

溃疡性结肠炎合并NK/T 细胞淋巴瘤一例

李丹, 郑洁蓉, 廖凯权, 玉斌, 曾慧兰

暨南大学附属第一医院血液科, 广东 广州 510632

【关键词】 溃疡性结肠炎;嗜血细胞综合征;NK/T 细胞淋巴瘤;炎症性肠病;EB 病毒

【中图分类号】 R574.62 【文献标识码】 D 【文章编号】 1003-6350(2019)04-540-02

溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)是主要累及结直肠的慢性非特异性疾病^[1],NK/T 细胞淋巴瘤为非霍奇金淋巴瘤(non-hodgkin lymphoma, NHL)少见类型,占 NHL 的 5%~15%^[2]。目前国内 UC 合并 NK/T 细胞淋巴瘤的报道甚少,我院收治 1 例,现报道如下:

1 病例简介

王某,30 岁,男性,因“反复腹泻伴黏液便 3 个月,发热 6 d”于 2017 年 8 月 17 日入院,3 个月余前出现腹泻,为黄色稀烂便,表面带有黏液,6~7 次/d,伴下腹痛,便后缓解,伴腹胀、乏力、纳差,无便血、发热,予抗感染后上述症状仍反复,2017 年 6 月 28 日外院查肠镜:回肠末段、结、直肠黏膜炎症改变;病理:回肠、右半结肠黏膜表面见少量炎症坏死,固有层大量淋巴细胞、浆细胞及少量中性粒细胞浸润,呈重度慢性活动性炎改变;符合溃疡改变。2017 年 7 月 17 日患者出现发热,最高体温 39.4℃,2017 年 7 月 21 日于消化科住院,予抗炎及抗感染治疗后好转出院。2017 年 8 月 11 日患者再次出现发热,最高体温 39℃,伴畏寒、寒战,以“发热查因:溃疡性结肠炎?”收入消化科,入院前 3 个月来患者体质量减轻 5 kg。入院查体:全身浅表淋巴结未触及肿大,胸骨无压痛,心肺查体无异常,腹部无压痛、反跳痛,肝未触及肿大,可触及脾脏肿大(甲乙线 4 cm,甲丙线 6 cm,丁戊线 3 cm),肠鸣音 5 次/min。实验室检查:白细胞(WBC): $2.01 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞(NEU) $1.68 \times 10^9/L$ 、血小板(PLT) $71 \times 10^9/L$ 、血红蛋白

(Hb) 96 g/L,粪便潜血:弱阳性,EB 病毒(EBV) DNA: 6.9×10^2 copies/mL,铁蛋白:3 542 ng/mL,腹部 CT:脾脏明显增大,约 63 mm×132 mm。予抗炎和抗感染治疗后仍反复发热,2017 年 8 月 26 日转入血液科,查血常规:Hb 104 g/L、WBC $1.33 \times 10^9/L$ 、N $1.08 \times 10^9/L$ 、PLT $24 \times 10^9/L$;纤维蛋白原 0.87 g/L;可溶性白介素 2 受体(sCD25) $>7 500 U/mL$;骨髓形态:骨髓增生活跃,可见明显嗜血现象。免疫分型:异常细胞群体约占核细胞的 13%,CD3⁺、CD8⁺T 淋巴细胞占淋巴细胞比例偏高;异常细胞群考虑 T/NK 来源。骨髓病理:骨髓增生轻度低下,三系均可见,以中幼细胞为主,可见吞噬型组织细胞。免疫组化:AAT (+/-)、Mac387 (+)、CD68 (+)。符合嗜血细胞综合征。白血病融合基因阴性(用于筛查急性白血病、骨髓增生异常综合征、慢性白血病等血液病的 31 种融合基因或者癌基因)。浅表淋巴结彩超:左侧腋窝淋巴结肿大,最大约 7 mm×7 mm。左侧腹股沟淋巴结肿大,最大约 5 mm×9 mm。腹部淋巴结彩超未见异常。诊断为:(1)嗜血细胞综合征;(2)NK/T 细胞淋巴瘤 IV 期 B 组;(3)溃疡性结肠炎(慢性复发型,重度,全结肠型,活动期)。2017 年 8 月 26 日予“地塞米松”10 mg,1 次/d 抗炎治疗,8 月 27 日至 9 月 2 日改为 15 mg,1 次/d。8 月 31 日开始予 CHOP 方案(环磷酰胺 0.6g d1~2+多柔比星 40 mg d1+长春新碱 2 mg d1+地塞米松 15 mg d1~3)化疗,9 月 3 日患者解暗红色血便,血常规:WBC $0.76 \times 10^9/L$ 、N $0.7 \times 10^9/L$ 、PLT $10 \times 10^9/L$ 、

通讯作者:曾慧兰, E-mail: thlz@jnu.edu.cn

[J]. 现代医药卫生, 2018, 34(5): 723-726.

[5] 韩晶晶, 仇惠英, 潘金兰, 等. 嗜酸性粒细胞增多综合征 FIP1L1-PDGFRα 融合基因的表达及靶向治疗[J]. 河北医药, 2010, 32(21): 2986-2988.

[6] 严孙宏, 王海雷, 陈先文. 特发性嗜酸性粒细胞增多症致脑梗死 1 例报告[J]. 临床神经病学杂志, 2012, 25(4): 259

[7] 曲士强, 秦铁军, 徐泽锋, 等. 单中心 60 例高嗜酸性粒细胞综合征的临床特征及长期疗效[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(10): 881-885.

[8] DULOHERY MM, PATEL RR, SCHNEIDER F, et al. Lung involve-

ment in hypereosinophilic syndromes [J]. Respiratory medicine, 2011, 105(1): 114-121.

[9] YILMAZ I, KAYNAR L, TUTAR N, et al. Response of complex undefined hypereosinophilic syndrome to treatment with imatinib [J]. Turk Thorac J, 2016, 17(3): 118-121.

[10] COOPER LT Jr. Eosinophilic myocarditis as a cause of acute cardiac syndromes: the importance of awareness [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(19): 2376-2377.

(收稿日期:2018-11-01)

Hb 60 g/L, 粪便潜血阳性。考虑上消化道出血, 予停用地塞米松, 并予抑酸、止血、输血、抗感染治疗, 期间患者仍反复发热, 解血便。2017年10月9日患者解暗红色大便 800 mL, 出现烦躁不安, 予抢救无效后自动要求出院。

2 讨论

UC 是炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 的一种类型, 表现为持续或反复发作的腹泻、黏液脓血便伴腹痛、里急后重和不同程度的全身症状^[1]。

NK/T 细胞淋巴瘤通常具有 NK 细胞或细胞毒性 T 细胞表型, 好发于上呼吸道及消化道, 呈高度侵袭性。早在 1928 年, BARGEN 首先报道 UC 合并淋巴瘤的病例。2006 年我国报道 UC 合并淋巴瘤发生率为 0.06%^[3], 但随着近年 UC 发病率逐渐增加, 其合并淋巴瘤的病例也有所增多。目前认为 UC 并发血液系统肿瘤的机制主要与免疫异常、药物治疗 (尤其是使用免疫抑制剂及生物制剂)、慢性炎症导致的肠黏膜屏障受损、染色体异常相关^[1]。NK/T 细胞淋巴瘤的发病与 EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 感染相关^[2]。一些研究认为, IBD 患者中发生 EBV 相关的淋巴瘤是一种医源性免疫抑制剂导致的细胞免疫功能失调及 EBV 感染的淋巴细胞异常增殖的结果^[4]。对于溃疡性结肠炎患者, 可常规查 EBV。本例患者虽然只检测了外周血 EBV DNA, 未进行 EBER (EB 病毒编码的小 RNA) 原位杂交进一步明确病变 NK/T 细胞是感染 EBV, 但随着临床上对于 EBV 在 NK/T 细胞淋巴瘤发病中作用研究的不断深入, 已经正式认为外周血 EBV DNA 可作为诊断 EBV 相关疾病的重要监测指标, 并且越来越多的专家认为通过检测外周血 EBV DNA 可作为诊断、临床分期以及评估部分非霍奇金淋巴瘤进展情况^[5-6]及预后情况的重要参考指标^[5-6]。

噬血细胞综合征 (hemophagocytic syndrome, HPS) 是由微生物感染或发生其他疾病后, 抗原不能被及时有效的清除, 持续刺激机体产生大量的细胞因子, 激活单核-巨噬细胞, 引起发热、血细胞减少、肝脾肿大、肝功能异常等一系列临床表现的一组临床综合征^[7]。

HPS 可继发于感染、肿瘤、免疫性疾病、异基因造血干细胞移植术后等, EBV、HIV、疱疹病毒、巨细胞病毒、肝炎病毒感染也为常见的诱发因素^[9]。

本例患者 HPS 继发于 UC, 其发病原因可能是机体细胞免疫系统调节失控, 导致 Th1 和 Th2 细胞失衡, Th1 细胞高度活化, 随后诱导产生大量细胞毒 T 细胞^[8]。之后确诊的 NK/T 细胞淋巴瘤, 较其他类型淋巴瘤更易合并嗜血细胞综合征, 病情进展迅速, 生存期短, 预后极差, 推测是在 EBV 作用下, 肿瘤细胞产生某些细胞因子所致^[2]。确诊 UC 和 NK/T 细胞淋巴瘤相隔时间较短, 但患者肠镜病理未提示有肿瘤等其他病变, 基本上排除 UC 是继发改变的可能。这个病例说明, 对于溃疡性结肠炎的患者要定期复查血常规, 对于反复发热的患者, 有条件者完善淋巴结及肝胆胰脾彩超, 必要时行骨髓穿刺、淋巴结活检检查。UC 患者 EBV 阳性时要警惕是否合并淋巴瘤。UC、HPS、NK/T 细胞淋巴瘤相互影响, 使病情更加险恶, 治疗的关键在于早期诊断和及时针对病因治疗, 有利于减少死亡率、提高生存率和改善患者预后。

参考文献

- [1] 苗鲁杰, 严淑, 王扬, 等. 溃疡性结肠炎合并血液系统病变 7 例临床分析并文献复习[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(4): 135-138.
- [2] 李喜, 张巧花, 武晓博, 等. 鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤合并嗜血细胞综合征一例[J]. 中国药物与临床, 2017, 17(4): 614-615.
- [3] 中国炎症性肠病协助组. 3100 例溃疡性结肠炎住院病例回顾分析[J]. 中华消化杂志, 2006, 26(6): 368-372.
- [4] NA HK, YE BD, YANG SK, et al. EBV-associated lymphoproliferative disorders misdiagnosed as Crohn's disease [J]. J Crohns Colitis, 2013, 7(8): 649-652.
- [5] 周祥祯, 莫祥兰, 黄振录, 等. 成熟 T 和 NK 细胞淋巴瘤与 EB 病毒感染关系的探讨[J]. 中国临床新医学, 2012, 5(8): 745-747.
- [6] 刘文硕, 南飞飞, 贾思思, 等. 结外 NK/T 细胞淋巴瘤检测 EB 病毒与疗效关系的研究[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(2): 105-108.
- [7] 李喜, 张巧花, 武晓博, 等. 鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤合并嗜血细胞综合征一例[J]. 中国药物与临床, 2017, 17(4): 614-615.
- [8] 刘爱飞, 辛柳燕, 钟思思, 等. 系统性红斑狼疮并噬血细胞综合征 1 例并文献复习[J]. 赣南医学院学报, 2017, 37(1): 97-98.
- [9] MANUEL RC, PILAR BZ, ARMANDO LG, et al. Adult haemophagocytic syndrome [J]. Lancet, 2014, 383(9927): 1503-1516.

(收稿日期: 2018-12-01)