

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.13.051

套细胞淋巴瘤误诊 2 例并文献复习

张艳,王志清,华海应,朱文艳,吴霜,周晔,李锦,高华强[△]
(江苏省无锡市第三人民医院血液科 214041)

[中图分类号] R733

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2017)13-1869-02

套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)是 1994 年于欧美淋巴瘤修订分类(Revised European American Lymphoma, REAL)中提出的一个独特的病理类型,占非霍奇金淋巴瘤(Non-Hodgkin lymphoma, NHL)的 2%~10%。以白血病期为首发症状的 MCL,在临床上由于其形态学和慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)等其他 B 细胞慢性淋巴增殖性疾病(B cell chronic lymphoproliferative disorders, B-CLPD)类似,往往容易造成诊断困难甚至误诊,从而延误临床治疗。现将本科室发现的 2 例初诊为 CLL 的 MCL 病例复习相关文献报道如下。

1 临床资料

病例 1,男,54 岁,2014 年 9 月因“巨脾”在外院查血常规:白细胞(WBC) $37.5 \times 10^9/L$,血红蛋白(Hb) 54 g/L,血小板(PLT) $33 \times 10^9/L$,骨髓常规提示“慢性淋巴细胞性白血病(淋巴细胞比例明显增高,占 80%)”,白血免疫分型示 CD19、CD20、CD22、HLA-DR、D45 表达阳性(CD5 未标记),诊断“慢性淋巴细胞性白血病(Rai 分期 III 期)”,因患者家庭经济原因,拒绝氟达拉滨、利妥昔单抗等药物治疗,故予 6 次 COP 方案化疗。2015 年 9 月因脾脏肿大再次入院治疗,行骨髓穿刺检查骨髓增生减低水平,淋巴瘤免疫分型:分析 85.0%成熟淋巴细胞群体,CD5、CD19、CD38、CD20、FMC-7、Lambda 阳性,CD22 弱阳性,其余阴性,建议加做 FISH t(11;14)。FISH 结果显示 CCND1/IgH 重排阳性 62%。淋巴结病理显示 B 细胞型恶性淋巴瘤。结合以上结果考虑为“套细胞淋巴瘤”,后予以 GDP、CHOP 方案化疗,脾脏较之前缩小。

病例 2,男,66 岁,2009 年 12 月因“脾肿大”于本科室诊治,血常规:WBC $18.8 \times 10^9/L$,中性粒细胞(N) 12.8%,Hb 129 g/L,PLT $76 \times 10^9/L$,骨髓涂片提示“慢性淋巴细胞白血病(淋巴细胞占 67%)”,免疫分型提示 B 细胞性(因当时本科室尚未开展白血免疫分型检测,故未行具体免疫标记),诊断“慢性淋巴细胞性白血病(Rai 分期 III 期)”,先后连续予以 6 次 FC 方案化疗,每次化疗后脾脏均能缩小,但持续时间不长即脾脏肿大明显。后间断予以 FCR、R-COP 方案化疗。之后患者停止化疗,病情一直控制满意。2012 年 11 月骨髓染色体核型分析未见异常。2013 年 8 月行骨髓 FISH(CLL)测定未见异常。2014 年 8 月复查骨髓象:淋巴细胞比例升高,占 40%。染色体核型分析为复杂染色体异常(44-45,XY,1q-,4q+,5q-,5,i(8g),-9,inv(13),14q+,-14,i(17q),-17,-20,+M[cp6]/46,XY),且脾脏进行性肿大。之后又予以 3 次 R-COP 方案治疗,治疗后脾脏缩小变软。2015 年 12 月复查骨髓穿刺:CLL-CR。淋巴瘤免疫分型:分析 37.4%的成熟淋巴细胞群体 CD5、CD9、CD20、CD38、CD22、FMC-7、Kappa 阳性,其余阴性,见 23.2%的成熟克隆性 B 淋巴细胞。染色体核型分析发现 t(11;14)异常。FISH 检测结果显示:CCND1/IgH 重排阳性 18%。当月再予以 R-COP 化疗 1 次。2016 年 1 月复查骨髓淋巴瘤 FISH 测定 CCND1/IgH 重排阴性。

2 讨论

MCL 是一组以 t(11;14)和 cyclin D1 过度表达为特征的侵袭性非霍奇金淋巴瘤。好发于老年男性,中位发病年龄为 65 岁,80%的患者诊断时即处于晚期(III/IV 期),中位生存期为 3~5 年^[1]。与大多数 B-CLPD 惰性临床进程不同,MCL 临床多呈高度侵袭性,所以及时准确的诊断显得尤为重要。MCL 与 CLL,因具有相似的细胞形态学特征且多数 MCL 患者有骨髓和外周血侵犯,因此临床上较易混淆,下面就 MCL 的诊断及 CLL 转归两方面进行文献复习及讨论。

2008 年《WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类》中关于血液淋巴系统肿瘤的指南建议对于 MCL 的诊断,需要结合细胞形态学、免疫表型和细胞遗传学进行综合诊断。实际临床工作中笔者遇到部分患者因浅表淋巴结不明显或患者拒绝等原因,难以进行淋巴结活检取得病理结果,且免疫组织化学方法检测 cyclin D1 容易出现假阴性,而常规染色体分析阳性率低,FISH 检测 t(11;14)易位受各种条件限制又不能广泛开展,因此在临床工作中,MCL 患者往往出现误诊和漏诊。本文 2 例患者患者发病初均仅凭骨髓细胞形态学、免疫分型诊断 CLL,后经 CLL 治疗方案治疗初始效果尚可,后又因脾脏进行性肿大再次入院,再次完善淋巴结病理活检、骨髓常规、淋巴瘤免疫分型、FISH 检测 t(11;14)和 CCND1 后 2 例患者均诊断为“套细胞淋巴瘤”。近年在诊断 MCL 方面,多位学者均研究提出,除了金标准病理检查外,FCM、FISH^[2]等检测发挥了越来越重要的作用。Yu 等^[3]报道了 1 例误诊为滤泡性淋巴瘤(FL)的 MCL,并通过研究提示,对少见复杂表现的小细胞淋巴瘤可以先借助组织学和免疫组织化学染色来诊断大部分的病例。不能鉴别时,采用 FCM 检测、间期 FISH、M FISH 等方法尤为重要。赵敏等^[4]通过对白血病期 MCL 的研究认为,FCM 对肿瘤细胞进行免疫表型分析对于 B-CLPD 是一种快速且重复性好的诊断和鉴别诊断的方法。李国平等^[5]对拟诊断为 CLL 的 52 例患者,采用 FISH 方法检测骨髓细胞 CyclinD1 /IgH 融合基因,其中 9 例最终确诊为 MCL。

其次,从 CLL 疾病转归方面来讲,CLL 终末期可转化为多种高度恶性的淋巴血液肿瘤,其中最常见的是转化为弥漫大 B 细胞淋巴瘤(Richter 综合征)^[6],而转化为套细胞淋巴瘤、急性淋巴细胞白血、多发性骨髓瘤、霍奇金淋巴瘤或其他实体肿瘤较少见,但国内外均有报道^[7-8]。本文例 2 患者发病初因当时本院检查手段方面的局限,未行 FISH 检查,4 年后第一次行 FISH 检测时 CCND1 阴性,2015 年 12 月再次复查骨髓发现 t(11;14)异常,FISH 检测结果显示:CCND1/IgH 重排阳性 18%,结合患者治疗经过,该例患者第一次检测 CCND1 阴性,除考虑为 MCL 经治疗后 CCND1 转阴,也有可能为 CLL 终末期向 MCL 转化。

通过这 2 个病例及相关文献复习,笔者认为:在今后的临床工作中,遇到小 B 细胞淋巴瘤时,除尽量取得病理结果外,尽可能通过遗传学和免疫学方法检测 t(11;14)(q13;q32)和

CCND1 表达,从而达到区别 MCL 和其他小 B 细胞性淋巴瘤的目的。另外在 CLL 患者的治疗过程中应注意使用 FISH 监测 CCND1 的表达,从而更好地判断患者的预后及制订相关个体化的治疗方案。

参考文献

- [1] Matutes E, Parry-Jones N, Brito-Babapulle V, et al. The leukemic presentation of mantle cell lymphoma: disease features and prognostic factors in 58 patients[J]. *Leuk Lymphoma*, 2004, 45(10):2007-2015.
- [2] Belaud-Rotureau MA, Parrens M, Dubus P, et al. A comparative analysis of FISH, RT-PCR, PCR, and immunohistochemistry for the diagnosis of mantle cell lymphomas[J]. *Mod Pathol*, 2002, 15(5):517-525.
- [3] Yu H, Xu W. A case report of misdiagnosed mantle cell lymphoma[J]. *J Exper Hematol*, 2007, 15(5):1112-1116.
- [4] 赵敏, 吴雨洁, 范磊, 等. 白血病期套细胞淋巴瘤免疫表型 • 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.13.052

分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2013, 21(2):371-376.

- [5] 李国平, 陈万紫, 黄慧芳, 等. FISH 检测 CyclinD1/IgH 对鉴别套细胞淋巴瘤与慢性淋巴细胞白血病的的作用[J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23(5):1314-1317.
- [6] Thornton PD, Bellas C, Santon A, et al. Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia. The possible role of fludarabine and the Epstein-Barr virus in its pathogenesis[J]. *Leuk Res*, 2005, 29(4):389-395.
- [7] Fabbri A, Cencini E, Bocchia M. Hodgkin's lymphoma as Richter's transformation in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(1):904.
- [8] 邹仁华, 向兵, 谢莉萍, 等. 慢性淋巴细胞白血病发生高度恶性淋巴瘤转化 2 例报告并文献复习[J]. *华西医学*, 2006, 21(3):502-503.

(收稿日期:2016-11-12 修回日期:2017-01-13)

血浆置换联合药物治疗血栓性血小板减少性紫癜 2 例报道

余洪艳, 杨桂玲[△]

(南昌大学第二附属医院血液科, 南昌 330000)

[中图分类号] R554

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2017)13-1870-03

血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)是一种以全身性微血管血小板(PLT)异常聚集、减少及红细胞(RBC)机械性受损为主要特征的血栓微血管病。多数患者起病急骤,病情凶险,病死率高。血浆置换(PE)联合糖皮质激素或免疫抑制剂治疗仍是 TTP 首选治疗方案。现将 PE 联合药物治疗成功救治的 2 例 TTP 患者报道如下。

1 临床资料

1.1 病例 1, 男, 51 岁, 体质量 60 kg, 因“发热 12 d, 皮肤出血点 6 d, 反应迟钝 1 d”入院。入院 12 d 前受凉后出现发热(37.8℃)、咽痛, 6 d 前发现双下肢散在出血点、躯干部皮肤散在淤斑, 入院当天清晨出现反应迟钝、懒言少语。查体: 轻度贫血貌, 反应迟钝、懒言, 双下肢皮肤见散在性出血点、躯干散在淤斑; 对光反射迟钝; 心、肺、腹未及明显异常; 右侧肢体肌力 3~4 级, 指鼻试验阳性, 病理征未引出。入院 2 h 后出现嗜睡、神志模糊、头晕乏力、恶心呕吐, 查体病理征可疑阳性。入院 4 h 出现烦躁不安, 谵妄, 大小便失禁, 巩膜轻度黄染, 尿色深如茶色。急诊颅脑 CT 无异常。急诊颅脑 MRI+MRA 结果疑似脑炎, 建议行增强扫描。白细胞(WBC) $6.81 \times 10^9/L$, 血红蛋白(Hb) 96 g/L, PLT $10 \times 10^9/L$, 中性粒细胞(NEUT%) 86.2%, 网织红细胞(Ret) $189.10 \times 10^9/L$; 乳酸脱氢酶(LDH) 1 014.7 IU/L; combos 阴性; 尿常规: 隐血 ++, RBC ++; 血涂片可见红细胞碎片; 骨髓细胞学示骨髓增生活跃巨系增生活跃, 伴成熟障碍。因本院暂无血管性血友病因子裂解蛋白酶(ADAMTS13)检测相关技术, 故该患者未能及时行 ADAMTS13 活性及抗体检测。

1.2 病例 2, 女, 58 岁, 体质量 50 kg, 主因“嗜睡 1 周, 神志不清 6 d, PLT 减少 1 d”入院。患者于入院前期 1 周无明显诱因出现精神萎靡、嗜睡, 呼之能正常应答, 入院 2 d 前起床后出现神志不清, 行为异常, 不穿衣服, 精神淡漠与烦躁交替, 不能说

话, 小便呈酱油色, 伴发热(38℃), 无咳嗽、流涕、呕吐、抽搐、呕吐白沫等, 入院急诊血常规提示 PLT $14 \times 10^9/L$, 头颅 MRI 示左侧颞叶皮层下小缺血灶, 神经内科会诊不排除颅内感染、代谢性脑病的可能。经血液科会诊考虑血栓性血小板减少性紫癜, 并收入血液科治疗。入院查体: 重度贫血貌, 平车推入病房, 神志模糊, 查体不合作, 全身皮肤黏膜黄染, 可见散在出血点, 巩膜黄染, 心、肺、腹未见异常, 神经系统查体未见异常。WBC $4.06 \times 10^9/L$, Hb 67 g/L, PLT $11 \times 10^9/L$; LDH 1 181.9 IU/L; combos 阴性; 血涂片易见盔形红细胞及红细胞碎片。骨髓细胞学检查提示增生性贫血, 血小板减少。该例患者考虑诊断 TTP 时, 建议行 ADAMTS13 相关检查, 因血液标本需送至外院且价格相对昂贵, 患者家属较犹豫而延误送检时间, 故在第 1 次 PE 后送检血液标本, 检测血清 ADAMTS13 活性 100%。

2 结果

根据《2012 版血栓性血小板减少性紫癜诊断与治疗中国专家共识》^[1], 2 例均临床诊断 TTP。2 例患者均予 PE 联合糖皮质激素、环磷酰胺(CTX)治疗。

2.1 病例 1 入院 10 h 即予输注新鲜冰冻血浆、静脉丙种球蛋白+甲基泼尼松龙、PE 等治疗。每天予以 PE 3 000 mL(50 mL/kg)联合激素治疗。患者于第 1 次 PE 后神经精神症状明显改善, 第 4 天因血源紧张暂停 PE 1 次并再次出现头痛、头晕、烦躁不安等神经精神症状。PE 至第 8 天, PLT 和 LDH 恢复正常, Hb 平稳, 之后隔天 1 次 PE 3 000 mL, 于第 23 天出院。出院后继续甲基泼尼松龙(24 mg/d)、CTX(100 mg/d)治疗, 持续 3 个月。出院后于江苏大学附属医院行 ADAMTS13 检测, ADAMTS 13 活性 100%。随访 10 个月无复发迹象, 根据《血液病诊断及疗效标准》^[2], 此例患者治愈。

2.2 病例 2 入院后即予以新鲜血浆 600 mL 输注。并立即 PE