

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.028

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.028

· 综述 ·

血管内NK/T细胞淋巴瘤的研究进展

徐嘉雯¹, 王宏量², 赵文博³ 综述 曹智新¹ 审校

(1. 山东大学附属省立医院病理科, 济南 250021; 2. 山东省职业卫生与职业病防治研究院, 山东省医学科学院, 济南 250062; 3. 山东大学附属省立医院血液科, 济南 250021)

[摘要] 血管内NK/T细胞淋巴瘤(intravascular NK/T cell lymphoma, IVNKTL)罕见, 其特征性表现为肿瘤性淋巴细胞选择性生长于血管腔内。不同地域患者临床表现多样且缺乏特异性, 因此临床诊断困难。IVNKTL具有病程进展快、伴EBV感染、好发于亚洲, 且以中国人多发等特点。在肿瘤未累及到多器官前进行早期诊治可有效改善IVNKTL患者的预后。

[关键词] 血管内淋巴瘤; NK/T细胞淋巴瘤; 临床病理学; 鉴别诊断

Research progress in intravascular NK/T cell lymphoma

XU Jiawen¹, WANG Hongliang², ZHAO Wenbo³, CAO Zhixin¹

(1. Department of Pathology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021; 2. Laboratory of Physical and Chemical Analysis, Shandong Academy of Occupational Health and Occupational Medicine, Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250062; 3. Department of Hematology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, China)

Abstract Intravascular NK/T cell lymphoma (IVNKTL) is a rare type of malignant lymphoma characterized by the selective growth of neoplastic lymphocytes within the lumina of blood vessels. The clinical manifestations are diverse and non-specific in different geographical areas, making diagnosis difficult. IVNKTL is a highly aggressive and EBV-associated lymphoma that is prone to develop in Asian patients, particularly in Chinese patients. Early diagnosis and treatment before multi-organ involvement could effectively improve the prognosis of IVNKTL patients.

Keywords intravascular lymphoma; natural killer/T cell lymphoma; clinical pathology; differential diagnosis

血管内淋巴瘤属结外非霍奇金淋巴瘤的少见类型, 其组织病理学特征为肿瘤性淋巴细胞选择性生长于血管腔内^[1-2]。以B细胞来源者占绝大多数(占85%~90%), 少数为T细胞来源(占10%~15%)^[3-4], 而来源于NK细胞者非常罕见,

自Santucci等^[5]报道首例血管内NK/T细胞淋巴瘤(intravascular natural killer/T cell lymphoma, IVNKTL)以来, 迄今国内外文献共报道21例, 其中英文文献^[5-16]报道17例, 国内^[17-19]报道4例。基于IVNKTL具有独特的临床病理特点且罕见而对

收稿日期 (Date of reception): 2017-06-22

通信作者 (Corresponding author): 曹智新, Email: caozhixin12@126.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81202092); 山东省重点研发计划项目 (2015GSF118015, 2016GSF201087)。This work was supported by National Natural Science Foundation (81202092) and Shandong Province Key Research and Development Projects (2015GSF118015, 2016GSF201087), China.

其缺乏足够的认识,现对IVNKTL的研究进展予以综述,以提高对本病的认识,减少误诊误治。

1 临床特征

1.1 地域分布

21例IVNKTL呈现出明显的地域分布特征,除4例(美国2例、意大利1例及奥地利1例)外,其余17例(81%)均发生在亚洲地区,尤以中国人多见,共14例。中国人的发病例数占报道病例总数的67%(14/21),占亚洲地区总数的82%(14/17)。

1.2 发病年龄

21例中,男8例,女13例,女:男约2.6:1;发病年龄18~84(平均45.7)岁,其中男性发病年龄22~57(平均45)岁,女性发病年龄18~84(平均46)岁。<30岁者4例,30~60岁者15例,>60岁者2例。

1.3 发热及皮疹

有发热症状者12例(57%),体温37.5~40.6℃,以高热多见^[7,11,15,19],6例无发热^[6,12-13,17],3例未提及^[5,6,14]。18例(85.7%)表现为四肢和躯干等部位皮肤红褐色或暗红色斑块或/和结节,尤以下肢处皮肤多见^[5,7-13,16-18]。2例为全身皮肤受累^[8,15]。1例表现为肌痛、关节痛和全血细胞减少^[6]。焦霞等^[19]报道1例发生在睾丸的IVNKTL,既无皮肤损伤,也无其他器官受累,实属罕见。

1.4 病程及演变

临床症状持续2周~3年,除3例^[1,9,10]未提及外,18例有记载的病例中,病程<3周者2例^[6,15],1~10个月者12例^[6,8,11,12,14-16,19],15~36个月者4例^[7,13,15,18]。患者的病情轻重不一,多数患者病程中出现多系统受累(脑、骨髓、脾、肾等)^[7,13,15,18],目前文献报道的IVNKTL患者均未发现淋巴结受累。15例行骨髓检查,除1例首发部位在骨髓外^[6],14例阴性,6例未做。

2 病理特征

2.1 显微镜观察

除3例发病部位(骨髓^[6]、脑^[14]及睾丸^[19])特殊外,其余18例均为皮疹活检标本,21例均表现为真皮小血管扩张,尤以毛细血管内病变最突出,其内见中等偏大的异型淋巴样细胞局限于血

管腔内,胞质较丰富,核呈圆形、椭圆形及不规则形,染色质粗。部分病例皮下血管亦被累及,且少数血管壁和血管内见纤维素样坏死及血栓形成,发生原因可能与增生的肿瘤细胞阻塞管腔有关,但与皮肤病变的出血梗死无关^[2,17,19]。发生于大脑者,局部脑实质内可见坏死,推测可能是由于与皮肤相比,脑组织对缺血更加敏感有关^[14]。

2.2 免疫组织化学

瘤细胞均表达CD3ε和CD56,同时表达一种或多种细胞毒性标志物(TIA1、颗粒酶B和穿孔素),CD5,CD4,CD8,CD20和PAX-5均阴性^[5-19],表明瘤细胞具有IVNKTL的免疫表型特征。少数病例CD30阳性^[2,5,18]。Ki-67阳性指数70%~100%,提示肿瘤细胞增殖活跃。围绕肿瘤细胞的脉管内皮细胞呈CD31和CD34阳性,D2-40阴性,说明瘤性淋巴细胞位于血管腔内。归巢受体CD29和CD54的表达缺失也可能与肿瘤细胞仅在血管内生长有关^[17]。少数病例除血管内可见异型淋巴细胞外,血管周围也可有淋巴细胞浸润,但这些浸润的淋巴细胞既无异型性,也不具有IVNKTL的免疫表型特点,EBER原位杂交检测呈阴性,说明这些淋巴细胞属于反应性淋巴细胞^[18]。

2.3 分子生物学检测

EBER原位杂交:肿瘤细胞核均呈阳性反应^[10-19];TCR基因重排发现均为胚系,提示为NK细胞来源^[6-8]。

3 诊断与鉴别诊断

3.1 诊断

尽管IVNKTL非常罕见,但依据组织学形态、免疫表型和EBV检测结果,确诊并不困难^[6,11-14,17-19]。确诊前应仔细检查鼻腔,除外鼻型IVNKTL转移或累及血管^[8,14-17],并行骨髓检查以除外侵袭性NK细胞白血病^[5,7-19]。临床上IVNKTL主要表现为四肢及躯干皮肤的红褐色或/和暗红色斑块及结节,极易与脂膜炎等病变相混淆^[16]。当血管内的瘤细胞数量较少时可误诊为B细胞淋巴瘤^[15]。少数病例显微镜观察可见小血管壁有纤维蛋白的沉积,这一现象可能会被误诊为血管炎^[7]。不管是何种免疫表型的血管内淋巴瘤,早期活检是确诊本病的唯一手段,且适用于无明显皮损的患者,有时需行多处“皮肤随机活检”,必要时可重复活检,方可作出诊断^[2]。

3.2 鉴别诊断

3.2.1 血管内大B细胞淋巴瘤

血管内大B细胞淋巴瘤是弥漫性大B细胞淋巴瘤的一种罕见亚型, 约占血管内淋巴瘤的90%, 多见于60岁以上老年人, 缺乏特异性临床表现, 因而可导致误诊, Bhargava等^[20]报道1例临床表现酷似脑脊髓神经根神经炎的血管内大B细胞淋巴瘤患者, 提示本病不仅可以累及皮肤及中枢神经, 也可累及外周神经。PEC-CT检查并活检有利于早期诊断^[1]。其组织形态学特点及免疫表型均与弥漫性大B细胞淋巴瘤一致。而IVNKTL瘤细胞CD3 ϵ , CD56阳性, 并表达一种或多种细胞毒性标志物, 据此可与血管内大B细胞淋巴瘤鉴别。Nixon等^[21]报道2例血管内大B细胞淋巴瘤累及皮肤血管瘤, 均为会诊病例, 尽管此种情况很罕见, 但在血管内含有肿瘤性细胞的血管性病变更鉴别诊断中, 想到血管内大B细胞淋巴瘤具有重要意义。

3.2.2 血管内间变型大细胞淋巴瘤

少数IVNKTL呈CD30阳性表达^[2,5,18], 此时应与血管内间变型大细胞淋巴瘤鉴别^[15]。后者以肿瘤细胞具有明显的多形性为特征, 瘤细胞通常与血管壁紧密连接并形成密集的突起结节, EBV检测阴性。瘤细胞除表达CD30, CD45, CD3, CD4和CD5, 阴性表达CD56、粒酶B和穿孔素。相反, IVNKTL是以中等大小, 大小一致而深染的细胞为特点。瘤细胞通常在血管腔内散在分布, EBV检测阳性^[22-23]。

3.2.3 侵袭性NK细胞白血病

IVNKTL与侵袭性NK细胞白血病不仅在组织形态学特点和免疫表型有相似之处, 且均与EBV感染有关。鉴别诊断的主要线索是IVNKTL瘤细胞局限于血管腔内, 中等偏大, 表达T细胞抗原及细胞毒性抗原, 不表达B细胞抗原。IVNKTL患者多数有皮肤受累表现, 外周血一般无明显异常, 但少数患者可原发于骨髓^[6]。光镜下, 侵袭性NK细胞白血病瘤细胞散在分布于血管外组织中, 不同于IVNKTL的瘤细胞位于血管腔内^[24-25]。

3.2.4 原发性皮肤腿型弥漫大B细胞淋巴瘤

此型淋巴瘤罕见, 多见于老年人, 皮损多发生在单侧小腿, 少数见于上肢、躯干及头面部。皮损特点为一个或多个红色或紫红色肿块、结节或红斑。组织学特点是瘤细胞弥漫浸润真皮及皮下组织, 不累及表皮, 血管很少受累, 瘤细胞表达B细胞标志物^[26]。虽然多数IVNKTL的早期可仅见皮疹或/和结节, 但显微镜下肿瘤细胞只在血管内生长, 表达NK细胞及T细胞免疫标志物, 故不

难鉴别。

4 治疗与预后

IVNKTL的治疗以CHOP(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)及改良的CHOP方案为主的化疗^[5-19], 文献^[6,9]中2例同时接受干细胞移植治疗, 但疗效并不满意。IVNKTL的预后较差, 仅7例(33.3%)生存期超过1年, 多数病例于诊断后数月内死亡, 生存率低可能与累及多器官、多系统有关^[5,6,13,16,19], 诊治及时且病变局限者预后较好^[15-16,19]。目前文献报道的大部分IVNKTL不表达CD30, 但也有CD30阳性病例报道^[5,18], 并认为CD30阳性的IVNKTL患者预后相对较好^[18]。需指出的是: 临床观察发现在EBV阳性的弥漫性大B细胞淋巴瘤患者中, CD30高表达则总体存活率较低^[27]。因此其预后相关因素、发病机制及治疗方案尚待积累更多病例进一步观察。

5 结语

IVNKTL是一种高度侵袭性的结外非霍奇金淋巴瘤, 其免疫表型和EBV感染等特点与结外鼻型IVNKTL非常相似, 因此临床诊断很困难。IVNKTL具有病程进展快、伴EBV感染、好发于亚洲及以中国人多发等特点。在肿瘤未累及到多器官前进行早期诊治可有效改善IVNKTL患者的预后。其发病机制、精准治疗方案制定及预后相关因素均需积累更多病例总结和分子生物学评估。

参考文献

1. Katayama K, Tomoda K, Ohya T, et al. Ground-glass opacities and a solitary nodule on chest in intravascular large B-cell lymphoma[J]. *Respirol Case Rep*, 2015, 3(3): 108-111.
2. Hurlbeck S, Weidenthaler-Barth B, Butsch F. Early diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2016, 14(11): 1146-1148.
3. Iacobelli J, Spagnolo DV, Tesfai Y, et al. Cutaneous intravascular anaplastic large T-cell lymphoma: a case report and review of the literature[J]. *Am J Dermatopathol*, 2012, 34(8): e133-e138.
4. Martinez-Escala ME, Guggina LM, Cotliar J, et al. Cutaneous involvement in a case of intravascular T-Cell lymphoma with a $\gamma\delta$ phenotype[J]. *Am J Dermatopathol*, 2016, 38(2): e27-e29.
5. Santucci M, Pimpinelli N, Massi D, et al. Cytotoxic/natural killer cell

- cutaneous lymphomas. Report of EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Workshop[J]. *Cancer*, 2003, 97(3): 610-627.
6. Wu H, Said JW, Ames ED, et al. First reported cases of intravascular large cell lymphoma of the NK cell type: clinical, histologic, immunophenotypic, and molecular features [J]. *Am J Clin Pathol*, 2005, 123(4): 603-611.
 7. Kuo TT, Chen MJ, Kuo MC. Cutaneous intravascular NK-cell lymphoma: report of a rare variant associated with Epstein-Barr virus[J]. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30(9): 1197-1201.
 8. Song DE, Lee MW, Ryu MH, et al. Intravascular large cell lymphoma of the natural killer cell type[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(10): 1279-1282.
 9. Nakamichi N, Fukuhara S, Aozasa K, et al. NK-cell intravascular lymphomatosis-a mini-review[J]. *Euy J Haematol*, 2008, 81(1): 1-7.
 10. Cerroni L, Massone C, Kutzner H, et al. Intravascular large t-cell or NK-cell Lymphoma: a rare variant of intravascular large cell lymphoma with frequent cytotoxic phenotype and association with Epstein-Barr virus infection[J]. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32(6): 891-898.
 11. Liao JB, Hsieh PP, Hwang YC, et al. Cutaneous intravascular natural killer-cell lymphoma: a rare case and review of the literature[J]. *Acta Derm Venereol*, 2011, 91(4): 472-473.
 12. Yanning X, Chen H, Si H, et al. Cutaneous intravascular NK-cell lymphoma[J]. *Eur J Dermatol*, 2013, 23(2): 252-253.
 13. Liu Y, Zhang W, An J, et al. Cutaneous intravascular natural killer-cell lymphoma: a case report and review of the literature[J]. *Am J Clin Pathol*, 2014, 142(2): 243-247.
 14. Xie J, Zhou X, Zhang X, et al. Primary intravascular natural killer/T cell lymphoma of the central nervous system[J]. *Leukemia & Lymphoma*, 2015, 56(4): 1154-1156.
 15. Wang L, Chen S, Ma H, et al. Intravascular NK/T-cell lymphoma: a report of five cases with cutaneous manifestation from China[J]. *J Cutan Pathol*, 2015, 42(9): 610-617.
 16. Alhumidi A. Cutaneous intravascular NK/T-cell lymphoma mimic panniculitis clinically, case report and literature brief review[J]. *Diagn Pathol*, 2015, 10: 107.
 17. 蒋镭, 谢建兰, 周小鸽. 血管内NK细胞淋巴瘤的临床病理分析[J]. *中华病理学杂志*, 2011, 40(10): 689-693.
JIANG Lei, XIE Jianlan, ZHOU Xiaoge. Intravascular NK-cell lymphoma: a clinicopathologic study and literature review[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2011, 40(10):689-693.
 18. 陈思远, 郑丽端, 吴艳夏, 等. 睾丸血管内NK/T细胞淋巴瘤一例[J]. *中华皮肤科杂志*, 2013, 45(3): 151-154.
CHEN Siyuan, ZHENG Liduan, WU Yanxia, et al. Cutaneous intravascular NK/T cell lymphoma: a case report[J]. *Chinese Journal of Dermatology*, 2013, 45(3): 151-154.
 19. 焦霞, 王文超, 鲍晶晶, 等. 睾丸血管内NK / T细胞淋巴瘤一例[J]. *中华病理学杂志*, 2016, 45(10): 717-718.
JIAO Xia, WANG Wenchao, BAO Jingjing, et al. Testicle intravascular NK/T cell lymphoma: a case report[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2016, 45(10): 717-718.
 20. Bhargava P, Siddiqui F, Aggarwal B, et al. A unique case of intravascular lymphoma mimicking encephalomyeloradiculoneuropathy[J]. *Neurologist*, 2015, 20(1): 18-21.
 21. Nixon BK, Kussick SJ, Carlon MJ, et al. Intravascular large B-cell lymphoma involving hemangiomas: an unusual presentation of a rare neoplasm[J]. *Mod Pathol*, 2005, 18(8): 1121-1126.
 22. Deetz CO, Gilbertson KG 2nd, Anadkat MJ, et al. A rare case of intravascular large T-cell lymphoma with an unusual T helper phenotype[J]. *Am J Dermatopathol*, 2011, 33(8): e99-e102.
 23. Metcalf RA, Bashey S, Wysong A, et al. Intravascular ALK-negative anaplastic large cell lymphoma with localized cutaneous involvement and an indolent clinical course: toward recognition of a distinct clinicopathologic entity[J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(4): 617-623.
 24. Lima M. Aggressive mature natural killer cell neoplasms: from epidemiology to diagnosis[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8: 95.
 25. Zhang Q, Jing W, Ouyang J, et al. Six cases of aggressive natural killer-cell leukemia in a Chinese population[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(6): 3423-3431.
 26. 王婷婷, 贾玲, 廖文俊, 等. 原发性皮肤腿型弥漫大B细胞淋巴瘤七例临床病理学及基因重排研究[J]. *中华病理学杂志*, 2015, 44(2): 100-105.
WANG Tingting, JIA Ling, LIAO Wenjun, et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: a study of clinicopathology, immunophenotype and gene rearrangement[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2015, 44(2): 100-105.
 27. Ok CY, Li L, Xu-Monette ZY, et al. Prevalence and clinical implications of Epstein-Barr virus infection in de novo diffuse large B-cell lymphoma in Western countries[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(9): 2338-2349.

本文引用: 徐嘉雯, 王宏量, 赵文博, 曹智新. 血管内NK/T细胞淋巴瘤的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(9): 1932-1935. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.028

Cite this article as: XU Jiawen, WANG Hongliang, ZHAO Wenbo, CAO Zhixin. Research progress in intravascular NK/T cell lymphoma[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(9): 1932-1935. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.028