

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.038

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.038>

EB 病毒阳性皮肤黏膜溃疡 1 例及文献复习

陈红梅¹, 夏成青¹, 查宏斌²

(1. 杭州千麦医学检验所有限公司病理实验室, 杭州 311100; 2. Kaiser Permanente 洛杉矶医学中心病理科, 美国加利福尼亚州洛杉矶 90027)

[摘要] 对 1 例口腔 EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 阳性皮肤黏膜溃疡病例组织活检样本形态、免疫学特征、鉴别诊断和临床特点进行分析。患者临床表现为单个口腔黏膜溃疡, 组织学见大量多态性细胞浸润, 其中主要是小淋巴细胞和一些混合的其他炎症细胞, 以及散在不典型大细胞, 细胞核大、不规则, 胞浆丰富, 偶见分叶核、双核细胞和涂抹状细胞。免疫组织化学染色显示这些大的不典型细胞 CD30 阳性, 配对盒基因 5 (paired box domain gene 5, PAX5), CD79a 阳性, EBV 阳性, CD20 个别细胞阳性。背景小淋巴细胞主要是 CD3 阳性的 T 细胞。EBV 阳性皮肤黏膜溃疡在形态学和免疫学上和经典的霍奇金淋巴瘤、大 B 细胞淋巴瘤等类似或重叠, 诊断比较困难, 正确诊断除需要了解其形态学和免疫学特点, 还需充分结合病史, 如年龄、是否使用免疫抑制剂、发病部位和临床表现等关键信息。

[关键词] EBV 阳性; 皮肤黏膜溃疡; 免疫抑制; 组织病理; 诊断

EB virus positive mucocutaneous ulcer: A case report and literature review

CHEN Hongmei¹, XIA Chengqing¹, ZHA Hongbin²

(1. Department of Pathology, Hangzhou Chain Medical Laboratories, Inc., Hangzhou 311100, China;
2. Department of Pathology, Kaiser Permanente Los Angeles Medical Center, Los Angeles, CA 90027, USA)

Abstract We describe a case of positive Epstein-Barr virus (EBV) mucocutaneous ulcer and discuss the morphology, immunophenotype, differential diagnosis and clinical presentation of this newly-defined entity in WHO 2017. The patient presented with a non-healing mucosal ulcer in the oral cavity. Histologically it showed a polymorphous infiltrate composed predominantly of small lymphocytes and other inflammatory cells admixed with scattered large atypical cells with large irregular or lobated nuclei and abundant cytoplasm. Binucleated cells or cells with smudged nuclei are also occasionally observed. By immunohistochemistry and EBER-ISH, the large atypical cells were positive for CD30, paired box domain gene 5 (PAX5), CD79a, EBER and occasionally positive for CD20. The background small lymphocytes were CD3 positive T-cells. Epstein-Barr virus-positive mucocutaneous

收稿日期 (Date of reception): 2018-04-04

通信作者 (Corresponding author): 陈红梅, Email: mmei_chen@163.com

ulcer can histologically and immunophenotypically resemble or overlap with classical Hodgkin lymphoma or large B-cell lymphoma, which makes the interpretation difficult and may cause an overcall in diagnosis for this indolent disease. A correct diagnosis requires correlation with clinical information such as age, history of immunosuppressive therapy, location and behavior of the lesion.

Keywords EBV positive; mucocutaneous ulcer; immunosuppression; histopathology; diagnosis

EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)阳性皮肤黏膜溃疡为2017年出版的WHO淋巴造血肿瘤分类中一个新的疾病实体(暂定类型)^[1], 与年龄或医源性免疫抑制相关, 临床常表现为良性或自限性过程, 其在形态学与免疫表型上与经典型霍奇金淋巴瘤和弥漫大B细胞淋巴瘤类似或重叠, 在对该疾病认识不足、没有足够经验的情况下, 病理医师很容易误诊为淋巴瘤。笔者最近收到1例发生于口腔的EBV阳性皮肤黏膜溃疡病例, 临床病史、发病年龄、组织学形态和免疫表型均较典型, 现将其特点结合文献进行分析, 以提高对该新的疾病实体的认识。

1 临床资料

患者, 女, 80岁, 口腔左侧前腭部单个溃疡, 直径约10 mm, 持续3个月余, 溃疡边界隆起, 无渗出或出血。患者2011年诊断为类风湿性关节炎, 2012年开始用氨甲蝶呤治疗, 直至活检前1周停药。无体表及深部淋巴结肿大。临床诊断: 口腔溃疡。

1.1 标本处理方法

口腔溃疡活检标本经4%中性缓冲甲醛固定, 常规石蜡切片, HE染色, 光镜观察。免疫组织化学采用EnVision两步法, EBV检测采用EBER原位杂交法。

1.2 形态观察及病理诊断

大体检查示软组织两块, 每块约0.5 cm × 0.5 cm × 0.5 cm, 黄褐色, 边缘不规则。镜下观察见黏膜溃疡, 溃疡边缘鳞状上皮轻度假上皮瘤样增生, 溃疡下方大量多态性细胞浸润(图1), 主要是小淋巴细胞和一些混合的其它炎症细胞, 包括浆细胞、组织细胞和散在的嗜酸性细胞。在这种炎症背景中同时看见一些散在的不典型大细胞(图2), 细胞核大、不规则, 细胞质丰富, 偶见分

叶核、双核细胞和涂抹状细胞。送检组织边缘可见密集的小淋巴细胞聚集带。免疫组织化学染色显示大的不典型细胞CD30阳性(图3), 配对盒基因5(paired box domain gene 5, PAX5), CD79a阳性, CD20个别细胞阳性, EB病毒编码核糖核酸(EBV-encoded RNA, EBER)原位杂交阳性(图4)。背景小淋巴细胞主要是CD3阳性的T细胞。病理诊断: EB病毒阳性皮肤黏膜溃疡。

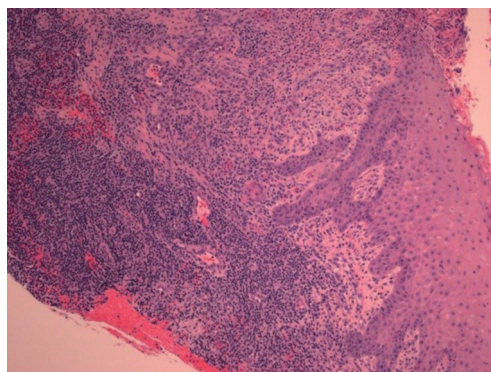


图1 溃疡下方大量多态性细胞浸润(HE, × 100)

Figure 1 A polymorphous infiltrate underlying the ulcer (HE, × 100)

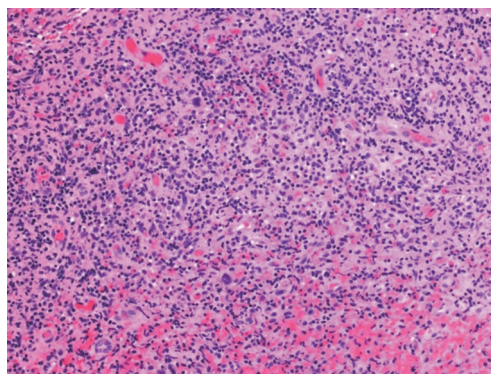


图2 炎症背景中见散在的异型大细胞(HE, × 400)

Figure 2 Scattered large atypical cells in the background of inflammatory cells (HE, × 400)

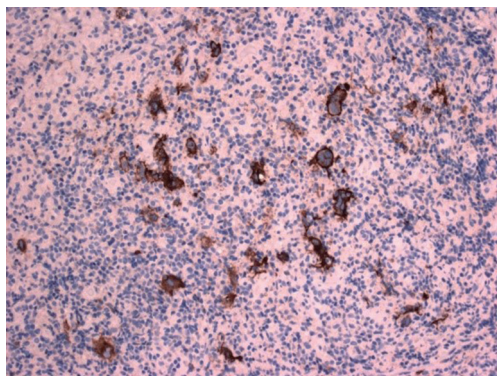


图 3 免疫组织化学示 CD30 大细胞阳性 ($\times 400$)

Figure 3 Large cells are positive for CD30 by immunohistochemistry ($\times 400$)

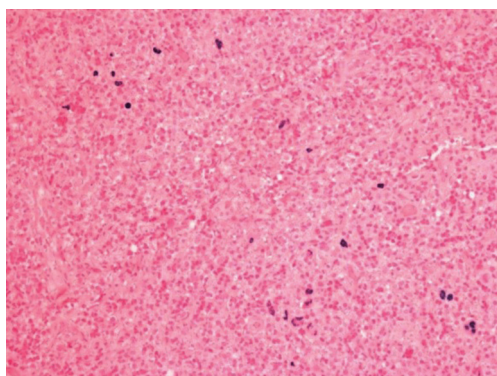


图 4 EBER原位杂交示大细胞阳性 ($\times 200$)

Figure 4 Large cells are positive for EBV by EBER-ISH ($\times 200$)

2 讨论

EBV 阳性皮肤黏膜溃疡作为一个独立的疾病实体, 首先由 Elaine Jaffe 组^[2]通过对 26 例患者活检标本的形态、免疫和分子生物学研究, 结合临床资料, 于 2010 年提出。目前国外文献共报道 50 多例, 国内文献仅报道 3 例^[3-4]。

EBV 阳性皮肤黏膜溃疡主要发生于老年人(中位年龄约 70 岁), 与医源性免疫抑制、免疫功能缺陷, 包括 HIV 感染及老年相关免疫衰老有关^[2,5-10]。主要发病部位是口腔、皮肤和消化道。局部的淋巴结可以有反应性的增生, 但没有全身淋巴结肿大、没有肝脾肿大, 也不会侵犯骨髓, 临床表现一般为良性过程。组织学改变主要是在大量的混合性炎症细胞浸润的背景下见数量不等的大细胞。大细胞形态可以像免疫母细胞, 也可以像霍奇金细胞。这些大细胞通常表达 B 细胞抗原, 并表

达 CD30, 有时也表达 CD15, EBV 总是阳性^[2,11-12]。

本例有类风湿性关节炎病史, 接受了氨甲蝶呤的治疗。临床表现为局限性的、边界清楚的口腔黏膜溃疡。组织学表现类似霍奇金淋巴瘤, 即大量炎症细胞浸润的背景下见散在的不典型大细胞, 强表达 CD30, EBER 原位杂交也强阳性, 同时 PAX5, CD79a 阳性, CD20 仅个别细胞阳性。患者在停用甲氨蝶呤数周后, 溃疡完全愈合。以上形态学及免疫表型和 EBV 阳性等特征, 结合临床过程, 满足 EBV 阳性皮肤黏膜溃疡的诊断。其主要鉴别诊断包括以下疾病。

1) 霍奇金淋巴瘤。EBV 阳性皮肤黏膜溃疡在形态学和免疫学上可以和经典的霍奇金淋巴瘤重叠^[1-2], 其鉴别诊断主要是根据病史, 如年龄、是否有免疫抑制、发病部位和临床表现等。EBV 阳性皮肤黏膜溃疡发生在老年人, 或有免疫抑制, 表现为皮肤黏膜溃疡, 没有淋巴结肿大。而霍奇金淋巴瘤主要发生在结内, 原发于皮肤或者黏膜的霍奇金淋巴瘤如果存在, 也极其罕见^[1]。

2) 非特指型 EBV 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤。该疾病既可发生于老年人, 也可发生于年轻人^[13-14]。临床表现为比较强的侵袭性, 发病部位可以是淋巴结, 也可以是结外组织, 包括消化道, 但是即使发生于结外组织, 也不是一种局限性的浅表的溃疡, 而表现为比较大的浸润性病变, 进展较快。

3) 医源性免疫缺陷相关的淋巴增生性疾病。这一类由于使用免疫抑制剂所导致的继发性淋巴瘤, 在形态上和其它的淋巴瘤相似, 比如弥漫大 B 细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、NK/T 细胞淋巴瘤以及形态学类似于移植后的淋巴组织增生性疾病。由于 EBV 阳性皮肤黏膜溃疡除了发生于老年人外, 也发生于使用过免疫抑制剂的患者, 所以从广义上来说, 也是一种医源性免疫缺陷相关的淋巴增生性疾病, 由于其临床特点(包括发病年龄、发病部位、临床表现以及预后), 新的 WHO 将其做为一个新的疾病实体单独分类。

4) 移植后淋巴增生性疾病。组织和免疫学两者可以相似, 但一般不会只表现为局限性黏膜溃疡。需指出的是: 器官移植使用免疫抑制剂患者可以发生 EBV 阳性皮肤黏膜溃疡^[10]。

5) 氨甲蝶呤不良反应。服用氨甲蝶呤的不良反应之一就是黏膜溃疡, 但形态学不同于 EBV 阳性皮肤黏膜溃疡。EBV 阳性皮肤黏膜溃疡的诊断需要满足上述形态学和免疫学标准, 同时 EBV 阳性。

EBV 阳性皮肤黏膜溃疡尽管形态学和免疫学

上看起来像大B细胞淋巴瘤或者是霍奇金淋巴瘤,但其临床表现为惰性或自限性过程。对这一疾病的认识和正确诊断的最重要临床意义,是可以避免不必要的过度治疗。绝大多数病例对减量或停止使用免疫抑制剂都有不同程度的反应(包括本例)^[1-2,15],有些病例无需治疗可以自愈。最近也有报道少数病例对减量或停止使用免疫抑制药没有反应,甚至还有局部进展或者复发^[16],像这样的病例需要进行化疗。

参考文献

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues[M]. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2017: 307.
2. Dojcinov SD, Venkataraman G, Raffeld M, et al. EBV positive mucocutaneous ulcer—a study of 26 cases associated with various sources of immunosuppression[J]. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34(3): 405-417.
3. 陈燕坪, 陈刚, 谢建兰, 等. EB病毒阳性的皮肤黏膜溃疡临床病理学特征分析[J]. *中华病理学杂志*, 2017, 46(4): 262-263.
CHEN Yanping, CHEN Gang, XIE Jianlan, et al. Analysis of clinical and pathological features of EBV+ mucocutaneous ulcer[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2017, 46(4): 261-262.
4. 罗茹予, 周敏燕, 谢思怡, 等. EB病毒阳性皮肤黏膜溃疡二例[J]. *中国临床新医学*, 2017, 10(5): 476-478.
LUO Ruyi, ZHOU Mingyan, XIE Siyi, et al. Two cases of EBV-positive mucocutaneous ulcer[J]. *Chinese Journal of New Clinical Medicine*, 2017, 10(5): 476-478.
5. McGinness JL, Spicknall KE, Mutasim DF. Azathioprine-induced EBV-positive mucocutaneous ulcer[J]. *J Cutan Pathol*, 2012, 39(3): 377-381.
6. Di Napoli A, Glubettini M, Duranti E, et al. Iatrogenic EBV-positive lymphoproliferative disorder with features of EBV+ mucocutaneous ulcer: evidence for concomitant TCR γ /IGH rearrangements in the Hodgkin-like neoplastic cell[J]. *Virchows Arch*, 2011, 458(5): 631-636.
7. Sadasivam N, Johnson RJ, Owen RG. Resolution of methotrexate-induced Epstein-Barr virus-associated mucocutaneous ulcer[J]. *Brit J Haematol*, 2014, 165(5): 584.
8. Kleinman S, Jhaveri D, Caimi P, et al. A rare presentation of EBV+ mucocutaneous ulcer that led to a diagnosis of hypogammaglobulinemia[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014, 2(6): 810-812.
9. Bunn B, van Heerden W. EBV-positive mucocutaneous ulcer of the oral cavity associated with HIV/AIDS[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2015, 120(6): 725-732.
10. Hart M, Thakral B, Yohe S, et al. EBV-positive mucocutaneous ulcer in organ transplant recipients: a localized indolent posttransplant lymphoproliferative disorder[J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(11): 1522-1529.
11. Gru AA, Jaffe ES. Cutaneous EBV-related lymphoproliferative disorders[J]. *Semin Diagn Pathol*, 2017, 34(1): 60-75.
12. Roberts TK, Chen X, Liao JJ. Diagnostic and therapeutic challenges of EBV-positive mucocutaneous ulcer: a case report and systematic review of the literature[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2016, 5: 13.
13. Dojcinov SD, Venkataraman G, Pittaluga S, et al. Age-related EBV-associated lymphoproliferative disorders in the Western population: a spectrum of reactive lymphoid hyperplasia and lymphoma[J]. *Blood*, 2011, 117(18): 4726-4735.
14. Nicolae A, Pittaluga S, Abdullah S, et al. EBV-positive large B-cell lymphomas in young patients: a nodal lymphoma with evidence for a tolerogenic immune environment[J]. *Blood*, 2015, 126(7): 863-872.
15. Yamakawa N, Fujimoto M, Kawabata D, et al. A clinical, pathological, and genetic characterization of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders[J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(2): 293-299.
16. Moran NR, Webster B, Lee KM, et al. Epstein Barr virus-positive mucocutaneous ulcer of the colon associated Hodgkin lymphoma in crohn's disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(19): 6072-6076.

本文引用: 陈红梅, 夏成青, 查宏斌. EB病毒阳性皮肤黏膜溃疡1例及文献复习[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(7): 1591-1594. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.038

Cite this article as: CHEN Hongmei, XIA Chengqing, ZHA Hongbin. EB virus positive mucocutaneous ulcer: A case report and literature review[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(7): 1591-1594. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.038