

# 反应性浆细胞增多症合并梅毒及EBV感染1例并文献复习

刘健<sup>1</sup>, 史雪<sup>2</sup>, 李营<sup>2</sup>, 张月瑛<sup>3</sup>, 王伟<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青岛大学医学部, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属医院血液内科, 山东 青岛

<sup>3</sup>青岛阜外心血管病医院心内科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年11月13日; 录用日期: 2023年12月7日; 发布日期: 2023年12月15日

## 摘要

目的: 报道1例反应性浆细胞增多症(reactive plasmacytosis, RP)合并梅毒(syphilis)及EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染病例并探讨其临床表现、病理学特征、治疗及预后。方法: 回顾性分析青岛大学附属医院2023年10月收治的1例RP合并感染患者的临床资料, 并进行文献复习。结果: 患者男性, 48岁, 首发症状为发热伴贫血, 当地医院查骨髓穿刺不能排除是多发性骨髓瘤, 入院后完善相关辅助检查, 结果尚不满足单克隆浆细胞疾病诊断标准, 且合并梅毒及EBV感染, 反应性浆细胞增多可能性大。结论: RP不是一种独立的疾病, 其临床表现、治疗方式及预后均取决于原发病, 需与多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)等疾病相鉴别。

## 关键词

反应性浆细胞增多症, 梅毒, EBV, 临床表现, 病理学特征, 诊断, 治疗, 预后

# Reactive Plasmacytosis with Syphilis and EBV Infection: A Case Report and Literature Review

Jian Liu<sup>1</sup>, Xue Shi<sup>2</sup>, Ying Li<sup>2</sup>, Yueying Zhang<sup>3</sup>, Wei Wang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Department of Hematology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>3</sup>Department of Cardiology, Qingdao Fuwai Cardiovascular Hospital, Qingdao Shandong

Received: Nov. 13<sup>th</sup>, 2023; accepted: Dec. 7<sup>th</sup>, 2023; published: Dec. 15<sup>th</sup>, 2023

\*通讯作者。

文章引用: 刘健, 史雪, 李营, 张月瑛, 王伟. 反应性浆细胞增多症合并梅毒及EBV感染1例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 19168-19173. DOI: 10.12677/acm.2023.13122697

## Abstract

**Objective:** To report a case of reactive plasmacytosis with syphilis and Epstein-Barr virus infection and to explore its clinical features, pathological characteristics, treatment, and prognosis. **Methods:** The clinical data of the patient with RP was collected and organized from the Affiliated Hospital of Qingdao University in October 2023. The clinical features, histopathological and immunohistochemical characteristics, treatment and prognosis were retrospectively analyzed, with review of related literatures. **Results:** The patient was a 48-year-old male with fever and anemia as the first symptom, and multiple myeloma could not be excluded by bone marrow aspiration in the local hospital. After admission, relevant auxiliary examinations were completed, but the results did not meet the diagnostic criteria of monoclonal plasma cell disease. The patient has a high possibility of reactive plasma cell proliferation due to the combination of syphilis and EBV infection. **Conclusion:** RP is not an independent disease whose clinical manifestations, treatment methods, and prognosis depend on the primary disease. And it needs to be differentiated from diseases such as multiple myeloma (MM).

## Keywords

Reactive Plasmacytosis, Syphilis, EBV, Clinical Features, Pathological Characteristics, Diagnosis, Treatment, Prognosis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

反应性浆细胞增多症(reactive plasmacytosis, RP)是一组由多种原因或原发病引起的以骨髓或外周血成熟浆细胞增多为特征的临床综合征, 常见病因有病毒感染、结缔组织病、造血系统疾病以及恶性肿瘤, 其临床表现、治疗及预后因原发病而异[1]。现报道青岛大学附属医院 2023 年 10 月收治的 1 例 RP 合并梅毒及 EBV 感染病例, 对其临床特征、治疗及预后进行回顾性描述性研究, 并复习相关文献进行讨论, 以提高对该疾病的认识。

## 2. 病例报告

患者男性, 因“反复发热半年余, 发现贫血半月”于 2023 年 10 月入住青岛大学附属医院血液内科, 既往肺气肿病史。2023 年 9 月于外院行骨髓穿刺检查示: 骨髓流式见 20%浆细胞, 原幼浆细胞可见, 考虑多发性骨髓瘤。入院后查体未见明显阳性体征。实验室检查示: 白细胞计数  $4.31 \times 10^9/L$ , 红细胞计数  $3.24 \times 10^{12}/L$ , 血红蛋白 88 g/L, 血小板  $157 \times 10^9/L$ ; 钙 2.03 mmol/L; 血免疫球蛋白 A 7.310 g/L, 免疫球蛋白 G 23.800 g/L, 免疫球蛋白  $\kappa$  轻链 6.63 g/L, 免疫球蛋白  $\lambda$  轻链 4.47 g/L, 免疫球蛋白 E 510.90 IU/mL,  $\beta_2$  微球蛋白 5083.00  $\mu g/L$ ; 血清蛋白电泳示白蛋白 38.5%,  $\beta_2$  球蛋白 8.70,  $\gamma$  球蛋白 33.90%, M 蛋白未见异常, 免疫分型电泳未见异常; 尿免疫球蛋白 K 轻链 150.00 mg/L, 免疫球蛋白 L 轻链 39.70 mg/L, kapU/lamU 3.78; 淋巴细胞亚群检测示 CD3 总 T 细胞 81.40%, CD4 T 辅助淋巴细胞 2.39%, CD8 T 抑制淋巴细胞 77.36%, CD4/CD8 T 细胞比值 0.03, CD19 B 细胞 5.94%, CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> (感染指标) 0.32%; 梅毒螺旋体抗体 21.01S/CO, 梅毒 TPPA 试验阳性, 艾滋病毒抗体 1/2 型待确定; EB 病毒衣壳抗原 IgG > 50.00

AU/mL, EB 病毒核抗原 IgG > 50.00 AU/mL, EB 病毒 DNA 1.245E+04 拷贝/mL。头颅、骨盆 DR 正侧位及颈、胸腰椎 MR 平扫未见明显骨质破坏; 胸部 CT 示肺部慢性炎症, 左肺上叶肺气肿、肺大疱; 心脏超声检查示心包积液(微量)。骨髓涂片检查(见图 1)示: 增生骨髓象, 粒红比减低; 幼浆占 0.5%, 成熟浆占 6%; 巨核数可, 血小板易见。骨髓活检病理示: 破碎的骨髓伴出血, 增生大致正常(细胞容积 40%~50%), 粒红比例略减小, 粒系各阶段细胞可见, 以中幼及以下阶段细胞为主, 红系各阶段细胞可见, 以中晚幼红细胞为主, 巨核细胞可见, 呈分叶核, 灶状纤维组织增生。浆细胞散在或小簇分布(5%~10%)。特殊染色: 普鲁士蓝(-), 网状纤维(MF: 1 级), Masson (胶原纤维分级: 0 级)。免疫组化: CD138 (浆细胞+), Kappa (部分浆细胞+), Lambda (部分浆细胞+), CD56(-), MUM1 (散在+), CD20 (个别+), CD3 (少量+), CD5 (散在或小簇+), Bcl-2 (散在或小簇+), Bcl-6(-)。结合免疫组化结果, 未见单克隆浆细胞明显增多, 淋巴细胞散在或小簇分布。血液肿瘤免疫分型示: 粒系细胞群 48%, 前体 B 淋巴细胞群 8.38%, 嗜酸性粒细胞 3.2%, 单核细胞 2.28%, 成熟淋巴细胞群 17.92%, 有核红及碎片 22.6%。细胞分子遗传学检查未见克隆性染色体异常。

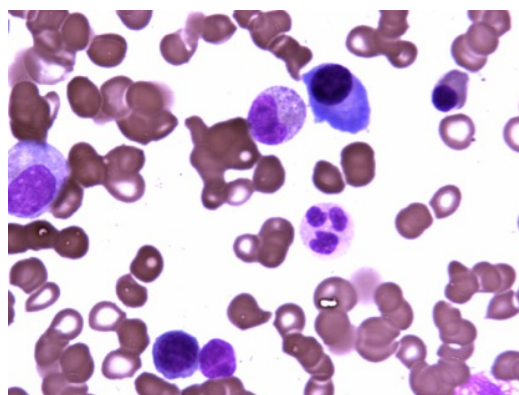


Figure 1. Bone marrow smear of the patient  
图 1. 患者骨髓涂片检查

患者入院时合并发热、肺部感染, 给予抗感染、退热等对症治疗。患者外院骨髓流式见 20% 浆细胞, 原幼浆细胞可见, 不能除外多发性骨髓瘤等浆细胞疾病; 入院后复查骨髓穿刺及免疫固定电泳结果均未发现浆细胞单克隆证据, 头颅、骨盆 DR 正侧位及颈、胸腰椎 MR 平扫未见明显骨质破坏, 且患者梅毒螺旋体抗体及 TPPA 试验阳性, EB 病毒抗原及 DNA 阳性, HIV 可疑阳性, 相关疾病不能除外, 考虑上述疾病所致反应性浆细胞增多可能, 建议患者于青岛市疾控中心或青岛市第六人民医院进一步诊治。

### 3. 讨论

浆细胞作为一种免疫细胞, 是 B 淋巴细胞经抗原识别、活化、增殖和分化成熟的终末阶段, 具有合成、贮存和分泌免疫球蛋白(Immunoglobulin, Ig), 即分泌抗体的功能, 主要参与机体的体液免疫反应[2]。浆细胞增生可分为三类, (1) 恶性增生, 如浆细胞瘤、巨球蛋白血症等, 多伴随明显症状; (2) 原因未明的浆细胞增生, 现统称为“意义未明的单克隆免疫球蛋白病(MGUS)”, 临床表现与生化改变均呈良性过程, 病因不明, 其中极少数在多年后可能转为恶性增生; (3) 反应性增生, 继发于其他疾病, 可能与感染、肿瘤、炎症、贫血、药物反应和自身免疫性疾病等有关[3] [4]。反应性浆细胞增殖通常比较短暂, 并在基础疾病缓解时消失[1]。根据既往文献报道, RP 有如下特点: (1) 可有发热、贫血或伴肝脾肿大; (2) 分泌增多的免疫球蛋白多为多克隆性, 仅少数为单克隆性且增多的水平有限, 但亦可出现 M 蛋白; (3) 骨骼 X 线检查无骨质破坏; (4) 浆细胞增生程度有限, 骨髓中浆细胞占有核细胞 10% 以下, 且浆细胞分化

良好；(5) 能找到原发病[5]。也有研究显示 IL-6 作为浆母细胞生存和分化的关键细胞因子，在 RP 患者中其水平可有不同程度的升高[2] [6] [7] [8]。在骨髓检查方面，浆细胞增多的诊断标准目前仍没有统一的意见，国外资料以骨髓浆细胞数平均占 1.3% 为正常值，并认为超过 2.5% 为浆细胞增多；国内报告正常值为 0%~1.2%，多认为超过 3% (含 3%) 为浆细胞增多[9]。在免疫组化方面，成熟浆细胞不表达 CD20、Pax5、表面 Ig 和 HLAII 类抗原等 B 细胞分化抗原，但特征性地表达 CD138 并高表达 CD38 [10]。在鉴别诊断方面，RP 需与多发性骨髓瘤(MM)、巨球蛋白血症等恶性浆细胞病以及浆细胞白血病等疾病相鉴别。RP 本身并不引起临床症状，不需治疗；患者若有临床表现，即为原发病引起，当原发病治愈时，RP 也会随之消失。恶性浆细胞病系因恶变单克隆浆细胞异常增殖，并分泌大量单克隆免疫球蛋白或其多肽链亚单位而引起的一组疾病，具有显著的临床表现，如贫血、溶骨性病变、高钙血症、肾功能不全、反复感染等，一般呈增生性骨髓象，骨髓瘤细胞可占有核细胞 5% 以上，多者可达 80%~95% 以上。RP 免疫表型为 CD38<sup>+</sup>、CD56<sup>-</sup>，IgH 基因克隆性重排阴性；而单克隆性浆细胞肿瘤一般表达 CD20、CD28、CD56 和 CD117，借此可将其与正常浆细胞区分开来。此外，表达  $\kappa$  和  $\lambda$  轻链浆细胞的比例测定也可作为 RP 与其他血液肿瘤鉴别的可靠方法[11]。有研究表明，恶性浆细胞病中 bcl-2(+) 浆细胞的数量和蛋白表达强度明显高于 RP，并且 bcl-2 水平随着疾病分期严重程度的增加而增高[12]。

梅毒(syphilis)是由密螺旋体苍白亚种，又称梅毒螺旋体(*Treponema pallidum*, Tp)引起的一种慢性、系统性传播疾病，可分为后天获得性梅毒和胎传梅毒(先天梅毒) [13]。除患者的流行病学和临床症状体征外，实验室检查是梅毒诊断的主要依据[14]。目前梅毒螺旋体难以在体外进行人工培养，因此梅毒病原学检测困难，其诊断主要依赖于血清学试验[15] [16]。一旦诊断明确，应及时正规治疗。早期梅毒(包括一期、二期梅毒及病期在 2 年以内的隐性梅毒)治疗推荐方案为卞星青霉素 240 万 U 肌内注射，每周 1 次，共 1~2 次；普鲁卡因青霉素 80 万 U/d 肌内注射，连续 15 d [13]。经足量规则治疗后，应定期随访观察，包括全身体检和复查非梅毒螺旋体血清学试验滴度，早期梅毒建议随访 2~3 年。EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)是一种嗜人类淋巴细胞的疱疹病毒，在人群中感染非常普遍；此外，EBV 还是一种致肿瘤病毒，与许多肿瘤的发生相关，如霍奇金淋巴瘤、鼻咽癌等[17]。正常人外周血由于潜伏感染的存在，单个核细胞常检出低载量的 EBV-DNA，通常低于 200 拷贝/mL [18]。有报道称 EB 病毒感染可能刺激 B 细胞增殖，从而导致外周血浆细胞增多[19]。艾滋病，即获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)，其病原体为人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)，实验室检查主要包括 HIV 抗体检测、HIV 核酸定性和定量检测、CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数、HIV 耐药检测等，其中 HIV-1/2 抗体检测是 HIV 感染诊断的金标准，HIV 核酸定量和 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数是判断疾病进展、临床用药、疗效和预后的两项重要指标[20]。此外，指南建议所有 HIV 感染者应做梅毒血清学筛查[13]。理想的 HIV 抗体检测应仅有“阳性”或者“阴性”两种结果，然而在实际检测过程中，初检、复检结果常不一致，从而难以明确诊断，例如一些阳性标本，因抗体浓度较低，可能会出现 S/CO 低于 1 的假阴性现象[21]。本例患者艾滋病毒抗体 1/2 型检验结果为“待确定”，且 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞明显降低，由于 HIV 感染后抗体水平逐步上升，因此该病例不能完全排除 HIV 感染，需间隔一段时间后再次取样随访调查明确诊断，以避免漏检、误诊的发生。该患者以发热起病，合并肺部感染，查体未见明显皮损，流行病学史不详，实验室检查示梅毒螺旋体抗体及 TPPA 试验阳性，EBV 衣壳抗原 IgG > 50.00 AU/mL，EBV 核抗原 IgG > 50.00 AU/mL，EBV-DNA 1.245E+04 拷贝/mL，EBV 感染诊断明确，梅毒及 AIDS 不能排除，建议患者至疾控中心进一步就诊。

#### 4. 结论

综上所述，RP 不是一种独立的疾病，而是一组可由多种疾病所继发的病症，其临床表现、治疗方式

及预后均取决于原发病,需通过详细询问病史以及血清蛋白电泳、血清游离轻链分析、骨髓穿刺活检、骨骼影像学检查等方法将其与多发性骨髓瘤(MM)、浆细胞白血病等疾病相鉴别[22]。临床上对发热伴免疫球蛋白增高的病例,应随时想到反应性浆细胞增生症的可能及其引起的各种原因,寻找有关线索,以求早期确诊并治疗。

## 参考文献

- [1] Kitamura, H., Kubota, Y., Fukushima, N., *et al.* (2016) Famotidine-Induced Reactive Plasmacytosis and Generalized Lymphadenopathy: A Case Report and Review of the Literature. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **9**, 7680-7685.
- [2] 胡豪, 蒋英杰, 许蕾, 等. 浆细胞浸润在常见淋巴结病变中的诊断与鉴别诊断价值[J]. 中华病理学杂志, 2023, 52(7): 702-709.
- [3] Hameed, M. and Raziq, F. (2021) Reactive Plasmacytosis: A Diagnostic Conundrum in Acute Myeloid Leukaemia. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, **33**, 335-338.
- [4] Maral, S., Albayrak, M., Sahin, O., *et al.* (2021) Synchronous Detection of Multiple Myeloma and Acute Myeloid Leukemia: A Diagnostic and Therapeutic Challenge. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, **27**, 464-469. <https://doi.org/10.1177/1078155220932352>
- [5] 黄文熙, 张安, 潘家琦, 等. 反应性浆细胞增生症五例报告[J]. 中华内科杂志, 1982, 21(10): 614-616.
- [6] 郑瑞, 戴美珍, 王青, 等. 发热伴血小板减少综合征患者反应性浆细胞增多症的实验室研究[J]. 中华传染病杂志, 2017, 35(3): 146-150.
- [7] Okabe, M., Hirono, K., Tamura, K., *et al.* (2018) Reactive Peripheral Blood Plasmacytosis in Kawasaki Disease. *Pediatrics International*, **60**, 884-885. <https://doi.org/10.1111/ped.13600>
- [8] Zhang, J., Yan, X., Li, Y., *et al.* (2018) Reactive Plasmacytosis Mimicking Multiple Myeloma Associated with SFTS Virus Infection: A Report of Two Cases and Literature Review. *BMC Infectious Diseases*, **18**, Article No. 528. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3431-z>
- [9] 李纯义. 反应性浆细胞增多症 40 例临床分析[J]. 中国实用内科杂志, 1993(8): 477-478.
- [10] Anderson, K.C., Park, E.K., Bates, M.P., Leonard, R.C., Hardy, R., Schlossman, S.F. and Nadler, L.M. (1983) Antigens on Human Plasma Cells Identified by Monoclonal Antibodies. *The Journal of Immunology*, **130**, 1132-1138. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.130.3.1132>
- [11] Shafieno, Y., Izadi, B., Khazaei, S., *et al.* (2019) The Diagnostic Value of Kappa/Lambda Ratios Determined by Immunohistochemistry in the Differentiation of Plasma Cell Myeloma from Reactive Plasmacytosis. *Clinical Cancer Investigation Journal*, **8**, 177-181. [https://doi.org/10.4103/ccij.ccij\\_65\\_19](https://doi.org/10.4103/ccij.ccij_65_19)
- [12] Miguel-García, A., Orero, T., Matutes, E., *et al.* (1998) bcl-2 Expression in Plasma Cells from Neoplastic Gammopathies and Reactive Plasmacytosis: A Comparative Study. *Haematologica*, **83**, 298-304.
- [13] 中国疾病预防控制中心性病控制中心, 中华医学会皮肤性病学会性病学组, 中国医师协会皮肤科医师分会性病亚专业委员会. 梅毒、淋病和生殖道沙眼衣原体感染诊疗指南(2020 年) [J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53(3): 168-179.
- [14] 中国麻风防治协会皮肤性病检验与诊断分会. 梅毒螺旋体血清学试验生物学假阳性处理专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2023, 46(5): 445-450.
- [15] Mehta, N., Bhari, N. and Gupta, S. (2022) Asian Guidelines for Syphilis. *Journal of Infection and Chemotherapy*, **28**, 1084-1091. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2022.04.023>
- [16] Janier, M., Unemo, M., Dupin, N., *et al.* (2021) 2020 European Guideline on the Management of Syphilis. *The Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **35**, 574-588. <https://doi.org/10.1111/jdv.16946>
- [17] 全国儿童 EB 病毒感染协作组, 中华实验和临床病毒学杂志编辑委员会. EB 病毒感染实验室诊断及临床应用专家共识[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2018, 32(1): 2-8.
- [18] 陈刚. EB 病毒感染的实验室诊断研究进展[J]. 中国热带医学, 2018, 18(3): 289-293.
- [19] Tarlton, S.W., Ariad, S., Lewis, D., Rowe, P. and Mendelow, B.V. (1990) Polyclonal Bence Jones Proteinuria Associated with Reactive Plasmacytosis. *Leukemia & Lymphoma*, **3**, 151-156. <https://doi.org/10.3109/10428199009050990>
- [20] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2021 年版) [J]. 中华内科杂志, 2021, 60(12): 1106-1128.

- 
- [21] 史志旭, 杨晋川. 人类免疫缺陷病毒 1、2 型抗体初筛实验“灰区结果”的探讨[J]. 上海医学检验杂志, 2001(4): 244-246.
- [22] Rasheed, A.H.A., Zhang, X., Liu, S., *et al.* (2023) Kidney Biopsy Un-Masquerading Plasma Cell Leukemia Diagnosed as Acute Myeloid Leukemia: An Unusual Clinical Experience. *Cureus*, **15**, e42909. <https://doi.org/10.7759/cureus.42909>