

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.01044

• 病例报告 •

# 血管内大 B 细胞淋巴瘤误诊为风湿性多肌痛 1 例报告

## Intravascular large B-cell lymphoma misdiagnosed as polymyalgia rheumatica: a case report

李 勃<sup>1</sup>, 印 凡<sup>1</sup>, 董宇超<sup>2\*</sup>

1. 第二军医大学第一临床医学院学员队, 上海 200433

2. 第二军医大学长海医院呼吸内科, 上海 200433

[关键词] 血管内大 B 细胞淋巴瘤; 风湿性多肌痛; 睾丸肿大

[中图分类号] R 733.41 [文献标志码] B [文章编号] 0258-879X(2010)09-1044-02

**1 病例资料** 患者, 男性, 58 岁, 2008 年 10 月上旬无明显诱因反复出现乏力、畏寒、盗汗、发热伴咽痛, 体温最高达 38.9℃, 10 月下旬渐出现双下肢关节肌肉酸痛。当地医院就诊, 血常规: WBC  $15.5 \times 10^9/L$ , GRAN 0.24, HB 138 g/L, PLT  $224 \times 10^9/L$ 。12 月 8 日南京某医院检查血常规: RBC  $3.48 \times 10^{12}/L$ , HB 103 g/L, 肝功能 LDH 1 053 U/L, ESR 114 mm/h, CRP 60.4 mg/L, 自身免疫抗体阴性, 骨髓穿刺未见明显异常, 抗感染治疗无效。2009 年 1 月 7 日入我院呼吸科, 自诉发病后体质量进行性下降 13 kg。查体全身未见皮损及皮下肿块, 浅表淋巴结未触及肿大, 肝脾肋下未及。双下肢股四头肌、腓肠肌压痛阳性, 四肢肌力及肌张力正常。双侧睾丸增大, 右侧为著, 表面平整, 质地中等, 与皮肤无粘连, 轻度触痛。血常规: WBC  $6.22 \times 10^9/L$ , GRAN 0.68, RBC  $3.22 \times 10^{12}/L$ , HB 93 g/L; 肝功能 ALB 25 g/L, LDH 1 353 U/L, CK 85 U/L, AST 73 U/L, AKP 108 U/L; ESR 121 mm/h, 铁蛋白 1 066  $\mu g/L$ , CRP 54.4 mg/L, ASO, RF 正常, 柯萨奇病毒、EBV、CMV、HSV 相关抗体及抗原检查均为阴性。AFP、CEA、CA24-2、CA15-3、CA12-5、CA19-9 和 SCC 抗原正常, NSE 39.48 ng/ml, 尿  $\beta_2$  微球蛋白 2.5 mg/L, 血  $\beta_2$  微球蛋白 2.9 mg/L, TBAb(-), 24 h 尿浓缩抗酸杆菌未查见; ANA、抗 ENA 抗体阴性, 抗 ss-DNA、抗 ds-DNA 正常。IL-6 93.75 ng/L。肌电图: 双侧正中神经、腓总神经 MNCV 减低, 潜伏期延长, 波幅偏低, 双侧三角肌、腹直肌肌电图均示收缩时呈短棘波多相电位。阴囊彩超(2009 年 1 月 15 日, 患者自诉此时已明显减小): 右侧睾丸 3.7 cm×2.8 cm×2.2 cm, 左侧睾丸 3.3 cm×2.6 cm×1.8 cm, 形态大小均正常, 内回声尚均匀。胃镜检查未见异常, 结肠镜活检病理示黏膜慢性炎症。既往未患过流行性腮腺炎且近期未接触过腮腺炎患者。患者抗生素治疗无效且检测多种病毒抗体阴性, 初步排除感染性疾病; 多次肿瘤指标未见明显异常, 内镜、影像学检查未提示肿瘤, 骨髓穿刺正常, 初步排除肿瘤; 初步排除可能引起睾丸肿大的疾病; 外院和我院查自身免疫抗体阴性, 但 ESR、CRP 明显异常且伴有双下肢肌肉压痛, 风湿性多肌痛可能。遂予小剂量泼尼松每日 20 mg 诊断性治疗。3 d 后体温恢复正常, 体检右侧睾丸有所减小, 复查 ESR 97 mm/h, CRP

28.7 mg/L。嘱患者泼尼松每日 20 mg 连续服用 1 个月后, 每周减 2.5 mg, 减至每日 10 mg 时复诊。2009 年 2 月初, 再次发热, 改泼尼松为每日 30 mg, 症状控制不佳, 同时出现两侧腰肋部及双侧大腿软组织肿块, 质硬伴轻度压痛, 肿块进行性增大并累及腹部。遂就诊外院, 胸部 CT 示纵隔及双侧腋窝多发小淋巴结肿大, 左侧腹部皮肤软组织活检病理示“血管内大 B 细胞淋巴瘤”。3 月 19 日入我院血液科, 诉半年内体质量下降 17 kg, 骨髓活检示骨髓组织内三系比例基本正常, 内见极少量 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞, 个别 B 淋巴细胞有一定异型性和增殖活性, 疑为肿瘤细胞, 网状纤维染色未见明显异常(图 1A); 免疫组化: CD20(少数+), 图 1B, Bcl-2(少数+), CPC(部分+), CD79a(少数+), 图 1C, CD7(少数+), MPO(部分+), Pax(-), LAT(巨核细胞+), Ki-67(++, 图 1D), MUM1(±), CD61(巨核细胞+), CK(-)。最后诊断为非霍奇金淋巴瘤 IV 期(血管内大 B 细胞), 并予 R-CHOP 方案化疗。化疗结束 1 个月后患者死亡。

**2 讨论** 血管内大 B 细胞淋巴瘤 (IVLBCL) 是一种罕见的非霍奇金淋巴瘤, 多见于中老年, 占全部淋巴瘤 1%, 特征是瘤细胞只位于组织、器官和小血管腔内, 常累及结外不同组织和器官。典型的 IVLBCL 多见于西方国家, 常表现为皮肤病变和中枢神经系统损害, 而在亚洲(尤其在日本)则以“IVL 皮肤变异型”为主, 多并存噬血细胞综合征<sup>[1]</sup>。最具特征的病理改变是在中小血管内充满非黏附性的、大的异形单个核细胞, 这些肿瘤细胞通常具有较一致的核<sup>[2]</sup>。本症临床表现多变, 具有以下特点: (1) 长期不明原因的发热或全身多系统炎症表现, 体质量明显下降; (2) 实验室检查有轻度贫血(65%), 肝肾功能异常(15%~20%), ESR 明显增快(43%), LDH、血  $\beta_2$  微球蛋白明显升高(80%~90%), 铜蓝蛋白、CRP 增高; (3) PAP、PSA、CEA、AFP、CA19-9 等肿瘤血清学标志物检查均在正常值范围<sup>[1,3-4]</sup>。恶性淋巴细胞使毛细血管内皮表达一种特异性抗体, 阻止恶性淋巴细胞脱离血管壁, 所以在脑脊液、外周血及骨髓中很难发现恶性淋巴细胞, 又因为临床表现多变, 肿瘤不形成明显肿块, 普通影像学检查常无特异性发现, 给诊断带来了很大困难, 只有通过

[收稿日期] 2009-10-31 [接受日期] 2010-06-03

[作者简介] 李 勃, 第二军医大学 2005 级临床医学专业本科生。E-mail: percyaleelibo@gmail.com

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81873234, E-mail: dongyc1020@yahoo.com.cn

组织活检才能确诊。中枢神经系统活检危险性较高,所以合理运用皮肤活检对早期诊断意义重大,但60%的患者在病程中不会出现肉眼可见的皮损。Le等<sup>[5]</sup>建议对怀疑为IVLBCL的患者早期行皮肤盲检,以减少误诊,具体指征是:(1)认知力进行性下降;(2)体质量显著下降;(3)实验室检查示不能解释

的贫血、血小板减少症,LDH、血 $\beta_2$ 微球蛋白、CRP增高,ESR明显增快。皮肤易发生病变的部位为四肢近端、下腹部和乳房下区<sup>[6]</sup>,PET可能对部分累及骨髓的患者的诊断有帮助,但对累及肾脏或皮肤的患者,FDG-PET结果的假阴性较高<sup>[7-9]</sup>。FDG-PET在早期诊断IVLBCL的应用还有待进一步研究。

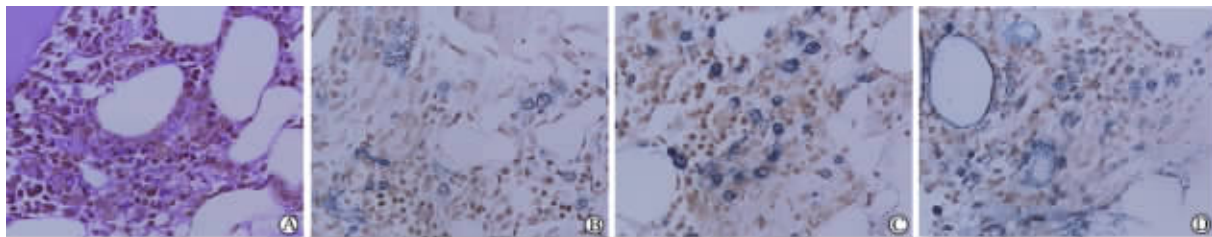


图1 H-E染色和免疫组化结果

A: H-E染色; B: CD20; C: CD79a; D: Ki-67. Original magnification:  $\times 200$

IVLBCL多以发热待查入院,确诊困难,误诊率较高,部分病例甚至是通过尸检确诊。本例早期误诊为风湿性多肌痛,主要有以下原因:(1)根据《中华风湿病诊治指南》中风湿性多肌痛的诊断标准,本例高度怀疑为风湿性多肌痛。相关文献证实血清IL-6水平升高是风湿性多肌痛患者的一个重要特点,本患者IL-6明显升高,支持风湿性多肌痛的诊断<sup>[10]</sup>。(2)IVLBCL临床少见,经验不足。(3)忽略了部分非特异性表现,包括①淋巴瘤B症状表现明显,未予足够重视。②LDH、血清铁蛋白、血 $\beta_2$ 微球蛋白、NSE等实验室指标增高。患者从发病起多次查LDH,升高水平与肝损害水平不平行,虽然风湿性多肌痛后期也可有肌源性损害(肌电图证实存在肌源性损害和神经源性损害),也可引起LDH升高,但肌源性损害以CK升高敏感,而本患者不然。患者LDH的升高可能反映了肿瘤的增殖活性并提示肿瘤结外转移倾向大、恶性度高。铁蛋白是一种急性期反应物标志,可能是由于淋巴瘤细胞摄入铁增加,使铁蛋白合成增加所致。淋巴系统是 $\beta_2$ 微球蛋白主要合成场所,患者血清 $\beta_2$ 微球蛋白浓度增加,可能是由于淋巴细胞周转加快,反映了肿瘤负荷,第2次入院患者血 $\beta_2$ 微球蛋白较第1次明显升高,可能是疾病进展的一个依据。NSE提示IVLBCL可能累及中枢神经系统或者为假阳性<sup>[11]</sup>。③风湿性多肌痛可发展为结节性多动脉炎而引起睾丸肿大,但多为对称性,本患者症状与之不符。病理诊断明确后可以推测患者初始出现的睾丸不对称肿大,可能是因为肿瘤细胞部分阻塞一侧睾丸的小血管或者是IVLBCL形成纤维素血栓而造成睾丸局部血供欠佳,导致单侧睾丸缺血、炎症反应,激素治疗后炎症减轻,所以可见到睾丸随病情同步变化,较难与普通的睾丸炎症鉴别。Tranchida等<sup>[12]</sup>报道IVLBCL甚至可以导致单侧睾丸急性缺血坏死。

从本病例中得到的经验是:(1)对于排除性诊断的疾病应严格按诊断标准进行。(2)在临床工作中需提高对少见淋巴瘤的警惕性。诊治发热待查疾病,需谨慎排除淋巴瘤,因其临床表现多变、实验室检查指标特异性低,很难与其他发热待查疾病鉴别,对于出现明显淋巴瘤症状或者实验室相关检查指标异常的患者,一定进行深入的、以利于疾病早期诊断的检查。(3)应恰当运用一元论解释病情。

#### [参考文献]

- [1] 郑铭,江淑萍.血管内大B细胞淋巴瘤1例报告及文献复习[J].中国临床医学,2006,13:780-781.
- [2] 吴玉宁,齐长海.颅内原发性血管内大B细胞淋巴瘤一例[J].中华病理学杂志,2007,36:212-213.
- [3] 许霞,庞宗国,张尚福,唐源,廖殿英,刘卫平,等.血管内大B细胞淋巴瘤(尸体解剖结果及文献复习)[J].中国现代神经疾病杂志,2007,7:134-139.
- [4] 杨渤彦,勇威本,朱军,郑文,张运涛,王小沛,等.弥漫性大B细胞淋巴瘤的临床特征及预后影响因素分析[J].中华肿瘤杂志,2005,27:174-176.
- [5] Le EN, Gerstenblith MR, Gelber AC. The use of blind skin biopsy in the diagnosis of intravascular B-cell lymphoma[J]. J Am Acad Dermatol, 2008, 59: 148-151.
- [6] Sánchez-Cano D, Callejas-Rubio J L, Vilanova Mateu A, Gómez-Morales M, Ortego-Centeno N. Intravascular lymphoma in a patient with systemic lupus erythematosus; a case report[J]. Lupus, 2007, 16: 525-528.
- [7] Lannoo L, Smets S, Steenkiste E, Delforge M, Moerman P, Stroobants S, et al. Intravascular large B-cell lymphoma of the uterus presenting as fever of unknown origin (FUO) and revealed by FDG-PET[J]. Acta clin Belg, 2007, 62: 187-190.
- [8] Hofman M S, Fields P, Yung L, Mikhael NG, Ireland R, Nunan T. Meningeal recurrence of intravascular large B-cell lymphoma: early diagnosis with PET-CT[J]. Bri J Haematol, 2007, 137: 386.
- [9] Shimada K, Kosugi H, Shimada S, Narimatsu H, Koyama Y, Suzuki N, et al. Evaluation of organ involvement in intravascular large B-cell lymphoma by 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography[J]. Int J Hematol, 2008, 88: 149-153.
- [10] Martinez Taboada V M, Alvarez L, RuizSoto M, Marin-Vidalled M J, Lopez-Hoyos M. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: role of cytokines in the pathogenesis and implications for treatment[J]. Cytokine, 2008, 44: 207-220.
- [11] 王鸿利主编.实验诊断学[M].北京:人民卫生出版社,2005:323.
- [12] Tranchida P, Bayerl M, Voelpel M J, Palutke M. Testicular ischemia due to intravascular large B-cell lymphoma; a novel presentation in an immunosuppressed individual[J]. Int J Surg Pathol, 2003, 11: 319-324.