

以皮损伴噬血细胞综合征为复发表现的血管内 NK/T 细胞淋巴瘤 1 例并文献复习^{*}

邓慧晴^{1,2} 龚端豪¹ 黄伟¹ 周匡果^{1*}

华中科技大学同济医学院附属同济医院¹ 血液内科;²第二临床学院,湖北武汉 430030

关键词 血管内 NK/T 细胞淋巴瘤;噬血细胞综合征;临床特点

中图分类号 R551.2 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20230617

血管内淋巴瘤(intravascular lymphoma, IVL)是一种发生于小血管腔内的侵袭性非霍奇金淋巴瘤,极为罕见,易误诊且治疗困难。首次由 Pfleger 和 Tappeiner 报道^[1],其中 B 细胞来源占 85%~90%,而 NK/T 细胞来源仅占 10%~15%^[2,3];在 2003 年, Santucci 等^[4]报道了第 1 例血管内 NK/T 细胞淋巴瘤(intravascular natural killer/T cell lymphoma, IVNKTL)。噬血细胞综合征是一种危及生命的侵袭性免疫过度活化综合征,多与肿瘤、病毒、免疫、遗传等因素有关。本文通过分析 1 例以皮损伴噬血细胞综合征为复发表现的 IVNKTL 资料,结合文献复习,以期提高对 IVNKTL 临床表现、病理特征、鉴别诊断的认识,探寻有效的治疗方法。

病例资料

患者女,59 岁,因“全身出现红斑结节 2 个月,加重并发热半月余”于 2022 年 5 月到华中科技大学同济医学院附属同济医院皮肤科就诊。患者 2 个月前无诱因左下肢出现红斑结节,压之不褪色,之后皮损逐渐延及躯干、双上肢、右下肢,伴疼痛,伴乏力,随后进行性加重;左下肢红斑破溃、糜烂、渗液,躯干、四肢皮肤肿胀、紧绷、发亮,且出现双下肢非凹陷性水肿;在当地医院按“结节性红斑”予以治疗,疼痛暂时退散,左下肢破溃处结痂;半月前皮损加重伴发热,双小腿轻度水肿。既往:2015 年曾在当地医院诊断鼻腔 NK/T 淋巴瘤 IA 期,鼻腔新生物活检结果:CD56(+),Grb(+),TIA-1(+),CD2(+),CD3(-),CD4(-),CD5(-),CD7(-),CD8(-),CD10(-),CD20(-),CD21(-),CD43(+),CyclinD(-),c-Myc

(-),Bcl-2(-),Ki-67(LI 约 70%);分子病理:EBER(+).自诉经手术及鼻部 L 形野照射技术放疗后治愈。入院时血常规:白细胞计数 $6.59 \times 10^9/L$,中性粒细胞 99.6%,红细胞计数 $2.39 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 70.0 g/L,血小板计数 $14.0 \times 10^9/L$;血生化:谷草转氨酶 55.0 U/L、 γ -谷氨酰转肽酶 121.0 U/L、总胆红素 13.2 $\mu\text{mol/L}$ 、直接胆红素 9.7 $\mu\text{mol/L}$ 、甘油三酯 3.4 mmol/L、总蛋白 50.2 g/L、白蛋白 31.9 g/L、球蛋白 18.3 g/L、血乳酸脱氢酶 > 1867.0 U/L、铁蛋白 2277.0 $\mu\text{g/L}$ 、尿素 21.5 mmol/L、肌酐 232.0 $\mu\text{mol/L}$ 、估算肾小球滤过率(eGFR) 19.3 mL/(min $\cdot$ 1.73m²)、尿酸 470.0 $\mu\text{mol/L}$ 、尿蛋白(+),N 末端 B 型利钠肽(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) 23 433.0 pg/mL;凝血功能:凝血酶原时间 16.2 s、国际标准化比值 1.28、纤维蛋白原 1.24 g/L、凝血酶时间 24.7 s、D-D 二聚体定量 1.79 $\mu\text{g/mL}$ (FEU)。在皮肤科给予抗感染、抗组胺、改善循环治疗 3 d 后,体温未见好转伴皮损加重,遂转入血液科继续治疗,入我科后查体:T 39.0℃,BP 100/55 mmHg, R 25 次/min, P 120 次/min;指脉氧:91%(不吸氧),95%(吸氧 5 L/min);神志清楚,双肺呼吸音粗,双中、下肺可闻及湿啰音;心率 120 次/min,律齐,各瓣膜听诊区未闻及明显杂音及额外心音;腹平软,全腹无压痛反跳痛,麦氏点无压痛,肝脾肋下未扪及,双肾区无叩痛,肠鸣音正常;双下肢见轻度水肿,皮损对称性分布,躯体、四肢可见广泛分布的散在暗红色斑块,见图 1,双小腿可见片状暗红瘀斑、溃疡、结痂。生理反射存在,病理反射未引出。患者铁蛋白较入院时进一步升高至

^{*}基金项目:华中科技大学同济医学院第二临床学院 2019 年度教学研究基金项目(No:2019ZEKZ104)

^{*}通信作者:周匡果, E-mail:zhoukg@tjh.tjmu.edu.cn,湖北省武汉市硚口区解放大道 1095 号

31 941.0 $\mu\text{g/L}$ 、可溶性白细胞介素-2 受体 5 506.0 U/mL 、白介素 (IL)-1 β 13.1 pg/mL 、IL 6 10.6 pg/mL 、IL 10 447.0 pg/mL 、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 26.2 pg/mL 、超敏 C 反应蛋白 (hsCRP) 2.6 mg/L 。综合患者发热、铁蛋白升高、纤维蛋白原下降、可溶性白细胞介素-2 受体升高、贫血及血小板严重减少的病史,患者已达到噬血细胞综合征的标准。同时,患者免疫五项 (IgG/IgA/IgM/C3/C4)、乙肝/丙肝病毒抗体定量、呼吸道病毒及特殊病原体九项 IgM 联合抗体检测 (嗜血军团菌血清 I 型、肺炎支原体、Q 热立克次体、肺炎衣原体、腺病毒、呼吸道合胞病毒、甲型流感病毒、乙型流感病毒、副流感病毒 1/2/3 型)、血管炎相关抗体检查 (抗中性粒细胞胞浆抗体胞浆型、抗中性粒细胞胞浆抗体核周型、抗蛋白酶 3 抗体、抗髓过氧化物酶抗体、抗肾小球基底膜抗体)、血清肿瘤标志物 (甲胎蛋白、癌胚抗原、糖类抗原 125、糖类抗原 15-3、糖类抗原 19-9、糖类抗原 72-4、鳞状组织癌相关抗原、总 β 人绒毛膜促性腺激素)、狼疮抗凝物检查 (狼疮抗凝物 SCT 筛选/确证/标准化比值、狼疮抗凝物 RVVT 筛选/确证/标准化比值)、甲状腺功能、多次血培养、尿培养、大便培养未见明显异常; Epstein-Barr 病毒 (EBV) 早期抗原 IgG 抗体定量 $>150.0 \text{ U/mL}$, 衣壳抗原 IgG 抗体定量 $>750.0 \text{ U/mL}$, 核抗原 IgG 抗体定量 $>600.0 \text{ U/mL}$ 。EBV-DNA (单个核细胞) 拷贝数 $2.08 \times 10^7/\text{L}$, 血浆 EBV-DNA 拷贝数 $1.90 \times 10^7/\text{L}$, 外周血 EBV-Sorting 分选结果: EBV 感染的单个核细胞以 NK 细胞为主, 见图 2。心脏及浅表淋巴结的彩超未见明显异常, 腹部彩超示: 左肾囊肿、肝左内叶血管瘤、脾厚 3.9 cm; 肺部 CT: 肺通气-血流灌注不足、双肺数个磨玻璃微/小结节、胸背部皮下浅筋膜水肿。鼻咽 CT 未见明显异常, PET/CT 示: 筛窦、右侧上颌窦软组织增厚, 代谢增高, 标准化摄取值峰值 (standardized uptake value max, SUVmax) 3.9, 双侧下鼻甲代谢轻度增高 SUVmax 3.7, 左侧胫骨髓腔内放射性摄取增高 SUVmax 4.7, 全身皮下水肿, 右侧背部皮肤局限性放射性摄取增高。鉴于患者基础条件差且伴血小板严重减少, 耳鼻喉科暂不能行鼻咽部活检。骨髓细胞学: 三系增生活跃骨髓像。骨髓流式: 约有 0.3% 的 NK 淋巴细胞表型不完全正常, CD2 (+)、CD3 (-)、CD7 (+)、CD56 (+)、CD8 (-)。皮损部位组织的流式: 约 1% NK 淋巴细胞 (占全部有核细胞) 为异常表型, CD2 (+)、CD3 (-)、CD7 (+)、CD56 (+)、CD8 (-)。皮损活检

病理示: 肿瘤细胞 CD2 (+)、CD3 (+)、CD7 (+)、CD56 (+)、GrB (+)、TIA-1 (+)、CD30 (约 20% 异质性 +)、Ki-67 (LI 约 90%)、CD4 (-)、CD5 (-)、CD8 (-)、CD20 (-)、CD31、CD34 显示肿瘤位于脉管内、D2-40 (-); 分子检测: EBER-ROCH (+), 见图 3、4。诊断: (左小腿、右背部) 皮肤 IVNKTCL IVB 期 (伴骨髓侵犯)。在血液科, 给予地塞米松 + 依托泊苷 + 培门冬酶 + PD-1 抗体等化疗及控制免疫炎症反应, 同时保护脏器、补蛋白、利尿等对症支持治疗。患者体温 5 d 后恢复正常, 铁蛋白由高峰期 43 921.0 U/L 降至 12 109.0 U/L 。患者及家属要求回当地医院治疗, 1 周后电话随访, 患者去世。

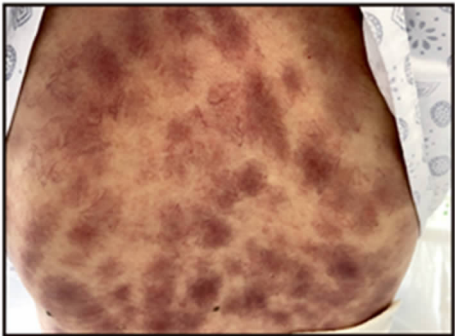
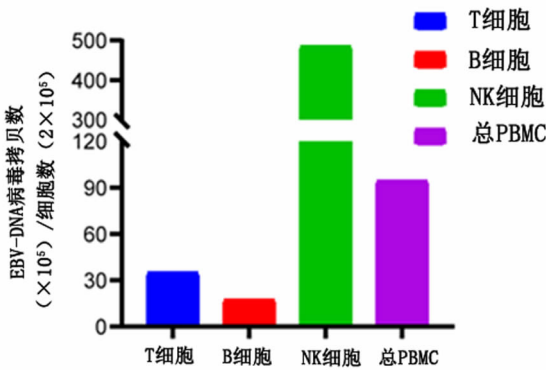


图 1 患者背部典型皮肤暗红色斑块表现



注: PBMC, 外周血单个核细胞

图 2 外周血 EBV-Sorting 结果

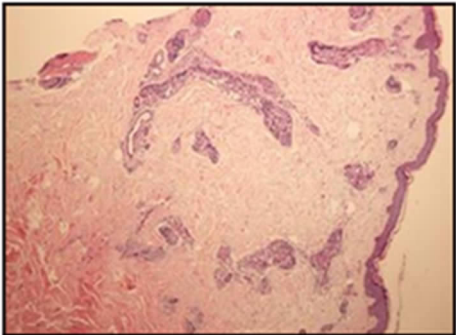


图 3 皮损部位组织病理检查 (HE $\times 20$)

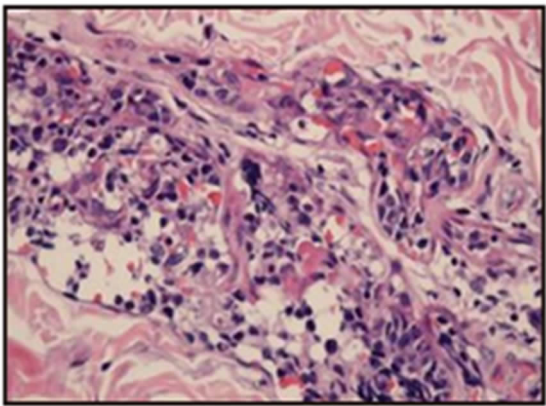


图4 皮损部位组织病理检查(HE×400)

讨 论

IVNKTL 是 IVL 的一个亚型,以肿瘤细胞亲血管内皮性为特征,表现为管腔内淋巴瘤细胞增殖,特别是在小型或中型血管内^[5],而血管外常无肿瘤细胞累及,易误诊。本文通过对知网、万方、维普、PubMed、Embase 国内外数据库(1990-2023) 进行检索,搜集国内外 IVNKTL 患者资料,目前共有 58 例 IVNKTL 患者被报道,发病中位年龄为 48 岁(18 ~ 88 岁)。通过分析发现,IVNKTL 首发表现以皮肤及中枢神经系统受累最为常见,也可累及其他部位如淋巴结、骨髓、睾丸、前列腺等;常伴有乏力、B 症状(发热/体重减轻/盗汗)、贫血、血清乳酸脱氢酶水平升高等,可出现多器官功能损害,见表 1;其临床症状与肿瘤原发部位密切相关,如累及中枢神经系统的病例主要表现为认知障碍、步态失调、人格变化等^[6],而累及骨髓常伴有噬血症状或者细胞炎症因子风暴^[7];本例 IVNKTL 患者是以全身皮肤出现红斑、结节为首发表现,同时表现出多种细胞因子(如 IL、TNF 等)被大量激活引起细胞炎症因子风暴,继而导致多器官功能损伤。根据 2004 年噬血细胞综合征国际诊断标准^[8]中 8 条需要满足至少 5 条的要求,该患者虽未在骨髓检查中发现噬血细胞,结合其发热、贫血及血小板严重减少、铁蛋白升高、纤维蛋白原下降、sCD25 升高的病史,已符合噬血细胞综合征的诊断标准。

IVNKTL 发病机制不明,目前认为多与 EBV 感染密切相关(96.55%,见表 1)。Fujikura 等^[9]使用全外显子组测序(whole-exome sequencing, WES)发现在 IVNKTL 中一系列编码表观遗传调节因子的基因突变,包括组蛋白调控基因(HIST1H2AN、HIST1H2BE、HIST1H2BN 和 H3F3A)、DNA 甲基化

调控基因(TET2 或 DNMT1)。此外,具有肿瘤特异性的选择性剪接基因如 HRAS、MDM2、FGFR2 和 VEGFA 在涉及 IVNKTL 相关的癌症驱动中也发挥重要作用^[10]。

表 1 58 例 IVNKTL 患者的临床特征及转归

临床特征	数据
男/女(例)	34/24
中位年龄(岁,范围)	48(18~88)
EBV 阳性[例(%)]	56/58(96.55)
首发症状部位[例(%)]	
皮肤	40/58(68.97)
中枢神经系统	7/58(12.07)
淋巴结	2/58(3.45)
骨髓	3/58(5.17)
肺	3/58(5.17)
睾丸	2/58(3.45)
胃肠道	3/58(5.17)
肾脏	2/58(3.45)
乳腺	1/58(1.72)
前列腺	1/58(1.72)
腮腺	1/58(1.72)
肝脏	2/58(3.45)
累及 2 个及 2 个以上脏器损害[例(%)]	10/58(17.24)
合并噬血细胞综合征[例(%)]	4/58(6.90)
B 症状(发热/体重减轻/盗汗)[例(%)]	25/58(43.10)
总病程>1 年生存期[例(%)]	15/58(25.86)
仅支持治疗的患者数[例(%)]	20/58(34.48)
未提及治疗方式的患者数[例(%)]	4/58(6.90)
针对肿瘤进行化疗的患者数[例(%)]	34/58(58.62)
采用以 CHOP 为核心的治疗	22/58(37.93)
1 年生存率	8/22(36.36)
采用以天冬酰胺酶为核心的治疗	8/58(13.79)
1 年生存率	5/8(62.50)
联合异基因造血干细胞移植	6/58(10.34)
1 年生存率	4/6(66.67)
治疗后生存时间	1d~8 年
中位生存期	6 个月

注:CHOP:环磷酰胺/多柔比星/长春新碱/泼尼松
组织学上 IVNKTL 表现为幼稚异形淋巴样细胞在中/小血管腔内聚集,核呈多形性,可见分裂像,染色质颗粒状,胞质嗜碱性^[11]。肿瘤细胞表达 NK/T 细胞的特征免疫表型 CD3ε(+)、CD56(+)和 CD2(+);也可表达一种或多种细胞毒标志物,如穿孔素、颗粒酶 B 和 TIA-1;增殖活性高,Ki-67 阳性率达 70% 以上^[12,13]。瘤细胞周围的血管内皮细胞 CD31 和 CD34 阳性,D2-40 阴性提示位于血管腔内;归巢受体 CD29 和 CD54 缺失可能与瘤细胞局限于血管内有关^[14]。少数病例 IVNKTL 也可表达 CD30,认

为其与预后有一定正向关系^[4]。在鉴别诊断方面, IVNKTL 的肿瘤细胞多局限于血管腔内而不损伤血管, 而结外 NK/T 细胞淋巴瘤和侵袭性 NK 细胞白血病的瘤细胞大多呈血管中心性浸润模式并破坏血管壁^[15]。世界卫生组织(World Health Organization, WHO) 血液及淋巴系统肿瘤分类中未将 IVNKTL 作为独立类型, 关于其归属于结外 NK/T 细胞淋巴瘤还是侵袭性 NK 细胞白血病尚无定论, 需要进一步研究。

IVNKTL 治疗困难, 预后极差, 死亡率高, 中位生存时间为 6 个月, 1 年生存率仅为 25.86%, 见表 1。通过文献复习, 在已报道的 58 例患者中有 22 例采用含蒽环类药物^[16,17] (CHOP: 环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松龙) 或改良 CHOP 方案^[18] (CHOP-L: 环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松龙、左旋门冬酰胺酶; CHOP + 造血干细胞移植), 1 年生存率为 36.36% (8/22 例), 因此对 IVNKTL 患者采用以 CHOP 为核心的治疗方案效果并不理想; 而在采用以天冬酰胺酶为核心且不含蒽环类药物的化疗方案 (P-GEMOX^[17,19]: 吉西他滨、奥沙利铂、培门冬酶; SMILE^[6,9]: 地塞米松、甲氨蝶呤、异环磷酰胺、左旋门冬酰胺酶、依托泊苷; MEDA^[20]: 甲氨蝶呤、依托泊苷、地塞米松、培门冬酶) 的 8 例患者中 1 年生存率达到 62.50% (5/8 例), 相较于 CHOP 或 CHOP 改良方案展示出了更好的疗效。更为特殊的是, 2 位患者采用 P-GEMOX 方案 (吉西他滨、奥沙利铂、培门冬酶) 化疗, 其中位生存期可达 18 个月^[17,19]; 1 例患者联合 SMILE (地塞米松、甲氨蝶呤、异环磷酰胺、左旋门冬酰胺酶、依托泊苷) 化疗方案与造血干细胞移植治疗生存期达 8 年之久^[6]。综上推测, 针对 IVNKTL 以天冬酰胺酶为核心且不含蒽环类药物的治疗方案可能会改善患者的预后。此外, EBV 感染可能是导致 IVNKTL 的一个重要因素, 在 EBV 感染相关的肿瘤中有上调 PD-1/PD-L1 表达的作用^[21], IVNKTL 的病理亦呈现出 PD-1/PD-L1 过表达的情况^[9], 有研究认为 PD-1/PD-L1 轴免疫阻断可能是针对出现天冬酰胺酶耐药的 IVNKTL 患者潜在有效治疗方案^[7]。新药西达本胺 (Chidamide)、阿立塞替 (Alisertib) 也被用于 NK/T 细胞淋巴瘤治疗, 但只对部分病例有效^[22], 有待进一步研究验证。此外, 通过调整表观遗传调节因子缺陷、抑制肿瘤特异性选择性剪切基因和非外显子转录等机制研究, 可能有助于进一步改善患者预后。

参 考 文 献

- 1 Pfleger L, Tappeiner J. On the recognition of systematized endotheliomatosis of the cutaneous blood vessels (reticuloendotheliosis) [J]. Hautarzt, 1959, 10: 359-363.
- 2 Martinez-Escala ME, Guggina LM, Cotliar J, et al. Cutaneous involvement in a case of intravascular T-cell lymphoma with a $\gamma\delta$ phenotype [J]. Am J Dermatopathol, 2016, 38(2): e27-29.
- 3 张景怡, 熊晶, 黄亮, 等. 血管内大 B 细胞淋巴瘤 4 例临床报告 [J]. 内科急危重症杂志, 2021, 27(4): 285-289.
- 4 Santucci M, Pimpinelli N, Massi D, et al. Cytotoxic/natural killer cell cutaneous lymphomas. Report of EORTC cutaneous lymphoma task force workshop [J]. Cancer, 2003, 97(3): 610-627.
- 5 Sabattini E, Bacci F, Sagrmoso C, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview [J]. Pathologica, 2010, 102(3): 83-87.
- 6 Meissner J, Schmitt M, Andrusim M, et al. Cure of intravascular NK/T-cell lymphoma of the central nervous system by allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. Bone Marrow Transplantation, 2022, 57(9): 1451-1454.
- 7 Zanelli M, Parente P, Sanguedolce F, et al. Intravascular NK/T-Cell lymphoma: what we know about this diagnostically challenging aggressive disease [J]. Cancers, 2022, 14(21): 5458.
- 8 Henter JJ, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48(2): 124-131.
- 9 Fujikura K, Yamashita D, Sakamoto R, et al. Intravascular NK/T-cell lymphoma: clinicopathological and integrated molecular analysis of two cases provides a clue to disease pathogenesis [J]. J Clin Pathol, 2019, 72(9): 642-646.
- 10 Fujikura K, Yoshida M, Uesaka K. Transcriptome complexity in intravascular NK/T-cell lymphoma [J]. J Clin Pathol, 2020, 73(10): 671-675.
- 11 Zanelli M, Mengoli MC, Del Sordo R, et al. Intravascular NK/T-cell lymphoma Epstein-Barr virus positive with multiorgan involvement: a clinical dilemma [J]. BMC cancer, 2018, 18(1): 1115.
- 12 蔡宇翔, 袁鹏, 张怀念. 前列腺血管内 NK/T 细胞淋巴瘤临床病理观察 [J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2020, 12(1): 24-27.
- 13 徐嘉雯, 王宏量, 赵文博. 血管内 NK/T 细胞淋巴瘤的研究进展 [J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(9): 1932-1935.
- 14 Ponzoni M, Arrigoni G, Gould VE, et al. Lack of CD 29 (beta1 integrin) and CD 54 (ICAM-1) adhesion molecules in intravascular lymphomatosis [J]. Hum Pathol, 2000, 31(2): 220-226.
- 15 Zanelli M, Parente P, Sanguedolce F, et al. Intravascular NK/T-Cell lymphoma: what we know about this diagnostically challenging aggressive disease [J]. Cancers, 2022, 14(21): 5458.
- 16 Wang L, Chen S, Ma H, et al. Intravascular NK/T-cell lymphoma: a report of five cases with cutaneous manifestation from China: Intravascular NK/T-cell lymphoma [J]. J Cutan Pathol, 2015, 42(9): 610-617.
- 17 Yan J, Zhang F, Luo D, et al. Intravascular NK/T-cell lymphoma: a series of four cases [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2017, 10(9): 9541-9550.
- 18 Nakamichi N, Fukuhara S, Aozasa K, et al. NK-cell intravascular lymphomatosis--a mini-review [J]. Eur J Haematol, 2008, 81(1): 1-7.
- 19 Wang J, Yang X, Song Z, et al. Cutaneous intravascular NK - cell lymphoma [J]. Australas J Dermatol, 2020, 61(1): 61-63.
- 20 王佳琦, 虞闻仲, 查伟锋, 等. 血管内 NK/T 细胞淋巴瘤二例 [J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(8): 730-732.
- 21 Bi XW, Wang H, Zhang WW, et al. PD-L1 is upregulated by EBV-driven LMP1 through NF- κ B pathway and correlates with poor prognosis in natural killer/T-cell lymphoma [J]. J Hematol Oncol, 2016, 9(1): 109.
- 22 Tse E, Zhao WL, Xiong J, et al. How we treat NK/T-cell lymphomas [J]. J Hematol Oncol, 2022, 15: 74.

(2023-05-29 收稿 2023-09-05 修回)