



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.01.016

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.01.016>

· 病例报告 ·

儿童型结内边缘区淋巴瘤一例

张洪勇 郭晶晶 潘华雄 方峻 夏凌辉

[关键词] 淋巴瘤; 儿童型结内边缘区淋巴瘤

[中图分类号] R825.5

[文献标识码] B

患者,男,25岁,因“确诊儿童型结内边缘区淋巴瘤3天”于2021年3月18日就诊于我院血液科。患者3年前无明显诱因出现左颈部淋巴结肿大,缓慢增长,无发热、盗汗、消瘦等症状。于当地医院行抗感染治疗(头孢类抗生素,具体用药不详)后,淋巴结未见明显变化。2021年3月7日至我院普外科就诊,B超检查结果显示双侧颈部数个肿大淋巴结,遂于3月8日行左颈部淋巴结切除,3月15日组织病理学检查诊断为儿童型结内边缘区淋巴瘤,遂至我院血液科治疗。既往史无特殊。体格检查:一般体格检查均无异常;左颈部可触及一肿大淋巴结,质地较硬、活动性良好,无明显触痛、压痛,与周围组织界限清楚。左颈部淋巴结切除标本组织病理检查结果:结节样物3 cm×2.5 cm×1.5 cm,切面灰白;镜下见淋巴结结构破坏,窦索结构大部分消失,淋巴滤泡增生遍及整个淋巴结,部分淋巴滤泡相互融合形成生发中心进行性转化(PTGC)样改变(图1A);增生淋巴滤泡生发中心扩大,套区存在;边缘区小淋巴细胞、中等大小胞浆丰富细胞混杂增生(图1B)。左颈部淋巴结切除标本免疫组化染色结果示:CD20、CD79a显示增生的淋巴滤泡,滤泡间B细胞丰富,表达减弱,提示边缘区存在,Ki67显示增殖活性约为30%;

IgD、CD23、TCL1套区细胞阳性,突出显示PTGC样改变。边缘区B细胞CD10、BCL6、MUM1、Cyclin D1、CD23、LEF1阴性,BCL2阳性,弱表达CD43(图2)。原位杂交检测EB病毒:EBER(-)。Ig基因重排检出IgH及IgK克隆性重排。病理诊断:儿童型结内边缘区淋巴瘤(PNMZL)。正电子发射计算机断层显像(PET/CT)检查结果:仅见左颈部皮下散在代谢增高,考虑术后改变可能性大;双侧颈部、腋窝及腹股沟多发小淋巴结,代谢不高,考虑为非特异性改变。B超检查结果:双侧颈部、腋窝、腹股沟多发小淋巴结。血常规及生化检查结果:血常规、 β_2 微球蛋白及乳酸脱氢酶水平均正常,EB病毒DNA未检出。淋巴瘤

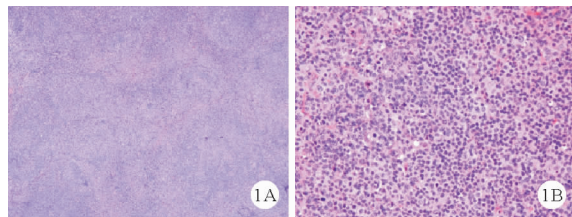


图1 2023年3月15日患者左颈部淋巴结切除标本组织病理检查结果(A:×40;B:×400;HE染色)

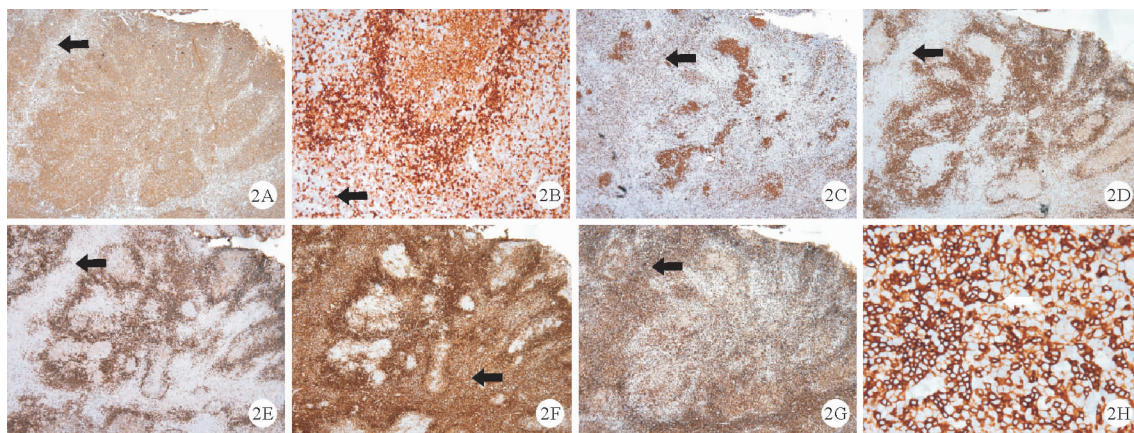


图2 2023年3月15日患者左颈部淋巴结切除标本免疫组化染色结果(A:CD20染色,×40;B:CD79a染色,×200;C:Ki67染色,×40;D:IgD染色,×40;E:CD23染色,×40;F:BCL2染色,×40;G:CD43染色,×40;H:CD43染色,×600;淋巴结边缘区如黑色箭头所示,边缘区B细胞CD43弱阳性如白色箭头所示)

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81974003)

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科(张洪勇、郭晶晶、方峻、夏凌辉),
病理科(潘华雄)

通讯作者:夏凌辉,E-mail:Linghuixia@hust.edu.cn

相关突变基因二代测序检测结果示:检出 I / II 类基因突变: TNFRSF14 p. C57G 错义突变(突变丰度 9.49%)、TNFRSF14 p. R13Nfs * 59 移码突变(突变丰度 8.78%);检出 II 类基因突变: SPEN p. R3403C 错义突变(突变丰度 40.29%)、KMT2C p. Q2544R 错义突变(突变丰度 48.33%)、ARID2 p. S1188N 错义突变(突变丰度 47.33%)。结合患者年龄、性别、临床表现、病理检查、PET/CT 等结果,诊断为 PNMZL I A 期。患者未接受抗淋巴瘤治疗,定期门诊随访,观察临床表现并监测浅表淋巴结变化。随访 31 个月,截止 2023 年 10 月患者病情未出现明显进展。

讨 论

PNMZL 是一种少见的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤,2017 年 WHO 造血和淋巴组织肿瘤分类淋巴瘤部分更将其划分为一个独立的类型。边缘区淋巴瘤(MZL)分为黏膜相关淋巴组织 MZL、脾 MZL 和结内 MZL,在这 3 种类型中结内 MZL 的预后相对较差^[1]。但 PNMZL 不同于成人结内 MZL,具有相对独特的病理与临床特征,更为低危、预后良好。

PNMZL 的发病并非仅见于儿童,其发病的中位年龄约为 17.0(1.5,30.0)岁,儿童患者(<18 岁)与非儿童患者的比例约为 2:1^[2-3],以男性患者为主,男女比例约为 4:1~20:1^[4]。大部分患者表现为无症状的局部淋巴结肿大,多为头颈部淋巴结,约 90% 患者临床分期为 I 期^[2,4]。本例患者虽检出多个浅表小淋巴结,但 PET/CT 检查显示代谢活性不高。就 MZL 而言,PET/CT 的作用存在争议。MZL 虽为惰性淋巴瘤,却并不一定是无氟代脱氧葡萄糖(FDG)摄取活性的疾病。70% 以上的患者在 PET/CT 检查中可发现淋巴结代谢活性增高,治疗结束后 PET/CT 检查仍为阳性的患者预后不佳,提示 PET/CT 可作为 MZL 诊断及评估预后的辅助手段^[5]。与 CT 相比,PET/CT 可使 3%~42% 的患者 MZL 分期提高^[1]。对计划进行局部治疗或担心组织学转化的患者,PET/CT 仍是建议考虑的检查手段。

PNMZL 的典型组织病理学表现为淋巴结结构部分至完全消失,淋巴窦受压,非典型细胞以滤泡间分布为主,边缘区明显扩张。小到中等大小多形性细胞浸润,且通常存在散在的浆细胞和转化细胞。约 2/3 患者可出现类似于 PTGC 样改变,与典型 PTGC 相比,滤泡边缘不规则并被边缘区的不典型增生破坏,这一特征有助于 PNMZL 的诊断。在淋巴结的其他区域,存在散在的残留反应性滤泡,并保留有边缘区,少数存在滤泡植入^[2,4]。

PNMZL 的免疫表型缺乏特征标记物。肿瘤细胞表现为 CD20 阳性的 B 细胞表型,常共表达 CD34。BCL2 在约 50% 患者中呈阳性,而生发中心标记物 CD10 和 BCL6 常呈阴性^[2]。在大多数情况下,Ki-67 在边缘区表达较低,残留的生发中心则表达较高。CD23 或 CD21 染色可用于显示生发中心滤泡树突细胞(FDC),由于肿瘤细胞浸润反应性生发中心,FDC 网表现出边缘破碎^[4]。约 48% 患者的肿瘤细胞存在 κ 或 λ 单链表达,24% 患者的肿瘤细胞 IgD 呈弱到中等强度的阳性。程序性死亡受体-1(PD-1)/程序性死亡受体配体-1(PD-L1)染色显示反应性生发中心中有大量阳性细胞,这一特征有助于与儿童型滤泡性淋巴瘤鉴别^[7]。

PNMZL 的遗传学特征研究较少。目前的报道中,约 84%

患者检测到 IgH 克隆重排,但因技术局限,阴性患者仍可能存在 IgH 克隆重排^[4]。20% 患者有细胞遗传学异常,最常见为 18 三体。一项针对 PNMZL 的遗传学分析结果显示出低遗传复杂性:MAP2K1、TNFRSF14 和 IRF8 基因的周期性改变和类似的甲基化图谱^[7]。本例患者也检出了 TNFRSF14 基因突变。该基因具有抑癌作用,其突变缺失促进淋巴瘤进展^[8]。本例患者还被检出 SPEN、KMT2C、ARID2 基因突变,并具有高突变丰度。SPEN 基因突变见于 5%~14% 的 MZL。KMT2C 基因突变可见于滤泡性淋巴瘤早期进展患者,提示预后不良^[9]。ARID2 基因突变可能与套细胞淋巴瘤的进展相关^[10]。但在 PNMZL 中,上述 3 种基因突变未见报道,其意义有待进一步研究。

作为一种少见的淋巴瘤类型,PNMZL 缺乏相应的指南和专家共识。目前文献支持对大多数局限期患者在完全切除后进行观察随访,其复发率小于 5%^[2]。即使是进展期的患者,也具有较好的预后。一例 III 期患者未接受治疗,经过 6 个月的随访淋巴结肿大自行消退,并在 6 年内没有复发^[11]。在一项纳入 21 例患者的研究中,5 年无病生存率和总生存率分别为 (94±6)% 和 100%^[12]。在另外一项研究中,28 例患者中 19 例接受手术切除和随访,5 例接受局部放疗,3 例接受化疗,1 例接受放疗联合治疗;无论采用何种治疗方式,患者大多无复发^[2]。因此目前在 PNMZL 中主要的管理策略是观察随访。

总之,目前对 PNMZL 的诊断与治疗经验十分有限,为建立对其的准确诊断和有效管理,避免过度治疗,还需进一步积累对 PNMZL 临床特征及细胞遗传学、分子生物学特征的研究。

参 考 文 献

- [1] Cheah CY, Seymour JF. Marginal zone lymphoma: 2023 update on diagnosis and management[J]. Am J Hematol, 2023, 98(10): 1645-1657.
- [2] Taddesse-Heath L, Pittaluga S, Sorbara L, et al. Marginal zone B-cell lymphoma in children and young adults[J]. Am J Surg Pathol, 2003, 27(4): 522-531.
- [3] Lee J, Han JH, Lee CH, et al. Comparison of histological and molecular features of pediatric-type follicular lymphoma and pediatric nodal marginal zone lymphoma[J]. Virchows Arch, 2023, 482(5): 849-858.
- [4] Koo M, Ohgami RS. Pediatric-type Follicular Lymphoma and Pediatric Nodal Marginal Zone Lymphoma: Recent Clinical, Morphologic, Immunophenotypic, and Genetic Insights[J]. Adv Anat Pathol, 2017, 24(3): 128-135.
- [5] Vaxman I, Bernstine H, Kleinstern G, et al. FDG PET/CT as a diagnostic and prognostic tool for the evaluation of marginal zone lymphoma[J]. Hematol Oncol, 2019, 37(2): 168-175.
- [6] Woessmann W, Quintanilla-Martinez L. Rare mature B-cell lymphomas in children and adolescents[J]. Hematol Oncol, 2019, 37(1): 53-61.
- [7] Salmeron-Villalobos J, Egan C, Borgmann V, et al. A unifying hypothesis for PNMZL and PTFL: morphological variants with a common molecular profile[J]. Blood Adv, 2022, 6(16): 4661-4674.
- [8] Boice M, Salloum D, Mourcin F, et al. Loss of the HVEM Tumor Suppressor in Lymphoma and Restoration by Modified CAR-T Cells[J]. Cell, 2016, 167(2): 405-418.
- [9] Kridel R, Chan FC, Mottok A, et al. Histological Transformation and Progression in Follicular Lymphoma: A Clonal Evolution Study[J]. PLoS Med, 2016, 13(12): e1002197.
- [10] Hill HA, Qi X, Jain P, et al. Genetic mutations and features of mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Blood Adv, 2020, 4(13): 2927-2938.
- [11] Hori D, Kobayashi R, Suzuki D, et al. Pediatric nodal marginal zone lymphoma in a Japanese boy[J]. Pediatr Int, 2017, 59(3): 358-360.
- [12] Ronceray L, Abila O, Barzilai-Birenboim S, et al. Children and adolescents with marginal zone lymphoma have an excellent prognosis with limited chemotherapy or a watch-and-wait strategy after complete resection[J]. Pediatr Blood Cancer, 2018, 64(4): e26932.

(收稿日期:2023-11-08)

(本文编辑:余晓曼)