

膀胱黏膜相关淋巴组织淋巴瘤合并免疫性血小板减少性紫癜 1 例

Bladder Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma with Immune Thrombocytopenic Purpura: A Case Report // DAI Qin-qin, XIANG Yang, CHANG Xiao-hui, ZHANG Yan-li

戴亲亲, 向阳, 常晓慧, 张彦丽

(中国人民解放军第 967 医院, 辽宁 大连 116021)

主题词:膀胱黏膜相关淋巴组织淋巴瘤; 免疫性血小板减少性紫癜; 糖皮质激素

中图分类号: R733 **文献标识码:** B

文章编号: 1671-170X(2020)06-0563-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.06.B019

黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(mucosa-associated lymphoid tissues lymphoma, MALT 淋巴瘤)是一种结外边缘区淋巴瘤, 占有 B 细胞来源淋巴瘤的 7%~8%, 多见于胃、肺、皮肤等器官, 发生于膀胱的 MALT 淋巴瘤非常少见; 免疫性血小板减少性紫癜(immune thrombocytopenic purpura, ITP) 是一种后天获得性自身免疫性疾病, 国内外尚无膀胱黏膜相关淋巴组织淋巴瘤合并免疫性血小板减少性紫癜的报道, 现报告如下。

1 临床资料

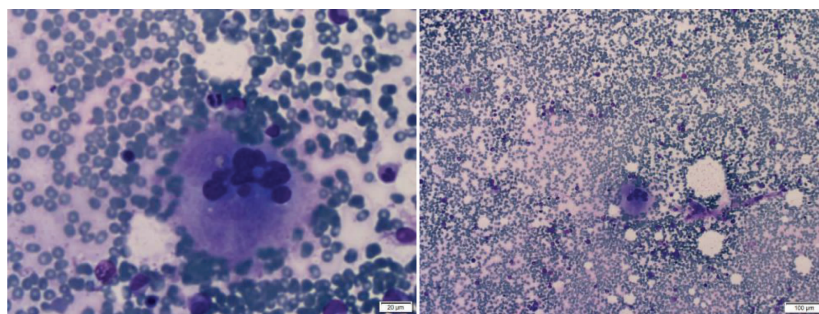
患者, 女性, 55 岁。2010 年 7 月体检发现血小板 $90 \times 10^9/L$, 未在意。2011 年 9 月始双下肢皮肤出现大片瘀斑, 时隐时现, 未行诊治。2012 年 1 月自觉双下肢皮肤瘀斑加重入我院。入院后查体双下肢散在大片瘀斑, 未见其他阳性体征。血常规示血小板 $40 \times$

$10^9/L$, 血红蛋白及白细胞均正常; 免疫球蛋白 G1 6.3g/L, 补体 C3 30.87g/L, 补体 C4、免疫球蛋白 M 及

通信作者: 向阳, 主任, 主任医师, 硕士生导师, 硕士; 中国人民解放军第 967 医院中医血液科, 辽宁省大连市西岗区胜利路 80 号(116021); E-mail: tcm210dl@hotmail.com

收稿日期: 2019-03-21; **修回日期:** 2019-05-24

A 均正常; 淋巴细胞亚群示 NK 细胞 5.17%, CD4+ 细胞 58.3%, CD19+、CD3+、CD3+CD8+ 细胞以及 CD3+CD4+/CD3+CD8+ 均正常。肝肾功能、电解质、凝血象、血清病原学、血沉、超敏 C 反应蛋白、类风湿因子、抗 O、抗核抗体、抗双链 DNA、自身免疫抗体谱、心电图及胸部 X 线片等均正常; 胃镜提示浅表性胃炎, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)(-); 腹部彩超未见肝脾增大。骨髓细胞学检查示骨髓增生活跃, 粒系占 66.0%, 红系占 26%, 粒:红=2.54:1。粒系增生活跃, 各阶段比值及形态大致正常。红系增生活跃, 以中晚幼红细胞增生为主, 形态未见异常。淋巴细胞占 8.0%, 形态正常。全片见巨核细胞 56 个, 未见血小板巨核细胞, 血小板散在可见(Figure 1), 故诊断为 ITP。予中药利湿降浊、凉血生血治疗后血小板升至



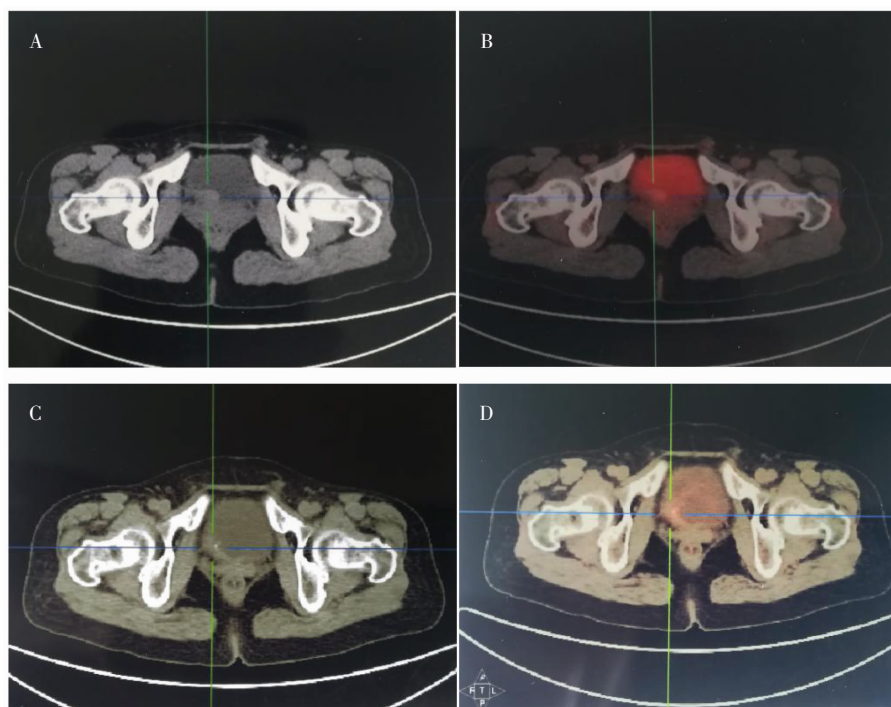
Megakaryocytes are large, lack of granules, the cytoplasm and nucleus show degenerative changes(Wright's-Giemsa staining)

Figure 1 Bone marrow smear of immune thrombocytopenic purpura

$50 \times 10^9/L$, 无出血倾向出院。此后自行间断服用醋酸泼尼松片 5mg/d, 血小板波动于 $20 \sim 30 \times 10^9/L$ 。2018 年 2 月因血小板下降至 $6 \times 10^9/L$ 再入我院, 予地塞米松 10mg 静脉滴注共 5d 后, 改用醋酸泼尼松片 50mg/d 口服序贯治疗, 血小板恢复正常后出院。其

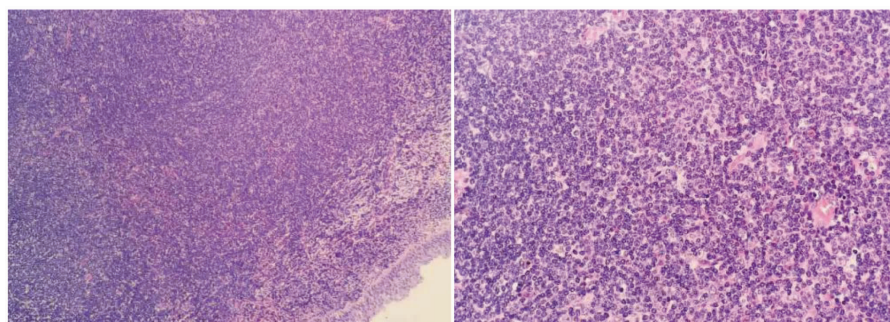
后于门诊随诊, 醋酸泼尼松片剂量逐渐减量至 5mg/d, 血小板波动于 40~50×10⁹/L, 无出血倾向。

患者于 2010 年 7 月体检时腹部彩超提示膀胱三角区尿道内口偏右侧见 2.54cm×1.54cm 大小的低回声隆起, 考虑占位性病变。泌尿系 CT 提示: 膀胱底部右后壁占位。膀胱镜检查示: 膀胱颈右侧隆起, 范围 2cm×2cm 左右, 表面黏膜光滑, 未见肿物。正电子发射断层扫描/计算机断层扫描(PET/CT)见膀胱后下壁右侧一软组织密度结节突入膀胱内, 大小约 2.0cm×1.8cm, SUV_{max} 为 6.4, 延迟显像升高至 9.7 (Figure 2A, 2B); 右胸壁背阔肌上缘外侧见条片状软组织密度影, 放射性摄取明显增高, SUV_{max} 为 7.9, 延迟显像升高至 8.3; 剑突下见一软组织密度结节, 大小约 2.0cm×1.0cm, 放射性摄取明显增高, SUV_{max} 为 10.7, 延迟显像升高至 13.6; 脐水平以下, 右侧腹直肌外缘下方腹腔内见一软组织密度结节, 大小约 0.9cm×0.5cm, 放射性摄取明显增高, SUV_{max} 为 4.2, 延迟显像升高至 6.3。行剑突下肿物切除术, 病理回报为淋巴组织增生。经多家医院会诊均考虑膀胱肿物与剑突下肿物同源, 予随诊观察膀胱肿物。2014 年体检发现右侧腋窝区有一肿物, 经乳腺钼靶、穿刺活检, 确诊为淋巴组织增生。2017 年始年度体检彩超提示膀胱肿物增大至 4.70cm×3.57cm。2018 年 9 月 12 日因肾结石经尿道行右输尿管镜取石术时, 并行离子束刀膀胱肿物切除术。膀胱肿物切除标本病理



A, B: Before surgical excision; C, D: After surgical excision

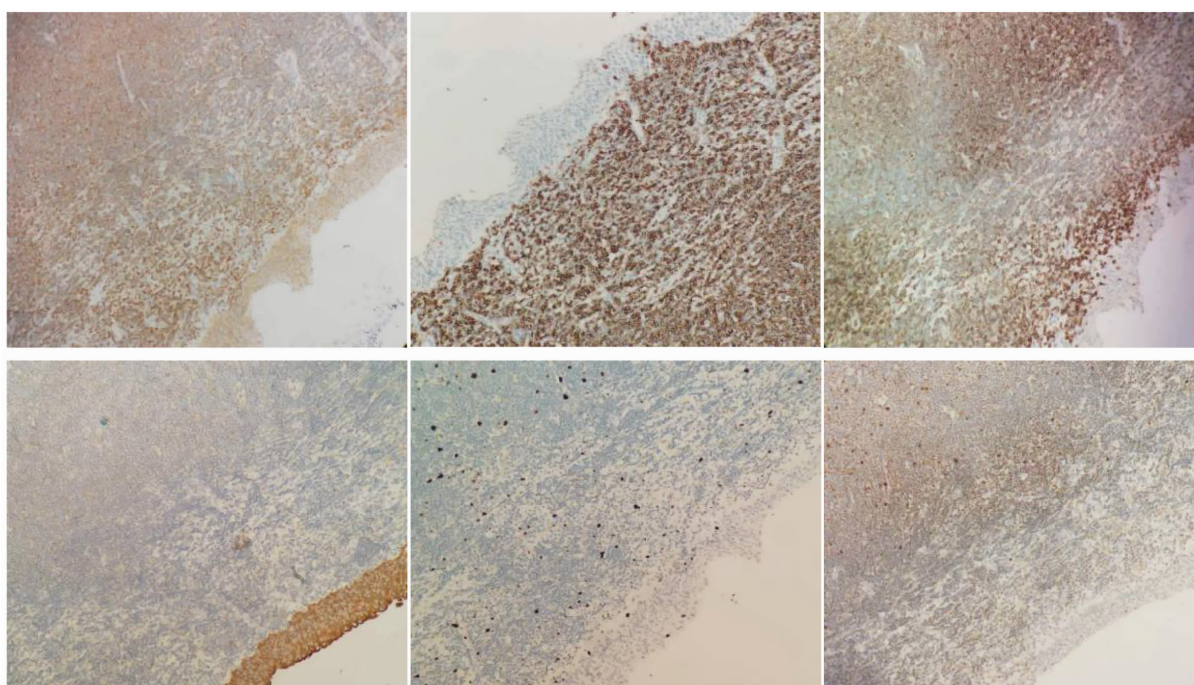
Figure 2 PET/CT tomography of bladder MALT lymphoma



A: Lamellar proliferation of lymphoid cells can be seen under the mucous membrane and residual germinal centers can be seen locally (HE×100); B: Monocyte-like B cells, small lymphocytes and central cells proliferate, cell size is consistent, cytoplasm is few, light staining, nuclear size is the same, chromatin is not thick, granulation, nucleolus is visible, mitosis is rare (HE×400)

Figure 3 Pathological findings of bladder MALT lymphoma

示淋巴组织明显增生, 大量大小较一致的异型细胞弥漫浸润生长, 异型细胞排列密集, 细胞体积小, 细胞核圆形或卵圆形, 核仁不明显, 胞质较少 (Figure 3); 免疫组化示 Bcl-2(+), Bcl-6(残留生发中心+), CD10(残留生发中心+), CD20(+), CD21(FDC 网+), CD23(FDC 网+), CD3(-), CD43(+), CK(上皮+, 显示淋巴上皮病变), CyclinD1(-), Ki-67 (+20%), MUM-1(+)(Figure 4), 诊断为膀胱 MALT 淋巴瘤。术后复查 PET/CT 示右侧腋窝区见大小不等淋巴结



A:Positive expression of Bcl-2(x200);B:Positive expression of CD20(x200);C:Positive expression of CD43(x200);
D:Positive expression of CK(x200);E:Ki-67 positive cells,20%(x200);F:Positive expression of MUM1(x200)

Figure 4 Immunohistochemical results of bladder mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma

影,局部融合成团,较大层面大小约 4.0cm×3.8cm,呈放射性摄取增高,SUV_{max} 约为 9.4;回盲部肠管放射性摄取稍增高,SUV_{max} 约为 4.2,延迟后约为 6.6;膀胱右后壁局部稍增厚,其内可见点状致密影,利尿剂介入后延迟显像呈放射性摄取增高,SUV_{max} 约为 6.8(Figure 2C,2D);此次右侧胸壁、剑突下、右腹壁下方腹腔软组织密度灶及左侧附件区低密度灶均未见显示;余全身显像较前未见明显变化。行免疫固定电泳未见单克隆免疫球蛋白。因膀胱肿物已切除,患者无相关症状,且考虑 MALT 淋巴瘤为惰性淋巴瘤,患者未接受其他治疗,随访中。

2 讨论

膀胱 MALT 淋巴瘤属边缘区 B 细胞淋巴瘤(marginal zone lymphoma,MZL),是起源于淋巴滤泡边缘区的惰性 B 细胞淋巴瘤。MALT 淋巴瘤发病与 Hp 或鹦鹉热衣原体(*Chlamydia psittaci*,CP)等感染性病因以及自身免疫性疾病(如干燥综合征)等导致的慢性抗原刺激有关,可以涉及胃肠道、甲状腺、眼

附件、肺、唾液腺、肝脏和皮肤等多种器官,其中胃是最常见的发生部位^[1-2],膀胱少见,病因尚不明确。女性膀胱 MALT 淋巴瘤发病率高于男性,可能与女性易患膀胱炎有关^[3]。本例患者为女性,经膀胱病理及免疫组化诊断为 MALT,从发现膀胱占位至肿物渐大后切除历时 8 年余,符合该类肿瘤进展缓慢,惰性生长的特点。

膀胱 MALT 淋巴瘤是膀胱原发淋巴瘤最常见的类型^[4]。Schniederjan 等^[5]认为无论膀胱外是否受累,膀胱病变为首发且为主要病变作为肿瘤原发于膀胱的判断标准,据此本例患者膀胱 MALT 淋巴瘤考虑原发于膀胱可能性大。但患者在 2010 年、2014 年的相关检查中见剑突、腋窝等部位有肿物,病理证实为淋巴组织增生,亦不排除膀胱肿物与剑突肿物、腋窝肿物同源。2018 年复查 PET/CT 示右侧腋窝区大小不等淋巴结,FDG 代谢增高,考虑恶性淋巴瘤累及可能性大,故不排除膀胱 MALT 淋巴瘤播散或合并结节 MZL 可能。对于膀胱 MALT 淋巴瘤的治疗,因其比较罕见,目前尚无统一的诊断及治疗标准。Vempati 等^[6]总结 52 例膀胱 MALT 淋巴瘤,指出对

于局限性病变,放疗是保存膀胱的最好治疗选择,但对于生育期妇女行经尿道膀胱肿瘤电切术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)的最大切除也是治疗方案之一,对于复发或播散病例应考虑化疗和利妥昔单抗联合使用。本例手术治疗膀胱 MALT 淋巴瘤后,目前仍无相关不适症状,定期复查中,基于患者免疫组化提示 CD20(+),且腋窝淋巴结累及可能,若病情进展,利妥昔单抗联合化疗是可供选择的治疗方法。

有研究报道^[7]膀胱淋巴瘤最常见的症状包括体重减轻、疲劳、血尿、排尿困难、夜尿症、尿频和耻骨上或腹部疼痛,而大多数膀胱 MALT 淋巴瘤患者会出现慢性膀胱炎症状。但本例患者无尿频、尿急、尿痛等膀胱刺激症状出现,这与 Isono 等^[8]报道的病例相似。由此可见,膀胱 MALT 淋巴瘤症状不典型,缺乏特异性,也较隐匿,这提示我们定期检查、动态观察相关影像学检查的变化十分必要且是有效地早期发现疾病的措施,必要时需进一步行活检和免疫组织化学等检查明确诊断。

ITP 是一种以抗体介导的血小板破坏为特征的自身免疫性疾病,其与淋巴系统增殖性疾病的关联性已被肯定^[9],是非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)常见的免疫性血液学并发症,在不同亚型 NHL 发生率为 0.76%,可先于或同时或迟发,亦或治疗后^[10],但未见膀胱 MALT 淋巴瘤相关性 ITP 的报道。Ono 等^[11]认为淋巴瘤与 ITP 的关系有以下两种可能:第一,涉及自身抗体的慢性炎症反应诱导淋巴瘤的发生。第二,淋巴瘤组织本身产生抗血小板自身抗体,从而促使 ITP 的发生。本例患者 ITP 诊断明确,激素治疗有效,但远期疗效不令人满意,且因具有与膀胱肿瘤同时发现、膀胱 MALT 淋巴瘤切除后仍存在腋窝淋巴结病变等临床特点,考虑上述两种机制中的后者更有可能导致患者的病情。

总之,目前国内外尚少见膀胱 MALT 淋巴瘤相关 ITP 的报道。对于传统治疗难治性 ITP 的病例,考虑是否存在淋巴瘤等潜在因素是比较重要的,因此需要进一步的研究来揭示淋巴瘤相关 ITP 的精确发病机制。

参考文献:

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [J]. *Blood*, 2016, 127(20):2375-2390.
- [2] Nakamura S, Matsumoto T. Helicobacter pylori and gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Recent progress in pathogenesis and management [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(45):8181-8187.
- [3] Raderer M, Kieseewetter B, Ferreri AJ. Clinicopathologic characteristics and treatment of marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):152-171.
- [4] Hsu JS, Lin CC, Chen YT, et al. Primary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the urinary bladder [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2015, 31(7):388-389.
- [5] Schniederjan SD, Osunkoya AO. Lymphoid neoplasms of the urinary tract and male genital organs: a clinicopathological study of 40 cases [J]. *Mod Pathol*, 2009, 22(8):1057-1065.
- [6] Vempati P, Knoll MA, Alqatari M, et al. MALT lymphoma of the bladder: a case report and review of the literature [J]. *Case Rep Hematol*, 2015, 2015:1-7.
- [7] Shi F, Li H, Zeng Z, et al. Clinicopathological analysis of 4 cases of primary extranodal mucosa-associated lymphoid marginal zone lymphoma of the bladder [J]. *Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2018, 34(7):784-787. [施凤, 李海, 曾铮, 等. 膀胱原发结外黏膜相关淋巴组织边缘区淋巴瘤 4 例临床病理分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2018, 34(7):0784-0787.]
- [8] Isono M, Sato A, Kimura F, et al. A case of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the bladder successfully treated with radiotherapy [J]. *Urol Case Rep*, 2018, 16:1-3.
- [9] Bayhan T, Şule Ünal, Fatma Gümrük, et al. Immune thrombocytopenic purpura during maintenance phase of acute lymphoblastic leukemia: a rare coexistence requiring a high degree of suspicion, a case report and review of the literature [J]. *Turk J Haematol*, 2015, 32(4):363-366.
- [10] Hauswirth AW, Skrabas C, Schützinger C, et al. Autoimmune thrombocytopenia in non-Hodgkin's lymphomas [J]. *Haematologica*, 2008, 93(3):447-450.
- [11] Ono K, Onishi Y, Kobayashi M, et al. Successful Treatment of Aggressive Mature B-cell Lymphoma Mimicking Immune Thrombocytopenic Purpura [J]. *Intern Med*, 2018, 57(17):2573-2579.