

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.09.1187

• 病例报告 •

## NK/T 细胞淋巴瘤 1 例报告并文献复习

张佳, 胡敏利, 罗文达\*

浙江省台州医院血液肿瘤内科, 台州 317000

[关键词] NK-T 细胞淋巴瘤; 结核; 发热

[中图分类号] R 733.41

[文献标志码] B

[文章编号] 0258-879X(2016)09-1187-03

### NK/T cell lymphoma: a case report and review of literature

ZHANG Jia, HU Min-li, LUO Wen-da\*

Department of Hematology and Oncology, Taizhou Hospital, Taizhou 317000, Zhejiang, China

[Key words] NK-T-cell lymphoma; tuberculosis; fever

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(9): 1187-Inside back cover]

**1 病例资料** 患者, 女性, 42 岁, 因“发现颈部肿块 4 个月, 发热 3 个月, 血小板减少 1 个月”于 2015 年 8 月 17 日入院。患者于入院 4 个月前无意中发现在右颈部无痛性肿块, 大小约 1.5 cm×1.5 cm, 当时无乏力、盗汗、咳嗽咳痰等不适, 未重视及就诊, 右颈部肿块持续存在。于 2015 年 5 月 8 日至当地医院拟行右颈部肿块切除术, 胸部 CT 提示“右肺上叶结节灶, 原位癌(AIS)考虑”; 2015 年 5 月 10 日开始出现反复发热, 体温波动于 37~40℃, 多发生于傍晚, 伴体质量下降, 无咳嗽咳痰、胸闷气促、乏力盗汗等不适。予注射用亚胺培南西司他丁钠+万古霉素抗感染治疗 10 d, 效果不佳, 后予诊断性抗结核治疗(具体用药不详), 并改注射用美洛西林钠舒巴坦钠+乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液抗感染治疗。2015 年 5 月 20 日行右颈部肿块穿刺活检术, 病理提示: 局灶性凝固性坏死(较彻底)伴泡沫细胞增殖。免疫染色示泡沫细胞 Vimentin 和 CD68 阳性, CKB 和 S-100 阴性, Ki-67 细胞 5%~10%(灶性区域 30%); 抗酸染色未见明确阳性杆菌。之后患者于多家医院就诊, 仍反复高热。2015 年 6 月 1 日行 PET-CT 结果提示: (1) 右上肺结节灶, 18F-脱氧葡萄糖(FDG)代谢略增高, 肺癌可能性大; (2) 右颈部肿大淋巴结, 转移瘤不排除, 请随诊; (3) 肝脾肿大, 腹腔、腹膜后多发肿大淋巴结, 全身骨骼弥漫性 FDG 代谢略增高, 血液性病变不排除, 请结合临床; (4) 右肺多发小结节影, 考

虑为良性病变; (5) 双侧附件区囊肿, 脊柱退行性变。期间予 AHREZ 诊断性抗结核治疗, 效果欠佳。2015 年 6 月 6 日患者开始出现血小板进行性下降, 2015 年 6 月 12 日停用抗结核药物, 建议至血液科进一步治疗。2015 年 7 月复查 PET-CT 提示肺内肿块明显增大, 予行右肺肿块穿刺活检术, 病理提示: 慢性炎伴大片坏死, 未见明确肉芽肿性病变, 抗酸染色阴性, 首先考虑炎症性改变; 骨髓检查提示: 巨核细胞数量增多, 产板功能差; 骨髓活检提示: 造血组织增生尚活跃; 予重组人血小板生成素注射液升血小板, 左氧氟沙星氯化钠注射液、伏立康唑片抗感染, 阿昔洛韦注射液抗病毒治疗, 后复查血常规血小板计数  $101 \times 10^9/L$ 。2015 年 8 月 14 日患者于当地查血常规提示血小板计数  $6 \times 10^9/L$ , 遂于 2015 年 8 月 17 日入住我科。

入院查体: 右颈部可及一大小约 1.5 cm×1.5 cm 的肿大淋巴结, 质韧, 无压痛, 下肢皮肤可见散在瘀点瘀斑; 心肺听诊未及异常, 腹软, 无压痛, 肝脾肋下未及, 下肢无浮肿。血常规: 白细胞(WBC)  $5.0 \times 10^9/L$ , 血红蛋白(Hb) 99 g/L, 血小板  $5 \times 10^9/L$ 。生化: 乳酸脱氢酶(LDH) 231 U/L。血清铁:  $6.6 \mu\text{mol/L}$ 。C 反应蛋白(CRP): 11.4 mg/L。铁蛋白、乙肝三系、甲状腺功能、免疫系列、抗核抗体、肿瘤系列、真菌葡聚糖试验、EBV-IgM、结核杆菌抗体、结核 T 细胞检测均为阴性。

患者入院后肺部 CT 提示病灶增大, 遂予重组人血

[收稿日期] 2016-03-06 [接受日期] 2016-05-18

[作者简介] 张佳, 硕士, 住院医师。E-mail: zhangj3692@enzemed.com

\* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 0576-85199881, E-mail: luowd@enzemed.com

小板生成素注射液联合丙种球蛋白治疗,血小板逐渐恢复;予注射用伏立康唑抗感染治疗10 d后再次复查肺部CT示病灶进展。2015年8月25日复查骨髓提示:粒系增生明显,细胞核左移;红系增生,细胞外铁阳性;可见组织细胞吞噬成熟红细胞、血小板及有核细胞现象。骨髓活检提示骨髓增生大致正常。GM试验阴性,IgH、TCR重排均阴性。2015年9月2日行颈部肿块穿刺活检术,9月10日得病理活检提示异型淋巴样细胞增生,细胞大小不规则,较多坏死物形成。免疫组化:CD10(-)、CD20(-)、CD3(-)、CD4(少量+)、CD43(+)、CD5(-)、CD56(弱+)、CD68(散在+)、CD79a(-)、CD8(-)、CyclinD1(个别+)、Ki-67(70%)、TiA-1(+)。特染PAS(-)、六胺银(-)、抗酸染色(-);原位杂交:EBER(+).考虑NK/T细胞淋巴瘤。

随后患者于2015年9月9日就诊于复旦大学附属中山医院,入院后出现反复腹痛;于2015年9月13日行剖腹探查,腹腔冲洗引流,行小肠造瘘术,术中探查腹腔,肝、脾、胃、结肠无殊,距屈氏韧带100 cm处见直径2.5 cm肿物;系膜侧肠壁直径1 cm穿孔,邻近肠壁充血水肿,肠管及系膜表面附着大量脓苔,小肠多处质硬肿物,大者直径3.0 cm;小肠系膜淋巴结明显肿大,腹腔内肠管多处粘连,尤以下腹部切口下及盆腔明显。颈部肿块病理会诊结果:镜下见大片坏死,残存细胞成分占30%,细胞异型,可见少量核分裂相。免疫组化:LCA(100%),CD20(-),CD3(80%+),CD56(部分细胞弱+),Per(90%+),GranB(70%+~+),Ki-67(约60%+)。原位杂交:EBER(+).符合NK/T细胞淋巴瘤特征。家属拒绝进一步化疗,要求回当地医院,2015年10月9日再次就诊我院。入院诊断:NK/T细胞淋巴瘤(IV期B组高危)并小肠造瘘术后。入院后予营养支持、退热对症处理。住院期间出现肠穿孔,予腹腔穿刺置管引流后腹部症状好转。患者反复高热、消瘦、恶液质状态,家属拒绝进一步化疗,自动出院。

**2 讨论** NK/T细胞淋巴瘤既往被称为中线恶性网织细胞增生症或坏死性肉芽肿等,主要见于南美和亚洲地区<sup>[1]</sup>,2001年世界卫生组织(WHO)在淋巴瘤分类中首次将“结外NK/T细胞淋巴瘤,鼻型”作为独立的病理亚型列出<sup>[2]</sup>。该病好发于成年男性,男女之比约为(3~4):1,中位年龄40~50岁,其发病与EB病毒感染有密切关系<sup>[3]</sup>。

NK/T细胞淋巴瘤主要发生于淋巴结外,按照发

病部位可分为上呼吸-消化道型(UNKTL)及上呼吸消化道外型(EUNKTL)。UNKTL原发部位为鼻、鼻腔或上呼吸消化道,其早期最常见症状表现为鼻塞、鼻出血、局部肿胀、局部糜烂坏死、溃疡形成,晚期可出现上颌、鼻中隔穿孔伴坏死、出血。EUNKTL原发部位在UNKTL之外,主要累及淋巴结外的其他部位,常见部位包括胃肠道、软组织、皮肤、睾丸、中枢神经系统及脾脏等器官和组织<sup>[3]</sup>,罕见于肺部、前列腺、肾上腺及子宫内膜<sup>[4]</sup>;其累及呼吸道可表现为咳嗽、呼吸困难、咯血<sup>[5]</sup>,也可能伴有发热、盗汗、体质量减轻等全身症状。本文所报道的病例属于EUNKTL,该病例反复发热,病灶累及肺部,病情进展迅速,侵犯肠道,丧失了治疗机会。NK/T细胞淋巴瘤早期临床表现不典型,累及肺部及消化道都非常罕见<sup>[5-7]</sup>。Laohaburanakit等<sup>[5]</sup>总结了11例累及肺部的NK/T细胞淋巴瘤患者的临床特点,结果发现患者影像学表现多样,包括双肺弥漫多发结节灶、肿块样实变影、隐源性机化性肺炎、肺门淋巴结增大和胸腔积液等。Zheng等<sup>[7]</sup>对25例小肠NK/T细胞淋巴瘤进行了分析,结果发现其中20例累及结肠,内镜下常表现为局灶性、多灶性或弥漫多形性溃疡;多数患者诊断时已处于III E期或IV E期,预后差,经过7个月的中位随访时间,仅3例存活。

NK/T细胞淋巴瘤的确诊依赖于病理活检,活检部位包括上呼吸道、淋巴结、肺组织等肿瘤侵犯部位。Ding等<sup>[8]</sup>总结分析了1105例NK/T细胞淋巴瘤患者的临床资料,其中8例伴有肺部累及,占7.2%;8例患者男女比例为3:1,年龄为19~44岁(中位年龄33.5岁),均获得了组织病理学标本,临床和CT表现均无特异性。肿瘤组织学上表现均为以血管为中心的破坏性生长模式,伴随不同程度的炎症反应和坏死。肿瘤细胞形态大小不一,由小细胞、大细胞及混合大小的细胞组成。免疫表型上,所有8例患者CD3ε和细胞毒性颗粒酶(颗粒酶B或TIA-1)阳性,CD56阳性率6/8,CD30阳性率4/5;EBER原位杂交均呈阳性。Au等<sup>[9]</sup>也研究发现,NK/T细胞淋巴瘤中CD2、CD3ε、颗粒酶B和CD56染色呈阳性。本例患者多次病灶穿刺病理活检均提示坏死性改变,细胞大小不一;免疫表型示CD3(80%+),CD56(部分细胞弱+),Ki-67(约60%+);原位杂交示EBER(+),符合文献报道的NK/T细胞淋巴瘤的组织学表现与免疫表型。

目前NK/T细胞淋巴瘤分型仍使用Ann Arbor分期,但是该分期没有考虑鼻腔、鼻窦的解剖部位和对肿

瘤体积的计算,也没有将 CT、MRI 等诊断技术应用到分期中,在临床应用中存在一定的局限性。国际预后指数(IPD)在非霍奇金淋巴瘤(NHL)中广泛应用,但其在 NK/T 细胞淋巴瘤中的预后评估作用有限。基于此, Lee 等<sup>[10]</sup>提出了 KPI 积分,包括临床分期、区域淋巴结受累、LDH 和临床症状;根据危险因素的数量分为低危、中低危、中高危及高危。KPI 的不同亚组分布更合理、均匀,能更好区分 NK/T 细胞淋巴瘤的不同复发风险。

由于 NK/T 细胞淋巴瘤发病率低、地域分布极不均衡,难以进行前瞻性治疗研究,治疗方案也存在争议。对于局限性 ENKTL、临床分期 I ~ II 期的患者,首选治疗方法是放化疗同步或序贯治疗;对不耐受化疗的患者可以选择单纯放疗。Tse 和 Kwong<sup>[11]</sup>认为对于早期鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤患者,放疗联合化疗延长了患者的生存时间。由于序贯放化疗的重度骨髓抑制和黏膜炎发生率明显低于同步放化疗,对于早期局限性 ENKTL 患者应提倡序贯放化疗模式。而对于进展期、III ~ IV 期的患者,化疗则是主要手段;且多数学者认为含蒽环类的化疗方案不理想,建议选用含门冬酰胺酶、吉西他滨的方案。化疗敏感的复发患者可进一步接受自体造血干细胞移植,在有合适供者的条件下,推荐异基因造血干细胞移植。

#### [参考文献]

[1] 周杰. 鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤的临床特征和治疗及预后影响因素[J]. 实用癌症杂志, 2015, 30: 780-782.

[2] HMIDI M, KETTANI M, ELBOUKHARI A, TOUIHEME N, MESSARY A. Sinonasal NK/T-cell lymphoma[J]. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2013, 130: 145-147.

[3] 黄慧强, 白 冰. NK/T 细胞淋巴瘤的治疗[J]. 临床内科杂志, 2015, 32: 155-157.

[4] FANG J C, ZHOU J, LI Z, XIA Z X. Primary extranodal NK/T cell lymphoma, nasal-type of uterus with adenomyosis: a case report [J]. Diagn Pathol, 2014, 9: 95.

[5] LAOHABURANAKIT P, HARDIN K A. NK/T cell lymphoma of the lung: a case report and review of literature[J]. Thorax, 2006, 61: 267-270.

[6] FANG J C, XIA Z X, WANG C N, LI Z. Clinicopathologic and immunophenotypic features of primary intestinal extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type[J]. Int J Surg Pathol, 2015, 23: 609-616.

[7] ZHENG S, OUYANG Q, LI G, XU H, JIANG M, CUI D, et al. Primary intestinal NK/T cell lymphoma: a clinicopathologic study of 25 Chinese cases[J]. Arch Iran Med, 2012, 15: 36-42.

[8] DING W, WANG J, ZHAO S, YANG Q, SUN H, YAN J, et al. Clinicopathological study of pulmonary extranodal nature killer/T-cell lymphoma, nasal type and literature review[J]. Pathol Res Pract, 2015, 211: 544-549.

[9] AU W Y, WEISENBURGER D D, INTRAGUMTORNCHAI T, NAKAMURA S, KIM W S, SNG I, et al. Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project[J]. Blood, 2009, 113: 3931-3937.

[10] LEE J, SUH C, PARK Y H, KO Y H, BANG S M, LEE J H, et al. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: a prognostic model from a retrospective multicenter study [J]. J Clin Oncol, 2006, 24: 612-618.

[11] TSE E, KWONG Y L. Nasal NK/T-cell lymphoma: RT, CT, or both[J]. Blood, 2015, 126: 1400-1401.

[本文编辑] 曾奇峰