

方案。若病原学诊断不及时,错过了最佳治疗时期,患者病情会持续加重,甚至死亡。因此,mNGS 作为一种新的检测技术,在检测“疑、重、特”病例方面具有独特优势。

参考文献

[1] PHIN N,PARRY-FORD F,HARRISON T,et al. Epidemiology and clinical management of Legionnaires' disease [J]. Lancet Infect Dis,2014,14(10):1011-1021.

[2] 张晓燕,田锐,谢晖,等. 社区获得性重症军团菌肺炎 2 例 [J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版),2018,11(4):502-503.

[3] NAQVI A,KAPOOR S,PRADHAN M,et al. Outcomes of severe Legionella pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) [J]. J Crit Care,2021,61:103-106.

[4] CUNHA B A,BURILLO A,BOUZA E. Legionnaires' disease[J]. Lancet,2016,387(10016):376-385.

[5] 朱梦月,康一生,刘懿禾,等. 肝移植术后军团菌肺炎 2 例文献复习[J]. 中华器官移植杂志,2022,43(3):178-180.

[6] 刘幸,刘向芳,陈洁,等. 艾滋病合并军团菌肺炎 1 例[J]. 中国感染与化疗杂志,2022,22(1):88-90.

[7] 贾卫红,路晨阳. 成人重症军团菌肺炎误诊分析[J]. 临床误诊误治,2021,34(12):6-11.

[8] 于金鹏,高巍. 二代基因测序技术确诊嗜肺军团菌肺炎 1 例及文献回顾[J]. 中外医学研究,2022,20(16):153-156.

[9] 夏兰兰,宿振国,王涛. 军团菌检测方法研究进展[J]. 检验医学与临床,2021,18(4):555-558.

[10] 朱庆义. 军团菌和军团菌病的诊断[J]. 中华检验医学杂志,2022,34(2):187-189.

[11] PIERRE D M,BARON J,YU V L,et al. Diagnostic testing for Legionnaires' disease[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob,2017,16(1):59.

[12] GU W, MILLER S, CHIU C Y. Clinical metagenomic next-generation sequencing for pathogen detection [J]. Annu Rev Pathol,2019,14:319-338.

[13] 段智梅,魏腾陈,王凯飞,等. 军团菌肺炎临床分析并文献复习[J]. 解放军医学院学报,2022,43(3):284-290.

(收稿日期:2023-03-10 修回日期:2023-09-11)

• 案例分析 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 22. 040

CD5 阴性的套细胞淋巴瘤 1 例及文献复习*

汪 姣¹,冉隆荣^{2△}

1. 重庆市人民医院检验科,重庆 401147;2. 重庆大学附属肿瘤医院血液肿瘤中心/肿瘤转移与个体化诊治转化研究重庆市重点实验室,重庆 400030

关键词:套细胞淋巴瘤; CD5⁻; CCND1
中图法分类号:R733. 72 文献标志码:C 文章编号:1672-9455(2023)22-3418-03

套细胞淋巴瘤(MCL)是一种少见的成熟 B 细胞肿瘤,占非霍奇金淋巴瘤的 6%~8%^[1]。肿瘤细胞表达 CD5、CD19、CD20 和 SOX11 蛋白,常伴有染色体 t(11;14)(q13;q32)异常,从而导致 Cyclin D1 蛋白的高表达^[2]。CD5⁻ 的 MCL 较罕见,当 CD5⁻ 时,MCL 的诊断和鉴别诊断是临床工作中的一个难点。本研究报道 1 例 CD5⁻ 的 MCL 病例,并结合文献进行复习,以期为 MCL 的诊断和鉴别诊断提供依据。

1 临床资料

患者,男,59 岁,2022 年 3 月发现颈部肿物逐渐增大、增多,无明显诱因出现头晕,伴夜间盗汗,无头痛,无眩晕及耳鸣,无恶心、呕吐,无发热及体质量下降,无咳痰、咯血、胸痛,无声嘶、吞咽梗阻及呼吸困难,无回吸性血涕,无鼻阻、耳聋等症状。影像学检查:胸部及腹部 CT 结果提示双侧颈 I~V 区、双侧腮

腺、纵隔、双肺门、双腋窝、右侧心膈角区、腹腔及腹膜后多发淋巴结部分肿大。血常规:红细胞计数为 4.85×10¹²/L,血红蛋白为 141.00 g/L,白细胞计数为 6.36×10⁹/L,中性粒细胞绝对值为 5.26×10⁹/L,血小板计数为 254.00×10⁹/L,网织红细胞计数为 59.70×10⁹/L。外周血形态学检查未见明显异常。淋巴细胞亚群检测:B 淋巴细胞绝对值为 34×10⁶/L。EB 病毒 DNA 检测结果为 4.09E+02 IU/mL。乳酸脱氢酶为 147 U/L。骨髓涂片查见少量形态偏异常的淋巴细胞,见图 1。骨髓流式细胞学检查结果提示:2.45% 恶性单克隆小 B 淋巴细胞,表达 CD19、CD20bri、kappa、CD38dim、CD22、FMC7,不表达 CD5、CD10、lambda、CD23、CD200、CD81。骨髓荧光原位杂交(FISH)检测:融合探针阳性,提示存在 t(11;14)。左颈部、左侧腹股沟淋巴结病理检查结果

* 基金项目:中央高校基本科研业务资金项目(2022CDJYGRH-001)。
△ 通信作者,E-mail:623783899@qq.com。

显示:单一性淋巴样细胞弥漫浸润,部分累及被膜外脂肪,淋巴样细胞小至中等大小,细胞质稀少,细胞核为圆形、卵圆形或不规则形,染色质呈细块状,核仁不明显,可见核分裂,见图 2。免疫组化法检测结果:CD21(破坏残存的滤泡树突细胞网+)、CD23(破坏残存的滤泡树突细胞网+)、CD20⁺、PAX-5⁺、CD19⁺、CD5⁻、SOX11⁺、CD10⁻、Bcl-6⁻、MUM-1⁻、C-myc⁻、Bcl-2⁺(约 80%)、P53 弱+(约 20%)、CD30⁻、CD38(弱+)、CD138⁻、LEF1⁻、CD3⁻、Ki-67⁺(约 15%)、CyclinD1⁺,见图 3。

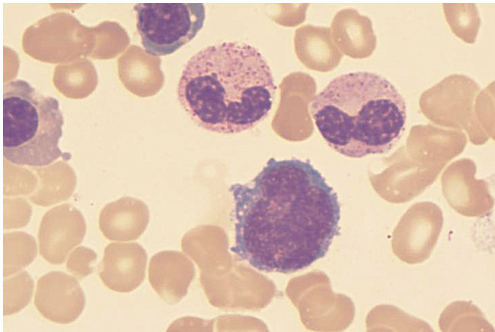


图 1 患者骨髓细胞形态学(×1 000,瑞氏染色)

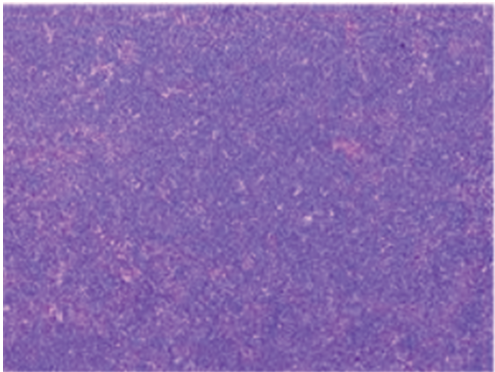


图 2 左颈部、左侧腹股沟淋巴结病理检测结果(×100,HE 染色)



图 3 免疫组化染色结果(×100,IHC:CyclinD1+)

病理诊断:符合 MCL,经典型。综合诊断:MCL,经典型,Ⅳ期,国际预后指数中低危组。患者于 2022 年 3 月 19 日开始采用 R-CDOP 方案(第 1 天用利妥昔单抗 700 mg,第 2 天用环磷酰胺 1 400 mg+多柔比星 50 mg+长春新碱 4 mg,第 2~6 天用泼尼松龙

PDN 100 mg)进行第 1 个疗程化疗。2022 年 4 月 12 日开始采用 R-DHAP 方案(第 1 天用利妥昔单抗 700 mg,第 2 天用阿糖胞苷 2 000 mg+地塞米松 140 mg,其中阿糖胞苷每天用 2 次,每次间隔 12 h,第 2~5 天用顺铂 40 mg)进行第 2 个疗程化疗,第 2 个疗程化疗后评价疗效部分缓解(PR)。于 2022 年 5 月 6 日和 2022 年 5 月 26 日开始采用 R-CDOP 方案及 R-DHAP 方案交替进行第 3 个疗程及第 4 个疗程化疗,第 4 个疗程化疗后,患者疗效评价为完全缓解(CR)。于 2022 年 6 月 16 日采用 R-CDOP 方案进行第 5 个疗程化疗。于 2022 年 7 月 1 日采用粒细胞集落刺激因子进行造血干细胞动员。2022 年 7 月 4 日采集造血干细胞,共采集外周血干细胞液 260 mL,单个核细胞: $149.9 \times 10^9 / L \times 0.26 L / 71 kg = 5.5 \times 10^9 / kg$; CD34⁺ 细胞数: $874.7 \times 10^9 / L \times 0.26 L / 71 kg = 3.2 \times 10^6 / kg$ 。采集过程顺利。于 2022 年 7 月 16 日采用 BeEAM(第 1~2 天用苯达莫司汀 250 mg,第 3~6 天用阿糖胞苷 200 mg+依托泊苷 150 mg,第 7 天用美法仑 250 mg)方案预处理,2022 年 7 月 24 日采用自体造血干细胞液回输,回输过程顺利。成功获得造血重建,好转出院,随访中。

2 讨论

MCL 是一种起源于成熟 B 细胞的非霍奇金淋巴瘤(NHL),占 NHL 的 6%~8%,常以老年男性为主,男女比例为 2:1~4:1。诊断时 80%以上患者处于疾病晚期(Ann Arbor Ⅲ~Ⅳ期),通常伴淋巴结肿大、脾肿大,常累及骨髓或外周血,而淋巴结外常见的受累部位为韦氏环和胃肠道^[1-3]。MCL 具有侵袭性和不可治愈的特点^[1-2],因此,及时准确的诊断显得尤为重要。MCL 有相对特异的免疫表型和遗传学特性,通常表达 CD5 和 SOX11,95%以上患者有 CCND1 基因重排,导致 Cyclin D1 蛋白细胞核内高表达^[2-7]。临床上由于 CD5⁻ MCL 十分罕见,容易误诊。

MCL 病理表现具有多样性,当 CD5⁻ 时,其病理检测结果与其他 CD5⁻ 的 B 细胞淋巴增殖性疾病(B-CLPD)很难鉴别,包括结外边缘区淋巴瘤和脾边缘区淋巴瘤、Waldenstrom 巨球蛋白血症/淋巴浆细胞淋巴瘤(WM/LPL)。与 MCL 相比,结外边缘区淋巴瘤和脾边缘区淋巴瘤免疫组化法检测结果显示 cyclin D1⁻,FISH 检测显示缺乏 CCND1 重排。WM/LPL 也具有多态性,通常表现为淋巴细胞、浆细胞样淋巴细胞和淋巴样浆细胞同时增生。免疫组化法检测结果显示 cyclin D1⁻,FISH 检测结果显示缺乏 CCND1 重排。CD5⁻ 的 MCL 还需要与其他 CD5⁻、CCND1⁺ 淋巴增生性肿瘤(包括 Cyclin D1 表达的毛细胞白血病和浆细胞骨髓瘤)区分开来。毛细胞白血病和浆细胞骨髓瘤都具有不同于 MCL 的独特形态学和免疫表型特征,通常易于区分。因此,CD5⁻ 的 MCL 应联合

细胞形态学、免疫表型和细胞遗传学、FISH 等共同诊断与鉴别诊断。

CHEN 等^[8]报道了 1 例 CD5⁻ 的慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (CLL/SLL) 合并累及胃肠道的 CD5⁻ 的 MCL。也有研究显示, CD5⁻ 的 MCL 会累及年轻患者的乳腺^[9]。多篇文献报道, CD5⁻ 的 MCL 与 CD5⁺ 的 MCL 的临床病理特征无明显差异, 但 CD5⁻ 的 MCL 患者比 CD5⁺ 的 MCL 患者总生存期 (OS) 更长, 30%~77% 的 CD5⁻ MCL 患者 OS 可长达 14 年^[10-11]。SOLEIMANI 等^[10]对 356 例 CD5⁻ 的 MCL 研究发现, 是否表达 SOX11 与 Ki-67 对 CD5⁻ MCL 的 OS 没有明显影响, 而 CD5⁻ 的母细胞型 MCL 与非母细胞型相比, OS 明显更短。有研究报道, 当 CD5⁻ 且 Cyclin D1⁺ 和 SOX11⁺ 时仍可诊断为该病^[1-3, 6-7]。本病例以颈部淋巴结肿大为首发症状, 并伴有头晕和夜间盗汗, 颈淋巴结穿刺显示大量成熟淋巴细胞, 初步考虑成熟淋巴细胞淋巴瘤。经过进一步骨髓免疫组化法和流式细胞学检测, 结果显示有表达成熟 B 细胞相关抗原 (CD19、CD20、CD22) 和单克隆表达轻链 κ , 可初步诊断成熟 B 细胞淋巴增殖性疾病。虽然病理学、流式细胞学检测没有典型 MCL 的 CD5 表达, 但表达 cyclin D1 和 SOX11, 且 CD10⁻、CD23⁻、CD200⁻、FMC7⁺、CCND1 基因重排阳性, 可以与其他 B-CLPD 相鉴别^[1-3, 5-7, 12-13]。

现在越来越多的学者认为 CD5⁻ 是 MCL 预后良好的独立保护因素^[14-16]。本病例采用 R-CDOP 方案及 R-DHAP 方案交替治疗至 CR, 后进行自体干细胞移植治疗, 成功获得造血重建及免疫功能重建。因此, 正确的诊断和及时的干预能给 CD5⁻ MCL 患者带来更好的治疗效果。

参考文献

[1] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组, 中国抗淋巴瘤联盟. 套细胞淋巴瘤诊断与治疗中国专家共识 (2016 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(9): 735-741.

[2] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会, 中国临床肿瘤学会淋巴瘤专家委员会. 套细胞淋巴瘤诊断与治疗中国指南 (2022 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(7): 529-536.

[3] WU M, LI Y, HUANG H, et al. Initial treatment patterns and survival outcomes of mantle cell lymphoma patients managed at chinese academic centers in the rituximab era: a real-world study[J]. Front Oncol, 2021, 11: 770988.

[4] NADEU F, MARTIN-GARCIA D, CLOT G, et al. Genomic and epigenomic insights into the origin, pathogenesis, and clinical behavior of mantle cell lymphoma subtypes[J]. Blood, 2020, 136(12): 1419-1432.

[5] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组, 中国抗癌协

会血液肿瘤专业委员会, 中国慢性淋巴细胞白血病工作组. B 细胞慢性淋巴增殖性疾病诊断与鉴别诊断中国专家共识 (2018 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(5): 359-365.

[6] WLODARSKA I, MEEUS P, STUL M, et al. Variant t (2;11)(p11;q13) associated with the IgK-CCND1 rearrangement is a recurrent translocation in leukemic small-cell B-non-Hodgkin lymphoma [J]. Leukemia, 2004, 18(10): 1705-1710.

[7] MARTIN-SUBERO J I, HARDER L, GESK S, et al. Interphase FISH assays for the detection of translocations with breakpoints in immunoglobulin light chain loci[J]. Int J Cancer, 2002, 98(3): 470-474.

[8] CHEN D, ZHAN Y, PENG J, et al. CD5-negative chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma in a patient with gastrointestinal mantle cell lymphoma: an unusual case report [J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 2937-2941.

[9] GILL K. CD5-negative mantle cell lymphoma of the breast [J]. Blood, 2017, 129(21): 2950.

[10] SOLEIMANI A, NAVARRO A, LIU D, et al. CD5-negative mantle cell lymphoma: clinicopathologic features of an indolent variant that confers a survival advantage[J]. Leuk Lymphoma, 2022, 63(4): 911-917.

[11] MIAO Y, LIN P, SAKSENA A, et al. CD5-negative mantle cell lymphoma: clinicopathologic correlations and outcome in 58 patients[J]. Am J Surg Pathol, 2019, 43(8): 1052-1060.

[12] FAN L, MIAO Y, WU Y J, et al. Expression patterns of CD200 and CD148 in leukemic B-cell chronic lymphoproliferative disorders and their potential value in differential diagnosis[J]. Leuk Lymphoma, 2015, 56(12): 3329-3335.

[13] FU K, WEISENBURGER D D, GREINER T C, et al. Cyclin D1-negative mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study based on gene expression profiling[J]. Blood, 2005, 106(13): 4315-4321.

[14] SWERDLOW S H, CAMPO E, PILERI S A, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms[J]. Blood, 2016, 127(20): 2375-2390.

[15] NAVARRO A, CLOT G, ROYO C, et al. Molecular subsets of mantle cell lymphoma defined by the IGHV mutational status and SOX11 expression have distinct biologic and clinical features[J]. Cancer Res, 2012, 72(20): 5307-5316.

[16] RULE S A, POPLAR S, EVANS P A, et al. Indolent mantle-cell lymphoma: immunoglobulin variable region heavy chain sequence analysis reveals evidence of disease 10 years prior to symptomatic clinical presentation[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(15): e437-e439.