

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.038

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.038

Richter 综合征 1 例并文献复习

鲍雪临¹, 王华²

(1. 烟台市烟台山医院血液科, 山东 烟台 264000; 2. 滨州医学院烟台附属医院血液科, 山东 烟台 264100)

[摘要] 慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)发生Richter转化的机制尚未完全明确, 治疗上通常参照侵袭性非霍奇金淋巴瘤或急性淋巴细胞白血病的联合化疗方案。CLL发生Richter转化后治疗效果差, 但近年发现其异质性也较大, 临床医师对具有危险因素的患者应提高警惕, 争取早诊断、早干预。为提高对CLL发生Richter转化的认识, 现报告1例发生Richter转化的CLL患者, 并对其发生率、危险因素及可能的机制进行文献复习。

[关键词] 慢性淋巴细胞白血病; Richter综合征; 非霍奇金淋巴瘤

A case report and literature review on Richter syndrome

BAO Xuelin¹, WANG Hua²

(1. Department of Hematology, Yantaishan Hospital, Yantai Shandong 264000; 2. Department of Hematology, Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Yantai Shandong 264100, China)

Abstract The mechanism of chronic lymphocytic leukemia (CLL) with Richter transformation is not fully clear, the combined chemotherapy regimens of aggressive non-Hodgkin's lymphoma or acute lymphoblastic leukemia are usually referenced. The treatment effect of CLL after Richter transformation is poor, but the heterogeneity is obvious. The clinical physicians should pay attention to the patients with risk factors and strive for the early diagnosis and early intervention. To deepen the understandings of CLL with Richter transformation, we report one case of CLL with Richter transformation, and review the literature of its incidence, risk factors, and possible mechanism.

Keywords chronic lymphocytic leukemia; Richter syndrome; non-Hodgkin's lymphoma

慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)是一种形态上成熟的惰性淋巴细胞克隆性增殖的恶性疾病, 近年来发病率有所增多, 多见于老年人, 其中小部分CLL患者(2.2%~8.0%)病情可进展为Richter综合征(Richter syndrome, RS), 而其中又以转变为非霍奇金淋巴瘤RS多见, 尤以弥漫大B细胞型RS多见。烟台山医

院血液科目前收治CLL发生Richter转化1例, 现报告如下。

1 临床资料

患者, 女, 65岁。既往高血压8年, 2型糖尿病5年。患者2007年6月18日因乏力、头晕曾于

收稿日期 (Date of reception): 2016-11-15

通信作者 (Corresponding author): 王华, Email: huagnaw@aliyun.com

301医院查血常规: 白细胞 $24.7 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 $125 g/L$ 、血小板 $215 \times 10^9/L$ 、淋巴细胞比值78%。骨髓增生明显活跃, 成熟淋巴细胞占59.6%, 幼淋巴细胞占0.4%。免疫分型: 以CD45为主, 淋巴细胞群约占80.76%, 淋巴细胞群B系表达CD22(64.23%), CD19(74.66%), CD20(78.93%), CD23(74.85%), CD5+/CD19+(74.6%); T系表达CD3(15.46%), CD4(5.55%), CD8(7.68%); CD13, CD14, CD25, CD103阴性; 在CD19+/CD5+细胞中标记CD38阴性, Syk家族蛋白酪氨酸激酶ZAP70+(98.25%)。确诊为“CLL Rai分期0期低危组”, 患者定期监测血象, 基本稳定。

2012年10月患者出现右上腹阵发性疼痛, 向背部放射, 伴消瘦。患者于血液科住院后完善相关检查, 血常规: 白细胞 $7.7 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 $119.2 g/L$ 、血小板 $191.8 \times 10^9/L$; 骨髓形态及病理、免疫分型等检查提示CLL骨髓象, 染色体为正常核型。FISH: P53阴性。EBV-DNA阴性。LDH 209.7 IU/L。彩超: 双侧颈部多发较大淋巴结; 双侧腋窝及腹股沟淋巴结可见; 胰头前上方及后方低回声结节。腹部CT示胰头改变及腹腔淋巴结增大; 脾大。胸部增强CT示右侧椎旁胸膜区占位; 右侧胸腔少量积液。胸腰椎MRI(图1)示胸腰椎退变, 右侧椎旁胸膜区占位, 胸6, 8椎体骨髓水肿。遂于2012年12月25日行胸腔镜(辅助)下纵膈肿瘤切除术+右肺下叶楔形切除术。术后病理示: (后纵膈肿物)恶性肿瘤, 结合免疫组织化学符合非霍奇金B细胞淋巴瘤, 考虑弥漫性大B细胞淋巴瘤。免疫组织化学: CD20弥漫阳性、CD3散在细胞阳性、CD21部分细胞阳性、TdT阴性、CD5阴性、CD23阴性、CD56阴性、Syn阴性, Ki-67阳性细胞指数约80%。(右肺下叶部分)送检肺组织中见恶性肿瘤组织多灶浸润, 恶性肿瘤组织的组织象同上述后纵膈肿物, 符合非霍奇金B细胞淋巴瘤, 考虑弥漫大B细胞淋巴瘤; 肺组织切缘未见明显肿瘤组织。诊断为RS。患者共行8周期R-CHOP(利妥昔单抗-环磷酰胺+表柔比星+长春地辛+泼尼松)方案化疗, 化疗后患者胸腹疼痛症状明显缓解, 一般情况稳定。之后每3个月一次行单药美罗华维持化疗12周期。四次腰椎穿刺+鞘内注射(阿糖胞苷+地塞米松)预防淋巴瘤中枢浸润, 查脑脊液常规及生化正常。治疗后复查骨髓穿刺, 骨髓形态示: 粒红巨三系增生, 为RS治疗后骨髓象。骨髓活检: (骨髓)增生大致正常, 可见红系、粒系及巨核系各系细胞, 局灶见少许淋巴细胞样细胞增生。患者目前无明显不适, 血象正常。



图1 患者诊断 Richter 综合征时胸部磁共振图像
Figure 1 MRI image of the chest when the patient was diagnosed with Richter syndrome

2 讨论

Richter^[1]于1928年首次报道1例CLL向高度恶性组织细胞淋巴瘤转化的病例, 该患者在短时间内以全身广泛淋巴结肿大和肝脾大为特征, 并在短时间内死亡。通过病理组织学检查发现患者同时存在两种细胞类型。1964年Lortholary等描述了类似病例并将其定义为RS。RS是指CLL转化为侵袭性更高的淋巴瘤, 主要为弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL; 经典型转化), 也可转化为其他淋巴瘤如霍奇金淋巴瘤(非经典型转化)。我国CLL发生率较低, RS报道不多。

RS可在CLL病程早期出现, 中位发生时间为诊断CLL后23个月, 有时也与CLL同时诊断^[2-3]。RS患者的临床表现包括: 出现B症状(发热、消瘦、盗汗); 进行性淋巴结肿大; 脾肿大; LDH增高; 出现贫血和血小板减少。本病例的临床表现与上述特点相符。RS转化的高危因素包括免疫球蛋白重链可变区的某些类型如IGHV4-39, 13q缺失, 经典模式B细胞受体, CD38阳性, 某些基因型的CD38以及低密度脂蛋白相关蛋白4等^[3-5], 但确切机制并不清楚。通过对RS患者中的CLL/DLBCL两种肿瘤的免疫球蛋白重链可变区基因和轻链突变状态的克隆相关性分析, 发现大多数RS患者的DLBCL是由先前的CLL转化而来, 也有少数DLBCL的转化是新发生的, 与CLL的克隆无相关性^[6]。本例患者未进行两种肿瘤细胞的免疫球蛋白重链可变区和轻链突变状态的克隆相关性分析, 查DLBCL细胞的免疫组织化学标记CD5⁻, 可能在转化过程中CD5和IgD发生下调。此外, CLL

的治疗方式可能对RS转化有一定影响。Maddocks-Christianson等^[7]报道CLL接受治疗(特别是嘌呤类似物)后淋巴增殖性疾病的发生率高于未接受治疗者。但也有不同结果,在一个多中心临床研究^[8]中发现:不同治疗方法治疗后发生RS的概率大致相同,苯丁酸氮芥有7例(1.8%)、氟达拉滨有2例(1%)、氟达拉滨联合环磷酰胺有4例(2%)。但治疗方式对于RS是否真正存在影响仍需进一步研究。

RS的诊断依据组织病理学,因此对可疑转化部位的活检是必需的。治疗上通常参照侵袭性非霍奇金淋巴瘤或急性淋巴细胞白血病的联合化疗方案。在靶向治疗方面,目前正在研究一种全人源化CD20单抗即奥法木单抗,其与传统利妥昔单抗相比,具有更高的亲和力和更长的药物离解时间,故可以介导更强的补体依赖的细胞毒性作用,理论上会有更高的治疗有效率^[9]。但总的来说,化疗反应率为43%~67%,且一般缓解期短,有研究显示异基因造血干细胞移植能使患者3年总生存率超过50%,故国外推荐RS诊断时即可做移植准备^[10]。按照TP53异常、ECOG评分和RS治疗后是否达到完全缓解3项指标,将RS分为高危、中危、低危3组,3组间生存期差异明显,报道从数周至15年均^[11]。本例患者诊断RS 3.5年,化疗后病情稳定,目前患者仍在密切临床观察中。

参考文献

1. Richter MN. Generalized reticular cell sarcoma of lymph nodes associated with lymphatic leukemia[J]. *Am J Pathol*, 1928, 4(4): 285-292.
2. Rssi D, Cerri M, Capello D, et al. Biological and clinical risk factors of chronic lymphocytic leukaemia transformation to Richter syndrome[J]. *Br J Haematol*, 2008, 142(2): 202-215.
3. Fangazio M, De Paoli L, Rossi D, et al. Predictive markers and driving factors behind Richter syndrome development[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2011, 11(3): 433-442.
4. Rasi S, Spina V, Brusca A, et al. A variant of the LRP4 gene affects the risk of chronic lymphocytic leukaemia transformation to Richter syndrome[J]. *Br J Haematol*, 2011, 152(3): 284-294.
5. Aydin S, Rossi D, Bergui L, et al. CD38 gene polymorphism and chronic lymphocytic leukemia: a role in transformation to richter syndrome[J]. *Blood*, 2008, 111(12): 5646-5653.
6. Yee KW, O'Brien SM, Giles FJ. Richter's syndrome: biology and therapy[J]. *Cancer J*, 2005, 11(3): 161-174.
7. Maddocks-Christianson K, Slager SL, Zent CS, et al. Risk factors for development of a second lymphoid malignancy in patients with chronic lymphocytic leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2007, 139(3): 398-404.
8. Catovsky D, Richards S, Matutes E, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukemia (the LRF CLL4 Trial): a randomized controlled trial[J]. *Lancet*, 2007, 370(9583): 230-239.
9. El-Asmar J, Kharfan-Dabaja MA. Hematopoietic cell transplantation for Richter syndrome[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(11): 1938-1944.
10. Eyre TA, Clifford R, Boyle L, et al. Single arm NCRI phase II study of CHOP in combination with Ofatumumab in induction and maintenance for patients with newly diagnosed Richter's syndrome[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 52.
11. Tsimberidou AM, O'Brien S, Khouri I, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with Richter's syndrome treated with chemotherapy or chemoimmunotherapy with or without stem-cell transplantation[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(15): 2343-2351.

本文引用: 鲍雪临, 王华. Richter综合征1例并文献复习[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(11): 2508-2510. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.038

Cite this article as: BAO Xuelin, WANG Hua. A case report and literature review on Richter syndrome[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(11): 2508-2510. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.038