

弥漫大 B 细胞淋巴瘤并噬血细胞综合征、脊髓炎 1 例报道

广州中医药大学第一附属医院 陈凯葵 胡莉文*, 广州 510405

关键词 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; 噬血细胞综合征; 脊髓炎; 伊布替尼; 中枢侵犯

中图分类号 R733.4 **文献标识码** D **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20200221

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)属于成熟 B 细胞肿瘤,5 年总生存期为 26% ~ 83%^[1],合并噬血细胞综合征(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)或肿瘤侵犯中枢都提示预后极差。本文介绍 1 例 DLBCL 合并 HLH 患者,在淋巴瘤缓解时出现脊髓炎、肿瘤中枢侵犯,予抗生素、激素及鞘内注药疗效欠佳,采用伊布替尼治疗后症状明显好转。通过复习相关文献,以提高临床医生对本病的认识及治疗水平,从而提高患者生存率。

患者男,62 岁,高血压病史 10 余年。2018 年 9 月 20 日因“腰部疼痛 10 余日,发现血小板减少 1 天”入住广州中医药大学第一附属医院。患者发热,体温高达 40.5℃,伴尿频、尿急。实验室检查:血常规:白细胞计数 $3.94 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数 $2.17 \times 10^9/L$,淋巴细胞计数 $0.73 \times 10^9/L$,红细胞计数 $4.58 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 141 g/L,血小板 $15 \times 10^9/L$ 。降钙素原 12.94 ng/mL、肌酐 302 $\mu\text{mol}/L$ 、尿酸 226 $\mu\text{mol}/L$ 、乳酸脱氢酶 3906 U/L、天门冬氨酸转氨酶 229 U/L、甘油三酯 2.63 mmol/L、白蛋白 29.1 g/L、铁蛋白 3629.68 ng/mL、血浆纤维蛋白原 4.92 g/L、可溶性 CD25 > 7500 U/mL,自然杀伤细胞活性 1.41%。PET-CT:①右颈部(IV、V 区)、右腋窝、双侧内乳区、右侧心膈角区、纵膈(9 区)、右膈肌脚后间隙、肝胃间隙、腹膜后、双髂血管旁及左腹股沟区多发高代谢肿大淋巴结,最大约 2.6 cm × 2.0 cm × 2.8 cm,标准摄取值(standard uptake value, SUV)最大值 16.1;双肾上腺不规则块状高代谢病灶,最大范围约 7 cm × 10 cm × 11.7 cm, SUV 最大值 13.4;脾大,伴代谢弥漫不均匀增高;淋巴瘤可能性大,右肾上部受侵可能;②全身所示骨骼代谢弥漫性增高,淋巴瘤浸润可能性大;③肝脏体积增大,代谢弥漫性稍增高,不排除淋巴瘤浸润。骨髓像:可见分

类不明、形态不规则的淋巴瘤细胞 16%,见图 1A,及噬血细胞现象,见图 1B。流式:见约 7.96%(占有核细胞比例)淋巴细胞表达 CD19、CD20、CD22、CD23、CD38、CD69、CD79b、FMC7、SIgM,可疑单克隆表达 Lambda 轻链,部分表达 CD11c,不表达 CD5、CD10、CD24、CD25、CD30、CD103;可能成熟 B 淋巴细胞增殖性疾病。骨髓病理:见散在小簇状胞核较大、核仁增多的细胞,考虑 DLBCL 浸润骨髓,见图 2。组化:CK(-),CgA(-),CD71(-),MPO(-),CD34(-),CD61(-),CD5(-),CD30(-),CD20(+),CD10(-),Ki-67 约 30% 阳性。心脏彩超:①主动脉硬化并升主动脉瘤;②左房、左室、右房增大;③室壁局部变薄,室壁运动节段性异常;④主动脉瓣狭窄(轻度)并关闭不全(重度);二尖瓣后叶脱垂并关闭不全(重度)。主要诊断:DLBCL[Ann Arbor 分期:IV 期;IPI(international prognostic index,国际预后指数)评分:4 分,高危]并 HLH。

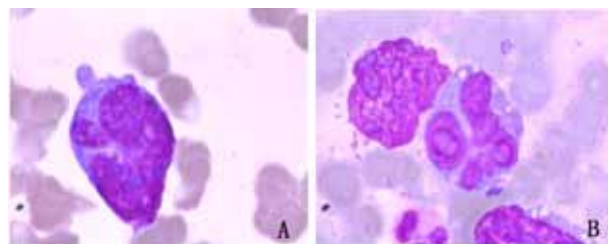


图 1 初诊时骨髓涂片细胞学检查

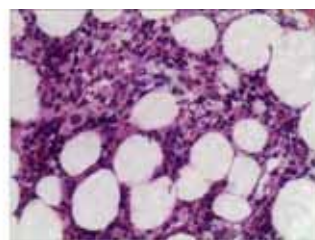


图 2 骨髓病理

* 通信作者:胡莉文, E-mail: guangwuzhh@163.com

患者一般情况差,先于 9 月 30 日行 mini-COP 预处理减瘤(环磷酰胺 0.8 g, d1 + 长春新碱 2 mg, d1 + 地塞米松 15 mg, d1 ~ d5),再于 10 月 12 日行 R-COP 方案(利妥昔单抗 0.6 g, d0 + 环磷酰胺 1.2 g, d1 + 长春新碱 2 mg, d1、d8 + 地塞米松 15 mg, d1 ~ d5)化疗,化疗后体温降至正常。10 月 23 日返院查胸腹 CT:左下后纵膈旁多发结节较前缩小近于消失。骨髓涂片未见淋巴瘤细胞,提示淋巴瘤治疗有效,但患者入院后出现进行性肢体乏力伴麻木,左侧口眼歪斜。肌力:左上肢 1 级,右上肢 3 级,双下肢 1 + 级,伴双下肢痛觉过敏。脑脊液常规:WBC $153 \times 10^6/L$ 、单个核细胞 99%;脑脊液生化:微量总蛋白 4 439 mg/L。流式:见约 15.23% (占有核细胞)淋巴细胞表达 CD5、CD10、CD19、CD20。肌电图:双侧胫神经、双侧腓总神经、双侧腓浅神经、双侧腓肠神经损害,腰骶神经根改变。颅脑 CT 及脑、颈胸椎增强磁共振未见明显异常。考虑为肿瘤中枢浸润合并脊髓炎,予人免疫球蛋白 400 mL 静脉注射,1 次/d;甲泼尼龙 500 mg 静脉注射,1 次/d,连用 5 d。鞘内注射地塞米松 5 mg + 甲氨蝶呤 15 mg + 阿糖胞苷 50 mg 或地塞米松 5 mg + 利妥昔单抗 5 mg, 2 ~ 3 次/周。11 月 8 日患者 T 38℃,予加强抗感染,同时行 R-CHOP 化疗。经治疗后患者四肢乏力无明显好转,遂予伊布替尼 420 mg 口服,1 次/d。服药第 3 日左下肢肌力达 3 级,乏力明显好转。复查脑脊液:未找到肿瘤细胞,微量总蛋白降至正常。患者症状持续好转,继续口服伊布替尼,行两程 R-CHOP 方案治疗及多次鞘内注药。期间患者一般状况良好,脑脊液检查无异常。2019 年 1 月 11 日患者于外院住院发现肺部感染,转入我院,查骨髓细胞涂片见淋巴瘤细胞及噬血细胞,提示淋巴瘤复发。查(1-3)- β -D 葡聚糖 914.7 pg/mL,肺灌洗液检测出单纯疱疹病毒、EB 病毒、巨细胞病毒,粪便培养出热带假丝酵母菌。建议家属继续治疗,但因患者预后差,且经济困难,放弃进一步治疗,于出院 2 周后死亡。

讨 论

DLBCL 一线治疗方案包括 R-CHOP、剂量调整的 EPOCH + R 等,可联合放疗,结合 PET/CT 评估疗效。侵犯脑实质者采用 $\geq 3 \text{ g/m}^2$ 甲氨蝶呤全身给药;侵犯软脑膜者鞘内注射甲氨蝶呤/阿糖胞苷,可全身应用甲氨蝶呤($3 \sim 3.5 \text{ g/m}^2$)或植入脑部注射留置装置^[1]。由于血脑屏障的存在,化疗药物在中枢神经系统(central nervous system, CNS)浓度低,

CNS 受累者预后差(侵犯后中位生存期 2.2 个月,非 CNS 侵犯为 9 个月),2 年生存率为 0%^[2]。在美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)2019 年 B 细胞淋巴瘤指南中,提到了侵袭性 B 细胞淋巴瘤 CNS 侵犯风险的模型(central nervous system international prognostic index, CNS-IPI),有 6 个危险因素:年龄 > 60 岁、血乳酸脱氢酶水平高于正常、体能状态 > 1 分、III 或 IV 的分期、结外受累处 > 1 个、肾或肾上腺受累,每个因素为 1 分,分为低危(0 ~ 1 分),中危(2 ~ 3 分),高危(4 ~ 6 分或肾/肾上腺受累)。Schmitz 等^[3]观察了 2 164 例 R-CHOP 治疗的 DLBCL 患者,根据 CNS-IPI 分为低危组(46.3%)、中危组(41.4%)和高危组(12.3%),2 年内 CNS 发病率分别为 0.6%、3.4%、10.2%。Schmitz 等认为,中、低危组可不进行相关诊断和干预措施,高危组应行相关 CNS 检查和治疗。伊布替尼是全球第一个上市的布鲁顿氏酪氨酸激酶(brutons tyrosine kinase, BTK)抑制剂,具有强效、高选择性、小分子等特性,是治疗淋巴瘤的新型靶向口服药。主要通过抑制 B 细胞肿瘤的促生存信号通路、抑制 B 细胞抗原受体介导的粘附及增强细胞免疫达到治疗效果^[4]。在后利妥昔单抗时代,约有一半复发难治 DLBCL 患者对挽救治疗不敏感。一项研究纳入 20 例复发难治 DLBCL 的患者,使用伊布替尼配合 R-ICE 方案,11 例获得完全缓解,7 例部分缓解,总有效率 90%^[5]。另外,伊布替尼的分子量为 440.50,较甲氨蝶呤的 454.44 还要小,而利妥昔单抗是 143859.70,相对后两者,伊布替尼更易透过血脑屏障进入 CNS。因此,除了传统的甲氨蝶呤全身应用外,口服伊布替尼有望成为预防及治疗 DLBCL 中枢侵犯的新疗法,且其抗肿瘤机制不同于甲氨蝶呤和利妥昔单抗,如联合应用可能产生更强的抗肿瘤效果,这些都有待进一步的临床试验来验证。噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS 即 HLH),临床表现有发热、脾大、血细胞减少、噬血现象等^[6],对治疗反应差、死亡率高、生存期短,恶性肿瘤相关 HLH(malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis, MAHS)预后最差,30d 生存率 56% ~ 70%,3 年生存率 18% ~ 55%,中位生存期约 40d^[7]。Jordan 等^[8]认为,HLH 严重的炎症反应,可导致巨噬细胞破坏髓鞘,出现以疼痛和无力为表现的多发性周围神经病,因此所有 HLH 患者都应完善神经学检查、脑脊液检查和脑部磁共振。HLH 患者出现 CNS 受累提示预后很差,Armas 等^[9]

报道 1 例 EB 病毒 IgM(+)HLH 导致脱髓鞘性周围神经改变的 11 岁男性,迅速发展为严重的弥漫性多发性神经根神经病,于数月后死亡。本例患者初诊时血小板明显下降,DLBCL 侵犯骨髓及 HLH 均可导致外周血细胞减少,主要依据 HLH 2004 治疗指南^[10]中的诊断标准予以鉴别,如不符合 HLH 诊断标准,则考虑为单纯 DLBCL 侵犯骨髓所致。本例患者持续高热超过 1 周,铁蛋白 > 500ng/mL、骨髓见噬血现象、血浆 sCD25 > 7500U/mL、自然杀伤细胞活性降低、PET/CT 提示脾大,符合 HLH 诊断标准^[10]中的 6 条,HLH 诊断成立。治疗 HLH 主要依据 HLH 2004 治疗指南^[10],包括初始治疗和维持治疗(地塞米松 + 依托泊苷 + 环孢素 A)。淋巴瘤相关 HLH 治疗方案主要是 CHOP 和 CHOP 样方案^[11]。由于淋巴瘤相关 HLH 发病率低,对于先治疗 HLH 还是淋巴瘤,尚无定论。多数学者认为,若初始使用 HLH 治疗方案,则应在 HLH 控制后尽快根据肿瘤类型进行化疗^[7]。本例患者初诊时即为淋巴瘤合并 HLH 及骨髓侵犯,心、肝、肾功能极差,治疗后存活 4 个月,大于 MAHS 中位生存期 40d^[7];在 HLH 存在的情况下,发现 CNS 侵犯后仍存活 3 个月,超过报道的 CNS 侵犯者生存中位期(2.2 月),治疗及时、有效。不足之处在于,患者属于 CNS-IPI 高危组,如能尽早行 CNS 相关检查及治疗干预,预防 CNS 侵犯,可能预后更好。患者复发后可在控制感染的基础上尝试 m-BACOD、MA-COP-B、Pro-MACE-cyto BOM、ESHAP、MINE、DHAP 等方案^[12]挽救治疗,但患者及家属因经济原因放弃治疗。本例患者脊髓炎的发生究竟是与肿瘤炎症因子有关,还是由 HLH 炎症反应所致,由于相关报道较少,发病机制不甚明确,可能与两者都有关。本病例使用伊布替尼治疗 DLBCL 中枢侵犯,治疗后患者肢体乏力等症状明显好转,提示使用伊布替尼治疗

DLBCL 中枢侵犯具有一定可行性,可供临床参考。

参考文献

- 1 沈志祥,朱雄增. 恶性淋巴瘤[M]. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社,2011,517-537.
- 2 Bernstein SH, Unger JM, Leblanc M, et al. Natural history of CNS relapse in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma: A 20-year follow-up analysis of SWOG 8516-The Southwest Oncology Group [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(1):114-119.
- 3 Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, et al. CNS international prognostic index: A risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(6):3150-3156.
- 4 毛东锋,毛军峰,吴涛,等. 伊布替尼治疗套细胞淋巴瘤临床研究进展[J]. 肿瘤学杂志,2019,25(10):916-919.
- 5 Sauter CS, Matasar MJ, Schoder H, et al. A phase 1 study of ibrutinib in combination with R-ICE in patients with relapsed or primary refractory DLBCL[J]. Blood, 2018, 131(16):1805-1808.
- 6 罗丹,黄丽芳,曾雯,等. 继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 65 例临床特点分析[J]. 内科急危重症杂志,2015,21(2):96-100.
- 7 周玉兰,张荣艳,李菲. 恶性肿瘤相关噬血细胞综合征的研究新进展[J]. 中国肿瘤临床,2016,43(21):958-961.
- 8 Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Blood, 2011, 118(15):4041-4052.
- 9 De Armas R, Sindou P, Gelot A, et al. Demyelinating peripheral neuropathy associated with hemophagocytic lympho-histiocytosis. An immunoelectron microscopic study [J]. Acta Neuropathol, 2004, 108(4):341-344.
- 10 Henter JJ, Horne A, Aric6 M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48(2):124-131.
- 11 Shin HJ, Chung JS, Lee JJ, et al. Treatment outcomes with CHOP chemotherapy in adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. J Korean Med Sci, 2008, 23(3):439-444.
- 12 董艳,周涛,胡桂英. 淋巴瘤化疗后出现噬血细胞综合征 1 例的诊治体会[J]. 内科急危重症杂志,2019,25(1):83-86.

(2019-06-17 收稿 2019-10-21 修回)

《内科急危重症杂志》2020 年各期重点号

第 1 期 消化系统疾病

第 2 期 血液病及风湿性疾病

第 3 期 神经及感染性疾病

第 4 期 肾脏及内分泌疾病

第 5 期 呼吸系统疾病

第 6 期 心血管疾病