

· 短篇及病例报道 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.05.045

网络首发 <http://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20190130.1348.026.html>(2019-01-31)

淋巴瘤误诊白塞病 1 例报道并文献复习*

毛坤¹, 刘丹波², 王梅英^{3△}

(1. 广东省深圳市人民医院肿瘤放疗科 518020; 2. 广东省深圳市罗湖区人民医院血液科 518000;
3. 北京大学深圳医院风湿免疫科, 广东深圳 518036)

[中图法分类号] R733.4

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2019)05-0894-02

淋巴瘤是起源于淋巴结和淋巴组织的血液系统恶性肿瘤, 临床表现复杂多样, 与其病变部位和范围有关。白塞病则是一种少见的病因未明的慢性血管炎症性疾病, 可累及全身多个系统, 其发病机制可能与感染、肿瘤、过敏及药物等可以模拟或继发血管炎表现有关。本文回顾性分析北京大学深圳医院收治的 1 例酷似白塞病的淋巴瘤患者临床资料, 以提高临床医生对恶性肿瘤模拟血管炎的认识, 减少误诊误治。现复习文献报道如下。

1 病例资料

男, 27 岁, 因反复口腔溃疡 3 年, 咽痛 2 个月, 颈部肿块 2 周来北京大学深圳医院就诊。2013 年无明显诱因开始出现反复口腔溃疡(舌缘、颊结膜、唇黏膜), 伴有龟头溃疡。无发热、盗汗、颈部淋巴结肿大、食欲减退、黄疸、体质量下降等表现。既往史: 可疑“头孢霉素类”过敏。个人史及家族史均无特殊。查体: 口腔黏膜多发溃疡(舌缘、颊结膜、唇黏膜)、龟头溃疡, 浅表淋巴结(-), 心肺腹查体无异常。辅助检查: 血常规中嗜酸性粒细胞升高(21.1%); 外周血涂片: 可见少量晚幼粒细胞及异型淋巴细胞, 未见幼稚细胞; 免疫球蛋白、补体、红细胞沉降率、C 反应蛋白(CRP)正常; ENA 抗体谱: 抗 SS-A 抗体阳性(+); EB 病毒 DNA: 阳性(3.23E+03 拷贝); 骨髓穿刺活检: 大致正常骨髓象。诊断“白塞病”, 予强的松 20 mg 每天 1 次及沙利度胺 50 mg 每晚 1 次口服, 随诊过程中口腔溃疡及外阴溃疡仍反复出现, 多次化验血常规提示嗜酸粒细胞增多, 最高达 36%。2016 年 2 月出现咽痛伴有发热, 外院诊断急性扁桃体炎, 抗感染治疗后体温降至正常, 仍有咽痛及扁桃体肿大。2016 年 4 月行鼻咽部组织及扁桃体病理活检镜下见: 鼻咽及扁桃体病变相似, 被覆上皮分化尚好, 上皮淋巴组织较丰富, 见少量淋巴滤泡, 滤泡周围小淋巴细胞、浆细胞增生, 异型不明显, 免疫组化: 小血管较丰富。CD3(弥漫+); CD20(淋巴滤泡+); CD21(淋巴滤泡

FDC+); Ki-67(约 90%)。提示淋巴组织增生, 以 T 区小淋巴细胞增生为主。2016 年 5 月出现双侧颈部无痛性肿块, 颈部肿块病理活检免疫组化: 异型淋巴样细胞 TdT(+), CD3(强+), CD7(强+), CD34(-), CD20(-), CD56(-), C-myc(少量弱+), CyclinD1(-), Ki-67(约 95%+)。原位杂交结果: EBER(-), 提示“左颈部淋巴结”符合 T 淋巴母细胞性淋巴瘤。

2 讨论

淋巴瘤是起源于淋巴结和淋巴组织的血液系统恶性肿瘤。按组织病理学改变, 可分为霍奇金淋巴瘤(HL)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)两大类^[1]。临床表现多种多样, 与其病变部位和范围有关。淋巴瘤诊断比较困难, 因为它可能是因 EB 病毒感染所诱发的全身炎性反应或自身免疫反应, 并且是一个逐渐演变的临床过程^[2]。

白塞病又称贝赫切特病、口-眼-生殖器三联征等^[3], 是一种少见的慢性全身性血管炎症性疾病, 以血管壁的炎症和纤维素样坏死为病理特征, 可累及全身大、中、小血管。临床主要表现为复发性口腔溃疡、生殖器溃疡、眼炎及皮肤损害, 也可累及血管、神经系统、消化道、关节、肺、肾及附睾等器官。2012 年 Chapel Hill 会议^[4]定义系统性血管炎分类标准时将感染、肿瘤、过敏及药物等可以模拟或继发的血管炎表现, 称之为“可能病因相关性血管炎”。如果未能及时识别, 则会导致原发病的诊治延误而错失治疗良机。

由恶性肿瘤继发的血管炎样表现称为恶性肿瘤模拟血管炎(malignancy mimic vasculitis, MMV)。根据可能的发病机制, 分为血管病样表现和血管炎样表现。血管病样表现是恶性肿瘤可能通过游走性血栓性静脉炎、弥散性血管内凝血(DIC)、直接侵入血管及高凝促血栓等机制间接表现为血管事件, 任何肿瘤都可以出现高凝状态, 肿瘤相关血栓栓塞的发生率达

* 基金项目: 广东省医学科研基金项目(A2018102); 深圳市科创委基金项目(JCYJ20160427190358849)。 作者简介: 毛坤(1992-), 硕士, 住院医师, 主要从事恶性肿瘤的诊断与治疗。 △ 通信作者, E-mail: wmy99wmy99@163.com。

11%^[5]。血管炎样表现主要为肿瘤细胞作为“移植物”产生免疫反应,循环免疫复合物吞噬清除障碍激发宿主发生超敏性血管炎以及肿瘤细胞分泌不同的细胞因子造成血管损伤^[6-8]。临床上 MMV 常出现黏膜溃疡、发热、皮疹、眼炎、关节炎等表现,尤其在血液系统 MMV 中更常见^[9]。

MMV 需引起临床医生的重视。国外有文献报道,恶性肿瘤可以以某种血管炎为首发临床表现,2.5%~5.0%的血管炎患者实为恶性肿瘤所致^[10]。对常规有效治疗反应欠佳,特别是对于高龄伴有消耗症状者,应高度警惕 MMV 可能。FAIN 等^[11]通过对 60 例 MMV 的分析研究发现,以血液系统肿瘤多见,其中以骨髓增生异常综合征最常见。模拟的血管炎类型中最常见的是白细胞破碎性血管炎,达 27 例;其次是结节性多动脉炎,占 22 例。国内施宏莹等^[12]回顾性分析了 2001 年 1 月至 2015 年 1 月北京协和医院收治的 927 例血管炎患者的临床资料,其中 24 例为恶性肿瘤所致 MMV,约占同期血管炎的 2.5%,与国外文献报道基本一致。在 24 例 MMV 患者中,以血液系统肿瘤多见,其中又以非霍奇金淋巴瘤最常见;模拟的血管炎类型中最常见的是白塞病及肉芽肿性多血管炎,各占 6 例;其次为结节性多动脉炎,占 5 例。而本文报道的病例正是非霍奇金淋巴瘤模拟白塞病样表现。需要指出的是,文献报道 MMV 在成人不同的年龄阶段均可发病,与性别无明显相关性,且在明确诊断淋巴瘤之前模拟白塞病的病程长短不等,短者可达数月,长者可达 20 年^[13-14]。

本例系青年男性,病程 3 年,临床进展缓慢,首发表现为口腔黏膜及生殖器溃疡,期间反复出现血嗜酸性粒细胞升高,误诊为白塞病,治疗效果不佳且病情反复,应考虑恶性肿瘤的可能。此时,结合临床其他征象、及时进行病理活检、观察治疗疗效成为重要手段。本例患者出现典型的发热、扁桃体肿大及颈部淋巴结肿大等临床表现之后,行淋巴结穿刺病理活检,明确淋巴瘤的诊断。因此,对伴有血管炎样表现的患者不应放松对肿瘤的警惕性并适时活检。

参考文献

[1] 陈灏珠,林果为,王吉耀.实用内科学[M].14版.北京:人民卫生出版社,2009:2540-2554.
[2] YOUNG L S, YAP L F. Epstein-Barr virus: more than 50

years old and still providing surprises[J]. Nature Reviews Cancer, 2016, 16(12): 789-802.

- [3] 中华医学会风湿病学分会.白塞病诊断和治疗指南[J].中华风湿病学杂志,2011,15(5):345-347.
[4] JENNETTE J C, FALK R J, BACON P A, et al. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides[J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(1): 1-11.
[5] KITAYAMA H, KONDO T, SUGIYAMA J, et al. Venous thromboembolism in hospitalized patients receiving chemotherapy for malignancies at Japanese community hospital: prospective observational study[J]. BMC cancer, 2017, 17(1): 351.
[6] MANGER B, SCHETT G. Rheumatic paraneoplastic syndromes-A clinical link between malignancy and autoimmunity[J]. Clin Immunol, 2017, 86(1): 67-70.
[7] NENOVA I S, VALCHEVA M Y, BELEVA E A, et al. Autoimmune phenomena in patients with solid tumors[J]. Folia Medica, 2016, 58(3): 195-199.
[8] GEORGIU C, KROKIDIS M, ELWORTHY N. Spontaneous bilateral renal aneurysm rupture secondary to Polyarteritis Nodosa in a patient with chronic myelomonocytic leukaemia: A case report study[J]. Int J Surg Case Rep, 2016, 26(1): 61-64.
[9] 姚海红,李玉慧,高平,等.酷似白塞病的淋巴瘤八例分析并文献复习[J].中华风湿病学杂志,2017,21(1):21-26.
[10] SOLANS-LAQUE R, BOSCH-GIL J A, PREZBOCANEGRA C, et al. Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors: report of 15 cases[J]. J Rheumatol, 2008, 35(2): 294-304.
[11] FAIN O, HAMIDOU M, CACOUB P, et al. Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients[J]. Arthritis Rheum, 2007, 57(8): 1473-1480.
[12] 施宏莹,赵丽丹,徐东,等.恶性肿瘤模拟血管炎 24 例临床分析[J].中华风湿病学杂志,2015,19(8):534-539.
[13] LEE H, KIM S H, LEE S W, et al. A case of extranodal natural killer/T-cell lymphoma mimicking refractory Behcet's disease[J]. Acta Derm Venerol, 2015, 95(4): 491-492.
[14] LIN Y, LI G, ZHENG W, et al. Behcet's disease associated with malignancy: a report of 41 Chinese cases[J]. Int J Rheum Dis, 2014, 17(4): 459-465.

(收稿日期:2018-09-02 修回日期:2018-12-26)