· 病例报告 ·

类风湿关节炎合并双表达淋巴瘤一例

何欣¹, 黄玉琴¹, 郑建雄², 姚婷¹, 青玉凤³, 张全波^{1*}(川北医学院附属医院:¹老年科,³风湿免疫科,四川南充 637000;²川北医学院,四川南充 637000)

【关键词】 关节炎;类风湿;细胞瘤,大B细胞,弥漫性;双表达淋巴瘤

【中图分类号】 R593.22

【文献标志码】 B

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.06.096

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以侵袭性、对称性多关节炎为表现的全身性自身免疫性疾病,可伴有低热、乏力、体质量下降等全身症状。据统计,恶性淋巴瘤(malignant lymphoma, ML)是我国目前发病率增长最迅速的恶性肿瘤之一,主要表现为无痛性淋巴结肿大、肝脾大,全身组织器官均可受累,常伴有发热、盗汗、全身瘙痒、体质量下降等全身症状。RA发生ML较一般人群患病率高,其中以弥漫大B细胞瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)最常见,RA合并DLBCL并不少见,而同时表达*myc*(+)、*bcl-2*(+)被称为双表达,提示预后差,报道较少。本文报道一例川北医学院附属医院老年科长期门诊随访的RA合并双表达的DLBCL患者的病例。

1 病历回顾

患者,男性,63岁,因“发现双侧颈部淋巴结肿大3月余”,于2019年4月16日入院。12年前患者以双侧近端指间关节、掌指关节、腕关节等多关节疼痛,伴有晨僵(>1h)为表现,于川北医学院附属医院就诊,完善检查后诊断为“类风湿关节炎”,予以甲氨蝶呤、来氟米特等传统抗风湿药治疗。10余年前,调整用药为艾拉莫德、来氟米特、美洛昔康控制病情。8年前患者停用艾拉莫德,单用来氟米特。3年前患者自觉关节肿痛,入院后调整用药为柳氮磺吡啶、来氟米特、白芍总苷、美洛昔康控制病情,但患者自行停药,后未随访。本次入院前3个月,患者因扪及颈部淋巴结肿大,伴有间断反复发热,体温波动在37.7℃~38.3℃,遂就诊于“南充市中心医院”,完善左侧颈部淋巴结活检。2019年3月8日石蜡活检:淋巴组织增生性病变,倾向淋巴瘤。2019年4月12日患者借南充市中心医院病理切片于华西阅片:镜下见淋巴结原有结构被结节状和弥漫性分布的中心母细胞样异型细胞浸润取代。免疫组化染色示上述异型细胞为CD20(+),CD3(-),CD5(-),CD10(-),*bcl-2*(+),*bcl-6*(+),*mum-1*(+),C-*myc*阳性率约为60%,Ki-67阳性率约为80%。CD21(+)结合上诉改变,病理学诊断为:非特指DLBCL,Hans分型提示可能来自非生发中心B细胞。患者为进一步诊治于2019年4月16日就诊于我院。入院

查体:体温36.9℃,右侧颈部可扪及1枚大小约1.5cm×1.0cm肿大淋巴结,质中,无压痛,形态规则,活动度可。右侧腹股沟区可扪及范围约(10.0~15.0)cm×(1.0~3.0)cm肿大的淋巴结群,压痛,活动度可。肝脾未触及。心肺腹(-)。我院骨髓涂片:骨髓增生活跃,粒系=60%,红系=13%,红系/粒系=4.62:1;粒系比例正常,细胞形态大致正常;红系比例减低,以中晚幼红细胞为主,成熟红细胞形态大致正常;淋巴细胞比例正常,为成熟淋巴细胞;单核细胞比例增高,为成熟单核细胞;全片间巨核细胞4个,血小板单个、小堆分布易见。结论:有核细胞增生活跃,为粒系比例常见,红系比例减低骨髓象。结论:未见明显异常淋巴瘤细胞。血常规:红细胞血沉降率120mm/h,血红蛋白113g/L,血小板325×10⁹/L;超敏C反应蛋白118.11mg/L;类风湿因子(rheumatoid factor, RF)-IgM 103IU/L;抗环瓜氨酸肽抗体>400RU/ml;结缔组织相关抗体:抗核抗体1:100(+)。2019年4月19日我院PET/CT:淋巴瘤,右侧腮腺、双侧颈部、锁骨上、纵膈、右侧腋窝、腹主动脉旁、双侧髂血管、腹股沟多发淋巴结,糖代谢异常增高,考虑多发性淋巴结受侵。入院诊断:DLBCL(Ⅲ期B组NIPI评分3分低危组)予以R(利妥昔单抗)-C(环磷酰胺)H(吡柔比星/阿霉素)O(长春新碱)P(强的松)治疗,其后5个疗程又分别给予CHOP、R-CHOP、R-CHOP、R-CHOP、R-CHOP进行化疗。目前患者已经规律化疗6次,病情稳定,肿大淋巴结缩小,最后一次化疗结束时间为2019年9月1日。

2 讨论

本例患者以多个关节疼痛、晨僵(>1h)为表现,RF及环瓜氨酸抗体均阳性,红细胞沉降率和高敏C反应蛋白升高,且症状持续>6周,符合RA诊断分类标准^[1],故RA诊断明确。患者淋巴结活检及免疫组化提示DLBCL,病理检查为确诊DLBCL的金标准,故DLBCL诊断明确。本例患者12年前诊断RA,入院前3个月因发现颈部淋巴结肿大伴有低热就诊,淋巴结活检提示DLBCL,从病程来看,本例患者是在RA基础上合并DLBCL。

既往文献报道提示,RA患者ML风险较普通人群增加,

收稿日期:2020-08-13;接受日期:2020-12-01

通信作者:张全波,E-mail:quanbozhang@126.com

且至少增加一倍,以非霍奇金淋巴瘤中 DLBCL 为最常见^[2]。目前对于这种现象的机制并不明确,当前对这种现象有以下3种可能解释:(1)遗传易感性;(2)持续的 RA 活动;(3)改善病情抗风湿药物的长期使用^[2-4]。目前,尚未建立将 RA 和 ML 联系起来的常见遗传易感性。瑞典对 76527 例 RA 住院患者以及其中 70 290 例一级亲属进行持续长达 20 年的随访,发现 RA 患者的 ML 风险显著增加,然而没有在 RA 的一级亲属中发现 ML 的总体风险增加。且有研究发现,在 RA 确诊前以及诊断 RA 后 0~3 年及 3~6 年,RA 患者合并 ML 的患病率与普通人群并无差异,在 RA 确诊后的 6~10 年 ML 患病率明显增加^[2,5],遗传易感性似乎对这种现象解释有限。研究发现曾经接受过改善病情抗风湿药(disease modifying antirheumatic drug, DMARDs)与没有接受 DMARDs 的 RA 患者 ML 患病率无统计学差异,而炎症活动程度高的 RA 患者 ML 患病率大大增加^[6]。一项可能是目前最大型的关于肿瘤坏死因子抑制剂治疗 RA 与 ML 关系的研究,对 11 931 例接受肿瘤坏死因子抑制剂治疗的患者与 3 367 例未进行过生物制剂治疗的 RA 患者进行了比较,2 组患者 ML 风险没有差异^[7]。RA 人群中,使用类固醇后患者 ML 发生风险降低,类固醇也是一种抗炎药,但类固醇是否是通过降低炎症水平减低 RA 患者 ML 的患病率仍然需要更进一步的研究^[8]。总之,RA 患者疾病活动似乎是 RA 患者 ML 患病率升高的原因^[6]。结合本例患者前期使用传统 DMARDs 规律治疗,并且未使用生物制剂,患者自觉 RA 症状控制可,自行停药 3 年余,入院时患者红细胞沉降率和高敏 C 反应蛋白均显著高,似乎也支持淋巴瘤的发生与患者自身炎症相关,而非与 DMARDs 相关。

DLBCL 是最常见的非霍奇金淋巴瘤,组织病理学是最佳确诊方法,常常联合免疫组织化学、荧光原位杂交、聚合酶链反应技术、T 细胞受体基因重排等综合评估病情。CD20(+), CD30(-)是 DLBCL 典型表型。通过检测 *myc*、*bcl-2*、*bcl-6* 等基因重排,约 5%~15% DLBCL 患者 *myc*(+),若同时合并 *bcl-2* 或者 *bcl-6*,称为荧光原位杂交双重打击淋巴瘤(double-hit lymphoma, DHL)、或者三者同时阳性称三重打击淋巴瘤(triple-hit lymphoma, THL),发生较少,提示预后不佳^[9]。不同的是,DLBCL 患者免疫组化 *myc*(+)及 *bcl-2*(+)定义为双表达淋巴瘤(double-expression lymphoma, DEL)^[10,11],大部分 DHL、THL 可检测到 DEL,而 DEL 患者基因检测却并不一定检测到上述基因重排。R-CHOP 是 DLBCL 的经典化疗方案,但对于 DEL 的治疗及预后存在争议,文献报道提示,R-ECHOP(利妥昔单抗、依托泊苷、长春新碱、表柔比星、环磷酰胺、泼尼松)和 R-CHOP 方案对 DEL 淋巴瘤效果相近,而 R-ECHOP 副作用更多,但是仍然需要更多大样本前瞻性研究^[12]。研究提出,DHL 和 THL 是 DLBCL 中有用的预测预后因素,但 *myc*、*bcl-2*、*bcl-6* 蛋白的免疫组织化学染色不能用作预测 *myc*、*bcl-2*、*bcl-6* 基因重排的基线标记^[11]。因此,即使患者免疫组化有提示,DEL 行荧光原位杂交基因检测对治疗指导也是有必要的。本例患者采用经典 R-CHOP 化疗有

效,提示 R-CHOP 对于 RA 合并 DEL 是有效的。

总之,RA 合并 DLBCL 发病率高,可能与患者炎症反应相关,其机制仍需要更多的研究。结合文献报道,RA 合并 DLBCL 患者常以多种表现就诊,多因扣及体表包块就诊,也有表现为咳嗽、发热等不典型表现,易被患者原发病掩盖,特别对于红细胞沉降率和超敏 C 反应蛋白等炎症指标高、长病程 RA 患者,应警惕合并 DLBCL。本例患者提示,R-CHOP 对于 RA 合并 DEL 患者仍然是有效的。RA 合并 DEL 目前似乎未见报道,对于其发生机制、治疗、预后等需要更多研究。

【参考文献】

- [1] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, *et al.* 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(9): 2569-2581. DOI: 10.1002/art.27584.
- [2] Klein A, Polliack A, Gafer-Gvili A. Rheumatoid arthritis and lymphoma: Incidence, pathogenesis, biology, and outcome [J]. *Hematol Oncol*, 2018, 36(5): 733-739. DOI: 10.1002/hon.2525.
- [3] 杨晨萌,方美云. 风湿免疫病与淋巴瘤的相关性 [J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(10): 880-883. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.10.020.
Yang CM, Fang MY. Correlation between rheumatologic diseases and lymphoma [J]. *Chin J Hematol*, 2019, 40(10): 880-883. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.10.020.
- [4] 刘娣,郭万珍,蔡华聪,等. 类风湿关节炎并发淋巴瘤的临床特征 [J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2015, 9(4): 292-296. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2015.04.012.
Liu D, Guo WZ, Cai HC, *et al.* Clinical features of lymphoma complicated by rheumatoid arthritis [J]. *Chin J Allergy Clin Immunol*, 2015, 9(4): 292-296. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2015.04.012.
- [5] Hellgren K, Smedby KE, Feltelius N, *et al.* Do rheumatoid arthritis and lymphoma share risk factors: a comparison of lymphoma and cancer risks before and after diagnosis of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(5): 1252-1258. DOI: 10.1002/art.27402.
- [6] Baecklund E, Iliadou A, Askling J, *et al.* Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(3): 692-701. DOI: 10.1002/art.21675.
- [7] Mercer LK, Galloway JB, Lunt M, *et al.* Risk of lymphoma in patients exposed to antitumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(3): 497-503. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209389.
- [8] Hellgren K, Iliadou A, Rosenquist R, *et al.* Rheumatoid arthritis, treatment with corticosteroids and risk of malignant lymphomas: results from a case-control study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(4):

- 654-659. DOI: 10.1136/ard.2008.096925.
- [9] 刘彦权,沈建箴,付海英,等. R-MAD 方案治疗原发眼附属器双表达弥漫大 B 细胞淋巴瘤一例并文献复习[J]. 白血病·淋巴瘤,2020,29(4):240-243. DOI: 10.3760/cma.j.cn115356-20191104-00214.
- Liu YQ, Shen JZ, Fu HY, *et al.* A case of diffuse large B-cell lymphoma with double expression in the primary ocular appendage treated with the R-MAD regimen and review of the literature[J]. J Leuk Lymphoma, 2020, 29(4):240-243. DOI: 10.3760/cma.j.cn115356-20191104-00214.
- [10] 李洋,赵倩,马倩文,等. 利妥昔单抗联合 CHOP 或 EPOCH 方案治疗新诊断 myc/bcl-2 双表达弥漫大 B 细胞淋巴瘤效果分析[J]. 白血病·淋巴瘤,2019,28(6):345-349. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2019.06.005.
- Li Y, Zhao Q, Ma QW, *et al.* Effectiveness of rituximab in combination with CHOP or EPOCH regimens for newly diagnosed myc/bcl-2 dual-expressing diffuse large B-cell lymphoma[J]. J Leuk Lymphoma, 2019, 28(6):345-349. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2019.06.005.
- [11] Ting CY, Chang KM, Kuan JW, *et al.* Clinical significance of *BCL2*, *C-MYC*, and *BCL6* genetic abnormalities, Epstein-Barr virus infection, CD5 protein expression, germinal center B cell/non-germinal center B-cell subtypes, co-expression of MYC/BCL2 proteins and co-expression of MYC/BCL2/BCL6 proteins in diffuse large B-cell lymphoma: a clinical and pathological correlation study of 120 patients[J]. Int J Med Sci, 2019, 16(4):556-566. DOI: 10.7150/ijms.27610.
- [12] 史玉叶,陶红,李蕴劫,等. 初诊双表达弥漫大 B 细胞淋巴瘤的疗效及预后分析[J]. 中国社区医师,2019,35(28):18-19,21. DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2019.28.008.
- Shi YY, Tao H, Li YJ, *et al.* Efficacy and prognosis of primary double-expressed diffuse large B-cell lymphoma[J]. Chin Community Doct, 2019, 35(28):18-19,21. DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2019.28.008.

(编辑:徐巍)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》调整文末参考文献著录格式

自 2017 年 1 月起,本刊调整录用稿件的文末参考文献著录格式:(1)中文参考文献采用中英文双语著录,中文在前,英文在后;(2)参考文献如有“数字对象唯一标识符(DOI)”编码,应著录,列于末尾。

示例:

- [1] Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, *et al.* Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2016, 315(24):2673-2682. DOI: 10.1001/jama.2016.7050.
- [2] 李葳,邓雅丽,卓琳,等. 阿司匹林对于心血管疾病一级预防的效果及安全性的系统综述及 meta 分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2016,15(12):896-901. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215.
- Li W, Deng YL, Zhuo L, *et al.* Effect and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular diseases: a systematic review and meta analysis[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2016, 15(12):896-901. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215.

地址:100853 北京市复兴路 28 号《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话:010-66936756

网址:www.mode301.cn

E-mail:zhldnqg@mode301.cn