

引用本文:宋明月,刘沁华,丁刚,等.初诊时伴嗜酸粒细胞增多的外周T细胞淋巴瘤15例[J].安徽医药,2022,26(6):1193-1196.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.06.031.

◇临床医学◇



初诊时伴嗜酸粒细胞增多的外周T细胞淋巴瘤15例

宋明月¹,刘沁华²,丁刚¹,吴燕明¹

作者单位:¹安徽医科大学附属巢湖医院血液科,安徽 巢湖238000;

²安徽医科大学第一附属医院血液科,安徽 合肥230022

摘要: **目的** 探讨伴嗜酸粒细胞(EOS)增多的外周T细胞淋巴瘤(PTCL)的发病机制、临床特点及治疗措施。**方法** 分析安徽医科大学附属巢湖医院2018年7月收治的1例及国内外近5年文献报道确诊的14例伴EOS增多的PTCL病人的临床资料,探讨该病的发病机制、临床特点及治疗和预后。**结果** 15例病人中高龄者多见,Ann Arbor分期晚,结外有多处组织侵犯,大多数国际预后指数(IPI)评分位于中高危组。除1例失访外,化疗组($n=12$)总生存时间[10.00(6.50, 32.13)个月]与对症治疗组($n=2$)总生存时间(分别为11.00个月,14.00个月)相比,差异无统计学意义($P>0.05$);一线方案化疗组($n=10$)总生存时间[10.00(7.50, 26.37)个月]与二线方案化疗组($n=2$)总生存时间(分别为2.50个月,50.00个月)相比,差异无统计学意义($P>0.05$);一线与二线方案化疗组1年累计生存率(40%比50%),差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 伴EOS增多的PTCL病人临床上较为罕见,极易误诊和漏诊,远期预后不佳。自体干细胞移植(ASCT)作为PTCL诱导缓解后的巩固治疗可大幅度提高病人的生存率,相较于单纯化疗疗效更佳。

关键词: 淋巴瘤,T细胞,外周; 嗜酸粒细胞增多; 抗肿瘤联合化疗方案

Peripheral T-cell lymphoma with eosinophilia at initial diagnosis: 15 cases report

SONG Mingyue¹, LIU Qinhua², DING Gang¹, WU Yanming¹

*Author Affiliations:*¹Department of Hematology, Chaohu Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Chaohu, Anhui 238000, China; ²Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China

Abstract: **Objective** To explore the pathogenesis, clinical features and treatment of peripheral T cell lymphoma (PTCL) with eosinophilia (EOS). **Methods** The clinical data of 1 case admitted to Chaohu Hospital Affiliated to Anhui Medical University in July 2018 and 14 cases of PTCL patients with increased EOS reported in literatures at home and abroad in recent 5 years were analyzed. **Results** Most of the 15 patients were elderly, with late Ann Arbor stage and multiple extranodal tissue invasion. Most of the international prognostic index (IPI) scores were in the medium-high risk group, and multiple extra-junction tissues or organs were invaded with late Ann Arbor stage and most in high-risk group of international prognosis index (IPI). Except for 1 lost case, there was no significant difference in OS between the chemotherapy group ($n=12$) [10.00 (6.50, 32.13)] months, and symptomatic treatment group ($n=2$) (11.00 months and 14.00 months) ($P>0.05$). There was no significant difference in OS between the first-line ($n=10$) [10.00 (7.50, 26.37)] months and the second-line ($n=2$) (2.50 months and 50.00 months) of chemotherapy group ($P>0.05$). Kaplan Meier survival curve showed that there was no significant difference in mortality risk between the first-line (40%) and the second-line (50%) of chemotherapy group ($P>0.05$). **Conclusions** PTCL patients with eosinophils are rare, easily be misdiagnosed and missed in clinic with a poor long-term prognosis. Autologous stem cell transplantation as a consolidation therapy of after PTCL induced remission can significantly improve the survival rate of patients, and is more effective than chemotherapy alone

Key words: Lymphoma, T-cell, peripheral; Eosinophilia; Antineoplastic combined chemotherapy protocols

外周T细胞淋巴瘤(PTCL)是一组高度异质性来源于成熟T细胞的恶性增殖性肿瘤,其发病率较低,初诊时伴嗜酸粒细胞(EOS)异常增多的PTCL更为罕见,极易误诊和漏诊而延误病情。现报告1例初诊时伴EOS增多的PTCL的临床资料,并汇总分析近年来国内外相关的病案报道,以提高病理及临床医生对该病的认识,有助于疾病早期诊治。病人

或其近亲属已签署知情同意书,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1 资料与方法

1.1 一般资料 (1)病史回顾:男,70岁,因“消瘦伴双足感觉异常5月余,加重1月”入院。病人2018年2月份自觉体重有所下降伴双足麻木感,就诊于含山县人民医院,查血常规示EOS增多,未予处理。

2018年6月份上述症状进行性加重,于2018年7月26日就诊安徽医科大学附属巢湖医院,拟“EOS增多待查”收住入院。既往有高血压病史十余年,有血吸虫感染史。查体:双侧颈部、腋下及腹股沟区可扪及多枚肿大淋巴结,大小约2 cm×2 cm,质韧,活动度尚可,压痛(-);心肺查体(-);肝肋下未及,脾肋下三横指,移动性浊音(-),余无阳性体征。(2)实验室检查:血常规示白细胞计数 $34.14 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比0.037,嗜酸性粒细胞百分比0.886,嗜酸性粒细胞绝对数 $30.25 \times 10^9/L$,红细胞 $3.90 \times 10^{12}/L$,血红蛋白118 g/L,血小板 $60 \times 10^9/L$;乳酸脱氢酶452 U/L;总免疫球蛋白E(IgE)151 IU/L;铁蛋白230.10 $\mu g/L$;红细胞沉降率40 mm/h; β_2 微球蛋白3.94 mg/L;血吸虫虫卵检测阴性;免疫球蛋白+补体、抗核抗体全套、风湿三项未见异常;骨髓穿刺检查提示骨髓增生活跃,以成熟EOS增生为主;骨髓染色体检查未见异常;骨髓融合基因PDGFRA、PDGFRB、FGFR1检测未见异常。(3)医技及病理报告:浅表淋巴结及腹部B超示:①肝脏弥漫性病变(肝硬化),脾肿大,脾门静脉增宽;②腹腔、双侧腹股沟、腋窝及颈部多发淋巴结肿大。该院右腹股沟区淋巴结活切病理提示反应性增生;皖南医学院弋矶山医院左锁骨上淋巴结病理见图1:镜检可见破碎的淋巴组织,部分区域见淋巴结被膜,淋巴结结构破坏,由小到中等以及较大的淋巴细胞组成,其核不规则、扭曲,部分可见核仁,核分裂象易见;背景中有较多的薄壁血管及少量的上皮样血管;免疫组织化学标记结果:细胞角蛋白AE1/AE3(-)、上皮膜抗原(EMA)(-);配对盒子基因5(Pax-5)、人白细胞分化抗原20(CD20)与CD79 α 显示B细胞数远低于CD3和CD43阳性的T细胞数;CD5(-)、CD30(-)、B淋巴细胞瘤-2基因(Bcl-2)(-)、B淋巴细胞瘤-6基因(Bcl-6)(-)、CD10(-)、多发性骨髓瘤基因1(MUM-1)(+)、癌基因C-myc:60%(+)、Perforin(-)、T细胞内抗原1(TIA-1)(+)、CD56(-)、CD8与CD4阳性细胞数大致相等,细胞核相关抗原Ki-67:80%(+);显色原位杂交(CISH)EBER(-);结合形态学,考虑为外周T细胞淋巴瘤-非特指型(PTCL-NOS)。(4)治疗经过:治疗上予以予糖皮质激素、干扰素、羟基脲降EOS,复查EOS较前下降,但腹腔出现大量积液,淋巴结较前增大。予以腹腔穿刺抽液送检,提示腹水性质为渗出液,腹水脱落细胞学检查未见核异型细胞。后为求进一步诊治就诊于皖南医学院弋矶山医院,行左锁骨上淋巴结活检,明确诊断为PTCL。征得病人及近亲属同意后行EPOCH(依托泊苷注射剂0.05 g d1~d4,多柔比星8 mg d1~d4,

长春地辛0.7 mg d1~d4,环磷酰胺1.2 g d5,甲泼尼龙80 mg d1~d5)方案化疗,化疗d4出现神志模糊,血氧饱和度、血压持续性下降,胸腹部及上肢皮肤多发瘀点瘀斑,予以暂停化疗,经口气管插管,呼吸机辅助通气,深静脉穿刺,持续血管活性药物泵入维持循环。但抢救无效死亡。

1.2 材料与方法

1.2.1 病例资料 检索2015年5月至2020年5月中国知网、维普、万方、PubMed等数据库,分别以“嗜酸粒细胞”和“T细胞淋巴瘤”,“嗜酸粒细胞”和“外周T细胞淋巴瘤”,“嗜酸粒细胞增多”和“外周T细胞淋巴瘤”,“Eosinophilia”AND “T-cell lymphoma”,“Eosinophils”AND “T-cell lymphoma”为关键词搜索文献,共检索到伴EOS增多的PTCL相关的文献2篇^[1-2](14例病人),结合该院诊断的1例,共计15例。

1.2.2 研究方法 对15例病人性别、年龄、结外侵犯部位、白细胞计数、EOS计数、Ann Arbor分期、国际预后指数(IPI)评分、治疗方案、生存时间等进行统计分析,探讨伴EOS增多的PTCL病人临床特点、预后及治疗方案的选择。

1.2.3 诊断标准 通过询问病史和病原学、血清学、免疫学检查,15例病人已排除寄生虫感染、过敏性疾病、血管炎、恶性肿瘤等导致的继发性EOS增多症;同时通过骨髓细胞学、免疫分型、染色体、融合基因检查排除了克隆性EOS导致的原发性EOS增多症。诊断均符合2016年世界卫生组织(WHO)造血和淋巴系统肿瘤诊断和分类标准;临床分期按照Ann Arbor-Cotswolds分期标准;预后评估按IPI分组。

1.3 统计学方法 采用SPSS 20.0软件分析。计量资料不符合正态分布的以中位数(下、上四分位数)表示,即 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,使用秩和检验比较。采用Kaplan-Meier生存曲线与log-rank检测比较组间生存率之间的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征 15例病人中男10例(62.67%),女5例(33.33%),发病年龄(56±15)岁,范围为18~76岁;按Ann Arbor-Cotswolds分期标准划分,Ⅲ期8例(53.33%),Ⅳ期7例(46.67%);按IPI评分划分,低危(0~1分)1例,低中危(2分)4例,高中危(3分)6例,高危(4~5分)4例;伴有B症状的有6例(40.00%);14例(93.33%)病人有结外组织或器官受侵犯。

2.2 实验室结果 15例初诊时白细胞计数为 $10.81(7.60, 15.47) \times 10^9/L$,EOS计数为 $1.47(0.66, 2.93) \times 10^9/L$,EOS%为18.96(7.23, 32.74);10例(66.67%)EOS计数 $> 1.0 \times 10^9/L$ 。其中有1例病人失访,剩下14

例病人总生存时间为10.50(7.50, 26.37)个月。

2.3 不同治疗方案对总生存时间影响 15例病人中有12例接受一线或二线方案化疗,总生存时间为10.00(6.50, 32.13)个月;2例病人予以对症治疗(包括羟基脲、干扰素及地塞米松),总生存时间分别为11.00个月,14.00个月;1例病人失访。12例接受化疗的病人中10例病人行一线方案治疗,总生存时间为10.00(7.50, 26.37)个月,包括5例CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松),4例ECHOP(依托泊苷+CHOP),1例Hyper-CVAD(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、地塞米松);2例病人接受了二线GDP方案化疗,总生存时间分别为2.50个月,50.00个月。化疗组和对症治疗组总生存时间比较差异无统计学意义($Z=-0.37, P=0.791$),一线方案化疗组与二线方案化疗组总生存时间比较差异无统计学意义($Z=-0.86, P=0.389$)。一线方案化疗组1年生存率(40%)与二线方案化疗组1年生存率(50%)比较,差异无统计学意义(log-rank $\chi^2=0.03, P=0.871$)。

3 讨论

PTCL是一组侵袭性较强的淋巴瘤,根据2016年WHO造血和淋巴系统肿瘤诊断和分类标准,其分为多个病理亚型:包括PTCL-NOS, ALK阳性间变性大细胞淋巴瘤(ALK^+ALCL), ALK阴性间变性大细胞淋巴瘤(ALK^-ALCL), 血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(AITL), 单形性上皮性T细胞淋巴瘤(MEITL), 肠病相关性T细胞淋巴瘤(EATL), 滤泡性T细胞淋巴瘤等^[3]。其中PTCL-NOS在PTCL中发病率最高,其侵袭性较强,化疗缓解率低,复发率及病死率均较高^[4],其常见临床表现为无痛性淋巴结肿大、结外受累、B症状,部分可有皮肤瘙痒和EOS增多。

EOS来源于骨髓前体细胞,其产生、分化、成熟过程需要一些细胞生长因子,包括白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-3(IL-3)、白细胞介素-5(IL-5)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)^[5-9]。早在1993年Samoszuk等^[8]用PCR检测方法发现3例PTCL病人体内均存在IL-5 mRNA扩增产物,因此Samoszuk等推测PTCL伴有EOS增多是由于IL-5基因异常表达。1996年Kopf等^[9]发现PTCL或具有异常表型的T细胞淋巴群均可分泌大量Th2型细胞因子,包括GM-CSF、IL-5,这些细胞因子可激活EOS,活化的EOS可产生大量的IL-5、IL-3、GM-CSF,这些细胞因子可正反馈激活EOS,导致EOS不断升高。近年来随着检测方法的不断改进和检测技术的提高,越来越多的临床及实验室试验证实T细胞淋巴瘤或具有异常表型的T细胞淋巴群可分泌大量GM-CSF、IL-3、IL-5,导致外周血EOS异常增多^[10-11]。

导致EOS增多的病因复杂多样,可为家族性遗传病,也可起源于血液系统肿瘤的恶性克隆,如B细胞和(或)T细胞淋巴瘤、嗜酸性粒细胞白血病,而初诊时伴EOS异常增多的T细胞淋巴瘤较为罕见。本团队搜索了近5年来国内外有关报道,发现国内外均少有报道。2015年王伟华等^[1]报道了以EOS性肺炎为首表现的肠道T细胞淋巴瘤1例。2019年徐倩文等^[2]对2012—2017年至郑州大学附属肿瘤医院就诊的13例初诊时伴有EOS增多的T细胞淋巴瘤病人进行了回顾性分析。

Utsunomiya等^[12]对158例伴EOS增多的PTCL病人分析发现,该类肿瘤病人常伴发多个高危因素,从而得出伴EOS增多是一个显著的独立预后不良因素。本研究通过分析15例伴EOS增多的PTCL病人的临床资料,发现伴EOS增多的PTCL病人临床上较为罕见,临床表现无特异性,且部分病人早期病理检查可能无异常,故极易误诊和漏诊,临床上可能需要多次活检病理检查才能证实。此类肿瘤病人高龄者多见,发病初期Ann Arbor分期即为晚期,大部分病人存在多个结外组织或器官侵犯,常伴血清乳酸脱氢酶、 β_2 微球蛋白异常升高, IPI评分高,多伴有B症状。可见伴有EOS增多的T细胞淋巴瘤病人存在多个预后不良因素,肿瘤恶性程度高,进展迅速,远期预后不佳。

目前PTCL的一线治疗方案仍推荐以蒽环类药物为基础的联合化疗方案,如CHOP、ECHOP及Hyper-CVAD^[13-14]。但Vose等^[15]研究小组发现,不含蒽环类药物的联合化疗方案与以蒽环类药物为基础的化疗方案相比,两组病人总生存率比较差异无统计学意义。Avilés等^[16]通过CMED(环磷酰胺、依托泊苷、甲氨蝶呤、地塞米松)方案化疗与CHOP方案的临床对照试验,发现CMED方案毒性轻微、病人耐受性好,远期生存率甚至高于CHOP方案。徐倩文等^[2]回顾性分析了13例初诊时伴有EOS增多的T细胞淋巴瘤,其中采用一线方案化疗的10例病人1年的总生存率仅有23.3%。可见以蒽环类药物为基础的CHOP、CHOEP及Hyper-CVAD化疗方案并非PTCL的最佳选择。自体干细胞移植(ASCT)作为PTCL的挽救治疗疗效已得到认可,但作为PTCL一线治疗的研究尚不多。Wilhelm等^[17]报道的53例T细胞淋巴瘤病人常规化疗后以ASCT作为巩固治疗,1年总生存率达68%。Casulo等^[18]发现经过一线治疗方案诱导缓解或部分缓解后及时行自体造血干细胞移植的PTCL病人3年生存率明显提高。其他中心研究^[19]结果与上述类似。可见ASCT作为PTCL诱导缓解后的巩固治疗可大幅度提高病人的生存

率,相较于单纯化疗疗效更佳。随着对 PTCL 发病机制的深入研究,目前各类新药陆续上市,如何合理应用新药治疗 PTCL,有待于更深入探讨。

(本文图 1 见插图 6-封三)

参考文献

- [1] 王伟华,郑逸华,毛毅然,等.以嗜酸粒细胞性肺炎为首表现的肠道 T 细胞淋巴瘤 1 例并文献复习[J].全科医学临床与教育,2015,13(5):585-586.
- [2] 徐倩文,魏旭东,刘莎,等.初诊时伴嗜酸粒细胞增多的成人外周 T 细胞淋巴瘤 13 例临床特征与转归研究[J].中国实用内科杂志,2019,39(2):171-173.
- [3] SWERDLOW H, CAMPO E, PILERI S, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms[J].Blood, 2016, 127(20):2375-2390.
- [4] 刘晓,李玲,张蕾,等.GDPT 与 CHOP 作为一线方案治疗外周 T 细胞淋巴瘤的前瞻性研究[J].河南医学研究,2019,28(12):2123-2127.
- [5] TAKANORI Y, ATSUSHI K, TADAO N, et al. A very rare case of hypereosinophilic syndrome secondary to natural killer/T-cell lymphoma[J].Case Rep Otolaryngol, 2018, 2018: 5965029.DOI: 10.1155/2018/5965029.
- [6] SOKOLLIK C, SIMON HU. Eosinophilic granulocytes-Physiology and pathophysiology[J].Z Rheumatol, 2019, 78(4):306-312.
- [7] KAY AB. The early history of the eosinophil[J].Clin.Exp Allergy, 2015, 45:575-582.
- [8] SAMOSZUK M, RAMZI E, COOPER DL. Interleukin-5 mRNA in three T-cell lymphomas with eosinophilia [J]. Am J Hematol, 1993, 42(4):402-404.
- [9] KOPF M, BROMBACHER F, HODGKIN PD, et al. IL-5-deficient mice have a developmental defect in CD5⁺ B-1 cells and lack eosinophilia but have normal antibody and cytotoxic T cell responses[J]. Immunity, 1996, 4(1):15-24.
- [10] LOKTIONOV A. Eosinophils in the gastrointestinal tract and their role in the pathogenesis of major colorectal disorders [J]. World Journal of Gastroenterology, 2019, 25(27):3503-3526.
- [11] WILLEBRAND R, VOEHRINGER D. Regulation of eosinophil development and survival[J].Curr Opin Hematol, 2017, 24:9-15.
- [12] UTSUNOMIYA A, ISHIDA T, INAGAKI A, et al. Clinical significance of a blood eosinophilia in adult T-cell leukemia/lymphoma; a blood eosinophilia is a significant unfavorable prognostic factor[J].Leuk Res, 2007, 31(7):915-920.
- [13] KHAN N, OZKAYA N, MOSKOWITZ A, et al. Peripheral T-cell lymphoma - are we making progress? [J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2018, 31(3):306-314.
- [14] CHIHARA D, FANALE MA. Management of anaplastic large cell lymphoma[J].Hematol Oncol Clin North Am, 2017, 31(2):209-222.
- [15] VOSE J, ARMITAGE J, WEISENBURGER D, et al. International T-cell lymphoma project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: Pathology findings and clinical outcomes[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(25):4124-4130.
- [16] AVILÉS A, CASTAÑEDA C, NERI N, et al. Results of a phase III clinical trial: CHOP versus CMED in peripheral T-cell lymphoma unspecified[J]. Med Oncol, 2008, 25(3):360-364.
- [17] WILHELM M, SMETAK M, REIMER P, et al. First-line therapy of peripheral T-cell lymphoma: extension and long-term follow-up of a study investigating the role of autologous stem cell transplantation [J/OL]. Blood Cancer J, 2016, 6(7): e452. DOI: 10.1038/bcj.2016.63.
- [18] CASULO C, O'CONNOR O, SHUSTOV A, et al. T-cell lymphoma: Recent advances in characterization and new opportunities for treatment [J]. J Natl Cancer Inst, 2016, 109(2): djw248. DOI: 10.1093/jnci/djw248.
- [19] BELLEI M, FOSS FM, SHUSTOV AR, et al. The outcome of peripheral T-cell lymphoma patients failing first line therapy: a report from the prospective, international T-Cell project[J]. Haematologica, 2018, 103(7):1191-1197.

(收稿日期:2020-07-27,修回日期:2020-10-17)

引用本文:储森,周建刚.老年象皮肿病人行全髋关节置换术 1 例[J].安徽医药,2022,26(6):1196-1198.DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.06.032.

◇临床医学◇



老年象皮肿病人行全髋关节置换术 1 例

储森,周建刚

作者单位:宜兴市人民医院骨科,江苏 无锡 214200

通信作者:周建刚,男,主任医师,研究方向为骨科关节、创伤,Email:orthopedist1987@163.com

摘要: **目的** 总结罕见的老年象皮肿病人行全髋关节置换术的治疗经验。**方法** 总结宜兴市人民医院骨科 2020 年 4 月收治的 1 例老年象皮肿病人行全髋关节置换术围手术期的治疗与康复措施。**结果** 79 岁老年女性,术前诊断:左股骨颈骨折、象皮肿。病人有着 22 年下肢淋巴水肿病史。完善术前检查后行左全髋关节置换术,术前仔细备皮,术中无菌操作,术后予低分子肝素、间歇充气加压装置等防止血栓,予白蛋白、血浆支持治疗,病人恢复满意。**结论** 积极的术前准备和多措施预防血栓是行全髋关节置换术的老年象皮肿病人围手术期治疗的关键。

关键词: 关节成形术,置换,髋; 围手术期医护; 肝素,低分子量; 象皮肿; 淋巴水肿