

胃复合性淋巴瘤 1 例及文献复习

刘琳,周泽平[△]
(昆明医科大学第二附属医院血液科,昆明 650101)

[中图法分类号] R733

[文献标识码] C

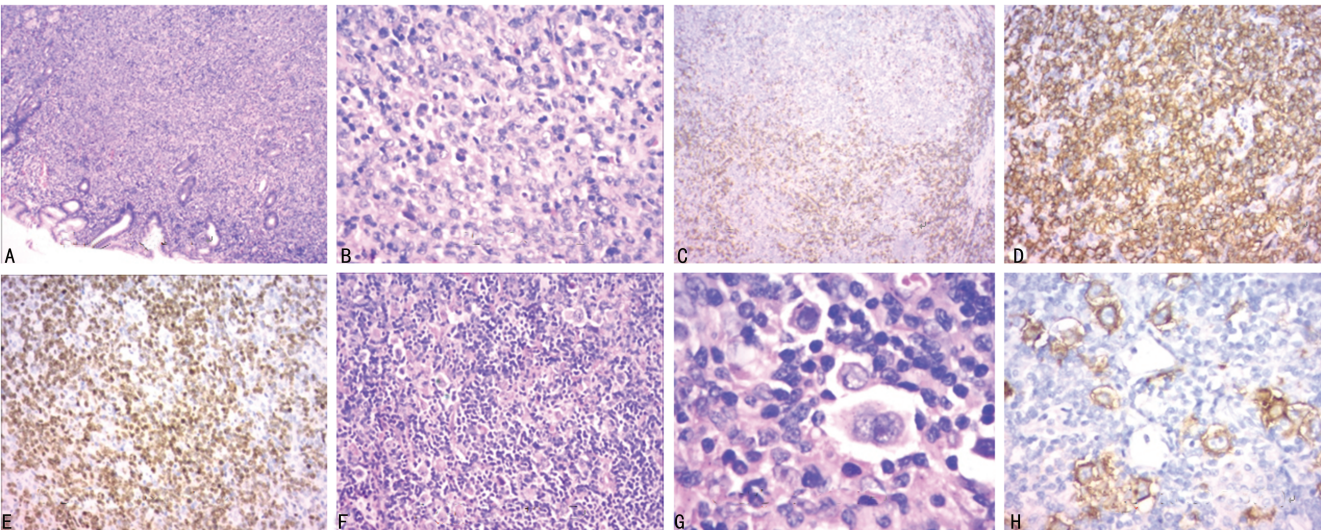
[文章编号] 1671-8348(2019)12-2156-03

复合性淋巴瘤(CL)是指两种及以上形态学或免疫表型不同的淋巴瘤同时发生于同一解剖部位或瘤块内^[1]。CL少见,而发生于胃肠道的经典型霍奇金淋巴瘤(HL)复合弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的发生率更低,相关报道及研究较少。笔者报道本院收治的1例胃部CL患者,为胃部发生同时具有经典型HL及DLBCL的病理组织学和免疫表型特征的CL,并对于CL的临床、病理、免疫组织化学特性和临床预后进行文献复习。

1 临床资料

患者,女,39岁,农民。2014年6月无明显诱因出现上腹隐痛,无反酸嗝气、呕血黑便,无发热、盗汗、消瘦,在本院外科就诊,行胃镜检查后示:胃溃疡,予以质子泵抑制剂抑酸,保护胃黏膜等治疗后症状无好转,复查胃镜仍可见巨大溃疡,于9月20日在全身麻醉下行毕Ⅱ式胃大部切除术,术后病理检查示DLBCL和经典型HL结节硬化型。转入本科室进一步诊治。查体:一般可,皮肤未见出血点、皮疹,浅表淋巴结不大,心肺未见明显异常;血常规正常;便常规+潜血未见异常;肝、肾功能正常。血清乳酸脱氢酶(LDH)正常;浅表淋巴结超声未见肿大淋巴结;胸腹部

CT未见异常。病理送华西医院会诊示:胃黏膜上皮见形态较一致的中心母细胞样细胞成片排列,免疫组织化学染色呈CD20⁺,CD30^ε⁺,部分CD30⁺,CD10⁻,MUM-1⁺,Bcl-6⁺,Ki67阳性率为80%~90%,诊断为DLBCL,并提示为非生发中心B细胞来源的肿瘤,PCR检测倾向存在Igκ基因重排,未检测出IgH基因重排。胃右网膜旁淋巴结滤泡间区增生,在混合细胞浸润的背景上见到一些大的异性细胞,多数为单核型,可见双核型及少数异形巨细胞散在分布,免疫组织化学染色呈CD20⁻,CD30^ε⁻,CD30⁺,CD15⁻,MUM-1⁺,Bcl-6⁻,CD45⁻,EBV⁻,PCR未检测出Igκ、IgH基因重排,病理诊断考虑HL(经典型HL、混合细胞型)。综合胃及胃右网膜旁淋巴结形态学及免疫组织化学染色结果,诊断为CL,病理见图1。完善分期检查未发现胃以外的浸润,Lugano分期Ⅱ期。于2014年11月3日开始每21天予R-CHOP方案化疗6次,具体方案为:利妥昔单抗600mg,第1天;环磷酰胺1.1g,第1天;多柔比星60mg,第1天;长春新碱2mg,第1天;泼尼松100mg,第1~5天。2周期、4周期、6周期的疗效评价均为完全缓解。末次化疗时间为2015年3月。定期复查随访至今仍无病生存。



A:DLBCL(HE,×50);B:DLBCL(HE,×200);C:DLBCL(CD30⁺,×50);D:DLBCL(CD20⁺,×200);E:DLBCL Ki67(×100);F:经典型 HL (HE,×100);G:经典型 HL(HE,×400);H:经典型 HL(CD30⁺,×200);

图1 患者手术切除的胃黏膜和胃右网膜旁淋巴结病理图

作者简介:刘琳(1971—),副主任医师,硕士,主要从事血液肿瘤的诊断、治疗和科研方面的研究。 [△] 通信作者,E-mail:zhouzeping@outlook.com。

2 讨 论

CL 定义为两种或两种以上不同类型的淋巴瘤同时存在于同一解剖部位的组织或器官中。这一名词是 1954 年 CUSTER 首先提出,后由 KIM 定义的。可以是 HL 合并非 HL,或两种非 HL 复合,经典型 HL 与结节性淋巴细胞为主型 HL 同时存在也有报道^[1]。1 个惰性淋巴瘤发展成为侵袭性淋巴瘤不能称为 CL,而是淋巴瘤的转化,例如慢性淋巴细胞白血病或者滤泡性淋巴瘤进展为 DLBCL^[2]。严格地说,同一患者在不同时间发生不同类型的淋巴瘤也不能称为 CL。CL 临床罕见,既往有报道其发病率占所有淋巴瘤的 1.0%~4.7%,但近年的回顾研究表明,包括同时发生和相继发生的 CL,真正的 CL 很少见,其发病率至今没有确切的统计数字^[3]。

2.1 病理和诊断 CL 的诊断主要依靠组织活检。对于淋巴结活组织进行形态学、免疫组织化学和分子生物学检测。形态学标准包括肿瘤细胞和背景细胞的细胞学特征及淋巴瘤的生长方式。形态学不同的两种及两种以上的淋巴瘤发生于同一器官或解剖部位诊断为 CL。CL 包括:(1)HL 和非 HL;(2)非 HL 和非 HL;(3)经典型 HL 和结节性淋巴细胞为主型 HL。本文报道的是胃肠道 DLBCL 和经典型 HL。胃肠道是 DLBCL 最常见的结外发病部位。但 HL 很少侵犯胃肠道,在胃肠道淋巴瘤中的发病率低于 5%^[4]。DLBCL 是最常见的侵袭性 B 细胞淋巴瘤,瘤细胞表达 CD20、CD19、CD79a、PAX5,可有 Igκ 或 λ 轻链限制^[4]。经典型 HL 有特征性的霍奇金里斯(HRS)细胞,典型的免疫标记为 CD30、CD15、MUM1、PAX5 弱表达^[5]。本例患者胃黏膜上皮病理检查形态学可见中心母细胞样细胞成片排列,免疫组织化学染色呈 CD20⁺, CD30^{ε+}, 部分 CD30⁺, CD10⁻, MUM-1⁺, Bcl-6⁺, Ki67 阳性率为 80%~90%,可以诊断为 DLBCL。胃右网膜旁淋巴结滤泡间区增生,在混合细胞浸润的背景上见到一些大的异性细胞,多数为单核型,可见双核型及少数异形巨细胞散在分布,免疫组织化学染色呈 CD20⁻, CD30^{ε-}, CD30⁺, CD15⁻, MUM-1⁺, Bcl-6⁻, CD45⁻, EBV⁻,考虑诊断为经典型 HL 混合细胞型。两种不同病理类型的淋巴瘤同时发生于同一解剖部位,符合 CL 的诊断。GOYAL 等^[6]复习了 21 例 DLBCL 和 HL 的 CL,其中仅有 3 例结外淋巴瘤,1 例为前纵隔淋巴结 DLBCL 和肺实质的 HL,1 例为胃体、胃周淋巴结 DLBCL 和幽门、幽门前淋巴结 HL,1 例为结肠 DLBCL 和肠系膜淋巴结 HL。而发生于淋巴结内的 CL 多存在于同一解剖部位的不同淋巴结或同一淋巴结内。

2.2 发病机制 一般认为,基因易感性、慢性病毒感染、免疫紊乱与淋巴瘤的发病有关。最常见的 CL 组合为两种 B 细胞淋巴瘤,其中多包含 1 种低级别 B 细

胞淋巴瘤,如滤泡性淋巴瘤和套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病和滤泡性淋巴瘤,它们共同的前体是生发中心 B 细胞。超过 50 例病例采用免疫球蛋白 V 基因分析或标志性的染色体易位分析、分子原位杂交等技术,发现 61% 的患者存在两个独立的 B 细胞恶性克隆,从 1 个共同的前体 B 细胞各自平行发展为不同的肿瘤^[1-4,6]。B 细胞淋巴瘤和 HL 的组合也很常见。HL 虽然在组织病理上明显区别于非 HL,但大部分研究证实经典型 HL 和非 HL 包括滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、DLBCL 和慢性淋巴细胞白血病等组成的 CL 多是克隆相关的,起源于同一个前体 B 细胞^[7]。在 T 细胞和 B 细胞共存的 CL 中,有证据表明 T 细胞系列肿瘤的发生与 B 细胞肿瘤的慢性免疫刺激有关^[8]。HL 和 T 细胞淋巴瘤的组合最为少见。通常 HL 的背景细胞中多为 CD4 阳性的 T 细胞,但 CD8 阳性 T 细胞来源的 T 细胞淋巴瘤也可同时发生 HL,给诊断带来不小的挑战^[9]。

淋巴瘤的发生、发展与多种细胞信号通路的异常有关。如核因子 κB(NF-κB)通路的活化与 DLBCL 和 HL 的发病有确切关系^[10],但在二者组成的 CL 中是否存在同一信号通路异常尚不清楚。抑癌基因 TP53 突变和 FAS(CD95)突变在 DLBCL 的发病过程中起到很重要的作用,分别可见于 20% 和 5%~20% 的病例。但在 HL 中几乎没有类似的突变^[11]。未来需要寻找 CL 中共同存在的基因突变和细胞信号通路的异常,进一步揭示疾病的演变过程。

EB 病毒(EBV)感染与 B 细胞淋巴瘤和 HL 的发病有较为明确的关系。GOYAL 等^[6]复习了 21 例 DLBCL 和 HL 的 CL,有 31% 的病例的两种淋巴瘤 EBV 均为阳性,提示瘤细胞可能起源于共同被 EBV 感染的祖细胞。而仅有 1 种淋巴瘤 EBV 阳性也不能排除其克隆相关性。

2.3 治疗及预后 CL 的治疗需要考虑兼顾两个不同的病理类型。但因为病例数少,没有公认的最佳治疗方案。因为恶性程度高的病理类型对患者的预后影响更大,医生多选择针对侵袭性较强的淋巴瘤的治疗方案。HL 与惰性 B 细胞淋巴瘤同时存在,治疗主要选择针对 HL 的方案,同时可加用抗 CD20 单抗治疗惰性 B 细胞淋巴瘤。如 HL 和侵袭性 B 细胞淋巴瘤复合,选择针对侵袭性 B 细胞淋巴瘤的方案,可辅以局部放疗。如 T 细胞淋巴瘤和需要治疗的 B 细胞淋巴瘤共存,可选择对两种淋巴瘤都有效的方案加抗 CD20 单抗^[12-13]。本例患者为复合 DLBCL 和 HL,化疗选择治疗 DLBCL 的方案。本例患者确诊后给予 6 周期 R-CHOP 方案化疗,达到完全缓解,随访 36 个月,目前仍无病生存。

CL 的预后主要取决于侵袭性较强的病理类型。但因本病罕见,其与单独的淋巴瘤的生存期、治疗反应等难以比较。现在已知 EBV 感染与 CL 的不良预

后具有明显的相关性^[6,14]。随着遗传学和分子生物学的发展,对于 CL 的预后的判断会有更进一步的认识,新药的研发和应用将进一步改善其预后。

总之,CL 少见,有时诊断较为困难。克隆相关的 CL 是研究肿瘤多步骤转化演变过程的极佳模型。随着分子病理学技术的进步,有望揭示疾病的本质,提高对本病的认识。

参考文献

- [1] KUPPERS R, DUHRSEN U, PATHOGENESIS H M. Diagnosis and treatment of composite lymphomas [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(10): e435-446.
- [2] MONTOTO S, FITZGIBBON J. Transformation of indolent B-Cell lymphomas [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(14): 1827-1834.
- [3] MAESHIMA A M, THAIGOCHI H, NOMOTO S, et al. Clinicopathological features of classical Hodgkin lymphoma in patients > 40 years old with special reference to composite cases [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 45(10): 921-928.
- [4] JUNG J H, KIM J, PARK G, et al. Primary gastric Hodgkin's lymphoma [J]. *Korean Surg Soc*, 2012, 34(9): 111-114.
- [5] BOYER D F, NI L M, HARRIS N L, et al. Peripheral T-cell lymphomas with cytotoxic phenotype in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(2): 279-288.
- [6] GOYAL G, NGUYEN A H, KENDRICK K, et al. Composite lymphoma with diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma components: a case report and review of the literature [J]. *Pathol Res Pract*, 2016, 212(12): 1179-1190.

- [7] SCHNEIDER S, CRESCENZI B, SCHNEIDER M A, et al. Subclonal evolution of a classical Hodgkin lymphoma from a germinal center B-cell-derived mantle cell lymphoma [J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(4): 832-843.
- [8] LEDUC C, BLANDINO I I, ALHEJAILY A A, et al. Composite mantle cell and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: case report and review of the literature [J]. *Am J Dermatopathol*, 2015, 37(3): 232-236.
- [9] ICHIKAWA A, MIYOSHI H, YAMAUCHI T, et al. Composite lymphoma of peripheral T-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma, mixed cellularity type: pathological and molecular analysis [J]. *Pathol Int*, 2017, 67(4): 194-201.
- [10] WENIGER M A, KUPPERS R. NF- κ B deregulation in Hodgkin lymphoma [J]. *Semin Cancer Biol*, 2016(39): 32-39.
- [11] TESTONI M, ZUCCA E, YOUNG K H, et al. Genetic lesions in diffuse large B-cell lymphomas [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(6): 1069-1080.
- [12] WANG S, TZANKOV A, XU-MONETTE Z Y, et al. Clonally related composite follicular lymphoma and mantle cell lymphoma with clinicopathologic features and biological implications [J]. *Hum Pathol*, 2013, 44(12): 2658-2667.
- [13] SUEFUJI N, NIINO D, ARAKAWA F, et al. Clinicopathological analysis of a composite lymphoma containing both T- and B-cell lymphomas [J]. *Pathol Int*, 2012, 62(10): 690-698.
- [14] LU T X, LIANG J H, MAO Y, et al. Epstein-Barr virus positive diffuse large B-cell lymphoma predict poor outcome, regardless of the age [J]. *Sci Rep*, 2015(5): 12168.

(收稿日期:2018-11-10 修回日期:2019-02-12)

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.12.047

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190304.1515.003.html> (2019-03-05)

血浆置换联合血液灌流救治印楝素致急性肝衰竭 1 例

姚元团, 胡杰, 苏德, 高飞, 傅小云[△]

(遵义医科大学第一附属医院重症医学科, 贵州遵义 563003)

[中图分类号] R575.3

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2019)12-2158-03

印楝素是应用较为广泛的低毒杀虫剂,国内印楝素中毒的病例报道极少。本文报道 1 例误服印楝素致急性肝衰竭合并中枢神经系统损伤的救治经过。患者误服农药(印楝素)后立即出现胃肠道症状(恶心、呕吐、腹痛、腹泻),2 d 后出现急性肝衰竭、意识障碍等神经系统损伤。患者入院后在积极的毒物清除治疗(血浆置换、血液灌流联合静脉-静脉血液滤过)及辅助治疗下,其肝功能及神志在 1 周左右逐渐恢复,治疗 27 d 痊愈出院。出院 1 个月后经电话随访患者

已恢复正常且未遗留后遗症。本病例为今后同类患者的救治提供可参考的救治策略。

1 临床资料

患者,男,54 岁,农民。因“误服农药(印楝素 50 mL)2⁺ d,腹痛、腹泻 1 d”入院。患者家属提供病史,患者 2⁺ d 前饮酒后误服农药印楝素(生产厂家:云南光明印楝产业开发股份有限公司,浓度 0.5%,批号: HNP53021-A6911),量约 50 mL,后出现呕吐,呕吐物为胃内容物,伴随腹痛、腹泻,以上腹痛疼痛为主,呈