

· 病例报告 ·

原发性肝脏 T 细胞淋巴瘤 1 例报告并文献复习

杨 翔, 万文辉, 钱晓明

(南京军区南京总医院老年病科, 南京军区老年病研究中心, 南京 210002)

【关键词】老年人; 原发性肝脏淋巴瘤

【中图分类号】R735.7

【文献标识码】B

【DOI】10.3724/SP.J.1264.2012.00243

原发性肝脏淋巴瘤(primary hepatic lymphoma, PHL)是一种源自肝内淋巴组织的少见恶性肿瘤,迄今报道均为非霍奇金淋巴瘤,国内外文献报道仅 100 余例,约占结外淋巴瘤的 0.14%,占肝脏恶性肿瘤的 0.11%^[1]。国外报道部分 PHL 患者可合并自身免疫性疾病、慢性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染以及获得性免疫缺乏综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)等^[2]。2011 年 6 月,南京军区总医院收治 1 例肝脏原发的 T 细胞淋巴瘤患者,现报道如下。

1 病例资料

患者,女性,80 岁,进行性消瘦 2 个月余,体检发现肝脏多发占位病变,于 2011 年 6 月入院,无发热、盗汗,无皮肤瘙痒,无咽痛,无头痛、头晕,无腹痛、腹泻。外院 CT 检查:肝脏多发类圆形低密度影,胆囊内见结石影一枚。入院后查血常规示:白细胞 $3.7 \times 10^9/L$,淋巴细胞比值 0.35,血红蛋白 125g/L,血小板 $214 \times 10^9/L$;乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阴性、丙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis C surface antigen, HCsAg)阴性、艾滋病病毒抗体阴性。甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、癌抗原 19-9(CA19-9)、癌抗原 125(CA125)等肿瘤相关抗原均未见明显异常。肝功能、肾功能、电解质均未见异常。PET/CT 示:(1)肝脏右后叶低密度灶伴实性结节,FDG 代谢增高(最大标准摄取值 SUVmax 为 11.3,延迟显像上升至 12.7),考虑恶性病变(肝癌?)可能性大;(2)肝脏多发低密度灶,FDG 代谢未见增高,不排除血管瘤可能(见图 1, 2)。后于 2011 年 6 月 15 日在 B 超引导下,取肝脏右后叶 PET/CT 提示高代谢的实性包块行穿刺活检术,术后病理示:“肝脏”肝窦组织示淋巴细胞单一性异常增生,以 T 淋巴细胞的增生为主并累及汇管区。免疫组化示:淋巴细胞示 CD3+++, CD43+++, CD20 反应性散在+, PAX-5 反应性散在+, CD4-, CD8-, CD10-, Hep-, CD68-, CD34-, CK19-, HBsAg-, 乙型肝炎核心抗原(hepatitis B core antigen, HBcAg)- (图 3, 4)。

2 讨论

PHL 临床少见,其中 T 细胞淋巴瘤更为少见,其病因及临床病理特点尚未明确。国外学者报道在 PHL 瘤细胞内检测到 HCV 基因组,推测 PHL 可能与肝脏慢性局部炎症、淋巴细胞受到肝炎病毒损害而发生恶变有关^[3]。其多发生于中青年男性,中位年龄 35 岁。根据其大体病理特点可分为单发肿块型、多发结节型和弥漫浸润型,多数为单发肿块型,弥漫浸润型最少见。

2.1 发病机制

PHL 的发病机制尚不清楚。许多研究报道了在 HCV 感染的患者 PHL 发病率增加。Bronowicki 等^[4]的一项多中心回顾性研究,结果 HCV 感染率为 21%,所有 HCV 感染病例均是在诊断 PHL 之前。大多数伴有 HCV 感染的 PHL 病例其组织学为高度恶性 B 细胞淋巴瘤。其可能的致病机制为:HCV 是一种亲淋巴细胞病毒,可以刺激 B 淋巴细胞慢性多克隆增殖,并最终形成单克隆 B 淋巴细胞扩增。另外,人们已注意到,PHL 可发生在免疫缺陷患者,例如 AIDS、移植后接受环孢菌素 A 治疗的患者和系统性红斑狼疮。在上述情况下,PHL 发生的可能激发因素是 T 淋巴细胞免疫监视功能丧失和 B 淋巴细胞不受限制增殖。

2.2 临床表现

PHL 患者早期可没有任何症状,部分患者为体检发现。随着病情的发展,几乎所有患者都有 B 症状,即发热、消瘦和夜间盗汗。患者有显著的肝肿大,但浅表淋巴结一般不肿大。另外,腹痛、乏力经常是患者就诊的主要原因。极少数患者因病情突然恶化而发生噬血细胞综合征,这可能与肿瘤细胞产生细胞因子有关。晚期可出现黄疸、腹水、局部淋巴结肿大、贫血、恶病质等表现。

2.3 诊断与鉴别诊断

PHL 诊断标准不一,根据结外淋巴瘤的诊断标准^[5,6],诊断为 PHL 需满足以下 4 个条件:(1)症状或体征主要为肝脏受累的表现,包括右上腹痛、右上腹肿块或黄疸;



图1 患者肝脏的CT表现
Figure 1 Patient's liver in CT image

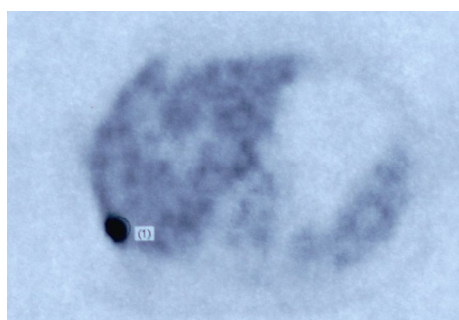


图2 患者肝脏的PET/CT表现
Figure 2 Patient's liver in PET/CT image

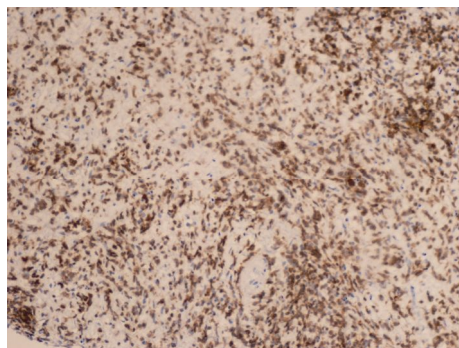


图3 穿刺肝脏组织CD3的表达
Figure 3 The expression of CD3 in viscerotomy (SP×200)

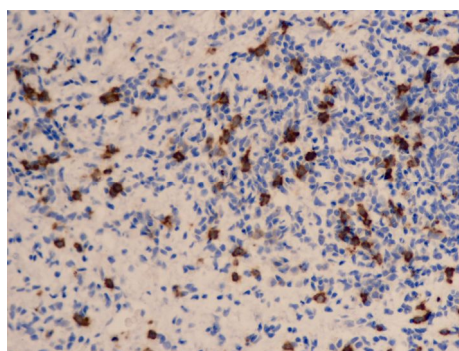


图4 穿刺肝脏组织CD20的表达
Figure 4 The expression of CD20 in viscerotomy (SP×200)

(2) 无可触及的淋巴结肿大或远处淋巴结转移的放射学依据；(3) 外周血涂片无白血病表现；(4) 骨髓正常。临床上诊断原发性肝脏 T 细胞淋巴瘤较为困难，最终确诊有赖于肝脏穿刺活检或手术切除肿块后病理及免疫组化证实。

大多数患者外周血检查异常，包括全血细胞减少，尤其是贫血和血小板减少，其中，血小板减少通常非常明显，多在 $(20 \sim 80) \times 10^9/L$ 。患者白细胞计数多正常，少部分患者白细胞计数增高，在外周血中可查到中等大小的淋巴细胞。部分患者有肝功能异常，丙氨酸转氨酶和碱性磷酸酶轻度升高。不少患者乳酸脱氢酶明显增高，而有文献认为，乳酸脱氢酶是诊断 PHL 并判断其预后的敏感指标^[7]。由于 PHL 的发病机制可能与 HBsAg、HCsAg 局部慢性刺激有关，因此，部分患者 HBsAg、HCsAg 阳性。本例患者外周血仅白细胞略有减少，淋巴细胞比值正常，无肝功能异常，乳酸脱氢酶正常，HBsAg 阴性，HCsAg 阴性。

国内外关于 PHL 的影像学表现的报道不多，且无特异性表现，与肝癌、肝血管瘤、肝脏转移瘤较难鉴别，且误诊率较高。一般认为，结节型 PHL 在 CT 上可表现为巨大肿块，其内有不同程度的低密度影，边缘模糊。增强后病灶可有轻度强化，边缘强化明显，有时可呈“双靶征”，表现为病灶中央低密度坏死区，周围有一圈高密度强化环，其外围又有一圈血管贫乏的低密度环。该例患者 PET/CT 示：(1) 肝脏右后叶低密度灶伴实性结节，FDG 代谢增高 (SUV_{max} 为 11.3，延迟显像上升至 12.7)，考虑恶性病变 (肝癌?) 可能性大。其结果与最终病理不相符。

尽管临床特点、实验室检查及影像学检查有助于 PHL 的诊断，确诊依靠病理学检查，组织来源可以通过经皮肝穿、腹腔镜或剖腹手术活检。已报道的亚型包括周围 T 细胞淋巴瘤、间变 T 细胞淋巴瘤和肝脾 T 细胞淋巴瘤。T 淋巴细胞受体存在两种异性二聚体，即 $\alpha\beta$ 和 $\gamma\delta$ 。根据 T 淋巴细胞受体表达不同^[8]，正常 T 细胞受体分成 2 类， $\alpha\beta$ T 细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞，大多数外周成熟 T 细胞为 $\alpha\beta$ T 细胞， $\alpha\beta$ T 细胞多为 CD4⁺、CD8⁻或 CD4⁻、CD8⁺ 的单阳性细胞。 $\gamma\delta$ T 细胞主要为 CD4 和 CD8 双阴性，分布在脾红髓、肝脏、骨髓和淋巴结的血窦和窦周隙中，TCR $\gamma\delta$ 阳性。起源于 $\gamma\delta$ T 细胞的淋巴瘤在 REAL 及 WHO 分类中属于周围 T 细胞的一个亚型，命名为“肝脾 $\gamma\delta$ T 细胞淋巴瘤”。病理上主要侵犯脾、红髓、肝脏和骨髓血窦；免疫学上表现为 CD2⁺、CD3⁺、CD4⁻、CD8⁻、TCR $\gamma\delta$ (+)。Alonsozana 等^[9]认为异常染色体 i (7q) 为肝脾 $\gamma\delta$ T 细胞淋巴瘤独特的临床和病理学特点。该例患者病理诊断“肝脏”肝窦组织示淋巴细胞单一性异常增生，以 T 淋巴细胞的增生为主并累及汇管区。免疫组化示：为 CD3⁺⁺⁺，CD43⁺⁺⁺，CD20 反应性散在+，PAX-5

反应性散在+, CD4-, CD8-。符合原发性肝脏 T 细胞淋巴瘤, 虽未做 TCR α β 、TCR γ δ , 但 CD4、CD8 双阴性, 考虑为原发性肝脾 γ δ T 细胞淋巴瘤。

2.4 治疗

PHL 治疗方法包括外科手术、化疗、放疗或上述治疗方法的不同联合。虽然在病灶体积小且局限的病例, 单独手术切除预后就很好, 但尚不能确定手术治疗 PHL 的确切疗效, PHL 是一种对化疗敏感的疾病, 可以单用多药联合化疗治疗。但研究表明, 肝脾 γ δ T 细胞淋巴瘤侵袭性强, 进展快, 治疗初期对化疗可能有反应, 但很少获得完全缓解, 复发快, 预后差。本例患者本拟行 R-CHOP 方案化疗, 但患者及其家属因患者高龄及化疗的副反应, 故拒绝。院外行中医及提高免疫治疗, 随访近 10 个月, 患者病情平稳。

【参考文献】

- [1] 刘 哲, 冯玉泉, 李志伟, 等. 原发性肝淋巴瘤临床病理特点及治疗(附 5 例报告)[J]. 中华肝胆外科杂志, 2002, 8(3): 169-171.
- [2] Scerpella EG, Villareal AA, Casanova PF, *et al.* Primary lymphoma of the liver in AIDS. Report of one new case and review of the literature[J]. J Clin Gastroenterol, 1996, 22(1): 51-53.
- [3] Higuchi T, Nomoto K, Mori H, *et al.* Case report: primary hepatic lymphoma associated with chronic liver disease[J]. J Gastroenterol Hepatol, 1997, 12(3): 237-242.
- [4] Bronowicki JP, Bineau C, Feugier P, *et al.* Primary lymphoma of liver: clinical-pathological features and relationship with HCV infection in French patients[J]. Hepatology, 2003, 37(4): 781-787.
- [5] Baschinsky DY, Weidner N, Backer PB, *et al.* Primary hepatic anaplastic larger-cell lymphoma of T-cell phenotype in acquired immunodeficiency syndrome: a report of autopsy case and review of the literature[J]. Am J Gastroenterol, 2001, 96(1): 227-232.
- [6] Maher MM, Mcdermott SR, Fenlon HM, *et al.* Imaging of primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver[J]. Clin Radiol, 2001, 56(4): 295-301.
- [7] Page RD, Romaguera JE, Osbrone B, *et al.* Primary hepatic lymphoma: favorable outcome after combination chemotherapy[J]. Cancer, 2001, 92(8): 2023-2029.
- [8] de Wolf-peeteers C, Achten R. Gammadelta T-cell lymphomas: a homogeneous entity[J]. Histopathology, 2000, 36(4): 294-305.
- [9] Alonsozana EL, Stamberg J, Kumar D, *et al.* Ischromosome 7q: the primary cytogenetic abnormality in the hepatosplenic gammadelta T cell lymphoma[J]. Leukmia, 1997, 11(8): 1367-1372.

(编辑: 周宇红)