

联合化疗治疗原发性胃弥漫大 B 细胞淋巴瘤合并 Sweet 综合征 1 例并文献复习

陈飞

武汉大学中南医院血液科,湖北武汉 430071

关键词 非霍奇金淋巴瘤;原发性胃弥漫大 B 细胞淋巴瘤; Sweet 综合征

中图分类号 R733.4 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20240220

非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 是临床常见的肿瘤类型,临床表现多样,确诊依赖组织活检,根据病灶起源可以分为结内和结外淋巴瘤。原发性胃肠淋巴瘤是结外淋巴瘤的常见部位,可以累及胃、小肠、结肠等,其中约 50%~60% 发生在胃部,病理类型以黏膜相关淋巴组织淋巴瘤和弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 为主^[1-3]。Sweet 综合征 (Sweet syndrome, SS) 是一类皮肤的炎症反应性疾病,常表现为四肢以及面部皮肤疼痛性红斑或结节,伴有发热;皮肤组织病理活检示皮肤呈中性粒细胞弥漫性浸润,偶见淋巴细胞和组织细胞。SS 可能与自身免疫性疾病、感染以及肿瘤有关,肿瘤相关性 SS 主要见于急性髓细胞白血病,也可见于泌尿生殖道以及乳腺等实体肿瘤,但是淋巴瘤合并 SS 临床罕见^[4,5],截至目前,文献报道淋巴瘤合并 SS 的患者近 20 例^[6,7],原发性胃 DLBCL 合并 SS 在文献中尚未见报道。本文报道 1 例原发性胃 DLBCL 合并 SS 的患者并复习相关文献。

患者男,69 岁,因腹痛伴消瘦乏力 2 月余于 2019 年 1 月 14 日入住武汉大学中南医院消化内科。患者 2 个月前无明显诱因出现间断性腹痛,主要位于剑突下,偶有恶心呕吐,与进食无明显关系,伴消瘦乏力,有时感皮肤瘙痒,无腹泻,无发热,无咳嗽咳痰,无心慌胸闷等不适,当地医院胃镜检查示胃溃疡,腹部 CT 示胃体-胃窦部肿瘤性病变,“胃癌”可能,胃周多发淋巴结肿大,肝内多发囊肿。既往有肺气肿病史,无药物过敏史。入院体格检查: T 36.5℃, P 80 次/min, R 18 次/min, BP 110/60 mmHg, 神志清楚,皮肤及巩膜无黄染,上肢见散在片状红斑。浅表淋巴结未及肿大,无肝掌和蜘蛛痣,颈软,双肺呼吸音清,未闻及干湿啰音,心率 80 次/min,律齐,未闻及杂音,腹平软,剑突下轻度压痛,无反跳痛,肝脾肋下未触及,肝区及双肾区叩痛(-),移动性浊音阴性,双下肢无水肿。查血常规:白细胞计数 $4.5 \times 10^9/L$,中性粒细胞 59.6%,淋巴细胞 25.0%,单核细胞 9.9%,嗜酸性粒细胞 4.5%,红细胞计数 $4.5 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 129.3 g/L,血小板计数 $492 \times 10^9/L$;尿常规、大便常规正常,潜血阳性;血白蛋白 38.6 g/L (40~55 g/L),乳酸脱氢酶 195 U/L (125~243 U/L),肾功能、血糖、心肌酶正常, C 反应蛋白 33.6 mg/L (<10 mg/L), EBV-DNA (全血) 2.02×10^3 copies/mL,凝血功

能正常, ANA 和 ENA 阴性, 血沉 34 mm/h; 抗 O、类风湿因子抗体阴性; 免疫球蛋白全套 IgE 121.0 IU/mL (<100 IU/mL), 余正常; 乙肝表面抗原、丙肝抗体和艾滋病抗体均阴性; 肿瘤标志物全套测定: 癌胚抗原 1.52 ng/mL (<5.0 ng/mL), 铁蛋白 333.5 ng/mL (21.8~274.6 ng/mL), 余正常。¹³C 呼气试验阴性, 心电图正常。胃镜检查发现胃体前壁见巨大溃疡, 见图 1, 行溃疡边缘隆起黏膜活检, 并行钛夹缝合术, 局部病检示弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (非生发中心来源), 免疫组化检测, 肿瘤细胞呈 CD20 (+), Bcl-6 (-), CD10 (-), CD21 (残留 FDC 网 +), CD23 (残留 FDC 网 +), CD3 (-), CD30 (灶 +), CD5 (-), C-myc (-), Ki-67 (阳性率约为 50%), MUM1 (-), P53 (大细胞 +), CyclinD1 (-), CK (-), EBER (原位杂交) (-)。全身 PET-CT 示胃体胃壁广泛性增厚, 代谢异常增高, 胃周、右侧膈肌脚后区、脾胰间隙多发肿大淋巴结, 代谢异常增高, 考虑胃恶性肿瘤性病变伴多发淋巴结转移, 全身其余探测部位未见明显恶性肿瘤病变征象。骨髓穿刺结果提示三系增生, 骨髓流式细胞检测未发现淋巴瘤细胞浸润。

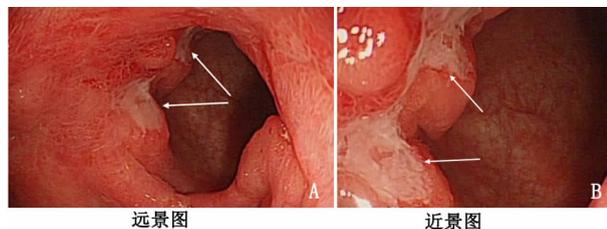


图 1 胃体溃疡型淋巴瘤(表面覆白苔,周边黏膜环堤征,质脆,触之出血)

患者诊断为原发性胃弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (IIE2 期), 分别于 2019 年 1 月 31 日和 2 月 23 日行 CVP (CTX 量 1 200 mg, 分 3 d, 400 mg/d, 长春地辛 3 mg, 第 1 天, 泼尼松片 60 mg, 第 1~5 天) 方案化疗, 2 个疗程后复查胃镜示胃体溃疡较前缩小, 局部病检未见肿瘤细胞, 提示治疗有效, 于 3 月 20 日行第 3 疗程 CVP 方案化疗, 患者在第 3 个疗程结束 4d 时 (3 月 28 日) 出现发热, 最高体温达 39℃, 伴四肢片状红斑增多, 颜面、头皮及背部出现散在斑片状红斑, 红斑高于皮肤表面, 伴疼痛。查血常规: 白细胞计数 $6.8 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 72.7%, 淋巴细胞 18.5%, 单核细胞 8.4%, 嗜酸性粒细胞

0.1%, 红细胞计数 $4.3 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 119.8 g/L, 血小板计数 $257 \times 10^9/L$; C 反应蛋白 103.4 mg/L (<10 mg/L); 降钙素原 (PCT) <0.05 (<0.05 ng/mL); 流感病毒 (甲流/乙流/H7 亚型禽流感) 抗原检测阴性, 呼吸道病原体 (合胞病毒、腺病毒、副流感病毒、肺炎支原体、肺炎衣原体、嗜肺军团菌等) 检查均阴性; 真菌 D-葡聚糖检测 (G 试验) 阴性。血培养阴性; CMV-DNA 阴性; EBV-DNA 4.1×10^4 copies/mL; 胸部 CT 示双肺肺气肿, 较前无明显变化; 给予美罗培南及替考拉宁抗感染治疗, 仍有发热, 请皮肤科会诊, 见背部散在分布红色斑疹, 其上有簇集分布的针尖大小水泡, 于 4 月 3 日取背部皮肤皮疹处活检, 提示送检小块皮肤及皮下组织, 真皮浅层水肿, 其内见明显嗜中性粒细胞浸润及少许淋巴细胞浸润, 见图 2, 诊断 Sweet 病 (急性发热性嗜中性皮肤病)。考虑患者皮疹、发热均与原发病有关, 于 4 月 11 日开始行 R-CVP 化疗 (利妥昔单抗 600 mg, CVP 剂量同前), 患者体温恢复正常, 皮疹较前明显消退。4 个疗程结束, 5 月 9 日复查胃镜, 溃疡消失, 复查 CT 示原胃体胃壁增厚及胃周淋巴结消失, 之后再重复予 R-CVP 方案巩固化疗 3 次, 患者未再出现发热和皮疹, 7 个疗程化疗结束后复查 PET, 全身未见肿瘤病灶, 提示达完全缓解, 后定期常规检查无异常, 间断给予来那度胺和利妥昔单抗维持治疗, 目前患者病情稳定。

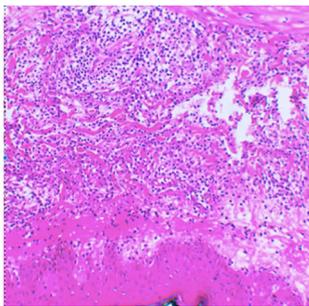


图 2 皮肤活检 [HE 染色 ($\times 200$)]

讨论 1964 年 Sweet^[8] 首先报道了 Sweet 病的病例, 后来称之为 SS。SS 是一种目前病因尚未完全明确的慢性皮肤炎症反应性疾病, 可能与感染、恶性肿瘤、自身免疫性疾病以及药物等相关, 在临床上可以分为肿瘤相关性、原发性以及药物相关性 SS 3 类^[5]。SS 临床常表现为皮肤疼痛性红斑或结节, 发热, 关节疼痛; 实验室检查可见外周血白细胞增多, 确诊依赖皮肤活检, 病理活检可见皮肤真皮浅层中性粒细胞浸润。

临床诊断的 SS 病例约有 20% 与肿瘤相关, 其中大部分 (约 85%) 为血液系统恶性肿瘤, 其他为实体瘤, 如肠道肿瘤、泌尿系肿瘤以及乳腺癌等^[9]。SS 伴随的血液肿瘤主要是急性髓细胞白血病, 其他还有多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、真性红细胞增多症、骨髓纤维化等^[10,11]。NHL 合并 SS 十分罕见, 1985 年 Vestey^[6] 报道了首例 NHL 合并 SS 的病例, 之后陆续有 10 余例个案报道^[7,12-15], 但原发性胃肠 DLBCL 合并 SS 目前尚未见报道。有研究发现原发性胃肠 DLBCL 可能提示预后欠佳^[16]。淋巴瘤的病理类型包括小淋

巴细胞淋巴瘤、DLBCL、T 细胞淋巴瘤等。SS 出现的时间可以和淋巴瘤同时, 也可以在淋巴瘤治疗后。

本例患者以消化道症状为首发表现, 胃镜及病理检查结果证实为 DLBCL, 诊断时上肢有散在红斑皮疹, 由于没有症状未行活检。患者为巨大溃疡性胃部淋巴瘤, 为预防化疗后穿孔及出血, 行减量化疗, 在化疗间歇期患者皮疹加重伴发热, 行皮肤活检证实为 SS, 继续化疗后原发病及 SS 均得到缓解。发热的患者注意与其他可能合并皮肤病变的疾病鉴别^[17]。SS 可以在伴随疾病确诊前发生, 也可能与伴随疾病同时或先后出现。因此, 对诊断为 SS 的患者应完善全身系统性疾病的筛查, 尤其是血液系统肿瘤, 以免误诊; 另一方面, 对发热伴皮疹的患者, 应尽早进行皮肤活检, 明确是否为 SS, 从而避免抗生素过度使用并造成病情拖延。

总之, 结外淋巴瘤临床表现复杂, 极易误诊, 对合并皮疹的恶性血液病患者应尽早行皮肤活检以明确是原发病侵犯或者是罕见的 SS。

参考文献

- Peng JC, Zhong L, Ran ZH. Primary lymphomas in the gastrointestinal tract [J]. J Dig Dis, 2015, 16(4): 169-176.
- Owattanapanich W, Ruchutrakool T, Pongpruttipan T, et al. A 10-year cohort study of 175 primary gastrointestinal lymphoma cases in Thailand: clinical features and outcomes in the immunochemotherapy era [J]. Hematology, 2021, 26(1): 249-255.
- 徐玉凤, 林海燕, 陈飞. 原发性胃肠淋巴瘤 144 例临床分析 [J]. 武汉大学学报 (医学版), 2019, 40(2): 251-255.
- 郭涛, 程晓蕾, 张秀君, 等. Sweet 综合征的临床研究进展 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2019, 18(1): 89-91.
- Anzalone CL, Cohen PR. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) [J]. Curr Opin Hematol, 2013, 20(1): 26-35.
- Vestey JP, Judge M. Sweet's syndrome and non-Hodgkin's lymphoma: the first report of this association [J]. Acta Derm Venereol, 1985, 65(6): 564-566.
- Deutsch A, Jacobson P, McLellan BN. Cutaneous adult T-cell leukemia/lymphoma presenting as sweet syndrome [J]. Acta Oncologica, 2020, 59(3): 334-335.
- Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis [J]. Br J Dermatol, 1964, 76(8-9): 349-356.
- Cunquero-Tomas AJ. Sweet syndrome as the leading symptom in the diagnosis of gastric cancer [J]. Chin Clin Oncol, 2018, 7(1): 11.
- Paydas S. Sweet's syndrome: a revisit for hematologists and oncologists [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2013, 86(1): 85-95.
- 艾昊, 魏旭东, 尹青松, 等. 以发热、水疱、糜烂及溃疡为特点的 Sweet 综合征合并血液系统疾病三例报告并文献复习 [J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(8): 712-714.
- Woodrow SL, Munn SE, Basarab T, et al. Sweet's syndrome in association with non-Hodgkin's lymphoma [J]. Clin Exp Dermatol, 1996, 21(5): 357-359.
- Gille J, Spieth K, Kaufmann R. Sweet's syndrome as initial presentation of diffuse large B-cell lymphoma [J]. J Am Acad Dermatol, 2002, 46(2): S11-S13.
- Kuner N, Hartschuh W, Jappe U. Unusual manifestation of Sweet's syndrome in B-cell lymphoma [J]. Acta Derm Venereol, 2003, 83(4): 308-309.
- 王世宝, 孙步彤, 蒋忠民, 等. NK/T 细胞淋巴瘤合并 Sweet 综合征一例并文献复习 [J]. 白血病·淋巴瘤, 2016, 25(3): 188-190.
- 张炜. 原发不同部位的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的基因变异谱系特点及预后差异 [J]. 内科急危重症杂志, 2021, 27(2): 112-116.
- 赵丹. 发热、嗜酸性粒细胞增多患者诊治的临床体会 [J]. 内科急危重症杂志, 2023, 29(2): 164-167.