

· 案例报道 ·

妊娠继发噬血细胞综合征医疗损害鉴定1例

刘德衍¹, 李国良², 袁磊³

1. 青岛万方司法鉴定所, 山东 青岛 266012; 2. 潍坊医学院附属医院, 山东 潍坊 261042; 3. 青岛大学附属青岛市第三人民医院, 山东 青岛 266041

关键词: 法医学; 噬血细胞综合征; 妊娠; 医疗损害

中图分类号: DF795.4 文献标志码: B doi: 10.12116/j.issn.1004-5619.2021.211111

文章编号: 1004-5619(2022)06-0807-04



1 案 例

1.1 简要案情

宫某, 女, 24岁, 某年6月29日因“孕37⁺1周, 胎膜早破”被急送至某市妇幼保健院(二级)待产, 于6月30日行剖宫产术娩出一活男婴, Apgar评分10分。产妇产后5h开始发热(38.7℃), 此后持续不规则高热(40.3~41.0℃), 经抗感染治疗, 效果不佳。住院期间医方考虑革兰氏阴性菌感染、脓毒血症, 予多种抗生素治疗。入院10d后转往某市综合医院(三甲), 经住院观察及相关检查, 诊断为噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome)? 医方建议转往省内三甲医院进一步明确诊疗。经省内外多家三甲医院诊疗, 确诊噬血细胞综合征, 病情逐渐好转。出院后仍间断发热。

患方认为某市妇幼保健院在宫某的诊疗过程中存在过错, 医方认为诊疗工作符合规范, 医方无过错。市医疗纠纷人民调解委员会委托本鉴定所就医方在宫某的诊疗过程中是否存在过错、因果关系及过错原因力大小进行法医学鉴定。

1.2 病史摘要

某年6月29日, 患者“因停经9个月余, 阴道流血1h”就诊于某市妇幼保健院。B超推算预产期为同年7月19日。产妇产于1h前出现阴道流血, 色清, 量多。初步诊断: G₁P₀, 37⁺1周妊娠; 胎膜早破; 宫内单活胎, 骶左前位(left sacro anterior, LSA); 脐带绕颈1周。于6月30日行剖宫产术, 术后5h即开始发热, 体温为38.7℃, 此后持续不规则高热, 体温为40.3~41.0℃, 先

后给予头孢呋辛、左氧氟沙星、莫西沙星、美罗培南等抗感染治疗。7月1日, 降钙素原(procalcitonin, PCT) 0.186 ng/mL ↑ (正常参考值0~0.046 ng/mL), 白介素-6(interleukin-6, IL-6) 111.8 pg/mL ↑ (正常参考值0~7 pg/mL)。7月8日, 丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT) 116 U/L ↑ (正常参考值0~38 U/L), 天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST) 151 U/L ↑ (正常参考值0~40 U/L), PCT 0.178 ng/mL ↑, 血清铁蛋白(serum ferritin, SF) >2000 ng/mL ↑ (正常参考值13~150 ng/mL), 超敏C反应蛋白26.51 mg/L ↑ (正常参考值0~5 mg/L), 乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH) 726 U/L ↑ (正常参考值103~227 U/L), α-羟丁酸脱氢酶452 U/L ↑ (正常参考值74~190 U/L)。胸腹部CT示: 双肺纤维灶, 肝大, 脾大, 考虑不均匀性脂肪肝, 盆腔少量积液, 肠管内见气液平, 未见明显肿块及感染灶。阴道分泌物检查示沙眼衣原体及解脲支原体均为阴性。血培养结果显示无细菌生长。6月30日至7月8日7次血常规检验结果显示白细胞、红细胞、血红蛋白、血小板均在正常值范围。医方怀疑脓毒血症, 7月9日远程会诊, 患者于7月10日出院。

同年7月10日, 产妇产于某市综合医院(三甲)就诊。7月11日, ALT 129 U/L ↑, AST 124 U/L ↑, LDH 685 U/L ↑。7月16日SF 3714 ng/mL ↑。7月22日, 白细胞2.36×10⁹/L ↓, 红细胞3.69×10¹²/L ↓, 血小板102×10⁹/L ↓。7月26日IL-6 19.17 pg/mL ↑, LDH 1792 U/L ↑。骨髓细胞形态学报告示: 骨髓增生明显活跃, 粒

作者简介: 刘德衍(1981—), 男, 硕士, 主检法医师, 主要从事法医临床鉴定; E-mail: 14570245@qq.com

通信作者: 袁磊, 女, 医学硕士, 主治医师, 讲师, 主要从事呼吸内科诊疗、教学和科研; E-mail: 119289913@qq.com

引用格式: 刘德衍, 李国良, 袁磊. 妊娠继发噬血细胞综合征医疗损害鉴定1例[J]. 法医学杂志, 2022, 38(6): 807-810.

To cite: LIU D Y, LI G L, YUAN L. Medical damage identification of hemophagocytic syndrome secondary to pregnancy: A case report[J]. Fayixue Zazhi, 2022, 38(6): 807-810.

红比例约 1.81:1(正常参考值 2:1~4:1),粒系比例正常,占 56%,成熟障碍;中性中幼粒细胞比例增高;红系比例 31%(正常参考值 15%~25%),以中晚幼红细胞为主;淋巴细胞占 10.5%;血小板成堆分布,较易见。家属要求转往上级医院继续诊疗,于 7 月 27 日出院。出院诊断:发热原因待查,噬血细胞综合征?淋巴瘤?肝功能异常,脂肪肝;脾大;剖宫产术后。

同年 7 月 27 日转至省内某三甲医院,诊断:发热原因待查,噬血细胞综合征? 7 月 31 日,可溶性 CD25(soluble CD25, sCD25) 19 470 pg/mL ↑(正常参考值 0~2 400 pg/mL)。7 月 31 日正电子发射体层成像(positron emission tomography, PET)-CT 示:肝内多发低密度区高度不均匀摄取 ^{18}F -氟代脱氧葡萄糖(^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG),肝右叶为著;脾大。8 月 5 日腹部彩超示:脾大。SF 15 830 ng/mL ↑, ALT 192 U/L ↑, AST 289 U/L ↑, EB 病毒 DNA 和巨细胞病毒 DNA 均 <500 拷贝/mL。

同年 8 月 7 日就诊于外省某三甲医院 A。体温最高达 41 °C,经抗感染退热治疗,效果不佳,血细胞三系呈逐渐下降趋势,且 ALT、AST、SF、LDH 较前明显升高,脾大等。予美罗培南经验性抗感染及护肝、降酶、降胆、护胃等治疗。8 月 9 日,穿孔素、颗粒酶、Munc13-4 蛋白(用于筛查 3 型家族性噬血细胞综合征)表达正常,自然杀伤(natural killer, NK)细胞活性 15.77%,CD107a 表达正常,细胞毒性 T 淋巴细胞 2.4%,sCD25 36 185 pg/mL ↑。骨髓细胞形态学报告示:骨髓增生明显活跃,粒红比例约 1.81:1,粒系比例正常,占 56%,成熟障碍;中性中幼粒细胞比例增高,三系造血细胞增生活跃,可见噬血现象,吞噬物为血小板、成熟红细胞、有核红细胞、中性粒细胞等。结合相关结果,噬血细胞综合征诊断明确。同年 8 月 10 日给予第 1 程化疗[DEP 方案(脂质体多柔比星、VP-16 和甲泼尼龙)]。8 月 11 日加用万古霉素,后仍有高热。8 月 13 日改用伏立康唑及利奈唑胺。8 月 14 日体温恢复正常。8 月 19 日晚患者再次出现发热。经上级医师指示,于 8 月 20 日转至外省第二家三甲医院进一步完善诊治。出院诊断:噬血细胞综合征,肝功能异常,肺部感染,高胆红素血症,白细胞减少,低钙血症,高甘油三酯血症,脾大,肝大,脂肪肝,剖宫产术后,化疗后骨髓抑制。

同年 8 月 20 日就诊于外省某三甲医院 B。于 8 月 27 日行腰椎穿刺,给予氨甲蝶呤、地塞米松鞘内注射。8 月 28 日流式细胞术检测结果显示:成熟淋巴细胞占有核细胞的 1.38%,T 细胞占淋巴细胞的 96%,CD4 与 CD8 的比值增高,为 9.3;成熟单核细胞占有核

细胞的 0.50%(有核细胞中以成熟 T 淋巴细胞为主)。8 月 29 日、9 月 27 日、10 月 11 日分别给予第 2 程化疗(DEP 方案)、第 3 程化疗[Ru-DEP 方案(鲁索替尼联合多柔比星-依托泊苷-甲泼尼龙)]、第 4 程化疗(Ru-DEP 方案)。12 月 27 日,因间断发热半年余,最高 41 °C,在该医院继续检查治疗。

1.3 鉴定意见

被鉴定人宫某在某市妇幼保健院接受诊疗期间,某市妇幼保健院存在对噬血细胞综合征漏诊或延误诊断以及误治的过错,因漏诊、误治造成患者诊断延误、未能及时治疗、病程延长等损害后果,医疗过错在损害后果中的原因力为次要原因。

2 讨 论

2.1 关于噬血细胞综合征

噬血细胞综合征是临床上一种较少见、进展快、病死率较高的侵袭性免疫过度活化综合征,分为原发性和继发性。继发性噬血细胞综合征一般指不包含家族性突变的噬血细胞综合征,通常与肿瘤、感染、风湿免疫性疾病及其他诱发因素相关,也可见于肾、肝、造血干细胞移植术后以及脂肪超载综合征等^[1]。由于目前对于成人继发性噬血细胞综合征的病因、发病机制、临床表现、诊断等认识尚不充分,所以存在导致诊断延误的可能性,如没有得到及时诊治,病情可急速发展,患者死亡风险增高,因此,噬血细胞综合征的早期诊断极为重要。

《噬血细胞综合征诊治中国专家共识》^[2]中提到 8 项指标,分别是发热、脾大、血细胞减少、高甘油三酯血症和(或)低纤维蛋白原血症、噬血现象、NK 细胞活性减低、SF 超过 500 ng/mL、sCD25 超过 2 400 U/mL,具备以上 8 项指标中的 5 项即可确诊噬血细胞综合征。

有关研究^[3-5]证实,继发性噬血细胞综合征常发生于妊娠期间,多见于妊娠中后期。含有胎儿 RNA 和 DNA 成分的滋养层碎片被未成熟的胎盘释放至母体循环中,进而可造成全身炎症反应^[6]。HE 等^[7]通过研究 20 例妊娠合并噬血细胞综合征患者,发现与感染(包括 EB 病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒 2 型、人类免疫缺陷病毒、细小病毒)相关的有 11 例,继发于自身免疫系统疾病(系统性红斑狼疮、自身免疫性溶血性贫血) 2 例,与 B 细胞淋巴瘤相关的 1 例,与未知病原微生物相关的 6 例。TUMIAN 等^[8]研究发现,围生期患者发生免疫功能紊乱的倾向性较健康人明显增加,此时若再感染,出现噬血细胞综合征的风险将明显升高。本例中,EB 病毒 DNA 和巨细胞病毒 DNA 在正常范围内,血常规结果显示血细胞三系呈逐渐下

降趋势,故不排除妊娠相关未知病毒感染的可能性。一旦高度怀疑噬血细胞综合征,应当尽早行骨髓穿刺及活组织检查,医师的治疗经验和较为成熟的技术可有效阻断疾病进程^[9]。本例患者最终经基因检测确诊为非家族性噬血细胞综合征。

研究^[10]显示,噬血细胞综合征患者存在高水平的IL-1 β 、IL-6、IL-12、IL-16、IL-18、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)等细胞因子,在体内形成“细胞因子风暴”,从而导致多器官、多系统受牵连。其中IL-6常被认定为判断病情严重程度和观察预后的重要生物学标志物之一^[11]。另外,LDH水平明显上升是噬血细胞综合征急性期的标志之一,可作为噬血细胞综合征缓解及复发的预测指标^[12]。此外,由于巨噬细胞吞噬和消化大批红细胞而分解产生大量血红蛋白,血红蛋白进而被分解为铁和珠蛋白,继而造成铁蛋白含量上升^[13]。sCD25也被认为是噬血细胞综合征的重要诊断指标和疾病标志物^[2]。本例患者存在持续高热、肝大、脾大,且有明显的外周血细胞三系减少、肝功能异常、IL-6升高、SF升高、LDH升高、sCD25升高等现象,符合噬血细胞综合征的临床特点。

2.2 关于医疗过错

本例患者产后发热,某市妇幼保健院仅考虑革兰氏阴性菌感染或脓毒血症的可能,未充分结合其他异常指标综合判断,忽略了其他疾病的可能性,诊断思路存在一定的局限性。患者住院期间一直未行腹部B超检查,仅在术后9d才行腹部CT检查,发现肝、脾肿大,结合肝功能化验异常,脂肪肝的诊断依据不够充分,脾大原因未能明确。《噬血细胞综合征诊治中国专家共识》中,建议遵循的诊断原则是对发现有持续高热、血细胞减少、肝脾肿大或不明原因的严重肝功能损伤患者(应当)怀疑噬血细胞综合征的可能^[2],在此基础上合并铁蛋白显著升高也具有强烈的提示意义。就本例而言,医方应考虑到存在噬血细胞综合征的可能。综上分析认为,本例由于医方未尽到充分注意义务致使噬血细胞综合征未能得到及时诊断及正确治疗。某市综合医院(三甲)和省内三甲医院在诊断上不够果断和及时,亦存在不足。外省三甲医院A通过完善相关检查,明确诊断噬血细胞综合征,并及时给予化疗,无明显过错;外省三甲医院B按照噬血细胞综合征继续进行相应治疗,同样不存在过错。

2.3 关于损害后果

本例虽然存在噬血细胞综合征漏诊情况,但被鉴定人最终在确诊后及时得到了化疗和对症等治疗,至鉴定前尚未遗留明显后遗症。综合分析认为,本例医

方未尽到充分注意义务,未能及时确诊并治疗,进而造成患者诊断延误、未能及时治疗、病程延长,给后续治疗噬血细胞综合征带来一定的困难(被鉴定人发热后40d才进行化疗,至医疗损害鉴定前仍间断发热半年余),给患者带来了额外的经济、生理、心理负担等损害后果。

2.4 关于因果关系及参与度

噬血细胞综合征是一种多因素且具有多种临床表现的一组综合征,该病病情凶险、预后不良、病死率高,常引起多器官衰竭,临床上常难以判断,易漏诊。本例患者产后即出现持续发热,遂医方嘱行相关检查,给予多种抗生素抗感染治疗,但面对明显异常的检查结果未能引起充分的重视,未尽到应有的充分注意义务,经治医生存在对噬血细胞综合征的复杂性认识不足、对疾病临床症状变化观察不仔细等问题,进而未能尽早确诊,导致漏诊、误治。但鉴于此病属于少见疑难病例,而医方属于当地二级专科医院,医疗水平有限,存在缺乏确诊和治疗噬血细胞综合征的技术和经验等客观因素。

综合分析认为,本例医方存在未尽到应有的充分注意义务之过错,未能及时确诊并治疗,虽未遗留明显后遗症,但该过错造成患者诊断延误、未能及时治疗、病程延长、治疗困难和额外的经济、生理、心理负担等损害后果。笔者认为,患者的损害后果是由医疗过错和其自身疾病客观的不良因素共同导致,医疗过错在损害后果中的原因力为次要原因。

参考文献:

- [1] ESTEBAN Y M, DE JONG J L O, TESHER M S. An overview of hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Ann*, 2017, 46(8): e309-e313. doi:10.3928/19382359-20170717-01.
- [2] 噬血细胞综合征中国专家联盟,中华医学会儿科学分会血液学组. 噬血细胞综合征诊治中国专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(2): 91-95. doi:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.02.004. Chinese Experts Alliance of Hemophagocytic Syndrome, Hematology Group of Pediatrics Branch of Chinese Medical Association. China expert consensus on diagnosis and treatment of hemophagocytic syndrome[J]. *Zhonghua Yixue Zazhi*, 2018, 98(2): 91-95.
- [3] ROUSSELIN A, ALAVI Z, LE MOIGNE E, et al. Hemophagocytic syndrome in pregnancy: Case report, diagnosis, treatment, and prognosis[J]. *Clin Case Rep*, 2017, 5(11): 1756-1764. doi:10.1002/ccr3.1172.
- [4] RAJENDRAN A, SHERIF A A, DIVAKAR A, et al. Triple threat: Pregnancy, SLE, EBV as poten-

- tial triggers in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Int J Res Med Sci*, 2017, 5(8): 3758-3766. doi:10.18203/2320-6012.ijrms20173603.
- [5] ALSINA L, COLOBRAN R, DE SEVILLA M F, et al. Novel and atypical splicing mutation in a compound heterozygous UNC13D defect presenting in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis triggered by EBV infection[J]. *Clin Immunol*, 2014, 153(2): 292-297. doi:10.1016/j.clim.2014.04.019.
- [6] VERBSKY J W, GROSSMAN W J. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Diagnosis, pathophysiology, treatment, and future perspectives[J]. *Ann Med*, 2006, 38(1): 20-31. doi:10.1080/07853890500465189.
- [7] HE M, JIA J, ZHANG J, et al. Pregnancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to NK/T cells lymphoma: A case report and literature review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(47): e8628. doi:10.1097/MD.00000000000008628.
- [8] TUMIAN N R, WONG C L. Pregnancy-related hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with cytomegalovirus infection: A diagnostic and therapeutic challenge[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2015, 54(4): 432-437. doi:10.1016/j.tjog.2014.11.023.
- [9] CHIEN C T, LEE F J, LUK H N, et al. Anesthetic management for cesarean delivery in a parturient with exacerbated hemophagocytic syndrome[J]. *Int J Obstet Anesth*, 2009, 18(4): 413-416. doi:10.1016/j.ijoa.2009.02.016.
- [10] AL-SAMKARI H, BERLINER N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Annu Rev Pathol*, 2018, 13: 27-49. doi:10.1146/annurev-pathol-020117-043625.
- [11] ALLEN C E, MCCLAIN K L. Pathophysiology and epidemiology of hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2015, 2015: 177-182. doi:10.1182/asheducation-2015.1.177.
- [12] ARCA M, FARDET L, GALICIER L, et al. Prognostic factors of early death in a cohort of 162 adult haemophagocytic syndrome: Impact of triggering disease and early treatment with etoposide[J]. *Br J Haematol*, 2015, 168(1): 63-68. doi:10.1111/bjh.13102.
- [13] 邱春红, 刘燕, 梁崇. 实验室诊断指标对嗜血细胞综合征的诊断价值[J]. *临床和实验医学杂志*, 2010, 9(18): 1365-1367. doi:10.3969/j.issn.1671-4695.2010.18.003.
- QIU C H, LIU Y, LIANG C. The diagnostic value of laboratory features for hemophagocytic syndrome[J]. *Linchuang He Shiyan Yixue Zazhi*, 2010, 9(18): 1365-1367.

(收稿日期: 2021-11-29)

(本文编辑: 陈捷敏)

剖宫产术后腹腔遗留纱布5年致纱布瘤医疗损害鉴定1例

贾鹏¹, 李明^{1,2}, 丁雨菡¹, 易旭夫¹

1. 四川大学华西基础医学与法医学院, 四川 成都 610041; 2. 黄南藏族自治州公安局, 青海 黄南 811399

关键词: 法医学; 剖宫产; 手术异物遗留; 纱布瘤; 医疗损害

中图分类号: DF795.4 文献标志码: B doi: 10.12116/j.issn.1004-5619.2022.00207

文章编号: 1004-5619(2022)06-0810-04



1 案 例

1.1 简要案情

任某, 女, 36岁, 2013年1月12日因要求剖宫产手术就诊于甲医院, 行子宫下段剖宫产术, 于术后3d出

院。2015年2月28日、2018年7月20日任某因发现左下腹包块就诊于乙医院, 于2018年7月24日行剖腹探查术, 术中发现左下腹包块为脓肿伴脓肿内纱布遗留。患方认为其腹腔遗留纱布长达5年, 系甲医院在剖宫产术中疏忽大意所致, 甲医院应承担全部责

作者简介: 贾鹏(1995—), 男, 硕士, 主要从事法医病理学与法医临床学研究; E-mail: 2994108339@qq.com

通信作者: 易旭夫, 男, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事法医病理学教学、科研及检案; E-mail: yixufu@tom.com

引用格式: 贾鹏, 李明, 丁雨菡, 等. 剖宫产术后腹腔遗留纱布5年致纱布瘤医疗损害鉴定1例[J]. *法医学杂志*, 2022, 38(6): 810-813.To cite: JIA P, LI M, DING Y H, et al. Medical damage identification of gauze tumor caused by gauze left in abdominal cavity for 5 years after cesarean section: A case report[J]. *Fayixue Zazhi*, 2022, 38(6): 810-813.