

类Richter's综合征表现为ALK⁺间变大T细胞淋巴瘤一例报告并文献复习

李梦娟 丁冰洁 刘柳 王璐 刘建平 徐佩佩 周可树 周虎 魏旭东 宋永平

河南省肿瘤医院, 郑州大学附属肿瘤医院血液科, 郑州 450008

通信作者: 周虎, Email: papertigerhu@163.com

基金项目: 国家自然科学基金(82070120、81370615、81600097)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.12.016

ALK positive anaplastic large T cell lymphoma as an unusual manifestation of Richter's syndrome: a case report and literature review

Li Mengjuan, Ding Bingjie, Liu Liu, Wang Lu, Liu Jianping, Xu Peipei, Zhou Keshu, Zhou Hu, Wei Xudong, Song Yongping

Department of Hematology, Henan Cancer Hospital, The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China

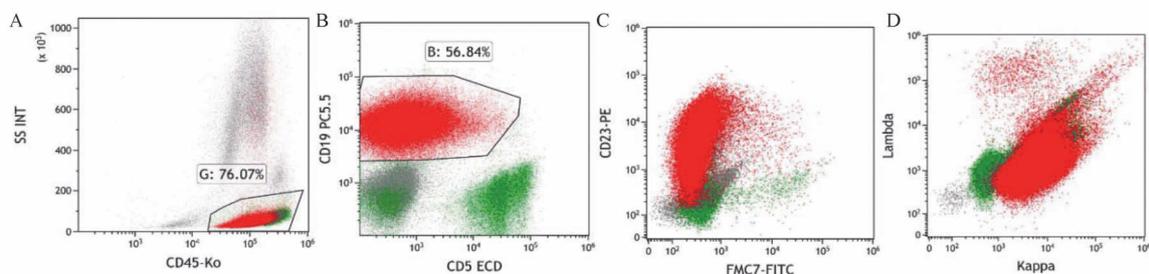
Corresponding author: Zhou Hu, Email: papertigerhu@163.com

Richter's综合征(Richter's syndrome, RS)是慢性淋巴细胞白血病(CLL)/小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)向高级别非霍奇金淋巴瘤(NHL)或霍奇金淋巴瘤(HL)进展的统称,既往报道3%~5%的CLL/SLL患者会出现这种转化^[1-2]。大多数RS为弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。CLL/SLL进展为高侵袭性T细胞淋巴瘤者少见,进展为ALK⁺间变大T细胞淋巴瘤(anaplastic large T cell lymphoma, ALTCL)者罕有报道。我们收治了1例50岁男性患者,在诊断为CLL/SLL两年余后进展为ALK⁺ALTCL,疾病快速进展直至死亡。现将该患者临床资料及治疗经过报道如下,并结合相关文献进行讨论。

病例资料

患者,男,50岁,因“发现颈部双侧淋巴结肿大1年余”于2018年3月27日入院。患者于2017年出现颈部双侧淋巴结肿大,于当地医院按淋巴结结核治疗后进行性增大。2018年2月颈部淋巴结病理活检示B细胞NHL。患者入院后血常规示淋巴细胞计数 $14.04 \times 10^9/L$ 。增强CT示双侧颈根部、腋

窝、锁骨上下、颈背部间隙内、纵隔内、双肺门、髂血管走行区、双侧腹股沟、盆腔、腹腔内、腹膜后、肝胃间多发淋巴结肿大,脾脏增大。骨髓细胞形态学示有核细胞增生活跃,淋巴细胞比例偏高(成熟淋巴细胞0.76)。白血病免疫分型示异常成熟B淋巴细胞约占核细胞的0.54,表达CD19、CD5、CD23、CD200、CD43、 κ ,弱表达CD20、CD22、CD79b、CD25,细胞体积偏小,符合CLL表型(图1)。染色体:46,XY[20]。FISH检测CLL相关基因示:ATM(+),余阴性。患者明确诊断为CLL/SLL,Rai分期II期,Binet分期B期。于2018年4月10日予患者RFC方案化疗,具体为:利妥昔单抗600 mg 每日1次,第0天;氟达拉滨40 mg 每日1次,第1~3天;环磷酰胺400 mg,每日1次,第1~3天。每28 d为1个疗程,共化疗4个疗程,评价为完全缓解(CR)。患者2018年10月至2019年10月定期复查均提示CR。患者2020年9月上旬出现发热,最高体温39.2℃,于2020年9月19日再次入院。查体示:咽红、双肺呼吸音粗,余无明显阳性体征。血常规、生化常规、凝血功能、甲状腺功能及抗核抗体谱均无异常;C反应蛋白140.78 mg/L,降钙素原0.094 $\mu\text{g/L}$;肺部影像



A: 以CD45/SSC设门分析成熟淋巴细胞群; B: CD5⁺CD19⁺异常淋巴细胞群; C: 异常淋巴细胞FMC7⁺CD23⁺; D: κ 限制性表达

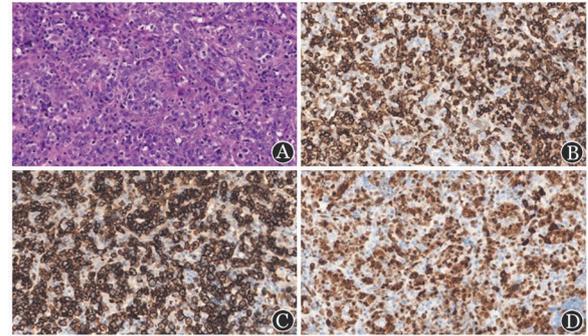
图1 本例患者诊断慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤时骨髓特征性免疫表型

学提示两肺炎性改变。骨髓细胞形态学检查及白血病微小残留病均未见异常成熟B淋巴细胞。多次血培养均阴性,结核相关检查阴性,多次真菌检查阴性。但患者反复发热,最高可达 40℃,且中性粒细胞计数逐渐增高至 $24.19 \times 10^9/L$;铁蛋白 $440.00 \mu g/L$;甘油三酯 0.59 mmol/L ;EB 病毒(EBV)DNA 1.16×10^4 拷贝/ml,多次调整抗感染药物,发热仍未控制。2020 年 10 月患者出现颈部双侧淋巴结肿大,脾区有压痛,影像学证实脾脏较前明显增大,甲丙线 4 cm,且淋巴细胞计数增高,最高达 $10.52 \times 10^9/L$ (淋巴细胞百分比 0.65);余两系进行性下降。患者于 2020 年 10 月 23 日行左颈肿物切除活检,送检病理并行病原微生物相关检查。2020 年 10 月 26 日复查骨髓细胞学示有核细胞增生活跃,成熟淋巴细胞 0.548,易见网状组织细胞及噬血现象。白血病免疫分型示: I 门为异常成熟 B 淋巴细胞群,约占核细胞的 0.004,表达 CD19、 κ ,弱表达 CD22、CD45,细胞体积不大。CD3⁻CD4⁺ 门为异常成熟 T 淋巴细胞群,约占核细胞的 0.52,表达 CD4、CD7、CD2、CD26、CD45、CD45RO、cCD3、CD38、HLA-DR,符合 CD4⁺CD8⁻ 成熟 T 细胞淋巴瘤表型(图 2)。(左颈淋巴结)病理诊断符合 ALK 阳性 ALTCL。免疫组化 CD3(-)、CD21(-)、Ki-67(80%+)、CD30(+)、CD4(+)、CD8(-)、CD5(-)、ALK(核质+)、GramB(+)、TIA-1(+)、EMA(+)、CD2(+)、CD7(+)(图 3);原位杂交结果:EBER 阴性;BCR 基因重排(+),TCR 基因重排(+)。患者 EBV-DNA 转阴,铁蛋白升高至 $3991.00 \mu g/L$,甘油三酯升高至 2.38 mmol/L 。患者体温 > 38℃ 超过 7 d、脾大、血细胞减少,累及外周血两系;血清铁蛋白及甘油三酯升高,根据 2018 版《噬血细胞综合征诊治中国专家共识》^[3],患者可诊断为噬血细胞综合征。患者明确诊断为 ALK 阳性 ALTCL 伴噬血细胞综合征。2020 年 10 月 28 日起予西达本胺片 30 mg 每周 2 次,联合 HLH-2004 方案治疗^[4],患者发热症状好转。11 月 17 日患者骨髓有核细胞增生减低,成熟小淋巴细胞占 0.655;外周血涂片中成熟小淋巴细胞占 0.950。考虑疾病未缓解,继续治疗后出现重度骨髓抑制伴发热,后患者疾病持续进展,于 2020 年 11 月 21 日因多脏器功能衰竭死亡。

讨论及文献复习

RS 是 CLL/SLL 转变为侵袭性淋巴瘤的特征,特点是症状突然加重,出现发热、体重减轻、淋巴结肿大及血清乳酸脱

氢酶(LDH)水平升高^[5]。这种现象 1928 年被 Richter^[6]首次报道,然而 RS 的定义则是 Lortholary 等^[7]在 1964 年提出的,RS 主要表现为 DLBCL 及 HL,但随着越来越多关于 CLL/SLL 进展或合并 T 细胞谱系淋巴瘤的报道,确切的 RS 定义目前仍充满争议,有学者提出将这种非典型 RS 进展为 T 细胞谱系的淋巴瘤命名为“T rex”淋巴瘤^[8]。

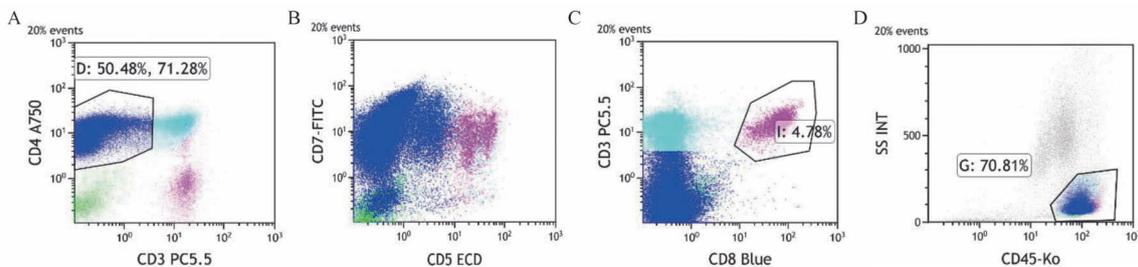


A: HE 染色; B: CD7 染色; C: CD30 染色; D: ALK 染色

图 3 本例患者进展为 ALK⁺间变大 T 细胞淋巴瘤时淋巴结活检 HE 染色及免疫组化染色结果(×400)

既往已有多篇文献描述了 CLL/SLL 进展为高级别 T 细胞谱系淋巴瘤的病例报道,其特征是疾病进展快,预后极差。Strickler 等^[9]报道了两例 CLL/SLL 患者经淋巴结活检证实 CLL/SLL 与 T 细胞淋巴瘤并存,作者认为其是一种非典型 RS。Lee 等^[10]也认可 Strickler 等提出的概念,认为 CLL/SLL 后出现的 EBV 不相关的高度恶性 T 细胞淋巴瘤是 RS 的一种异常变体。已知 EBV 与许多淋巴瘤的发展有关,多达 16% 的 RS 可能存在 EBV 阳性,表明在免疫功能低下的宿主中潜在的 EBV 感染具有致病性^[11-13]。Ansell 等^[11]在一例转化为侵袭性 T 细胞淋巴瘤患者的肿瘤性 T 细胞中发现了 EBV,而在 CLL/SLL 细胞中 EBV 呈阴性,作者认为是 EBV 感染 T 细胞或成熟前干细胞导致 T 细胞淋巴瘤发生。该患者曾在外周血中检测到 EBV 阳性,尽管后期转阴,且淋巴结病理 EBER 阴性,但仍不排除其为疾病进展的始动因素。

T 细胞淋巴瘤通常与慢性抗原刺激或慢性免疫抑制有关,有文献证明 CLL/SLL 患者常伴随免疫监视减弱,细胞免疫研究发现其 T 细胞功能降低,CD8⁺T 细胞克隆反常扩增且循环中 CD8⁺T 细胞计数增加^[14]。CLL/SLL 后 T 细胞淋巴瘤可以是辅助性 T 细胞型,也可以是细胞毒性 T 细胞表型。



A: CD3⁺CD4⁺异常淋巴细胞群; B: 异常淋巴细胞 CD5⁺CD7⁺; C: 异常淋巴细胞 CD3⁺CD8⁻; D: 以 CD45/SSC 设门分析成熟淋巴细胞群

图 2 本例患者进展为 ALK⁺间变大 T 细胞淋巴瘤时骨髓特征性免疫表型

Novogrudsky 等^[15]报告了一例 CLL/SLL 进展为辅助性 T 细胞表型的高级别 T 细胞淋巴瘤,并称其为 RS 的异常表现。Martinez 等^[16]收集了 6 例具有细胞毒性 T 细胞表型的 CLL/SLL 进展的 T 细胞淋巴瘤,作者同样认为这种外周 T 细胞淋巴瘤应与典型的 RS 区分。与普通的 T 细胞淋巴瘤相比,已报道的 CLL/SLL 相关外周 T 细胞淋巴瘤非特指型病例均表达细胞毒性颗粒蛋白,在我们报道的病例中,ALTCL 也表达细胞毒性蛋白 TIA-1 和颗粒酶 B,表型提示为辅助性 T 细胞型。该患者曾行 4 个周期 RFC 方案治疗,CLL/SLL 相关 T 细胞淋巴瘤的报道中很多患者既往未化疗,如文献^[17]报道的下颌腺复合肿瘤及文中回顾的 3 例患者均未接受任何治疗。且既往文献报道认为 RFC 方案并不增加第二肿瘤的发生率^[18-19]。

该患者疾病进展早期表现为反复高热,复查 CLL/SLL 呈 CR 状态,但随着疾病进展出现噬血细胞综合征表现,淋巴结活检证实存在 ALTCL,且是 ALK⁺ 高增殖活性 (Ki-67 80% 阳性) 的具有细胞毒特性 (EMA⁺, TIA-1⁺ 和颗粒酶 B⁺) 的 T 细胞淋巴瘤,肿瘤部位 IgH 和 TCR β 基因的单克隆重排均阳性,考虑 ALTCL 的 IgH 重排来源于 CLL/SLL。Nai 等^[20]介绍了一例出现脾大伴血小板减少的 CLL 患者,脾切除后病理证实为 ALTCL,被认为是一种不常见的 RS。有研究报道一例 CLL/SLL 患者,出现 ALK 阴性 ALTCL 和 HL^[21]。遗传学分析显示其等位基因的 IgH 基因重排,ALTCL、HL 与 CLL 携带相同的体细胞突变,证实 CLL/SLL 细胞具有转化为 ALTCL 和 HL 形态淋巴瘤可能。Liu 等^[22]报道,一例有 8 年 CLL 病史的患者发展为 ALK 阳性间变大细胞淋巴瘤 (ALCL),且淋巴结及骨髓活检均证实同时存在 CLL 和 ALCL 两种病理形态,分子学检测示 IgH 重排和 TCR γ 、TCR β 基因的单克隆重排均可检测到,证实其为复合型肿瘤。

ALK⁺ALTCL 是外周 T 细胞淋巴瘤中预后较好的类型,本文病例中 ALK 在细胞质及细胞核中均有表达,但应用西达本胺联合化疗后患者疾病持续进展,很快死亡,呈现出与初始 ALCL 不一样的病程特点,也侧面反映该患者的 ALK⁺ALTCL 可能是由 CLL/SLL 转化的高侵袭性淋巴瘤,是 RS 的一种变体,目前为国内首次报道。

参考文献

- [1] Parikh SA, Kay NE, Shanafelt TD. How we treat Richter syndrome [J]. *Blood*, 2014, 123 (11):1647-1657. DOI: 10.1182/blood-2013-11-516229.
- [2] Rossi D, Spina V, Gaidano G. Biology and treatment of Richter syndrome [J]. *Blood*, 2018, 131 (25):2761-2772. DOI: 10.1182/blood-2018-01-791376.
- [3] 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.
- [4] Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2):124-131. DOI: 10.1002/pbc.21039.
- [5] Condoluci A, Rossi D. Richter Syndrome [J]. *Curr Oncol Rep*, 2021, 23(3):26. DOI: 10.1007/s11912-020-01001-x.
- [6] Richter MN. Generalized Reticular Cell Sarcoma of Lymph Nodes Associated with Lymphatic Leukemia [J]. *Am J Pathol*, 1928, 4(4):285-292.7.
- [7] Lortholary P, Boiron M, Ripault P, et al. Chronic lymphoid leukemia secondarily associated with a malignant reticulopathy: richter's syndrome [J]. *Nouv Rev Fr Hematol*, 1964, 4:621-644.
- [8] Roncati L. Richter's syndrome of T-cell lineage (T rex lymphoma) [J]. *Curr Med Res Opin*, 2020, 36 (3):473-476. DOI: 10.1080/03007995.2020.1713072.
- [9] Strickler JG, Amsden TW, Kurtin PJ. Small B-cell lymphoid neoplasms with coexisting T-cell lymphomas [J]. *Am J Clin Pathol*, 1992, 98(4):424-429. DOI: 10.1093/ajcp/98.4.424.
- [10] Lee A, Skelly ME, Kingma DW, et al. B-cell chronic lymphocytic leukemia followed by high grade T-cell lymphoma. An unusual variant of Richter's syndrome [J]. *Am J Clin Pathol*, 1995, 103 (3):348-352. DOI: 10.1093/ajcp/103.3.348.
- [11] Ansell SM, Li CY, Lloyd RV, et al. Epstein-Barr virus infection in Richter's transformation [J]. *Am J Hematol*, 1999, 60(2):99-104. DOI: 10.1002/(sici) 1096- 8652 (199902) 60:2<99::aid-ajh3>3.0.co;2-t.
- [12] García-Barchino MJ, Sarasquete ME, Panizo C, et al. Richter transformation driven by Epstein-Barr virus reactivation during therapy-related immunosuppression in chronic lymphocytic leukaemia [J]. *J Pathol*, 2018, 245 (1):61-73. DOI: 10.1002/path.5060.
- [13] Thornton PD, Bellas C, Santon A, et al. Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia. The possible role of fludarabine and the Epstein-Barr virus in its pathogenesis [J]. *Leuk Res*, 2005, 29(4):389-395. DOI: 10.1016/j.leukres.2004.09.008.
- [14] Goolsby CL, Kuchnio M, Finn WG, et al. Expansions of clonal and oligoclonal T cells in B-cell chronic lymphocytic leukemia are primarily restricted to the CD3(+)/CD8(+) T-cell population [J]. *Cytometry*, 2000, 42(3):188-195.
- [15] Novogrudsky A, Amorosi EL, Gottesman SR. High-grade T-cell lymphoma complicating B-cell chronic lymphocytic leukemia: an unusual manifestation of "Richter's syndrome" [J]. *Am J Hematol*, 2001, 66 (3):203-206. DOI: 10.1002/1096- 8652 (200103)66:3<203::aid-ajh1045>3.0.co;2-x.
- [16] Martinez A, Pittaluga S, Villamor N, et al. Clonal T-cell populations and increased risk for cytotoxic T-cell lymphomas in B-CLL patients: clinicopathologic observations and molecular analysis [J]. *Am J Surg Pathol*, 2004, 28(7):849-858. DOI: 10.1097/0000478-200407000-00002.
- [17] Gorodetskiy VR, Probatova NA, Kondratieva TT. Peripheral T-Cell Lymphoma of the Submandibular Salivary Gland as an Unusual Manifestation of Richter's Syndrome: A Case Report and Literature Review [J]. *Case Rep Hematol*, 2017, 2017:1262368. DOI: 10.1155/2017/1262368.
- [18] Smith MR, Neuberger D, Flinn IW, et al. Incidence of therapy-related myeloid neoplasia after initial therapy for chronic lymphocytic leukemia with fludarabine- cyclophosphamide versus fludarabine: long-term follow-up of US Intergroup Study E2997 [J]. *Blood*, 2011, 118 (13):3525-3527. DOI: 10.1182/blood-2011-03-342485.
- [19] Solh M, Rai KR, Peterson BL, et al. The impact of initial fludarabine therapy on transformation to Richter syndrome or prolym-

- phocytic leukemia in patients with chronic lymphocytic leukemia: analysis of an intergroup trial (CALGB 9011) [J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54 (2): 252-254. DOI: 10.3109/10428194.2012.710327.
- [20] Nai GA, Cabello-Inchausti B, Suster S. Anaplastic large cell lymphoma of the spleen [J]. *Pathol Res Pract*, 1998, 194 (7): 517-522. DOI: 10.1016/S0344-0338(98)80122-2.
- [21] van den Berg A, Maggio E, Rust R, et al. Clonal relation in a case of CLL, ALCL, and Hodgkin composite lymphoma [J]. *Blood*, 2002, 100(4):1425-1429.
- [22] Liu T, He M, Carlson DL, et al. ALK-positive anaplastic large cell lymphoma in a patient with chronic lymphocytic leukemia [J]. *Int J Surg Pathol*, 2010, 18 (5):424-428. DOI: 10.1177/1066896908324259.

(收稿日期:2021-04-15)

(本文编辑:律琦)

·病例报告·

以乳酸酸中毒为突出表现的儿童急性淋巴细胞白血病一例

王雅琴 崔东艳 习必鑫 余文 刘爱国 胡群

华中科技大学同济医学院附属同济医院儿童血液病科,武汉 430030

通信作者:胡群,Email:qunhu2013@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.11.017

Pediatric acute lymphoblastic leukemia complicated by lactic acidosis :a case report

Wang Yaqin, Cui Dongyan, Xi Bixin, Yu Wen, Liu Aiguo, Hu Qun

Department of Pediatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: Hu Qun, Email: qunhu2013@163.com

患儿,女,6岁,因“发作性双下肢乏力1个月”于2017年9月18日入院。外院胸部CT正常。入院前多家医院诊断代谢性酸中毒、低钾血症和贫血,给予补碱、补钾和输血治疗后,酸中毒无好转,逐渐出现深大呼吸,伴腰痛,后收至我院儿童遗传代谢内分泌科进一步诊治。入院后查体:面色及口唇稍苍白,营养中等,呼吸深大,可见吸气性三凹征;心音稍钝,双肺呼吸音粗糙,未及明显啰音;腹软,稍胀,肠鸣音正常,肝肋缘下2~3 cm,质地韧,无压痛,脾肋缘下未及,腰骶椎处脊柱有压痛,四肢肌力正常。血常规:WBC $4.47 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $1.82 \times 10^9/L$,HGB 61 g/L,PLT $129 \times 10^9/L$ 。电解质示钾 2.85 mmol/L,钠 131.4 mmol/L,氯 92 mmol/L,钙 2.27 mmol/L,磷 0.69 mmol/L,镁 0.9 mmol/L。血生化示碳酸氢根 5.4 mmol/L(正常参考值 22~29 mmol/L),乳酸 > 15.5 mmol/L(正常参考值 0.5~2.2 mmol/L),丙酮酸 447 $\mu\text{mol/L}$ (正常参考值 20~100 $\mu\text{mol/L}$),余肝肾功能正常。血气分析pH 7.09,标准碳酸氢根 5.8 mmol/L,全血碱剩余 -24.5 mmol/L。阴离子间隙(AG)增高。彩超提示肝肋缘下 2 cm;双肾体积稍大(左肾 102 mm×45 mm,右肾 109 mm×46 mm)。入院后给予纠正酸中毒、补钾及输血支持治疗,患儿酸中毒持续数天无好转。行骨髓穿刺检查,骨髓细胞学提示原始和幼稚淋巴细胞占 52.8%,考虑急性淋巴细胞白血病(ALL)。流式细胞术免疫分型提示普通型B-ALL,融合基因示 MLL-AF4 阳性,FISH 示 MLL(11q23)基因断裂重组阳性,染色体示 t(4;11)。明确诊断为 ALL(B系,中危)。后转至儿

童血液病科,立即按照 CCG-ALL-2015 方案开始规范化疗。口服地塞米松后,乳酸水平开始下降,在窗口期结束时,乳酸和血 pH 值接近正常,在化疗第 7 天,乳酸值恢复正常。患儿诱导缓解治疗后获得完全缓解,并且流式细胞术微小残留病(MRD)为阴性。在治疗第 85 周,患儿骨髓检查提示 ALL 复发。复发后 RNA 测序显示 TP53 突变,融合基因检测显示 MLL-AF4 阳性,提示预后不佳。随后该患儿接受了 CD19 嵌合抗原受体 T 细胞治疗(外院)和单倍体相合异基因造血干细胞移植,移植后获得完全缓解。2020 年 5 月,患儿二次复发,再次接受了 CD22 嵌合抗原受体 T 细胞治疗(外院)并取得缓解,在等待二次移植过程中全面复发,最终治疗无效死亡。

讨论:儿童 ALL 可以顽固性乳酸酸中毒(LA)为突出表现,故非血液肿瘤科医师接诊 LA 患儿时,需将肿瘤性疾病作为鉴别诊断。对于急性白血病合并 LA 的患儿,化疗是改善 LA 的有效措施。既往文献报道,LA 在肿瘤性疾病中提示预后较差。该患儿在治疗的早期阶段对化疗反应良好,直到治疗第 85 周患儿 MRD 持续阴性。但患儿初诊时 MLL-AF4 融合基因阳性,复发后 RNA 测序检测到 TP53 突变,此二者均提示预后不佳。故对于以 LA 症状为突出表现的儿童 ALL,规范化疗也可以取得早期缓解,但其远期预后仍取决于疾病本身分子遗传学特点。

(收稿日期:2021-04-04)

(本文编辑:王叶青)