

成人EB病毒阳性T细胞淋巴组织增殖性疾病 13例临床分析

施鹏飞 谢亚萍 徐颖 钱申贤 陈况 高大泉 黄细莲

Clinical analysis of 13 patients with EB virus-positive T-cell lymphoproliferative disorders in adults Shi Pengfei, Xie Yaping, Xu Ying, Qian Shenxian, Chen Kuang, Gao Daquan, Huang Xilian

Corresponding author: Shi Pengfei, Department of Hematology, Hangzhou First People's Hospital, Nanjing Medical University, Hangzhou 310006, China. Email: pengfeishi@126.com

2008年WHO关于造血和淋巴组织肿瘤分类中列入2种EBV阳性T细胞淋巴增殖性疾病(EB virus-positive T-cell lymphoproliferative disorders, EBV⁺T-LPD),包括种痘水疱病样淋巴瘤和儿童系统性EBV⁺T-LPD。系统性EBV⁺T-LPD主要发生于儿童和青少年,但近年来成人发病的报道不断增多,可以由原发EBV感染发展而来^[1]。EBV⁺T-LPD是一种系统性疾病,EBV感染的T/NK细胞的克隆性增殖是其主要特征,临床表现为发热、淋巴结病、肝脾肿大、血细胞减少等^[2]。这组罕见的疾病有很高的致残率和病死率,而且没有明确的病理特征,早期容易延误诊治。

病例与方法

1. 病例资料:收集2010年12月至2016年4月在我院确诊的13例EBV⁺T-LPD患者临床资料,所有患者无免疫缺陷或应用免疫抑制剂史,均采用2008年美国NIH的EBV相关淋巴增殖性疾病国际分类会议建议标准进行诊断^[3],符合慢性活动性EBV感染(CAEBV)^[4]或EBV相关噬血细胞综合征(EBV-HLH)^[5]临床诊断标准。本组病例符合以下标准:年龄≥18岁,有持续性症状(包括发热、肝炎、淋巴结病、肝脾肿大、血细胞减少、噬血现象等),外周血EBV-DNA负荷升高(拷贝数≥1×10³拷贝/ml),有主要器官受累及的组织学证据及受感染组织中EBV⁺T/NK细胞数量增多,排除侵袭性NK细胞白血病、结外NK/T细胞淋巴瘤和外周T细胞淋巴瘤等。

2. 检查指标:所有患者治疗前进行相关检查,包括胸、腹部CT,腹部及全身淋巴结B超,外周血检查[全血细胞计数、肝功能、LDH、凝血功能(PT、APTT、TT)、纤维蛋白原、空腹三酰甘油、铁蛋白、可溶性CD25(sCD25)、EBV相关抗体、外周血EBV-DNA PCR检测],骨髓检查(细胞形态学、活检组

织病理、流式细胞术免疫分型)。对浅表淋巴结肿大的患者行淋巴结活检,标本行HE染色和免疫组化染色,单克隆抗体包括CD2、CD3、CD5、CD7、CD19、CD20、CD56、TIA、granzyme B等(购自北京中杉金桥生物技术有限公司)。所有组织标本(骨髓和淋巴结标本)行EBV编码的小RNA(EBER)原位杂交检测。对表现为HLH的患者进行PRF1、STXBP2、STX11、UNC13D、SH2D1A等相关基因检测。

结 果

1. 一般临床资料:13例患者的临床特征详见表1。13例患者中男9例,女4例,中位年龄41(24~75)岁。临床表现主要有脾大(13例)、发热(12例)、外周血细胞减少(11例)、肝功能异常(10例)、LDH增高(10例,正常值范围为50~240 U/L),凝血功能异常(8例,主要表现为APTT延长)、淋巴结肿大(5例)、肝大(4例)。13例患者中CAEBV 7例,EBV-HLH 6例。例3、4、5呈暴发性病程,表现为高热、血三系减少、肝脾明显肿大而无淋巴结肿大,肝功能衰竭为突出表现。

2. 实验室特征:7例CAEBV患者铁蛋白均小于1 000 μg/L,sCD25无明显升高;6例HLH患者基因检测均为阴性,4例sCD25水平显著增高;2例CAEBV患者初诊时骨髓可见少许噬血细胞,但未满足HLH诊断标准,6例HLH患者骨髓均可见噬血现象;13例患者中5例行淋巴结活检示EBV阳性,8例行骨髓检查示EBV阳性(表1)。所有患者EBV感染细胞均为T淋巴细胞。

3. 治疗及转归:治疗方案和转归详见表1。

7例CAEBV患者最初接受激素和环孢素A的免疫抑制治疗,病情进展时4例患者(例2、7、9、10)接受HLH-2004方案;2例患者(例11、12)接受依托泊苷为基础的化疗。7例患者中死亡5例,例7开始接受HLH-2004方案短暂有效,病情复发后接受氟达拉滨治疗联合血浆置换,最终死于肝功能衰竭;例2、9、11、12均死于多脏器功能衰竭。2例生存,例10在诊断后4个月进展为侵袭性NK细胞白血病,例13接受泼尼松治疗病情持续稳定。中位生存时间为14个月。

6例EBV-HLH患者均接受HLH-2004方案为基础的免疫化疗,均死于多脏器功能衰竭。中位生存时间仅为1.5个月。

讨 论

EBV⁺T/NK-LPD好发于儿童和青少年,近年来有越来越

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.03.014

作者单位:310006 杭州市第一人民医院血液科、南京医科大学附属杭州医院血液科

通信作者:施鹏飞,Email:pengfeishi@126.com

多成人发病的报道。EBV+T/NK-LPD最初由Kawa等^[6-7]提出,从临床表现可分为4种类型包括CAEBV、EBV-HLH、严重蚊虫叮咬过敏和种痘水疱病。2012年在韩国首尔市举行的会议上Ko等^[8]提出该疾病不仅发生于儿童和青少年,也可发生于成人,推荐儿童型EBV+T/NK-LPD代替WHO分类的儿童系统性EBV+T-LPD更符合临床实践。我们在本文中分析了13例EBV+T-LPD患者的临床特征,主要表现为CAEBV或EBV-HLH;组织学特征介于反应性增生和恶性淋巴瘤之间,有很大的异质性;增生的T淋巴细胞形态可以从无明显异形、不典型增生到明显异形。

郑晓丹等^[9]报道8例EBV+T/NK-LP患者的临床病理特征,患者淋巴结构完全破坏,病变弥漫性分布,淋巴滤泡消失,单从形态上很难与淋巴瘤区分。诊断该病时临床病程非常重要,如果缺乏EBV+T或NK细胞克隆性扩增前驱期的病

史,随着疾病进展很难与血液肿瘤(如侵袭性NK细胞白血病、结外NK细胞淋巴瘤)相鉴别,因为EBV+增殖细胞在形态和免疫表型上是很难分辨原发或由EBV+T/NK-LPD进展而来^[10]。Kimura等^[11]报道6例CAEBV患者(NK细胞型4例,T细胞型2例)发展为结外NK细胞淋巴瘤,4例进展为侵袭性NK细胞白血病,其中2例在诊断时只有皮肤症状而被分类为严重蚊虫叮咬过敏。本组6例CAEBV患者病情进展时铁蛋白和sCD25显著升高,均符合HLH的诊断标准,例10在诊断后4个月进展为侵袭性NK细胞白血病。因此要高度重视该病转化的可能,需动态复查骨髓象,必要时行淋巴活检明确有无转化为淋巴瘤或白血病。

一般情况下EBV感染B淋巴细胞,在少见的原发感染和CAEBV,EBV可以感染T细胞或NK细胞,从而引起一个广泛的疾病谱包括传染性单核细胞增多症样T淋巴细胞增

表1 13例EBV阳性T细胞淋巴瘤增殖性疾病患者的临床特征、治疗及转归

例号	性别/年龄 (岁)	临床 诊断	发 热	肝肿 大	脾肿 大	淋巴结 肿大	WBC	HGB	PLT	肝功能	凝血功能	LDH	TG (mmol/L)	铁蛋白 (μg/L)	FIB (g/L)
1	女/28	HLH	+	-	+	-	减少	贫血	减少	正常	APTT延长	正常	4.17	15 600	2.81
2	男/57	CAEBV	+	-	+	+	正常	正常	减少	异常	正常	增高	2.06	593	2.89
3	男/24	HLH	+	+	+	-	减少	贫血	减少	异常	APTT延长	增高	3.22	18 900	0.63
4	男/58	HLH	+	+	+	-	减少	正常	减少	异常	PT、APTT延长	增高	6.10	22 300	0.91
5	男/44	HLH	+	+	+	-	减少	正常	减少	异常	APTT延长	增高	1.82	27 850	1.48
6	男/41	HLH	+	+	+	-	减少	贫血	减少	正常	正常	增高	3.49	12 400	2.35
7	女/55	CAEBV	+	-	+	-	减少	贫血	减少	异常	正常	增高	2.17	850	2.20
8	男/75	HLH	+	-	+	-	减少	正常	减少	异常	APTT延长	增高	1.54	17 388	1.06
9	男/39	CAEBV	+	-	+	+	减少	贫血	减少	异常	APTT延长	增高	1.33	517	2.37
10	女/37	CAEBV	+	-	+	+	正常	贫血	正常	正常	APTT延长	正常	1.49	484	3.18
11	男/57	CAEBV	+	-	+	+	正常	正常	正常	异常	正常	增高	0.92	674	3.25
12	女/38	CAEBV	+	-	+	-	减少	贫血	正常	异常	APTT延长	增高	1.16	784	2.32
13	男/25	CAEBV	-	-	+	+	正常	正常	正常	异常	正常	正常	1.77	147	3.31

例号	sCD25 (IU/ml)	噬血 现象	EBV抗体谱				EBV-DNA (拷贝/ml)	EBER	治疗	病程 (月)	转归
			VCA- IgG	VCA- IgM	EA	NA					
1	未检测	骨髓+	+	-	-	+	5.85×10 ⁴	+(骨髓)	Dex+VP16	4	死亡
2	1 560	骨髓+	+	-	-	+	3.16×10 ⁶	+(淋巴结)	Dex+CsA+VP16	12	死亡
3	未检测	骨髓+	+	-	-	-	3.20×10 ⁶	+(骨髓)	Dex+CsA+VP16	1	死亡
4	18 500	骨髓+	+	-	-	+	2.61×10 ⁶	+(骨髓)	Dex+VP16	1	死亡
5	22 300	骨髓+	+	-	+	+	1.86×10 ⁵	+(骨髓)	Dex+VP16	1	死亡
6	14 676	骨髓+	+	-	-	+	3.27×10 ⁵	+(骨髓)	Dex+CsA+VP16	3	死亡
7	2 100	骨髓+	+	-	+	+	3.05×10 ⁵	+(骨髓)	Dex+CsA+VP16+Flu+血浆置换	13	死亡
8	19 875	骨髓+	+	-	-	+	6.61×10 ⁶	+(骨髓)	Dex+VP16	2	死亡
9	1 725	-	+	-	+	+	7.41×10 ⁴	+(淋巴结)	Dex+CsA+VP16	17	死亡
10	1 699	-	+	-	+	+	3.41×10 ⁴	+(淋巴结、鼻咽部)	Dex+CsA+VP16	15	生存
11	1 850	-	+	-	+	+	3.05×10 ⁵	+(淋巴结)	Dex+ECOP	14	死亡
12	2 250	-	+	-	+	-	2.05×10 ⁵	+(骨髓)	Dex+ECHOP	5	死亡
13	570	-	+	-	+	-	4.60×10 ⁵	+(淋巴结)	泼尼松	20	生存

注:HLH:噬血细胞综合征;CAEBV:慢性活动性EB病毒感染;LDH:正常值范围为50~240 U/L;TG:三酰甘油;FIB:纤维蛋白原;VCA:病毒壳抗原;EA:早期抗原;NA:病毒核抗原;EBER:EB病毒编码的小RNA;Dex:地塞米松;VP16:依托泊苷;CsA:环孢素A;Flu:氟达拉滨;ECOP:依托泊苷+环磷酰胺+长春新碱+泼尼松;ECHOP:依托泊苷+环磷酰胺+表阿霉素+长春新碱+泼尼松

殖性疾病、EBV-HLH、儿童系统性EBV⁺T-LPD等^[12-16]。EBV感染细胞免疫表型与临床表现密切相关,可分为CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、 $\gamma\delta$ T细胞和NK细胞。Kasahara等^[17]报道CAEBV和EBV-HLH大多数分别由CD4⁺T细胞或NK细胞和CD8⁺T细胞引起, Kimura等^[11]证实CAEBV也可以由CD8⁺T细胞和 $\gamma\delta$ T细胞引起,因此如何确定EBV感染的细胞类型对诊断本病有重要的意义。日本学者首先采用EBER原位杂交技术在组织标本进行双重染色方法来明确EBV感染的细胞表型^[18]。相当一部分患者无浅表淋巴结肿大或病情危重无法取得组织标本,通过外周血来确定EBV感染细胞的免疫表型显得尤为重要。传统方法是对外周血单个核细胞进行免疫磁珠分选,然后用定量PCR法检测每个淋巴细胞亚型的EBV-DNA拷贝数,该方法耗时且对技术要求高。Kimura等^[18-19]发明了流式细胞原位杂交(flow-cytometric in situ hybridization)技术,应用外周血检测可以明确EBV感染的细胞类型,对该病的诊断、临床分型和预后具有重要的意义。张倩等^[20]报道对患者骨髓组织标本进行EBER原位杂交和免疫组化染色有较高的阳性检出率,有助于本病诊断。本组患者通过淋巴结和骨髓活检明确EBV感染细胞均为T淋巴细胞,未进一步区分T细胞亚型。

EBV⁺T/NK-LPD没有标准的治疗方案。有文献报道免疫调节药物如泼尼松、环孢素A、大剂量静脉丙种球蛋白、甲泼尼龙冲击治疗仅对部分患者有效,造血干细胞移植(HSCT)仍是目前最有效的治疗方法,但存在较大的风险和移植相关并发症的困扰,57%~63%的患者可以获得持续缓解^[2,11,21-23]。有研究者报道硼替佐米可以诱导EBV转化的B细胞的凋亡^[24]。Iwata等^[25]通过研究发现硼替佐米可以诱导CAEBV患者EBV感染的T淋巴细胞和T细胞淋巴瘤系细胞凋亡。因此包含硼替佐米的方案值得临床进一步研究。

EBV⁺T/NK-LPD患者的预后很差, Kimura等^[2]发现年龄>8岁、血小板减少(诊断时PLT<104×10⁹/L)、EBV感染T细胞与预后不良相关。多项研究显示发病年龄≥8岁和肝功能异常是影响患者生存的独立危险因素^[2,11]。CAEBV在成人较儿童患者更具侵袭性,CD4⁺T细胞感染的患者比NK细胞感染患者生存期更短,CD4⁺T细胞感染患者发病年龄较大(中位年龄14.5岁)^[26]。

总之,EBV⁺T/NK-LPD是一种介于良恶性之间的一组疾病,常累及多系统,临床表现和组织病理特征多样化,包括一系列疾病从良性的传染性单核细胞增多症样表现到致命的爆发性病程,成人患者呈侵袭性病程,预后极差,早期认识这组疾病及时给予恰当的治疗有助于改善预后。

参考文献

- [1] Kimura H, Hoshino Y, Kanegane H, et al. Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection[J]. Blood, 2001, 98(2): 280-286.
- [2] Kimura H, Morishima T, Kanegane H, et al. Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection[J]. J Infect Dis, 2003, 187(4): 527-533. DOI: 10.1086/367988.
- [3] Cohen JI, Kimura H, Nakamura S, et al. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease in non-immunocompromised hosts: a status report and summary of an international meeting, 8-9 September 2008 [J]. Ann Oncol, 2009, 20(9): 1472-1482. DOI: 10.1093/annonc/mdp064.
- [4] Okano M, Kawa K, Kimura H, et al. Proposed guidelines for diagnosing chronic active Epstein-Barr virus infection[J]. Am J Hematol, 2005, 80(1): 64-69. DOI: 10.1002/ajh.20398.
- [5] 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.
- [6] Kawa K, Okamura T, Yagi K, et al. Mosquito allergy and Epstein-Barr virus-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disease [J]. Blood, 2001, 98(10): 3173-3174.
- [7] Ohshima K, Kimura H, Yoshino T, et al. Proposed categorization of pathological states of EBV-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disorder (LPD) in children and young adults: overlap with chronic active EBV infection and infantile fulminant EBV T-LPD [J]. Pathol Int, 2008, 58(4): 209-217. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2008.02213.x.
- [8] Ko Y, Kim H, Oh Y, et al. EBV-associated T and NK cell lymphoproliferative disorders: consensus report of the 4th Asian Hematopathology Workshop [J]. J Hematopathol, 2012, 5(4): 319-324. DOI: 10.1007/s12308-012-0169-1.
- [9] 郑晓丹, 周小鸽, 金妍, 等. 成年人系统性EB病毒阳性T/NK细胞淋巴瘤组织增殖性疾病的临床病理研究[J]. 中华病理学杂志, 2011, 40(4): 227-234. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2011.04.003.
- [10] Takahashi E, Ohshima K, Kimura H, et al. Clinicopathological analysis of the age-related differences in patients with Epstein-Barr virus (EBV)-associated extranasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma with reference to the relationship with aggressive NK cell leukaemia and chronic active EBV infection-associated lymphoproliferative disorders [J]. Histopathology, 2011, 59(4): 660-671. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2011.03976.x.
- [11] Kimura H, Ito Y, Kawabe S, et al. EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases in nonimmunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases [J]. Blood, 2012, 119(3): 673-686. DOI: 10.1182/blood-2011-10-381921.
- [12] Su IJ, Lin DT, Hsieh HC, et al. Fatal primary Epstein-Barr virus infection masquerading as histiocytic medullary reticulosis in young children in Taiwan [J]. Hematol Pathol, 1990, 4(4): 189-195.
- [13] Su IJ, Chen RL, Lin DT, et al. Epstein-Barr virus (EBV) infects T lymphocytes in childhood EBV-associated hemophagocytic syndrome in Taiwan [J]. Am J Pathol, 1994, 144(6): 1219-1225.
- [14] Quintanilla-Martinez L, Kumar S, Fend F, et al. Fulminant EBV (+) T-cell lymphoproliferative disorder following acute/chronic EBV infection: a distinct clinicopathologic syndrome [J]. Blood, 2000, 96(2): 443-451.

[15] Isobe Y, Aritaka N, Setoguchi Y, et al. T/NK cell type chronic active Epstein- Barr virus disease in adults: an underlying condition for Epstein-Barr virus-associated T/NK-cell lymphoma [J]. J Clin Pathol, 2012, 65 (3): 278- 282. DOI: 10.1136/jclinpath-2011-200523.

[16] He HL, Wang MC, Huang WT. Infectious mononucleosis mimicking malignant T-cell lymphoma in the nasopharynx: a case report and review of the literature [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 6(1): 105-109.

[17] Kasahara Y, Yachie A, Takei K, et al. Differential cellular targets of Epstein- Barr virus (EBV) infection between acute EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection[J]. Blood, 2001, 98(6): 1882-1888.

[18] Kimura H, Miyake K, Yamauchi Y, et al. Identification of Epstein- Barr virus (EBV) - infected lymphocyte subtypes by flow cytometric in situ hybridization in EBV- associated lymphoproliferative diseases [J]. J Infect Dis, 2009, 200 (7): 1078-1087. DOI: 10.1086/605610.

[19] Kawabe S, Ito Y, Gotoh K, et al. Application of flow cytometric in situ hybridization assay to Epstein-Barr virus-associated T/ natural killer cell lymphoproliferative diseases [J]. Cancer Sci, 2012, 103 (8): 1481- 1488. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2012.02305.x.

[20] 张倩, 张红宇, 张文丽, 等. 成人EB病毒相关T/NK细胞淋巴瘤组织增殖性疾病临床及实验特征[J]. 中国实验血液学杂志, 2013, 21 (4): 953- 957. DOI: 10.7534/j.issn.1009- 2137.2013.04.027.

[21] Okamura T, Hatsukawa Y, Arai H, et al. Blood stem- cell transplantation for chronic active Epstein- Barr virus with lymphoproliferation [J]. Lancet, 2000, 356 (9225): 223- 224. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02488-0.

[22] Sato E, Ohga S, Kuroda H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Epstein-Barr virus-associated T/natural killer- cell lymphoproliferative disease in Japan [J]. Am J Hematol, 2008, 83(9): 721-727. DOI: 10.1002/ajh.21247.

[23] Kawa K, Sawada A, Sato M, et al. Excellent outcome of allogeneic hematopoietic SCT with reduced-intensity conditioning for the treatment of chronic active EBV infection[J]. Bone Marrow Transplant, 2011, 46(1): 77-83. DOI: 10.1038/bmt.2010.122.

[24] Zou P, Kawada J, Pesnicak L, et al. Bortezomib induces apoptosis of Epstein-Barr virus (EBV)-transformed B cells and prolongs survival of mice inoculated with EBV-transformed B cells [J]. J Virol, 2007, 81 (18): 10029- 10036. DOI: 10.1128/JVI.02241-06.

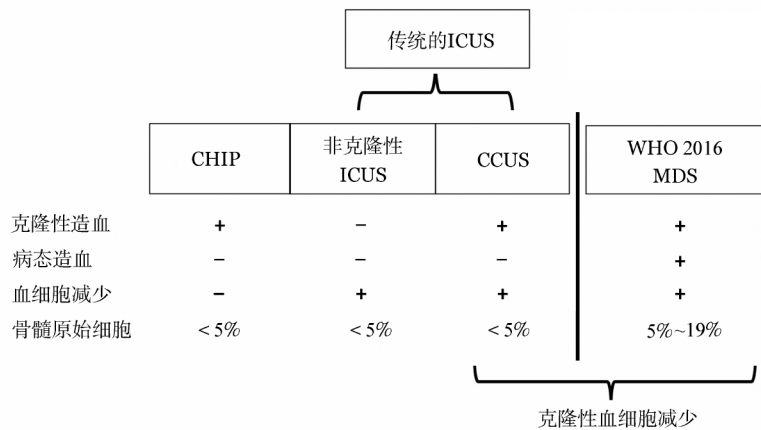
[25] Iwata S, Yano S, Ito Y, et al. Bortezomib induces apoptosis in T lymphoma cells and natural killer lymphoma cells independent of Epstein-Barr virus infection[J]. Int J Cancer, 2011, 129(9): 2263-2273. DOI: 10.1002/ijc.25873.

[26] Arai A, Imadome K, Watanabe Y, et al. Clinical features of adult-onset chronic active Epstein-Barr virus infection: a retrospective analysis [J]. Int J Hematol, 2011, 93 (5): 602- 609. DOI: 10.1007/s12185-011-0831-x.

(收稿日期:2016-08-15)
(本文编辑:刘志红)

更正

本刊2017年第38卷第1期第67页图1编排有误,更正为下图。特向作者及读者致歉。



CHIP: 不确定潜能的克隆性造血; CCUS: 意义未明克隆性血细胞减少症; ICUS: 意义未明特异性血细胞减少症; MDS: 骨髓增生异常综合征

图1 CHIP、CCUS、MDS与克隆性造血