

儿童种痘样水疱病样皮肤 T 细胞淋巴瘤 7 例分析

刘红芳, 薛汝增, 裴小平, 王 宇, 张晓辉, 谷 梅, 潘慧清, 顾有守,
陈永锋, 杨 斌

(广东省皮肤病医院, 广东省皮肤性病防治中心, 广东 广州 510091)

摘 要: [目的] 探讨种痘样水疱病样皮肤 T 细胞淋巴瘤患儿的临床表现、病理特征、免疫组化及治疗和预后。[方法] 分析 7 例患儿的皮疹特点、伴发症状、实验室检查、组织病理、免疫组化、治疗及预后等资料。[结果] 患儿皮损具有多形性, 包括肿胀、红斑、丘疹、水疱、结节、溃疡、瘢痕, 发作时伴高热、淋巴结、肝或(和)脾肿大。组织病理检查可见真皮内较致密的异型淋巴细胞, 围绕血管及附属器浸润, 可深达脂肪层; 免疫组化示肿瘤细胞表达 CD3、CD45RO、TIA-1、Granzyme-B、CD4 或 CD8。6 例行 Epstein-Barr(EB)病毒原位杂交均阳性。除例 6 患儿失访外, 其余 6 例患儿均采用小剂量强的松、阿昔洛韦、干扰素 $\alpha 2b$ 、异维 A 酸、反应停等药物治疗, 治疗期间病情均得到缓解, 随访至今无患儿死亡。[结论] 种痘样水疱病样皮肤 T 细胞淋巴瘤是一种罕见肿瘤, 发病与 EB 病毒慢性活动性感染相关, 不同患者恶性程度不一, 治疗及预后亦不同。

关键词: 皮肤 T 细胞淋巴瘤; Epstein-Barr 病毒; 种痘样水疱病样

中图分类号: R735.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2015)07-0596-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.07.B014

Analysis on Hydroa Vacciniforme-like Cutaneous T-cell Lymphoma in Seven Children

LIU Hong-fang, XUE Ru-zeng, PEI Xiao-ping, et al.

(Guangdong Provincial Dermatology Hospital, Guangdong Provincial Center for Skin Diseases and STIS Control and Prevention, Guangzhou 510091, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the clinical presentation, histopathology, immunohistochemistry, treatment and prognosis of Epstein-Barr virus(EBV)-associated hydroa vacciniforme-like cutaneous T-cell lymphoma. [Methods] The clinical, morphologic, and immunophenotypical features, treatment and prognosis of 7 cases in children were analyzed. [Results] All the patients had skin lesions, including edema, papulovesicles, blistering, ulceration, and scarring, and they also had systemic manifestations, such as intermittent fever, hepatosplenomegaly or lymph node enlargement. Histopathologic examination showed an atypical lymphocytic infiltrate with angiotropism and angiocentricity, and dense lymphoid infiltration throughout the dermis and subcutaneous tissue. The atypical lymphocytes were positive for CD3, CD45RO, TIA-1, Granzyme-B, CD8 or CD4. Tumor cells positive for EBV encoded RNA(EBER) were detected in cutaneous infiltrates in 6 cases. Six patients were treated with low dosage of prednisone, acyclovir, interferon $\alpha 2b$, isotretinoin, thalidomide, and achieved complete remission. Patient No. 6 was lost, the rest of six patients were alive until now. [Conclusion] Hydroa vacciniforme-like cutaneous T-cell lymphoma is a rare lymphoma occurring mainly in children. Chronic active EBV infection (CAEBV) has been associated with this disease. Different patients have different courses and different treatments, which lead to different prognosis.

Subject words: cutaneous T-cell lymphoma; Epstein-Barr virus; hydroa vacciniforme-like

种痘样水疱病样皮肤淋巴瘤 (hydroa vacciniforme-like cutaneous lymphoma, HVL) 是一种特殊的、

罕见的淋巴瘤, 多为 T 细胞来源, 也可来源于 NK 细胞。该病好发于儿童, 临床类似种痘样水疱病 (hydroa vacciniforme, HV), 皮损呈多形性, 并伴有发热, 淋巴结及肝脾肿大等系统症状, 确诊需结合临床表现、组织病理、免疫组化及 Epstein-Barr 病毒编码的

通讯作者: 杨斌, 院长, 主任医师, 博士; 广东省皮肤病医院, 广东省皮肤性病防治中心, 广东省广州市越秀区麓景路 2 号 (510091);
E-mail: yangbin101@hotmail.com

收稿日期: 2015-05-04; **修回日期:** 2015-06-14

RNA (Epstein-Barr virus encoded RNA,EBER) 原位杂交等。广东省皮肤病医院自 2011~2014 年共诊断 T 细胞来源的 HVL7 例,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

7 例患儿均来自广东省皮肤病医院 2011 年 1 月至 2014 年 12 月收治的病例,结合临床表现、组织病理、免疫组化及 EBER 原位杂交等均已确诊。该组患儿包括 3 男 4 女,男女性别无明显差异。患儿年龄 4~12 岁,平均 7.8 岁,发病年龄 3~7 岁,平均 5.0 岁,病程 1~5 年,平均 1.7 年,7 例患儿既往均体健,家族中无类似患者。

1.2 组织病理及免疫组化

分别取 7 例患者的皮损进行活检,行常规石蜡包埋、切片和苏木精—伊红染色,光镜观察。

利用 GTVision III 二步法免疫组化检测试剂盒(基因科技(上海)有限公司),单克隆抗体标记 CD3、CD4、CD8、CD45RO、TIA-1、Granzyme-B、CD56。

1.3 原位杂交检测 EBER

将 4 μ m 厚的石蜡切片粘附在 APES 处理的玻片上。常规脱蜡及水化。甩干切片,每张切片滴加适量 1 $\times$ 蛋白酶 K 工作液,室温孵育 5min。每张切片滴加适量杂交液,杂交 37 $^{\circ}$ C 16h,并加盖玻片。滴加适量 DAB 显色液,苏木素复染,中性树脂封片,OLYMPUS 显微镜下观察。利用 PCR 方法对石蜡组织切片行 T 细胞受体(T-cell receptor,TCR)基因重排检测(例 3、6)。

2 结果

2.1 临床特征及实验室检查

皮损具有多形性(Figure 1),包括红斑、丘疹、水疱、丘疱疹、结节,皮损严重时可伴有坏死、结痂,形成大片溃疡,伴有疼痛,愈合后可留有痘疮样萎缩性疤痕,2 例患儿出现面部肿胀。皮损常发生于面部、颈部、四肢等曝光部位,1 例患儿皮损蔓延至非曝光的躯干部位。4 例患儿对蚊虫叮咬高度过敏,1 例患儿光敏感,2 例患儿病情夏天重,冬天轻,其余患儿病情发作无季节性。所有患儿的病程均呈慢性迁延

的过程。发热是最常见的系统症状,7 例患儿发病时均伴有发热症状,多为高热,伴有皮损加重,发热间隔时间不等,多则每月 2~3 次,少则 3 个月 1 次。体格检查 7 例患儿均伴有浅表淋巴结肿大,5 例患儿同时伴有肝或(和)脾肿大。

实验室检查:血常规显示 5 例患儿淋巴细胞比例升高,最高达 70%(正常值 20%~40%),1 例血小板轻度降低为 $83 \times 10^9/L$;4 例嗜酸性粒细胞(eosinophils,EO)升高,最高达 $3.27 \times 10^9/L$ (正常值 $0.02 \times 10^9 \sim 0.5 \times 10^9/L$);4 例肝功能检查示转氨酶升高,最高丙氨酸氨基转移酶(ALT)1054U/L(正常值 10~40U/L),天门冬氨酸氨基转移酶(AST)590U/L(正常值 10~40U/L);3 例乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)升高,最高达 723U/L(正常值 10~40U/L)。3 例 EBV 抗体或 DNA 阳性(正常阴性)。

2.2 皮肤组织病理学及免疫组化检查

7 例患儿都具有较为相似的组织病理表现(Fig-



ure 2),表皮可出现水肿,皮下水疱或坏死、溃疡;真皮全层可见较为致密的淋巴样细胞浸润,明显围绕血管壁周围及附属器浸润,细胞具有轻度或较明显的异型性和不规则细胞核,并伴有中性粒细胞及嗜酸性粒细胞浸润,4例浸润细胞可深达脂肪小叶。

7例患儿除部分免疫组化项目未做外,其余肿瘤细胞均表达CD3、CD45RO、TIA-1及Granzyme-B,例1、6患者表达CD4,其余患儿表达CD8(Table 1)。此外,例5、7患儿少量表达CD56(Figure 3)。

2.3 EBER原位杂交及TCR基因重排

除例5患儿未检测,其余6例患儿的EBER均为阳性(Figure 4)。例3、6患儿行TCR基因重排检测,其中例3患儿TCR γ 、TCR δ 重排阳性,例6阴性。

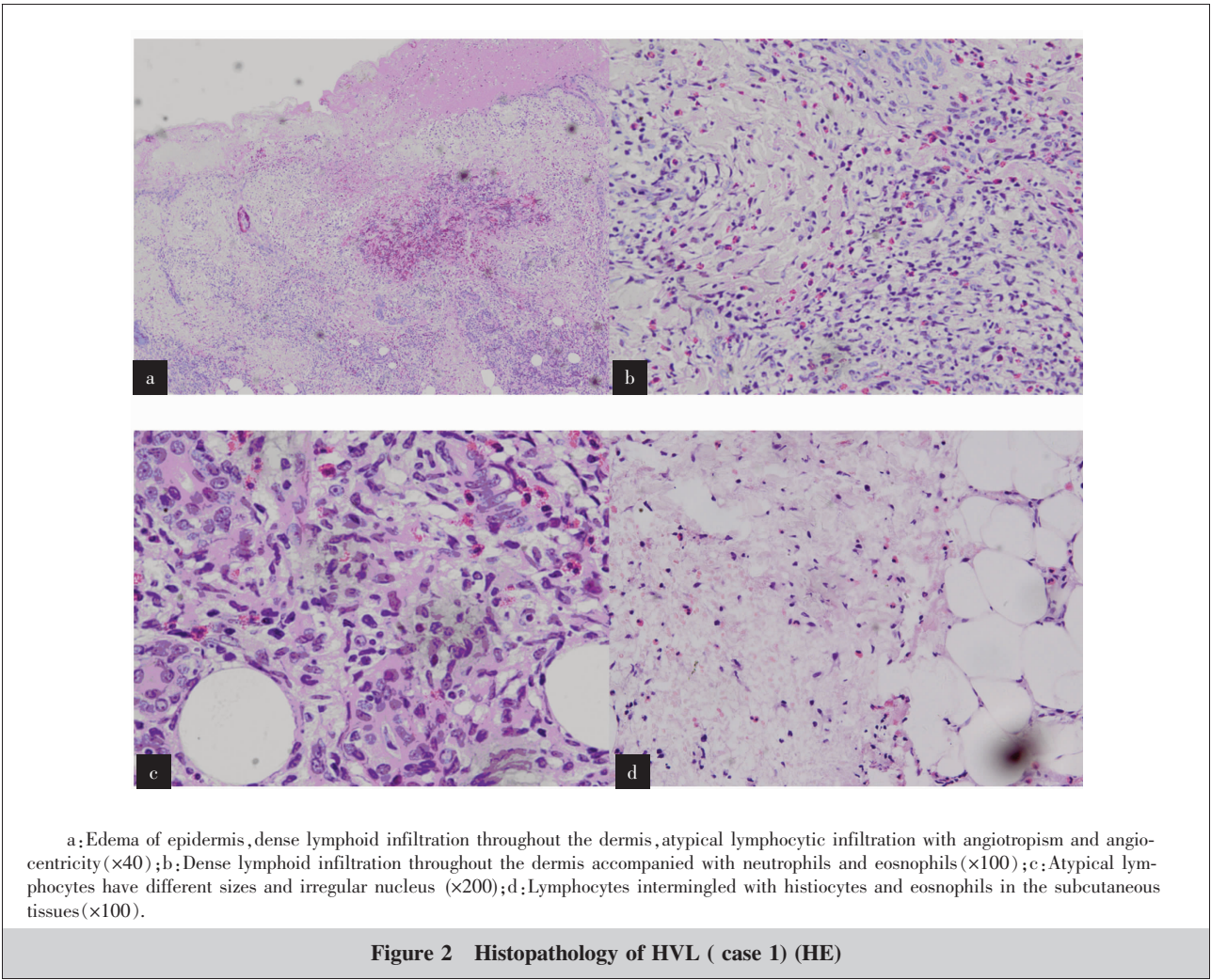
2.4 治疗和预后

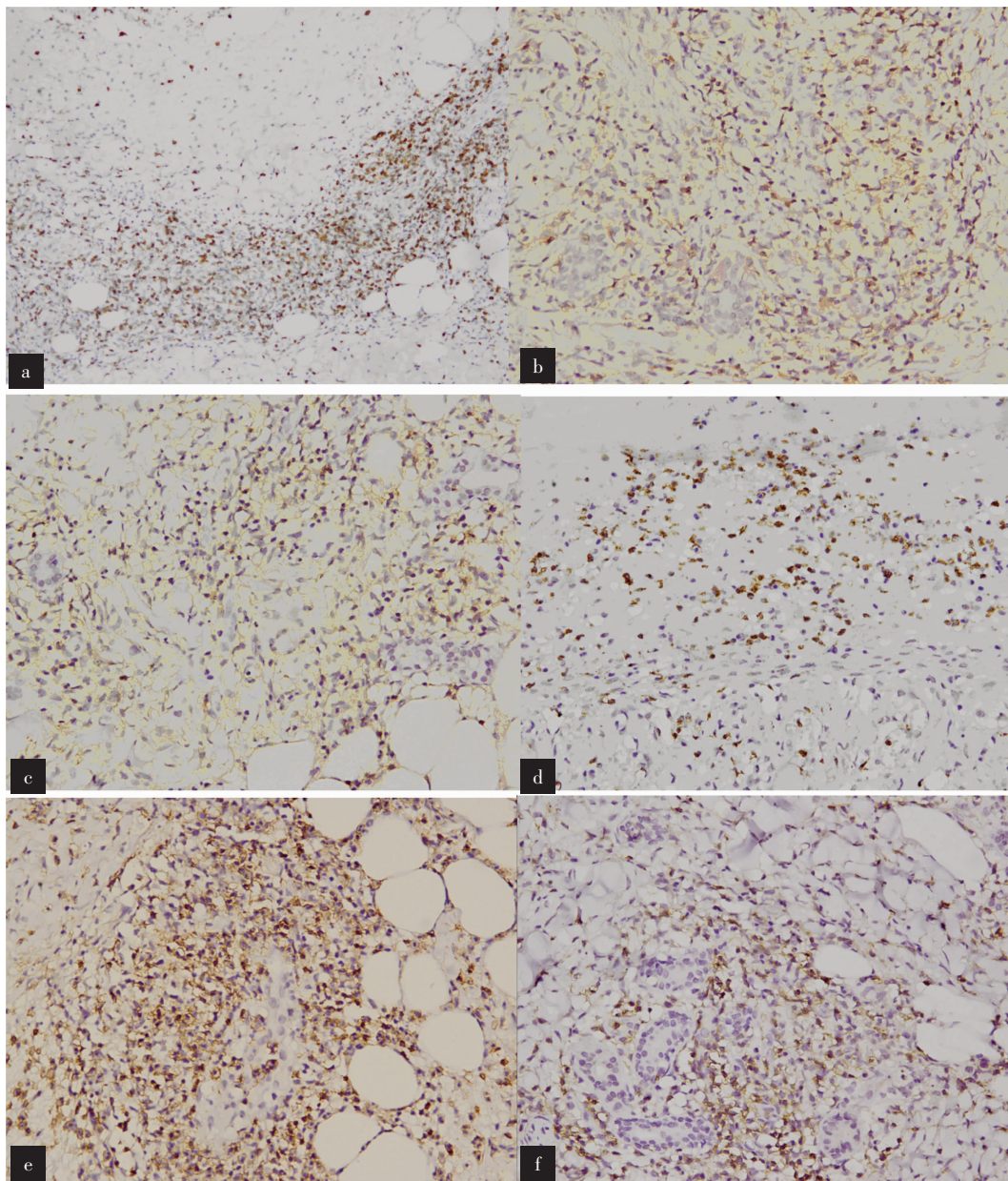
7例患儿除例6失访外,余均未进行化疗。病情进展时使用小剂量强的松10~15mg口服3~4周,病

情控制后逐渐减量至停用。阿昔洛韦每次5~10mg/kg,3次/d抗病毒治疗2周。干扰素 α 2b 100万U/d肌注4周左右。沙利度胺50~100mg/d或异维A酸10mg/d口服维持2~3个月,视病情决定是否停用,并监测药物不良反应。有光敏及蚊虫叮咬过敏患儿尽量避光及防蚊。所有患儿在治疗期间,病情均可控制,无发热,皮损消退。随访至今4例患儿病情稳定,2例仍有发作,但发作次数较前减少,再次用药仍有效,无一例患儿死亡。

3 讨论

HVL是2008年WHO新纳入WHO淋巴瘤分类(第4版)中的一种类型,属于成熟T/NK细胞淋巴瘤中的EBV相关的克隆性淋巴组织增殖性疾病(EBV associated lymphoproliferative diseases,EBV⁺





a: Expression of CD3 in case 1($\times 100$); b: Expression of CD4 in case 1($\times 100$); c: Expression of CD45RO in case 1($\times 200$). d: Expression of TIA-1 in case 1($\times 200$); e: Expression of CD8 in case 4($\times 200$); f: Expression of Granzyme-B in case 4($\times 200$). Figure a, b, c, d: case 1; Figure e, f: case 4.

Figure 3 Immunohistochemistry of tumor cells

LPD)(儿童),包括儿童系统性 EBV 阳性 T 细胞淋巴瘤增殖性疾病 (与慢性活动性 EBV 感染相关, chronic active EBV infection, CAEBV)以及本病。Cohen 等^[1]病理学家认识到 WHO2008 分类有不足之处,提出 HVL 归于 CAEBV T/NK 细胞型。此类疾病高发地区在亚洲和南美洲,西方国家罕有报道,目前文献报道

大多来源于韩国、日本、中国、墨西哥、秘鲁、玻利维亚等^[2-8]。

本病多发生于儿童,无明显性别差异。临床主要表现为丘疹、丘疱疹、水疱等,继之糜烂、溃疡及结痂,愈后遗留点状凹陷性瘢痕,与 HV 类似。但与之相比,HVL 损害更大且深在,可出现颜面、手足显著

Table 1 Immunohistochemical features of HVL

Case No	CD3	CD4	CD8	CD45RO	TIA-1	Granzyme-B
1	+	+	-	+	+	N
2	+(partial)	-	+	N	+	+
3	+(partial)	-	+	N	+	N
4	+	-	+	+	+	+
5	+(minority)	N	+	N	+	+
6	+	+	-	+	+	+
7	+	N	+	+	N	+(partial)

Note: Not applied.

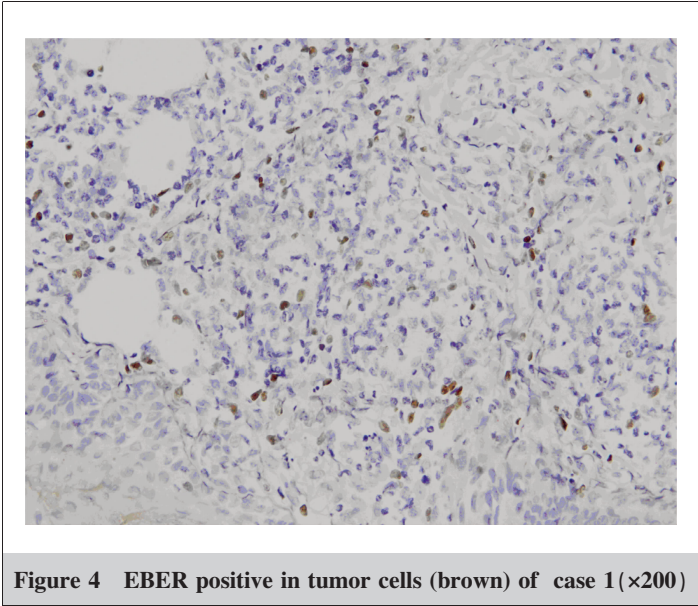


Figure 4 EBER positive in tumor cells (brown) of case 1(×200)

肿胀及皮肤肿块，易引起溃疡而致残毁性瘢痕。而且，本病皮损分布广泛，曝光与非曝光部位均可累及，可伴高热，淋巴结及肝脾大。本组例5患儿开始诊断为HV，5年后进展为HVL，Xu和Iwatsuki也报道过类似的病例^[8,9]。目前，国际上一致认为HV、HV-like LPD及HVL实际上是同一疾病谱中不同发展阶段的表现形式，EBV感染相关性、HV样皮损为其共同特点^[1,10]，所以临床上HV患者一定要长期随访。蚊虫超敏反应可诱发和加重本病。本组4例患者对蚊虫叮咬过敏(例1、2、4、7)，避免蚊虫叮咬后病情可减轻。研究认为^[11]，在CAEBV感染基础上，蚊唾液腺变应原刺激CD4阳性T细胞，诱导EBV活化，引起病情的加重。

本组患者组织病理均显示较为致密的淋巴样细胞，围绕血管壁周围及附属器浸润，浸润细胞具有程度不一的异型性，浸润深度也有所不同，某些病例可深达脂肪组织。组织病理像的不同可能与临床的不

同阶段相关^[12]，是否与患者临床严重程度及预后相关还有待进一步的随访。本组患者均表达CD3、TIA-1、Granzyme-B及CD45RO，而代表NK细胞标志物CD56只有个别表达，显示本组HVL患者均为T细胞源性。但HVL亦可源自NK细胞，已有表达NK细胞标志物CD56的病例被报道^[7,13,14]。Xu等^[8]认为NK细胞来源的HVL，具有蚊虫叮咬过敏，高滴度的IgE，主要为T淋巴细胞浸润，呈惰性的临床过程。但本组4例蚊虫叮咬过敏的患儿，均为T细胞来源，病程迁延，提示部分T细胞来源的患者与NK细胞来源的患者有相似的临床表现。HVL已被证实与EBV的慢性活动性感染相关^[1]，并可检测出克隆性TCR基因重排，Rodríguez-Pinilla等^[13]报告的14例HVL患者中2例发生TCR基因重排。本组患儿的皮损组织病理EBV原位杂交均阳性(例5未做)，部分患者外周血中显示高滴度的EBV抗体，提示与EBV感染相关。其中2例患儿行TCR基因重排检查，1例阴性，1例为TCR γ 和 δ 阳性。

HVL为罕见淋巴瘤，目前尚未建立标准化的治疗方案及大样本的预后分析。其治疗效果和预后差异较大^[14]。Barrionuevo等^[5]及Sanqueza等^[12]报告的病例，均接受了化疗和(或)放疗，平均生存时间分别为20个月和5.3个月，显示该病预后较差。而在国内一些文献中，部分患者仅使用干扰素，小剂量激素及阿昔洛韦等治疗，病情得到长期缓解^[8,15-17]。本组患者均未进行化疗，使用小剂量的强的松，反应停或维A酸类及干扰素治疗，阿昔洛韦抗病毒，有蚊虫叮咬过敏的尽量防蚊，病情得到有效控制，随访至今无一例死亡。其中例7患者入院时有严重皮疹，高热，肝脾淋巴结肿大，转氨酶升高明显，建议肿瘤医院化疗，患者家属拒绝，予上述治疗方案后病情稳定，随访至今仍存活。以上报道与国外文献不符，这是与患者的病情严重程度相关，还是强烈的全身化疗对本病的预后无益，尚需大样本的临床资料及长期的随访进一步观察。Ei-Mallawany等^[18]对1例化疗抵抗的患者采用EBV阳性相关异基因造血干细胞移植，并行供体来源EBV特异性细胞毒性T淋巴细胞免疫治疗，其病情得到长期缓解，这为治疗HVL提供了新的选择。

参考文献:

- [1] Cohen JI, Kimura H, Nakamura S, et al. Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative disease in non-immunocompromised hosts: a status report and summary of an international meeting, 8–9 September 2008 [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(9): 1472–1482.
- [2] Oono T, Arata J, Masuda T, et al. Coexistence of hydroa vacciniforme and malignant lymphoma[J]. *Arch Dermatol*, 1986, 122(11): 1306–1309.
- [3] Ruiz- Maldonado R, Parrilla FM, Orozco-Covarrubias ML, et al. Edematous, scarring vasculitic panniculitis: a new multisystemic disease with malignant potential [J]. *J Am Acad Dermatol*, 1995, 32(1): 37–44.
- [4] Magaña M, Sangtúeja P, Gil-Beristain J, et al. Angiocentric cutaneous T-cell lymphoma of childhood (hydroa-like lymphoma): a distinctive type of cutaneous T-cell lymphoma[J]. *J Am Acad Dermatol*, 1998, 38(4): 574–579.
- [5] Barrionuevo C, Anderson VM, Zevallos-Giamprti E, et al. Hydroa-like cutaneous T-cell lymphoma: a clinicopathologic and molecular genetic study of 16 pediatric cases from Peru[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2002, 10(1): 7–14.
- [6] Chen HH, Hsiao CH, Chiu HC. Hydroa vacciniforme-like primary cutaneous CD8-positive T-cell lymphoma [J]. *Br J Dermatol*, 2002, 147(3): 587–591.
- [7] Doeden K, Molina-Kirsch H, Perez E, et al. Hydroa-like lymphoma with CD56 expression [J]. *J Cutan Pathol*, 2008, 35(5): 488–494.
- [8] Xu Z, Lian S. Epstein-Barr virus-associated hydroa vacciniforme-like cutaneous lymphoma in seven Chinese children[J]. *Pediatr Dermatol*, 2010, 27(5): 463–469.
- [9] Iwatsuki K, Satoh M, Yamamoto T, et al. Pathogenic link between hydroa vacciniforme and Epstein-Barr virus-associated hematologic disorders[J]. *Arch Dermatol*, 2006, 142(5): 587–595.
- [10] Carbone A, Gloghini A, Dotti G. EBV-associated lymphoproliferative disorders: classification and treatment[J]. *Oncologist*, 2008, 13(5): 577–585.
- [11] Asada H. Hypersensitivity to mosquito bites: a unique pathogenic mechanism linking Epstein-Barr virus infection, allergy and oncogenesis [J]. *J Dermatol Sci*, 2007, 45(3): 153–160.
- [12] Sanqueza M, Plaza JA. Hydroa vacciniforme-like cutaneous T-cell lymphoma: clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2013, 69(1): 112–119.
- [13] Rodríguez-Pinilla SM, Barrionuevo C, Garcia J, et al. EBV-associated cutaneous NK/T-cell lymphoma: review of a series of 14 cases from Peru in children and young adults[J]. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34(12): 1773–1782.
- [14] Duan ZY, Zeng XS. Hydroa vacciniforme-like cutaneous T-cell lymphoma [J]. *International Journal of Dermatology and Venereology*, 2012, 38(3): 197–199. [段紫钰, 曾学思. 种痘样水疱病样 T 细胞淋巴瘤 [J]. 国际皮肤性病杂志, 2012, 38(3): 197–199.]
- [15] Lu W, Lai YM, Li M. Hydroa vacciniforme-like cutaneous T cell lymphoma: 3 cases reports and literature review[J]. *Journal of Leukemia and Lymphoma*, 2012, 21(8): 493–495. [陆伟, 赖玉梅, 李敏, 等. 水疱痘疮样淋巴瘤三例并文献复习[J]. 淋巴瘤与白血病, 2012, 21(8): 493–495.]
- [16] Su B, Qu B, Wang BX, et al. Hydroa vacciniforme-like cutaneous T cell lymphoma: 3 cases report and literature review [J]. *The Chinese Journal of Dermatovenereology*, 2008, 22(6): 341–344. [宿斌, 渠涛, 王宝玺, 等. 种痘水疱病样皮肤 T 细胞淋巴瘤 3 例及文献复习[J]. 中国皮肤性病杂志, 2008, 22(6): 341–344.]
- [17] Xiang GC, Song NM, Sang JL, et al. Hydroa vacciniforme-like cutaneous T-cell lymphoma [J]. *Journal of Clinical Dermatology*, 2009, 38(98): 483–486. [相广才, 宋楠萌, 桑建利, 等. 牛痘样水疱病样皮肤 T 细胞淋巴瘤[J]. 临床皮肤科杂志, 2009, 38(98): 483–486.]
- [18] EI-Mallawany NK, Geller L, Bollard CM, et al. Long-term remission in a child with refractory EBV(+) hydroa vacciniforme-like T-cell lymphoma through sequential matched EBV(+)-related allogeneic hematopoietic SCT followed by donor-derived EBV-specific cytotoxic T-lymphocyte immunotherapy[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2011, 46(5): 759–761.