

免疫与感染

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000034

成人系统性 EB 病毒阳性 T 淋巴细胞增殖性疾病 1 例并文献复习

沈 恺, 陈心传, 刘 霆, 朱焕玲, 徐 娟

(四川大学华西医院血液内科, 成都 610041)

【中图分类号】R551.2

【文献标志码】B

【收稿日期】2012-09-10

EB 病毒阳性淋巴细胞增殖性疾病 (Epstein-Barr virus positive lymphoproliferative disease, EBV+LPD) 既往被归于慢性活动性 EB 病毒感染 (chronic active Epstein-Barr virus infection, CAEBV) 范畴, 是一组界于肿瘤和非肿瘤疾病之间的疾病。其临床表现、病变细胞组成、病理形态和细胞克隆性方面, 都存在明显异质性。其中 T/NK 细胞型仅见于东亚和南美部分国家, 成人发病尤其罕见, 在国际上仅有零星报道, 值得关注^[1]。虽然第 4 版 WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类已有儿童系统性 EB 病毒阳性 T 细胞淋巴组织增殖性疾病 (childhood systemic Epstein-Barr virus positive T-cell lymphoproliferative disease, CSEBV+ T-LPD) 这一分类, 但目前对成人系统性 EB 病毒阳性 T/NK 淋巴细胞增殖性疾病 (adulthood systemic Epstein-Barr virus positive T/NK-cell lymphoproliferative disease, ASEBV+T/NK-LPD) 认识尚少。本文报道 1 例以发热、颈部淋巴结长大、腹泻为主要表现的成人系统性 EB 病毒阳性 T 淋巴细胞增殖性疾病, 并复习相关文献。

1 临床资料

患者, 男, 26 岁, 农民工, 因“颈部包块伴发热、腹泻 1 年”入院, 既往有乙肝病史。入院前 1 年, 患者双侧颈部出现数个无痛性包块, 体温波动于 37℃~38℃, 每日解黄色水样便数次。当地行结核菌素试验 (+), 颈部彩超示双侧颈部淋巴结长大, 细针穿刺示大量淋巴细胞及少量类上皮细胞和坏死物质, 考虑淋巴结结核。肠镜示全结肠炎性改变, 全肠道黏膜水肿伴散在浅表溃疡及糜烂, 活检示黏膜固有层大量淋巴浆细胞浸润。予以 HREO 方案 (异烟肼、利福平、乙胺丁醇、拜复乐) 抗结核治疗 6 月无效, 持续高热, 颈部包块进行性长大, 出现气紧及吞咽困难, 广谱抗生素治疗 2 月无效。转入我院后, 查体示体温 39.6℃, 双侧颈部扪及多个质硬淋巴结, 左下颌处最大直径 6 cm, 鼻咽顶后壁见新生物, 粗糙、易出血。

血常规: 血红蛋白 90 g/L, 血小板 98×10^9 个/L, 白细胞 3.54×10^9 个/L, 中性分叶核 95%, 淋巴细胞 5%。生化: 白蛋白 15 g/L, 乳酸脱氢酶 539 IU/L, 血沉 108 mm/h, EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 壳蛋白抗体 (viral capsid antigen, VCA) 免疫球蛋白 A (immunoglobulin, IgA)、早期抗原 (early antigen, EA) IgG 均 (+), 血浆 EBV 载量 3.67×10^5 拷贝/ml, 乙肝病毒载量 3.89×10^3 拷贝/ml, 干扰素 γ 释放试验阴性, HIV 筛查阴性。CT 示: 颌下、颏下及颈后三角区多发淋巴结肿大、融合, 呈环形强化, 其内见坏死, 周围软组织肿胀; 肝肾韧带、肝十二指肠韧带、门腔间隙及肠系膜上多个轻度增大淋巴结, 中线大血管旁及双侧腹股沟淋巴结显示。骨髓涂片及流式细胞学正常。骨髓活检示骨髓造血细胞增殖活跃, 免疫组化可见少数 CD3 (+)、CD20 (-) 的 T 淋巴细胞散在分布, EBV 编码的小 RNA (EBV encoded small RNA, EBER) 原位杂交 (-)。肠镜示直肠及结肠散在红斑, 活检示黏膜中度慢性炎, 肠组织流式细胞学未见明显异常表型细胞。最终取左下颌淋巴结活检, 病理学示: 淋巴增殖性病伴多灶性/片状坏死, 增殖淋巴细胞中等大小, 核圆形或不规则形, 部分区域组织见片状坏死区域, 部分区域细胞形态相对一致, 并见血管、神经浸润现象, 免疫组化染色呈 CD3 (+)、CD3 ϵ (+)、Bcl-2 (+)、颗粒酶 B (+)、CD79a (-)、CD56 (-)、CD10 (-)、Bcl-6 (-)、髓过氧化物酶 (-)、Ki-67 约 60%, EBER 原位杂交 (+), PCR 检测: 未检出 T 细胞受体 γ (T cell receptor- γ , TCR- γ)、IgH、 κ 轻链 (Ig κ) 基因单克隆重排, 实时荧光定量 PCR 示结核分支杆菌 DNA (-)。病理诊断为 EBV+LPD, 多形性组织形态学特征, 多克隆性 T 细胞增生 (A1 级)。确诊后予以 GLIDE 方案 (吉西他滨 100 mg d1, 环磷酰胺 1 000 mg d1, 依托泊甙 150 mg d1~3, 地塞米松 20 mg d1~4, 左旋门冬酰胺酶 10 000 U d4、d6、d8、d10、d12, 28 d/周期) 化疗。经 2 周期化疗体温恢复正常, 淋巴结短暂缩小、腹泻停止; 第 3 周期化疗后, 再次出现持续高热、腹泻、颈部淋巴结持续长大。目前患者进行人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 配型, 拟行异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Allo-HSCT)。

作者介绍: 沈 恺, Email: 453038222@qq.com,

研究方向: 血液病学。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyx.000034.html>

2 文献复习及讨论

EBV 属疱疹病毒 γ 亚科, 为一种嗜淋巴细胞的 DNA 病毒。90% 以上成年人曾感染 EBV。原发 EBV 感染多数无症状, 少数表现为传染性单核细胞增多症。随着机体特异性免疫监视作用的建立, 病毒颗粒增殖受限, 进入潜伏感染阶段。受感染者终生携带病毒而不发病。EBV 潜伏感染的主要细胞靶为 B 细胞, 也可以是 T 细胞, 少数情况下还可以是 NK 细胞。少数情况下, 免疫系统与病毒之间的平衡被打破, 可出现慢性或复发传单样症状, 出现淋巴细胞异常增殖, 称为 CAEBV。该病实质上为一组临床表现和病理学异质性很强的疾病谱, 部分患者仅有局限性的皮肤损害, 临床表现为种痘样水疱病和蚊叮超敏综合征, 预后较好; 部分患者可表现为系统性的淋巴组织增殖性疾病, 甚至出现 EBV 相关嗜血细胞综合征 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) 或进展为高度侵袭性淋巴瘤, 预后极差。CAEBV 目前被认为是一种主要发生在儿童时期的疾病, 成人发病及其罕见, 但往往进展更快, 预后极差。

由于缺乏被广泛接受的 CAEBV 诊断标准和分类系统, 临床医师和病理学者对本病的判断常不一致。2005 年 Okano 等^[2]提出了适用于儿童 CAEBV 的临床诊断标准, 要点为: ①持续性或复发性传单样症状持续 6 个月以上, 包括发热、肝脾大、淋巴结肿大等; ②在感染组织或外周血中检出异常的 EBV 抗体和(或)EBV 基因组, 如 Southern blot 检测出 EBV 的 DNA; 原位杂交检测出 EBER 阳性细胞; 外周血单核细胞中 EBV DNA ≥ 102.5 拷贝/ μg DNA; 血清 EBV 抗体滴度 VCA IgG ≥ 640 , EA IgG ≥ 160 ; ③无明确潜在免疫异常且排除其它疾病的慢性病程。本例患者病程超过 1 年, 主要表现发热、全身淋巴结肿大、腹泻, 外周血 EBV-DNA 拷贝数明显增高, 基本符合这一诊断标准。以往的诊断标准强调 EBV 相关抗体滴度的异常, 但由于部分 CAEBV 患者本身对 EBV 特异性免疫应答存在缺陷, 不同实验室免疫荧光试验测得的抗体滴度可比性不高, 目前认为抗体滴度改变并非诊断必需。本例患者病情进展并未显示慢性、复发性特点, 表现如高度侵袭性淋巴瘤。因此, 组织病理学检查对其诊断和鉴别诊断更有价值。

2008 年在美国国立卫生研究院召开的 EBV 淋巴增殖性疾病分类国际会议^[3]将 CAEBV 命名为 EBV+LPD。和西方国家 CAEBV (以 B 淋巴细胞型为主) 不同, 中国、日本、韩国等东亚国家以及部分南美国家报道的 CAEBV 以 T 或 NK 细胞型为主, 故又称 EBV+T/NK-LPD。一般认为, 系统性 EBV+T/NK-LPD 实际是一系列涵盖不同发展阶段的疾病谱, EBV 感染的 T/NK 细胞早期呈多克隆或寡克隆性增生, 后期往往进展为单克隆性 T/NK 细胞增生, 由良性增殖性疾病进展为肿瘤性增殖性疾病。第 4 版 WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类定义的 CSEBV+T-LPD 亚型特指发病于儿童和年轻成人, EBV 感染的

T 细胞有明确的克隆性增生, 呈爆发型病程的一类淋巴瘤^[3], 但没有涵盖 ASEBV+T/NK-LPD。

EBV+T/NK-LPD 的病理学特点表现为淋巴结 T 区增宽至正常淋巴结结构完全消失, 可以是异型性程度较小, 核不规则的中小淋巴细胞浸润, 也可以是以高度异型性、单一形态的中大淋巴细胞浸润为主。部分病例可见淋巴细胞浸润血管、神经或其他组织的现象^[4]。所有病例应用原位杂交均可检出 EBER 阳性的细胞。T 细胞亚型常表达 CD4 或 CD8, 部分病例呈 CD4、CD8 双阳性, 若为 NK 细胞亚型, 则表达 CD56。TCR 基因重排检测用于帮助判断增殖的淋巴细胞为单克隆或是多克隆增生。为了能体现 EBV 感染的淋巴细胞从多形性到单形性, 从多克隆到单克隆的演进过程, 涵盖这一疾病谱的全貌, Ohshima 等^[5]提出了一种更全面的病理分型方法, 具体为: A1 级, 多形性 LPD, EBV 感染细胞为多克隆性增生; A2 级, 多形性, 单克隆; A3 级, 单形性, 单克隆; B 级, 单形性, 单克隆增生伴暴发性临床经过。本例患者病理学检查符合 T 淋巴细胞增殖, A1 级, 但临床过程显示病情进展迅速, 表现如高度侵袭性淋巴瘤。

日本学者 Kimura 等^[6]总结了 108 例 EBV+T/NK-LPD 患者, 其平均发病年龄为 9 岁, 发病年龄大于 8 岁者总生存率显著下降, 器官衰竭及感染为主要死因; 最常见临床表现包括: 发热 (91%), 肝功异常 (77%), 脾大 (59%), 血小板减少 (44%), 贫血 (43%), 淋巴结肿大 (38%) 和 HLH (36%), 少数患者也可出现间质性肺炎和肠道病变。与儿童患者不同, Park 等^[7]报道了 5 例 ASEBV+T/NK-LPD 患者, 发热和系统性淋巴结长大为最主要表现, 所有 5 例患者均在发病 1 年内死亡, 死因以脓毒败血症及毛霉菌感染为主。Isobe 等^[8]报道了 7 例 ASEBV+T/NK-LPD (年龄在 20~45 岁之间, 平均 39 岁), 5 例进展为 T/NK 细胞淋巴瘤/白血病 (平均 5 年), 所有 4 例呈单克隆性增殖病例均死亡, 另外 3 例非单克隆增殖患者存活。我国学者郑晓丹等^[9]回顾性总结了 20 例成人患者的临床病理学资料, 常见症状为发热 (18/20)、淋巴结增大 (17/20)、肝脾肿大 (18/20), 其中 17 例患者获得随访, 11 例死亡, 平均生存时间 2.9 个月 (1~10 个月), 患者死因多为感染及多器官功能衰竭。7 例行基因重排检测, 3/7 呈单克隆性增殖, 其中 2 例已死亡, 1 例病情仍在进展; 4/7 呈多克隆性增殖, 其中 3 例已死亡。提示增殖细胞是否为单克隆其患者预后差异无统计学意义。ASEBV+T/NK-LPD 临床病程凶险, 进展为高度恶性淋巴瘤或伴发重症感染和多器官功能衰竭风险可能远远高于儿童, 预后差, 死亡率高。

目前对 ASEBV+T/NK-LPD 的治疗认识尚少, 多数经验来自于儿童病例。抗病毒治疗 (阿昔洛韦、干扰素、白细胞介素-2 等) 和免疫抑制剂 (如环孢素、激素、静脉注射免疫球蛋白等) 治疗多见于个案报道, 通常仅在部分患者能获得短暂疗效, 但不能有效降低病毒载荷, 故疗效并不确切^[10]。化疗 [如环孢素+VP-16+地塞米松、环磷酰胺+羟柔红霉素+长春新

碱+泼尼松(CHOP)、大剂量阿糖胞苷等方案]仅有对部分患者有效,但维持缓解时间较短且血清病毒载量并无明显减少,长期缓解仅见于部分合并 HLH 患者^[6,11-12]。目前仅 Allo-HSCT 有望治愈本病,移植后总体生存率为 50~60%^[2]。近期 Kawa 等^[13]报道采用减低剂量预处理方案的 Allo-HSCT 在 CAEBV 患者中取得满意疗效,3 年生存率超过 90%。考虑成人患者病情进展迅速,早期即可发展为高度侵袭性淋巴瘤,若化疗无效,需尽早考虑 Allo-HSCT。本例患者在确诊后立即予常规化疗,疾病短暂控制后进展,考虑化疗耐药,故立即行 HLA 配型,准备移植。

ASEBV+T/NK-PLD 为一类较为少见的淋巴增殖性疾病,和儿童发病的 EBV+T/NK-PLD 的病理学特征基本相似,但临床过程更为凶险,早期出现感染及多器官功能衰竭的风险较大,并可迅速进展为高度恶性淋巴瘤,死亡率高,预后差。确诊本病需密切接合病临床和病理学检查。常规化疗仅能维持短暂缓解,Allo-HSCT 可能治愈本病。

参 考 文 献

- [1] Cohen JI, Kimura H, Nakamura S, et al. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease in non-immunocompromised hosts: a status report and summary of an international meeting, 8-9 September 2008[J]. Ann Oncol, 2009, 20(9): 1472-1482.
- [2] Okano M, Kawa K, Kimura H, et al. Proposed guidelines for diagnosing chronic active Epstein-Barr virus infection[J]. Am J Hematol, 2005, 80(1): 64-69.
- [3] Swerdlow SH. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues[M]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2008.
- [4] 郑晓丹, 金 妍, 周小鸽. EB 病毒阳性 T/NK 细胞淋巴瘤组织增殖性疾病的研究进展[J]. 中华病理学杂志, 2011, 40(4): 285-288.
- [5] Ohshima K, Kimura H, Yoshino T, et al. Proposed categorization of pathological states of EBV-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disorder (LPD) in children and young adults: overlap with chronic active EBV infection and infantile fulminant EBV T-LPD[J]. Pathol Int, 2008, 58(4): 209-217.
- [6] Kimura H, Ito Y, Kawabe S, et al. EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases in nonimmunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases[J]. Blood, 2012, 119(3): 673-686.
- [7] Park S, Kim K, Kim WS, et al. Systemic EBV+ T-cell lymphoma in elderly patients: comparison with children and young adult patients[J]. Virchows Arch, 2008, 453(2): 155-163.
- [8] Isobe Y, Aritaka N, Setoguchi Y, et al. T/NK cell type chronic active Epstein-Barr virus disease in adults: an underlying condition for Epstein-Barr virus-associated T/NK-cell lymphoma[J]. J Clin Pathol, 2012, 65(3): 278-282.
- [9] 郑晓丹, 周小鸽, 金 妍, 等. 成年人系统性 EB 病毒阳性 T/NK 细胞淋巴瘤组织增殖性疾病的临床病理研究[J]. 中华病理学杂志, 2011, 40(4): 227-243.
- [10] 徐晨光, 李晓瑜. 慢性活动性 EB 病毒感染研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2010, 37(1): 78-81.
- [11] 渡部优子, 高桥真由美, 三浦修, 等. 成人 EB 病毒阳性 T/NK 细胞淋巴瘤组织增殖性疾病的临床特征及化疗效果[C]//EB 病毒感染性疾病研究会. 第 20 届 EB 病毒感染性疾病研究会学术论文汇编, 东京, 2010. 东京: EB 病毒感染性疾病研究会, 2011: 21.
- [12] Arai A, Imadome K, Watanabe Y, et al. Clinical features of adult-onset chronic active Epstein-Barr virus infection: a retrospective analysis[J]. Int J Hematol, 2011, 93(5): 602-609.
- [13] Kawa K, Sawada A, Sato M, et al. Excellent outcome of allogeneic hematopoietic SCT with reduced-intensity conditioning for the treatment of chronic active EBV infection[J]. Bone Marrow Transplant, 2011, 46(1): 77-83.

(责任编辑:唐秋姗)

《重庆医科大学学报》

在线投稿网址: cyxb.alljournals.ac.cn