

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.035

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.035>

· 临床病例讨论 ·

间变性大细胞淋巴瘤 1 例并文献复习

储婧

(安徽省儿童医院病理科, 合肥 230001)

[摘要] 回顾性分析1例被误诊为炎症性病变的间变性大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma, ALCL)患儿的临床资料。本病例因左腮腺区肿块, 于外院行左腮腺区蜂窝织炎切开引流术, 术后考虑(左腮腺区)炎性肉芽组织, 于外院抗炎治疗10余天, 出院1个月后因左肱骨处疼痛入住安徽省儿童医院, 行左肱骨穿刺活检病理检查, 提示为ALCL。借阅患儿左侧腮腺区手术标本切片并加行免疫组织化学检查, 示ALCL。患儿无明显诱因腮腺处出现包块, 镜下初步显示似炎症表现, 临床抗炎治疗无效, 考虑淋巴瘤可能。提示临床医师在选择免疫组织化学指标时应合理全面, 并提高对该类淋巴瘤的认识, 提高病理诊断水平。

[关键词] 间变性大细胞淋巴瘤; 诊断; 鉴别诊断

A case report of anaplastic large cell lymphoma and literature review

CHU Jing

(Department of Pathology, Anhui Province Children's Hospital, Hefei 230001, China)

Abstract The clinical data of a case of anaplastic large cell lymphoma (ALCL) misdiagnosed as inflammation was reviewed and analyzed. This patient had cellulitis incision and drainage in left parotid gland to remove the mass and the mass was considered as (left parotid gland) inflammatory granulation tissue. Thus, the patient received anti-inflammatory therapy in other hospital for more than 10 days. One month later after discharge, the patient was sent to our hospital because of the pain in left humerus. Pathological examination of left humeral puncture biopsy suggested ALCL. Left parotid gland surgery specimen section and immunohistochemical inspection result revealed ALCL. When patient's mass had no obvious inducement, microscopic appearance initially showed inflammation yet clinical anti-inflammatory treatment was ineffective. Thus, the patient was suspected to suffer from lymphoma. It needs to be rational and comprehensive to choose immunohistochemical indicators and improve the awareness of lymphoma of this kind and elevate the pathological diagnostic level.

Keywords anaplastic large cell lymphoma; diagnosis; differential diagnosis

收稿日期 (Date of reception): 2017-12-07

通信作者 (Corresponding author): 储婧, Email: chujing198603@163.com

间变性大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma, ALCL)是一类T淋巴细胞来源的非霍奇金淋巴瘤,于镜下观肿瘤细胞体积大,形态多样,胞质丰富,细胞核形态怪异且成明显多形性,常呈马蹄状。除具有上述标志性大细胞的普通型外,ALCL还包括淋巴组织细胞型、小细胞型、霍奇金样型等其他类型^[1]。在日常病理活检中,由于对淋巴瘤的变型形态学认识不足,常导致淋巴瘤病例的误诊漏诊。现报道1例误诊为炎症性病变的ALCL,并进行相关文献复习。

1 临床资料

患儿,男,10岁,于2017年1月出现左侧腮腺区肿痛,在当地市级医院抗感染治疗4 d,肿胀区稍好转,后于外院行病变区穿刺,病理结果考虑为炎症,临床体格检查示:左侧腮腺区、颈部较对侧肿大,可触及一大约5.5 cm×4.0 cm×4.0 cm肿块,肿块上端部分质地较软,触痛阳性,可触及波动感;下端质地较硬,可活动,与周围组织界限较清。患儿于全身麻醉下行左腮腺区蜂窝织炎切开引流术,手术中引流脓液3 mL,刮出大量肉芽组织,术后予以抗感染、补液等支持治疗,左腮腺区肿胀明显消退,左颈部可触及一大约2.0 cm×1.5 cm×1.5 cm包块,无触痛,少许活动,于2017年3月12日出院。后继续口服抗生素抗感染治疗。2017年4月10日患儿自觉左肱骨疼痛,门诊以“左肱骨病变”收治入院,后查血常规、肝肾功能、心电图未见明显异常,CT示:左肱骨处骨破坏,髓腔密度增高,考虑肿瘤侵犯。病程中患儿无乏力、消瘦症状,饮食及二便正常,于2017年5月17日行左肱骨瘤体穿刺活检及瘤体切取。本文已获得患儿及其家属知情同意。

左肱骨瘤体穿刺标本经4%中性甲醛固定、常规脱水、石蜡包埋,3 μm切片。通过借阅外院患儿病例资料及左腮腺区手术活检病理切片及组织蜡块,对左腮腺区病变重新切片,常规HE染色,于光镜下观察。免疫组织化学采用SP法。所有试剂均购自福州迈新生物技术有限公司。操作步骤严格按照说明书执行。

大体观察示:左肱骨处病变,瘤体(穿刺)灰白灰褐色破碎组织大小共计2.0 cm×1.8 cm×0.3 cm;瘤体(切取)灰白破碎组织大小共计2.5 cm×1.5 cm×0.4 cm。左腮腺区病变:灰白小组织2块,直径分别为0.3, 0.5 cm。

左腮腺区显微镜检查示:送检组织低倍镜观察似炎症性病变,但在其间可看到小至中等大小且较幼稚的淋巴细胞(图1A)。左腮腺区免疫组织化学结果:外院病理切片示肿瘤细胞ki-67(约20%+), CD20(-), PAX5(-), Mum1(-), CD10(-), cyclinD1(-), CD68(-), CK(-), P63(-), Calponin(-)。安徽省儿童医院加做免疫组织化学结果示:肿瘤细胞ALK(+), CD30(+)(图1B, 1C)。左肱骨处病变显微镜检查示:送检组织可见中/大淋巴细胞弥漫生长,细胞有异型(图1D)。左肱骨处病变免疫组织化学结果示:肿瘤细胞LCA(+), ALK(+), CD30(+), CD4(+), granzyme B(+), perforin(+), EMA(-/+少数细胞阳性), TIA-1(-), CD20(-), PAX5(-), CD3(-), CD5(-), CD7(-), CD15(-)(图1E, 1F)。病理诊断结果示:(左肱骨活检、左腮腺区活检)ALCL, ALK阳性。

患儿于5月21日转入血液科,行Hyper-CVAD/MA方案化疗2个周期,化疗后患儿左颈部肿块明显缩小,复查CT示:左肱骨处骨破坏较前减轻,暂时未发现其他部位骨出现骨质破坏,疗效评定为部分缓解,病情平稳,暂无明显化疗后反应。

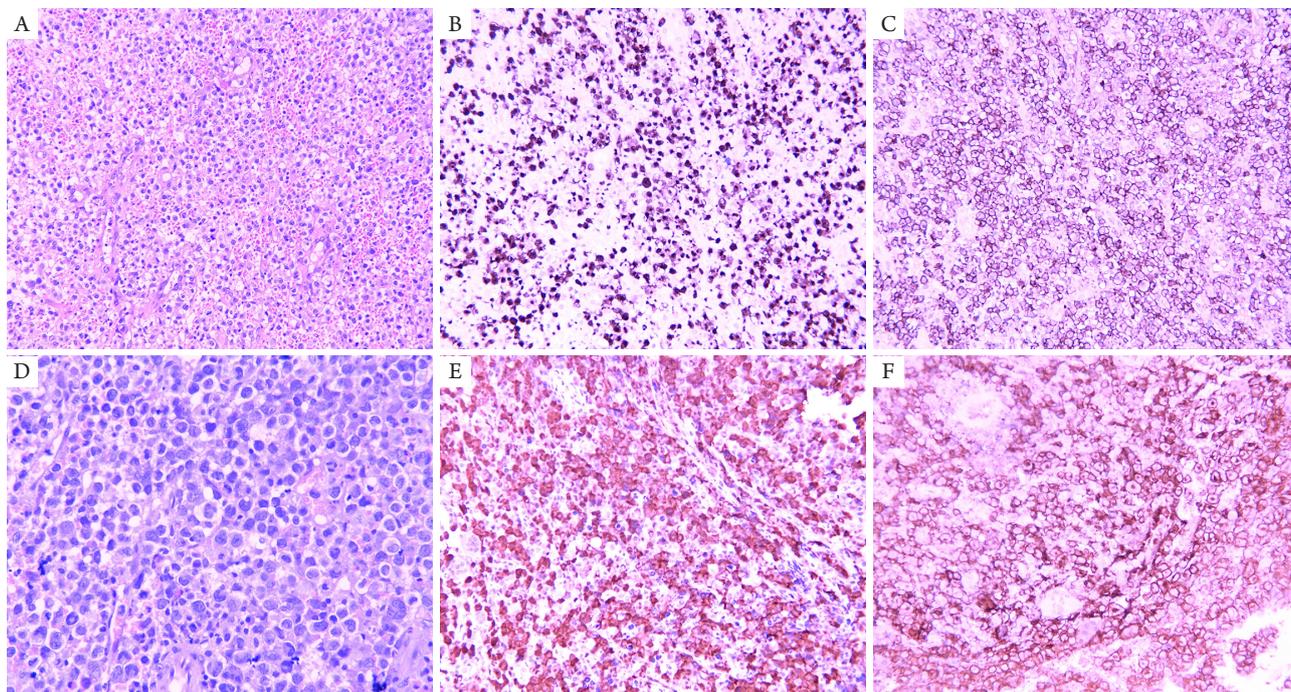


图1 病理表现

Figure 1 Pathologic phenotype

(A)腮腺处软组织内病变: 小至中等大小的肿瘤细胞分布在炎细胞背景中(HE, $\times 200$); (B)腮腺处软组织内病变肿瘤细胞ALK阳性(免疫组织化学, $\times 200$); (C)腮腺处软组织内病变肿瘤细胞CD30阳性(免疫组织化学, $\times 200$); (D)肱骨处病变: 中等到大的肿瘤细胞弥漫生长(HE, $\times 400$); (E)肱骨处肿瘤细胞ALK阳性(免疫组织化学, $\times 200$); (F)肱骨处肿瘤细胞CD30阳性(免疫组织化学, $\times 200$)。

(A) Lesions in the soft tissue of the parotid gland: small to medium sized tumor cells are distributed in the background of inflammatory cells (HE, $\times 200$); (B) ALK positive of tumor cells in the soft tissue of parotid gland (IHC, $\times 200$); (C) CD30 positive of tumor cells in the soft tissue of parotid gland (IHC, $\times 200$); (D) Lesion of the humerus: medium to large tumor cells diffuse growth (HE, $\times 400$); (E) Tumor cell ALK positive in the humerus (IHC, $\times 200$); (F) Tumor cell CD30 positive in the humerus (IHC, $\times 200$).

2 讨论

1985年, Stein等^[2]首先提出ALCL, 于1994年欧美淋巴瘤修订(revised European American lymphoma, REAL)分类中被正式命名^[3]。在2016年WHO修订的淋巴瘤分类^[4]中, ALCL被分为4种类型: 1)ALCL, ALK+; 2)ALCL, ALK-; 3)原发于皮肤的ALCL; 4)隆胸相关的ALCL。在儿童与青少年中, ALCL发病率占非霍奇金淋巴瘤的10%~15%^[5]。

临床上, ALCL常以淋巴结肿大为首发症状, 可累及全身多器官、组织, 最常见于骨、皮肤或软组织及肺等结外器官, 某些患儿也常出现发热等B症状, 但罕见有累及胃肠道和中枢神经系统的病例^[6]。本例患儿首发症状为腮腺区出现肿块, 有局部触痛, 但无明显B症状, 外院病理穿刺活检均

首先考虑腮腺炎症, 忽视了淋巴瘤的可能性。而此例是肿瘤首先累及下颌处软组织, 后因出现肱骨病变前来就诊, 经穿刺活检才确诊。

在病理组织学上, ALCL形态学谱系十分广泛, 最常见的普通型可见到明显多形性、体积大的标志性大细胞, 此外还有淋巴组织细胞型、小细胞型及霍奇金样型等, 其病变组织以体积小至中等大小的肿瘤细胞为主。在本例中, 患儿在外院的腮腺处活检切片中, 肿瘤细胞中等大小, 似组织细胞样细胞, 呈弥漫性分布, 未见明显围绕血管分布, 可见到较多炎症细胞, 在形态学上与炎症反应性改变不易区分, 易造成误诊。在免疫组织化学辅助诊断中, 除常规T细胞标志外, ALK和CD30起决定性作用。临床上大多数ALCL病例均存在t(2; 5)(p23; q35)染色体易位, 通过对易位染色体的克隆可识别2个基因, 分别是核仁磷酸

蛋白1(NPM1)和一种被命名为间变性淋巴瘤激酶的新的激酶(ALK)^[7]。石岩等^[8]研究发现:与ALK⁻ALCL患者相比,ALK⁺ALCL患者发病年龄明显较年轻。组织学中ALK⁺ALCL患者主要亚型是普通型,其次是淋巴组织细胞型,小淋巴细胞型和肉瘤型较罕见;ALK⁻ALCL患者绝大多数是普通型。本例患儿在腮腺处病变镜下形态学为小细胞型,而在肱骨处病变中可看到中至大的异型淋巴细胞弥漫生长,后期免疫组织化学检测发现2处病变ALK和CD30均阳性。其他T细胞标志物诸如CD4,IA1,粒酶B及穿孔素阳性率极高,而几乎所有病例的B细胞标志物均阴性^[9]。

临床上ALCL需与以下疾病相鉴别:1)非特指外周T细胞淋巴瘤(peripheral T cell lymphoma-not otherwise specified, PTCL-NOS)。ALK⁻ALCL与PTCL-NOS的鉴别诊断有难度,在免疫组织化学上,ALK⁻ALCL弥漫强阳性表达CD30,而在PTCL-NOS中通常不表达或仅散在表达CD30;且在ALK⁻ALCL中TCR蛋白缺乏表达,而在PTCL-NOS中的表达是多变的^[10]。需强调的是,PTCL-NOS的诊断是在排除了其他各种组织学类型的T细胞淋巴瘤的基础上进行的。2)经典型霍奇金淋巴瘤(classical Hodgkin lymphoma, CHL)。CHL中大的肿瘤细胞不是成片或成巢排列,而是散在分布在特征性的炎症背景中。免疫组织化学肿瘤细胞表达CD30的同时表达CD15,弱表达PAX-5,T细胞标志物阴性,可与ALCL相鉴别。3)弥漫性大B细胞瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)。DLBCL组织学图像上表现为大的肿瘤性淋巴细胞弥漫性增生,肿瘤细胞也有类似于ALCL的标志大细胞,但DLBCL的肿瘤细胞表达B细胞分化抗原,可与ALCL鉴别。4)炎症性病变。本例患儿的诊断医师忽略了腮腺处活检组织炎症掩盖下的体积小至中等的肿瘤细胞,且对发生于软组织内的T细胞淋巴瘤组织学形态缺乏认识,从而导致误诊。

ALCL是高度恶性的淋巴瘤,发生于儿童、青少年的ALCL临床进展较快,治疗上以联合化疗为主,对有局部骨破坏的患儿多采用放化疗联合治疗。Leung等^[11]研究发现:大剂量化疗联合造血干细胞移植治疗ALCL,患者生存期优于其他非霍奇金淋巴瘤。此外,在ALCL中CD30过表达,抗CD30单克隆抗体被认为对于ALCL有治疗价值,尤其是复发或难治性ALCL,其代表性治疗药物

Brentuximab vedotin (Adcetris, SGN-35)是一种由美国西雅图基因公司(Seattle Genetics)和日本武田公司(Takeda)合作开发的靶向CD30的新型抗体偶联药物,于2011年8月批准上市。Pro等^[12]花费5年时间评估使用单剂Brentuximab vedotin治疗复发或难治性的ALCL患者的有效性和安全性,58例患者中,38例接受单抗治疗有效,其中8例在仅使用单抗单一剂量给药治疗的情况下病情仍得到持续缓解,证明单剂Brentuximab vedotin是一种潜在治疗方案。而在儿童受试者的临床试验^[13]中,所选受试者均经历2次复发,在接受Brentuximab vedotin单剂给药治疗后,病情得到持续缓解。

本例患儿使用高强度联合化疗后,病情暂时得到缓解。综上所述,在临床活检工作中,临床医师需充分结合患儿的临床病史和各项检查,在阅片过程中,特别是在活检组织较小的情况下,更应仔细阅片,出现较幼稚的淋巴细胞时应考虑到淋巴瘤的可能性,不断提高形态学观察基本功,同时合理选择免疫标志物,必要时可借助基因学检测辅助诊断,提高诊断水平,避免误诊漏诊,准确指导临床,为患者提供规范化和个体化治疗。

参考文献

1. Medeiros LJ, Elenitoba-Johnson KS. Anaplastic large cell lymphoma[J]. *Am J Clin Pathol*, 2007, 127(5): 707-722.
2. Stein H, Mason DY, Gerdes J, et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells[J]. *Blood*, 1985, 66(4): 848-858.
3. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group[J]. *Blood*, 1994, 84(5): 1361-1392.
4. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms[J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2375-2390.
5. Reiter A. Non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents[J]. *Klin Padiatr*, 2013, 225(Suppl 1): S87-S93.
6. Allen CE, Kelly KM, Bollard CM. Pediatric lymphomas and histiocytic disorders of childhood[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2015, 62(1): 139-165.

7. Rimokh R, Magaud JP, Berger F, et al. A translocation involving a specific breakpoint (q35) on chromosome 5 is characteristic of anaplastic large cell lymphoma ("Ki-1 lymphoma")[J]. Br J Haematol, 1989, 71(1): 31-36.
8. 石岩, 陈刚, 周小鸽, 等. 间变性淋巴瘤激酶阳性和阴性系统性间变性大细胞淋巴瘤临床病理特征对比研究[J]. 中华病理学杂志, 2010, 39(4): 235-239.
SHI Yan, CHEN Gang, ZHOU Xiaoge, et al. Clinicopathologic features of 66 cases of anaplastic lymphoma kinase positive and negative systemic anaplastic large cell lymphoma: a comparative study[J]. Chinese Journal of Pathology, 2010, 39(4): 235-239.
9. 李鑫静, 陈宝珍, 陈燕坪, 等. 系统性间变性大细胞淋巴瘤的免疫组织化学特征[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(5): 970-974.
LI Xinjing, CHEN Baozhen, CHEN Yanping, et al. Immunohistochemical features of systemic anaplastic large cell lymphoma[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(5): 970-974.
10. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project[J]. Blood, 2008, 111(12): S496-S504.
11. Leung RY, Kwong YL. Leukaemic phase as initial presentation of primary bone anaplastic lymphoma kinase-negative anaplastic large cell lymphoma[J]. Br J Haematol, 2012, 159(3): 257.
12. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma[J]. Blood, 2017, 130(25): 2709-2717.
13. Mikles B, Levine J, Gindin T, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in a 3-year-old child with relapsed systemic anaplastic large cell lymphoma[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2014, 36(2): e85-e87.

本文引用: 储婧. 间变性大细胞淋巴瘤1例并文献复习[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(3): 670-674. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.035

Cite this article as: CHU Jing. A case report of anaplastic large cell lymphoma and literature review[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(3): 670-674. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.035

撤稿声明

康伟明, 薛毅, 梁红梅, 田曼, 李敬. PDOX与DOX对乳腺癌MCF-7细胞的杀伤作用比较及毒性研究[J]. 临床与病理杂志, 2016, 36(11): 1853-1860.

本文作者涉嫌学术不端, 编辑部决定予以撤稿处理, 特此声明。

对编审工作中出现的疏漏本刊深表歉意, 编辑部将更加完善和加强审查工作, 避免此类事件再次发生。

《临床与病理杂志》编辑部
2018年3月12日