

原发性渗出性淋巴瘤 1 例报告^{*}

陈 锐¹, 彭真萍², 黄 涛^{1△} (1. 上海市第一人民医院宝山分院检验科 200940;
2. 上海市第二军医大学长征医院血液科血液细胞室 200003)

【摘要】 目的 探讨原发性渗出性淋巴瘤(PEL)的临床、组织学特点。**方法** 运用细胞形态学、免疫组化及流式细胞技术(FCM)方法研究 1 例经临床与病理确诊的 PEL 患者并结合文献进行讨论。**结果** 该病的临床特点是有体腔积液如腹水、胸腔积液和心包积液,但没有可检测到的肿块样病灶,浆膜渗出液中含高度恶性的淋巴细胞。此病多见于 HIV 感染的患者,也可发生于 HIV 血清学阴性的患者。**结论** 进一步对本病的病理特征,临床特点加深了解,对提高本病的鉴别诊断、治疗大有裨益。

【关键词】 淋巴瘤; 原发性渗出性; 非霍奇金淋巴瘤

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.02.003 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)02-0133-02

Primary effusion lymphoma: report of 1 case^{*} CHENG Kun¹, PENG Zheng-ping², HUANG Tao^{1△} (1. Department of Laboratory, Baoshan Branch Hospital, Shanghai First People's Hospital, Shanghai 200940, China; 2. Blood Cells Room, Department of Hematology, Shanghai Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

【Abstract】 Objective To explore the clinical and histologic features of primary effusion lymphoma (PEL). **Methods** 1 case of PEL diagnosed by clinic and pathology was discussed with cytomorphology, immunohistochemical and flow cytometry (FCM) combined with the related literature review. **Results** The disease was characterized by body cavity-based effusions containing malignant lymphocytes without detectable lump. PEL was usually found in the patients infected by HIV, also occurred to the patient with serological negative HIV. **Conclusion** Further deepening understanding on the pathological and clinical characteristics of PEL is useful for differentiation diagnosis and treatment of PEL.

【Key words】 lymphoma; primary effusion; non-Hodgkin's lymphoma

原发性渗出性淋巴瘤(primary effusion lymphoma, PEL)是世界卫生组织(2001)淋巴造血系统肿瘤分类中心确定的一类非霍奇金淋巴瘤(NHL),该类淋巴瘤仅仅发生在体腔,不会累及其他脏器,是 B 细胞淋巴瘤的一个亚型^[1-2]。此病多见于人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的患者,也可发生于 HIV 血清学阴性的患者,并且偶尔见于心脏移植后的患者^[3]。现将本科检查胸腔积液发现的 1 例 PEL 结合文献复习讨论如下。

1 资料与方法

1.1 病例摘要 患者,男,80 岁,因“反复胸闷、心慌 5 年,突发黑朦、晕厥 1 次”入院。体温 36.5℃,心率 78 次/分,呼吸 20 次/分,血压 122/76 mm Hg。神志清醒,呼吸平稳,对答切题,口齿清楚,查体合作。全身皮肤黏膜无黄染,无全身浅表淋巴结肿大,颈软,无抵抗感,无颈静脉充盈,气管位置居中,胸廓外形正常,无肋间隙增宽,双肺无干湿啰音。腹软,肝脾肋下未及,双下肢不肿。2006 年患者因胃癌做胃癌根治术,至今未复发。辅助检查:血、粪常规检查正常,尿蛋白(+)。肝功能:总蛋白 39 g/L,清蛋白 24 g/L,清蛋白/球蛋白比值为 0.7。肾功能正常。凝血全套正常。电解质正常。血气分析:pH7.44,二氧化碳分压(PaCO₂)4.8 kPa,血氧分压(PaO₂)8.1 kPa, HCO₃⁻25.3 mmol/L,动脉血氧饱和度(SaO₂)92%,血液碱剩余(BE)0.6。甲免全套正常。心肌酶正常。C 反应蛋白 13.4 mg/L。血肿瘤指标:细胞角蛋白 19 片段(CY211)20.36 ng/

mL,其余正常。HIV:阴性。彩超:肝囊肿,双侧胸腔积液,左侧胸腔积液深约 85 mm,右侧胸腔积液深约 80 mm。心电图:窦性心律,完全性右束支传导阻滞,电轴左偏,低电压趋势。胸部增强 CT(图 1):双侧胸腔积液(右侧为主),胸膜增厚,心影增大,心包积液。



注:双侧胸腔积液(右侧为主)。

图 1 2009 年 9 月 14 日胸部增强 CT

1.2 方法 将胸腔积液进行生化、免疫、细胞计数及流式细胞分析,还将胸腔积液离心涂片进行瑞氏染色,细胞化学染色。细胞化学染色为 POX、SSB、ANAE、AgNOR、Feulgen 及 ACP。细胞染色方法均参照《全国临床检验操作规程(第 2 版)》配制染色。部分胸腔积液离心后加入 95%乙醇固定成固体,通过

^{*} 基金项目:上海市宝山区科技项目资助课题(10-e-12)。 [△] 通讯作者, E-mail:1002354@qq.com。

脱水包埋切片用于免疫细胞化学染色。免疫细胞化学染色采用两步法。一抗 LCA、CK、EMA、CEA、CD3、CD4、CD8、CD15、CD20、CD45、MPO、CD79a、UCHL-1 及二抗兔鼠通用型的基因有限公司免疫组织化学检测试剂盒。

2 结 果

2.1 一般检查 外观:红色;性状:浑浊无凝块;李凡他试验:阳性;pH7.5;比重 1.025;细胞总数 $5\ 140 \times 10^6/L$;有核细胞数: $1\ 440 \times 10^6/L$;细胞分类:多个核细胞 70%,单个核细胞 30%;对于多核细胞 30%。此项检查容易引起临床误认为脓胸,造成误诊,耽误治疗。因此离心涂片染色检查是很有必要的一项工作。如果发现异常细胞及时与临床沟通,这样不仅能提高该病的检出率,也能提早为临床提供治疗依据。

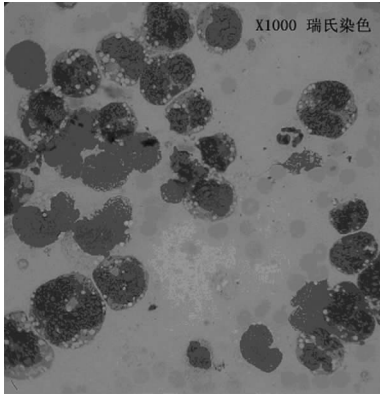


图 2 胸腔积液瑞氏染色($\times 1\ 000$)

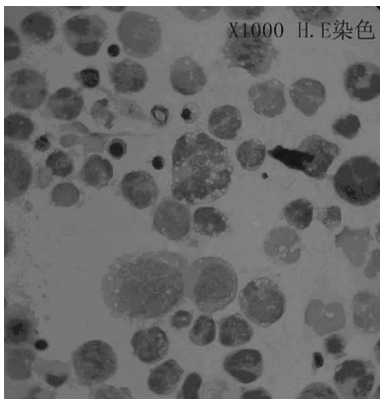


图 3 胸腔积液 HE 染色($\times 1\ 000$)

注:部分分叶状淋巴瘤可能会误认为是中性分叶核细胞。

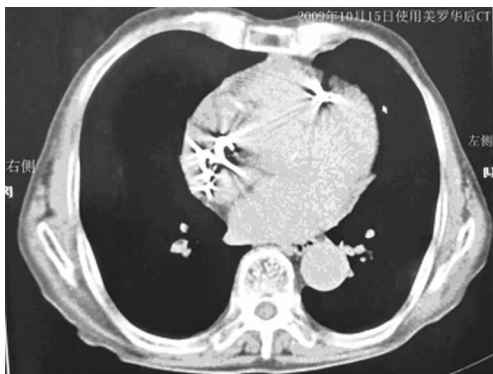


图 4 使用美罗华治疗后的胸部 CT

2.2 生化检查 总蛋白:39 g/L;LDH:5 210 U/L;钾:6.8 mmol/L;钠:131 mmol/L;氯:108 mmol/L;钙:1.38 mmol/L;

总胆红素:6 mmol/L。

2.3 免疫肿瘤指标 AFP、CA199、CA724 均正常。CA125:1563.1 U/L;CY211:20.36 U/L;NSE:92.98 U/L。

2.4 细胞学检查 见大量的淋巴瘤细胞,该类细胞大小不一,可见巨大的瘤细胞,胞质量少,边缘有瘤状突起,胞质内可见大量空泡。胞核呈不规则形,呈分叶状,可见双核、三核及多核,染色质粗糙,核仁明显,可见 4~5 个核仁,核仁呈淡蓝色且不规则。全片易见丝状分裂象(图 2~3)。

细胞化学染色如下,POX:瘤细胞阴性;SBB:瘤细胞阴性;酸性非特异性酯酶染色:10%呈局灶样或块状阳性、75%呈弥漫阳性、15%呈阴性。PAS 染色:40%(-),31%(+),16%(+++),9%(++++);AgNOR 染色:核区计数 6.42;福尔根染色可见明显核仁,计数 100 个细胞平均 5.2 个核仁,染色质呈粗网状。酸性磷酸酶染色:瘤细胞阴性。

2.5 细胞免疫组织化学染色 LCA(+),CK(-),EMA(+),CEA(-),CD3(+),CD4(-),CD8(-),CD15(-),CD20(+),CD45(+),MPO(-),CD79a(+),UCHL-1(+).

2.6 流式细胞分型 CD45/SS 散点图 R1 区域的细胞 CD45 强表达,FS、SS 高,约 81%。结合免疫组化结果基本可以判断是 B 细胞来源的淋巴瘤。

2.7 其他相关检查 骨髓穿刺涂片:骨髓部分稀释,粒系中毒性变化。未见淋巴瘤细胞。骨髓活检:未见淋巴瘤细胞。胸腔积液培养及抗酸染色均为阴性。结合骨髓排除了该病累及造血系统的可能,抗酸染色阴性加之患者没有结核病史,可以基本排除脓胸相关性淋巴瘤的可能。

3 讨 论

PEL 是一类以浆膜腔渗出为主要表现,不累及其他脏器仅在浆膜腔渗出液中以大量恶性增殖高度恶性淋巴瘤细胞为表现的一类非霍奇金淋巴瘤。临床特征为淋巴瘤在体腔(如胸腔、心包腔和腹膜腔)内呈液相生长,一般不伴腔外肿瘤包块,无淋巴结肿大,恶性渗出为其显著特征^[4]。因此患者的大量渗出液消耗了蛋白,造成了低蛋白血症及恶病质表现。往往患者会因为大量的渗出液导致呼吸困难或衰竭,如果不能及时治疗而导致患者快速死亡。本病例的诊断线索来自于浆膜腔以大量恶性渗出液为主的临床表现和相关的影像学检查(包括 PET-CT 的检查)以及病理学检查,确诊主要决定于渗出液中找到大量恶性淋巴瘤细胞。然而根据本病例的特点,仅仅根据细胞分类以多核细胞为主,容易误诊为脓胸相关性淋巴瘤。然而这些脓胸相关性淋巴瘤与长期的结核病治疗有关。PEL 的诊断依靠受累组织的形态学、免疫表型、分子和病毒学标准进行病理学分析^[5]。形态学上新生物体积大,核圆或不规则,明显的核仁和可变量的胞质,其中偶有空泡。细胞的外观范围从免疫母细胞(圆形核,中央明显的核仁)到浆母细胞(奇特的核,胞质量丰富,有时含核周核窝)到间变型(很大圆或不规则形,奇异、多形的核),包括多核的和 Reed-Sternberg 样细胞^[5]。分子研究提示 PEL 细胞发生与免疫球蛋白基因重排和体细胞的超突变(hypermuation)相关。提示该细胞起源于 B 细胞。基因表达为免疫母细胞和浆细胞之间的中间表型。但是 PEL 在浆膜腔中恶性增殖方式的生物学机制尚不明确。有人认为 PEL 的发生并不局限于 B 细胞分化的某一阶段,可能代表不同 B 细胞分化阶段的转化^[6]。PEL 细胞免疫表型典型地显示“null”(“非 T 非 B”)淋巴细胞表型,表达 CD45,但缺乏常规 B 细胞(包括表面和胞质免疫球蛋白,CD19,CD20(下转第 137 页))

3 讨 论

survivin 是凋亡抑制蛋白家族的新成员, survivin 具有肿瘤特异性, 只表达于肿瘤和胚胎组织, 且与肿瘤细胞的分化、增殖及浸润、转移密切相关。有研究显示, survivin 可直接作用于半胱氨酸天冬酰胺酶(Caspase, 主要通过抑制 Caspase-3 和 Caspase-7 的活性)^[6]; survivin 还可与周期素依赖激酶(CDK4)相互作用, 使 CDK4 中 p21 释放出来, 并与 Caspase-3 相结合, 间接抑制 Caspase-3 的活性, 阻止线粒体释放 Cyt-c, 从而抑制细胞凋亡^[7]。

临床用药结果显示, 许多化疗药物对人体的损伤很大, 而中医药可减轻化疗药物的毒性反应, 一直以来中药在乳腺癌的治疗过程中扮演着辅助角色。近年来有研究发现, 一些中药制剂(如黄芪注射液^[8])对乳腺癌细胞具有抑制作用。由于中药的毒性和不良反应小, 运用中医药治疗乳腺癌越来越受到广大临床医师和肿瘤患者的青睐。从中药中寻找抗乳腺癌的药物也成为研究的热点。

本实验结果显示, 青蒿琥酯能抑制乳腺癌细胞株 MDA-MA-231 细胞中凋亡抑制基因 survivin 的基因表达和蛋白质的分泌表达。随着药物浓度的增加和药物处理时间的延长, 抑制作用也相应增加, 经青蒿琥酯处理后的细胞也以凋亡作为最终结局。说明抑制 survivin 的表达可能是青蒿琥酯促进乳腺癌 MDA-MA-231 细胞凋亡的途径之一, 也进一步证实青蒿琥酯具有促进细胞凋亡的作用, 为将青蒿琥酯应用于临床治疗乳腺癌奠定了理论基础。

参考文献

[1] 张维文, 黎银燕, 张贵平, 等. 熊果酸诱导人乳腺癌细胞

(上接第 134 页)

和 CD79a) 和 T 淋巴细胞(CD3, CD4 和 CD8) 标记^[5]。因此在本病的诊断中流式细胞仪的免疫分型显得至关重要。显示其高效、快速、方便、准确的特点, 这样为该病的诊断提供了一个可靠、实用的方法, 避免了传统免疫组化的缺点, 在对该病的诊断中起到了关键作用。

根据该患者的临床特征以胸腔渗出液为主要表现, 结合影像学诊断双侧胸腔积液、胸膜增厚及心包积液等特点, 再结合细胞学、流式细胞学技术及免疫组化的分型特点。本例患者符合 PEL, 该病是否与胃癌术后化疗有关, 临床检查未能明确病因, 但可以明确的是, 该患者 HIV 阴性, 为非 HIV 相关性 PEL。Knowles 于 1989 年报道此病, 也称浆膜腔性淋巴瘤(body cavity-based lymphoma), 占 HIV 相关性淋巴瘤的 3% 或更少^[7]。PEL 的发病明显以男性为多见, 患者多为中青年同性恋, HIV 阳性男性, 文献报道发病年龄范围 31~94 岁^[8]。

该患者经过环磷酰胺、地塞米松、长春瑞滨、表柔比星的联合化疗以及靶向治疗(CD20+美罗华治疗)后, 患者有明显转归(图 4)。患者至今没有复发, 预后良好。该病的治疗说明与该诊断息息相关, 同时说明靶向治疗在治疗这类肿瘤中是行之有效的。

参考文献

[1] Jaffe ES, Harris NL, Stain H, et al. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of

MCF-7 凋亡的实验研究[J]. 中药材, 2005, 28(4): 297-301.

- [2] 李伏娥, 朱陵群, 叶红军, 等. 苦参碱诱导人胃癌细胞凋亡及对端粒酶活性的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2005, 15(12): 1809-1810.
- [3] 张俊峰, 陈规划, 陆敏强, 等. 冬凌草甲素诱导肝癌细胞凋亡中 Bcl-2 及端粒酶变化的研究[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(21): 1811.
- [4] Xiong W, Luo G, Zhou L. In vitro and in vivo antitumor effects of acetylshikonin isolated from *Arnebia euchroma* (Royle) Johnston (Ruanzicao) cell suspension cultures[J]. Chin Med, 2009, 4(1): 14.
- [5] 桑占发, 王兴, 齐玉新. 乳腺癌组织 Survivin 表达与细胞增殖的关系[J]. 现代肿瘤学, 2009, 17(8): 1478-1481.
- [6] Altieri DC. Survivin, versatile modulation of cell division and apoptosis in cancer[J]. Oncogene, 2003, 22(53): 8581-8589.
- [7] McKay TR, Bell S, Tenev T, et al. Procaspase 3 expression in ovarian carcinoma cells increases survivin transcription which can be countered with a dominant-negative mutant, survivin 1-34A; a combination gene therapy strategy[J]. Oncogene, 2003, 22(23): 3539-3547.
- [8] 李琼, 刘胜. 黄芪注射液对人类乳腺癌细胞株生长的抑制作用[J]. 中国中医药科技, 2007, 14(2): 100-101.

(收稿日期: 2011-07-21)

tumors of hematopoietic and lymphoid tissue[M]. Lyon: IARC Press, 2001: 179-180.

- [2] Feller AC, Diebold J. Histopathology of nodal and extranodal non-Hodgkins lymphomas (Based on the WHO classification) [M]. 3rd ed. Verlag: Springer, 2004: 243-244.
- [3] Dotti G, Fiocchi R, Motta T, et al. Primary effusion lymphomas after heart transplantation; a new entity associated with human herpesvirus-8[J]. Leukemia, 1999, 13(5): 664-670.
- [4] Navarro WH, Kaplan LD. AIDS-related lymphoproliferative disease[J]. Blood, 2006, 107(1): 13-20.
- [5] 王学文. 原发性渗出性淋巴瘤[J]. 临床肿瘤学杂志, 2008, 13(1): 79-80.
- [6] Matolcsy A, Nador RG, Cesarman E, et al. Immunoglobulin VH gene mutational analysis suggests that primary effusion lymphomas derive from different stages of B cell maturation[J]. Am J Pathol, 1998, 153(5): 1609-1614.
- [7] 张明智. 恶性淋巴瘤诊断与治疗学[M]. 郑州: 郑州大学出版社, 2003: 547.
- [8] 宋诸臣, 顾洪兵, 魏金芝, 等. 原发性渗出性淋巴瘤(附 1 例报告)[J]. 现代肿瘤医学, 2006, 14(1): 92.

(收稿日期: 2011-07-20)