

· 短篇及病例报道 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.02.050

## 肾移植术后发生弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 1 例报道\*

樊雪梅<sup>1</sup>, 梁国标<sup>2</sup>, 颜晓勇<sup>2</sup>, 谭州科<sup>2</sup>, 容松<sup>3△</sup>

(1. 遵义医学院附属医院肾内科, 贵州遵义 563000; 2. 遵义医学院附属医院器官移植中心, 贵州遵义 563000; 3. 遵义医学院器官移植实验室, 贵州遵义 563000)

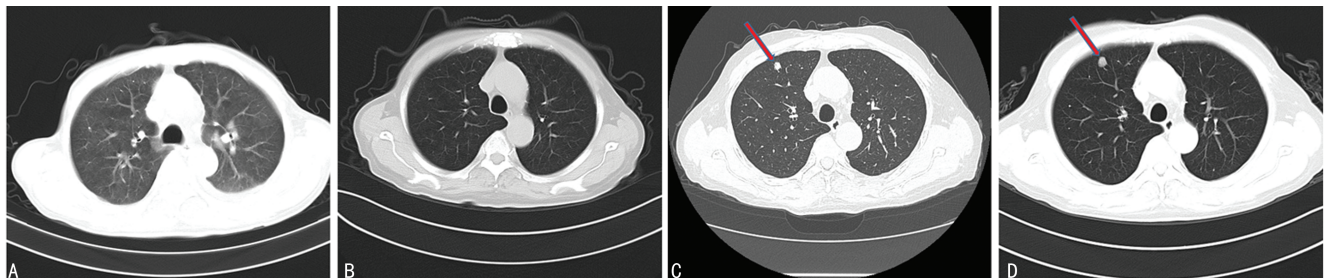
[中图分类号] R617 [文献标识码] C [文章编号] 1671-8348(2019)02-0359-02

肾移植是终末期肾脏病患者延续生命的重要治疗手段。随着肾移植技术的不断进步及肾移植受者数量的逐步增加, 移植后非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)的发生越发多见, 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)则是 NHL 病理类型中最为常见的一类中高度恶性侵袭性肿瘤。现将遵义医学院附属医院首例肾移植后并发 DLBCL 的病例报道如下。

## 1 临床资料

患者男, 61 岁, 2013 年明确诊断为慢性肾脏病 5 期, 并于遵义医学院附属医院行规律血液透析治疗

(每周 2~3 次)至今。期间, 患者多次因上呼吸道感染就诊于本院, 胸部 CT 检查结果提示“肺部感染, 右肺少量纤维化”。2016 年 1 月, 患者于本院行同种异体肾移植术, 术后予以吗替麦考酚酯胶囊+环孢素胶囊+甲泼尼龙三联免疫抑制方案治疗, 术后移植肾功能恢复良好, 出院后规律用药。2017 年 3 月, 再次行胸部 CT 检查, 发现右上肺小结节, 监测胸部 CT 发现结节增大。然而, 患者术前体格检查未触及浅表淋巴结肿大, 多次 CT 检查均未发现肺部结节存在, 见图 1。



A: 2015 年 7 月 1 日胸部 CT: 双肺间质渗出性病变, 考虑肺水肿, 左侧少量胸腔积液, 心脏增大, 主动脉及双侧冠状动脉钙化斑块; B: 2016 年 1 月 9 日胸部 CT: 右肺少量纤维化灶, 心脏增大, 双侧冠状动脉走行区钙化灶; C: 2017 年 5 月 15 日胸部 CT: 双肺少量小结节, 右肺上叶结节较前增大。胸主动脉及双侧冠状动脉走行区钙化灶, 红色箭头示右上肺叶结节; D: 2017 年 5 月 30 日胸部 CT: 双肺少量小结节, 右肺上叶结节, 双肺少量磨玻璃样病灶, 胸主动脉及双侧冠状动脉走行区钙化, 与 2017 年 5 月 15 日结果比较, 右肺上叶结节增大, 新增双肺上叶磨玻璃样病灶, 红色箭头示增大的右上肺叶结节

图 1 患者肾移植前、后胸部 CT 部分图像

结合患者肾移植前后两阶段的多次胸部 CT 结果、术后规律服用免疫抑制剂病史及结节增长较快等情况, 肺部结节为肿瘤性质不能除外, 故患者于 2017 年 6 月接受胸腔镜下右上肺楔形切除手术, 并行右上肺结节病理检查, 结果提示: 弥漫性 B 淋巴细胞增生, 结合形态及免疫组织化学染色符合弥漫性大 B 细胞淋巴瘤。同期患者体表彩超检查结果(2017 年 5 月 15 日)提示: 左侧颈部、右侧腋窝及双侧腹股沟区探及淋巴结。

综合分析患者一般情况、病理及彩超结果, 确诊

为: 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 VI 期 A 组, 予以 R-CHPO 化疗方案化疗(利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星+长春地辛+地塞米松), 并调整免疫抑制剂及其用量(将环孢素更换为他克莫司)。随访至今, 患者已规律化疗 6 次, 目前移植肾功能良好, 淋巴瘤病情稳定。

## 2 讨论

器官移植技术的不断进步, 配合合理、个体化的免疫抑制治疗方案, 终末期肾脏病患者接受肾移植治疗的数量日渐增加, 患者生命得以延长。然而, 仍有感染、肿瘤等诸多因素影响其长期存活。研究发现移

植受者的肿瘤发病率高于一般人群,且以皮肤和淋巴组织增生性肿瘤为主<sup>[1]</sup>,其中移植后淋巴增殖性疾病(posttransplant lymphoproliferative disorders,PTLD)多见<sup>[2-3]</sup>。成人肾移植受者中 PTLD 的发病率为 1.0%~2.3%<sup>[4]</sup>,可能与以下机制相关<sup>[5]</sup>:(1)免疫抑制剂疗程中发生 EB 病毒感染;(2)长期持续的免疫抑制状态下,淋巴细胞增殖失调。NHL 是一种严重的 PTLD,也是肾移植后最常见的肿瘤性疾病之一<sup>[6]</sup>。多种 NHL 病理类型中以 DLBCL 最为常见,属中高度恶性侵袭性淋巴瘤。在国外,DLBCL 约占 NHL 的 30%~40%,在发展中国家约占 60%<sup>[7-8]</sup>。据付丽等<sup>[6]</sup>报道,肾移植后确诊淋巴瘤的时间为 12~253 个月,中位时间约为 84 个月。本例患者 61 岁时进行肾移植,术后一直规律服用免疫抑制剂,术后 14 个月发现肺部结节,术后 17 个月病理活检确诊为 DLBCL,属肾移植后早期(<2 年)发生的 DLBCL。有文献报道:肾移植后早期 DLBCL 的发生可能与免疫抑制剂的使用、T 细胞功能受损所致的 EB 病毒感染有关。EB 病毒是 PTLD 发展的重要危险因素,与淋巴瘤的发生相关,且多数只累及淋巴结内<sup>[9-10]</sup>。

综合分析该患者病史,DLBCL 的发生可能与以下因素有关:(1)年龄大且长期处于免疫抑制状态。患者接受肾移植手术时为 61 岁,慢性疾病的消耗使身体机能较弱,且长期处于免疫抑制甚至免疫过度抑制状态,机体及时识别、清除癌变细胞的能力不足,处于高感染、高肿瘤风险状态;(2)原癌基因激活或病毒感染。免疫抑制剂发展迅猛,部分强效免疫抑制剂的使用可能直接参与了某些原癌基因的激活或增加了 EB 病毒的感染风险,从而导致肿瘤细胞恶性增殖、分化。(3)器官移植术后使用环孢素抑制免疫,存在增加淋巴组织增生紊乱性疾病发生的风险,而他克莫司在此类疾病治疗中可能更具优势。该患者前期使用环孢素作为免疫抑制药物之一,是由于当时本院仅开展了环孢素药物浓度监测项目。但患者术后第 14 个月发生 NHL 是否与该类药物有关尚不可一语定论,但可肯定的是该病例再次警醒患者和医务工作者以下 3 点的重要性:(1)终生定期监测血药浓度,实行个体化用药,及时调整药物剂量,避免免疫系统过度抑制或抑制不足状态;(2)重视全面体检,监测和预防 EB 病毒等与淋巴瘤发生相关的病毒感染,重视复诊时的查体和深部淋巴结检查,以期早发现、早活检、早干预;(3)加强对不同免疫抑制药物致癌谱的研究,避

免或减少使用具有致癌风险的药物及研发新型药物,降低肿瘤发生风险。

## 参考文献

- [1] JCH H R, PÉREZ-LÓPEZ M J, CARDONA-CHAVEZ J G, et al. Non-Hodgkin lymphoma. Incidental finding in a renal donor, 10 years after the evolution in recipient[J]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc, 2018, 56(1):112.
- [2] HORI Y S, NAGAKITA K, EBISUDANI Y, et al. Primary central nervous system hodgkin lymphoma-like posttransplant lymphoproliferative disorder[J]. World Neurosurg, 2018, 114:230-234.
- [3] OBANOR S O, GRUTTADAURIA M, APPLEBAUM K, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorder presenting as testicular lymphoma in a kidney transplant recipient: a case report and review of the literature[J]. Case Rep Nephrol, 2018, 2018(7):1-6.
- [4] NA R, LAAKSONEN M A, GRULICH A E, et al. Iatrogenic immunosuppression and risk of non-Hodgkin lymphoma in solid organ transplantation: a population-based cohort study in Australia[J]. Br J Haematol, 2016, 174(4):550-562.
- [5] TAYLOR A L, MARCUS R, BRADLEY J A. Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2005, 56(1):155-167.
- [6] 付丽, 林俊, 黄达永, 等. 肾移植术后合并非霍奇金淋巴瘤的临床分析[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(11):957-961.
- [7] 沈一平. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊治的若干问题[C]. 2009 年浙江省中医药学会血液病学术年会、浙江省中西医结合学会血液病学术年会暨国家级中西医结合血液病新进展继续教育学习班论文集汇编, 2009:5.
- [8] 林桐榆, 张红雨, 黄岩, 等. R-CHOP 与 CHOP 方案治疗初治弥漫大 B 细胞型淋巴瘤在中国的多中心随机对照研究[J]. 癌症, 2005, 24(12):1421-1426.
- [9] 王华, 秦友平, 刘英慧, 等. 肾移植术后发生 T 细胞型非霍奇金淋巴瘤一例报告并文献复习[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18(17):1408-1409.
- [10] CHEUNG C Y, MA M K, CHAU K F, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders in kidney transplant recipients: a retrospective cohort analysis over two decades in Hong Kong[J]. Oncotarget, 2017, 8(57):96903-96912.

(收稿日期:2018-07-17 修回日期:2018-10-23)