

- [J]. Can Med Assoc J, 1976, 114(10):909-912.
- [6] Wang Y, Lomakin A, Hideshima T, et al. Pathological crystallization of human immunoglobulins[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(33):13359-13361. DOI: 10.1073/pnas.1211723109.
- [7] Gammon B, Longmire M, DeClerck B. Intravascular crystal deposition: an early clue to the diagnosis of type 1 cryoglobulinemic vasculitis[J]. Am J Dermatopathol, 2014, 36(9):751-755. DOI: 10.1097/DAD.0b013e31829ff8d9.
- [8] Kawaguchi T, Kariya Y, Matsuda M, et al. Crystalglobulinemia with fulminant course with cylinder-like bodies on peripheral blood smear [J]. Intern Med, 2014, 53(16):1847-1851. DOI: 10.2169/internalmedicine.53.1775.
- [9] Papo T, Musset L, Bardin T, et al. Cryocrystalglobulinemia as a cause of systemic vasculopathy and widespread erosive arthropathy [J]. Arthritis Rheum, 1996, 39(2):335-340. DOI: 10.1002/art.1780390225.
- [10] Avedschmidt SE, Farkash EA, Yamada C. A case of cryocrystalglobulinemia [J]. Transfusion, 2016, 56(7):1678-1679. DOI: 10.1111/trf.13528.
- [11] Usuda H, Emura I, Naito M. Crystalglobulin-induced vasculopathy accompanying ischemic intestinal lesions of a patient with myeloma[J]. Pathol Int, 1996, 46(2):165-170.
- [12] Hashimoto R, Toda T, Tsutsumi H, et al. Abnormal N-glycosylation of the immunoglobulin G kappa chain in a multiple myeloma patient with crystalglobulinemia: case report[J]. Int J Hematol, 2007, 85(3):203-206. DOI: 10.1532/IJH97.06074.
- [13] Mills LE, Brettman LR, Jentoft JE, et al. Crystalloeryoglobulinemia resulting from human monoclonal antibodies to albumin [J]. Ann Intern Med, 1983, 99(5):601-604. DOI: 10.7326/0003-4819-99-5-601.
- [14] Abe N, Tomita T, Bohgaki M, et al. Crystalglobulinemia manifesting as chronic arthralgia and acute limb ischemia: A clinical case report [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(16):e6643. DOI: 10.1097/MD.0000000000006643.
- [15] Li C, Shao F, Yang Y, et al. Diffuse Infiltration of Multiple Myeloma With Initial Manifestation of Cavernous Sinus Syndrome Unveiled by 18F-FDG PET/CT [J]. Clin Nucl Med, 2019, DOI: 10.1097/RLU.0000000000002722.
- [16] DeLyria PA, Avedschmidt SE, Yamada C, et al. Fatal Cryocrystalglobulinemia With Intravascular and Renal Tubular Crystalline Deposits [J]. Am J Kidney Dis, 2016, 67(5):787-791. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.11.014.

(收稿日期:2019-02-16)
(本文编辑:董文革)

间变大细胞淋巴瘤心脏受侵一例报告并文献复习

唐伟强¹ 周辉¹ 肖玲² 李亚军¹

¹湖南省肿瘤医院,中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院淋巴瘤血液内科,长沙 410013;

²中南大学基础医学院组织学与胚胎学系,长沙 410083

通信作者:周辉,Email:zhouhui9403@126.com

基金项目:长沙市科技计划(kq1706041);湖南省卫生计生委科技计划(B20180496);湖南省社会发展领域重点研发计划(2017SK2133)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.10.013

An anaplastic cardiac large cell lymphoma: a cases report and literatures review

Tang Weiqiang, Zhou Hui, Xiao Ling, Li Yajun

¹Department of Hematology and Lymphoma, Hunan Cancer Hospital/the Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410013, China; ²Department of Histology and Embryology, School of Basic Medical Science, Central South University, Changsha 410083

Corresponding author: Zhou Hui, Email: zhouhui9403@126.com

间变性大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma, ALCL)由Stein等^[1]于1985年首次提出,以细胞强表达Ki-1/CD30抗原及多形性大细胞增多为特征,占非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)的2%左右,发病率在成人T细胞淋巴瘤亚型中列第3位^[2-3]。ALCL结外疾病最常见部位是皮肤、骨骼、肺、肝脏和软组织,骨髓、中枢神经系统和胃

肠等器官受累较罕见^[4],ALCL累及心脏者极少见^[5-10]。现对我院1例心脏受侵ALCL患者的临床资料进行分析,并进行文献复习,现报道如下。

病例资料

患者,男,46岁,因“发现左上肢、左下肢肿块2个月余”

就诊。患者于2017年2月初发现左上肢、左下肢多发肿块,最大2 cm×3 cm,伴红肿、疼痛。肿块逐渐增大,出现脓肿破溃,左上肢肿胀,功能受限。2017年3月就诊于当地医院,行左上肢肿块切取活检,病理报告示恶性肿瘤,未予系统性治疗。2017年4月26日就诊于我院,会诊病理切片:淋巴结浸润的高度异形细胞,胞质丰富,核大,细胞核呈马蹄形或肾形,核仁明显,核分裂象易见,提示(左前臂)间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性ALCL。于2017年5月2日收入院,入院时无心悸、呼吸困难、胸痛等不适。查体:心率90次/min,左上肢、左小腿内侧、左侧腋下、左侧腹股沟区可扪及多个肿块,最大者6 cm×5 cm×4 cm,表面红肿,有压痛,可见脓性分泌物,余查体无明显异常。

入院后完善相关检查:PET-CT(图1):①左颌下、右锁骨上、左侧盆腔壁、左侧腹股沟区多个肿大淋巴结,于相应部位见异常放射性浓聚影,符合淋巴瘤征象。②心包内多个结节状、团块状异常放射性浓聚影,最大者3.6 cm×5.4 cm,最大标准摄取值(SUVmax) 20.2,考虑淋巴瘤浸润。③两下肺、左后下胸膜、腹腔内、右阴囊内、全身多处皮下及软组织内结节状、团块状异常放射性浓聚影,考虑淋巴瘤浸润。心脏彩超:房间隔两侧可见一非均质性团块声像,范围30 mm×52 mm,室间隔左室侧可见一非均质性团块声像,范围22 mm×17 mm,考虑淋巴瘤癌栓可能性大;左心舒张功能减退,收缩功能正常,左室射血分数71%。骨髓流式细胞术检查未见异常。乙型肝炎抗原抗体检测:HBsAg(+),HBsAb(-),HBeAg(-),HBeAb(+),HBcAb(+). HBV-DNA定量:5.84×10⁷ IU/L。入院诊断:①ALCL ALK阳性型IV B期(aaPI评分3分)高危组;②慢性乙型病毒性肝炎。

患者合并乙型病毒性肝炎,全身多处淋巴结累及,化疗前予以恩替卡韦抗乙肝病毒、复合辅酶护肝、倍他米松缩小肿瘤等对症处理,2017年5月以行改良CHOP方案化疗1个周期(环磷酰胺200 mg/m²,第1~3天;脂质体多柔比星13 mg/m²,第1~3天;长春地辛0.65 mg/m²,第1~3天;倍他米松17.3 mg/m,第1~5天)。2017年5月17日复查彩超:心内结构及活动大致正常,原非均质性团块声像消失,左室射血分数62%;患者心脏受侵情况好转。2017年6月行ECHOP方案化疗1个周期(环磷酰胺750 mg/m²,第1天;脂质体多柔比星40 mg/m²,第1天;长春地辛3 mg/m²,第1天;依托泊苷100 mg/m²,第1~3天;泼尼松100 mg,第1~5天),后予以ECHOP方案化疗4个周期(环磷酰胺750 mg/m²,第1天;表柔比星100 mg/m²,第1天;长春地辛3 mg/m²,第1天;依托泊苷100 mg/m²,第1~3天;泼尼松100 mg/d,第1~5天),化疗过程顺利,未出现恶性心律失常及心力衰竭等严重心脏不良反应。化疗后仅出现轻度骨髓抑制及肝功能损害,对症支持治疗后均有所好转。

2017年10月17日复查CT示:双侧颈部淋巴结稍增大,余无明显异常。心脏彩超:心内结构及室壁运动未见明显异常;左心舒张功能减退、收缩功能正常,左室射血分数66%。查体:左上肢、左小腿内侧可见多部位色素沉着,无红

肿,无脓性分泌物(图2)。浅表淋巴结未扪及。结合患者彩超、CT及查体,评估化疗疗效为不确定的完全缓解(CRu)。末次随访日期2019年3月5日,患者生存状况良好,未诉明显不适。

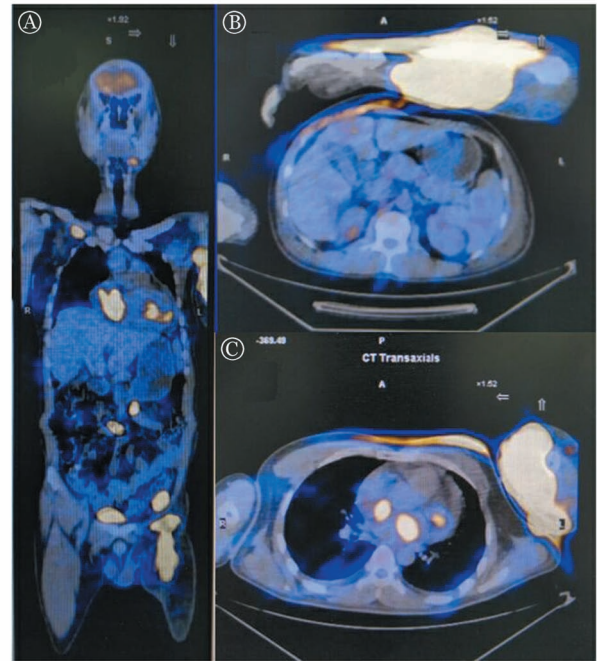


图1 间变大细胞淋巴瘤患者PET-CT图像
A: 患者全身多处异常放射性浓聚影,符合淋巴瘤征象;B: 左前臂皮下及软组织内见结节状、团块状异常放射性浓聚影,SUVmax 35; C: 心包内见多个结节状、团块状异常放射性浓聚影,最大者3.6 cm×5.4 cm,SUVmax 20.2,边界不清,心包内可见少量积液

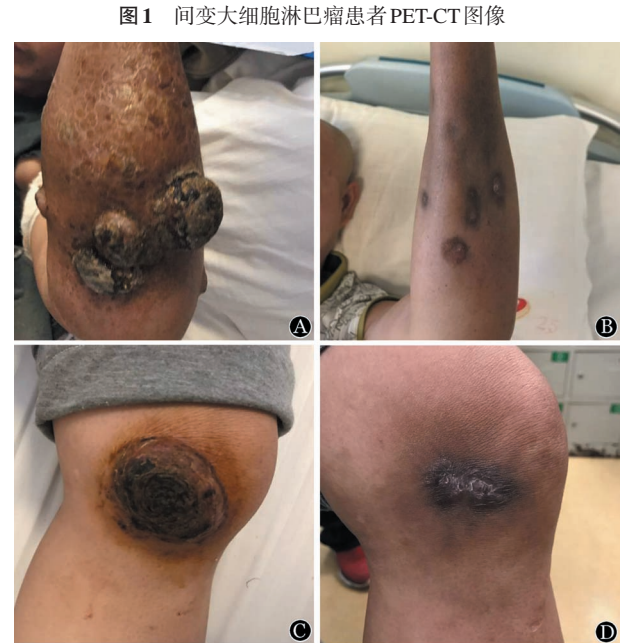


图2 间变大细胞淋巴瘤患者治疗前后肿块变化
A: 治疗前患者左上肢可见多发肿块;B: 化疗4个周期后左上肢肿块消失,可见多部位色素沉着;C: 治疗前患者左侧小腿内侧肿块;D: 患者化疗4个周期后,左小腿内侧肿块基本消失,原肿块处可见色素沉着

图2 间变大细胞淋巴瘤患者治疗前后肿块变化

讨论及文献复习

ALCL可分为原发皮肤型和原发系统型,后者为ALCL的主要类型。根据ALK蛋白的表达情况,2016年世界卫生组织(WHO)淋巴肿瘤分类将T细胞来源的原发系统型ALCL修订为ALK阳性型和ALK阴性型^[11]。其中ALK阳性型占50%~80%,大多数患者为40岁或40岁以下的年轻男性,对化疗相对敏感,5年生存率达80%;而ALK阴性型则常发生在老年患者中,5年生存率仅为33%^[12]。本例患者为中年男性,以四肢多发肿块起病,就诊时累及全身多处皮肤及软组织、淋巴结、心脏,最终该病例明确诊断为ALK阳性型ALCL合并心包受侵。

心脏淋巴瘤包括原发性心脏淋巴瘤(PCL)和继发性心脏淋巴瘤(SCL)^[13]。其定义、发病率、临床特征都有所不同(表1)。PCL非常罕见,仅占原发性心脏肿瘤的1.3%,能发生于心脏的任何部位^[14-15]。而SCL可能与纵隔淋巴瘤的直接扩散、淋巴回流和血行播散有关^[16]。直接扩散可能是纵隔淋巴瘤直接侵入临近的筋膜层与心脏^[17]。文献报道,8.7%~28%的淋巴瘤患者合并心脏受累^[18]。国外一项94例心脏NHL的回顾性研究结果显示,最常出现心脏侵犯的组织学亚型是弥漫性大B细胞淋巴瘤(58%),其次是T细胞淋巴瘤(16%)、Burkitt淋巴瘤(9%)和小淋巴细胞淋巴瘤(6%)。心脏淋巴瘤最常见的临床症状是充血性心力衰竭(34%),其次是胸痛(12%),20%的患者无心脏症状,出现心力衰竭的患者预后欠佳^[19]。ALCL合并心脏受侵鲜有报道^[5-10],本例患者符合SCL的诊断定义。心脏淋巴瘤的临床表现取决于解剖部位、大小、生长速度、侵袭程度和肿瘤易感性等因素。本例患者就诊时合并心包浸润、心包积液,彩超提示左心舒张功能减退,可能是心包积液导致心包腔压力上升,从而影响心室舒张和充盈功能所致。另外心包腔积液

也可使心脏压塞,导致窦性心动过速。但患者左心收缩功能正常,左室射血分数未见下降,就诊时无心悸、呼吸困难、肺水肿等典型心衰表现。

目前,以蒽环类药物为基础的方案如CHOP方案(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松)仍然是ALCL的标准治疗选择^[20]。在CHOP方案中加入依托泊苷(ECHOP方案)可改善年轻ALCL患者的预后^[21]。由于蒽环类化疗药物容易引起恶性心律失常,在与环磷酰胺同时使用时,更容易增加心脏不良反应,严重时可能出现不可逆的充血性心力衰竭^[22]。因此,在化疗药物剂量及方案的选择上,应结合患者的实际情况,选择合理的治疗方案以减少化疗相关不良反应,改善患者预后。本例患者第1次化疗方案采用了改良CHOP方案,前2次化疗中使用脂质体多柔比星替代阿霉素,并将环磷酰胺的剂量减少且分3日完成,以减轻患者的心脏不良反应。第1周期化疗后心脏彩超显示心脏内团块声像消失,全身其他病灶明显消退,肿瘤负荷显著下降,且化疗后未出现严重的心律失常或心力衰竭,提示治疗方案有效且安全性较好。因此在后续化疗方案中选择了标准的ECHOP方案化疗,加用了依托泊苷。另一方面,本例患者合并乙型肝炎,化疗过程中积极予以抗病毒及护肝治疗,监测肝功能及乙肝病毒DNA变化,预防化疗后出现暴发性肝炎。此外,对于心脏受侵的淋巴瘤患者,在治疗过程中需要特别注意肿瘤引起的栓塞、恶性心律失常以及心脏破裂^[23]。本例患者共接受6个周期化疗,整个化疗过程顺利,未出现不可耐受的不良反应。化疗结束后复查彩超提示左室射血分数无明显下降,无明显心脏不良反应。末次随访日期2019年3月5日,患者生存状况良好,未诉明显不适,未出现复发。

综上所述,ALCL继发心脏侵犯在临床上非常罕见,合并心脏受侵的NHL患者预后极差,中位生存期仅3个月^[19],以蒽环类药物为基础的化疗是治疗首选。由于蒽环类化疗

表1 原发性心脏淋巴瘤(PCL)与继发性心脏淋巴瘤(SCL)对比^[13-20]

	PCL	SCL
定义	仅累及心脏及心包或初诊时发现心脏有大块肿瘤组织	同时伴有心脏(包括心肌、心包或淋巴瘤所导致的心包积液)和心脏以外的部位受侵
发病率	<1%	8.7%~28%
人群特征	男性多见,艾滋病和免疫缺陷患者中发病率明显增加	男性多见,中位发病年龄较PCL小,诊断时常为晚期
病理类型	DLBCL最常见	DLBCL最常见
临床特征	右心受累较左心受累更常见,可发生于心脏的任何地方,最常见症状为呼吸困难,同时可伴有心包积液、心律失常、胸痛、心力衰竭等症状	初诊时多有纵隔淋巴结肿大或浅表淋巴结肿大,除原发病灶外,心脏受累症状与PCL类似
治疗	手术切除和放射治疗并未显示显著的生存获益,应被视为全身性疾病并接受化疗	以化疗为主的综合治疗,化疗结束后可考虑接受自体造血干细胞移植
预后	总体缓解率接近原发于乳腺、胃、睾丸的淋巴瘤,且高于原发于中枢神经系统淋巴瘤	诊断时常为晚期,总体生存率较低
不良预后因素	免疫功能低下、合并心脏外疾病、心律失常、左心室受累	双打击DLBCL患者、心功能Ⅲ~Ⅳ级、近期疗效评价未达总体缓解

注:DLBCL:弥漫大B细胞淋巴瘤

药物容易产生严重心脏不良反应,而脂质体多柔比星可在不降低药物疗效的情况下显著减少心脏不良反应,可较好替代传统蒽环类药物^[24]。本例患者的成功治疗经验可为ALCL合并心脏侵犯的治疗提供借鉴。

参考文献

- [1] Stein H, Mason DY, Gerdes J, et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells [J]. *Blood*, 1985, 66(4):848-858.
- [2] A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project [J]. *Blood*, 1997, 89(11):3909-3918.
- [3] Vose J, Armitage J, Weisenburger D, et al. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(25):4124-4130. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.4558.
- [4] Falini B, Pileri S, Zinzani PL, et al. ALK+ lymphoma: clinicopathological findings and outcome [J]. *Blood*, 1999, 93(8):2697-2706.
- [5] Papadopoulou AL, Argiriou M, Bonoris M, et al. Ki-1 lymphoma with cardiac involvement at initial presentation [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 1998, 15(3):265-269.
- [6] Bjorn ME, De Stricker K, Kjaer L, et al. Corrigendum to "Combination therapy with interferon and JAK1-2 inhibitor is feasible. Proof of concept with rapid reduction in JAK2V617F-allele burden in Polycythemia Vera" [Leuk. Res. Rep. 3 (2) (2014) 73-75] [J]. *Leuk Res Rep*, 2015, 4(1): 31. DOI: 10.1016/j.lrr.2015.04.003.
- [7] Sutherland DR, Illingworth AJ, Whitby L, et al. Re Gatti et al (Eur J Haematol 2017 Mar 23. Doi: 10.1111/ejh.12885) [J]. *Eur J Haematol*, 2018, 101(6): 804-806. DOI: 10.1111/ejh.13163.
- [8] Hirabayashi K, Yamauchi S, Matsuzaki S, et al. Anaplastic Large-Cell Lymphoma of the Left Ventricle Presenting With Arrhythmia and Cerebral Infarction due to Cardiogenic Embolism [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2016, 63(4):755-756. DOI: 10.1002/pbc.25859.
- [9] Mira-Perceval JG, Alcalá Minagorre PJ, Huertas Sanchez A M, et al. Cardiac Tamponade Associated with the Presentation of Anaplastic Large Cell Lymphoma in a 2-Year-Old Child [J]. *Case Rep Pediatr*, 2015, 2015: 487491. DOI: 10.1155/2015/487491.
- [10] Punnoose LR, Roh JD, Hu S, et al. Cardiac presentation of anaplastic large-cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(19): e314-316. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.7583.
- [11] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [J]. *Blood*, 2016, 127(20):2375-2390. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
- [12] Suzuki R, Kagami Y, Takeuchi K, et al. Prognostic significance of CD56 expression for ALK-positive and ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma of T/null cell phenotype [J]. *Blood*, 2000, 96(9): 2993-3000.
- [13] 李勇华, 师辰燕, 段锋祺, 等. 10例心脏淋巴瘤患者的临床资料分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(2):102-106. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.02.004.
- [14] Tighe DA, Anene CA, Rousou JA, et al. Primary cardiac lymphoma [J]. *Echocardiography*, 2000, 17(4): 345-7. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2000.tb01148.x
- [15] Ceresoli GL, Ferreri AJ, Bucci E, et al. Primary cardiac lymphoma in immunocompetent patients: diagnostic and therapeutic management [J]. *Cancer*, 1997, 80(8):1497-1506. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19971015)80:8<1497::aid-cnrcr18>3.0.co;2-0.
- [16] 王晓莉, 罗敏智, 程洪波, 等. 心房非霍奇金淋巴瘤一例并文献复习 [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2009, 18(4): 240-241. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2009.04.020.
- [17] Salcedo EE, Cohen GI, White RD, et al. Cardiac tumors: diagnosis and management [J]. *Curr Probl Cardiol*, 1992, 17(2):73-137. DOI: 10.1016/0146-2806(92)90025-J.
- [18] Soens L, Schoors D, Van Camp G. Acute heart failure due to fulminant myocardial infiltration by a diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Acta Cardiol*, 2012, 67(1):101-104. DOI: 10.2143/AC.67.1.2146572.
- [19] Gordon MJ, Danilova O, Spurgeon S, et al. Cardiac non-Hodgkin's lymphoma: clinical characteristics and trends in survival [J]. *Eur J Haematol*, 2016, 97(5):445-452. DOI: 10.1111/ejh.12751.
- [20] Huang L, Zhang F, Zeng J, et al. ALK expression plays different roles in anaplastic large-cell lymphomas and outcome of crizotinib use in relapsed/refractory ALK+ patients in a Chinese population [J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(1):149-159. DOI: 10.1007/s00277-017-3166-8.
- [21] Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group [J]. *Blood*, 2010, 116(18):3418-3425. DOI: 10.1182/blood-2010-02-270785.
- [22] Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Abbate A, et al. Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity [J]. *Am J Cardiol*, 2013, 112(12): 1980-1984. DOI:10.1016/j.amjcard.2013.08.026.
- [23] Nagai K, Suyama Y, Koga D, et al. Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma with Cardiac Metastasis and Arterial Tumor Embolisms during First-Course Chemotherapy [J]. *Case Rep Oncol*, 2016, 9(2):440-446. DOI: 10.1159/000447999.
- [24] O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(3): 440-9. DOI: 10.1093/annonc/mdh097.

(收稿日期:2019-03-07)

(本文编辑:董文革)