

讨 论

CD 又为血管滤泡性淋巴组织或巨大淋巴结增生症,由 Castleman 等^[1]于 1956 年首次报道并命名,按照其组织病理学分为 HV、浆细胞型(PC)及混合型;按肿大淋巴结分布分为单中心型 CD(UCD)和多中心型 CD。UCD 患者占 CD 的 47%~55%,其中 96% 为 HV,大部分病灶发生于纵隔,主要表现为单一部位的淋巴结肿大,在 CT 扫描上显示肿块界限清楚,肿瘤组织供血丰富,增强 CT 扫描结果示瘤体明显强化^[2]。UCD 预后较好,95% 的患者经外科手术切除或局部放疗多可获得完全缓解和长期生存^[3]。但部分 UCD 患者易合并副肿瘤天疱疮(PNP)和(或)BO,导致呼吸衰竭,病死率高,预后极差。

BO 是指细支气管黏膜及其周围的慢性炎症,形成纤维化致细支气管管腔狭窄。常见于儿童,成人较为罕见。局限型 CD 是引起 PNP 和 OB 较为常见的恶性疾病^[4]。UCD 合并 BO 的病理类型以 HV 为主,CD 相关性 BO 患者的病情进展很快,常在数月内从无任何临床症状发展为严重的 II 型呼吸衰竭^[5]。Nikolskaia 等^[5]认为 CD 所致的 BO 是不可逆性病变,病情严重,切除肿瘤和药物治疗不能缓解,2 年内病死率高达 80%~90%。Zhu 等^[6]研究发现 UCD 患者术后发生 OB 的概率为 60.7%,术后 4~8 周出现呼吸系统症状较常见,早期完全切除肿瘤,及时发现和处理复发肿瘤等,可使本病的病死率降至 50% 左右。文献报道的继发 CD 的 BO 多合并 PNP,但本例患者整个病程中无 PNP 的表现,且为中年女性,诊断为 HVCD(单中心型),术后 1 个月出现呼吸系统症状,病史特征与文献相符。

BO 临床上主要表现为进行性加重的活动后胸闷气促,常伴有慢性咳嗽咳痰,早期体格检查通常无阳性体征。典型 BO 胸部 HRCT 表现为呼气相明显分布不均匀的斑片状或补丁状磨玻璃影,即“马赛克征”或“马赛克灌注”,伴有近端细支气管扩张及管壁增厚,肺通气功能检查表现为严重、不可逆的阻塞性通气功能障碍,支气管舒张试验阴性。具备典型临床表现、特征性胸部 HRCT 改变及重度阻塞性肺通气功能障碍即可临床诊断 BO^[7],确诊则需要肺组织病理学检查结果支持。本例患者早期表现为重度阻塞性通气功能障碍,后逐渐进展为不可

逆极重度混合性通气功能障碍,具备典型 BO 的临床表现,如反复咳嗽咳痰、进行性加重的胸闷气促、特征性胸部 HRCT 显示“马赛克征”及肺功能改变,符合 BO 诊断。尽管该患者采用了早期肿瘤切除,起病时虽无呼吸系统症状,但肺功能已受损,在手术后 1 个月出现呼吸系统症状,患者未重视,半年后疾病进展,出现反复肺部感染、肺功能恶化及 BO 的典型影像学表现,多次于呼吸科就诊,借鉴了慢性阻塞性肺疾病的治疗方法,但效果不佳。有文献报道当多种免疫抑制治疗无效时,肺移植可能是终末期 CD 肺受累患者的唯一选择,但仅限于个案报道^[8]。

总之,合并 BO 的 UCD 患者有其独特的临床和病理学特征,BO 是其最重要的预后不良因素和致死原因。如能早期发现疾病,及时切除肿瘤并给予有效的药物治疗可降低 BO 的发生率。注重 CD 患者的宣教,出院后应密切随访,以便尽早发现 BO,及时治疗,提高患者的生活质量,改善其预后,降低病死率。

参 考 文 献

- [1] Castleman B, Iverson L, Menendez VP, et al. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma [J]. *Cancer*, 1956, 9(4): 822-830.
- [2] Madan R, Chen JH, Trotman-Dickenson B, et al. The spectrum of Castleman's disease: mimics, radiologic pathologic correlation and role of imaging in patient management [J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(1): 123-131.
- [3] Soumerai JD, Sohani AR, Abramson JS. Diagnosis and management of Castleman disease [J]. *Cancer Control*, 2014, 21(4): 266-278.
- [4] 董玉君,王仁贵,陈喜雪,等. Castleman 病临床及病理类型与合并症关系分析单中心大宗病例观察 [J]. *中华血液学杂志*, 2009, 30(4): 255-259.
- [5] Nikolskaia OV, Noursari CH, Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus in association with Castleman's disease [J]. *Br J Dermatol*, 2003, 149(6): 1143-1151.
- [6] Zhu X, Zhang B. Paraneoplastic pemphigus [J]. *J Dermatol*, 2007, 34(8): 503-511.
- [7] Tsuchisaka A, Numata S, Teye K, et al. Epiplakin is a Paraneoplastic Pemphigus Autoantigen and Related to Bronchiolitis Obliterans in Japanese Patients [J]. *J Invest Dermatol*, 2016, 136(2): 399-408.
- [8] Chin AC, Stich D, White FV, et al. Paraneoplastic pemphigus and bronchiolitis obliterans associated with a mediastinal mass: a rare case of Castleman's disease with respiratory failure requiring lung transplantation [J]. *J Pediatr Surg*, 2001, 36(12): E22.

(收稿日期:2019-04-13)

(本文编辑:余晓曼)

· 病例报告 ·

血管免疫母细胞 T 细胞淋巴瘤年轻患者一例

王瑾 冯应君 陈道朋

[关键词] 发热; 年轻患者; 血管免疫母细胞 T 细胞淋巴瘤

患者,女,16 岁,因“发热、头痛、四肢酸痛 15 天”于 2017 年 9 月 28 日入院。患者入院 15 天前在淋雨后出现发热、头痛,体

温最高达 40.2℃,伴全身酸痛、咳嗽、咳痰。曾在当地医院予头孢西丁(具体剂量不详)治疗,仍有反复发热,遂至我院就诊。既往体健。入院体格检查:T 37.9℃,P 109 次/分,R 20 次/分,Bp 83/59 mmHg,全身浅表淋巴结未触及肿大,心、肺、腹体格检查未见明显异常。神志清楚,对答切题,四肢肌力 4+ 级,四肢肌肉挤压痛,颈项抵抗两横指。入院辅助检查:胸部 CT 检查结

果示双肺下叶模糊斑片影。腰椎穿刺脑脊液常规结果:WBC 计数 $0.034 \times 10^9/L$ ($0 \sim 5 \times 10^9/L$)。血常规:WBC 计数 $13.2 \times 10^9/L$ ($3.5 \sim 9.5 \times 10^9/L$), 中性粒细胞比值 86% ($40\% \sim 75\%$), Hb 103 g/L ($115 \sim 150$ g/L)。急性感染三项:降钙素原 0.094 ng/ml (<0.050 ng/ml), 白细胞介素(IL)-6 172.50 pg/ml (<7.00 pg/ml), C 反应蛋白 56.72 mg/L (<10.00 mg/L); 2 h 红细胞沉降率 93 mm/h (<20 mm/h)。外斐氏反应:变形杆菌 OX19 抗体 1:80 ($<1:80$)。入院后予注射用更昔洛韦 0.15 g 静脉滴注, 每日 2 次, 注射用哌拉西林钠/舒巴坦钠 2.5 g 静脉滴注, 每日 2 次。治疗 3 天后患者体温仍未下降, 呈弛张热型。复查外斐氏反应:变形杆菌 OX19 抗体 1:180。肺结核感染 T 细胞、EB 病毒 DNA 测定及抗核抗体 (ANA) 检查结果均为阴性。因滴度较入院时升高, 考虑斑疹伤寒不能除外, 改用注射用阿奇霉素 0.5 g 静脉滴注, 每日 1 次。盐酸米诺环素胶囊 100 mg 口服, 每日 2 次。治疗后患者体温较前有所下降, 但 10 月 7 日体温再次升高至 40.4°C , 反复追问病史后告知暑假有牛羊接触史, 因此不排除患有布氏杆菌病可能。将抗生素调整为利福平胶囊 0.45 g 口服, 每日 1 次, 注射用盐酸多西环素 0.1 g 静脉滴注, 每日 2 次。2 日后患者体温仍持续不降, 并于 10 月 10 日出现全身散在红色丘疹, 臀部为甚, 且丘疹处伴瘙痒, 考虑变应性亚败血症不能除外。加用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg 静脉滴注, 每日 1 次, 治疗后患者仍反复高热, 查体发现患者左侧颈、锁骨上、右侧腹股沟可触及多个淋巴结, 直径约 2 cm, 无明显触痛。完善全身浅表淋巴结超声检查结果显示: (1) 双侧颈部及双侧腋窝见多发肿大淋巴结声像, 部分融合; (2) 右侧腹股沟区多发淋巴结, 部分肿大声像; (3) 左侧腹股沟区多发淋巴结声像, 结构未见明显异常。右侧腋窝淋巴结病理检查结果显示 CD3 (+)、CD20 (+)、pax-5 (+)、CD45RO (+)、CD30 (散在+)、Ki-67 (30%)、Bcl-2 (+)、CD23 (+)、CD68 (灶+)、CD1a (小灶+)、S-100 (小灶+)、MPO(-)。原位杂交结果:EBER(-)。特殊染色结果:银染 (+)。根据检查结果考虑为免疫母细胞增生性淋巴瘤, 将患者转入血液内科治疗, 停用所有药物后患者仍持续低热。10 月 27 日再次取患者颈部淋巴结活检, 结果符合反应性免疫母细胞增生性淋巴瘤。因患者家庭经济原因, 在其做完第二次病理活检后就自动出院, 未继续治疗。2018 年 2 月电话随访, 患者无发热、四肢酸痛等不适, 已独立上学。

讨 论

血管免疫母细胞淋巴瘤 (IBL) 也称血管免疫母细胞淋巴瘤伴异常球蛋白血症 (AILD), 近年又更名为血管免疫母细胞 T 细胞淋巴瘤 (AITL), 其最初由 Frizzera 等^[1] 在 1974 年第一次提出, 它是一种少见的淋巴结增生性疾病, 现认为是一种侵袭性的外周 T 细胞淋巴瘤, 其来源为滤泡 T 辅助细胞的恶性转化, 约占全球所有 T 细胞淋巴瘤的 15% ~ 20%, 占有非霍奇金淋巴瘤的 1% ~ 2%^[3-4]。AITL 临床上较少见, 患者多为老年人, 常见症状为发热、外周淋巴结和肝脾肿大、皮疹、伴多克隆

性球蛋白血症, 此外, 自身免疫异常发生率较高^[5]。本例患者发病年龄仅为 16 岁, 且临床症状不典型, 在发病早期主要症状为持续发热、头痛、四肢酸痛, 无外周淋巴结和肝脾肿大, 免疫学检查也未见明显异常。这在既往的文献中较为少见。

AITL 早期诊断较为困难, 确诊主要依靠淋巴结活检, 误诊率较高。尤其在出现明显浅表淋巴结肿大前, 很少能考虑到此病。组织学上 AITL 典型的表现表现为淋巴结结构完全或部分破坏, 多形性细胞浸润, 包括免疫细胞、浆细胞、小淋巴细胞和嗜酸性粒细胞, 并有扩大的滤泡树突状细胞网络及显著的血管增生, 同时伴有高内皮微静脉的出现^[6]。本病例两次淋巴结病理活检结果均符合 AITL 的诊断标准。本例患者与既往文献报道不同之处除了发病年龄小以外, 其外周淋巴结肿大是在入院后期才出现的, 因此在入院时并未考虑为 AITL, 给诊断带来困难。故在今后临床诊治的过程中, 遇到不明原因的反复发热, 伴皮疹和淋巴结肿大, 且长期使用抗生素治疗无效的年轻患者时, 应警惕 AITL 的可能性, 避免误诊和漏诊。

AITL 发病率低, 侵袭度高, 预后极差, 5 年总体生存率仅为 30%^[7]。目前尚无满意的标准治疗方案^[8], 一般采用支持疗法、糖皮质激素与化学药物治疗。相关研究表明以蒽环类药物为基础的化疗是目前针对 AITL 最为有效和最被广泛应用的方案^[9], 首选为 CHOP 方案, 但其治疗效果不佳, 长期存活率较低, 复发率较高。本例患者我们给予了小剂量糖皮质激素治疗共 21 天, 但因其家庭经济原因未继续治疗, 4 个月后随访预后较好, 后期结局还需进一步随访观察。

参 考 文 献

- [1] Frizzera G, Moran EM, Rappaport H. Angio-immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia [J]. Lancet, 1974, 1 (7866): 1070-1073.
- [2] Mosalpuria K, Bociek RG, Vose JM. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma management [J]. Semin Hematol, 2014, 51 (1): 52-58.
- [3] de Leval L, Gisselbrecht C, Gaulard P. Advances in the understanding and management of angioimmunoblastic T-cell lymphoma [J]. Br J Haematol, 2010, 148 (5): 673-689.
- [4] Gaulard P, de Leval L. Follicular helper T cells; implications in neoplastic hematopathology [J]. Semin Diag Pathol, 2011, 28 (3): 202-213.
- [5] Broccoli A, Zinzani PL. Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma [J]. Hematology Oncol Clin North Am, 2017, 31 (2): 223-238.
- [6] Federico M, Rudiger T, Bellei M, et al. Clinicopathologic characteristics of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: analysis of the international peripheral T-cell lymphoma project [J]. J Clin Oncol, 2013, 31 (2): 240-246.
- [7] Lunning MA, Vose JM. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma; the many-faced lymphoma [J]. Blood, 2017, 129 (9): 1095-1102.
- [8] 向慧芳. 血管免疫母细胞性淋巴瘤 1 例 [J]. 疑难病杂志, 2016, 15 (4): 427.
- [9] Abouyabis AN, Shenoy PJ, Sinha R, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Front-line Anthracycline-Based Chemotherapy Regimens for Peripheral T-Cell Lymphoma [J]. ISRN hematology, 2011, 2011: 623924.

(收稿日期: 2019-03-11)

(本文编辑: 余晓曼)