

短篇论著

再生障碍性贫血并发滤泡性淋巴瘤
病例报告及文献复习*

华润武钢总医院 武汉科技大学附属华润武钢总医院 常伟 张素洁* 吴涛 舒晓燕
阮珺 周景梅 高敏, 武汉 430022

关键词 再生障碍性贫血; 淋巴瘤

中图分类号 R556.5

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20180223

再生障碍性贫血(简称再障)的发病机制目前仍未完全清楚,多数患者是 T-淋巴细胞介导的自身免疫性疾病,在长期免疫抑制剂治疗后有发生淋巴增殖性疾病(lymphoproliferative disorders, LPDs)危险^[1],特别是合并 EBV(Epstein-Barr virus, EBV)、HBV 感染的患者^[2]。再障可先于、同时、或继发于 LPDs。本文报道 1 例慢性再障患者免疫抑制剂治疗 9 年后,发生末端回肠部滤泡性淋巴瘤的诊治体会,并复习相关文献。

病例资料

患者男,27 岁,因“腹痛近 2 月,加重 3 天”于 2015 年 12 月 26 日入院。患者 2 个月前无明显诱因出现腹痛,以脐周及右下腹痛明显,隐痛伴阵发性加重,近 3 d 阵发性腹痛加重。有轻度腹胀感,不伴恶心、呕吐,大便每天 1~2 次,褐色软便或不成形黄褐色稀便,不伴里急后重,无血便,小便正常。伴低热,体温 37.3~37.6℃,无畏寒。不伴咳嗽、咳痰,无胸痛、气急,无心悸。无明显盗汗,无关节痛。

9 年前曾患再障(慢性型),用环胞素治疗 2 年,白细胞、血红蛋白恢复正常,后巩固维持治疗 3 年余,血小板计数(PLT)67×10⁹/L,近 3 年未再治疗。

体格检查 T 36.3℃,P 74 次/min,R 20 次/min,BP 119/80mmHg,神志清,精神可,步入病房,浅表淋巴结未及,咽无充血,扁桃体无肿大。实验室检查:WBC 4.2×10⁹/L,N 47%,L 48%,M 5%。RBC 3.51×10¹²/L,Hgb 128 g/L,红细胞压积 37.1%,平均 RBC 体积 105.7 fL。平均血红蛋白量 36.5 pg,PLT 39.0×10⁹/L。尿常规正常。粪常规:粪颜色深棕色,性状稀,红细胞 0/HP,白细胞 0/HP,隐血阳

性。肝、肾功能、血电解质、血糖、血脂、胰淀粉酶、脂肪酶均无明显异常;甲状腺功能正常;血栓与止血检测项目除纤维蛋白 4.67 g/L;D-D 二聚体定量 1.15 μg/mL 外,余均正常。风湿全套、抗心磷脂抗体(-);免疫球蛋白及全套 IgG 亚型正常值,IgG4/IgG 8.36%;抗内皮细胞抗体(-)。外周血单个核细胞 EBV-DNA 检测<最低检出限。血 T-spot 检测阴性。ECG:窦性心律;心室早期复极异常。胸片示左侧隔面欠光整,右肋隔角稍钝。

骨髓检查 髂骨骨髓象:取材、涂片、染色良好,骨髓小粒未见,油滴未见;骨髓增生重度减低;分类中粒系统比例减低,占 34.5%,均为成熟阶段细胞,部分浆内有毒性颗粒;红系统受抑,成熟红细胞大小不等,部分中心淡染区扩大;淋巴细胞比例增高,占 54.5%,形态未见明显异常;成熟单核细胞 10%。血小板少见,全片未找到巨核细胞;可见到成骨细胞、破骨细胞。髂骨骨髓活检:标本 0.8cm×0.2cm×0.2cm,骨髓增生重度减低(<10%),以脂肪细胞为主,造血细胞缺乏,见图 1。但做胸骨骨髓细胞学检查:①骨髓增生明显活跃,G=56%,E=23.5%。G/E:2.38:1;②中性粒细胞各阶段比例正常或偏高,形态未见明显异常;③红系比例大致正常,形态未见明显异常;④淋巴细胞比例大致正常,均为成熟淋巴细胞;⑤全片共见巨核细胞 3 个,均为成熟未产板型巨核细胞,血小板散在,少见;⑥小粒造血面积 60%,以造血细胞为主,见图 2。

小肠多排 CT 右下腹部多发结块影及结节影,最大者直径约 2 cm,结合病史考虑髓外造血或淋巴瘤。腹腔偏右侧回肠肠壁局限性增厚,多为淋巴瘤。回盲部肠系膜和肠系膜根部淋巴结增多,部分稍增大。

肠管平扫磁共振+DWI 右下腹局部回肠及末端回肠回盲部管壁增厚,伴周围系膜多发结节,多考

*基金项目:湖北省卫计委 2018 年度联合基金

(No:WJ2018H0113)

*通信作者:张素洁,E-mail:zhangsujie1107@163.com

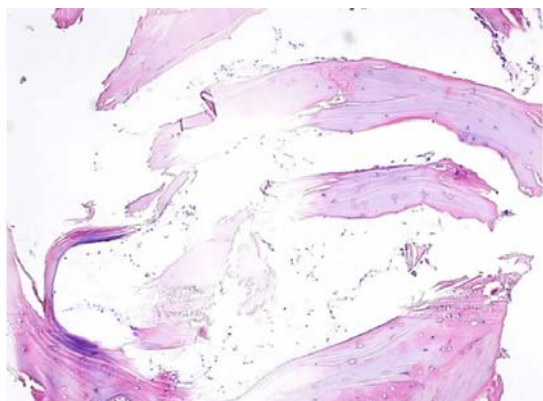


图1 髂骨骨髓活检:骨髓增生重度减低($\times 200$)

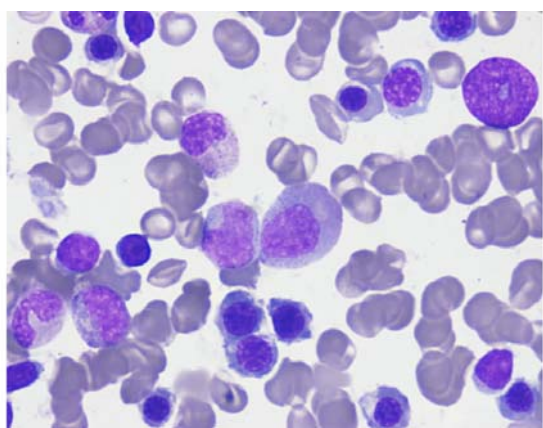


图2 胸骨骨髓细胞学:骨髓增生明显活跃($\times 400$)

患肿瘤性病变;腹膜后及盆腔可见增多增大淋巴结;双侧髂骨多发小片状稍长 T2 信号,建议进一步检查。

胶囊内镜 胃、十二指肠黏膜光滑,空回肠黏膜光滑,绒毛分布正常,蠕动可,回肠末端、结肠未见明显器质性病变。

超声波 右侧腹部可见多个低回声区并互相融合,其中一低回声区大小 $2.6\text{cm} \times 1.6\text{cm}$,边界尚清,内部回声尚均。右下腹部近盆腔内可见大小 $3.5\text{cm} \times 2.4\text{cm}$ 低回声区,形态不规则,近边缘处可见肠管气体回声。上述低回声区内均可见血流信号。超声提示:右下腹部近盆腔内实质性含气性包块(来之肠道可能);右侧腹部多发淋巴结肿大并融合(结合病史,淋巴瘤可能)。

PET-CT 报告 胃、胃壁、肝脏、脾脏、胆囊、胰腺、肾及肾上腺均未见异常。肠系膜区、网膜区及腹膜后见多发增大淋巴结,放射性摄取增高, $\text{SUV}_{\text{max}} 11.0$ 。右侧盆腔内回肠局部肠壁不规则增厚,放射性摄取增高, $\text{SUV}_{\text{max}} 7.4$ 。患者在2016年1月9日行肠镜,在末端回肠回盲部肠壁增厚处取组织活检,病理示炎症细胞浸润,未见典型的肿瘤细胞,建议出院观察。

出院后腹部隐痛、低热、症状无好转。由于考虑到肠系膜区有肿大淋巴结,末端回肠回盲部肠壁增厚,有病变,但性质不明,遂动员患者再入院。经与胃肠外科医生讨论,在2016年3月1日全麻下,以腹腔镜取肠系膜区肿大淋巴结做病检。术中见回结肠动脉旁多个肿大淋巴结,最大约 $3\text{cm} \times 3\text{cm}$,质中等,表面光滑,活动度欠佳。取淋巴结3枚,手术顺利。

腹腔内包块活检:淋巴结滤泡性淋巴瘤(符合3b级),肿瘤累及淋巴结部分区域,见图3。免疫组化:CD20(+),CD79(+),CD10(+),BCL-2(+),BCL-6(+),CD3(-),CD5(-),CyclinD1(-),SOX11(-),ki67(LI约80%),TdT(-),D30(-),ALK(-),MPO(-),CD68(-),MYC(+),MUM-1(弱+);FDC网:CD21(+),CD23(+)。将腹腔活检取出的部分淋巴结做流式免疫分型:异常细胞群(红色细胞群)约占淋巴结全部有核细胞16.2%,SSC偏大,FSC略大,表达CD45、CD19、CD20、Kappa、CD180、Bcl-2、cIgM、Ki67(阳性率48.6%)、CD79b^{dim},不表达CD10、Lambda、FMC-7、CD200、CD23、CD5、CD103、CD43、CD11c、CD25、CD138,考虑为单克隆性异常B淋巴细胞可能性大(DLBCL、Burkitt淋巴瘤、其他B细胞淋巴瘤)。最后诊断:末端回肠滤泡性淋巴瘤并腹腔淋巴结转移(IV期),再生障碍性贫血(缓解期)。从2016年3月10日开始给予美罗华-CHOP方案治疗,4个疗程,复查PET-CT,原肠系膜、网膜区及腹膜后淋巴结未见,末端回肠、回盲部原放射性摄取增高处,现 $\text{SUV}_{\text{max}} 2.1$,显著减低。再用R-CHOP方案巩固治疗2个疗程,7月28日化疗结束。后每3个月复查体重、血常规、肝、肾功能,血LDH、 $\beta_2\text{-MG}$ 水平,腹部超声波等,末次随访2018年3月6日,滤泡性淋巴瘤仍处在完全缓解。

讨论

本例9年前患慢性再障,经免疫抑制剂治疗缓解。在此次腹痛住院时,血白细胞、红细胞已正常,但血小板计数低,髂骨骨髓象呈“再障”特征,而胸骨骨髓造血明显活跃,红系、粒系已恢复,但巨核细胞造血未恢复,因此该例是在再障(缓解期)^[3]发生末端回肠滤泡性淋巴瘤。

右下腹痛、低热,多种影像学检查发现“末端回肠回盲部管壁增厚($\text{SUV}_{\text{max}} 7.4$),肠系膜、网膜区及腹膜后淋巴结增大”(“ $\text{SUV}_{\text{max}} 11.0$ ”),若结合再障可并发淋巴瘤的知识,我们考虑淋巴瘤。但是要与

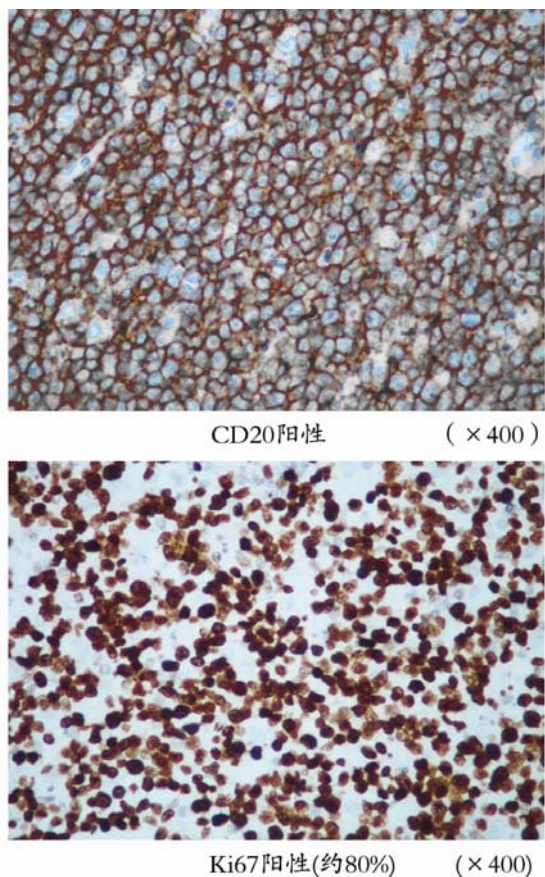


图3 腹腔内包块活检:淋巴结滤泡性淋巴瘤(符合3b级)($\times 400$)

结核病鉴别,超声波发现肿大的淋巴结内血流丰富,不支持干酪性淋巴结肿。活检组织病理检查及免疫组化证实为淋巴结滤泡性淋巴瘤(符合3b级)。所取淋巴结部分组织做流式免疫分型也证实是单克隆性异常B细胞非霍奇金淋巴瘤,结合临床资料诊断末端回肠滤泡性淋巴瘤并腹腔淋巴结转移。含美罗华的CHOP治疗方案获明显效果,已完全缓解近2年。

在该例的诊治中有2点考虑:①影像学发现病灶后,做肠镜取末端回肠回盲部增厚的肠组织活检,拟或用腹腔镜取肠系膜、网膜区肿大的淋巴结?活检结果说明:采用后一方法安全,成功率高。②该再障患者,采用R-CHOP治疗方案是否能耐受?此例胸骨骨髓造血明显活跃,应能支持治疗,且基本按期完成。所以,再障患者初诊、或病情需要时做胸骨骨髓检查是必须的。

再障患者免疫抑制剂治疗后可并发B细胞淋巴瘤/白血病,霍奇金淋巴瘤,NK/T细胞淋巴瘤^[4,5],王娴静等^[6]报告2例重型再障在抗人T细胞免疫球蛋白(antithymocyte globulin,ATG)加环孢素(cyclosporin,CSA)治疗6个月、8个月后分别并发肠道B细胞非霍奇金淋巴瘤。Suzuki等^[7]报告1例重型再障在免疫抑制剂治疗2年后发生脾、腹部皮肤弥漫大B细胞淋巴瘤。Hanaoka等^[8]报告1例69

岁妇女在胃癌术后4年发生再障,在免疫抑制剂治疗54d时并发EBV感染和淋巴增殖性疾病(累及主动脉淋巴结、肝、肾、胰腺、甲状腺),流式免疫分型示多数淋巴细胞表达前B细胞标记(CD3-、CD7-、CD19+、CD20+、CD38+、K链+)。Yin等^[4]报告1例34岁男性再障患者,在环孢素治疗18年后,发生腮腺肿大,活检病理学免疫组化示cCD3+,CD30+,CD56+,GranB+,TIA+,Mum1+,Ki-67(50%~75%),FISH检测EBER强阳性,诊断为腮腺NK/T细胞淋巴瘤。临床证实,EBV感染是长时间免疫缺乏患者的严重并发症,EBV感染强烈伴随LPDs。再障患者在免疫抑制剂治疗,尤其在异基因造血干细胞移植后可并发EBV-LPDs。因此,治疗前医生应与患者和家属深度沟通。

再障合并淋巴增殖性疾病的发生机制尚不清楚,早期认为免疫抑制剂治疗、造血干细胞移植、病毒感染、药物、放射线等因素触发了免疫机制。现在越来越多的证据认为多数再障患者可能是一副肿瘤疾病,特别是与淋巴系统肿瘤有关。遗传学分析发现具有基因突变,如有SBDS或TERT基因的再障患者易复发^[1]。因此,再障患者治疗前尽可能精准地诊断,积极寻找分子学资料,如检测HLA亚分类、STAT3、SBDS、TERT等基因突变、EBV-DNA定量等,特别是利用胸骨骨髓细胞做一些相关检查(染色体核型分析,FISH检测等),对疾病的诊断,以及探讨再障与LPDs的关系是有益的。

参考文献

- 1 Tzankov A, Medinger M. Aplastic anemia: possible associations with lymphoproliferative neoplasms[J]. *Int J Lab Hematol*, 2014, 36(3): 382-387.
- 2 Ohata K, Lwaki N, Kotani T, et al. An Epstein-Barr virus-associated leukemic lymphoma in a patient treated with rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for hepatitis-associated aplastic anemia[J]. *Acta Haematol*, 2012, 127(2): 96-99.
- 3 张之南, 沈悌主编. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第3版. 北京: 科学出版社, 2007. 21-22.
- 4 Yin G, Ni Y, Xiao Z, et al. Concurrent Epstein-barr virus associated NK/T cell lymphoma after immunosuppressive therapy for aplastic anemia: report of a case and review of literature[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(6): 7588-7593.
- 5 Go RS, Tefferi A, Li CY, et al. Lymphoproliferative disease of granular T lymphocytes presenting as aplastic anemia[J]. *Blood*, 2000, 96(10): 3644-3646.
- 6 王娴静, 孙慧, 孙玲, 等. 重型再生障碍性贫血免疫抑制治疗后并发淋巴瘤2例报告及文献复习[J]. *临床血液学杂志*, 2008, 21(9): 471-473.
- 7 Suzuki Y, Niitsu N, Hayama M, et al. Lymphoproliferative disorders after immunosuppressive therapy for aplastic anemia: a case report and literature review[J]. *Acta Haematol*, 2009, 121(1): 21-26.
- 8 Hanaoka N, Murata S, Hosoi H, et al. B-cell-rich T-cell lymphoma associated with Epstein-Barr virus-reactivation and T-cell suppression following antithymocyte globulin therapy in a patient with severe aplastic anemia[J]. *Hematol Rep*, 2015, 7(3): 5906-5909.

(2018-01-10 收稿 2018-04-03 修回)