

NK/T 细胞淋巴瘤合并噬血细胞综合征 1 例

A Case of NK/T Cell Lymphoma Associated with Hemophagocytic Syndrome

GU Yi-fan, XUE Jun

顾亦凡, 薛 军

(南京医科大学附属南京医院, 南京市第一医院, 江苏 南京 210006)

主题词: NK/T 细胞淋巴瘤; 噬血细胞综合征; 诊断; 治疗

中图分类号: R733 文献标识码: B

文章编号: 1671-170X(2020)03-0265-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.03.B021

NK/T 细胞淋巴瘤是一种罕见的高度侵袭性的血液系统恶性肿瘤, 在亚洲和拉丁美洲相对更为常见, 约占非霍奇金淋巴瘤的 3%~10%, 文献报道其与 EB 病毒的慢性感染密切相关^[1-3]。噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS), 又称噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), 进展速度快, 死亡率高, 是一种严重的免疫介导疾病, 国内外罕有报道。噬血细胞综合征是由于 T 淋巴细胞和巨噬细胞系统异常激活、增殖, 分泌大量炎症细胞因子, 如 IFN- γ , IL-12, IL-18, TNF- α , 而引起的多器官功能受损和全身严重炎症反应的一种临床综合征^[4]。临床主要特征除了发热、肝脾增大以及骨髓、肝、脾、淋巴结发现噬血现象外, 实验室检查可见血细胞三系减低、肝功能损伤、凝血异常、铁蛋白明显升高等。本文报道 1 例 NK/T 细胞淋巴瘤合并噬血细胞综合征(natural killer(NK)/T cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome, NK/T-LAHS)。

1 临床资料

患者许某, 男性, 29 岁, 因“乏力、低热 2 年余”于 2018 年 8 月 10 日首次入院, 患者 2 年多来无诱因下出现乏力, 伴有发热, 体温 38℃~38.5℃, 感畏寒, 无寒战, 可自行退热, 复又升高, 近来发现腹股沟

包块, 于当地医院就诊。查心电图: 窦性心动过速, 心超: 二尖瓣轻度返流, 胸部 CT: 左肺上叶舌段炎症病变, 纵膈及两侧腋下多发淋巴结肿大, 两侧锁骨多发片状低密度影, 彩超示脾大, 双腹股沟淋巴结肿大。血常规: 白细胞 $1.2 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 62g/L、血小板 $15 \times 10^9/L$ 。门冬氨酸氨基转移酶 52.00U/L、乳酸脱氢酶 738.00U/L、白蛋白 27.70g/L、白/球比 0.81、谷氨酰转氨酶 65.00U/L、碱性磷酸酶 158.00U/L、 α -羟丁酸脱氢酶 577.00U/L、总胆汁酸 10.80 μ mol/L、钾 3.46mmol/L、钠 134.20mmol/L、钙 1.83mmol/L、总胆固醇 2.23mmol/L。铁蛋白 5127.00ng/ml、 β_2 微球蛋白 4.675 μ g/ml。骨髓穿刺(髂前): 骨髓及血片可见部分异常细胞, 偶见浆细胞成团分布。骨髓免疫分型: 淋巴细胞约占有核细胞 14.5%, 原始区域细胞约占有核细胞的 0.5%, 分布散在。粒细胞占 56.5%, 部分细胞存在发育异常可能。PET-CT 结果: (1) 左肺上叶占位, 全身骨骼多发骨质破坏(虫蚀样), 脾脏显著增大, 脾脏明显增大, 代谢均不同程度增高, 考虑血液系统恶性病变可能性大, 除外骨髓瘤可能; (2) 副鼻窦窦炎; (3) 鼻咽部后壁及双侧口咽壁代谢增高, 考虑非特异性摄取可能, 建议随访观察; (4) 心包少量积液。(5) 肝脏体积稍大。染色体核型分析未见异常。TCR 基因重排: TCR γ 基因发生重排。免疫球蛋白定量未见明显异常, 免疫固定电泳无 M 蛋白带, 尿本周氏蛋白阴性。病毒核酸检测: EB 病毒 DNA 检出。巨细胞病毒 IgG 抗体阳性。骨髓穿刺(髂后): 噬血细胞综合征, 分类不明细胞占 8%, 部分细胞可见病态造血表现。腰椎活检(腰椎 L5)病理免疫组化: CD3(+), CD4(+), CD43(+), CD56(1+), Ki-67(>75%), TIA1(+), Gran-B(+), Perforin(+), CD20(-), Pax-5(-), CD10(-), CD15(-), CD163(散+), CD123(-), MPO(-), 原位杂交 EBER(+). 结合 HE 切片, 本例

通信作者: 薛军, 主任医师, 博士; 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院) 血液科, 江苏省南京市秦淮区长乐路 68 号(210006), E-mail: xuejun64@126.com

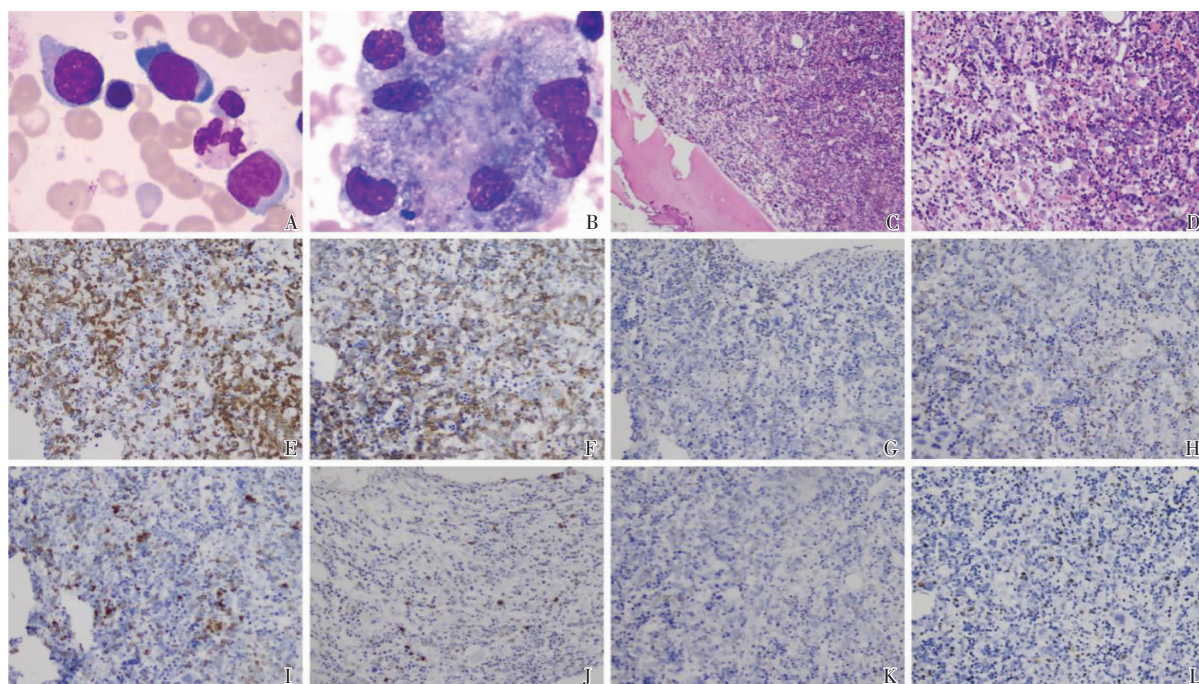
收稿日期: 2019-11-11; 修回日期: 2019-12-31

为 EBV 阳性 T/NK 细胞淋巴瘤组织增生性疾病(慢性活动性 EBV 感染)。考虑诊断 NK/T 淋巴瘤(Ⅳ期高危, IPI 积分 4 分)。住院期间患者出现持续高热, 畏寒、全身水肿、血压低、呼吸困难、鼻出血, 查铁蛋白: $>40000\text{ng/ml}$; 血浆纤维蛋白原 0.91g/L , D-二聚体 $18.19\mu\text{g/ml}$; 乳酸脱氢酶 1594U/L , 诊断淋巴瘤相关噬血细胞综合征(LAHS), 予 HLH-94 方案诱导治疗(地塞米松+Vp16), 并予输白蛋白、纤维蛋白原、血浆、凝血酶原复合物、冷沉淀、对症支持等治疗, 患者畏寒发热、水肿出血等症状好转。复查骨穿, 骨髓常规: (1) 纯红再障; (2) 可见大量嗜血细胞, 建议结合临床。骨髓病理 (Figure 1): 骨髓增生极度活跃(90%), 粒红比显著升高, 粒系以中性中幼粒细胞及以下为主。红系增生减低, 巨核细胞 0~9/骨小梁间, 以分叶为主。阅片见灶性增生的异型淋巴细胞, 胞体偏大, 不规则, 核胞浆量丰富, 核不规则, 核染色质较粗, 不见核仁, 约占核细胞 20%。阅片见大量吞噬组织细胞及骨髓坏死灶。CD3+++、CD4+、CD5++++、CD8-、CD56+、CD20 散在+、PAX5 散在+。提示: (1) 结合临床, 符合 T/NK 淋巴瘤侵犯骨髓; (2) 骨髓坏死。排除禁忌后行 PMED 方案化疗 1 个周期(甲氨

蝶呤 5g d1+依托泊苷 170mg d2~4+地塞米松 40mg d1~4+培门冬酶 3750U, d2), 辅以亚叶酸解救、保肝、护胃、止吐、水化、碱化等治疗, 同时予以输悬浮红细胞、升白细胞、输血小板、输新鲜血浆以及丙种球蛋白、白蛋白等支持治疗。复查血常规示白细胞总数 $6.40\times 10^9/\text{L}$ 、中性粒细胞 $5.45\times 10^9/\text{L}$ 、血红蛋白 98g/L 、血小板 $17\times 10^9/\text{L}$, 但仍反复发热, 考虑为噬血综合征所致, 建议行第 2 周期 PMED 方案化疗。患者因自觉疗效不理想, 拒绝继续化疗, 要求外院进一步诊治, 其淋巴瘤伴噬血细胞综合征, 随时有病情加重风险, 沟通无效后予出院。出院后 1 周随访, 患者一般情况尚可。

2 讨论

该患者的诊断较为曲折, PET-CT 提示多发淋巴结肿大, 全身骨骼多发骨质破坏(虫蚀样), 脾脏显著增大, 代谢均不同程度增高, 考虑血液系统恶性病变可能性大, 需除外骨髓瘤; 骨髓穿刺提示噬血细胞综合征, 可见部分异常细胞。为明确诊断, 拟行淋巴结活检, 普外科考虑淋巴结小, 位置深, 血小板减少、



A, B: Bone marrow aspiration showed evidence of hemophagocytosis (Wright staining $\times 400$); C, D: Pathologic histology of bone marrow. (C: HE staining $\times 100$; D: HE staining, $\times 200$); E-L: Immunohistochemical stainings of CD3, CD43, CD56, TIA-1, Gram-B, ki67, Perforin, EBER in bone marrow were positive (DAB staining $\times 200$)

Figure 1 Imaging of NK/T cell lymphoma

凝血异常,一般情况差,不宜行淋巴结活检。遂予完善腰椎棘突穿刺活检提示 NK/T 细胞淋巴瘤可能性大,结合免疫组化中 CD3 阳性、CD56 阳性、TIA-1 阳性,提示存在 NK/T 细胞淋巴瘤,此外,检出了 EB 病毒 DNA,因此我们诊断为 NK/T 细胞淋巴瘤合并噬血综合征。

HLH 的主要特征是由于各种诱因导致的细胞毒性 T 细胞和自然杀伤(NK)细胞过度活化,并刺激巨噬细胞活化,分泌大量炎症细胞因子。临床表现为发热、血细胞三系减少、肝脾肿大,并且可于骨髓、肝、脾、淋巴结组织发现噬血现象。HLH 由于诱发因素不同,被分为原发和继发。原发性 HLH 为一种常染色体或性染色体隐性遗传病,常见于 2 岁或更小的儿童,与包括 PFR1,UNC13D,STX11 以及 STXBP2 在内的遗传突变有关^[5]。继发性 HLH 见于感染、肿瘤、风湿性疾病等多种疾病。淋巴瘤相关的 HLH 是继发性 HLH 的一种常见类型。关于 HLH 的诊断,目前采用国际组织细胞协会于 2004 年修订 HLH-2004 指南^[6],诊断 HLH 需要满足以下 8 个标准中的 5 个:持续发热;肝脾肿大;累及外周血两系或三系的血细胞减少症;高甘油三酸酯血症和/或低纤维蛋白原血症;骨髓、脾脏、肝脏或淋巴结找见噬血细胞;高铁蛋白血症;NK 细胞活性低或不存在;高水平的可溶性白介素-2 受体。如部分患者未能满足上述诊断标准,但存在典型的临床表现,加上一部分实验室数据支持,亦可做出 HLH 诊断^[7]。对照指南,本例患者有 HLH 的典型表现,包括持续发热、全血细胞减少、纤维蛋白原水平低、高铁蛋白血症、脾大和骨髓的噬血现象。患者还表现出轻度的肝功能损害,继发性 HLH 诊断是明确的。

NK-T 细胞淋巴瘤与 HLH 相互独立而又密切相关,可能同时出现亦可能先后发生。淋巴瘤患者于 HLH 发病后,治疗应答较差(约 17.4%),生存期中位数仅为 26 天^[8]。NK/T-LAHS 治疗应包括,其一为噬血细胞综合征的治疗,包括控制炎症、控制 HLH 进展等;其二为 NK/T 淋巴瘤的治疗,包括各种化疗方案的选择^[9-11],控制原发病、纠正潜在的免疫缺陷等^[12]。但 NK/T-LAHS 治疗究竟是先治疗淋巴瘤还是噬血细胞综合征,目前没有确切循证医学证据,应根据不同情况,制定个体化诊疗方案。目前 HLH 治疗主要有 HLH-94 或 HLH-04 治疗方案、DEP 方案等。根据国际组织细胞协会的最新意见和 HLH-94

和 HLH-04 治疗方案的前瞻性临床研究结果,在淋巴瘤相关 HLH 的患者中不推荐使用 HLH-04 方案诱导治疗^[13]。因此目前主要以 HLH-94 方案(依托泊苷+地塞米松)作为标准治疗方案,DEP 方案(脂质体多柔比星+依托泊苷+甲泼尼龙)作为补救治疗方案^[14]。HSCT 亦应考虑用于侵袭性淋巴瘤导致的 HLH 以及复发/难治性淋巴瘤相关 HLH。文献表明对于 ECSIT-V140A 的 HLH 患者,在常规的含地塞米松方案中增加了沙利度胺,观察到其 HLH 逆转和无病生存时间超过 3 年,也为治疗提供了新的思路^[15]。本例患者在确诊 NK/T-LAHS 后,第一时间选择 HLH-94 方案予以诱导治疗,并予输白蛋白、纤维蛋白原、血浆、凝血酶原复合物、冷沉淀、对症支持等治疗,患者畏寒发热、水肿出血等症状好转,外周血除巨核系外,红系和粒系均明显改善。文献报道,培门冬酶为基础的联合化疗方案可显著性改善 NK/T-LAHS 患者的生存期^[16]。遂排除禁忌后行 PMED 方案化疗 1 个周期(甲氨蝶呤+依托泊苷+地塞米松+培门冬酶),辅以亚叶酸解救、保肝、护胃、止吐、水化、碱化等治疗,同时予以输悬浮红细胞、升白细胞、输血小板、输新鲜血浆以及丙种球蛋白、白蛋白等支持治疗。复查血常规示中性粒细胞恢复正常,但仍反复发热,考虑为噬血综合征所致,遂建议行 PMED 方案第 2 周期化疗。

参考文献:

- [1] Miyake MM, Oliveira MV, Miyake MM, et al. Clinical and otorhinolaryngological aspects of extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type[J]. Braz J Otorhinol, 2014, 80(4): 325-329.
- [2] Park S, YH Ko. Epstein-Barr virus-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disorders [J]. J Dermatol, 2014, 41(1): 29-39.
- [3] Nicolae A, Ganapathi KA, Pham TH, et al. EBV-negative aggressive NK-cell leukemia/lymphoma: clinical, pathologic, and genetic features[J]. Am J Surg Pathol, 2017, 41(1): 67-74.
- [4] Szyper-Kravitz M. The hemophagocytic syndrome/macrophage activation syndrome: a final common pathway of a cytokine storm [J]. Isr Med Assoc J, 2009, 11(10): 633-634.
- [5] Janka GE. Hemophagocytic syndromes[J]. Blood Rev, 2007, 21(5): 245-253.
- [6] Henter J, Home AC, Arico M, et al. HLH-2004: diagnostic

- and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2):124-131.
- [7] Jin ZL, Wang YN, Wang Z, Research progress in diagnosis and treatment of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome[J]. *Natl Mde J China*, 2017, 97(46):3674-3676. [金志丽, 王旖旎, 王昭. 淋巴瘤相关噬血细胞综合征诊断和治疗的研究进展[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(46):3674-3676.]
- [8] Jia J, Song Y, Lin N, et al. Clinical features and survival of extranodal natural killer/T cell lymphoma with and without hemophagocytic syndrome[J]. *Ann Hematol*, 2016, 95(12):2023-2031.
- [9] Deng XW, Wu JX, Wu T, et al. Radiotherapy is essential after complete response to asparaginase-containing chemotherapy in early-stage extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma: a multicenter study from the China Lymphoma Collaborative Group (CLCG)[J]. *Radiother Oncol*, 2018, 129(1):3-9.
- [10] Kwong YL, Chan TSY, Tan D, et al. PD1 blockade with pembrolizumab is highly effective in relapsed or refractory NK/T-cell lymphoma failing l-asparaginase[J]. *Blood*, 2017, 129(17):2437-2442.
- [11] Li X, Cheng Y, Zhang M, et al. Activity of pembrolizumab in relapsed/refractory NK/T-cell lymphoma[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1):15.
- [12] Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2013, 2013:605-611.
- [13] Committee of malignant lymphoma, Chinese anti-cancer association. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome[J]. *Natl Mde J China*, 2018, 98(18):1389-1393. [中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会. 淋巴瘤相关噬血细胞综合征诊治中国专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(18):1389-1393.]
- [14] Wang Y, Huang W, Hu L, et al. Multicenter study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 2015, 126(19):2186-2192.
- [15] Ma HJ, Liu QT, Huang HQ, et al. Recurrent ECSIT mutation encoding V140A triggers hyperinflammation and promotes hemophagocytic syndrome in extranodal NK/T cell lymphoma[J]. *Nature Medicine*, 2018, 24(2):154-164.
- [16] Wang J, Xiao F, Yin T, et al. Primary NK /T cell lymphoma with secondary hemophagocytic syndrome: a case report and literature review[J]. *Tumor*, 2017, 37(4):398-404. [王家璐, 肖菲, 殷婷, 等. NK/T 细胞淋巴瘤继发噬血细胞综合征: 1 例报道及文献复习[J]. *肿瘤*, 2017, 37(4):398-404.]

《肿瘤学杂志》作者/通信作者校对文稿须知

作者/通信作者自校拟发排校样稿,是期刊出版工作中不可缺少的重要环节,也是确保期刊质量的重要手段。特此重申,请作者/通信作者务必按以下要求进行校对:

1. 首先全面校对全文,对编辑提出的校样稿中需特别注意校对及需补充的内容,必须予以改正或解释。

2. 所有需修改和补充的内容,均请用红笔将正确的字符书写清楚(避免使用不规范的汉字);必须改动的字符,直接在校样稿的空白处写出,所增删字数最好相符。

3. 文题、作者、单位名称、邮政编码、通信作者等信息,务必确认无误。

4. 对正文文字(包括外文字母及大小写)、标点符号、数据、图表、计量单位、参考文献等应认真细致逐一校对;请用规范的通用药品名称(不用商品名)和医学名词,认真核查并使用标准计量单位及药物剂量。

5. 参考文献缺项的部分,应按本刊规定的著录格式进行补充。请作者务必认真核实所引用文献是否正确,并核查正文中角码是否与文后所列参考文献序号对应。

6. 校对完毕请作者/通信作者签名,并在规定的日期内将校样稿寄回编辑部。如有要求补充的资料,也需一并寄回。

7. 由于出版周期的限制,如作者/通信作者不能在规定时间内校对寄回,请及时联系本刊编辑部说明原因,否则可能造成该文稿延期出版,或者取消刊发。