

· 个案与短篇 ·

口咽部弥漫大 B 细胞淋巴瘤合并未分类骨髓增生性疾病 1 例

包 艳¹, 白志瑶¹, 尹春琼¹, 顾小慧²

(云南省曲靖市第二人民医院:1. 检验科;2. 血液肿瘤科, 云南曲靖 655000)

关键词:淋巴瘤; 未分类骨髓增生性肿瘤; 并发症**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2017.24.061**文献标识码:**C**文章编号:**1673-4130(2017)24-3502-02

造血和淋巴组织恶性肿瘤分为髓系肿瘤、淋系肿瘤、肥大细胞病以及组织细胞和树突细胞肿瘤^[1]。恶性淋巴瘤、急性非淋巴细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病均为血液系统常见肿瘤,但临床上多为单发,继发者多见于其他系统恶性肿瘤患者,同时存在者鲜有报道^[2]。本院于 2016 年 6 月收治 1 例口咽部弥漫大 B 细胞淋巴瘤合并未分类骨髓增生性疾病的双重造血系统恶性肿瘤。现报道如下。

1 病例资料

1.1 现病史 男性患者,55 岁。主诉“诊断淋巴瘤 6 年,末次化疗后半月余”,于 2016 年 6 月 17 日入院。患者本人及家属诉:患者 2010 年发现咽喉包块至昆明医科大学第一附属医院就诊。行病检示:弥漫大 B 细胞淋巴瘤,行 3 次化疗,联合“美罗华”治疗 1 次,化疗期间联合咽喉部放疗 25 次;2016 年 3 月出现大便带血,量多,予止血治疗后止住;行腹部 CT 检查考虑小肠淋巴瘤;2016 年 4—7 月行血常规检查发现血小板升高,维持 $(858 \sim 1\ 339) \times 10^9/L$,白细胞维持在 $(20 \sim 30) \times 10^9/L$ 左右,血红蛋白 $(70 \sim 90)g/L$ 之间。为求进一步诊治,门诊以“淋巴瘤;血小板、白细胞升高待查;贫血待查”收住云南省曲靖市第二人民医院血液肿瘤科。病程中,患者时有发热,最高体温 $38.5^{\circ}C$,精神饮食、睡眠差,小便夜尿次数多,每晚 8~9 次,大便 2 d/次,体重下降约 30 kg。该患者于 2016 年 8 月 16 日死亡。

1.2 既往史 2006 年诊断“左侧股动脉血栓”,至成都军区总医院行“取栓术”、“支架植入术”及“左右股动脉搭桥术”,目前服用“华法林片,3 mg、口服、1 次/日”治疗,2009 年诊断“骨髓增生异常综合征”,有输血史,“氨基酸”过敏。

2 实验室检查

2.1 生化检查 LDH:447U/L, HBDH:362 U/L,其余项目正常。

2.2 血常规检查 2016 年 4—7 月 3 个月来血常规变化:白细胞: $(21.23 \sim 31.5) \times 10^9/L$;血红蛋白: $(78 \sim 99)g/L$;血小板: $(858 \sim 1\ 339) \times 10^9/L$ 。

2.3 病理检查 2011 年 9 月 23 日云南省医学会医疗会诊中心分子病理诊断报告诊断意见:该样品泳道 7 扩增出 Ig 克隆重排目的条带,提示 B 淋巴细胞克隆性增生;未扩增出 TCR 克隆重排目的条带,提示 T 淋巴细胞无克隆性增生。2011 年 9 月 24 日云南省医学会医疗会诊中心病理专家会诊报告病理诊断:(口咽)弥漫非霍奇金淋巴瘤。2011 年 9 月 21 日昆医附一院病理第二次报告诊断为:(口咽)结合免疫组化及基因重排,支持诊断为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤,生发中心性(GCB)。2011 年 10 月 31 日复旦大学附属肿瘤医院病理切片病理学会诊意见:(口咽活检)异型淋巴细胞增生伴片状坏死,免疫组化(HI11-9270)结果:异型淋巴细胞 CD20+, PAX5+, CD3-, UCHL1-, Ki67+ 50%,符合弥漫大 B 细胞性淋巴瘤。

2.4 骨髓检查 2010 年经天津医科大学血液科远程会诊

为:(1)骨髓增生性疾病(MPD/MPN),建议 Jak-2 基因检测;(2)慢性中性粒细胞白血病(CNL),建议动态随访。2010 年 4 月至 2016 年 6 月在昆明医科大学第一附属医院共行 8 次骨髓穿刺检查,显示:(1)粒细胞系统明显增生伴核浆发育平衡不良及成熟差。(2)红细胞系统增生。(3)巨核细胞系统明显增生。2015 年 5 月 29 日昆明医科大学第一附属医院血液病分子(基因)检测:融合基因 WT1 阴性,融合基因 BCR/ABLp210 阴性,免疫球蛋白 KAP 71.3 g/L、LAN 17.3 g/L、KAP/LAN 4.12;血 β_2 微球蛋白:4.16 mg/L, hsCRP 26.9 mg/L, SAA 157 mg/L。2016 年 6 月 21 日本院骨髓检查涂片检查显示粒系占 75.2%,红系占 17.6%,全片巨核细胞 30 个,产板型 85 个,血小板重度增多;NAP 染色阳性率 83%,积分 138 分。6 月 23 日北京海思特临床检验所骨髓活检显示:(1)考虑 MDS/MPN, U 可能,建议结合临床及相关检查考虑;(2)未见淋巴瘤骨髓浸润, JAK2 V617 基因突变阳性, BCR-ABL1 融合基因(P190)阴性, BCR-ABL1 融合基因(P210)阴性,染色体检查, 46XY(4)。综合骨髓涂片、活检、外周血、基因、染色体等检查,考虑为口咽部弥漫大 B 细胞淋巴瘤合并未分类骨髓增生性疾病。

3 讨论

弥漫大 B 细胞淋巴瘤是最常见的侵袭性淋巴瘤,其形态范围变化大,形态学、遗传学和临床表现均具有特异性。2001 年 WHO 关于淋巴造血系统肿瘤的最新分类中,将弥漫大 B 细胞淋巴瘤定义为 B 细胞起源的、有大的肿瘤细胞、具有侵袭性临床表现、需要高效力的化学治疗的恶性淋巴瘤。这类肿瘤可原发淋巴结内或结外,可由其他惰性淋巴瘤的转化,可发生于任何年龄段,男性较女性略多见。弥漫大 B 细胞淋巴瘤生长迅速,恶性程度高,严重威胁着人类的生命和健康,多数患者在诊断时是单种系统性疾病,化疗是主要的治疗手段。20 世纪 70—80 年代,一个多中心的随机临床研究确立了侵袭性非霍奇金淋巴瘤化疗的金标准^[3]。随后 CHOP 联合方案一直作为弥漫大 B 细胞淋巴瘤的标准化疗方案^[4],并取得了良好的疗效。

慢性骨髓增生性疾病不能分类型(CMPD-U)适用于有明确的临床、实验室和形态学特征的骨髓增生性疾病(MPD)患者,但在诊断标准上不符合任何一个 MPD 类型的特征性所见,或存在两个或多个 MPD 类型的重叠特征,且无 Ph 染色体或 BCR-ABL 融合基因。CMPD-U 约占 CMPD 的 10%至 20%。免疫学表型和细胞遗传学均无特征性异常。外周血三系细胞有不同程度增多,可见幼稚细胞,单核细胞 $<10\%$,骨髓多系细胞增生,无明显病态造血($<10\%$),原始细胞 $<10\%$,无 Ph 染色体或 BCR-ABL。当原始细胞 $>10\%$ 而 $<19\%$ 时诊断为 MPD-U 加速期。CMPD 外周血或骨髓原始细胞 $\geq 10\%$ 和(或)出现明显的 MDS 所见特征,一般指示疾病的进一步转化,常见于疾病终末期^[5]。由于此种疾病与感染和不典型慢粒

有一定的细胞学交叉,因此,没有经验的检验人员极易误诊为感染、不典型慢性骨髓象。此时,可通过 Ph 染色体、BCR-ABL 融合基因、JAK2 V617 基因加以鉴别,以减少漏诊和误诊。对于早期不典型的患者,必要时也可进行随访,动态观察^[6-7]。本研究中的患者,即是曲靖市的另一家三甲医院误诊为感染,并进行了抗感染治疗。造血系统双重肿瘤发病机制可能是白血病患者机体处于免疫缺陷,由于反复感染、淋巴细胞对宿主的抗原刺激等,引起淋巴组织增殖反应,加上 T 抑制细胞缺失或协助障碍,机体缺少自动调节的反馈机制,淋巴组织无限增殖,最终导致淋巴瘤的发生,从而产生两个血液系统疾病共存的现象。

参考文献

- [1] 卢兴国,徐根波,马顺高,等.骨髓细胞学和病理学[M].北京:科学出版社,2008.
- [2] 谢伟成,李娟.造血系统双重恶性肿瘤 2 例[J].临床血液学杂志,2001,4(14):137.

• 个案与短篇 •

- [3] Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma [J]. N Engl J. Med, 1993, 328(8): 1002-1006.
- [4] Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the international lymphoma study group [J]. Blood, 1994, 84(5): 1361-1392.
- [5] 胡蓓莉,王宙政,王兆艳,等.弥漫大 B 细胞淋巴瘤治疗后继发早幼粒细胞白血病 1 例并文献复习 [J]. 2015, 28(1): 72-74.
- [6] 林凤茹. WHO 关于 MDS MD/MPD CMPD 的分类和诊断标准 [J]. 河北医药, 2004, 33(3): 226-229.
- [7] 吴荣辉,陈俊,. MDS、MD/CMPD 的新分类法 [J]. 检验医学, 2008, 23(3): 101-104.

(收稿日期:2017-07-02 修回日期:2017-09-13)

弥漫大 B 细胞淋巴瘤继发急性早幼粒细胞白血病 1 例

常志娟,李建虎[△],蔡真

(杭州疗养院海勤疗养区检验科,杭州 310002)

关键词:大 B 细胞淋巴瘤; 继发; 急性早幼粒细胞白血病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.24.062

文献标识码:B

文章编号:1673-4130(2017)24-3503-02

在过去的几十年,随着医疗水平不断提高,淋巴瘤患者的总体生存率也提高了很多,但是继发第二肿瘤的风险也在增加^[1],而这主要与患者接受细胞毒素剂和放射治疗有关^[2],且两者联合治疗时其发病风险会更高^[3]。现报告 1 例弥漫性大 B 细胞淋巴瘤治疗继发急性早幼粒细胞白血病 1 例。

1 病例介绍

患者,女,69 岁,于 2014 年 12 月因腹痛到浙江大学医学院附属第一医院就诊,查腹部 CT 示:右下腹回肠末端、右侧盆底、后腹膜、肠系膜根部、两侧腹股沟区多发淋巴结肿大;浅表淋巴结彩超:双侧颈部淋巴结探及,双侧腋下淋巴结肿大;腹部肿块穿刺病理提示:淋巴组织异常增生,考虑非霍奇金淋巴瘤,弥漫大 B 型,免疫组化:LCA+, CD3-, CD5-, CD7-, CD10-, CD20+, Bcl-6+ (弱), Ki-67+ (>8%), CD79a+;骨髓涂片:穿刺部位无典型血液病表现;骨髓活检病理:增生性骨髓象,未见明显异常;骨髓细胞培养染色体检查:46,XX;最终确诊为弥漫大 B 细胞淋巴瘤 III B (DLBCL III B)。之后进行了六次 RCHOP (美罗华+环磷酰胺+长春酰胺+法莫新+地塞米松) 方案化疗,效果明显,病情一直很稳定,其间进行了三次骨髓病理检查未发现淋巴瘤浸润,骨髓细胞培养染色体检查正常。患者于 2016 年 10 月出现乏力纳差再次入院检查。入院时神志清,精神可,睡眠可,大小便正常,体质量无明显变化。

查体:贫血貌,皮肤、巩膜无黄染,全身皮肤可见瘀点瘀斑,胸骨无压痛,浅表淋巴结未及肿大,两肺呼吸音清,无明显干湿罗音,心律齐,未闻及病理性杂音,腹平软,无压痛和反跳痛,肝脾肋下未及,移动性浊音阴性,双下肢无水肿,神经系统检查阴性,双侧胸腔积液,心包积液。

辅助检查:肺部 CT 平扫:右肺多发结节,考虑两肺感染;血常规:白细胞计数 (WBC) $0.86 \times 10^9/L$, 血红蛋白 (HB) 57 g/L, 血小板计数 (PLT) $9 \times 10^9/L$;凝血功能检查:纤维蛋白原:0.54 g/L, 国际标准化比值 [INR]:1.47, 凝血酶时间:23 s, 凝血酶原时间:17 s, D-二聚体:4 280 ug/L (FEU);骨髓细胞形态学检查:颗粒增多的异常早幼粒细胞明显增生占 87%, 该细胞胞浆中可见呈束状排列的 Auer 小体, 考虑急性早幼粒细胞白血病;骨髓活检检查:粒系幼稚细胞明显增生, 符合白血病;免疫学分型:90.529% 异常早幼粒细胞;骨髓细胞培养染色体检查:46, XX, t(15;17)(q22;q21); FISH: PML/RAR α 40%; 分子生物学分型检查: PML/RAR α ; SG 35.36%。

结合患者 DLBCL 病史考虑继发第二肿瘤急性早幼粒细胞白血病 (APL) 伴肺部感染。患者确诊之后予以口服全反式维甲酸 (40 mg/d) 和三氧化二砷 (10 mg/d) 及抗感染治疗。治疗第 5 天白细胞升高, WBC $14.2 \times 10^9/L$, HB 61 g/L, PLT $15 \times 10^9/L$;凝血功能检查:纤维蛋白原:0.30 g/L, 国际标准化比值 [INR]:1.35, D-二聚体:960 ug/L (FEU), 为防止重要脏器出血, 予以输血小板治疗, 并输前给予 DXM 3 mg iv 防止过敏, 同时给予高三尖杉酯碱静脉滴注以降低细胞负荷。第 10 天复查骨髓, 骨髓细胞形态学检查:骨髓象异常早幼粒细胞占 77%;免疫学分型:80.31% 异常早幼粒细胞; FISH: PML/RAR α 38%; 分子生物学分型检查: PML/RAR α ; SG 33.16%, WBC $7.1 \times 10^9/L$, HB 58 g/L, PLT $38 \times 10^9/L$, 继续用全反式维甲酸和三氧化二砷诱导治疗, 同时用拜复乐抗感染。第 16 天, WBC $1.9 \times 10^9/L$, HB 41 g/L, PLT $4 \times 10^9/L$;凝血功能检查:纤维蛋白原:0.55 g/L, 国际标准化比值 [INR]:1.2,