



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.12.017

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.12.017

· 病例报告 ·

以胸腔积液腺苷脱氨酶升高为特征的原发性肺弥漫性大 B 细胞淋巴瘤一例

郝兴亮 纪艳荣 张建 李霜 王莹莹 高蓓

[关键词] 原发性肺淋巴瘤; 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤; 腺苷脱氨酶

[中图分类号] R733.4 [文献标识码] B

患者,男,78 岁,因“咳嗽、憋气伴胸痛 45 天”于 2016 年 11 月 30 日入院。患者 45 天前受凉后出现咳嗽,咳白粘痰,无咯血或痰中带血,伴有胸闷气促,无喘鸣,有左侧胸痛,深呼吸及咳嗽时疼痛加重,未进行诊疗。入院前 1 个月在外院行肺部 CT 检查考虑左肺胸腔积液及肺不张,给予莫西沙星抗炎治疗,同时行胸腔穿刺引出淡黄色胸腔积液 200 ml,胸腔积液常规检查示:李凡它试验弱阳性,白细胞计数 $567 \times 10^6/L$,单核细胞占 97%,多核细胞占 3%;胸腔积液生化腺苷脱氨酶(ADA)50.6 U/L(4~24 U/L,括号内为正常参考值范围,以下相同),葡萄糖 8.1 mmol/L(3.9~6.2 mmol/L),白蛋白 32.1 g/L(34~48 g/L),乳酸脱氢酶(LDH)334 U/L(109~245 U/L);胸腔积液涂片抗酸染色结果阴性;结核感染 T 细胞监测结果阳性;胸腔积液癌胚抗原(CEA)阴性;血清肿瘤标记物 CEA、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、糖类抗原 125(CA125)均阴性。经过对症治疗 5 天后患者症状改善要求出院。随后患者再次出现咳嗽、胸闷、憋喘等症状,为进一步治疗入我院。既往有高血压病史。入院体格检查:口唇无发绀,浅表淋巴结无肿大;左下肺叩浊音,左肺呼吸音较右侧减低,左下肺呼吸音消失,未闻及干湿啰音;腹软,肝脾未触及肿大;下肢无水肿。入院初步诊断:1. 肺部恶性肿瘤? 2. 肺部感染;3. 胸腔积液;4. 高血压病。入院后于 2016 年 12 月 1 日行肺部增强

CT 检查结果显示:左肺心隔角区占位,左肺胸壁多发结节灶及双肺多发小结节考虑转移,左侧胸腔积液及左肺下叶不张(图 1)。行颈部、锁骨上、腋窝、腹股沟区等淋巴结超声检查未发现肿大淋巴结,全腹部 CT 检查无占位性病变及腹腔淋巴结肿大;行左侧胸腔穿刺置静脉中心导管,引流胸腔积液为淡黄色,胸腔积液常规化验两次李凡它试验均为弱阳性,白细胞计数分别为 $1750 \times 10^6/L$ 及 $1444 \times 10^6/L$;胸腔积液两次 LDH 分别为 356 U/L、431 U/L;两次 ADA 分别为 56.9 U/L、53.1 U/L;胸腔积液两次 CEA 分别为 0.39 ng/ml、0.48 ng/ml;两次胸腔积液涂片抗酸染色结果均为阴性,胸腔积液离心沉渣蜡块包埋病理学找癌细胞结果为阴性;反复 3 次痰查结核菌及痰培养结果均为阴性;肿瘤标记物:CEA、CYFRA21-1、NSE、CA125、ProGFP 结果均阴性,CA125 108.1 U/ml(0~35 U/ml)。行支气管镜检查示:右肺各段叶支气管通畅未见新生物;左肺上叶支气管通畅,黏膜光滑,未见新生物,左肺下叶开口处外压性狭窄,黏膜充血水肿,此处给予活检及行经支气管镜针吸活检术(TBNA),左肺下叶基底段段叶内未见新生物,并给予灌洗及刷检,最终刷检及灌洗液找结核菌结果均阴性,活检及刷检未找到癌细胞,灌洗液行结核分枝杆菌/利福平耐药实时荧光定量核酸扩增检测(Xpert MTB/RIF)结果为阴性。于 2017 年 12 月 5 日行 CT 引导下肺穿刺活检,针对左肺心隔角区占位进行穿刺活检(图 2),最

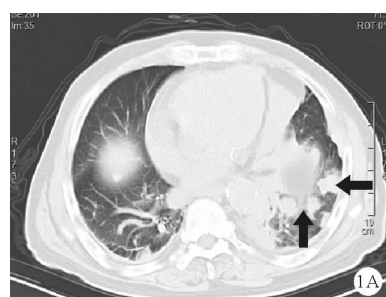


图 1 患者肺部增强 CT 检查见左侧胸壁多发结节及肺部多发结节阴影(A:肺窗;B:纵隔窗,如箭头所示) 图 2 患者 CT 引导下肺穿刺部位位于左侧心缘旁高密度病变(如箭头所示)

基金项目:国家自然科学基金青年项目(81602460)

作者单位:257034 山东东营,胜利油田中心医院呼吸与危重症医学科(郝兴亮、纪艳荣、张建、李霜),药理学临床药学(王莹莹);中国医学科学院(高蓓)

通讯作者:王莹莹, E-mail: nealy1981@163.com

终病理结果为:镜下见异型淋巴细胞弥漫性浸润,肺组织结构破坏,瘤细胞弥漫性分布,局部伴有弥漫性胶原硬化,瘤细胞被分割成结节状,瘤细胞体积较大,核圆形、软圆形及不规则折叠,染色质空泡状,核仁易见,考虑为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL),免疫组化:CD20(+),CD79a(+),CD99(+),PAX-5(+),CD19(+),Ki-67(+),c-Myc(15%+),S-100(-),Bcl-2(-),TdT(-),Syn(-),CD56(-),CgA(-),CD23(-)。考虑肺淋巴瘤后行骨髓穿刺活检,除外淋巴细胞性白血病,最终患者诊断为肺 DLBCL,转血液内科进一步治疗。

讨论

DLBCL 是非霍奇金淋巴瘤最常见的亚型,占非霍奇金淋巴瘤的 30%~40%^[1],在生物学行为、组织形态学及临床表现上异质性较大^[2]。原发性肺淋巴瘤(PPL)是指发生于肺内支气管黏膜下和动静脉周围的淋巴组织,诊断时或随后的 3 个月内无肺外浸润的疾病,病理类型非霍奇金淋巴瘤多见,DLBCL 约占 10%~20%。原发性肺 DLBCL 的 CT 表现缺乏特异性,包括磨玻璃密度影、肿块、结节影伴或不伴实变,平扫密度均匀,增强后轻中度强化,可合并纵隔、肺门淋巴结肿大并融合,易侵犯胸膜,较少出现胸腔积液等^[3,4]。有研究发现对支气管肺泡灌洗液进行黏膜相关淋巴组织淋巴瘤易位基因 1(MALT1 基因)重组检测有助于该疾病的诊断^[5],最终确诊需通过开胸或胸腔镜肺活检及经皮肺穿刺获取病灶组织,并结合病理及免疫组化检查确定。本例患者肺部 CT 检查结果显示存在左肺心隔角区占位,左肺胸壁多发结节及胸膜增厚,双肺内多发高密度结节阴影,边界清楚,左侧胸腔积液及左肺下叶不张,CT 特点需要与肺结核、肺部感染、肺实质恶性肿瘤、结节病、炎性假瘤、变应性肉芽肿性疾病等鉴别。行支气管镜检查管腔通畅,病变未累及支气管内膜,无腔内新生物病变,胸腔穿刺胸腔积液病理检查未找到癌细胞,通过 CT 引导下肺穿刺活检病理及免疫组化检查明确为 DLBCL,病理下需要与肺炎性肌纤维母细胞性肿瘤、肺原发或转移的小细胞未分化癌、非特异性间质性肺炎等鉴别。进一步通过腹部 CT 及浅表淋巴结超声、骨髓穿刺等检查,肺外脏器无病变累及,最终诊断为原发性肺 DLBCL。

ADA 是嘌呤核苷代谢中一个重要的酶,与机体细胞免疫系统有重要的联系,与 T 淋巴细胞增殖和分化有关。结核主要是巨噬细胞吞噬病原体并将抗原呈递给 T 淋巴细胞,启动获得性细胞免疫反应。通常认为活化 CD4⁺ T 淋巴细胞是胸腔积液中 ADA 的主要来源,胸腔积液 ADA 浓度增高提示局部 CD4⁺ T 淋巴细胞活化及增殖^[6]。不同的研究中 ADA 用于诊断结核性胸腔积液的界值不同,临界值的选择影响结核性胸膜炎诊断的敏感度、特异度^[7-9],国内大多使用 ADA > 45 U/L 作为支持结核性胸腔积液的依据,但徐含烟等^[8]报道其敏感性低,且 ADA 受年龄等因素影响,对于年龄较大患者使用较低的 ADA 界值可减少假阴性的发生^[10]。本例患者年龄 78 岁,反复形成淡黄色澄清胸腔积液,胸腔积液生化检查明确为渗出液,先后 3 次胸腔积液 ADA 结果分别为:50.6 U/L、56.9 U/L、53.1 U/L,如根据 ADA > 45 U/L 界值标准或按年龄校正后更低界值标准,在缺乏肺部病变及胸膜病活检病理支持依据下极易误诊为结核性胸腔积液。

恶性肿瘤发生胸膜转移时,胸腔积液细胞分类中也以淋巴细胞为主,但由于恶性肿瘤时机体全身免疫功能受抑制,其 T 细胞免疫反应较结核性胸膜炎弱,胸腔积液 ADA 一般不高。但淋巴瘤侵犯胸膜时 T 淋巴细胞发生快速增殖,ADA 活性增高,有研究提示超过半数的淋巴瘤相关性胸腔积液 ADA 升高,当 ADA > 250 U/L 时,仅见于淋巴瘤和肺炎旁胸腔积液^[11]。既往报道中,以呼吸系统症状为首表现的淋巴瘤患者首次入院的误诊率高达 81%^[12]。谭建龙等^[13]报道的 5 例伴有 ADA 升高的非霍奇金淋巴瘤患者中,有 4 例曾在外院行诊断性抗结核治疗。本例患者胸腔积液特点为淡黄色非血性渗出液,血清及胸腔积液肿瘤相关指标阴性,胸腔积液离心沉渣病理检查未找到癌细胞,胸腔积液的突出特点为反复 ADA 升高。不明原因伴有 ADA 升高的胸腔积液在临床诊疗过程中容易误诊,但根据患者病史无低热、盗汗等结核病相关临床表现,支气管镜灌洗、刷检及 Xpert MTB/RIF 无结核病诊断直接依据,诊疗过程中应考虑恶性胸腔积液的可能性。

总之,原发性肺 DLBCL 是罕见肺部恶性肿瘤,且临床症状及影像学特点缺乏特异性,常与其他肺部肿瘤、肺炎及肺结核相混淆,容易导致误诊。当肺内病变不能用一般疾病解释或常规治疗效果不佳时,临床医师应及早调整临床思维,考虑到本疾病的可能性,尽快完善病理活检甚至多部位活检以明确诊断。

参考文献

- [1] 周剑峰,黄伟.弥漫大 B 细胞淋巴瘤的预后及分层治疗[J].临床内科杂志,2015,32(3):159-162.
- [2] Jamil MO, Mehta A. Diffuse large b-cell lymphoma: Prognostic Markers and their impact on therapy[J]. Expert Rev Hematol, 2016, 9(5): 471-477.
- [3] 刘艳雯,刘琴,梁锐烘,等.原发性肺弥漫大 B 细胞淋巴瘤的 CT 表现[J].中华放射学杂志,2020,54(8):769-773.
- [4] 张跃巍,肖毅,施静.肺黏膜相关淋巴组织淋巴瘤一例[J].临床内科杂志,2020,37(10):741-742.
- [5] Kido T, Yatera K, Noguchi S, et al. Detection of MALT1 gene rearrangements in BALF cells for the diagnosis of pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma[J]. Chest, 2012, 141(1): 176-182.
- [6] Kataria YP, Khurshid I. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusion[J]. Chest, 2001, 120(2): 334-336.
- [7] Khaw-Ean N, Booraphun S, Aekphachaisawat N, et al. Adenosine deaminase activity level as a tool for diagnosing tuberculous pleural effusion[J]. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2013, 44(4): 655-659.
- [8] 徐含烟,张冬青,叶君如,等. T-SOPT. TB 联合胸腔积液腺苷脱氨酶对不同年龄结核性胸膜炎患者的诊断价值[J].中华医学杂志,2017,97(24):1862-1866.
- [9] 胡锦涛,彭德虎,梁小鹏.等.腺苷脱氨酶诊断结核性胸膜炎的影响因素探讨[J].中国防痨杂志,2015,37(6):641-644.
- [10] 任增花,徐凌.结核性胸腔积液患者胸水腺苷脱氨酶的影响因素分析及最佳界值的制定[J].实用医学杂志,2019,35(19):3075-3080.
- [11] Porcel JM, Aureli E, Silvia B. Diagnostic performance of adenosine deaminase activity in pleural fluid: A single-center experience with over 2100 consecutive patients[J]. Eur J Intern Med, 2010, 21: 419-423.
- [12] 孙江洁,李桂华,张挪富,等.以呼吸系统症状为首表现的恶性淋巴瘤 79 例分析[J].中华结核和呼吸杂志,2014,37(8):597-600.
- [13] 谭建龙,刘志光,邓红英,等.以胸腔积液为首表现的淋巴瘤七例报告并文献复习[J].中华血液学杂志,2016,37(1):70-73.

(收稿日期:2020-11-04)

(本文编辑:周三凤)