

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.037

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.037

伴心脏浸润的高级别B细胞淋巴瘤1例并文献复习

李锦, 朱文艳, 华海应, 高华强, 王志清, 周晔, 张艳, 吴霜, 赵莹

[江南大学附属医院(原无锡三院)血液科, 江苏 无锡 214000]

[摘要] 回顾性分析1例合并心脏浸润的高级别B细胞淋巴瘤诊治经过并对相关文献进行复习。患者经骨髓MICM、骨髓活检、淋巴结活检确诊, 增强CT提示心脏浸润, 病情进展迅速, 接受“RP”方案治疗过程中出现胸闷气急加重, 频发房早、短阵房速等心律失常, 后出现血压、心率下降, 经抢救无效死亡。

[关键词] 心脏浸润; 淋巴瘤; 化学药物治疗

High-grade B-cell lymphoma with cardiac infiltration: A case report and literature review

LI Jin, ZHU Wenyan, HUA Haiying, GAO Huaqiang, WANG Zhiqing, ZHOU Ye, ZHANG Yan, WU Shuang, ZHAO Ying

[Department of Hematology, Affiliated Hospital of Jiangnan University (Third People's Hospital of Wuxi City), Wuxi Jiangsu 214000, China]

Abstract We analyzed a case of high-grade B-cell lymphoma with cardiac infiltration retrospectively and reviewed interrelated literature. The patient was diagnosed by bone marrow puncture, bone marrow biopsy, contrast-enhanced CT and lymph node biopsy. During receiving RP chemotherapy, patients suffered from acute exacerbation of dyspnea, frequent arrhythmias such as atrial premature beats and paroxysmal atrial tachycardia, and then decreased blood pressure and heart rate, which resulted in death after rescue.

Keywords cardiac infiltration; lymphoma; chemotherapy

高级别B细胞淋巴瘤(high-grade B-cell lymphoma, HGBL)是2016年世界卫生组织定义的一种独立疾病类型, 具有高度侵袭性, 预后差的特点。HGBL主要包括HGBL伴MYC+BCL2和/或BCL-6重排(HGBL-D/THL, 双/三打击淋巴瘤); HGBL-NOS(无双/三打击淋巴瘤, HGBL非特指型)^[1]。除分子学特征外, 形态学对疾病的诊断尤为重要。心脏淋巴瘤较为罕见, 常发生于老年淋巴瘤患者, 临床表现决定于肿瘤浸润的部位, 包括传

导异常、心包积液(填塞)、充血性心力衰竭、心绞痛等^[2]。以下报告1例伴有心脏浸润的高级别B细胞淋巴瘤患者的诊治过程, 并对相关文献进行复习。

1 临床资料

患者, 女, 69岁。2018年11月25日因“胸闷心悸1周”入住江南大学附属医院心内科。既往史无特殊。入院体格检查全身皮肤可见散在瘀点瘀

收稿日期 (Date of reception): 2019-06-14

通信作者 (Corresponding author): 朱文艳, Email: dsf0110@126.com

斑, 双侧颈部及锁骨上窝可及数枚肿大淋巴结, 最大如“黄豆”大小, 质地中, 活动度差, 边界尚清, 无触痛, 腹部触诊脾肋下5指, 双下肢轻度可凹性浮肿。入院当天有发热, 体温38.2℃。入院后患者反复发作阵发性室上性心动过速, 抗心律失常治疗完善动态心电图: 窦性心动过速, 心率93~145(平均115) min^{-1} , 房性早搏(428个+158个未下传, 单发, 未下传至长RR), 室性早搏(3个, 偶发), 1度房室传导阻滞。血常规(2018年11月25日): 血红蛋白99g/L, 血小板 $15 \times 10^9/\text{L}$ 。生物化学: 谷草转氨酶63 U/L, 白蛋白26.7 g/L, 乳酸脱氢酶(LDH) 1 182 U/L, 血 β_2 微球蛋白4.1 mg/L。予“地塞米松、丙球”应用后, 血小板仍进行性下降, 最低 $1 \times 10^9/\text{L}$ 。11-28完善骨穿, 形态示: 全片见淋巴瘤样细胞占14%, POX阴性; 环片1周见到巨核细胞2个, 血小板少见(图1)。11月29日增强CT: 右肺多发小结节, 两肺散在炎症, 两侧胸腔积液(左侧著)伴右下肺及左肺膨胀不全。心影增大, 心包积液。心包不规则增厚强化, 心肌受侵犯, 考虑MT可能; 双侧颈根部、纵隔、心膈角、腹腔及腹膜后区见多发淋巴结增大, 脾大, 脾梗死可能, 淋巴瘤? 请结合临床(图2)。免疫分析结果回报: 标本中可见异常B淋巴细胞(4.55%), FSC及SSC偏大; 表达CD20, CD22, FMC7, Kappa; 少部分表达CD23; 弱表达CD19, CD200, sIgD; 不表达CD5, CD10, CD38, sIgM, Lambda, CD103, CD11c, CD25; 符合CD5(-), CD10-B细胞淋巴瘤表型。骨髓IgH、TCR重排及多重PCR均阴性。临床考虑“恶性淋巴瘤(B细胞型)”, 于2018年12月3日入住血液内科。血细胞分析(2018年12月3日): 白细胞 $8.7 \times 10^9/\text{L}$ 、血红蛋白82 g/L、血小板 $1 \times 10^9/\text{L}$ 。心脏标志物检测: 肌红蛋白240.9 ng/mL, 心肌肌钙蛋白0.046 ng/mL,

B型钠尿肽测定: 432 pg/mL。肝功能、血脂分析: 直接胆红素10.10 $\mu\text{mol}/\text{L}$, 谷草转氨酶655 U/L、腺苷脱氨酶95 U/L, 谷草转氨酶同工酶25 U/L, 总蛋白51.00 g/L, 白蛋白29.30 g/L, 乳酸脱氢酶4 902 U/L, 三酰甘油3.62 mmol/L。心电图: 窦性心律, 房性早搏未下传, I°房室传导阻滞, 不完全性右束支传导阻滞, T波改变。12月5日右颈部淋巴结活检术。病程中患者仍有胸闷心慌, 12月5日复查心电图: 窦性心律, 短阵房速反复发作, 不完全性右束支传导阻滞。心脏标志物检测(2018年12月6日): 肌红蛋白469.8 ng/mL, 心肌肌钙蛋白0.044 ng/mL, B型钠尿肽测定600 pg/mL。12月7日起予“RP”方案化疗(美罗华375 mg/m^2 d0, Dex 15 mg d0美罗华同步使用)。“美罗华(100 mg)”补液至1/3时出现胸闷气急加重, 烦躁, 监护示: 心率106 min^{-1} , 血压133/72 mmHg, 呼吸40 min^{-1} , 血氧饱和度86%。体格检查: 心律不齐。立即暂停“美罗华”补液, 继续予“地塞米松”静脉滴注, 心电图提示: 1)窦性心律; 2)频发房性早搏(部分成对); 3)短阵房性心动过速; 4)不完全性右束支传导阻滞; 5)T波改变(II III AVF V4~V6低平倒置); 6)低电压。予改善心功能等治疗后症状有所缓解。后逐渐出现心率血压脉氧下降, 虽经升压、气管插管等积极抢救, 最终抢救无效死亡。后骨活检病理回报: 考虑大B细胞淋巴瘤。颈部淋巴结活检组织病理检查: (右颈部)高级别B细胞淋巴瘤(图3)。免疫组织化学: CD20, Pax5, MUM1(弥漫+); CD10, CD3, CD5, ALK(-); ki-67(90%), CD21(残留FDC+); bcl-6, bcl-2(弥漫+), C-myc(70%+)。依据非霍奇金淋巴瘤Ann Arbor分期及国际预后指数(IPI评分), 诊断: 高级别B细胞淋巴瘤(IV期B组, IPI评分5分, 高危)。

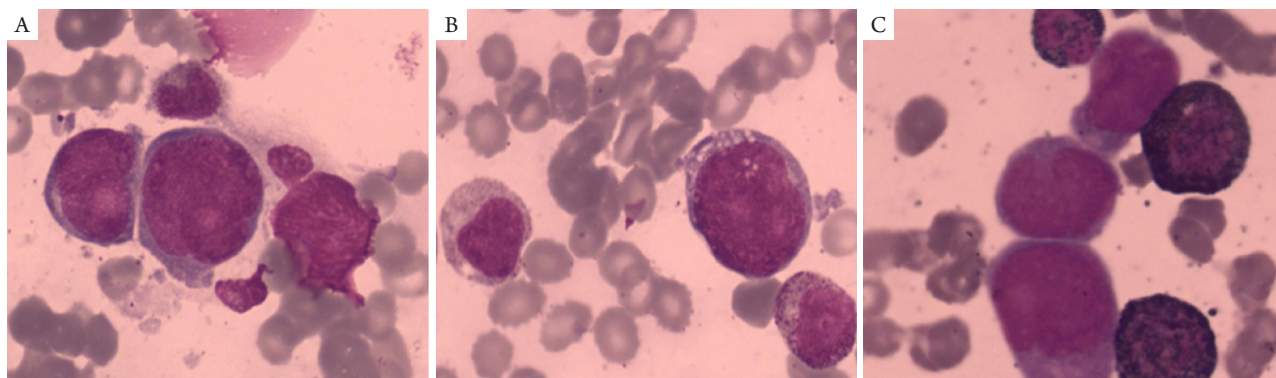


图1 骨髓涂片(瑞氏染色, $\times 100$)

Figure 1 Bone marrow smear (Wright's stain, $\times 100$)

(A)淋巴瘤样细胞胞体较大,核圆形或不规则形,核染色质较疏松,细胞质呈蓝色或深蓝色;(B)细胞质可见空泡;(C)可见嗜酸性粒细胞。

(A) Lymphoma-like cells have large cell bodies, round or irregular nucleus, loose nuclear chromatin, blue or dark blue cytoplasm; (B) Cytoplasmic vacuoles; (C) Eosinophils.

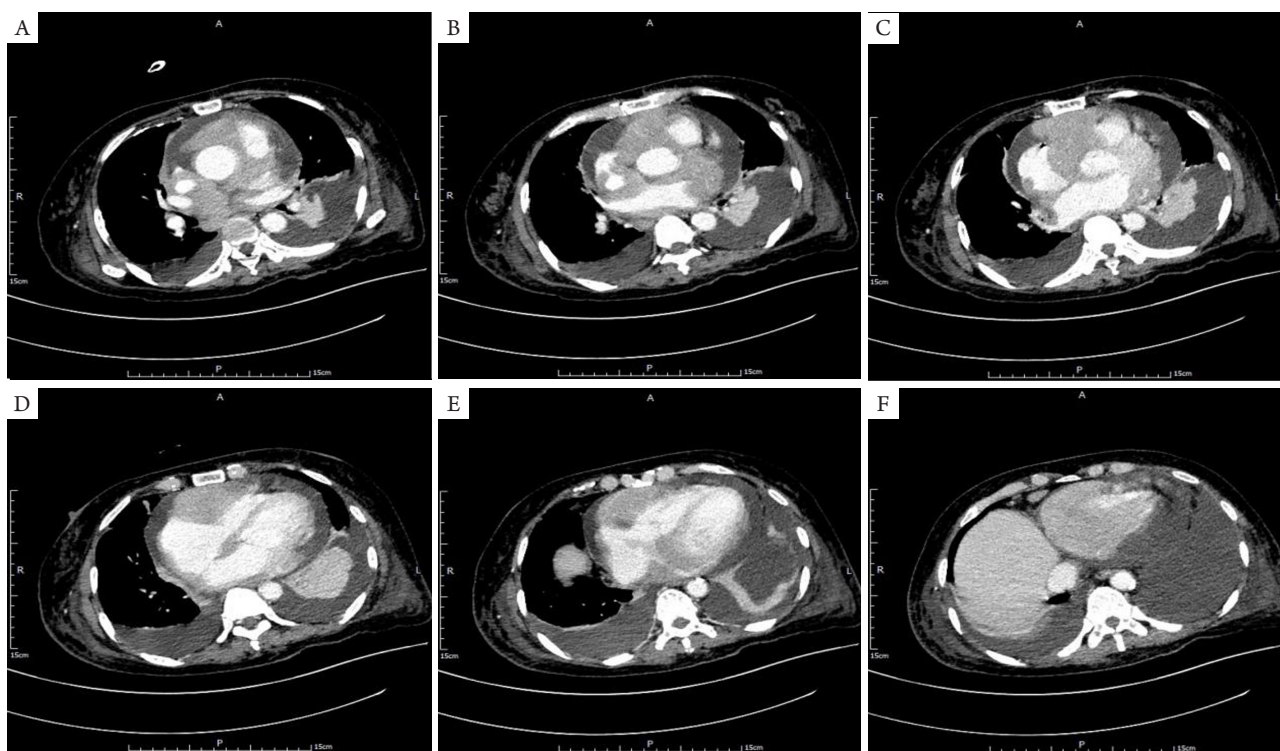


图2 CT心脏横截面

Figure 2 Computer tomographic imaging findings of cardiac infiltration

(A)心房心室上方层面见巨大软组织肿块;(B)左心房层面可见软组织肿块侵犯左心房、右心房、右心室;(C)右心室形态不规整;(D, E)右心房侵犯;(F)心房心室下层面可见软组织肿块。

(A) A large soft tissue mass is seen on the upper level of atrium and ventricle; (B) A soft tissue mass can be seen on the level of left atrium to invade the left atrium, right atrium, right ventricle; (C) Right ventricular morphological irregularity; (D, E) Right atrial invasion; (F) Soft tissue mass can be seen on the lower level of the atrium and ventricle.

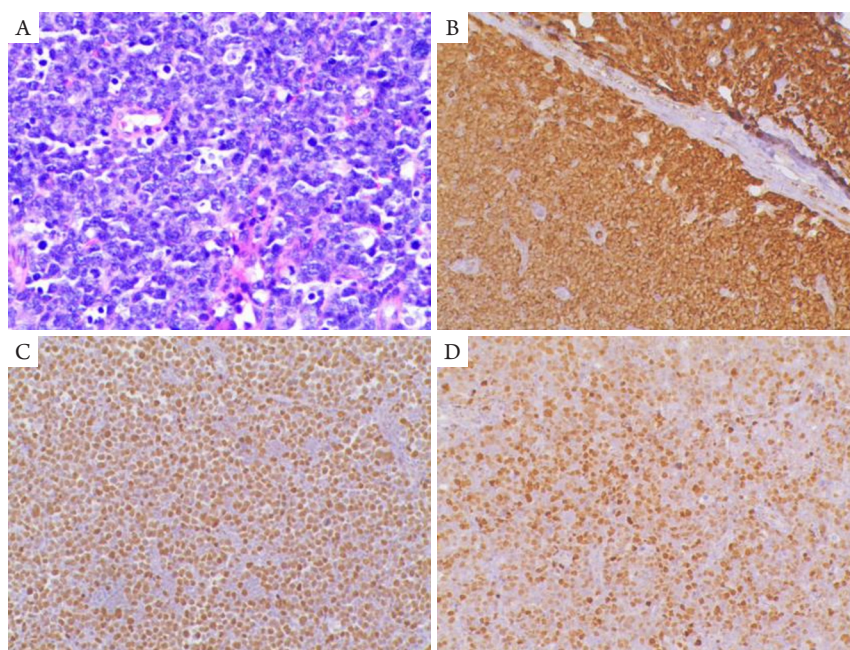


图3 颈淋巴结病理学检查结果

Figure 3 Pathologic results of cervical lymph nodes

(A)HE, $\times 100$; (B)Bcl-2, $\times 100$; (C)Bcl-6, $\times 100$; (D)c-Myc, $\times 100$ 。

2 讨论

HGBL是一类具有多种形态特征的侵袭性B细胞淋巴瘤,包括典型的弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)大淋巴细胞组织学表现,以及具有高级组织学特征的病例,如母细胞样,类似于Burkitt淋巴瘤(Burkitt lymphoma, BL)或DLBCL和BL之间的中间特征等^[1]。鉴于其复杂性,明确诊断需多个实验结果互相佐证,其中病理尤为重要,相较于细针穿刺活检或其他技术相比,优先选择淋巴结组织的切除活检^[3]。HGBL没有特定的临床表现,以高度的侵袭性为特征。主要发生在老年人,确诊时通常处于晚期(III/IV),经常发生淋巴结外脏器累及,包括骨髓和中枢神经系统(central nervous system, CNS)受累,较高的IPI评分,LDH水平升高^[4]。在不同的回顾性和前瞻性研究中,HGBL中位生存期为4.5~34个月,预后差^[5-7]。HGBL的治疗主要为化学免疫治疗,方案有R-CHOP, R-DA-EOPCH, R-Hyper-CVAD, R-CODOX-M/IVAC等,但目前尚无统一最佳方案。部分回顾性分析^[8-10]显示高强度的化疗可以改善预后。其中一项多中心回顾性研究^[8]随访106例接受不同高强度化疗(主要包括R-DA-EOPCH, R-Hyper-CVAD, R-CODOX-M等)的

HGBL患者(77%为MYC, Bcl-2的DHL),其完全缓解率和无进展生存期均明显优于接受R-CHOP化疗的患者。另一项研究^[11]通过Meta分析比较了接受R-Hyper-CVAD, R-CODOX-M/IVAC, R-EPOCH高强度化疗与接受标准R-CHOP化疗的DHL患者预后。R-CHOP, R-DA-EPOCH和其他化疗组中位PFS分别为12.2, 22.2及18.9个月,可以认为采用R-DA-EPOCH方案化疗可以显著减少疾病进展风险,但总生存期无明显差别^[9]。综上,HGBL标准诱导治疗尚未确定,但很明显,标准R-CHOP疗效未达到预期,应选择强化和有效的替代治疗方案。除这些药物外,目前正在研究的最有前景的领域之一是嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)疗法。

原发性心脏淋巴瘤(primary cardiac lymphoma, PCL)是一种极为罕见的疾病,其发病率为所有心脏肿瘤的1.3%和所有淋巴瘤的0.5%,与PCL相比,恶性淋巴瘤中继发性心脏受累相对常见^[12]。心脏淋巴瘤通常是B细胞肿瘤,最常见的是DLBCL,其次是滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)和BL。免疫功能受损患者中发现的心脏淋巴瘤和其他淋巴结外淋巴瘤通常是HGBL^[2]。最常受肿瘤影响的部位是右心房,其次是右心室、左心室、左心房、房间隔和室间隔。肿瘤常延伸到心包表面,超过75%的患者涉及

一个以上的心脏部位。胸闷气急、呼吸困难是最常见的临床症状(64%),此外还有心律失常、胸痛以及发热等全身症状,几乎一半的患者都有充血性心力衰竭表现^[12]。心脏淋巴瘤甚至被认为是肿瘤快速发展和晚期器官浸润的一种肿瘤急症。心律失常通常通过心电图(electrocardiogram, ECG)检测,通常是从一级到三级的房性心律失常或房室传导阻滞,亦可表现为左束或右束支传导阻滞或室性心律失常,由心律失常引起的猝死甚至可能是心脏淋巴瘤的最初表现^[13-14]。经胸超声心动图可以对心脏病进行初步的无创评估,许多情况下是一线影像学评估。然而,为进一步明确肿瘤特征以及浸润程度,用横截面成像进行病情评估是非常必要的。计算机断层扫描(CT)和磁共振成像(MRI)都显著改善了组织对比度和分辨率,允许根据衰减或增强信号来进行组织评估。CT检查优势在于快速的采集时间,并且还提供了一个涵盖整个胸部的视野,从而优化了对心脏外疾病的评估^[12]。当然,PET-CT在淋巴瘤评估中的地位是不可替代的。心脏淋巴瘤的治疗仍以化疗为主,其中“R-CHOP”方案仍为主要方案,但化疗存在很多风险,甚至包括心脏破裂、栓塞等^[2]。一些研究者^[15]建议在初始疗程中减少50%的环磷酰胺和阿霉素剂量,以避免肿瘤快速溶解后猝死的风险。心脏淋巴瘤预后差,最初的非特异性体征和症状、心脏受累的快速演变和晚期诊断是影响预后的主要因素^[2]。

本例患者临床表现以胸闷心悸等症状明显,病情进展快,一般情况差,耐受性差,斟酌各项影像学检查优劣势,最终选择了增强CT来进行快速的疾病评估。由于血小板持续处于 $1 \times 10^9/L$,激素、丙球冲击治疗皆无效,血小板输注效果差,以及患者家属对脏器有创性检查的抵触,只同意行浅表淋巴结活检,最终未能完善心肌活检。根据患者临床表现,合并房性早搏、室性早搏、短阵房性心动过速、房室传导阻滞等心律失常,结合增强CT结果,依据疾病的一元论,临床考虑符合淋巴瘤继发心脏浸润。HGBL及心脏淋巴瘤化疗方案的选择存在矛盾之处,对于HGBL强调需采取强化化疗方案,而对于心脏淋巴瘤则建议应减少化疗剂量,但两者皆是采用包含“利妥昔单抗”在内的联合化疗。而在实际临床工作中,当时该患者淋巴结病理结果尚未回报,首先危及患者生命的是心脏因素,故在“B细胞恶性淋巴瘤合并心脏浸润”诊断明确后,为尽量改善预后,同时减少肿瘤溶解综合征、恶性心律失常、心脏毒性

等,立即给予“利妥昔单抗、地塞米松”简单方案化疗,但患者仍出现循环衰竭等表现,最终抢救无效死亡。该患者从发病入院至死亡前后共十余天,经积极诊治,最终仍无法延长其生命、改善预后,归结于本病恶性程度较高,且伴有心脏浸润。

综上,高级别B细胞淋巴瘤是一种具备多样性、复杂性的恶性淋巴瘤类型,其特征为高度侵袭性,经常发生结外器官累及,预后差。病理诊断仍为金标准。合并心脏浸润的患者,病情进展快,预后更差,对于这部分患者,其治疗方案的选择尚缺乏统一意见。尽早明确诊断、及早给予本病治疗亦显得尤为重要。

参考文献

1. 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.
2. Jeudy J, Burke AP, Frazier AA. Cardiac Lymphoma[J]. *Radiol Clin North Am*, 2016, 54(4): 689-710.
3. Novo M, Castellino A, Nicolosi M, et al. High-grade B-cell lymphoma: how to diagnose and treat[J]. *Expert Rev Hematol*, 2019, 12(7): 497-506.
4. Landsburg DJ, Falkiewicz MK, Maly J, et al. Outcomes of patients with double-hit lymphoma who achieve first complete remission[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(20): 2260-2267.
5. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis[J]. *Blood*, 2014, 124(15): 2354-2361.
6. Evrard SM, Péricart S, Grand D, et al. Targeted next generation sequencing reveals high mutation frequency of CREBBP, BCL2 and KMT2D in high-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements[J]. *Haematologica*, 2019, 104(4): 154-157.
7. Sun H, Savage KJ, Karsan A, et al. Outcome of patients with non-Hodgkin lymphomas with concurrent MYC and BCL2 rearrangements treated with CODOX-M/IVAC with rituximab followed by hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2015, 15(6): 341-348.
8. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis[J]. *Blood*, 2014;124(15): 2354-2361.
9. Oki Y, Noorani M, Lin P, et al. Double hit lymphoma: the MD

- Anderson Cancer Center clinical experience[J]. Br J Haematol, 2014, 166(6): 891-901.
10. Sun H, Savage KJ, Karsan A, et al. Outcome of patients with non-Hodgkin lymphomas with concurrent MYC and BCL2 rearrangements treated with CODOX-M/IVAC with rituximab followed by hematopoietic stem cell transplantation[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2015, 15(6): 341-348.
 11. Howlett C, Snedecorn SJ, Landsburg DJ, et al. Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: a systematic review and meta-analysis[J]. Br J Haematol, 2015, 170(4): 504-514.
 12. Voigt P, Wienbeck S, Weber MA, et al. Cardiac hematological malignancies: typical growth patterns, imaging features, and clinical outcome[J]. Angiology, 2018, 69(2):170-176.
 13. Petrich A, Cho S, Billett H. Primary cardiac lymphoma: an analysis of resection, treatment and outcome patterns[J]. Cancer, 2011, 117(3): 581-589.
 14. Patel J, Melly L, Sheppard MN. Primary cardiac lymphoma: B- and T-cell cases at a specialist UK centre[J]. Ann Oncol, 2010, 21(5): 1041-1045.
 15. Dawson MA, Mariani J, Taylor A, et al. The successful treatment of primary cardiac lymphoma with a dose-dense schedule of rituximab plus CHOP[J]. Ann Oncol, 2006, 17(1): 176-177.

本文引用: 李锦, 朱文艳, 华海应, 高华强, 王志清, 周晔, 张艳, 吴霜, 赵莹. 伴心脏浸润的高级别B细胞淋巴瘤1例并文献复习[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(12): 2860-2865. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.037

Cite this article as: LI Jin, ZHU Wenyan, HUA Haiying, GAO Huaqiang, WANG Zhiqing, ZHOU Ye, ZHANG Yan, WU Shuang, ZHAO Ying. High-grade B-cell lymphoma with cardiac infiltration: A case report and literature review[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(12): 2860-2865. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.037