

EB病毒阳性霍奇金淋巴瘤治疗后继发NK/T细胞淋巴瘤一例

袁晓莉 王力夫 马荣军 姜丽 郑美琼 孙恺 朱尊民

河南省人民医院血液科, 郑州 450003

通信作者: 朱尊民, Email: zhuzm1964@163.com

基金项目: 河南省自然科学基金(162300410287)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.12.019

The development of NK/T-cell lymphoma secondary to Hodgkin's lymphoma with positive Epstein-Barr virus: a case report

Yuan Xiaoli, Wang Lifu, Ma Rongjun, Jiang Li, Zheng Meiqiong, Sun Kai, Zhu Zunmin

Department of Hematology, Henan Province People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Zhu Zunmin, Email: zhuzm1964@163.com

患者,女,24岁,2015年3月无明显诱因出现发热,体温最高达40℃,伴寒战、咽痛、乏力,无咳嗽、咯血。就诊于当地医院,予退热对症处理,无好转。2015年5月因“间断发热2个月余,加重1周”首次入住我院。入院查体:颈部可扪及多个肿大淋巴结,最大者2 cm×2.5 cm,质硬,无明显触痛。肝、脾肋缘下未及。右臂、左下肢近端可扪及深部结节,质硬,活动度好,无压痛。双下肢肿胀,以右下肢为重。既往8年前有颈部淋巴结肿大伴发热病史,在当地医院查血EB病毒抗体阳性,行淋巴结穿刺活检考虑反应性增生,抗病毒对症治疗后缩小。自幼体弱,发热、咽痛及颌下淋巴结肿大常见。入院血常规示:WBC 1.58×10⁹/L,ANC 1.0×10⁹/L,淋巴细胞0.49×10⁹/L,HGB 86 g/L,PLT 118×10⁹/L。PLT呈下降趋势,最低值56×10⁹/L。血清总蛋白49.3 g/L,白蛋白33.1 g/L,球蛋白16.2 g/L;总胆红素10.6 μmol/L,直接胆红素3.9 μmol/L;前白蛋白100 mg/L;LDH 435 U/L;总胆固醇3.19 mmol/L;甘油三酯3.05 mmol/L;血清铁蛋白324.9 ng/ml;IgA<0.06 g/L;IgG 3.58 g/L;IgM<0.04 g/L;补体C3 0.899 g/L;补体C4 0.273 g/L;血清EB病毒核酸定量3.1×10⁵ IU/ml;凝血四项示:血浆纤维蛋白原1.52 g/L。HLH直接相关基因和其他遗传性血液病相关近600个基因检查结果未见明显异常。2015年5月7日于我院行PET-CT示(图1):①双侧颈部,双侧锁骨上、下区,纵隔,膈上食管,腹腔、腹膜后、左侧腹股沟多发肿大淋巴结,部分融合成块;鼻咽左后壁增厚;肠系膜密度增高伴多发结节或肿块;视野内骨骼多发骨质密度异常;视野内肌肉散在多发结节或肿块样密度影;以上均代谢增高,考虑淋巴瘤多系统侵犯可能性大;②肝、脾肿大,脾脏结节样代谢增高,亦考虑淋巴瘤侵犯;③右肺水平裂胸膜增厚改变,代谢不高,考虑慢性炎症;右肺上叶肺大疱;双侧胸腔积液,右侧为著;心包少量积液。行颈部淋巴结活检示:符合典型霍奇金淋巴瘤混合细胞型,伴多量EB病毒感染。

免疫组化:肿瘤细胞:CD30(+),CD15(-),LCA(+),CD20(-),Pax-5(-),CD2(-),CD3(-),CD56(-),CD79a(-),CD21(-),CD4(-),CD8(-),Mum-1(+),Fascin(+),OCT2(-),Bob-1(少量+),ALK(-),Ki-67(+). EB病毒编码的小RNA(EBER)原位杂交:肿瘤细胞阳性,背景中性细胞约60~180个/高倍视野。2015年5月8日于我院行骨髓细胞形态学检查示:分类不明细胞占0.4%,可见噬血现象。诊断:霍奇金淋巴瘤,混合细胞型,IV期B组;EB病毒血症。予ABVD方案(多柔比星、博来霉素、长春新碱、达卡巴嗪)化疗3个疗程。2015年8月25日于我院复查PET-CT(图1)示:完全缓解。再次予ABVD方案巩固治疗0.5个疗程。治疗期间多次复查外周血EB病毒核酸定量,始终波动于10⁴~10⁶ IU/ml,EB病毒核酸定量持续较高水平,2015年9月、10月分别予利妥昔单抗375 mg/m²治疗2次,后复查EB病毒核酸定量未见明显好转。

2015年10月底患者再次发热,体温波动于37.5~39.5℃,予头孢他啶、头孢哌酮舒巴坦、比阿培南、伏立康唑抗感染治疗,效果欠佳。2015年11月出现右下肢近端、背部、腹部、枕后皮下多发肿大结节,质硬。2015年12月4日于我院行PET-CT(图1)示:口咽右壁结节增厚,双侧多发结节,胃壁多处增厚改变,肝、脾肿大伴高代谢结节,腹膜多发结节,左侧腋窝、肝门及双侧腹股沟多发肿大淋巴结,皮下多发高密度结节,肌肉多发低密度结节或肿块,左侧第9肋软骨结节样代谢增高灶,以上病变多为新发病灶,均代谢增高,考虑淋巴瘤多部位侵犯;2015年12月8日于我院行骨髓细胞形态学检查示:①骨髓增生活跃,粒系(G)占57.2%,红系(E)占28.0%,G/E=2.04:1;②粒系增生活跃,中、晚幼粒细胞比值增高,部分细胞质中颗粒粗大,嗜酸性粒细胞可见;③红系增生活跃,中、晚幼红细胞比值增高,可见炭核幼红细胞;④淋巴细胞比值减低,单核细胞比值大致正常,形态均未见

明显异常;⑤全片巨核细胞易见;⑥淋巴瘤细胞占0.4%。2015年12月22日于我院行染色体检查示:46,XX[20]。病理示:(腹部皮下结节)非霍奇金淋巴瘤,结合免疫组化及原位杂交,符合结外NK/T细胞淋巴瘤。免疫组化结果显示:ALK(-)、Bcl-2(-)、Bcl-6(-)、CD10(-)、CD2(+)、CD3(+)、CD30(弥漫阳性)、CD5(-)、CD56(+)、CD79a(-)、GranzymeB(+)、Ki-67(约90%阳性)、Mum-1(局部阳性)、PAX-5(-),EBER(原位杂交):弥漫阳性;c-myc(FISH)示:阴性。诊断:①非霍奇金淋巴瘤,NK/T细胞型IV期B,霍奇金淋巴瘤病史;②EB病毒血症;③低蛋白血症。予培门冬酶+吉西他滨+奥沙利铂+地塞米松(P-Gemox+DXM)方案化疗1个疗程,体温恢复正常,皮下结节缩小;再次予P-Gemox+DXM方案化疗1个疗程,皮下结节逐渐增大;予EPOCH方案(依托泊苷+长春新碱+表柔比星+环磷酰胺+地塞米松)化疗1个疗程,P-Gemox+DXM方案化疗1个疗程,右侧股部皮

下结节仍较大(3 cm×2 cm)。2016年3月14日予右侧股部局部放疗,仍间断发热。行腹部MRI、头颅MRI、胸部CT、GM试验、G试验、血降钙素、血培养检查,不支持感染。影像学检查结果结合临床表现评价为部分缓解(PR)。其父HLA配型为半相合(5/10)。2016年4月22日行半相合异基因造血干细胞移植。预处理方案为白消安+环磷酰胺+司莫司汀+依托泊苷,应用环孢素A+抗胸腺细胞球蛋白+甲氨蝶呤+吗替麦考酚酯四联方案预防移植抗宿主病。预处理期间体温基本正常,移植后第14天造血恢复,第30天复查骨髓染色体示:46,XY[20]。第22天再次出现发热,第26天出现出血性膀胱炎,给予抗病毒治疗后症状减轻,第40天出现腹泻,伴发热、血小板下降,予注射用巴利昔单抗治疗后腹泻症状好转,后并发肺部重症感染,血象进行性下降,移植后第86天抢救无效死亡。



A:2015年5月6日首次就诊时PET-CT影像;B:2015年8月25日复查PET-CT影像;C:2015年12月4日复查PET-CT影像

图1 患者不同时期的PET-CT影像

(收稿日期:2019-06-10)

(本文编辑:律琦)