

血管内大 B 细胞淋巴瘤 4 例临床报告^{*}

张景怡^{1△} 熊晶² 黄亮³ 黄丽芳^{3*} 肖毅³ 刘文励³ 周剑峰³, 湖北武汉 430030

¹ 华中科技大学同济医学院第二临床学院

华中科技大学同济医学院附属同济医院 ² 病理科 ³ 血液内科

摘要 目的:探讨血管内大 B 细胞淋巴瘤 (IVLBCL) 患者的临床特点及治疗方法。方法:回顾性分析华中科技大学同济医学院附属同济医院收治确诊的 4 例 IVLBCL 患者的临床特征、影像学资料、组织活检及免疫组织化学染色、并发症及治疗和预后。结果:4 例病例典型临床表现包括不明原因的持续高热,常规抗生素、抗病毒、抗真菌治疗无效,有不同程度的贫血、肝功能不良、低蛋白血症,血清铁蛋白、乳酸脱氢酶 (LDH) 显著升高。4 例免疫表型均表达 CD20、CD79a、CD5、Bcl-2、PAX-5、MUM-1、ki67,血管内 CD34 阳性。病例 2、4 并发嗜血细胞综合征,称为血管内淋巴瘤亚洲变异型 (AIVL)。IVLBCL 目前首选化疗方案为 R-CHOP,除病例 3 外均接受了此方案化疗。病例 4 随后进行了自体造血干细胞移植 + Car-T 治疗,目前已完全缓解生存 14 个月,余 3 例分别在确诊后 18、15、2 个月死亡。结论:对于不明原因持续发热的患者,应详细体检,尽早行正电子发射型计算机断层显像 (PET-CT) 检查,对代谢异常增高的组织行病理学检查,并进行免疫组化染色及流式免疫分型,以便早期诊断或排除 IVLBCL。自体造血干细胞移植 + Car-T 治疗有一定疗效。

关键词 血管内大 B 细胞淋巴瘤; 临床特点; 自体造血干细胞移植

中图分类号 R733.4 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzz20210407

Intravascular Large B-cell Lymphoma: a Report of 4 Cases ZHANG Jing-yi¹, XIONG Jing², HUANG Liang³, HUANG Li-fang^{3*}, XIAO Yi³, LIU Wen-li³, ZHOU Jian-feng³. ¹The Second Clinical College, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; ²Department of Pathology; ³Department of Hematology Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China
Corresponding author: HUANG Li-fang, E-mail: zmzz8897@163.com

Abstract Objective: To investigate the clinical characteristics and treatment of intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL). Methods: The clinical features, imaging data, biopsy and immunohistochemical staining, complications, treatment and prognosis of 4 patients with IVLBCL in Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology were reviewed. Results: The typical clinical manifestations of the 4 cases included unexplained persistent high fever, ineffective conventional antibiotic, antiviral and antifungal treatment, anemia, liver dysfunction, hypoproteinaemia, significant increase of serum ferritin and LDH. The immunophenotypes of 4 cases were positive for CD20, CD79a, CD5, Bcl-2, Pax-5, mum-1, Ki67, and intravascular CD34. Cases 2 and 4 were complicated with hemophagocytic syndrome, which was called Asian intravascular lymphoma (AIVL). At present, R-CHOP is the first choice for IVLBCL. All patients except case 3 received this chemotherapy. Case 4 was treated with autologous hematopoietic stem cell transplantation and Car-T. At present, the patient is still in complete remission. The other 3 patients died 18, 15 and 2 months after diagnosis. Conclusion: For patients with fever of unknown origin, detailed physical examination is very necessary, and PET-CT examination should be performed as early as possible. Biopsy should be performed for tissues with abnormal metabolism, and immunohistochemical staining and flow immunotyping should be performed for early diagnosis or exclusion of IVLBCL. Autologous hematopoietic stem cell transplantation and Car-T treatment has a certain effect.

Key words Intravascular large B-cell lymphoma; Clinical features; Diagnosis; Therapy

血管内大 B 细胞淋巴瘤 (intravascular large B-cell lymphoma, IVLBCL) 是非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 中的一种特殊类型,其特征是恶性 B 细胞淋巴瘤细胞全部或主要存在于小血管腔内^[1]。IVLBCL 临床上呈高度侵袭性,表现多种多样,最常见的有不明原因的发热,其次有皮肤受累、高度异质性的神经症状^[2],并发嗜血细胞综

合征 (hemophagocytic syndrome, HPS) 为亚洲 IVLBCL 的特征性表现,因而被称为血管内淋巴瘤亚洲变异型 (Asian intravascular lymphoma, AIVL)^[3]。IVLBCL 细胞表现为成熟外周 B 淋巴细胞的免疫表型,包括强而恒定的 CD20 表达、B 细胞标志物 CD79a 和 Pax-5,这些免疫表型对诊断有较大意义^[3]。

[△] 华中科技大学同济医学院第二临床学院临床医学专业 2015 年 8 月八年制学生

^{*} 基金项目:国家自然科学基金青年基金 (No:81500082); 华中科技大学 2017 年教学研究项目 (No:108); 2020 年第二临床学院教学研究基金立项项目 (No:202035)

^{*} 通信作者:黄丽芳, E-mail: huanglifang627@163.com, 武汉市硚口区解放大道 1095 号

本文对华中科技大学同济医学院附属同济医院 2015 年以来住院确诊的 4 例 IVLBCL 的临床特点、诊疗过程及预后进行回顾,并进行文献复习。

病例报告

临床特征 4 例患者分别为 45 岁女性、61 岁男性、62 岁男性、45 岁女性。患者入院时主诉均为不

明原因发热,中或高热 20 ~ 40 d 不等,伴畏寒,常规抗感染、抗病毒、抗真菌治疗无效。均有脾肿大,且 3 例合并轻度肝肿大。仅例 2 合并浅表淋巴结轻度肿大,余 3 例未及浅表淋巴结肿大。2 例(例 2、例 4)骨髓象发现“嗜血现象”,结合临床表现高热、肝脾肿大、贫血或白细胞减少、血清铁蛋白及炎症因子显著升高,诊断为继发性 HPS^[4],见表 1、2。

表 1 4 例 IVLBCL 临床表现

病例	年龄 (岁)	性别	主诉	诱因	症状			
					发热	畏寒、寒战	盗汗	消瘦
1	45	女	发热、咳嗽、咳痰 20 余天	感冒	T 最高 39.5℃	+	+	+
2	61	男	发热 1 个月	受凉	T 38 ~ 39℃	+	-	-
3	62	男	间断高热 40 余天	无	T 最高 39℃	+	-	-
4	45	女	持续发热 1 个月余	无	T 最高 39.5℃	-	-	+

病例	体征				既往史	并发嗜血细胞综合征	中枢浸润
	淋巴结肿大	肝大 (肋下 cm)	脾大 (肋下 cm)				
1	-	-	3.0, PET/CT 示浸润	-	-	-	-
2	右侧腋窝、双侧颈部、 右侧腹股沟、腹膜后	1.5	2.0	乙型病毒性肝炎 30 余年, 服恩替卡韦多年	-	骨髓	脑脊液找到幼稚细胞
3	纵隔及双肺门区	2.0	1.0	甲状腺功能减低	-	-	-
4	-	1.5	2.0	慢性乙型病毒性肝炎	-	骨髓	脑脊液找到幼稚细胞*

注: " + " 表示存在, " - " 表示阴性; * MRI 示脑膜浸润

表 2 4 例 IVLBCL 实验室检查结果

辅助检查	病例 1	病例 2	病例 3	病例 4
血常规				
WBC(× 10 ⁹ /L)	3.8	8.3	4.2	5.5
RBC(× 10 ¹² /L)	3.06	4.16	2.31	3.55
Hb(g/L)	82	106	60	114
PLT(× 10 ⁹ /L)	120	100	146	205
ESR(mm/h)	140	-	> 140	75
肝功能				
AST(U/L)	45	61	121	84
ALT(U/L)	56	28	394	24
总胆红素(μmol/L)	12.6	9	-	23.6
总蛋白(g/L)	59.3	57.4	53.0	58.4
白蛋白(g/L)	26.2	32.7	23.8	30.1
乳酸脱氢酶(U/L)	322	1811	765	518
β2 微球蛋白(mg/L)	-	7.64	2.71	1.76
CRP(mg/L)	188.8	53	180.5	29.1
铁蛋白(μg/L)	2210.3	1464.2	1500.6	2147.4
IL-2 受体(μ/mL)	-	7500	2180	-
IL-6(pg/mL)	100.6	69.2	221.8	-
TNF-α(pg/mL)	-	96.9	13.4	-
骨髓细胞学	红系增生,巨核系统减少伴成熟障碍	异常淋巴细胞占 2%,可见噬血现象	红系比例增高,淋巴细胞未见明显异常	符合反应性骨髓象,偶见噬血细胞

注: WBC 为白细胞计数, RBC 为红细胞计数, Hb 为血红蛋白, PLT 为血小板计数, AST 为天门冬氨酸转氨酶, ALT 为丙氨酸转氨酶, CRP 为 C 反应蛋白, IL 为白介素, TNF-α 为肿瘤坏死因子-α

实验室检查 4 例均有不同程度的贫血、肝功能不良、低蛋白血症、血清铁蛋白、乳酸脱氢酶(LDH)显著升高。例2和例3检测了炎症细胞因子白介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白介素-2受体(IL-2R)均有升高,见表2。

影像学资料

例1 胸部CT:左肺下叶感染性病变;正电子发射型计算机断层显像(positron emission computed tomography,PET/CT):①双肺弥漫性代谢增高;脾大,代谢增高;考虑淋巴瘤弥漫性浸润可能。②左肾代谢增高。

例2 肺部增强CT:双肺见斑点、斑片、条影,密度不均,边缘不清。腹部彩超:肝、脾肿大,腹膜后多个淋巴结肿大,左肾上腺增粗、腹腔积液。

例3 PET/CT:①双侧肾上腺增粗,代谢增高;双肾实质弥漫性代谢增高;②双肺散在微小结节或斑片影,代谢无增高;③纵隔及双肺门区淋巴结增多,部分伴钙化,代谢无增高。双侧胸腔积液;④双

侧肱骨头、胸骨、骶骨及双侧髂骨局部代谢增高影。

例4 胸部CT:双肺下叶磨玻璃结节。腹部CT示肝脏多发异常占位。PET/CT:①肝左叶内多发病灶、左上腹膜病灶、上述区域淋巴结病灶及双侧股骨近端病灶FDG代谢异常增高,均考虑为恶性病变;②宫颈弥漫性增厚且FDG代谢轻度增高;③左肺下叶前基底段及右肺中内段纤维灶;④脾大;⑤双侧胸腔积液及心包内少量积液。

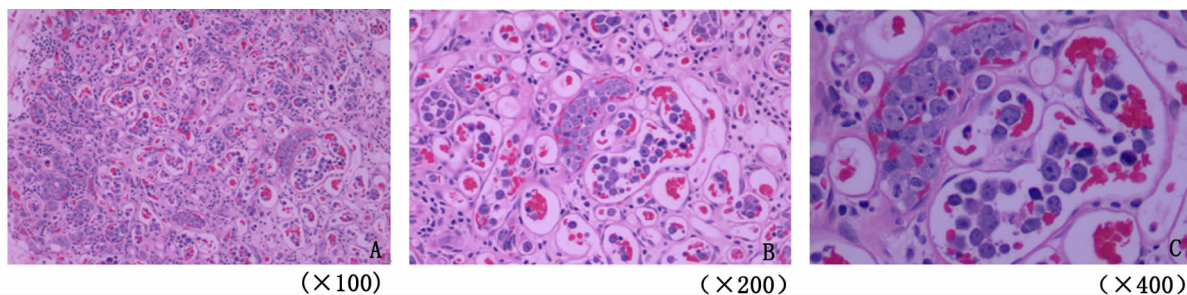
组织活检及免疫组织化学染色 4例根据临床特征、影像学资料,分别取左肾脏、右胸壁包块、左肾脏及包膜、肝脏活组织进行病理学加免疫组化染色,见表3;明确诊断为血管内(毛细血管襻内,或小血管内)弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma,DLBCL),附病例2组织病理图片,见图1,及免疫组织化学染色图片,见图2~4。

并发症 IVLBCL因细胞免疫功能低下、贫血、低蛋白血症、炎症因子激活等因素,4例均合并了肺部感染,其中例3为肺部曲霉菌感染。本组例2、

表3 4例IVLBCL组织活检及免疫组织化学染色结果

病例	1	2	3	4
活检取材部位	左肾	右胸壁包块	左肾及其包膜	肝脏
典型免疫表型				
CD20	+	+	+	+
CD79a	+	+	+	+
Pax-5	+	+	+	+
CD5	+	+	+	+
MUM-1	+	+	弥漫强+	未测
Bcl-2	+	+	80%强+	+
CD10	-	未测	-	-
CD3	-	-	-	-
CD23	-	-	-	未测
其他表型				
Ki67	≥80%	+	LI约90%	≥80%
CD34	+	+	未测	血管内+
其他	CD45RO+, CK-,TdT-, ALK-	LCA+,c-myc+, Bcl-6+,P53野生型, VIM部分+,CD10(LN)-, CyclinD1-,SOX11-, IgD-,CD21-,MPO、CD13、 CD133、CD68、CD117(-), CD15、TdT(-),PCK、 CK5/6、P63、CK7、 CK20(-)	CD19+,CD22+,C-MYC (约60%+),BCL6(约70%+), HGAL-,CyclinD1-,SOX11-, IgD-,MNDA-,LEF1-, CD21-,CD35-,CD30 (VENTANA)-,CD43-, P53(散在弱+,野生型) PCK-,GATA-3-,MCM2 (LI约90%)	LCA+、CD30-、 MP0-、CD68-、 CKpan-、CK8/18-、 Syn-、CgA-

注:1. 左肾组织示毛细血管襻内充满异型的淋巴样细胞。2. 右胸壁皮下包块,其间多灶小血管内见明显异型细胞,结合免疫组化及原位杂交结果,考虑为IVLBCL。纤维支气管镜右上后亚段TBLB活检示支气管黏膜内散在淋巴样细胞浸润,免疫组化示B淋巴细胞



注:A、B、C 均可见恶性淋巴瘤细胞仅存在于小血管(尤其是毛细血管)管腔

图1 病例2 右胸壁包块组织病理图片

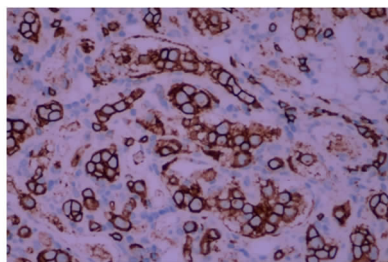


图2 血管内瘤细胞 CD20 免疫组化染色阳性(×200)

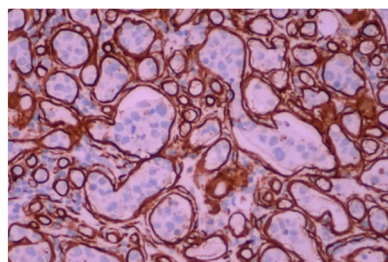


图3 血管内 CD34 免疫组化染色阳性(×200)

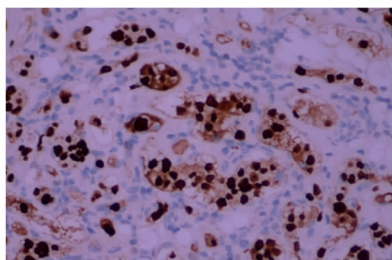


图4 Ki67 染色显示增殖活性高(×200)

例4在骨髓象中均发现了吞噬血细胞的组织细胞,结合持续高热、肝脾肿大、血细胞减少、铁蛋白异常升高,合并了 HPS。IVLBCL 易扩散至中枢神经系统,例2、例4 在脑脊液中找到了幼稚淋巴细胞,对这2 例患者多次腰穿行鞘内注射甲氨蝶呤(MTX)、阿糖胞苷、地塞米松联合治疗,例4 还加用大剂量 MTX 化疗。

治疗与预后 除了病例3 出院后才确诊外,余3 例均在确诊后进行 R-CHOP 方案的化疗,见表4。病例1、病例2 在8 个疗程 R-CHOP 方案治疗后,疾病未能控制,分别在诊断 IVLBCL 18、15 个月后死

亡。病例4 先用美罗华+多美素+依托泊苷+甲泼尼龙(R-DEP 方案)2 个疗程治疗 HPS,后给 R-CHOP 4 个疗程,行 PET-CT 评价疗效为部分缓解,结合治疗中枢神经系统浸润,又行美罗华+大剂量 MTX、MTX+Arac 方案化疗,多次腰穿鞘内注射 MTX+Arac+地塞米松治疗。于2020 年1 月14 日行自体造血干细胞移植治疗,1 月16 日、17 日分别治疗回输 Car-T CD22、CD19 细胞,1 月30 日白细胞植活,2020 年2 月3 日骨髓造血恢复,末次随访时间2021 年4 月9 日,目前完全缓解生存。

讨 论

IVLBCL 特征是恶性淋巴瘤细胞仅存在于小血管(尤其是毛细血管)的管腔内,瘤细胞常扩散至淋巴结外,如中枢神经系统、皮肤、肺、肾脏、肾上腺,骨髓受侵约占 30%^[3,5,6]。其病理特征为瘤细胞大、核仁明显,胞浆少,常见核分裂象,CD45、CD20、CD34 免疫组化染色有助于确定瘤细胞在毛细血管内,Ki67 染色显示增殖活性高。瘤细胞表达 B 细胞淋巴瘤的免疫表型,如 CD19、CD20、CD22、CD79a,约 90% 的患者 bcl-2 阳性^[6],约 22%~38% 的 IVLBCL 有 CD5 阳性^[7],CD10、bcl-6 的阳性率约为 20%^[1]。另 IVLBCL 的免疫表型在某些情况下可能与 DLBCL 重叠,但并非总是重叠,如 CD5 仅在 5% 的 DLBCL 中被检测到,但在 22%~38% 的 IVLBCL 中被报道^[7]。75%~80% 的病例表现为非生发中心表型,并有 IRF4/Mum-1 的表达^[6]。临床中联合检测这些标志物,可减少漏诊。本组 4 例病例分别经肾脏、皮肤、肝脏活组织病理检查加免疫组化发现为小血管内大 B 细胞淋巴瘤,免疫表型均表达 CD20、CD79a、CD5、Bcl-2、PAX-5、MUM-1、ki67,加之血管内 CD34 阳性,因此结合临床表现,诊断 IVLBCL 成立。

4 例中有 2 例中枢神经系统受侵犯,1 例表现为胸部皮肤肿块,且活组织检查证实为 IVLBCL,2 例肾脏实质 PET-CT 示弥漫性代谢增高,其中 1 例见

表 4 4 例 IVLBCL 治疗及预后

治疗及愈后	病例 1	病例 2	病例 3	病例 4
化疗方案	R-CHOP 8 个疗程	R-CHOP 方案 8 个疗程→ ESHAP + 硼替佐米方案 1 个疗程	未化疗	R-DEP 2 个周期治疗 HPS→R-CHOP 4 个周期→R + 大剂量 MTX→MTX + Arac→DHAP 方案
中枢神经系统导向治疗 (鞘内注射;生理盐水 + Arac + MTX + 地塞米松)	-	9 次	-	8 次
自体移植 + CarT	-	-	-	2020 年 1 月 14 日-17 日进行
对症支持治疗	+	+	+	+
转归	死亡	死亡	死亡	完全缓解生存
确诊后生存时间(月)	18	15	2	28 + (至 2021 年 5 月)

双肾上腺增粗,代谢增高。有文献提示当肺受累时,影像学通常表现为磨玻璃样结节^[8]。在这种情况下,18F-FDG PET/CT 在发现异常方面非常有意义^[9]。因此,对于不明原因发热的患者,详细体检包括皮肤、淋巴结、肝脾触诊都是十分必要的,还要尽早行 PET-CT 检查,对代谢异常增高的组织应尽可能行活组织检查,并进行病理学免疫组化染色及流式免疫分型,以达到早期诊断或排除 IVLBCL 的目的。

在治疗方案上,R-CHOP 方案是当前 IVLBCL 首选的化疗方案^[10],可改善预后,但由于其对中枢神经系统作用的局限性,目前建议同时使用大剂量甲氨蝶呤和鞘内化疗作为中枢神经系统导向疗法。即在 R-CHOP 3 个周期后给予大剂量 MTX,以早期提供中枢神经系统导向治疗^[11]。另外,在一项回顾性研究中,与 R-CHOP 治疗相比,自体干细胞移植显示出了临床上的优势^[12]。本组病例 4 进行了自体造血干细胞移植 + CarT 治疗,取得了显著的效果。另有文献报道伊布替尼用于治疗 DLBCL 合并中枢侵犯有一定的可行性^[13],在 IVLBCL 的治疗过程中也可考虑应用。

IVLBCL 是很有争议的疾病,并且预后较差。仅累及皮肤的 IVLBCL 3 年生存率为 56%,如果累及到皮肤之外的其他器官组织则会下降至 22%。如果不及时控制治疗,IVLBCL 会急速进展甚至致命^[14]。LDH 水平 ≥ 700 U/L、中枢神经系统参与度和 HPS 被确定为 IVLBCL 患者预后不佳的危险因素,各种化疗方案的效果无明显的统计学差异^[15]。本文病例 4 至少具备 2 项预后不佳危险因素,目前已完全缓解生存 14 个月,提示自体造血干细胞移植 + CarT 治疗是值得进一步验证的。

参 考 文 献

1 Ponzoni M,Campo E,Nakamura S. Intravascular large B-cell lymphoma: a chameleon with multiple faces and many masks[J]. Blood, 2018,132(15):1561-1567.
2 Ponzoni M,Ferreri AJM. Intravascular lymphoma: a neoplasm of

homeless lymphocytes[J]? Hematol Oncol,2006,24(3):105-112.
3 Nakamura S,Murase T,Kinoshita T. Intravascular large B-cell lymphoma: the heterogeneous clinical manifestations of its classical and hemophagocytosis-related forms [J]. Haematologica, 2007, 92 (4) : 434-436.
4 Ramos-Casals M,Brito-Zerón P,López-Guillermo A,et al. Adult haemophagocytic syndrome[J]. Lancet,2014,383(9927):1503-1516.
5 Brunet V,Marouan S,Routy JP,et al. Retrospective study of intravascular large B-cell lymphoma cases diagnosed in Quebec: A retrospective study of 29 case reports[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96 (5) :e5985.
6 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.
7 Xu-Monette ZY, Tu M,Jabbar KJ,et al. Clinical and biological significance of de novo CD5 + diffuse large B-cell lymphoma in Western countries[J]. Oncotarget,2015,6(8): 5615-5633.
8 Katayama K,Tomoda K,Ohya T,et al. Ground-glass opacities and a solitary nodule on chest in intravascular large B-cell lymphoma[J]. Respirol Case Rep,2015,3(3):108-111.
9 Wu F,Wang Z,Xing X,et al. The Value of 18F-FDG PET/CT in diagnostic procedure of intravascular large B-Cell lymphoma presenting fever of unknown origin and pulmonary hypertension as an initial manifestation[J]. Clin Nucl Med,2016,41(6):506-507.
10 Shimada K,Yamaguchi M,Atsuta Y,et al. Rituximab cyclophosphamide doxorubicin, vincristine and prednisolone combined with high-dose methotrexate plus intrathecal chemotherapy for newly diagnosed intravascular large B-cell lymphoma (PRIMEUR-IVL): a multicentre, single-arm phase 2 trial[J]. Lancet Oncol,2020,21(4):593-602.
11 Shimada K,Murase T,Matsue K,et al. Central nervous system involvement in intravascular large B-cell lymphoma: a retrospective analysis of 109 patients[J]. Cancer Sci,2010,101(6):1480-1486.
12 Meissner J,Finel H,Dietrich S,et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for intravascular large B-cell lymphoma: the European Society for Blood and Marrow Transplantation experience[J]. Bone Marrow Transplant,2017,52(4):650-652.
13 陈凯桑,胡莉文. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤并噬血细胞综合征、脊髓炎 1 例报道[J]. 内科急危重症杂志,2020,26(2):170-172.
14 Ameli F,Nili Ahmad Abadi F,Saffar H. Intravascular Large B-cell Lymphoma: A Report of Two Cases[J]. Iran J Pathol,2020,15(4):346-350.
15 Liu Z,Zhang Y,Zhu Y,et al. Prognosis of intravascular large B cell lymphoma (IVLBCL): analysis of 182 patients from global case series[J]. Cancer Manag Res,2020,12:10531-10540.