

- aviator[J]. Aviat Space Environ Med, 2002, 73(12): 1230-1234.
- [14] Air Force Surgeon General. Air Force waiver guide[M]. Washington: Department of Air Force, 2020: 128-132.
- [15] CAO K, FRIEDMAN D S, JIN S, et al. Multifocal versus monofocal intraocular lenses for age-related cataract patients: a system review and meta-analysis based on randomized controlled trials[J]. Surv Ophthalmol, 2019, 64(5): 647-658. DOI: 10.1016/j.survophthal.2019.02.012.
- [16] LENTON L. Visual performance in a flight simulator: multifocal intraocular lenses in pilots[J]. BMJ Open Ophthalmol, 2018, 3(1): e000139. DOI: 10.1136/bmjophth-2017-000139.
- [17] DURR G M, AHMED I I K. Intraocular lens complications: decentration, uveitis-glaucoma-hyphema syndrome, opacification, and refractive surprises[J]. Ophthalmology, 2021, 128(11): e186-e194. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.07.004.
- [18] OBSTBAUM S A, TO K. Posterior chamber intraocular lens dislocations and malpositions[J]. Aust N Z J Ophthalmol, 1989, 17(3): 265-271. DOI: 10.1111/j.1442-9071.1989.tb00531.x.
- [19] 吕明原, 孙伟, 张辉, 等. 后房型人工晶状体移位或脱位的相关因素分析及预防处理[J]. 国际眼科杂志, 2011, 11(4): 605-607. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2011.04.013.
- [本文编辑] 魏莎莎, 商素芳

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20211293

• 病例报告 •

T 细胞斑点试验检测阳性误诊为脊髓结核的淋巴细胞白血病 1 例报告

张兰第¹, 张社卿^{2*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院检验科, 上海 200433
2. 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院神经内科, 上海 200433

[关键词] 淋巴细胞白血病; 脊髓结核; T 细胞斑点试验; 误诊

[引用本文] 张兰第, 张社卿. T 细胞斑点试验检测阳性误诊为脊髓结核的淋巴细胞白血病 1 例报告[J]. 海军军医大学学报, 2023, 44(9): 1142-1144. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20211293.

Lymphocyte leukemia misdiagnosed as spinal cord tuberculosis with positive T cell spot test: a case report

ZHANG Landi¹, ZHANG Sheqing^{2*}

1. Department of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China
2. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Key words] lymphocyte leukemia; spinal cord tuberculosis; T cell spot test; misdiagnose

[Citation] ZHANG L, ZHANG S. Lymphocyte leukemia misdiagnosed as spinal cord tuberculosis with positive T cell spot test: a case report [J]. Acad J Naval Med Univ, 2023, 44(9): 1142-1144. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20211293.

1 病例资料 患者男, 50 岁, 因“进行性双下肢麻木、无力, 大小便排解困难 3 个多月”于 2018 年 3 月 19 日收入我院。2017 年 11 月底, 患者双侧踝关节以下出现麻木伴针刺样疼痛症状, 双腿尚有力, 不影响行走, 但症状逐渐加重; 12 月中旬开始出现尿急、尿

频, 排便费力。随后麻木感逐渐上移至双大腿根部, 行走时无踩棉花感。2018 年 1 月患者曾就诊于上海某医院, 查盆腔 MRI 示骶椎和双侧股骨上端多发异常信号; 腰椎 MRI 增强示脊髓圆锥内异常信号, 考虑为脱髓鞘性改变。腰椎穿刺示脑脊液蛋白轻度升高, 白细

[收稿日期] 2021-12-22 [接受日期] 2022-04-29

[作者简介] 张兰第, 检验技师. E-mail: genplezhang@126.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161939, E-mail: sheqingzhang@126.com

胞数正常,脑脊液腺苷脱氨酶正常,诊断为脊髓炎,给予甲泼尼龙等冲击治疗后双下肢疼痛好转,麻木水平下降,随后改口服泼尼松,出院随访。出院后,因感冒发热,出现小便排解困难,双腿无力逐渐加重,不能正常行走,卧床期间每日进食较少,逐渐出现双下肢凹陷性水肿。2月底,出现咳嗽、咳痰、体温升高(39℃)。3月4日,患者再次就诊于该院,行腰椎MRI增强检查示脊髓圆锥内异常信号较前缩小。实验室检查提示严重贫血(血红蛋白60g/L),低蛋白血症。因外周血感染T细胞斑点试验(T cell spot test, T-SPOT)检测阳性,故患者被诊断为脊髓结核,并接受抗结核治疗2周,同时给予输血、补充白蛋白等治疗。但患者病情很快恶化,于2018年3月19日转入我院神经内科继续治疗。

患者入院后体格检查示慢性病容,营养差,心率80 min⁻¹,双肺呼吸音清晰,腹部膨隆,肠鸣音减弱,双下肢水肿。神经系统检查示意识清楚,颅神经正常,双上肢运动感觉及反射正常;左下肢浅感觉消失,右下肢深感觉丧失,双下肢肌力3~4级;右侧巴宾斯基征弱阳性,左侧巴宾斯基征阴性。3月21日腰椎MRI增强检查示脊髓圆锥部可见小片状强化,比2018年1月的MRI增强检查结果范围缩小;腰椎体信号异常;全身PET-CT未见明显高代谢区域。外周血常规示血红蛋白51g/L,白细胞计数3.8×10⁹/L,中性粒细胞比例0.414,淋巴细胞比例0.568。凝血酶时间和凝血酶原时间稍延长,凝血酶原时间国际标准化比值为1.6。血清总蛋白55.0g/L,白蛋白30.0g/L,乳酸脱氢酶574U/L(正常参考值100~310U/L);尿κ轻链56mg/L(正常参考值0~7.1mg/L),尿λ轻链30mg/L(正常参考值0~3.9mg/L)。糖类抗原125为153U/mL(正常参考值0~35U/mL)。拟诊为周围神经病(POEMS综合征可能性大)。立即行骨髓穿刺活检,报告淋巴瘤细胞型白血病骨髓象;免疫组织化学染色提示骨髓中有约28.77%的异常成熟B淋巴细胞。随后转入血液科治疗。

2 讨论 脊髓炎是神经内科的常见病,本例患者在初次就诊时即被诊断为脊髓炎。初诊医师对MRI所见的椎体异常信号未予重视,且在患者全身情况明显恶化的情况下未能及时调整诊断思路,因而造成误诊。一般情况下,免疫反应所致的脊髓病变很少会迅速出现贫血、低蛋白血症、双下肢水肿等恶病质表现。若遇此类情况,临床医师应警惕恶性病变可能,对患者进行必要的系统性检查。

在患者第2次住院期间,神经内科医师依据外周血T-SPOT检测阳性,将其病因诊断为脊髓结核,

并对其进行了抗结核治疗。这可能是由于医师缺乏诊断脊髓结核的关键临床知识。一般来讲,脊髓结核的诊断须注意以下几点:(1)无系统性结核病(如肺结核等)而单独发生脊髓结核的情况极为罕见^[1];(2)脊髓结核多与中枢神经结核感染(结核性脑膜炎、脑内结核球等)并存,或与脊髓周围的椎骨结核并存^[2-3];(3)脑脊液内有核细胞数>20×10⁶/L,且以淋巴细胞为主;(4)脑脊液腺苷脱氨酶升高^[4];(5)有时能发现脑脊液结核杆菌PCR检测阳性;(6)可能继发于长期服用皮质醇激素和免疫抑制剂的患者或HIV感染者^[4];(7)脊髓结核多发生于胸段,MRI表现无特征性,可表现为脊髓肿胀、T1低或等信号、T2高信号、脊髓膜强化等,但发生于颈髓和脊髓圆锥部位者也有报道^[1,5];(8)抗结核治疗后症状改善等。

如果临床医师对T-SPOT检测的免疫学原理缺乏了解,就难以对一些“假阳性”“假阴性”等现象做出合理、可靠的解释。1996年,Mahairas等^[6]在结核分枝杆菌的基因组内发现1个9.5kb的区域,环境中的大多数分枝杆菌无此区域,制作卡介苗的其他菌株内也未发现该区域。这段区域的基因编码2种蛋白质:早期分泌型抗原靶点6(early secreted antigen target 6, ESAT-6)和培养滤液蛋白10。结核动物模型研究表明,ESAT-6是能分泌γ干扰素的CD4⁺T淋巴细胞的攻击靶点^[6]。人体试验研究表明,人体外周血单核细胞体外培养时加入ESAT-6,则其上清液内能检测到γ干扰素的分泌。这个发现奠定了T-SPOT检测的免疫学基础^[6]。

检测CD4⁺T淋巴细胞受ESAT-6刺激后释放γ干扰素的方法有2种:(1)加入ESAT-6孵化全血24h,以ELISA方法检测血浆内的γ干扰素水平;(2)分离外周血获得T淋巴细胞,体外培养,置入预先被覆了特异性抗体的免疫印迹盘内,加入ESAT-6孵化16~20h。如果人体曾受结核分枝杆菌感染,T淋巴细胞将会识别该抗原并大量分泌γ干扰素,释放出的γ干扰素将被预先被覆的特异性抗体捕获,这个被抗体结合的γ干扰素能被另一偶联显色的特异抗体识别和检测到,从而显示可见的斑点。每个斑点即代表了能识别ESAT-6的T淋巴细胞,并规定斑点≥6个为阳性;斑点≤5个为阴性。2008年7月,T-SPOT检测被美国FDA认定为第4代γ干扰素释放检测方法^[7]。

该检测方法一经批准,立刻引起全世界的追捧。近年来,国内多数三级医院提供T-SPOT检测服务。如果非结核病专科的医师过分依赖该检查结果,忽略了对患者病史的全面了解、对患者全身情况的综合分析、对临床思维的科学判断,就会致使一些患者的疾

病不能得到迅速、准确的诊治。

在 T-SPOT 检测诊断结核的可靠性方面,近年来也有很多研究。Lalvani 等^[8]报道的 47 例经病原体检测确诊的结核患者中,25 例为肺结核,22 例为肺外结核;T-SPOT 检测阳性 45 例,阴性 2 例;而另 47 例非结核病患者对照组中仍有 8 例患者 T-SPOT 检测结果为阳性;T-SPOT 检测的灵敏度为 96%,特异度为 92%,假阴性率为 4%,假阳性率为 8%。Liao 等^[9]研究了 138 例可疑肺外结核病例,T-SPOT 检测阳性 80 例,阴性 58 例;在 80 例检测结果为阳性的患者中,根据临床表现和/或结核菌培养证实为结核者 40 例,占 50.00%,很可能为结核者 31 例,占 38.75%;排除结核者 9 例,占 11.25%。在 58 例 T-SPOT 检测结果为阴性的患者中,仍有 10 例被证实为结核(骨/关节结核 1 例,泌尿生殖系结核 1 例,结核性胸膜炎 3 例,腹腔结核 2 例,弥漫性结核 2 例,颈部结核 1 例),8 例很可能为结核,排除结核者 40 例。这说明 T-SPOT 检测对肺外结核的灵敏度仅为 79.8%(71/89),特异度为 81.6%(40/49)。Diel 等^[10]综合了 17 项研究的 meta 分析表明,T-SPOT 的灵敏度为 87.5%,特异度为 86.3%。Sester 等^[11]进行了一项系统综述与 meta 分析,入选患者包括全身各部位结核病患者,T-SPOT 的灵敏度为 81%,特异度仅为 59%。这一结果说明,T-SPOT 阴性结果对排除结核要比阳性结果诊断结核更为可信;尤其对于肺外结核,临床上更应警惕 T-SPOT 的假阳性现象。

本例淋巴细胞白血病患者出现 T-SPOT 阳性的原因尚难准确阐释。在结核病患者中,结核菌释放的 ESAT-6 刺激 CD4⁺ T 淋巴细胞释放 γ 干扰素,而 ESAT-6 的抗原表位集中于 ESAT-6 的氨基端区域。Ulrichs 等^[12]合成了长度为 20 个氨基酸的肽段,孵化 T 淋巴细胞,结果表明 ESAT-6 氨基端的第 1~20 个氨基酸或第 10~30 个氨基酸对 T 淋巴细胞的抗原性最强。在淋巴细胞白血病患者中,变异的 T 淋巴细胞可能会释放与 ESAT-6 这一区域氨基酸顺序相同的肽段,从而促发免疫反应。这一现象仍有待研究。

综上所述,T-SPOT 检测虽然对诊断结核病(尤其是潜伏结核菌感染)有重要价值,但在临床工作中对于具体患者仍需对其全身情况进行系统分析,从而做出科学判断。

[参考文献]

- [1] JAISWAL A K, JAISWAL S, GUPTA S K, et al. Intramedullary tuberculoma of the conus[J]. J Clin Neurosci, 2006, 13(8): 870-872. DOI: 10.1016/j.jocn.2005.11.032.
- [2] CHOTMONGKOL V, KITKUANDEE A, LIMPAWATTANA P. Tuberculous radiculomyelitis (arachnoiditis) associated with tuberculous meningitis[J]. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2005, 36(3): 722-724.
- [3] JAIN R S, KUMAR S, TEJWANI S. A rare association of tuberculous longitudinally extensive transverse myelitis (LETM) with brain tuberculoma[J]. Springerplus, 2015, 4: 476. DOI: 10.1186/s40064-015-1232-z.
- [4] SUDA S, UEDA M, KOMABA Y, et al. Tuberculous myelitis diagnosed by elevated adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid[J]. J Clin Neurosci, 2008, 15(9): 1068-1069. DOI: 10.1016/j.jocn.2007.10.006.
- [5] JAIN R S, KUMAR S, MATHUR T, et al. Longitudinally extensive transverse myelitis: a retrospective analysis of sixty-four patients at tertiary care center of North-West India[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2016, 148: 5-12. DOI: 10.1016/j.clineuro.2016.06.011.
- [6] MAHAIRAS G G, SABO P J, HICKEY M J, et al. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis*[J]. J Bacteriol, 1996, 178(5): 1274-1282. DOI: 10.1128/jb.178.5.1274-1282.1996.
- [7] SOYSAL A, BAKIR M. T-SPOT.TB assay usage in adults and children[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2011, 11(6): 643-660. DOI: 10.1586/erm.11.46.
- [8] LALVANI A, PATHAN A A, MCSHANE H, et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(4): 824-828. DOI: 10.1164/ajrccm.163.4.2009100.
- [9] LIAO C H, CHOU C H, LAI C C, et al. Diagnostic performance of an enzyme-linked immunospot assay for interferon-gamma in extrapulmonary tuberculosis varies between different sites of disease[J]. J Infect, 2009, 59(6): 402-408. DOI: 10.1016/j.jinf.2009.10.001.
- [10] DIEHL R, LODDENKEMPER R, NIENHAUS A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a meta analysis[J]. Chest, 2010, 137(4): 952-968. DOI: 10.1378/chest.09-2350.
- [11] SESTER M, SOTGIU G, LANGE C, et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Respir J, 2011, 37(1): 100-111. DOI: 10.1183/09031936.00114810.
- [12] ULRICHS T, MUNK M E, MOLLENKOPF H, et al. Differential T cell responses to *Mycobacterium tuberculosis* ESAT6 in tuberculosis patients and healthy donors[J]. Eur J Immunol, 1998, 28(12): 3949-3958. DOI: 10.1002/(SICI)1521-4141(199812)28:123949:AID-IMMU3949>3.0.CO;2-4.