

结外 NK/T 细胞淋巴瘤合并噬血细胞综合征 1 例并文献复习

李燕娟 李莉娟

兰州大学第二医院血液科, 兰州大学第二临床医学院, 甘肃兰州 730000

关键词 结外 NK/T 细胞淋巴瘤; 眼部症状; 噬血细胞综合征

中图分类号 R551 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz.20240520

结外 NK/T 细胞淋巴瘤 (extranodal natural killer/T-cell lymphoma, ENKTCL) 是非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 的一种亚型, 起源于成熟 NK 细胞和 NK 样 T 细胞, 常侵犯人体鼻腔, 也可少见于人体肺部、肾上腺、睾丸等部位^[1]。眼部是淋巴瘤侵犯部位之一, 但以眼部为首发症状的 ENKTCL 极其罕见, 占 NHL 的 1% ~ 3%^[1]。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), 是一组以细胞因子风暴为特征的致命性临床综合征, 常以发热、脾大、血细胞减少、铁蛋白升高和肝功能受损等为主要特征^[2], 其机制主要表现为多种原因引起的细胞毒性 T 细胞和 NK 细胞过度活化^[3]。继发性 HPS 常见于恶性肿瘤、感染、自身免疫性疾病等, 淋巴瘤是导致继发 HPS 的重要病因之一。以眼部为首发表现的 ENKTCL 合并 HPS 临床少见, 病程进展快, 侵袭性强, 早期症状不典型、易误诊且疗效不佳。本文报道 1 例以眼部症状起病的 ENKTCL 合并 HPS 的患者, 并结合相关文献对该病的临床表现、病理特点、诊断及鉴别诊断、治疗进展进行讨论。

患者男, 52 岁, 3 年前主因“发热伴全身多发淋巴结肿大 10 余天”就诊于外院, 行左腋下淋巴结活检考虑为组织胞浆菌为主的混合型真菌感染, 给予数天“氟康唑”抗真菌治疗。期间因患者有视物模糊、眼睑肿胀、消瘦等其他表现, 外院同时诊断为肺结核、淋巴结结核, 予以“异烟肼 + 利福平 + 吡嗪酰胺 + 左氧氟沙星”方案抗结核治疗 5 个月, 体温逐渐恢复正常, 浅表淋巴结较前缩小。后患者自觉眼睑肿胀、视物模糊症状未见改善, 于 2020 年 6 月就诊于兰州大学第二医院血液科门诊, 彩超检查提示双侧颈部、腋窝淋巴结肿大 (较大者约 3.3 cm × 1.3 cm), 同时行左腋下淋巴结活检, 结果提示较多淋巴细胞浸润, 伴出血, 部分淋巴细胞有异型性, 见图 1。患者因个人及家庭原因, 未同意住院进一步诊治。2020 年 11 月因上述症状反复发作再次就诊于外院, 入院体格检查: 体温 37.2℃, 心率 100 次/min, 呼吸 19 次/min, 血压 100/82 mmHg, 体重指数 (body mass index, BMI) 16 kg/m²。全身多处浅表淋巴结 (颈部、腋窝等) 可触及肿大, 双眼睑红肿, 上睑完全下垂, 眼睑皮肤溃疡, 表面脓血性分泌物, 眼球突出, 脾肋下 2 cm。辅助检查: 血常规: 白细胞计数 4.5 × 10⁹/L, 血红

蛋白 75 g/L, 血小板计数 104 × 10⁹/L; 生化: 甘油三酯 8.7 mmol/L, 乳酸脱氢酶 464 U/L, 血清铁蛋白 1 368.9 ng/mL; 凝血指标: 纤维蛋白原 0.89 g/L; 血清可溶性白细胞介素-2 受体 44 940 pg/mL (参考值 < 6 400 pg/mL); NK 细胞活性 14.9% (参考值 ≥ 16%)。骨髓形态学示粒细胞增生, 见吞噬细胞。骨髓活检示破碎骨组织, 纤维结缔组织及少许骨髓组织, 造血组织增生活跃, 粒红比大致正常, 可见巨核细胞, 未见明确肿瘤细胞。超声心动图示大量心包积液, 心包穿刺引流心包积液病理示涂片中可见核大、异型、高核浆比的细胞, 不除外瘤细胞。全身 PET/CT 示全身多系统、多部位病变, 脱氧葡萄糖 (flurodeoxyglucose, FDG) 代谢增高, 双侧部分眼肌明显增粗并形成软组织肿块, 右侧为著, FDG 摄取增高, SUVmax 5.4; 脾大并 FDG 代谢弥漫性稍增高, SUVmax 2.7, 见图 2A。考虑为恶性肿瘤病变 (如淋巴瘤) 可能性大, 合并感染不除外, 结合临床及病理明确诊断, 建议再次取右大腿肿物活检。后行右大腿肿物穿刺活检病理检查示少许肌肉穿刺组织内可见异型淋巴样细胞弥漫性增生及浸润。免疫组化: 瘤细胞 CD3⁺、CD2⁺、CD4⁺、CD8⁻、CD56⁻、CD5⁻、TIA-1 +、Desmin⁻、PAX5⁻、CD99 部分 +、Ki-67 热点区约 30%、EBER +、NK 活性 +, EB 病毒-DNA 4.96 × 10⁴ copy/mL。结合病理及临床特征, 明确诊断为 ENKTCL (IVB 期)。住院期间患者出现发热, 持续 1 周以上, 最高体温 41℃, 全身皮肤出现散在皮疹, 复查血常规三系进行性减低, 纤维蛋白原 < 0.74 g/L, 血清铁蛋白 3 244.6 ng/mL, 甘油三酯 15 mmol/L, 肝功能提示丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶及胆红素进行性增高, 乳酸脱氢酶显著升高, 骨髓活检可见噬血细胞现象。考虑诊断 ENKTCL 并发 HPS, 予以地塞米松 + 依托泊苷治疗, 并积极给予大剂量丙种球蛋白冲击治疗, 辅升血小板、升白细胞、输血、止吐、预防肿瘤溶解综合征等对症支持治疗后, 患者临床症状趋于稳定, 并于 2021 年 1 月 1 日开始予以 GEPD 方案 (吉西他滨 1.6 g d1, 依托泊苷 0.1 g d2 ~ 4, 培门冬酶 2 500 IU d4, 地塞米松 15 mg d2 ~ 4) 化疗后, 患者病灶较前缩小。于 2021 年 1 月 13 日再次入住我科, 评估病情后予以第 2 疗程 GEPD 方案治疗, 后期于我科规律行 5 个疗程 GEPD 方案治疗, 经治疗后患者颈部淋巴结缩小, 双眼睑肿胀、眼睑皮肤溃疡消退, 见图 3。2021 年 6 月患者再次入院治疗复查, 头颅磁共振提示双侧

眼眶周围软组织及颞肌肿胀、渗出;双侧眼外肌及球后脂肪间隙渗出,双侧视神经鞘膜少量积液。结合影像学检查考虑疾病进展风险大,故调整治疗方案为程序性死亡受体-1(programmed,PD-1)单抗联合西达本胺(PD-1 单抗 200 mg d1,西达本胺 30 mg 每周口服2次,期间间隔3d),治疗4个疗程后,复查全身PET/CT显示病变范围减小代谢减低,见图2B。截止2021年12月,患者因个人家庭、经济等因素,目前已放弃治疗,失访。

讨论 ENKTCL 是一种起源于成熟 NK 细胞或细胞毒性 T 细胞的高度侵袭性恶性肿瘤,与 EB 病毒感染密切相关,在亚洲和南美洲发病率较高,而 ENKTCL 很少累及眼部或眼部附件组织^[4],预后差,5 年生存率为 30.9%^[5]。HLH 是一种罕见但潜在致命的免疫过度激活综合征,预后较差,病死率高达 50%^[6]。根据病因分为原发性和继发性两类,NK/T 细胞淋巴瘤相关噬血细胞综合征(natural killer/T-cell lymphoma associated hemophagocytic syndrome, NK/T-LAHS)是继发性 HPS 的常见原因。

目前以眼部症状为突出表现的 ENKTCL 早期诊断困难,侵袭性强,初期可表现为眼睑红肿,结膜充血水肿,眶区疼痛等不典型症状,首诊医师通常很难早期诊断。B 超、CT、磁共振等影像学检查可提示病变累及范围,但由于临床和影像学表现缺乏特异性,几乎所有患者都通过手术或活检后行病理检查明确诊断。以眼部症状为突出表现的 ENKTCL 误诊率高,患者多至眼科就诊,从首诊到确诊时间相对较长。本例患者的特殊性在于诊断较为曲折,病情进展迅速,继而出现

严重并发症 HPS。反思其原因可能与患者前期出现眼部症状就诊于眼科或其他科室时,因病例少见、医师经验不足或未进行认真、系统地检查而延误诊治以及患者自身原因,对疾病的严重程度认知不够。因此,在临床工作中,当患者眼部症状突出,表现相对较重,且抗生素等应用无效时,应注意与其他眼部炎症鉴别,警惕血液系统疾病淋巴瘤发生的可能。对于已经确诊的 ENKTCL,住院期间如出现高热、全血细胞减少、肝功能异常等临床表现时,应首先考虑继发 HPS^[7]。早期识别和有效治疗,对于改善患者的预后至关重要。诊断 NK/T-LAHS 必须同时满足 ENKTCL 的病理诊断标准和 HLH 的诊断标准^[8]。目前,在 HLH 诊断方面,国内外广泛采用国际组织细胞协会制订的 HLH-2004 指南^[8]。参照指南,本例患者有典型的持续发热、纤维蛋白原降低、高甘油三酯血症、脾大、NK 细胞活性降低、sCD25 水平升高、骨髓噬血现象等。患者伴有肝功能损害,继发性 HPS 诊断明确。另外,刘薇等^[9]研究发现乳酸脱氢酶及白介素-2 受体在 HLH 早期诊断方面有较大价值,或可用于早期与其他感染性疾病所鉴别。

NK/T-LAHS 是一种高度异质性且病死率较高的疾病,目前尚没有推荐标准的治疗方案。NK/T-LAHS 治疗包括 HPS 的治疗,如控制炎症及 HLH 进展等;其次为 ENKTCL 的治疗,如各种化疗方案的选择^[10]。目前 HLH 治疗主要以 HLH-94 方案(依托泊苷+地塞米松)为主,DEP 方案(脂质体多柔比星、依托泊苷、甲强龙)作为补救治疗^[11]。根据国际组织细胞协会的最新意见和 HLH-94、HLH-2004 治疗方案

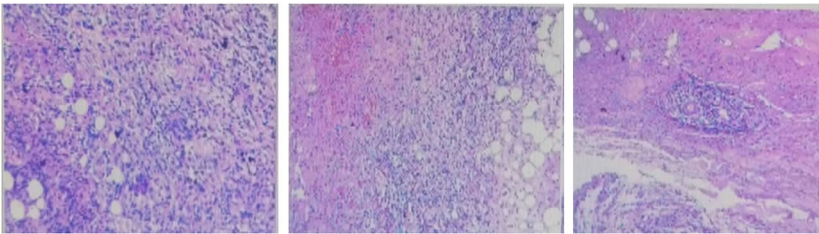


图1 左腋下淋巴结病理活检[免疫组化染色(×10倍)]

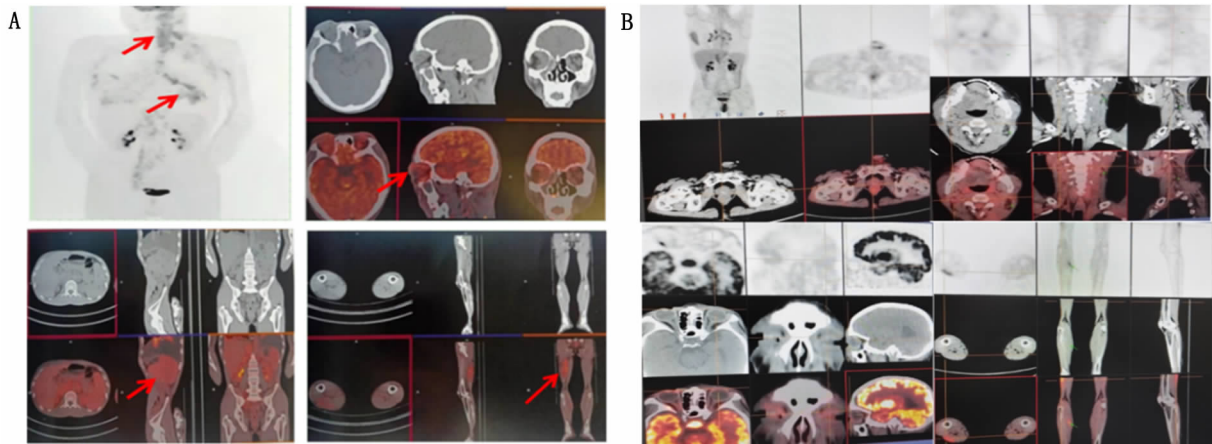


图2 患者全身PET/CT(A为治疗前;B为治疗后)



图3 治疗后眼睑肿胀、眼睑皮肤溃疡消退

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-2004 方案诱导治疗^[12]。研究表明,尽管 DEP 方案被广泛使用,但仍有 30% ~ 50% 的患者无法从中受益^[13-15]。另有研究发现,ENKTCL 是比较少见的侵袭性 NHL,I/II 期患者主要采用放化疗结合方案治疗,总有效率可达 90% 以上,5 年生存率达 80% 左右;III/IV 期患者则主要采用联合化疗,总有效率可达 70% 左右,5 年生存率达 30 ~ 50%^[16]。

虽然目前临床上 ENKTCL 的治疗多采用含培门冬酶的化疗方案,但对于复发难治或晚期患者采用 PD-1 单抗治疗也获得了有前景的疗效。本例患者明确诊断 ENKTCL 合并 HPS,病情进展迅速,对于其治疗方案,需同时兼顾 ENKTCL 及 HPS 治疗,缺一不可。因此,本例患者予 GEPD 方案治疗一个疗程后疗效明显,病灶较前缩小,ENKTCL 和 HPS 相关的症状迅速改善,之后就诊时再重复上述方案化疗 4 次,5 次化疗后复查 PET/CT,但该患者是 IV 期 ENKTCL 合并 HPS 的患者,后续病情复发,更换治疗方案,加用 PD-1 单抗治疗。在一项研究中,所有患者均接受基于 HLH-2004 或 DEP 方案抗 HLH 治疗和序贯抗 ENKTCL 化疗联合抗 PD-1 抗体治疗,结果显示加入抗 PD-1 单抗后,患者总反应率升高(73.3% vs. 45.5%),且中位生存期更长,毒性耐受力更强^[4]。综上所述,抗 PD-1 抗体联合序贯抗 ENKTCL 化疗方案可延长 NK/T-LAHS 患者的生存期。

参 考 文 献

1 Jiménez-Pérez JC, Yoon MK. Natural killer T-cell lymphoma of the orbit: an evidence-based approach [J]. Semin Ophthalmol, 2017, 32 (1):116-124.

2 La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults [J]. Blood, 2019,133(23):2465-2477.

3 张颖琪,许超平,蒋慧,等. B 细胞侵袭性淋巴瘤合并噬血细胞综合征 1 例[J]. 内科急危重症杂志,2024,30(2):190-192.

4 He Y,Gao Y,Ping L,et al. The emerging role of anti-PD-1 antibody-based regimens in the treatment of extranodal NK/T-cell lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. J Cancer Res Clin Oncol,2023, 149(5):2017-2027.

5 Kiessling SY,Soyka MB,Huber GF,et al. Delayed diagnosis of sinonasal lymphoma due to bilateral manifestation[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol,2017,274(2):823-827.

6 Yang X,Wang C,Wu L,et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in West China: a case report[J]. BMC Infect Dis,2019,19(1):492.

7 Han L,Li L,Wu J,et al. Clinical features and treatment of natural killer/T cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome: comparison with other T cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome[J]. Leuk Lymphoma,2014,55(9):2048-2055.

8 Henter JI,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 刘薇,张梦,徐欣,等. 细胞因子对继发性噬血细胞综合征和重型肝炎合并感染具有早期鉴别意义[J]. 内科急危重症杂志,2022, 28(1):24-27.

10 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.

11 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.

12 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会,中华医学会血液学分会淋巴细胞疾病学组,中国噬血细胞综合征专家联盟. 淋巴瘤相关噬血细胞综合征诊治中国专家共识(2022 年版) [J]. 中华医学杂志, 2022,102(24):1794-1801.

13 Wei L,Yang L,Cong J,et al. Using etoposide + dexamethasone-based regimens to treat nasal type extranodal natural killer/T-cell lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. J Cancer Res Clin Oncol,2021,147(3):863-869.

14 Zhao Y,Li Z,Zhang L,et al. L-DEP regimen salvage therapy for paediatric patients with refractory Epstein-Barr virus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Br J Haematol,2020,191(3):453-459.

15 Zhou L,Liu Y,Wen Z,et al. Ruxolitinib combined with doxorubicin etoposide, and dexamethasone for the treatment of the lymphoma-associated hemophagocytic syndrome [J]. J Cancer Res Clin Oncol,2020, 146(11):3063-3074.

16 Tse E,Zhao WL,Xiong J,et al. How we treat NK/T-cell lymphomas [J]. J Hematol Oncol,2022,15(1):74.

(2022-10-13 收稿 2023-08-07 修回)