

亚洲型血管内大 B 细胞淋巴瘤一例报告及文献复习

熊向乐 侯淑玲 陈辉树 赵秀娟 李喜 李丽 连科 张巧花

Asian variant of intravascular large B cell lymphoma with leukemia: a case report and literature review Xiong Xiangle, Hou Shuling, Chen Huishu, Zhao Xiujuan, Li Xi, Li Li, Lian Ke, Zhang Qiaohua

Corresponding author: Hou Shuling, Department of Lymphatic Oncology, Shanxi Academy of Medical Sciences Shanxi Dayi Hospital, Taiyuan 030032, China. Email: 13834134457@139.com

血管内大 B 细胞淋巴瘤 (intravascular large B cell lymphoma, IVLBCL) 是非霍奇金淋巴瘤的一种罕见类型, 仅占淋巴瘤的 1%^[1]。2008 年 WHO 淋巴造血组织肿瘤最新分类将其明确归类为结外弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的一个独立亚型。IVLBCL 包含西方形 (经典型) 和亚洲型 (噬血细胞相关型) 两个临床分型^[2]。本文报道 1 例亚洲型 IVLBCL 合并噬血细胞综合征 (HPS) 患者资料, 并对相关文献进行复习。

病例资料

1. 病例: 患者, 女, 66 岁, 以“乏力 1 个月”于 2014 年 4 月入住我院。入院前 1 个月无诱因出现乏力, 无咳嗽、咳痰, 无盗汗, 无胸痛、胸闷, 无呕血、黑便, 乏力渐加重。院外查血常规: WBC $3.59 \times 10^9/L$, RBC $3.76 \times 10^{12}/L$, HGB 115 g/L, PLT $42 \times 10^9/L$ 。入院查体: 体温 36.5 °C, 脉率 103 次/min, 呼吸 19 次/min, 血压 110/65 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。皮肤、黏膜无黄染, 无破溃、皮疹。浅表淋巴结未触及肿大, 双肺呼吸音清。心率 103 次/min, 律齐, 无病理杂音。腹软, 左上腹压痛, 无反跳痛。肝脏肋缘下未触及, 脾大, 甲乙线 10 cm, 甲丙线 14 cm, 丁戊线 1 cm, 边缘钝, 质中, 压痛明显。神经系统检查未见异常。

2. 实验室检查: WBC $3.0 \times 10^9/L$, RBC $2.86 \times 10^{12}/L$, HGB 88.2 g/L, PLT $36.1 \times 10^9/L$ 。总胆红素、直接和间接胆红素正常, ALT 25.5 IU/L, AST 66.2 IU/L, 总蛋白 55 g/L, 白蛋白 32.5 g/L, 球蛋白 22.5 g/L, 碱性磷酸酶 55.2 IU/L, r-谷氨酰转肽酶 (GGT) 24.6 IU/L, LDH 3 349.4 IU/L。纤维蛋白原 1.46 g/L, 三酰甘油 6.48 mmol/L, 铁蛋白 1 464 ng/L, 甲肝、乙肝、丙肝、戊肝、HIV、梅毒检测均未见阳性。骨髓象: 淋巴瘤样

细胞比例占 31%, 可见噬血细胞 (图 1)。骨髓免疫组织化学: CD34、CD117 散在少 (+), CD138 散在 (+), CD20 (+), Ki-67 (+, 2%)。流式细胞术检测结果: B 淋巴细胞免疫表型异常表达, 表达 CD20、cCD22、cCD79、Lambda、cBcl-2; 部分表达 cKi-67; λ 单克隆限制性表达。骨髓荧光原位杂交 (FISH) 检测: 未检测到 t(11; 14) 形成, 无 IGH/CCND1 融合基因。骨髓活检: 血管腔内可见异常肿瘤性淋巴细胞黏附血管内壁 (图 2); 免疫组织化学: CD34、CD20 双染色结果示血管 (窦) 壁和腔内瘤细胞阳性 (图 3); 符合 IVLBCL, ABC 来源, 血管 (窦) 内侵犯。

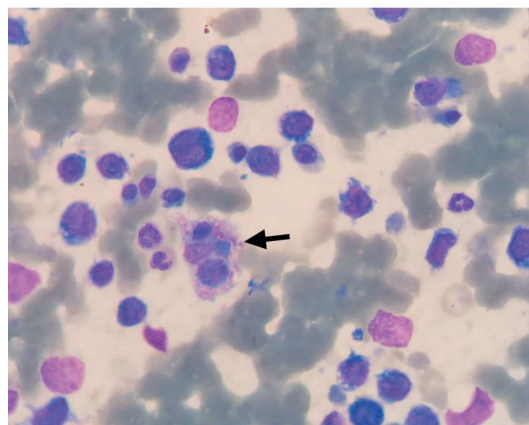


图 1 患者骨髓涂片中可见噬血现象 (箭头所示为噬血细胞, HE 染色, $\times 1000$)

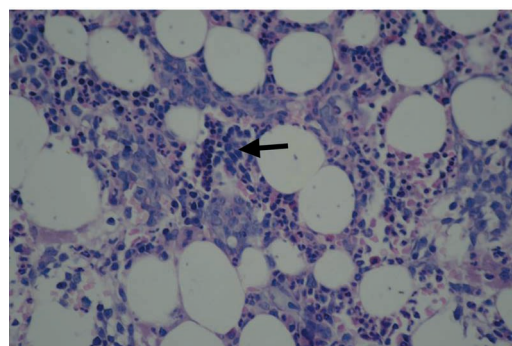


图 2 患者骨髓活检标本血管腔内可见异常肿瘤性淋巴细胞黏附血管内壁 (箭头所示为血管可见淋巴瘤细胞灶, HE 染色, $\times 400$)

3. 诊断和治疗: Murase 等^[3]提出的亚洲型 IVLBCL 诊断标准包括: 临床症状及相关实验室检查结果: ①非骨髓性血细胞减少, 常累及红系和巨核系, 以 RBC $< 3.5 \times 10^{12}/L$ 或 HGB < 110 g/L 或 PLT $< 100 \times 10^9/L$ 为标准; ②肝、脾肿大而无淋巴结肿大或实质性肿块形成。组织学标准 (须 3 条均具备): ①在骨髓或外周血涂片中发现轻至中度噬血现象; ②免疫组织

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.06.018

作者单位: 030001 太原, 山西医科大学 (熊向乐); 山西大医院 (侯淑玲、赵秀娟、李喜、李丽、连科、张巧花); 天津金域医学检验所有限公司血液病理诊断中心 (陈辉树)

通信作者: 侯淑玲, Email: 13834134457@139.com

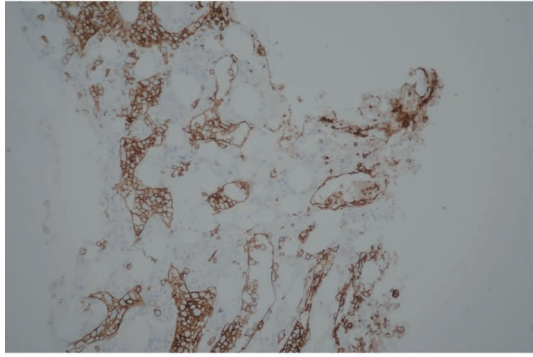


图3 患者骨髓活检标本行免疫组织化学CD34和CD20双染色示血管(窦)壁和腔内瘤细胞膜呈褐色阳性(SP三步法染色, ×200)

化学证实肿瘤细胞为B细胞分化;③肿瘤细胞局限在毛细血管、小血管内或血窦内。根据上述诊断标准及HPS国外诊断标准(组织细胞协会,2004年修订)诊断为:①亚洲型IVLBCL;②HPS。

该患者骨髓内淋巴瘤样细胞比例占31%,已进展至白血病期,参照文献[4],于2014年5月13日开始给予VP(长春新碱+地塞米松)方案诱导后行VDCLP(长春新碱+柔红霉素+环磷酰胺+左旋门冬酰胺酶+地塞米松)方案化疗诱导达完全缓解(CR),VDLP(长春新碱+柔红霉素+左旋门冬酰胺酶+地塞米松)方案再次治疗后于2015年7月1日出院。出院时患者脾脏大小恢复正常,血常规恢复正常,三酰甘油恢复正常,骨髓象未见淋巴瘤细胞,疾病评估达CR。截止2015年2月门诊复查时,患者仍处于CR状态。

讨论及文献复习

经查阅文献,国内自1994至2014年共报道IVLBCL患者68例,累及部位主要为中枢神经系统(42.6%)和皮肤(16.0%),其他累及部位有肺、肾脏、肝脏、肌肉、淋巴结、骨髓(1例)等,大部分患者在6个月内死亡。通过对国内发表的IVLBCL病例分析,均不能明确归为亚洲型,更倾向于经典型。而分析国外文献,亚洲型IVLBCL在日本IVLBCL患者中屡见不鲜,进一步通过比较国内文献中的IVLBCL患者,本例患者可作为国内首例明确诊断的亚洲型IVLBCL。

IVLBCL在1959年被Pfleger和Tapeiner初次描述为一种临床表现不明显的具有侵袭性的恶性淋巴瘤^[5-6]。据文献报道,IVLBCL主要发生在40~80岁成人,60岁以上者占80%,男:女比例为3:1^[6]。因增殖的肿瘤细胞侵犯不同器官的小血管及毛细血管,故表现出临床症状的多样性和非特异性。肿瘤可侵犯到中枢神经系统、皮肤、肺、肾上腺等结外部位,血管内受累及的现象也可见于骨髓^[7]。按照侵犯部位及临床症状不同可分为西方型(经典型)和亚洲型(噬血细胞相关型)。经典型IVLBCL患者大部分生活于北美和欧洲,最常见临床表现为皮损(皮肤斑块或结节)和神经系统症状^[8]。皮肤结节主要位于躯干和四肢,可表现为红色或紫红

色斑片、斑块、斑疹或破溃,伴有阵发性发热,可引起出血和内脏损害。与之不同的是,Murase等^[9]分析亚洲型患者较常表现为HPS(61%)、贫血(66%)、骨髓受侵(75%)、呼吸道症状(34%)、B症状(发热、盗汗、体重减轻,76%)、低蛋白血症(<30 g/L,61%)、血小板减少(58%),LDH增高(98%)和DIC(25%)亦较为常见,而很少出现中枢神经系统(27%)和皮肤受侵(15%)。Shimada等^[10]研究发现亚洲型IVLBCL患者的sIL-2R水平明显高于西方型患者,这些差异可能与种族差异以及与之相关的sIL-2R含量的差异有关。此外,有学者提出CD5⁺CD10⁻与CD5⁻CD10⁻患者相比,更多表现出血小板减少及骨髓或外周血受累,较少表现出神经系统异常^[11]。由于IVLBCL患者的病变所在部位不一,症状往往呈现多样性,所以典型症状患者罕见。由于患者无淋巴结肿大,而且许多患者初期也无明显外周血异常,因此早期诊断非常困难,导致许多患者无法接受早期治疗。

IVLBCL的诊断主要依靠病理组织学检查。IVLBCL的组织病理学特点为受侵犯组织中血管及毛细血管内肿瘤细胞充血聚集,淋巴瘤细胞核大,核仁明显,核分裂象常见,形态类似DLBCL。淋巴瘤细胞局限于血管内的原因是由于其自身具有外渗缺陷,此缺陷有可能由于黏附分子ICAM-1(CD54)和β1整合素缺失所致^[12]。此外,少数患者脾脏和骨髓中可找到散在的类似霍奇金淋巴瘤特征性Reed-Stembeg(RS)样细胞^[13]。免疫组织化学检查为血管内B细胞来源的肿瘤细胞,CD20、CD45、CD79a阳性表达,CD5部分阳性表达^[14]。在遗传学方面,瘤细胞IgH基因重链重排,少数患者有t(14;18)染色体异位^[15]。

IVLBCL的诊断因其初发症状多无特异性而较复杂,亚洲型患者较常表现为乏力、脾大、血小板减少,需要行骨髓涂片、活检及免疫组织化学进一步确诊,HPS存在则更加支持该疾病的诊断。

该患者诊断为即亚洲型IVLBCL的依据包括:①脾大;②全身淋巴结无肿大;③两系血细胞减少;④骨髓可见噬血现象;⑤免疫组织化学检查结果示符合B细胞来源;⑥骨髓活检可见肿瘤细胞局限在血窦内;⑦HPS(脾大、两系血细胞减少、三酰甘油升高及纤维蛋白原下降、血清铁蛋白升高、骨髓可见噬血现象)。综合资料分析,该患者诊断成立。

目前,CHOP及CHOP样方案仍是IVLBCL患者最主要的治疗方法,近几年与利妥昔单抗合用的R-CHOP方案显著提高了患者预后,也有进行自体造血干细胞移植获得缓解的报道^[16]。由于IVLBCL侵袭性强,预后极差,且具有全身扩散的特点,多数患者发病后,短时间内死亡,不积极治疗生存期仅为3~5个月。而患者临床表现多样性、复杂性,无疑增加了诊断难度,也是该病预后差的一个重要原因。若能早期诊断,选用治疗DLBCL的联合化疗方案,约55%的患者可获得CR^[17]。本例患者进展至白血病期,我们参照2012年的《中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗专家共识》进行治疗,患者经诱导、强化治疗后达CR。我们认为成人急性淋巴细胞白血病方案对白血病期的IVLBCL患者不失为有效

的治疗方案。

参考文献

- [1] Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. Mature B-cell neoplasm. Pathology & Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues[M]. Lyon: IARC Press, 2001:119.
- [2] Ponzoni M, Ferreri AJ, Campo E, et al. Definition, diagnosis, and management of intravascular large B-cell lymphoma: proposals and perspectives from an international consensus meeting[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(21): 3168-3173.
- [3] Murase T, Nakamura S, Kawauchi K, et al. An Asian variant of intravascular large B-cell lymphoma: clinical, pathological and cytogenetic approaches to diffuse large B-cell lymphoma associated with haemophagocytic syndrome[J]. Br J Haematol, 2000, 111(3): 826-834.
- [4] 中华医学会血液学分会, 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗专家共识[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(9): 789-792.
- [5] Pflieger L, Tappeiner J. On the recognition of systematized endotheliomatosis of the cutaneous blood vessels (reticuloendotheliosis?) [J]. Hautarzt, 1959, 10: 359-363 [Article in German].
- [6] Zuckerman D, Seliem R, Hochberg E. Intravascular lymphoma: the oncologist's "great imitator" [J]. Oncologist, 2006, 11(5): 496-502.
- [7] Geyer H, Karlin N, Palen B, et al. Asian-variant intravascular lymphoma in the African race [J]. Rare Tumors, 2012, 4(1): e10.
- [8] Ferreri AJ, Campo E, Seymour JF, et al. Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the 'cutaneous variant' [J]. Br J Haematol, 2004, 127(2): 173-183.
- [9] Murase T, Yamaguchi M, Suzuki R, et al. Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL): a clinicopathologic study of 96 cases with special reference to the immunophenotypic heterogeneity of CD5 [J]. Blood, 2007, 109(2): 478-485.
- [10] Shimada K, Matsue K, Yamamoto K, et al. Retrospective analysis of intravascular large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy as reported by the IVL study group in Japan [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(19): 3189-3195.
- [11] Takizawa S, Shirasugi Y, Nakamura N, et al. An atypical form of Asian variant of intravascular large B-cell lymphoma presenting with myelopathy alone for 4 months prior to pancytopenia [J]. Intern Med, 2007, 46(22): 1879-1880.
- [12] Hundsberger T, Cogliatti S, Kleger GR, et al. Intravascular lymphoma mimicking cerebral stroke: report of two cases [J]. Case Rep Neurol, 2011, 3(3): 278-283.
- [13] Saab J, Nassif S, Boulos F. Asian-type intravascular large B-cell lymphoma of the spleen and bone marrow with Hodgkin-like morphology and immunophenotype [J]. Br J Haematol, 2013, 163(3): 294.
- [14] Khalidi HS, Brynes RK, Browne P, et al. Intravascular large B-cell lymphoma: the CD5 antigen is expressed by a subset of cases [J]. Mod Pathol, 1998, 11(10): 983-988.
- [15] Vieites B, Fraga M, Lopez-Presas E, et al. Detection of t(14;18) translocation in a case of intravascular large B-cell lymphoma: a germinal centre cell origin in a subset of these lymphomas? [J]. Histopathology, 2005, 46(4): 466-468.
- [16] Shimada K, Matsue K, Yamamoto K, et al. Retrospective analysis of intravascular large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy as reported by the IVL study group in Japan [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(19): 3189-3195.
- [17] Krivolapov IuA, Ivaniuk AV. Intravascular large B-cell lymphoma: case report [J]. Vopr Onkol, 2003, 49(6): 743-747 [Article in Russian].

(收稿日期:2015-02-13)

(本文编辑:刘志红)

·读者·作者·编者·

关于重视引用国内文献的意见

部分作者在撰写论文时,只引用国外文献(或非中文语种的文献)。诚然,在医学的许多领域,国内的研究水平确实有待提高,有引用国外文献的必要。但是,不引用国内相关文献,将存在以下问题:①作者没有阅读国内文献,这样作者阅读的文献就不全面,作者所撰写的论文、综述等的科学性、先进性就值得商榷。②不引用国内文献,就不能准确、全面地反映国内的研究水平和进展,毕竟本刊发表的文章主要的阅读对象是中国医师。③有的作者虽然阅读了国内文献,但未引用。不引用国内文献的想法可能更为复杂,如轻视或忽略国内同行,或暗示首创权。除非是专门的国外医学文摘或国外文献综述,均应有国内文献的复习、引用和注解。本刊倡导在论文的撰写中应维护参考文献的科学性,鼓励作者在引用国外文献的同时检索并引用国内相关的文献。

本刊编辑部