

富于 T 细胞间变型弥漫大 B 细胞淋巴瘤 1 例报道并文献复习*

杨武晨,彭贤贵[△],李 佳,刘思恒,张洪洋,邓小娟,王 平
(第三军医大学新桥医院血液科,重庆 400037)

[中图法分类号] R551.2 [文献标识码] C [文章编号] 1671-8348(2017)34-4895-02

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma,DL-BCL)是临床上常见的非霍奇金淋巴瘤(NHL)的亚型,占 NHL 的 30%左右,其临床表现、组织学形态和临床预后等方面存在着很大的异质性,容易骨髓侵犯。根据 WHO 分类,其按组织学形态改变分为四种变异型:中心母细胞型、免疫母细胞型、富于 T 细胞/组织细胞型及间变型^[1]。富于 T 细胞/组织细胞型和间变型两种形态变异同时发生,十分少见。现报道 1 例少见的富于 T 细胞间变型 DLBCL,对其临床实验室特征进行分析并文献复习。

1 临床资料

患者,男,32 岁,于 2014 年 3 月因受凉后出现畏寒发热,体温最高 40℃,未就诊。3 周后体检,血常规示:白细胞(WBC) $1.45 \times 10^9/L$,血红蛋白(Hb) 130 g/L,血小板(PLT) $52 \times 10^9/L$ 。外院骨髓涂片提示:骨髓增生明显活跃,粒系部分细胞可见核畸形变及巨幼样变现象,红系形态可见巨幼样变,考虑骨髓增生异常综合征(MDS)可能性大;流式细胞学(FCM)分析:粒单系抗原表达异常及跨系表达。未经任何药物治疗,遂后到本院就诊。患者一般情况稍差,体格检查未见明显异常,血常规示:WBC $0.71 \times 10^9/L$,Hb 101 g/L,PLT $26 \times 10^9/L$ 。EB 病毒 DNA 1.22×10^3 拷贝/mL。正电子发射断层显像 X 射线计算机体层成像仪(PET/CT)示:(1)四肢近端、中轴骨骼、骨盆多发葡萄糖代谢增高影,密度未见异常,考虑血液系统疾病;(2)左侧腮腺前缘,双侧咽旁间隙、双侧颈部多发淋巴结肿大,葡萄糖代谢增高;(3)脾大。全身浅表淋巴结肿大不明显,未取淋巴结活检。入科后行骨髓穿刺术,骨髓涂片示:异形淋巴细胞占 18.5%,其胞体大小不一,外形不规则,呈梭形,浆少,伪足易见,染色质粗,核仁不清;查见嗜血现象;考虑非霍奇金淋巴瘤(NHL)骨髓侵犯(BMI)及嗜血细胞综合征(HPS)。骨髓活检示:淋巴细胞异常增生,呈弥漫性分布,其胞体小,外形不规,浆少,染色质粗,核仁不清,考虑外周淋巴细胞肿瘤(因实验条件限制,未进行免疫组织化学检测);骨髓纤维化(MF)。FCM 示:淋巴细胞比例偏高,占 41.5%,以 T 细胞为主,CD4/CD8=1.67,比值正常,其免疫标志未见丢失和活化。荧光原位杂交(FISH)结果:IgH 断裂基因阴性。细胞遗传学分析(CAA)未见异常的染色体核型。FCM、FISH 及 CAA 均未显示异常,因此临床暂不诊断淋巴瘤,临床诊断:HPS,予以地塞米松、V-P16 治疗,血象及体温恢复正常后办理出院。

在诊治过程中 HPS 反复发作,期间复查骨髓,均未见明显异常。后该患者在外地及国外就诊,疗效均不佳,再次出现发热后,于 12 月 22 日返还本院继续治疗。查 WBC $1.82 \times 10^9/L$,Hb g/L,PLT $61 \times 10^9/L$,复查骨髓涂片示:查见大量淋巴

瘤细胞(图 1),占 35%,其胞体大小悬殊,浆多,核形不规则,染色质粗,核仁可见;巨大单核、双核及多核瘤细胞易见;嗜血现象可见;考虑 NHL-BMI 及 HPS。骨髓活检查见大量的淋巴细胞异常增生,呈结节性分布,以小淋巴细胞为主,期间夹杂部分大细胞,其胞体大,染色质细,核仁清晰(图 2)。免疫组织化学示肿瘤性大细胞表达 CD20(图 3A)、PAX-5、CD30(图 3B)、Ki-67(80%);CD10、CD68、BCL-6、CD15、CD21 阴性。背景小细胞主要为 T 淋巴细胞,CD3(图 3)、CD5、GranzymeB 阳性;TIA-1^{+/+},CD56 阴性,B 淋巴细胞明显缺乏且弥散分布。FCM、FISH 及 CAA 仍未显示异常。综上,骨髓组织形态学结果考虑富于 T 细胞间变型 BLBCL。该患者因 HPS 诊断明确,反复发作,且进展极为迅速,化疗后短时间内再次复发,考虑原发耐药,化疗治疗收益小,不良反应大;同时恶性淋巴瘤诊断明确,因而进行了抢救性母供子人类白细胞抗原 4/6(HLA4/6)相合异基因造血干细胞移植,移植后 64 d 短片段重复序列(STR)检查结果提示:干细胞完全植入,未随访。

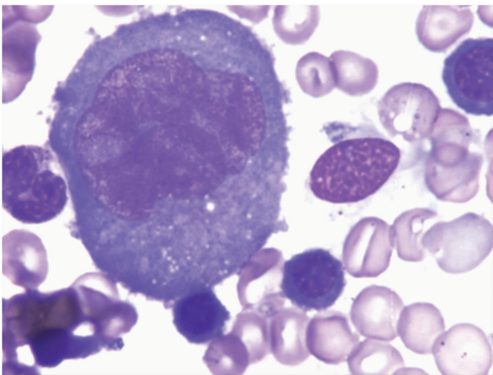


图 1 骨髓涂片(瑞氏染色×1 000)

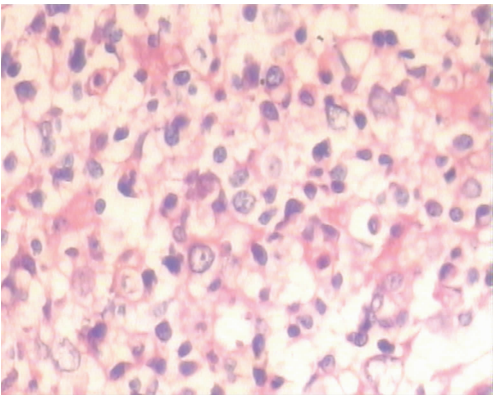
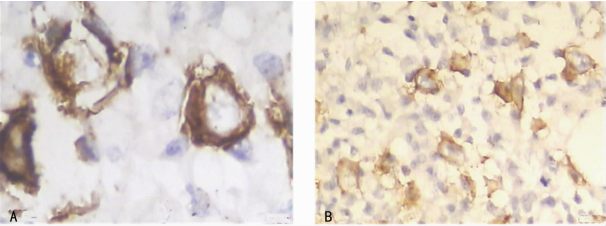


图 2 骨髓病理活检(HE×400)

* 基金项目:重庆市社会事业与民生保障科技创新专项(cstc2016shms-ztxx10003)。 作者简介:杨武晨(1988—),技师,硕士,主要从事血液系统疾病发病机制的研究。 △ 通信作者,E-mail:pxg1964@163.com。



A:CD20(×100);B:CD30(×400)

图 3 免疫组织化学染色

2 讨 论

根据 WHO 淋巴瘤分类,将 DLBCL 根据组织学形态改变分为:中心母细胞型、免疫母细胞型、富于 T 细胞/组织细胞型及间变型 4 种变异型^[1]。本例患者易误诊为富于 T 细胞/组织细胞丰富型大 B 细胞性淋巴瘤(THRLBCL)、结节性淋巴瘤为主型霍奇金淋巴瘤(NLPHL)及富于淋巴细胞的经典霍奇金淋巴瘤(cHL)。NLPHL 和 THRLBCL 表达 CD20、CD45、PAX-5,不表达 CD3、CD15 或 CD30^[2]。THRLBCL 为全 B 细胞表型和 BCL6。而 cHL 的 R-S 细胞绝大多数表达 CD15 和 CD30,PAX-5 强度不高,不表达 CD3^[3]。该病例需根据肿瘤细胞的形态特征,免疫表型,背景细胞的浸润等各项相关检查结果,综合分析协助诊断并鉴别诊断其他容易误诊的相关疾病。

FCM 是明确淋巴瘤类型的重要手段,但仍具有一定的局限性,例如胞体巨大且数量较少的异常细胞不一定能检测出,分析的可能是背景的反应性 T 淋巴细胞。因此,Wu 等^[4]假设是否通过分析淋巴瘤背景细胞反应性浸润的特性,协助诊断 B 细胞淋巴瘤,结果发现,cHL(76.5%)和 THRLBCL(92.3%)的反应性背景中存在表达 CD3⁺CD4⁺CD7⁺CD45⁺的 T 细胞群。CD4⁺CD8⁺ T 细胞的平均百分比在 NLPHL 是最高的(11.7%),这与 THRLBCL、cHL 和反应性增生淋巴结(RLN)显著不同。然而,在 THRLBCL 中 CD4/CD8 比率最高。本病例存在大量的 CD4⁺ T 细胞,FCM 结果显示 CD4/CD8 的比例为 1.67,大致正常,可能的原因为使用的标本类型为骨髓,而淋巴结组织中可能存在一部分 CD4⁺的组织细胞,从而导致 CD4/CD8 的比例相对过高。然而,有研究表明在 THRLBCL 中 CD4/CD8 的比例减小^[5]。

研究报道,采用蒽环类药物的化疗方案如 CHOP 方案,THRLBCL 与传统的 DLBCL 具有相同的结果^[6]。几组研究表明,被误诊并按其他疾病(如 CHL 或低危度 NHL)治疗的 THRLBCL 预后很差。NLPHL 具有较好的预后,不需要激进性的治疗,这与 THRLBCL 明显不同^[7]。如根据最新的 2016 年修订版的淋巴瘤 WHO 分类^[8],该病例考虑为 EB 病毒阳性 DLBCL。随着免疫学和细胞遗传及分子生物学技术的发展,淋巴瘤组织分类更注重的是分子、免疫表型及异常基因的分析对临床诊治及预后判断的重要性。但是,细胞形态特征分析仍然是指导临床病理诊断与鉴别诊断的前提和根本。骨髓增生异常综合征(MDS)是源于造血干/祖细胞的恶性克隆性疾病^[9]。恶性淋巴瘤化疗或放疗后导致继发性的 MDS 的病例相当常见,两种疾病同时存在的病例也有相关报道,其中主要以 T 细胞淋巴瘤合并 MDS 为主。该病例院外曾考虑为 MDS,收入本科按 HPS 治疗后,造血细胞的病态造血现象未查见,说明其不是典型的 MDS,有可能为淋巴瘤伴有 MDS 样的改变,其发生机制尚未明确,其可能的原因有:(1)恶性淋巴瘤患者的免疫功能极为低下,加重了造血系统的紊乱及铁代谢

的异常,促使了 MDS 的发生与发展;(2)文献报道证实 7%~22% 的 MDS 患者中发现有淋巴细胞克隆形成的证据,提示两者可能来源于共同的祖细胞^[10];(3)其他主要包括病毒感染及遗传易感性等。

综上所述,FCM 检查大细胞淋巴瘤存在一定的局限性,骨髓形态学及病理活检免疫组织化学此刻凸显了它的价值;EB 病毒感染的 DLBCL 可能会同时存在间变型的形态改变及富于 T 细胞的现象,侵袭性更强;骨髓出现病态造血现象及 HPS 时,注意淋巴瘤骨髓侵犯的可能,以免漏诊;临床工作中,需结合多种相关检测技术,协助诊断淋巴瘤伴病态造血被误诊为 MDS 的情况。

参考文献

[1] Swerdlow Steven H. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. 4th Revised edition. Lyon: Intern ational Agency for Research on Cancer,2008.

[2] Uherova P, Valdez R, Ross CW, et al. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. An immunophenotypic reappraisal based on a single-institution experience [J]. Am J Clin Pathol,2003,119(2):192-198.

[3] Schmitz R, Stanelle J, Hansmann ML, et al. Pathogenesis of Classical and Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma [J]. Annu Rev Pathol,2009,4(4):151-174.

[4] Wu D, Thomas A, Fromm JR. Reactive T cells by flow cytometry distinguish Hodgkin lymphomas from T cell/histiocyte-rich large B cell lymphoma [J]. Cytometry B Clin Cytom,2016,90(5):424-432.

[5] Tousseyn T, Wolf-Peeters CD. T Cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma:an update on its biology and classification [J]. Virchows Arch,2011,459(6):557-63.

[6] Kim YS. Matched-pair analysis comparing the outcomes of T cell/histiocyte-rich large B cell lymphoma and diffuse large B cell lymphoma in patients treated with rituximab-CHOP [J]. Acta Haematolo,2014,131(3):156-161.

[7] Murphy SB, Morgan ER, Katzenstein HM, et al. Results of little or no treatment for lymphocyte-predominant Hodgkin disease in children and adolescents [J]. J Pediatr Hematol Oncol,2003,25(9):684.

[8] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization (WHO) classification of lymphoid neoplasms [J]. Blood, 2016, 127 (20): 2375-2390.

[9] Park JH, Kim M, Kong SY, et al. Monitoring of the clonal fraction by fluorescence in situ hybridization in myelodysplastic syndrome: comparison with international working group treatment response criteria [J]. Arch Pathol Lab Med,2016,140(6):560-569.

[10] Huang HH, Zhu JY, Han JY, et al. Co-existent de novo myelodysplastic syndrome and T-cell non-Hodgkin lymphoma: a common origin or not? [J]. J Int Med Res, 2009,37(1):270-276.