

B 细胞侵袭性淋巴瘤合并噬血细胞综合征 1 例

张颖琪 许超平 蒋慧 常伟

武汉科技大学附属普仁医院血液内科, 武汉 430081

关键词 淋巴瘤; 噬血细胞综合征

中图分类号 R733.4 文献标识码 D DOI 10.11768/nkjwzzzz20240223

淋巴瘤是造血淋巴系统的恶性肿瘤,其类型中约 80% 是 B 细胞来源^[1]。噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)也被称为噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH),该病起病急、病情凶险、死亡率高,临床上应予高度重视^[2]。本文报道 1 例 B 细胞侵袭性淋巴瘤合并 HPS 患者的诊疗经过,为血液系统肿瘤合并 HPS 的诊疗提供临床经验。

患者男,60 岁,因“颈部淋巴结肿大 1 月余,全身乏力 1 周”于武汉市普仁医院就诊。患者于 2023 年 2 月 11 日饮酒后出现一过性意识丧失来我院神经内科住院治疗,考虑短暂脑缺血发作,次日查乳酸脱氢酶 276 U/L,肺部 CT 示双侧腋窝及纵隔多发淋巴结增大;头颅+颈椎磁共振示双侧颈部、纵隔淋巴结增多、肿大,考虑肿瘤性病变。入院后予以改善循环、扩管等对症治疗后出院。2023 年 3 月 4 日患者无明显诱因出现全身乏力、行走不稳,以体位改变时明显,无头痛、视物旋转、恶心、呕吐、发热、盗汗等。一直未在意未诊治,在家休息仍感症状无好转,3 月 11 日于普仁医院住院治疗。起病以来,患者精神欠佳,食欲欠佳,睡眠差,大便正常,小便茶色,体重无变化,体力下降。入院后体格检查:T 37.8℃,BP 100/70 mmHg, P 96 次/min。神志清楚,皮肤巩膜黄染,双侧颈部、腹股沟区、腋窝可触及约 3cm×4cm 肿大的淋巴结,质中,活动度较差,无明显压痛,皮肤无破溃,双肺呼吸音稍低,两肺未闻及干、湿性啰音,心律齐,无病理性杂音,肝肋下 2 cm,脾脏肋下 4 cm,边缘平脐腹中线,无压痛及叩击痛,四肢肌力正常,病理征(-)。入院次日查凝血四项:凝血酶原时间 15.0 s,国际标准化值 1.37,活化部分凝血活酶时间 39.3 s,凝血酶时间 24.7 s,纤维蛋白原 0.85 g/L;肝功能:丙氨酸氨基转移酶 82.4 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶 170.0 U/L, A/G 1.14, 总胆红素 184.86 μmol/L, 直接胆红素 131.03 μmol/L, 间接胆红素 53.83 μmol/L;血常规:血红蛋白 90.0 g/L,血小板计数 37.0×10⁹/L。铁蛋白 13 538.0 ng/mL。胸部 CT 示双侧锁骨上窝、双侧腋窝及纵隔多发淋巴结增大。上腹部 CT 提示腹膜后、髂窝及腹股沟多发肿大淋巴结,考虑淋巴瘤可能、嗜血细胞综合征可能、肝衰竭等,遂输注新鲜冰冻血浆 400 mL、冷沉淀 6 U 改善凝血功能异常,并予以血浆置换改善肝功能及抗感染等综合治疗后患者凝血功能及肝功能好转。行骨髓细胞学检查:增生活跃骨髓象,阅片易见组织细

胞及吞噬组织细胞,吞噬成熟红细胞、有核红细胞、中性粒细胞,偶见吞噬血小板。淋巴细胞比例占 15%,其中淋巴样细胞占 3%(该类细胞胞体较大,多呈类圆形或不规则形状,核染色质较粗糙,部分可见核仁,胞浆稍丰富,染淡蓝色,单核细胞形态未见异常),淋巴瘤样细胞占 3%,组织细胞及嗜血细胞占 2%。PET/CT 示右侧颌面部、右侧咽旁间隙、颈部、锁骨区、双侧腋窝、纵隔、肺门、肝门区、腹膜后、盆腔、双侧腹股沟区、双侧上肢皮下、右侧肩胛区及右髂部皮下多发代谢增高淋巴结,提示淋巴瘤,脾脏、肝脏受侵犯,见图 1。骨髓流式:约 0.6% 细胞(占全部有核细胞)考虑为单克隆性异常成熟大 B 淋巴细胞,细胞体积大,SSC 大,表达 Bcl-2,部分表达 Ki67(阳性率为 50.4%),不表达 CD10、CD5。sCD25 129285 pg/mL, NK 细胞活性:13.22%。颈部淋巴结活检病理诊断:弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL),非特指,活化细胞来源, BCL2 及 C-Myc 免疫表型双表达。免疫组化染色示瘤细胞:CD20(+), CD3(-), CD19(+), PAX5(+), CD10(-), BCL6(+), MUml(+), BCL2(+), C-Myc(LI:50%), CD5(+), Cyclin D1(-), CD38(+), PD1(+), P53(弱+, 20%), Ki67(LI:60%);原位杂交检测 EBV:EBER(-),见图 2~3。结合 PET/CT、骨髓检查及淋巴结活检结果,考虑患者为 DLBCL,并符合 HPS,即发热、sCD25 升高, NK 细胞活动减低、铁蛋白升高等,予以 DEP 方案(脂质体多柔比星+依托泊苷+泼尼松)控制 HPS、R-CHOP(利妥昔单抗-环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)治疗 DLBCL。

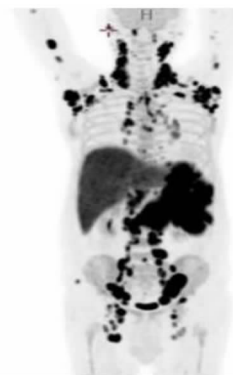


图 1 PET/CT 提示淋巴瘤,脾脏、肝脏受侵犯

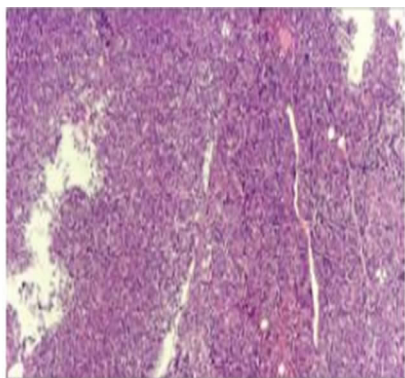


图2 颈部淋巴结病理活检[免疫组化染色(×10倍)]

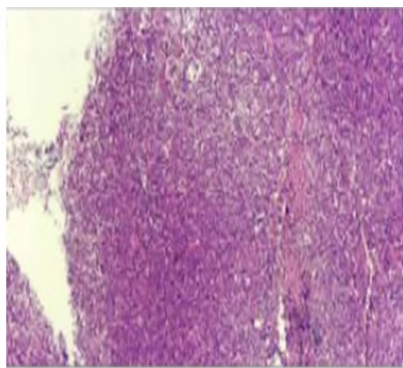


图3 颈部淋巴结病理活检[免疫组化染色(×10倍)]

讨论 在我国,DLBCL约占所有B细胞性非霍奇金淋巴瘤的50.18%,占有淋巴瘤的33.27%。最常见的DLBCL类型占有病例的80%~85%。DLBCL在临床表现、遗传表现、治疗反应和预后方面是一种异质性疾病^[3]。张炜^[4]等通过对187例初治非特指型的DLBCL患者进行基因分型得出:国人DLBCL患者中EZB亚型治疗效果较好,预后及总体生存期也优于其他亚型。

目前,临床上对于非霍奇金淋巴瘤患者的治疗主要采用CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松)方案。有研究发现,对EBV阳性DLBCL患者应用利妥昔单抗联合标准CHOP化疗方案进行治疗可提高疗效且安全性较高^[5]。但仍有30%~40%的中高风险患者(IPI2-5)无法通过一线免疫化疗R-CHOP方案治愈^[6]。现阶段治疗恶性淋巴瘤的难点在于如何改善其远期疗效的同时又能减少患者的短期复发率、提高患者生存率。胡亚丽^[7]等对80例侵袭性非霍奇金淋巴瘤患者采用了CHOP化疗方案结合自体造血干细胞移植的治疗方式,有效减轻了患者的症状,提高生存率,且不良反应少。

HLH是一种由于多种原因引起的细胞毒性T细胞和自然杀伤细胞过度活化的疾病。淋巴瘤是导致HLH的一个重要病因之一^[8]。按照是否存在相关基因缺陷可将HLH分为原发性和继发性两类,前者好发于2岁以内儿童,预后差。后者主要由感染引起,尤以EB病毒多见^[9];按照诱发因素可分为肿瘤、感染、免疫治疗3种类型^[10],其中免疫治疗诱发的HLH主要是指发生于嵌合抗原受体T细胞疗法、免疫

检查点抑制剂等治疗后的HLH。吕秋霞^[11]等提出嵌合抗原受体T细胞治疗后可能导致正常B细胞失能、肿瘤微环境改变及体液免疫和细胞免疫的异常等从而诱发患者出现第二肿瘤。

目前对于诊断与肿瘤相关的HLH,临床上广泛应用的是HLH-2004诊断标准^[12](除外原发性HLH:符合以下8条中5条或以上):①发热;②脾大;③2系及以上血细胞减少;④高甘油三酯血症和/或低纤维蛋白原血症;⑤骨髓、肝、脾或淋巴结中出现噬血现象;⑥NK细胞活性降低;⑦血清铁蛋白 $\geq 500 \mu\text{g/L}$;⑧sCD25 $\geq 2400 \text{ U/mL}$ 。另外,动态监测sCD25、血清铁蛋白和乳酸脱氢酶等也可作为诊断HLH提供帮助。闫冬梅^[13]等通过对9例不同原因引起的HLH患者一项回顾性研究中发现,血清铁蛋白均不同程度增高。另一项回顾性研究结果显示sCD25 $> 3900 \text{ U/mL}$ 和血清铁蛋白 $> 1000 \text{ ng/mL}$ 可联合预测不同恶性肿瘤队列及特定亚组的死亡率^[14]。刘薇等^[15]通过对比HLH患者和重型肝炎合并感染患者的乳酸脱氢酶、白介素(IL)-2受体等指标得出:乳酸脱氢酶、IL-2受体对HLH早期诊断有很大价值,或可用于早期与其他感染性疾病所鉴别。

目前公认的HLH标准一线治疗方案是HLH-94或HLH-04方案,也有研究证实了DEP方案(脂质体多柔比星、依托泊苷和甲泼尼龙)治疗成人难治性HLH的有效性和安全性。有研究者提出可考虑降低依托泊苷频率,而在调整剂量治疗初期的2周和4周内,DEP方案较HLH-94方案更能有效达到客观缓解^[16,17]。对于成年患者,首选进行造血干细胞移植,它也可用于治疗侵袭性淋巴瘤导致的HLH以及复发/难治性淋巴瘤相关的HLH^[18]。

2019年我院曾报道过1例因淋巴瘤化疗后出现的HLH,病情恶化后迅速死亡^[8]。而根据病史介绍及病情发展情况,本文报道的淋巴瘤患者考虑肿瘤直接导致的HLH,但两者发生时间先后无法准确判断。目前患者病情得以控制,肝脾淋巴结已恢复正常,定期来院行化疗及复查。若条件许可,可与患者沟通进一步行自体造血干细胞移植及嵌合抗原受体T细胞治疗。

参考文献

- Cheson BD, Nowakowski G, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma: new targets and novel therapies[J]. Blood Cancer J, 2021, 11(4): 68.
- 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会淋巴细胞疾病学组, 中国噬血细胞综合征专家联盟. 淋巴瘤相关噬血细胞综合征诊治中国专家共识(2022年版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(24): 1794-1801.
- Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma[J]. Pathology, 2018, 50(1): 74-87.
- 张炜, 沈克锋, 张美兰, 等. 中国人群中弥漫性大B细胞淋巴瘤基于基因变异的分型及其预后意义[J]. 内科急危重症杂志, 2022, 28(3): 186-190.
- 陈敬华, 闫璐. 利妥昔单抗联合CHOP方案治疗EBV阳性弥漫性大B细胞淋巴瘤患者的临床疗效[J]. 医药论坛杂志, 2020, 41(4):

- 138-141.
- 6 Xu PP, Huo YJ, Zhao WL. All roads lead to targeted diffuse large B-cell lymphoma approaches[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(2): 131-133.
 - 7 胡亚丽. CHOP化疗方案联合造血干细胞移植在治疗侵袭性非霍奇金淋巴瘤患者中的应用价值[J]. *罕少疾病杂志*, 2023, 30(5): 91-92.
 - 8 董艳, 周涛, 胡桂英. 淋巴瘤化疗后出现嗜血细胞综合征1例的诊治体会[J]. *内科急危重症杂志*, 2019, 25(1): 83-86.
 - 9 Lee WI, Chen SH, Hung IJ, et al. Clinical aspects, immunologic assessment, and genetic analysis in Taiwanese children with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2009, (1): 30-34.
 - 10 Setiadi A, Zoref-Lorenz A, Lee CY, et al. Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Lancet Haematol*, 2022, 9(3): e217-e227.
 - 11 吕秋霞, 王娜, 黄丽芳, 等. 2例弥漫性大B细胞淋巴瘤CAR-T治疗后继发第二肿瘤病例报告[J]. *内科急危重症杂志*, 2023, 29(3): 255-257.
 - 12 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.
 - 13 闫冬梅, 桑威, 宋旭光, 等. 不同病因伴发严重噬血细胞综合征9例诊疗体会[J]. *内科急危重症杂志*, 2019, 25(2): 103-106.
 - 14 Zoref-Lorenz A, Murakami J, Hofstetter L, et al. An improved index for diagnosis and mortality prediction in malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Blood*, 2022, 139(7): 1098-1110.
 - 15 刘薇, 张梦, 徐欣, 等. 细胞因子对继发性噬血细胞综合征和重型肝炎合并感染具有早期鉴别意义[J]. *内科急危重症杂志*, 2022, 28(1): 24-27.
 - 16 La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults[J]. *Blood*, 2019, 133(23): 2465-2477.
 - 17 Pi Y, Wang J, Zhou H, et al. Modified DEP regimen as induction therapy for lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a prospective, multicenter study[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022. Epub ahead of print.
 - 18 曾祥宗, 王旖旎, 王昭. 成人噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增生症[J]. *内科急危重症杂志*, 2015, 21(2): 81-85.

(2023-08-30 收稿 2023-11-04 修回)

(上接第 159 页)

- 14 Shen X, Zhao B. Efficacy of PD-1 or PD-L1 inhibitors and PD-L1 expression status in cancer: meta-analysis[J]. *BMJ*, 2018, 362: 3529.
- 15 Kinker GS, Vitiello GAF, Ferreira WAS, et al. B Cell orchestration of anti-tumor immune responses; a matter of cell localization and communication[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 678127.
- 16 Li Q, Teitz-Tennenbaum S, Donald EJ, et al. In vivo sensitized and in vitro activated B cells mediate tumor regression in cancer adoptive immunotherapy[J]. *J Immunol*, 2009, 183(5): 3195-3203.
- 17 Xia Y, Tao H, Hu Y, et al. IL-2 augments the therapeutic efficacy of adoptively transferred B cells which directly kill tumor cells via the CXCR4/CXCL12 and perforin pathways [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(37): 60461-60474.
- 18 Medema JP. Cancer stem cells: the challenges ahead[J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(4): 338-344.
- 19 Garg AD, Coulie PG, Van den Eynde BJ, et al. Integrating next-generation dendritic cell vaccines into the current cancer immunotherapy landscape[J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(8): 577-593.
- 20 Rudnick JD, Sarmiento JM, Uy B, et al. A phase I trial of surgical resection with Gliadel Wafer placement followed by vaccination with dendritic cells pulsed with tumor lysate for patients with malignant glioma[J]. *J Clin Neurosci*, 2020, 74: 187-193.
- 21 Neller MA, Lopez JA, Schmidt CW. Antigens for cancer immunotherapy[J]. *Semin Immunol*, 2008, 20(5): 286-295.
- 22 Prince MEP, Zhou L, Moyer JS, et al. Evaluation of the immunogenicity of ALDH (high) human head and neck squamous cell carcinoma cancer stem cells in vitro[J]. *Oral Oncol*, 2016, 59: 30-42.
- 23 Gupta HB, Clark CA, Yuan B, et al. Tumor cell-intrinsic PD-L1 promotes tumor-initiating cell generation and functions in melanoma and ovarian cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2016, 1: 16030.
- 24 Hsu JM, Xia W, Hsu YH, et al. STT3-dependent PD-L1 accumulation on cancer stem cells promotes immune evasion [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1908.
- 25 Fridman WH, Meylan M, Petitprez F, et al. B cells and tertiary lymphoid structures as determinants of tumour immune contexture and clinical outcome[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(7): 441-457.
- 26 Li Q, Grover AC, Donald EJ, et al. Simultaneous targeting of CD3 on T cells and CD40 on B or dendritic cells augments the antitumor reactivity of tumor-primed lymph node cells[J]. *J Immunol*, 2005, 175(3): 1424-1432.
- 27 Duensing TD, Watson SR. Complement-Dependent Cytotoxicity Assay [J]. *Cold Spring Harb Protoc*, 2018, 2018(2).

(2023-04-18 收稿 2024-03-11 修回)