

· 生物治疗 ·

乙肝肝硬化并发皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤伴噬血细胞综合征的治疗分析

杨喜晶, 周福平, 张 迁, 钱其军 (第二军医大学附属东方肝胆外科医院生物治疗科, 上海 200438)

[摘要] **目的** 探讨乙肝肝硬化并发皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤(SPTCL)伴噬血细胞综合征(HPS)的临床特征和治疗方法。**方法** 回顾性分析 2014 年 8 月第二军医大学附属东方肝胆外科医院 1 例乙肝肝硬化并发 SPTCL 伴 HPS 病例的临床资料。**结果** T 细胞受体(TCR)表型不同则该病的侵袭性、治疗反应性及预后明显不同,伴 HPS 者治疗效果不佳,生存期短。**结论** 乙肝肝硬化并发 SPTCL 伴 HPS 罕见,早期骨髓形态学、病理学、免疫组化及基因重排检测对确诊有重要意义,及早有效控制乙肝病毒尤为重要。早期诊断及治疗对延长患者生存期有重要意义。

[关键词] 皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤;噬血细胞综合征;乙肝肝硬化;恩替卡韦

[中图分类号] R733.1;R55 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2015)04-0363-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.04.019

Treatment analysis of liver cirrhosis with hepatitis B complicated by subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma associated hemophagocytic syndrome

YANG Xijing, ZHOU Fuping, ZHANG Qian, QIAN Qijun (Department of Bio-therapy, Eastern Hepatobiliary Surgical Hospital affiliated to Second Military Medical University, Shanghai 200438, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical features and treatment of liver cirrhosis with hepatitis B complicated by subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma (SPTCL) associated hemophagocytic syndrome (HPS). **Methods** A retrospective analysis of case clinical data with liver cirrhosis complicated by SPTCL associated HPS was done in August 2014 in our hospital. **Results** Because of different phenotypes of T cell receptor (TCR), the aggression, treatment response and prognosis of the disease were significantly different. The patients with HPS had poor treatment effect and short survival period. **Conclusion** Liver cirrhosis with hepatitis B complicated by SPTCL associated HPS is rare, Bone marrow morphology, pathology, immunohistochemistry and gene rearrangement detection as soon as possible are important for early diagnosis. To control HBV early and effectively is particularly important. Early diagnosis and treatment are important to prolong survival.

[Key words] subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma; hemophagocytic syndrome; cirrhosis; entecavir

皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤(subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma, SPTCL)指主要累及皮下脂肪组织的一种原发于皮肤的外周 T 细胞淋巴瘤。1991 年首次报道了 8 例^[1],2001 年世界卫生组织(WHO)在恶性淋巴瘤分类中将其确定为独立的 T 细胞淋巴瘤亚型,归类于成熟(外周)T 细胞和天然杀伤(NK)细胞肿瘤。典型的临床表现是皮下脂肪出现黄褐至红色、韧性的皮下结节。该病可出现噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS),可累及骨髓、淋巴结、肝、肾等组织。

表现为发热,肝、脾肿大,红细胞、粒细胞或血小板减少甚至全血细胞减少,凝血功能异常^[2],病情进展迅速,预后不佳。该病病因可能与感染、免疫、遗传、环境等因素有关。

本文回顾性分析 2014 年 8 月第二军医大学附属东方肝胆外科医院 1 例乙肝肝硬化并发 SPTCL 伴 HPS 的病例资料,并结合文献对该病的病因、临床表现、病理特征及治疗手段进行探讨。

1 临床资料

患者男性,35 岁,2001 年体检发现携带乙肝病毒,未治疗。2013 年 8 月肝功能异常,查 HBV-DNA: 1×10^6 U/ml,开始口服恩替卡韦胶囊抗病毒治疗。2013 年 11 月 HBV-DNA 转为阴性。2014-05-20 因发热查血常规:白细胞(WBC) $0.84 \times$

[作者简介] 杨喜晶,医师,研究方向:恶性肿瘤的免疫细胞过继治疗.Tel:13917829359;E-mail:crystalxj@163.com

[通讯作者] 钱其军,主任医师,研究方向:免疫细胞过继治疗及肿瘤的基因、病毒治疗.Tel:13311850698;E-mail:qianqj@163.com

10⁹/L, 血红蛋白(Hb)87 g/L, 血小板(PLT)56 × 10⁹/L。遂行骨髓穿刺术, 报告提示: 缺铁性贫血, 巨核细胞系低增生, 可见异常淋巴细胞骨髓象(8.5%)。肝脏 CT 提示: 肝脾表现符合白细胞减低症改变, 建议 MRI 增强排除脾梗死。2014年6月出现皮肤及双下肢水肿。2014-07-10, 出现全身皮肤红斑及皮疹, 反复发热。2014-08-01, 血常规提示全血细胞减少: WBC 1.65 × 10⁹/L, Hb 79 g/L, PLT 12 × 10⁹/L。2014-08-04, 收住入院, 查体: 贫血貌, 全身可见散在红色皮损及紫癜, 躯干部可触及多枚红色皮下结节, 隆起于皮肤表面, 边界清楚、质硬、部分表面有破损、触痛。双下肢水肿。入院诊断: ①乙肝肝硬化(代偿期); ②慢性乙型肝炎; ③中性粒细胞缺乏性感染; ④全血细胞减少。入院后患者持续发热, 血象及肝、肾功能进行性恶化。2014-08-17, 口腔内剧烈疼痛, 全身重度水肿。

实验室及影像学检查: 血常规变化情况见表 1, 肝功能、肾功能及凝血功能变化见表 2、3。HBV-DNA < 500 U/ml, 乙肝标志物: 乙肝表面抗原、e 抗原及核心抗体阳性; 铁蛋白 > 2 000 ng/ml; B 超检查示: 肝硬化、脾肿大、胆囊结石; 上腹部 CT 检查示: 脾肿大, 下腔静脉肝内段局部狭窄可能, 胸腔少量积液, 伴肺组织膨胀不全。

表 1 血常规指标变化

日期	WBC (×10 ⁹ /L)	Hb (ρ _B /g · L ⁻¹)	PLT (×10 ⁹ /L)	N (×10 ⁹ /L)	L (×10 ⁹ /L)	M (×10 ⁹ /L)
2014-08-04	0.61	67	10	0.23	0.25	0.12
2014-08-06	0.89	74	12	0.56	0.26	0.07
2014-08-08	1.77	75	22	1.39	0.21	0.16
2014-08-11	1.87	75	15	1.54	0.18	0.14
2014-08-13	1.57	69	16	1.23	0.28	0.06
2014-08-15	0.76	76	15	0.55	0.14	0.07
2014-08-16	0.21	72	10	0.10	0.08	0.03
2014-08-17	0.15	66	16	0.03	0.09	0.02

表 2 肝功能指标变化

日期	总胆红素 (cb/μmol · L ⁻¹)	白蛋白 (ρ _B /g · L ⁻¹)	谷丙转 氨酶 (z _B /U · L ⁻¹)	谷草转 氨酶 (z _B /U · L ⁻¹)
2014-08-05	11.1	24.3	94	117
2014-08-16	96.8	27.7	80	25

骨髓穿刺及病理结果: ①骨髓穿刺: 异常细胞浸润, 粒细胞减少, 组织细胞及噬血细胞增多。②皮下结节病理: 外周 T 细胞淋巴瘤, 倾向于皮下脂膜炎

表 3 肾功能及凝血功能指标变化

日期	尿素氮 (cb/mmol · L ⁻¹)	肌酐 (cb/μmol · L ⁻¹)	凝血酶 原时间 (t/s)	部分凝血 酶时间 (t/s)
2014-08-05	10.25	71	12.2	46.6
2014-08-16	27.31	147	16	54.1

样 T 细胞淋巴瘤。免疫组化: CD2 (+)、CD3 (+)、人 T 细胞活化连接蛋白(LAT)(+)、T 细胞胞浆内抗原(TIA-1)(+)、EB 病毒(EBV)(部分+)、生长因子受体结合蛋白 GRB (+)、磷酸化抑癌蛋白(EZH2)(90%)、细胞核增殖抗原(Ki-67)(90%)、穿孔素(Perf)(+)、T 细胞受体(TCR)γ/δ (-); 淋巴细胞克隆性基因重排检测: TCRB 和 TCRG 基因均呈单克隆性基因重排, 提示 T 淋巴源性肿瘤。③骨髓活检: T 细胞淋巴瘤累及骨髓。

治疗经过及结果: 给予抗感染、恩替卡韦抗病毒治疗, 升白细胞及血小板治疗: 皮下注射重组人白介素-11、重组人粒细胞、巨噬细胞刺激因子, 静滴丙种球蛋白, 输注红细胞悬液、血浆、血小板等, 补充白蛋白、保肝、营养支持等治疗。2014-08-13, 根据 2008 年 WHO 恶性淋巴瘤诊断标准及 2004 年细胞国际组织协会的 HPS 诊断标准, 补充诊断为: 皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤 IV 期伴噬血细胞综合征, 开始激素治疗: 甲泼尼龙, 用药 2 d 后血象无上升, 加用沙利度胺片。2014-08-19, 患者临床死亡。

2 讨论

2.1 临床表现及病理特征 SPTCL 常以皮下结节为首发特征, 部分可出现 HPS。SPTCL 通常有 T 细胞受体(TCR)基因的克隆重排, 根据免疫表型结合基因重排结果, 分为 2 个亚型: α/βT 细胞型及 γ/δT 细胞型。TCRα/β 表型常为 CD8(+), 表现为惰性的生物学行为; 而 TCRγ/δ 表型常为 CD56(+), 常因伴 HPS 而致死^[3]。HPS 常见症状为持续高热、肝脾肿大和血细胞减少。实验室检查结果常出现: 三酰甘油、铁蛋白、转氨酶、胆红素增高, 纤维蛋白原减少, 骨髓嗜血现象等^[4]。本病例临床表现与文献报道^[2]一致, 免疫组化显示: CD2 (+)、CD3 (+)、TIA-1 (+)、TCRγ/δ(-), 提示为非 TCRγ/δ 型的 T 细胞来源淋巴瘤。

2.2 治疗

2.2.1 抗病毒治疗 研究表明, 恩替卡韦治疗伴 HBV 感染的淋巴瘤, 疗效确切。尤其在预防淋巴瘤治疗后 HBV-DNA 再激活方面有显著疗效。本病例经恩替卡韦治疗 3 个月后, HBV-DNA 转为阴性。

2.2.2 SPTCL 伴 HPS 的治疗 目前对 SPTCL 尚无标准的治疗方案,常用的治疗方法包括化疗、放疗及骨髓移植治疗。2004 年国际组织细胞协会修订的 HPS 治疗方案为使用大剂量地塞米松、依托泊苷和环孢素 A。近年化疗多以环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松(CHOP)方案为基本方案,放疗可作为姑息治疗。有学者报道 19 例 SPTCL 经大剂量化疗联合放疗后取得较好疗效^[5]。文献报道,高剂量糖皮质激素可使 TCR α/β 表型 SPTCL 获得长期的完全缓解(CR)^[6]。新近研究显示,单用激素为一线治疗,比传统化疗的效果更好^[7]。高剂量化疗-干细胞移植(HDT-SCT)非常有效,尤其是对于原发性难治性病例或复发病例,可获高 CR 率;Go 等^[2] 总结分析了 156 例英文文献中 SPTCL 的治疗结果,发现 30% 可获长期 CR,92% 耐药和复发病例可通过 HDT-SCT 获得 CR。近年国外报道 1 例 SPTCL 伴 HPS 经高剂量化疗联合自体外周血干细胞移植后,患者 2 年无症状生存^[8]。1 例 SPTCL 伴 HPS 化疗后复发,应用环孢霉素 A 取得较好疗效^[9]。也有应用 2 种新药 Bexarotene 和 Romidepsin 治疗成功的报道^[10,11];另有报道 2 例儿童 SPTCL 采用免疫抑制疗法取得良好疗效^[12]。

2.3 疗效及预后 从化疗反应来看,TCR α/β 表型 SPTCL 获得的 CR 率明显高于 TCR γ/δ 表型。伴 HPS 者和 TCR γ/δ 者预后很差,与年龄无关^[2],因此是否伴有 HPS 和 TCR 表型可作为 SPTCL 的预后预测因子。本病例经激素联合沙利度胺治疗效果不理想,可能与患者免疫组化表型及合并 HPS 有关。

3 总结

乙肝肝硬化并发 SPTCL 伴 HPS 病例罕见,免疫组化及确定 TCR 表型对早期诊断、制订治疗方案和预测预后尤为重要。及早有效控制乙肝病毒对延缓病情进展和减轻治疗后的肝损伤意义重大。伴 HPS 者早期联合治疗可减轻症状、获得 CR、延长生存时间。临床工作者应提高对此病的认识,合理制订治疗策略。

【参考文献】

[1] Gonzalez CL, Medeiros LJ, Braziel RM, *et al.* T-cell lympho-

- ma involving subcutaneous tissue A clinicopathologic entity commonly associated with hemophagocytic syndrome[J]. *Am J Surg Pathol*, 1991, 15: 17-27.
- [2] Go RS, Wester SM. Immunophenotypic and molecular features, clinical outcomes, treatments and prognostic factors associated with subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a systematic analysis of 156 patients reported in the literature[J]. *Cancer*, 2004, 101(6): 1404-1413.
- [3] Takeshita M, Okamura S, Oshiro Y, *et al.* Clinicopathologic differences between 22 cases of CD56-negative and CD56-positive subcutaneous panniculitis-like lymphoma in Japan[J]. *Hum Pathol*, 2004, 35(2): 231-239.
- [4] 马 兰, 柴俊月, 郑雯琦, 等. 继发于淋巴瘤的嗜血细胞综合征 6 例临床分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2014, 14(2): 96.
- [5] Huang JJ, Cai MY, Ye S, *et al.* Clinical analysis of 19 cases of subcutaneous panniculitis T-cell lymphoma with literature review[J]. *Ai Zheng*, 2009, 28(10): 1093-1099.
- [6] Briki H, Bouaziz J D, Molinier-Frenkel V, *et al.* Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma $\alpha\beta$; complete sustained remission with corticosteroids and methotrexate[J]. *Br J Dermatol*, 2010, 163(5): 1136-1138.
- [7] Guenova E, Schanz S, Hoetzenecker W, *et al.* Systemic corticosteroids for subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma[J]. *Br J Dermatol*, 2014, 171(4): 891-894.
- [8] Sakurai E, Satoh T, Akiko YA, *et al.* Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma (SPTCL) with hemophagocytosis (HPS): successful treatment using high-dose chemotherapy (BFM-NHL & ALL-90) and autologous peripheral blood stem cell transplantation[J]. *J Clin Exp Hematop*, 2013, 53(2): 135-140.
- [9] Chen R, Liu L, Liang YM, *et al.* Treatment relapsed subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma together HPS by cyclosporin A[J]. *Hematol Rep*, 2010, 2(1): e9.
- [10] Zhang X, Schlaak M, Fabri M, *et al.* Successful treatment of a panniculitis-like primary cutaneous T-Cell lymphoma of the α/β type with bexarotene[J]. *Case Rep Dermatol*, 2012, 4(1): 56-60.
- [11] Bashey S, Krathen M, Abdulla F, *et al.* Romidepsin is effective in subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(24): e221-225.
- [12] Nagai K, Nakano N, Iwai T, *et al.* Pediatric subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma with favorable result by immunosuppressive therapy: a report of two cases[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2014, 31(6): 528-533.

【收稿日期】 2015-02-11 【修回日期】 2015-05-14

【本文编辑】 李睿昊