甲泼尼龙 20~80 mg 及吗替麦考酚酯等治疗, 足量激素后症状好转, 减量后症状反复。患者仍有腹痛、腹泻、发热, 为进一步诊治来本院就诊。既往史: 13 年前行“剖宫产”手术。婚育史、个人史及家族史无特殊。入院查体: 体温  $36.4^\circ\text{C}$ , 轻度贫血貌, 睑结膜轻度苍白, 无口腔溃疡, 无皮疹, 腹软, 无压痛。

入院后完善检查, WBC  $20.6 \times 10^9/L$ , Hb 100 g/L, PLT  $54 \times 10^9/L$ , C 反应蛋白(CRP) 22.38 mg/L, LDH 525 U/L, 铁蛋白 369.9 ng/ml, EB 病毒(EBV) DNA  $1.74 \times 10^3$  拷贝/ml, 生化、免疫等均正常。肠镜及胶囊内镜检查示回肠末端, 结肠散在点片状溃疡, 大者  $12\text{ mm} \times 5\text{ mm}$ , 覆白苔, 周边黏膜明显发红(图 1), 病理: 黏膜组织呈慢性活动性炎伴糜烂及肉芽组织增生, 间质淋巴细胞及部分中性粒细胞浸润, EB 编码核糖核酸(EBER)(-), T 细胞抗原受体重排(-)。患者中年女性, 慢性病程, 临床表现为腹痛、腹泻、发热, 炎症指标升高, PLT 下降, 贫血, WBC 略高, LDH、铁蛋白升高, 肠镜为回肠末端, 结肠可见多发阿弗他样及片状穿凿样溃疡, 周边黏膜明显发红, 病理不支持 UC。结合以上, 考虑该患者回结肠溃疡不符合 UC, 血液系统疾病不排除, 故逐渐减量激素, 完善骨髓检查及功能代谢显像(PET)CT。骨

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210623-01421

收稿日期 2021-06-23 本文编辑 周阳

引用本文: 丁雪丽, 孟品, 宋文, 等. 第 549 例 腹痛—腹泻—发热—肠道溃疡[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(44): 3664-3667. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210623-01421.



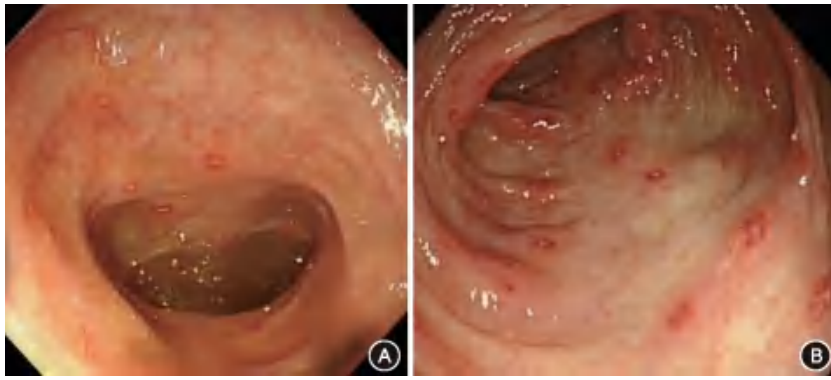


图1 患者结肠镜检查结果 A:回肠末端散在阿弗他样溃疡,周边黏膜明显发红;B:结肠可见散在点片状溃疡,周边黏膜明显发红

髓示骨髓增生极度活跃(细胞容积90%,粒红比例减少,粒系以中幼及以下阶段为主,红系各阶段可见,巨核细胞易见,最多达20个/高倍视野),流式细胞学示髓系原始细胞比例增高(5.6%),粒系比例增高,建议除外髓系肿瘤[骨髓增殖性肿瘤(MPN)、骨髓增生异常综合征(MDS)/MPN];染色体核型克隆性异常,-5,del(7q),+8,+mar[可见于MDS,急性髓细胞白血病(AML),淋巴系统疾病等](图2)。PET CT:结肠肝曲壁轻度增厚,代谢轻度增高,标准最大摄取值(SUV<sub>max</sub>) 3.1,脾脏弥漫性代谢增高,SUV<sub>max</sub> 3.7,骨骼系统弥漫性代谢增高,SUV<sub>max</sub> 5.7。为进一步对疾病诊断、预后判断和治疗策略进行指导,完善二代测序:与疾病密切相关热点突变位点SET结合蛋白1(SETBP1):47.5%,肿瘤蛋白p53(TP53):48.5%。结合以上,患者最终诊断:MDS[MDS-多系造血异常(MLD),基于WHO分类的预后评分系统(WPSS)3分 高危,国际预后评分系统(IPSS)评分1.5分 中危-2,修订版IPSS 4.5分 中危],给予地西他滨治疗40 mg d1~d5,症状有所缓解,但患者症状仍有反复,后于北京协和医院血

液内科住院诊治,查PLT  $49 \times 10^9/L$ ,LDH 439 U/L,超敏C反应蛋白(HsCRP) 28.37 mg/L,大便培养阴性,艰难梭菌毒素、真菌D-葡聚糖、肥大外斐反应试验、布氏杆菌凝集试验、巨细胞病毒(CMV)DNA及EBV DNA等感染检查均阴性。免疫及肿瘤标志物均阴性。外周血细胞形态学分析提示原始细胞1%,荧光原位杂交(FISH)-MDS系列:P53 10%,EGR1 95%,D7S486 84%,Csp8 84%,D20s108 6%,骨髓穿刺:

增生活跃,粒系原始粒细胞比例增高,占4%,部分粒细胞可见胞浆颗粒减少,可见个别P-H畸形,符合MDS治疗后。肠镜检查提示回肠、盲肠、结肠、直肠可见散在充血糜烂及椭圆形穿凿样溃疡,表覆黄苔。病理提示炎性渗出物及肠黏膜慢性炎,乙状结肠黏膜下层部分小血管壁玻璃样变。CMV原位杂交技术(ISH)及EBER ISH均阴性,完善检查后提示患者诊断为MDS-MLD,IPSS-R6分,中危,肠道溃疡为白塞氏综合征(Behçet syndrome, BS),考虑为+8染色体三体相关肠道多发溃疡可能性大,给予足量激素,沙利度胺50 mg/次,1次/d治疗,逐渐加量至100 mg/次,1次/d及司坦唑醇2 mg/次,3次/d治疗,并建议异体造血干细胞移植(haematopoietic stem-cell transplantation, HSCT)治疗,后患者行HSCT,症状缓解,未再腹痛、腹泻,未再发热,血常规恢复正常,目前应用更昔洛韦预防性抗病毒、氟康唑预防性抗真菌、复方磺胺甲噁唑片预防性抗卡氏肺孢子及抗排异等治疗,仍在随访中。

## 分析与讨论

本例患者中年女性,慢性病程;腹痛、腹泻和发热为主要临床表现,病程过程中有口腔溃疡;实验室检查提示小细胞低色素贫血,病程过程中逐渐出现PLT下降,LDH、铁蛋白、EBV DNA轻度升高,发热时CRP升高,结肠镜及胶囊内镜均提示回肠末端、结肠多发穿凿样溃疡,覆白苔,溃疡周边黏膜发红。病理提示非特异性炎症,PET CT提示结肠肝曲壁轻度增厚,脾脏及骨骼系统弥漫性代谢增高。骨髓:流式细胞学检查提示髓系原始细胞比例增高(5.6%),考虑MDS;染色体核型有克隆性异常,-5,del(7q),+8,+mar;MDS二代测序:TP53:48.5%;最

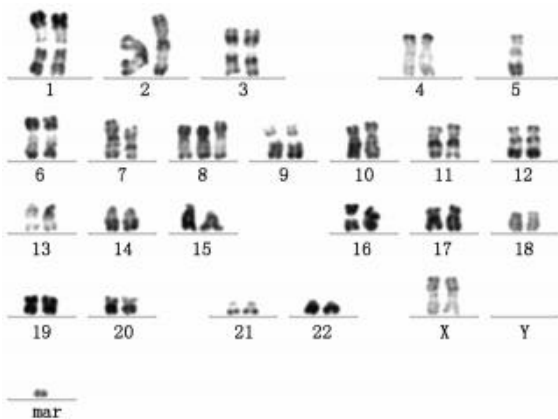


图2 患者骨髓染色体核型分析,显示染色体核型有克隆性异常,-5,del(7q),+8,+mar



### 诊治难点

- 患者以腹痛、腹泻、发热、肠道溃疡等消化系统表现发病,容易误诊或漏诊其他系统疾病。
- 当 MDS 合并+8 染色体三体时,容易出现腹部症状及肠道溃疡,临床对该病认知不足。
- MDS 合并+8 染色体三体相关溃疡(BD/BS)时治疗比较困难,常规治疗效果不佳。

### 启示

- 当患者有消化道症状、发热、典型血管炎样溃疡及血常规异常时,需要警惕 MDS 可能。
- 当 MDS 存在+8 三体染色体时,我们应警惕是否存在肠道受累,尤其是存在不明原因发热或腹部主诉的病例。
- MDS 存在+8 三体染色体相关溃疡(BD/BS)时,治疗方案主要选择 HSCT,避免反复应用激素、免疫抑制剂及生物制剂,以免延误疾病治疗。

终诊断:MDS(MDS-MLD, IPSS-R 6 分 高危)。

患者为 MDS,但以消化系统症状起病,表现为腹痛、腹泻、合并发热,结肠镜提示回肠末端及结肠多发穿凿样溃疡,曾被外院误诊为 UC。该患者肠道溃疡的病因仍需要进一步排查,是 MDS 导致还是存在二元论可能。从诊断和鉴别诊断的角度分析,肠道溃疡有以下可能:(1)感染:患者一般有不洁饮食史或疫区旅居史,临床上可表现为发热、腹痛、腹泻,甚至恶心、呕吐等,实验室检查提示 WBC 改变,炎症指标升高,多次大便、血培养或组织培养可能发现致病菌,足疗程抗感染治疗有效。该患者反复完善细菌、病毒、真菌及寄生虫等检查均阴性,反复足疗程抗感染治疗效果不佳,考虑原发感染可能性小。(2)血管炎:患者有口腔溃疡,炎症指标升高,结肠镜提示穿凿样溃疡,溃疡周边黏膜充血,符合血管炎改变,病理提示慢性炎症,乙状结肠黏膜下层部分小血管壁玻璃样变,足量激素治疗病情有所好转,该患者需要进一步考虑血管炎可能,如 BS 等。(3)炎症性肠病(IBD):患者慢性病程,临床表现为腹痛、腹泻、发热,炎症指标升高,结肠镜提示肠道溃疡,病理提示慢性炎症,激素治疗有一定效果,但患者溃疡改变不符合 UC 内镜改变,也不符合典型克罗恩病(CD)表现,UC 临床表现为腹泻、黏液脓血便、腹痛,该患者无明显黏液脓血便,与临床不符;另外,UC 内镜表现为从直肠发起的弥漫连续病变,该患者为散在病变,不符合 UC 内镜改变,因早期 CD 可表现为阿弗他溃疡,故需要除外早期 CD

可能;然而,轻中度 IBD 一般对美沙拉嗪及激素敏感,但该患者效果不佳,故考虑患者 IBD 可能性小,基本可排除 UC,早期 CD 不排除,但可能性小,需进一步随访。(4)淋巴瘤:患者发热、腹泻,血常规异常,LDH、EBV DNA 升高,肠道多发溃疡,需要考虑淋巴瘤可能,但 PET CT、骨髓及病理均不支持,考虑可能性小。故该患者肠道溃疡诊断方面首先考虑血管炎可能性大。

MDS 是起源于造血干细胞的高度异质性髓系克隆性疾病,其特点是髓系细胞发育异常,表现为无效造血、难治性血细胞减少,高风险向急性髓系白血病转化<sup>[1]</sup>。MDS 本身几乎不累及胃肠道。但文献发现 MDS 可合并肠白塞病(Behçet Disease, BD)/BS 样特征改变,尤其是+8 染色体三体的 MDS 患者<sup>[2]</sup>。多项研究提示 8 号染色体三体在 MDS 合并 BD/BS 样特征改变时与肠道溃疡之间有重要的关联<sup>[2-8]</sup>。MDS 合并 BD/BS 样特征改变的患者中,8 号染色体最常见出现的核型异常,8 号染色体三体的患者更易出现发热及肠道病变<sup>[2]</sup>。该患者为+8 染色体三体的 MDS,临床上表现为消化道症状及发热,CRP 升高,肠道表现符合 BS 样特征,故其肠道溃疡最终考虑为+8 染色体三体相关肠道溃疡可能性大。

既往报道,+8 染色体三体的 MDS 患者中有 76.2% 的患者合并 BD/BS 样特征改变<sup>[7]</sup>。研究者曾总结约 50 例+8 染色体三体的 MDS 患者资料,其平均年龄为 45.7 岁,69.2% 患者有发热,69.2% 的患者有肠道累及,仅 11% 患者合并眼部病变<sup>[7]</sup>。合并发热时可出现炎症指标升高;内镜主要表现为结肠黏膜弥漫肿胀,多发糜烂,孤立或多发穿凿样溃疡,当 MDS 合并典型肠 BD 时,肠道溃疡一般呈现边缘锐利的圆形深溃疡,好发于回盲部及近端结肠,肠道溃疡容易穿孔与出血<sup>[2]</sup>。许多患者早期因肠道溃疡被误诊为 IBD,延误疾病诊治。该患者临床也表现为发热、肠道累及,炎症指标升高,肠道溃疡为小肠及结肠黏膜多发糜烂、穿凿样溃疡,同样发病半年内被误诊为 UC,反复给予了激素等治疗,与文献报道一致。BD/BS 样特征改变与 MDS 可同时发生,也可早于或晚于 MDS 发生<sup>[9]</sup>。

+8 染色体三体的 MDS 合并 BD/BS 时治疗比较困难,极个别患者可能对硫唑嘌呤或生物制剂有效,近年来研究发现应用糖皮质激素、免疫抑制剂、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  单克隆抗体对上述患者疗效不显著。另有研究发现 HSCT 对其治疗有效,不

仅能有效控制肠道溃疡,同时能够消除 MDS 产生的异常恶性克隆,从而控制病情<sup>[10]</sup>。本例患者足量激素可适当控制病情,但地西他滨、沙利度胺等均未能有效维持疾病缓解。

为何+8 染色体三体的 MDS 患者表现出高度炎症状态的原因还不完全清楚。既往研究发现,患者的白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、IL-17、IL-18、TNF- $\alpha$  和干扰素(IFN)- $\gamma$  水平升高,特别是在疾病活动状态下<sup>[9, 11]</sup>。Chen 等<sup>[12]</sup>报道了在来自+8 染色体三体的 MDS 患者的分化 34 阳性造血祖细胞群中促炎基因的上调,如转化生长因子- $\beta$ 、IFN- $\beta$ 2、IL-6、IL-7R、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)。TNF 相关凋亡诱导配体(TRAIL)及其受体(TRAIL-R)在淋巴细胞稳态中起重要作用,与包括 MDS 在内的多种恶性血液病密切相关,而编码 TRAIL-R 的基因就位于 8 号染色体短臂 21-22 位点(8p21-22)<sup>[13]</sup>。+8 染色体三体的 MDS 合并 BS 的相关发病机制有待进一步研究。

综上,MDS 合并 BD/BS 与单纯的 MDS 或 BD/BS 临床特征不同,给予常规治疗效果欠佳,血液科、风湿免疫科及消化内科医生对其认知不足,容易误诊或者漏诊。所以,当 MDS 存在+8 三体染色体时,应警惕是否存在肠道受累,尤其是存在不明原因发热或腹部主诉的病例,需进一步明确是否合并 BD/BS 样特征改变;治疗方案选择主要选择 HSCT,避免反复应用激素、免疫抑制剂及生物制剂,以免延误疾病治疗。另外,当患者有消化道症状、发热并有典型血管炎样溃疡时,需要警惕 MDS 可能。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(2): 89-97. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.02.001.
- [2] Yanai S, Nakamura S, Kawasaki K, et al. Multiple colonic ulcers associated with trisomy 8: serial changes in colonoscopic findings[J]. Clin J Gastroenterol, 2016, 9(5): 298-301. DOI: 10.1007/s12328-016-0671-6.
- [3] Tada Y, Koarada S, Haruta Y, et al. The association of Behçet's disease with myelodysplastic syndrome in Japan: a review of the literature[J]. Clin Exp Rheumatol, 2006, 24(5 Suppl 42):S115-S119.
- [4] Kimura S, Kuroda J, Akaogi T, et al. Trisomy 8 involved in myelodysplastic syndromes as a risk factor for intestinal ulcers and thrombosis--Behçet's syndrome[J]. Leuk Lymphoma, 2001, 42(1-2): 115-121. DOI: 10.3109/10428190109097683.
- [5] Ahn JK, Cha HS, Koh EM, et al. Behçet's disease associated with bone marrow failure in Korean patients: clinical characteristics and the association of intestinal ulceration and trisomy 8[J]. Rheumatology (Oxford), 2008, 47(8): 1228-1230. DOI: 10.1093/rheumatology/ken162.
- [6] Shen Y, Ma HF, Luo D, et al. High incidence of gastrointestinal ulceration and cytogenetic aberration of trisomy 8 as typical features of Behçet's disease associated with myelodysplastic syndrome: a series of 16 consecutive Chinese patients from the Shanghai Behçet's disease database and comparison with the literature[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 8535091. DOI: 10.1155/2018/8535091.
- [7] Esatoglu SN, Hatemi G, Salihoglu A, et al. A reappraisal of the association between Behçet's disease, myelodysplastic syndrome and the presence of trisomy 8: a systematic literature review[J]. Clin Exp Rheumatol, 2015, 33(6 Suppl 94):S145-S151.
- [8] Wesner N, Drevon L, Guedon A, et al. Gastrointestinal Behçet's-like disease with myelodysplastic neoplasms with trisomy 8: a French case series and literature review [J]. Leuk Lymphoma, 2019, 60(7): 1782-1788. DOI: 10.1080/10428194.2018.1542152.
- [9] Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, et al. Cytokine profile in Behçet's disease patients. Relationship with disease activity[J]. Scand J Rheumatol, 2002, 31(4): 205-210. DOI: 10.1080/03009740220318387.
- [10] Asano T, Sato S, Furuya MY, et al. Intestinal Behçet disease associated with myelodysplastic syndrome accompanying trisomy 8 successfully treated with abdominal surgery followed by hematopoietic stem cell transplantation: a case report[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(46): e17979. DOI: 10.1097/MD.00000000000017979.
- [11] Hasegawa H, Iwamasa K, Hatta N, et al. Behçet's disease associated with myelodysplastic syndrome with elevated levels of inflammatory cytokines[J]. Mod Rheumatol, 2003, 13(4):350-355. DOI: 10.3109/s10165-003-0245-6.
- [12] Chen G, Zeng W, Miyazato A, et al. Distinctive gene expression profiles of CD34 cells from patients with myelodysplastic syndrome characterized by specific chromosomal abnormalities[J]. Blood, 2004, 104(13): 4210-4218. DOI: 10.1182/blood-2004-01-0103.
- [13] Testa U. TRAIL/TRAIL-R in hematologic malignancies[J]. J Cell Biochem, 2010, 110(1): 21-34. DOI: 10.1002/jcb.22549.