

·论著·

疑难病研究——原发性骨结外淋巴瘤

郑湘榕,尹飞,祁伯祥

(中南大学湘雅医院儿科,湖南 长沙 410008)

[摘要] 原发性骨结外淋巴瘤是指原发于骨骼部位的淋巴瘤,儿童罕见,其病因未明。临床表现以局部骨骼病变为主,骨关节疼痛和局部骨骼肿胀是最常见的症状,伴或不伴有全身症状。放射形态学检查为骨质溶解性病损。病理形态学上存在多样性,大部分为大B细胞来源淋巴瘤(DLBCL)。该病确诊需经骨组织病理活检。治疗采取综合治疗,包括化疗与放疗,预后相对较好。
[中国当代儿科杂志,2004,6(2):125-127]

[关键词] 原发性骨结外淋巴瘤;临床表现;病理;治疗;儿童

[中图分类号] R722 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2004)02-0125-03

A difficult and complicated case study :primary extra nodal lymphoma of bone

Xiang-Rong ZHENG, Fei YIN, Bo-Xiang QI. Department of Pediatrics, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China (zhengxiangrong@sohu.com)

Abstract: Primary extra nodal lymphoma of bone means the malignant lymphoma presents initially in bones. It is a rare disease of unknown etiology in children. The disorder mainly manifests in localized bone lesions. Bone arthrodynia and localized bone swelling are the most common symptoms, with or without systemic symptoms. Radiologic examinations reveal osteolytic lesions. The histological features are various, and the majority of histology are diffuse large B-cell lymphomas. Diagnosis of the disease may be confirmed by bone biopsy. The prognosis of the patients with this disorder is comparatively favorable after general treatment with chemotherapy and radiation therapy.

[Chin J Contemp Pediatr, 2004, 6(2):125-127]

Key words: Primary extra nodal lymphoma of bone; Manifestation; Pathology; Treatment; Child

1 概述

恶性淋巴瘤(malignant lymphoma)一般首发于淋巴结,但也有相当数量的恶性淋巴瘤可首发于淋巴结以外的淋巴样组织或无淋巴组织的器官。当恶性淋巴瘤仅限于一个结外器官或组织,伴或不伴有区域淋巴结浸润,称为原发性结外淋巴瘤(primary extra nodal lymphoma, PENL),约占所有淋巴瘤的10%~40%,主要为非霍杰金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)。在结外淋巴瘤中以胃肠道和口咽淋巴环两处发生率最高,发生于其它特殊部位少见,而原发于骨骼的非霍杰金氏淋巴瘤(primary non-Hodgkin's lymphomas of bone, PNHLB)更少见,约占原发性结外淋巴瘤4%~5%^[1];PNHLB可

累及全身任一骨骼,最常见累及的骨骼分别为四肢长骨、肩胛骨、骨盆的扁骨,中轴骨骼、颅骨以及颌骨^[2]。在美国多个多中心大型研究中,男女发病率比为1.0~2.4 1^[3],在儿童中,男女发病率比为6 1。发病年龄范围从1岁6月至86岁不等,平均年龄为36~52岁。

1.1 病因

至今未明,可能与下列因素有关。病毒感染,包括EB病毒、人类T淋巴细胞病毒-1(HTLV-1)、人类免疫缺陷病毒(HIV)、丙型肝炎病毒(HCV)等,确切机制和相关性尚需进一步深入研究。免疫缺陷,包括原发性或获得性免疫缺陷与其发病相关。此外,在有遗传家族史者中,其发生的危险性会增加,某些癌基因或抑癌基因突变在发生中也起到一定作用。David等^[4]对PNHLB的分子生物学特征

[收稿日期] 2003-09-09; **[修回日期]** 2004-01-10

[作者简介] 郑湘榕(1974-),女,博士,主治医师。主攻方向:小儿脑损伤。

[通讯作者] 尹飞,湖南省长沙市湘雅路87号中南大学湘雅医院儿科,邮编:410008。

进行了研究,发现大部分病例存在免疫球蛋白重链基因(IgH)重排和缺乏 bcl-2 基因重排,且发现 bcl-2、bcl-6 和 p53 基因的过度表达可能在 PNHLB 的发病机理中起一定作用。

1.2 病理

PNHLB 在病理形态学上存在多样性,包括大 B 细胞来源淋巴瘤,前 T-淋巴细胞淋巴瘤,B-细胞小淋巴细胞淋巴瘤/慢性淋巴细胞淋巴瘤。按照 REAL (Revised European and American Lymphoma,REAL) 分类法,绝大部分 PNHLB 为大 B 细胞来源淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphomas,DLBCL)^[5]。

1.3 临床表现

PNHLB 缺乏一般淋巴瘤的特异性表现,全身症状不明显,以局部表现为主,症状不典型,术前确诊率极低,容易漏诊及误诊。骨关节疼痛和局部骨骼肿胀是最常见的症状,骨痛往往为其首发症状^[5],可触及局部肿块或发生病理性骨折。伴或不伴有发热。骨损害常表现为骨质溶解,且呈局灶性,亦可多个骨骼位点受累。影像学检查包括 X 线、CT、MRI、ECT 对肿瘤的定位、转移和分期有重要的辅助诊断意义。大部分病例的放射形态学检查为骨质溶解性病损,表现为广泛性骨质疏松,同时有破坏,少数伴有增生硬化。其病变以局部损害为主,很少侵犯骨髓合并恶性白血病,此与一般结内淋巴瘤初诊时约 15.6%合并白血病不同。临床分期以 I ~ II 期为主,这与一般结内淋巴瘤以 I ~ II 期为主不同。

1.4 诊断及鉴别诊断

PNHLB 中,由骨活检确诊。开放性骨活检易于取材,但损伤较大,且不易定位病变部位,而经 CT 引导下的骨活检术(CT-guided bone biopsy)具有创面小、损伤小、容易定位病变部位、诊断率高等特点,值得临床推广^[6]。本病应与骨嗜酸细胞肉芽肿、骨髓炎和骨结核鉴别。

1.5 治疗及预后

一旦 PNHLB 诊断明确,必须及时治疗。目前缺乏最佳治疗方案,绝大多数需要采取综合治疗,包括放疗与化疗。常用化疗药物包括环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松。放疗的剂量根据病变部位及病损范围不同而不同。长骨的放疗剂量为 40 Gy,较大病损的放疗剂量为 45 Gy,扁骨的放疗剂量为 40 ~ 45 Gy。包含阿霉素的化疗联合放疗,其疗效优于单纯放疗。文献报道^[7],仅使用放疗,PNHLB 有 50%的复发率,而包含阿霉素的化疗联合放疗 50 月的存活率为 92%,5 年存活率为 61%。与其他恶性淋巴瘤相比,PNHLB 预后相对良好,大部分可以缓

解病情,延长生命。关键是尽可能早期诊断、治疗充分、用药足量、坚持全程联合治疗。

2 诊断要点

局部表现为主,全身症状不明显; 骨骼病变明显,骨关节疼痛和局部骨骼肿胀是最常见的症状,骨痛往往为首发症状; 放射形态学检查为骨质溶解性病损; 骨组织活检确诊。

3 病例报告

患儿,男,3岁半,因双下肢疼痛2月余,反复双足肿胀、疼痛1月入院。患儿2月前无明显诱因出现双下肢疼痛,不能行走,当时不伴关节肿胀及发热,近1月来双下肢疼痛逐渐加重,并出现左侧足背肿胀、疼痛,表面皮肤发红,局部皮温升高,外院诊断为骨髓炎,予热敷及静滴青霉素2周后左侧足背肿胀消失,4天前右侧足背出现肿胀、疼痛及跛行。患儿病后曾就诊多家医院,诊断不明。病后无发热、皮疹、出血,无盗汗、进行性消瘦,精神食欲可。既往体健,无结核接触史。体查:体温37.1℃,体重15 kg,浅表淋巴结无肿大,心肺无异常,腹平软,肝脾肋下未扪及。双上肢关节、髋及膝关节未见异常,右足背红肿,局部表面皮温高,压痛,左足背无红肿热痛。左侧睾丸3 cm × 3 cm,前有囊性包块,质软。实验室检查:血常规正常,血沉20 mm/h。C-反应蛋白正常。PPD皮试及PPD-抗体阴性。血清钙磷正常。碱性磷酸酶130.7 U/L(30 ~ 110 U/L)。乳酸脱氢酶409.9 U/L(109 ~ 45 U/L)。狼疮全套、血脂全套正常。梅毒抗体检测阴性。骨髓细胞学检查:骨髓增生活跃,粒系减低,可见少数幼淋,单核增加,巨核细胞、血小板分布正常。胸片:左上肺感染可能。骨盆正位、双膝正侧位片:左股骨干骺端有不规则状骨密度减低区,周围有不规则状硬化区,骨端无明显膨大和骨膜反应,骨骺线规则,周围软组织稍肿胀,左股骨上端似可见有密度减低区。双髋关节及双膝关节正常。双足正斜位片:左足组成胫骨下段关节面及左舟骨均可见部分低密度区。胸腰椎及双腕关节正侧位片均无异常。颅骨正位片无异常。全身骨ECT扫描:全身骨显像清晰,左胫骨上段近膝关节处核素分布较对侧稍稀疏,余诸骨核素分布均匀。睾丸部位B超:左侧睾丸肿大,26 mm × 14 mm × 21 mm。住院期间,予常规抗感染、补钙治疗1周后右足背肿痛消失,又出现左足背肿痛。且双下肢疼痛

加剧。住院第10天在全麻后,放射介入CT引导下左侧胫骨骨活检术,病理报告:小细胞性恶性肿瘤,结合免疫组化考虑为小T-细胞性非霍杰金淋巴瘤。免疫组化染色:LCA阳性,UCHL-1阳性,L26阴性,CD79阴性,CD99阴性。予长春新碱、柔红霉素、左旋门冬酰胺酶、泼尼松化疗,双下肢疼痛及双足背肿痛现象消失,一般情况明显好转自动出院,此后,定期来院化疗。

4 诊断思维

患儿临床表现具有以下特点: 学龄前期男性儿童,起病缓慢,进展缓慢,病程较长,全身症状不明显。 骨骼病变明显,局限于双下肢骨关节及双足背,以疼痛和肿胀为主要表现。 伴有左侧睾丸无痛性肿大。 不伴有肝脾、淋巴结的肿大。 影像学特点:多发性长骨干骺端骨密度降低及骨质破坏,病变周围同时存在骨质疏松与骨质硬化,即溶骨性和硬化性病灶并存及骨干不受累,无骨膜反应。病变周围软组织肿胀。 骨髓细胞学检查基本正常。

根据上述特点,诊断上曾考虑下列疾病: 骨髓炎:由于该患儿病程迁延、反复游走性双足背肿胀,疼痛,表面皮肤发红,局部皮温升高,故在外院一直诊断为骨髓炎。骨髓炎常由细菌血行播散所致,伴有其他部位的严重感染,一般向骨干延展,可出现死骨、骨折、骨膜反应等。患儿无上述症状及发热等全身感染症状不明显,外周血象白细胞计数及中性粒细胞不增高,血沉、C-反应蛋白正常,且外院使用抗生素效果不佳,故骨髓炎可能性不大。 骨结核:患儿系学龄前儿童,起病缓慢,存在关节功能障碍呈跛行、局部肿胀,X线有骨质疏松,须考虑骨结核。骨结核是全身性结核感染的局部表现,多伴有其他系统结核感染,如肺结核、肠结核等,多发生于负重部位如脊柱、骨盆等。该患儿以长骨干骺端病变为主,无结核接触史及结核中毒症状,且PPD皮试、PPD抗体及胸片均无异常,故骨结核可能性不大。 类风湿性关节炎:骨关节肿痛是类风湿性关节炎的主要症状,可出现发热、皮疹、全身多系统受累。本病例除骨痛外,无类风湿性关节炎其他临床表现,实验室检查均不支持类风湿性关节炎。 骨嗜酸细胞肉芽肿:患儿病变仅限于骨骼,无软组织和多器官损害,较符合骨嗜酸细胞肉芽肿的临床表现。但骨嗜酸细胞肉芽肿的骨骼病变多为单发,X线表现在长骨及扁骨均可发生破坏,以扁骨尤其是颅骨较显著,

呈虫蚀样改变甚至巨大缺损,为溶骨性凿穿样损害,形状不规则。该患儿颅骨X线片无异常,亦无其他扁骨受累迹象,故不支持骨嗜酸细胞肉芽肿。 尤文氏肉瘤:为骨的原发恶性肿瘤,突出症状是骨骼局部疼痛,体查可触及肿物和压痛,可伴有不规则发热、继发性贫血等。患儿主要临床表现即为骨痛,需考虑尤文氏肉瘤,但尤文氏肉瘤的好发部位是肋骨、股骨、肱骨,多向骨干侵犯,X线示骨质破坏,骨膜有呈“洋葱皮样改变”。该患儿虽存在骨骼病变,但X线无以上改变,故不支持尤文氏肉瘤。 代谢性骨病:一般伴有其他骨骼畸形、智力障碍、特殊面容等。该儿无以上临床特征,故代谢性骨病可能性不大。

与以上疾病的最终鉴别仍须骨活检。最后经放射介入CT引导下的骨活检确诊为PNHLB。

5 评论

临床上对于不明原因的骨骼病变应及早行病理活检。经放射介入CT引导下的骨活检因其损伤小、诊断率高而值得临床推广。

【参 考 文 献】

- [1] Dubey P, Ha CS, Besa PC, Fuller L, Cabanillas F, Murray J, et al. Localized primary malignant lymphoma of bone [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 37(5): 1087 - 1093.
- [2] Heyning FH, Hogendoorn PC, Kramer MH, Hermans J, Kuin-Nelemans JC, Noordijk EM, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of bone: a clinicopathological investigation of 60 cases [J]. *Leukemia*, 1999, 13(12): 2094 - 2098.
- [3] Jones D, Kraus MD, Dorfman DM. Lymphoma presenting as a solitary bone lesion [J]. *Am J Clin Pathol*, 1999, 111(2): 171 - 178.
- [4] David HC, Bernie F, Guisheng Y, Lim MS. An immunophenotypic and molecular study of primary large B-cell lymphoma of bone [J]. *Mod Pathol*, 2001, 14(10): 1000 - 1007.
- [5] Ye BH, Rao PH, Chaganti RS, Dalla-Favera R. Cloning of bcl-6, the locus involved in chromosome translocations affecting band 3q27 in B-cell lymphoma [J]. *Cancer Res*, 1993, 53(12): 2732 - 2735.
- [6] Agid R, Sklair-Levy M, Bloom AI, Lieberman S, Polliack A, Ben-Yehuda D, et al. CT-guided biopsy with cutting-edge needle for the diagnosis of malignant lymphoma: experience of 267 biopsies [J]. *Clin Radiol*, 2003, 58(2): 143 - 147.
- [7] Baar J, Burkes RL, Bell R, Blackstein ME, Fernandes B, Langer F. Primary non-Hodgkin's lymphoma of bone: a clinicopathologic study [J]. *Cancer*, 1994, 73(4): 1194 - 1199.

(本文编辑:谢眠)