

以胸腔积液为首表现的非霍奇金淋巴瘤七例报告并文献复习

谭建龙 刘志光 邓红英 吴怀球 江刚 李建民 陶寅 张卫东

Non-Hodgkin's lymphoma initially manifested with pleuraleffusion: seven case reports and literatures review

Tan Jianlong, Liu Zhiguang, Deng Hongying, Wu Huaiqiu, Jiang Gang, Li Jianmin, Tao Yin, Zhang Weidong

Corresponding author: Zhang Weidong, Department of Respiratory Medicine, Hunan Provincial Hospital, Changsha 410005, China. Email: 700816@sina.com

淋巴瘤为免疫系统的恶性肿瘤,其临床表现复杂,可发生在身体的任何部位。淋巴瘤是引起恶性胸腔积液的第三大原因,仅次于肺癌和乳腺癌^[1],但其实验室检查和临床表现缺乏特异性,临床诊断仍有一定难度,误诊、漏诊仍屡屡发生^[2-3]。我们对近年来我院收治并经胸腔镜确诊的以胸腔积液为首表现的7例非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)患者资料进行报道,同时对国内外相关文献进行复习。

病例与方法

1. 病例:回顾性分析2012年1月至2015年3月我院收治的以胸腔积液为首表现并经胸腔镜确诊的7例NHL患者资料,淋巴瘤分类符合2008年WHO造血和淋巴组织肿瘤分类标准。所有患者均签署手术同意书,化疗患者均签署化疗同意书。

2. 诊断及治疗:7例患者均通过胸腔镜胸膜活检确诊。3例患者因一般身体状况过差仅行支持性治疗,1例患者放弃治疗,3例患者接受以CHOP(环磷酰胺+多柔比星/表柔比星+长春新碱/长春地辛+泼尼松)方案为基础的联合化疗[其中2例联合利妥昔单抗(375 mg/m²)治疗]。所有患者均未行胸腔内局部注射治疗。

3. 疗效评价及随访:按照淋巴瘤疗效评价标准^[4],疗效包括完全缓解、部分缓解、疾病稳定和疾病进展。确诊至复发进展时间定义为无进展生存(PFS)时间,确诊至死亡时间或随访终点定义为总生存(OS)时间。

4. 随访:随访方式主要包括门诊、住院复诊以及电话随访。所有患者随访至2015年7月1日。中位随访时间12(1~39)个月。随访主要指标包括生存状况、死亡时间及死亡

原因。

结果

1. 一般临床特征:7例患者中,男2例,女5例,中位年龄50(24~81)岁。从发病至确诊时间为3 d~3个月,中位病程为1个月。气促、呼吸困难6例(其中4例入院时即有I型呼吸衰竭),咳嗽4例(干咳为主),胸痛2例,盗汗3例,发热2例(均为午后低热),体重下降超过10%者3例,仅1例有颈部淋巴结肿大。LDH中位数为481.6(256.1~738.8)U/L。国际预后指数(IPI)积分3分者5例,4分者1例,5分者1例。按照Ann Arbor分期,确诊时III期者3例,IV期者4例(表1)。所有患者均行结核菌素试验(PPD试验),其中4例阴性,2例弱阳性,1例阳性,无强阳性表现。4例患者在胸腔镜确诊前接受了1~6周的诊断性抗结核治疗,其中3例接受四联(异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇)方案治疗,1例接受三联(异烟肼、利福平、乙胺丁醇)方案治疗。在治疗过程中,胸腔积液均继续快速生长。

2. 胸腔积液检查:7例患者均行胸腔积液常规及生化检查,均符合渗出液诊断标准^[5]。外观黄色浑浊者6例,血性浑浊者1例,黏蛋白试验(Rivalta试验)均阳性。总蛋白42.5(23.2~67.4)g/L,白细胞计数0.9(0.18~7.8)×10⁹/L,分类以淋巴细胞为主,所占比例为75%(45%~90%),仅1例患者淋巴细胞比例低于50%。细胞学检查示胸腔积液中以间皮细胞、淋巴细胞、浆细胞为主,1例见炎症细胞,1例见可疑肿瘤细胞,1例见散在小淋巴细胞(表2)。

3. 影像学检查:7例患者均行胸部影像学检查,1例行胸部X线检查,其余均行CT检查。双侧胸腔积液3例,右侧3例,左侧1例。胸膜增厚4例,其中1例胸膜呈结节状增厚,伴腹膜后及颈部淋巴结肿大。纵隔及肺门淋巴结增大或软组织影3例,肺斑片影3例,支气管闭塞致肺不张1例。1例合并盆腔肿块,盆腔积液,腹腔内多发淋巴结肿大。

4. 胸腔镜检查:7例患者均接受内科胸腔镜检查并行病理学检查确诊。例1胸膜无明显充血,仅在膈胸膜见多个5 mm左右结节(图1)。例2胸腔内多量纤维粘连带,包裹,在分离粘连带后,膈胸膜散在大小不一的结节,局部融合,壁层胸膜肿胀肥厚明显,充血,局部呈苔藓样变(图2)。例3胸腔内大量血性胸腔积液,抽吸后见胸腔底部近膈肌处壁层胸膜散在苔藓样斑片样病变,未见结节(图3)。例4见胸膜稍苍白、增厚,可见多发大小不一结节。例5见胸腔内大量纤维分隔,包裹、分房,肋膈胸膜充血,可见干酪样坏死物

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.01.015

作者单位:410005 长沙,湖南省人民医院、湖南师范大学第一附属医院呼吸内科

通信作者:张卫东,Email:700816@sina.com

(图4)。例6见肋胸膜、膈胸膜上大小不一结节,肋膈角处明显,呈串珠样改变,结节直径约2~3 cm,部分融合,肋胸膜上覆黄白色坏死物,脏层胸膜呈核桃样改变,增厚。例7胸腔镜下见壁层及脏层胸膜上较多脂肪组织沉着,局部可见大小不等结节聚集,质地较韧,部分融合。

5. 病理特征及转归:组织病理学检测结果详见表1。7例患者中弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)3例[其中生发中心型(GCB)1例,活化B细胞型(ABC)1例,1例亚型不详],黏膜相关淋巴样组织结外边缘区淋巴瘤(MALT)1例,套细胞淋巴瘤(MCL)1例,T淋巴母细胞性淋巴瘤(T-LBL)1例,小细胞淋巴瘤(SLL)1例。3例接受化疗患者治疗后均达PR,2例复发且均已死亡,2例存活(表1)。

讨 论

淋巴瘤患者常并发胸腔积液,发生率为20%~30%^[6]。多数患者表现为干咳、呼吸困难、盗汗、胸痛,部分患者可表现为低热及上腔静脉阻塞综合征,与肺癌、肺结核、结核性胸膜炎及肺炎表现相似,临床上难以鉴别。纵隔淋巴结肿大或导管阻塞所致淋巴系统回流受阻,胸膜或肺的肿瘤浸润,感

染或放射损伤以及静脉回流受阻是淋巴瘤患者胸腔积液产生的几种可能机制^[7],不同机制所致的胸腔积液其量及产生的速度、临床表现、是否单侧或双侧积液以及对淋巴瘤的分期、治疗均有重要影响^[8]。有文献报道淋巴瘤是导致恶性胸腔积液的第三大原因,仅次于肺癌及乳腺癌^[1,9]。但在我们的临床实践中,淋巴瘤胸膜转移少见^[10]。姚小鹏等^[11]经胸腔镜确诊126例恶性胸腔积液患者,其中淋巴瘤仅3例。因此临床容易误诊。

以胸腔积液为首表现的NHL少见,且胸腔积液的常规生化检查中,多表现为以淋巴细胞为主的渗出液,伴有腺苷脱氨酶(ADA)的升高^[12],这与结核性胸腔积液常常不易鉴别,因此在无病理资料确诊时多予以诊断性抗结核治疗。在本组患者中,仅例2胸腔积液中淋巴细胞百分比低于50%,5例伴有ADA升高的患者中有4例曾在外院行诊断性抗结核治疗。造成误诊原因一方面其临床表现与结核性胸膜炎有很多相似之处,如体重下降、盗汗、咳嗽等^[13];胸腔积液细胞学病理检查难以有阳性发现,同时对淋巴瘤的认识不够,未进一步行胸腔积液免疫化学及流式细胞学检查或是部分单位因条件限制不能行上述检查;此外,ADA的升高也是

表1 以胸腔积液为首表现的7例非霍奇金淋巴瘤患者的基本资料、治疗及转归

例号	年龄(岁)	性别	病程(月)	病理分型	Ann Arbor分期	IPI评分(分)	ECOG PS(分)	治疗方案	转归	生存时间(月)	
										OS	PFS
1	38	女	2.0	MALT	ⅢB	3	2	支持治疗	死亡	4	未统计
2	65	女	3.0	DLBCL, ABC型	ⅣB	5	4	支持治疗	存活	1	未统计
3	47	女	1.0	SLL	ⅣA	3	3	支持治疗	死亡	5	未统计
4	74	男	1.8	DLBCL, 不详	ⅢA	3	3	放弃治疗	死亡	4	未统计
5	50	女	1.0	T-LBL	ⅣB	4	2	CHOP	存活, PR	12	12
6	24	男	0.1	MCL	ⅣB	3	2	R-CHOP	PR, 复发死亡	13	10
7	81	女	0.8	DLBCL, GCB型	ⅢA	3	2	R-CHOP	PR, 复发死亡	17	14

注: MALT: 黏膜相关淋巴样组织结外边缘区淋巴瘤; DLBCL: 弥漫大B细胞淋巴瘤; ABC: 活化B细胞型; SLL: 小细胞淋巴瘤; T-LBL: T淋巴母细胞性淋巴瘤; MCL: 套细胞淋巴瘤; GCB: 生发中心型; IPI: 国际预后指数; ECOG PS: 体力状况 ECOG 评分标准; R: 利妥昔单抗; CHOP: 环磷酰胺+多柔比星/表柔比星+长春新碱/长春地辛+泼尼松; PR: 部分缓解; OS: 总生存; PFS: 无进展生存

表2 以胸腔积液为首表现的7例非霍奇金淋巴瘤患者实验室资料

例号	年龄(岁)	性别	sLDH(U/L)	pLDH(U/L)	pADA(U/L)	sCEA(μg/L)	pCEA(μg/L)	ESR(mm/1 h)	CRP(mg/L)
1	38	女	735.80	3 780.10	36.70	1.17	0.69	105	104.00
2	65	女	496.70	1 036.50	36.60	5.00	1.51	13	43.10
3	47	女	481.60	400.08	54.40	1.46	0.65	19	1.57
4	74	男	563.23	1 671.10	259.88	1.17	2.46	NA	2.04
5	50	女	256.08	876.00	37.50	2.04	1.62	NA	NA
6	24	男	454.46	752.45	12.10	3.01	2.46	8	40.50
7	81	女	344.47	668.40	17.18	3.04	1.42	41	20.90
正常参考值			100~240	100~240	-	0~5	0~10	0~20	0~3

注: sLDH: 血清LDH; pLDH: 胸腔积液LDH; pADA: 胸腔积液腺苷脱氨酶; sCEA: 血清癌胚抗原, pCEA: 胸腔积液癌胚抗原; ESR: 红细胞沉降率; CRP: C反应蛋白; NA: 未测; -: 无

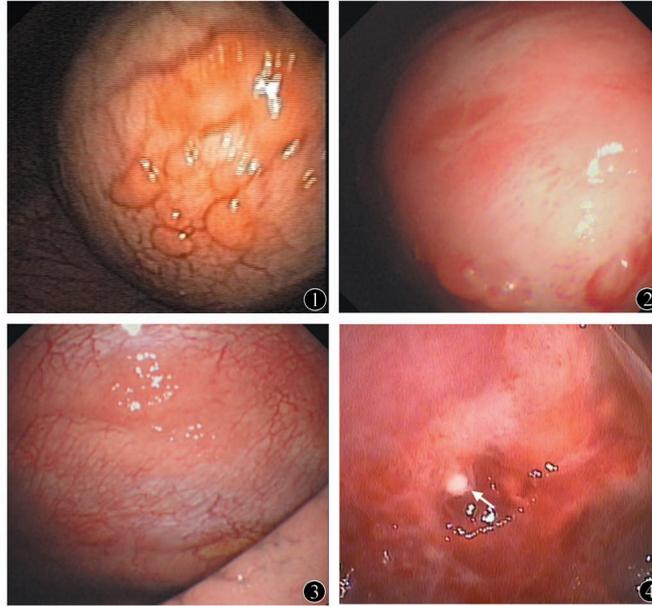


图1 胸膜无明显充血,膈胸膜见多个5 mm左右结节 图2 膈胸膜散在大小不一的结节,局部融合,壁层胸膜肿胀肥厚明显,充血,局部呈苔藓样变 图3 胸腔底部近膈肌处壁层胸膜散在苔藓样斑片样病变,未见结节 图4 胸腔内大量纤维分隔,包裹、分房,肋膈胸膜充血,可见干酪样坏死物(箭头所示)

导致误诊的一个重要原因。胸腔积液中ADA测定对结核性胸膜炎的诊断具有重要意义^[14-15],尤其我国为结核病高发地区。ADA包括ADA1和ADA2两种同工酶,各种不同细胞均可产生ADA1,而ADA2仅仅由单核细胞和巨噬细胞产生,是结核性胸腔积液中最重要的同工酶^[16],而临床检测的ADA是两者的总和,其升高同样见于非结核性胸腔积液中,如脓胸、肺炎旁性胸腔积液、淋巴瘤等^[17]。与文献[18-19]报道不同的是,本组7例患者中4例未见纵隔、肺门肿块或肿大淋巴结,这也是造成误诊的一个重要原因。因此在诊断性抗结核治疗时,应谨慎评估病情,综合运用影像学检查手段,并尽可能获得细菌学尤其是细胞学和病理学诊断依据。

胸腔积液与NHL预后是否相关一直存在争论。Chang等^[20]报道胸腔积液与LBL患者PFS和OS相关,合并胸腔积液的LBL患者较未合并者总生存期更短。Das等^[21]发现合并胸腔积液的NHL患者较未合并者预后差。本研究中7例患者均为胸膜转移,IPI评分均为中危或高危,但因随访时间偏短,纳入病例数少,同时仅3例接受治疗,因此无法进行预后影响因素的多元分析。但有研究者认为胸腔积液不影响NHL患者治疗缓解率以及生存时间^[22]。这种相互矛盾的研究结论除考虑研究方法以及样本量的不同外,胸腔积液的产生原因可能是重要影响因素。不同于回流受阻或是反应性胸腔积液,淋巴瘤转移至胸膜将影响分期和治疗决策^[6]。因此对于合并胸腔积液的NHL患者,首先应明确胸腔积液是否为胸膜转移所致。

胸腔积液细胞学检查及胸膜活检是一种相对微创的诊断方法^[23]。胸腔积液细胞学检查以淋巴细胞及间皮细胞为主,胸腔积液细胞学检查在诊断淋巴瘤性胸腔积液中的作用

文献报道差异较大。Celikoglu等^[24]报道在26例胸腔积液患者样本中,仅有2例阳性;Santos等^[25]报道在197例淋巴瘤性胸腔积液患者样本中,阳性率52.7%,3.9%的患者找到可疑肿瘤细胞。在本研究中,仅有2例患者胸腔积液查见可疑肿瘤细胞,最主要影响因素可能与肿瘤的类型及分化程度相关,其次受胸腔积液标本的质量、送检是否及时以及病理医师经验的影响。内科胸腔镜检查创伤小,价格便宜,可在直视下对胸腔、脏壁层胸膜、横膈胸膜病变进行活检,尤其对于恶性胸腔积液,诊断率高^[10]。本研究中,7例患者均经一次性胸腔镜活检确诊。内科胸腔镜下淋巴瘤性胸腔积液胸膜病变表现不具特异性,可表现为胸膜增厚、充血、结节,部分结节可以相互融合。例5胸腔内严重纤维分隔、分房,干酪样坏死物,与结核性胸膜炎胸腔镜下表现难以鉴别。内科胸腔镜可获取更大、更具有代表性的病变组织,有利于对恶性胸膜疾病做出早期诊断、组织学分类及临床分期^[26]。因此,内科胸腔镜可成为原因不明胸腔积液高效的诊断工具,对此类患者应尽早行胸腔镜检查,减少误诊,避免不必要的经验性治疗。同时检查要全面,避免遗漏微小结节的活检。

综上,以胸腔积液为首表现的NHL患者临床特征缺乏特异性,胸腔积液的理化性质与结核性胸腔积液难以鉴别,容易误诊;内科胸腔镜活检诊断率高,因此对于不明原因胸腔积液患者应尽早行内科胸腔镜检查,避免漏诊、误治。进一步需要通过多中心研究明确不同机制所致的胸腔积液对NHL患者预后的影响,以利于临床决策。

参考文献

- [1] Alexandrakis MG, Passam FH, Kyriakou DS, et al. Pleural

- effusions in hematologic malignancies[J]. *Chest*, 2004, 125(4): 1546-1555.
- [2] 王茂军. 恶性淋巴瘤误诊结核病 15 例分析[J]. *中国医学创新*, 2009, 23(6): 23-24.
- [3] Anai S, Hashisako M, Ikegame S, et al. Mantle cell lymphoma involvement of the pleura and tuberculous pleurisy with pulmonary tuberculosis: a case report and literature review[J]. *J Infect Chemother*, 2012, 18(2): 258-264. doi: 10.1007/s10156-011-0308-0.
- [4] 黄岩, 樊卫, 曹亚兵, 等. 恶性淋巴瘤的疗效评价—国际工作组标准与修订标准的比较[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2008, 21(2): 119-122.
- [5] Light RW. The Light criteria: the beginning and why they are useful 40 years later[J]. *Clin Chest Med*, 2013, 34(1): 21-26. doi: 10.1016/j.ccm.2012.11.006.
- [6] Hunter BD, Dhakal S, Voci S, et al. Pleural effusions in patients with Hodgkin lymphoma: clinical predictors and associations with outcome[J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(8): 1822-1826. doi: 10.3109/10428194.2013.836599.
- [7] Das DK. Serous effusions in malignant lymphomas: a review[J]. *Diagn Cytopathol*, 2006, 34(5): 335-347.
- [8] Bonomo L, Feragalli B, Sacco R, et al. Malignant pleural disease[J]. *Eur J Radiol*, 2000, 34(2): 98-118.
- [9] Sahn SA. Malignancy metastatic to the pleura[J]. *Clin Chest Med*, 1998, 19(2): 351-361.
- [10] 刘志光, 吴怀球, 张卫东, 等. 电子支气管镜代替胸腔镜在不明原因胸腔积液诊断中的应用[J]. *中国内镜杂志*, 2012, 18(1): 85-88.
- [11] 姚小鹏, 李强, 白冲, 等. 224 例胸腔积液胸腔镜检查术分析[J]. *中国内镜杂志*, 2006, 12(2): 191-193, 196.
- [12] 周庆涛, 朱红, 贺蓓. 伴胸部受累的淋巴瘤 25 例临床分析[J]. *中华内科杂志*, 2009, 48(10): 846-849. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2009.10.016.
- [13] Faiz SA, Sahay S, Jimenez CA. Pleural effusions in acute and chronic leukemia and myelodysplastic syndrome[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2014, 20(4): 340-346. doi: 10.1097/MCP.000000000000060.
- [14] 尉艳霞, 童朝晖, 龚娟妮, 等. 腺苷脱氨酶诊断结核性胸膜炎价值的再评价[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2010, 33(4): 273-275. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2010.04.012.
- [15] Porcel JM, Esquerda A, Bielsa S. Diagnostic performance of adenosine deaminase activity in pleural fluid: a single-center experience with over 2100 consecutive patients[J]. *Eur J Intern Med*, 2010, 21(5): 419-423. doi: 10.1016/j.ejim.2010.03.011.
- [16] Zemlin AE, Burgess LJ, Carstens ME. The diagnostic utility of adenosine deaminase isoenzymes in tuberculous pleural effusions[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2009, 13(2): 214-220.
- [17] Antonangelo L, Vargas FS, Genofre EH, et al. Differentiating between tuberculosis-related and lymphoma-related lymphocytic pleural effusions by measuring clinical and laboratory variables: is it possible[J]. *J Bras Pneumol*, 2012, 38(2): 181-187.
- [18] Aquino SL, Chen MY, Kuo WT, et al. The CT appearance of pleural and extrapleural disease in lymphoma[J]. *Clin Radiol*, 1999, 54(10): 647-650.
- [19] 鲁云, 李倩, 邹德慧, 等. 43 例淋巴瘤母细胞淋巴瘤患者临床特点及疗效分析[J]. *中华血液学杂志*, 2009, 30(7): 446-449. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2009.07.006.
- [20] Chang MH, Kim SJ, Kim K, et al. Clinical features and treatment outcomes of adult B- and T-lymphoblastic lymphoma: results of multicentre analysis in Korea[J]. *Leuk Lymphoma*, 2009, 50(7): 1119-1125. doi: 10.1080/10428190902926999.
- [21] Das DK, Al-Juwaiser A, George SS, et al. Cytomorphological and immunocytochemical study of non-Hodgkin's lymphoma in pleural effusion and ascitic fluid[J]. *Cytopathology*, 2007, 18(3): 157-167.
- [22] Elis A, Blickstein D, Mulchanov I, et al. Pleural effusion in patients with non-Hodgkin's lymphoma: a case-controlled study[J]. *Cancer*, 1998, 83(8): 1607-1611.
- [23] 彭雅婷, 欧阳若芸, 陈平, 等. 以胸腔积液为首表现的非霍奇金淋巴瘤 8 例临床分析并文献复习[J]. *中国实用内科杂志*, 2014, 34(12): 1202-1205. doi: 10.7504/nk2014110504.
- [24] Celikoglu F, Teirstein AS, Krellenstein DJ, et al. Pleural effusion in non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Chest*, 1992, 101(5): 1357-1360.
- [25] Santos GC, Longatto-Filho A, de Carvalho LV, et al. Immunocytochemical study of malignant lymphoma in serous effusions[J]. *Acta Cytol*, 2000, 44(4): 539-542.
- [26] 中国恶性胸腔积液诊断与治疗专家共识组. 恶性胸腔积液诊断与治疗专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2014, 53(3): 252-256. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.03.028.

(收稿日期: 2015-07-29)

(本文编辑: 刘志红)