

• 个案分析 •

特殊小 B 细胞淋巴瘤-边缘区淋巴瘤个案分析*

路其凤,刘玲玲,褚福祿,张 健,吴晓本,杨西贤,陈瑞丹,马洪蕊,宋 培,沈亚娟[△]

(山东大学附属省立医院临床医学检验部,山东济南 250000)

关键词:特殊; 小 B 细胞淋巴瘤; 边缘区淋巴瘤; CD103

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.21.032

中图法分类号:R733.4

文章编号:1673-4130(2019)21-2685-02

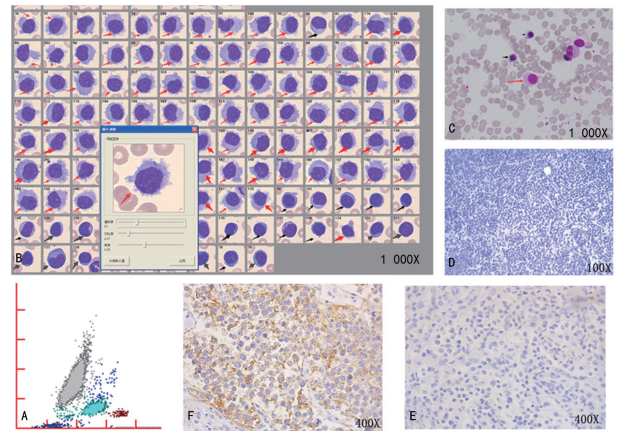
文献标识码:C

小 B 细胞淋巴瘤是一组与弥漫大 B 细胞淋巴瘤相对的、主要由中、小 B 淋巴细胞构成的肿瘤,包括小淋巴细胞淋巴瘤、淋巴结边缘区 B 细胞淋巴瘤(NMZL)、结外黏膜相关淋巴组织边缘区 B 细胞淋巴瘤(MALToma)、脾边缘区淋巴瘤(SMZL)等。2008 年 WHO 恶性淋巴瘤分类将这几种淋巴瘤都归于各自具有临床表现、形态学、免疫表型、遗传学特点的独立疾病^[1]。其中 NMZL、MALToma 和 SMZL 属于边缘区淋巴瘤(MZL)。临床工作中小 B 细胞淋巴瘤的诊断常会遇到困难,而其诊断的正确与否又直接关系到治疗的时机、治疗方案的选择和预后的评估,尤其是特殊类型的小 B 细胞淋巴瘤非常罕见,极易误诊、漏诊,所以更应引起重视,现将工作中遇到的一例特殊小 B 淋巴细胞瘤总结如下。

1 病例资料

患者,男,57 岁,既往体健。因“左上腹不适 20 余天,发现脾大、白细胞升高 2 周”入院。查体:浅表淋巴结未触及明显肿大。腹软,无压痛及反跳痛,肝肋下未触及,脾肋下 15 cm,过腹中线 3 cm,肝、肾区无扣痛。腹部 CT:脾大,少量腹水。肝内钙化灶。B 超:结节性甲状腺肿,肝、脾肿大;左侧颈部、双侧腋窝、双侧腹股沟区淋巴结肿大。肺 CT:双肺肺气肿及肺大泡;双肺多发结节;双肺尖周围胸膜增厚、粘连。血常规:白细胞 $23.36 \times 10^9/L$,血红蛋白 109 g/L,血小板 $130 \times 10^9/L$,淋巴细胞绝对值 $14.48 \times 10^9/L$ (手工分类计算后),伴异常 DIFF 散点图,见图 1A。血涂片中可见一类异常淋巴细胞,此类细胞:胞体偏大,胞核为圆形、椭圆形,具有明显的小核仁,绒毛较短多数偏于一侧,胞质边缘有破碎感,见图 1B。肝功、乳酸脱氢酶、乙肝五项、丙肝、癌胚抗原 CEA、糖类抗原 CA199 未见明显异常。骨髓细胞形态学:淋巴细胞比值增高,占 32%,部分淋巴细胞胞体中等,胞浆量丰富,边缘不齐,有毛发感,见图 1C。意见:淋巴细胞增殖性肿瘤,毛细胞白血病待排。分子生物检测:融合基因-BRAF-V600E 阴性,BCR/ABL1 混合型定性阴

性,JAK2/V617F 阴性,MPL 阴性,CALR/L367fs $\times$ 46、CALR/K385fs $\times$ 47 阴性。流式细胞免疫分型:P5 群细胞占有核细胞 46.5%,主要表达 HLA-DR、CD19、CD103、FMC7、CD20、CD11c、cCD79a、ckappa,部分表达 CD25,不表达 CD7、CD5、CD23、CD117、CD56、CD34、CD10、CD38、MPO、cCD3、clambda 考虑 B 淋巴细胞淋巴瘤,见图 2。骨髓活检:HE 染色示骨髓增生较活跃(70%),淋巴细胞增多,灶性及散在分布,胞体中等,胞浆丰富,胞核圆形或略不规则,核染色质粗,粒红系细胞散在分布,巨核细胞少见,见图 1D。结论:小 B 细胞淋巴瘤,符合边缘区淋巴瘤。骨髓免疫组化:CD20⁺、PAX5⁺、CD3⁻、CD5⁻、CyclinD1⁻、CD23⁻、CD10⁻、AnnexinA1⁻、CD103⁺、CD11c⁺、CD25⁻,见图 1E、1F。



注:A 表示外周血异常 DIFF 散点图;B 表示外周血涂片,红色箭头所指为淋巴瘤细胞,黑色箭头为正常淋巴细胞(瑞氏染色 1 000 $\times$);C 表示骨髓涂片,红色箭头所指为淋巴瘤细胞(瑞氏染色 1 000 $\times$);D 表示骨髓活检(HE 染色 100 $\times$);E 表示骨髓免疫组化,CyclinD1-(400 $\times$);F 表示骨髓免疫组化,CD20+(400 $\times$)

图 1 外周血及骨髓检查结果

2 诊断及治疗

治疗方案:予以保肝、抑酸、调节免疫力并对症治疗。患者及家属拒绝进一步治疗并要求出院,建议出院后当地医院继续治疗。出院情况及诊断:患者神志

* 基金项目:山东省自然科学基金项目(ZR2017MH088);山东省医药卫生科技发展计划项目(2017WS095)。

[△] 通信作者,E-mail:msnzyf@126.com。

本文引用格式:路其凤,刘玲玲,褚福祿,等.特殊小 B 细胞淋巴瘤-边缘区淋巴瘤个案分析[J].国际检验医学杂志,2019,40(21):2685-

敏感的标志物^[8]。所有 HCL 患者均存在 BRAF V600E 突变^[9]。而此患者全血细胞不减少, CD25⁺, 膜联蛋白 A1 阴性, 分子生物检测融合基因-BRAF-V600E 阴性, 故排除 HCL。

慢性淋巴细胞白血病常起病较缓慢,以 50 岁以上男性多见,本病主要表现为全身淋巴结肿大、脾大、贫血及外周血中淋巴细胞异常增多。慢性淋巴细胞白血病典型的免疫表型为 CD5⁺、CD10⁻、CD19⁺、FMC7⁻、CD23⁺[10]。而此患者 CD5⁻、CD10⁻、CD19⁺、FMC7⁺、CD23⁻,故排除慢性淋巴细胞白血病。

综上所述,将该患者临床表现及外周血骨髓形态学、免疫表型、遗传学结果等综合分析,该患者符合MZL分类中3种亚型NMZL、MALToma和SMZL的部分特点,属于特殊的小B细胞淋巴瘤中的边缘区淋巴瘤。由于特殊类型的小B细胞淋巴瘤罕见且诊断困难,因此,在临床工作中应综合分析患者的临床表现及形态学、免疫表型、遗传学特点,做好鉴别诊断,避免误诊、漏诊。

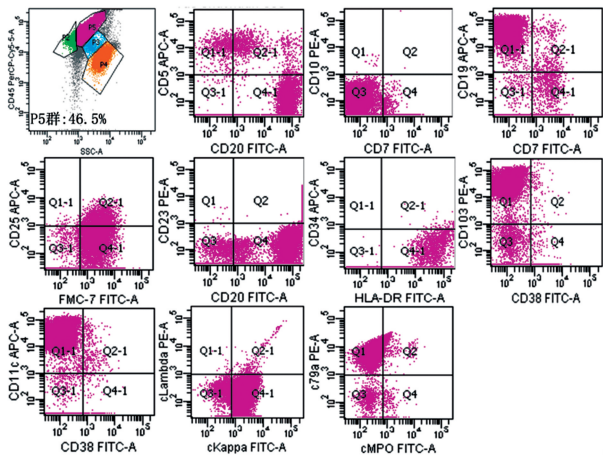


图 2 流式细胞免疫分析结果

参考文献

NMZL 发病年龄相对年轻,女性多见,表现为局部或全身淋巴结肿大,易侵犯骨髓和外周血,常不伴结外部位和脾脏受累^[2];而该患者男,57岁,肝、脾、淋巴结肿大,两者不完全相符。结外 MALToma 中位发病年龄约 60 岁,发病率女性稍高于男性,常累及胃肠道、肺、腮腺、乳腺、甲状腺等黏膜组织,病变局限^[2];而该患者虽有甲状腺、肺部结节但还有肝脾及淋巴结肿大,故两者不完全相符。SMZL 多见于 50 岁以上,和丙肝 HCV 感染相关,最显著特征脾大、脾门淋巴结常受累、外周血和骨髓易侵犯、浅表淋巴结和结外组织不常累及^[2-3];而该患者淋巴结受累及,丙肝 HCV 阴性,故两者不完全相符。非常特殊的是该患者外周血和骨髓中部分淋巴细胞胞体中等,胞质量丰富,边缘不齐,有毛发感,表面抗原 CD11c⁺、CD103⁺。有文献报道 CD11c⁺、CD103⁺、CD25⁻ 是毛细胞白血病 (HCL) 的特异性指标^[4-6],因此需与 HCL 相鉴别。此外,该患者全身淋巴结肿大,脾大,淋巴细胞异常增多,需与慢性淋巴细胞白血病相鉴别。

HCL 是少见的 B 淋巴细胞肿瘤,常并发感染、脾大、脾功能亢进、合并骨损害、合并结节性多动脉炎、合并骨髓纤维化等,常以全血细胞减少,脾脏肿大为特点,周围血中和骨髓内出现形态和大小一致的单核毛细胞,具有明显的胞质突起。流式细胞免疫表型是诊断 HCL 的重要工具,HCL 具有独特的免疫表型:CD123⁻、CD10⁻、CD23⁻、CD20 强阳性、CD22 强阳性、CD11C 强阳性、CD25 强阳性、CD103⁺,基于这种独特的免疫表型,流式细胞免疫表型可以将毛细胞与正常 B 细胞和其他淋巴增生性疾病区分开来,特别是在形态上相似的毛细胞白血病变异体和带有绒毛淋巴瘤细胞的脾淋巴瘤^[7]。膜联蛋白 A1 是 HCL 特异而

- [1] SWERDLOW S H, RESEA I A F. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues[M]. Geneva: WHO, 2018.
- [2] 徐卫. 小 B 细胞淋巴瘤的诊断[J]. 临床内科杂志, 2015 (3): 163-165.
- [3] 张斌, 蔡艳霞, 高炳华, 等. 骨髓细胞学结合外周血涂片诊断脾边缘带淋巴瘤一例[J]. 中华检验医学杂志, 2009, 32 (6): 707-708.
- [4] CARULLI G, CANNIZZO E, ZUCCA A, et al. CD45 expression in low-grade B-cell non-hodgkin's lymphomas-Leukemia Research[J]. Leuk Res, 2008, 32(2): 263-267.
- [5] JASIONOWSKI T M, HARTUNG L, GREENWOOD J H, et al. Analysis of CD10+ hairy cell leukemia[J]. Am J Clin Pathol, 2003, 120(2): 228-235.
- [6] 胡咏, 陈艳, 王丽华, 等. 用流式细胞术从 B 淋巴增殖性疾病中鉴别脾边缘带淋巴瘤[J]. 中国实验血液学杂志, 2014, 22(2): 349-356.
- [7] STETLER-STEVENSON M, TEMBHARE P R. Diagnosis of hairy cell leukemia by flow cytometry[J]. Leuk Lymphoma, 2011, 52(2): 11-13.
- [8] SHERMAN M J, HANSON C A, HOYER J D. An assessment of the usefulness of immunohistochemical stains in the diagnosis of hairy cell leukemia[J]. Am J Clin Pathol, 2011, 136(3): 390-399.
- [9] AHMADZADEH A, SHAHRABI S, JASEB K, et al. BRAF mutation in hairy cell leukemia[J]. Oncol Rev, 2011, 8(2): 253.
- [10] 中华医学会血液学分会. 中国慢性淋巴细胞白血病的诊断与治疗指南(2011 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32 (7): 498-501.