

儿童其他医源性免疫缺陷相关淋巴增殖性疾病一例 报告并文献复习

高慧霞¹ 段彦龙¹ 周春菊² 张宁宁³ 金玲¹ 杨菁¹ 黄爽¹ 张梦¹ 张永红¹

¹国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院儿童肿瘤中心肿瘤内科,儿童血液病与肿瘤分子分型北京市重点实验室,儿童肿瘤国家临床重点专科,儿科重大疾病研究教育部重点实验室,北京 100045;²首都医科大学附属北京儿童医院病理科,北京 100045;³首都医科大学附属北京儿童医院影像科,北京 100045

通信作者:段彦龙,Email: duanyanlong@hotmail.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.12.015

Other iatrogenic immunodeficiency associated lymphoproliferative diseases in children with lymphoma: a case report and literature review

Gao Huixia¹, Duan Yanlong¹, Zhou Chunju², Zhang Ningning³, Jin Ling¹, Yang Jing¹, Huang Shuang¹, Zhang Meng¹, Zhang Yonghong¹

¹Medical Oncology Department, Pediatric Oncology Center, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing Key Laboratory of Pediatric Hematology Oncology, National Key Clinical Discipline of Pediatric Oncology, Key Laboratory of Major Diseases in Children, Ministry of Education, Beijing 100045, China; ²Department of Pathology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China; ³Department of Imaging, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

Corresponding author: Duan Yanlong, Email: duanyanlong@hotmail.com

医源性免疫缺陷相关淋巴增殖性疾病指的是异基因造血干细胞移植或器官移植后发生的淋巴增殖性疾病,通常与 EBV 相关。而其他医源性免疫缺陷相关淋巴增殖性疾病 (Other iatrogenic immunodeficiency associated lymphoproliferative disorders, OIIA-LPDs) 则是在原发病接受免疫抑制药物治疗或其他非移植治疗后的患者中发生的继发的淋巴增殖性疾病^[1]。本文报道 1 例儿童 T 淋巴母细胞淋巴瘤 (T-lymphoblastic lymphoma, T-LBL) 在维持化疗期间发生的 Epstein-Barr 病毒 (Epstein Barr virus, EBV) 相关 OIIA-LPDs 的临床特征、治疗过程及预后,指出其管理策略与原发淋巴瘤不同,旨在提高对这一疾病的认识。

病例资料

患儿,男,5 岁 11 个月,因“间断发热、咳嗽 2 个月”于 2017 年 12 月 13 日入院。胸部 CT (图 1A) 示右前上纵隔旁不规则占位性病变,纵隔肿物穿刺病理 (图 2A~C) 诊断为非霍奇金淋巴瘤,WHO 分型为 T-LBL/ALL, St.Jude 分期为 IV 期。受累部位:颈部双侧、右侧腹股沟、胸膜、胸腺、心包及纵隔淋巴结 (最大者 9.8 cm×5.9 cm×9.7 cm),左侧髂骨髓灶性 (PET/CT),无肝肾受累依据。全血及血浆 EBV-DNA 定量检测阴性,细胞及体液免疫功能正常。按 2017 儿童淋巴瘤协

作组方案-淋巴母细胞淋巴瘤 (CNCL-2017-LBL) 中危方案对患儿进行序贯化疗,患儿对化疗敏感,化疗 4 个月 (2018 年 4 月 1 日) 中期影像评估可见纵隔瘤灶退缩 (图 1A)。2018 年 11 月 26 日强化疗结束后行系统评估:胸部增强 CT 及 PET/CT 显示完全缓解,细胞免疫检测辅助 T 淋巴细胞绝对值达到正常低限水平,为 $0.9 \times 10^9/L$ 。于 2018 年 12 月 4 日进入维持治疗,每日口服 6-巯基嘌呤 (6-mercaptopurine, 6-MP) ($50 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$),每周 1 次肌注甲氨蝶呤 ($20 \text{ mg}/\text{m}^2$),每月 1 次静脉推注长春新碱,口服地塞米松每月 5 d,定期三联鞘内注射及评估。

2019 年 12 月 24 日 (化疗 2 年、维持治疗 1 年后) 患儿再次出现发热症状,予头孢哌酮钠舒巴坦钠、万古霉素及伏利康唑联合抗感染,患儿呼吸道症状缓解,但仍间断中低热,多次病原学检测均阴性,腹部增强 CT 示肝右叶及双肾等处新发病灶 (肝右叶一低回声结节,大小 $1.2 \text{ cm} \times 1.2 \text{ cm} \times 1.1 \text{ cm}$;右肾 2 枚低回声结节,大小分别为 $0.9 \text{ cm} \times 1.0 \text{ cm} \times 1.0 \text{ cm}$, $1.1 \text{ cm} \times 1.1 \text{ cm} \times 1.2 \text{ cm}$;左肾 2 枚低回声结节,大小分别为 $1.7 \text{ cm} \times 1.6 \text{ cm} \times 1.3 \text{ cm}$, $1.5 \text{ cm} \times 1.3 \text{ cm} \times 1.3 \text{ cm}$) (图 1B)。PET/CT 示肝及双肾多发低密度结节,葡萄糖代谢异常增高,锁骨右侧上、纵隔 4R 区及胸腺部位多发代谢轻度增高淋巴结,最大标准化摄取值 (SUVmax) 分别为 7.3, 11.8 和 2.6

(图1C)。同期腰椎穿刺和骨髓病理评估:原发部位淋巴瘤缓解,未见噬血现象。外周血全血EBV-DNA定量 2.09×10^4 拷贝数/ml,血浆EBV-DNA定量 < 500 拷贝数/ml;血常规示白细胞减少伴明显的淋巴细胞绝对值减低,最低时达到 $0.82 \times 10^9/L$ 。细胞免疫检测示淋巴细胞 $1.855 \times 10^9/L$;外周血总T淋巴细胞占86%,绝对值为 $0.775 \times 10^9/L$;总B淋巴细胞占0.9%,绝对值为 $0.008 \times 10^9/L$;T辅助淋巴细胞占18.5%,绝对值为 $0.167 \times 10^9/L$;CD4/CD8比例为0.28,见图3。HIV检测阴性。行肝脏结节穿刺,病理光镜下见肝脏及片状坏死,伴大量淋巴细胞浸润、部分细胞体积较大,异型明显,可见核

仁及少量胞浆,呈免疫母细胞样或霍奇金细胞样;免疫组化显示CD20(++++)、CD79a(+)、CD30(+)、CD99(-)及Ki-67 $> 50\%$,原位杂交:EBER(+)(图2D~F),病理诊断EBV阳性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。结合患儿既往诊疗情况及免疫功能提示THL低下,诊断OIHA-LPDs的肿瘤期、T-LBL缓解期。立即停止维持期化疗药物,予利妥昔单抗(375 mg/m^2)每3周1次,共7个治疗周期。超声监测肝肾结节逐渐减小,3次利妥昔单抗治疗后超声提示肝肾结节消失,复查外周血EBV-DNA载量转阴。2020年5月21日(应用利妥昔单抗5个月)患儿OIHA-LPDs相关治疗结束,未再

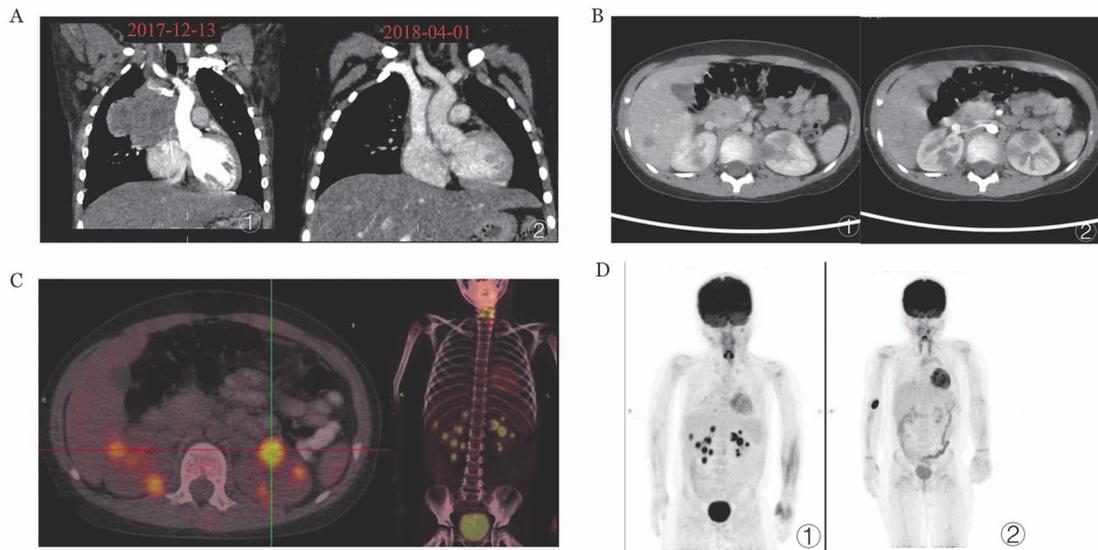


图1 治疗前后病灶影像学变化 A ①初诊时右前上纵隔旁不规则占位病变;②化疗中期评估纵隔瘤灶较前明显退缩;B ①维持治疗1年,肝右叶新发一枚稍低密度结节灶;②左、右肾各新发数枚低回声结节灶;C、D ①PET/CT示肝及双肾多发低密度结节;D ②停化疗后复查PET/CT肝及双肾异常高代谢灶消失

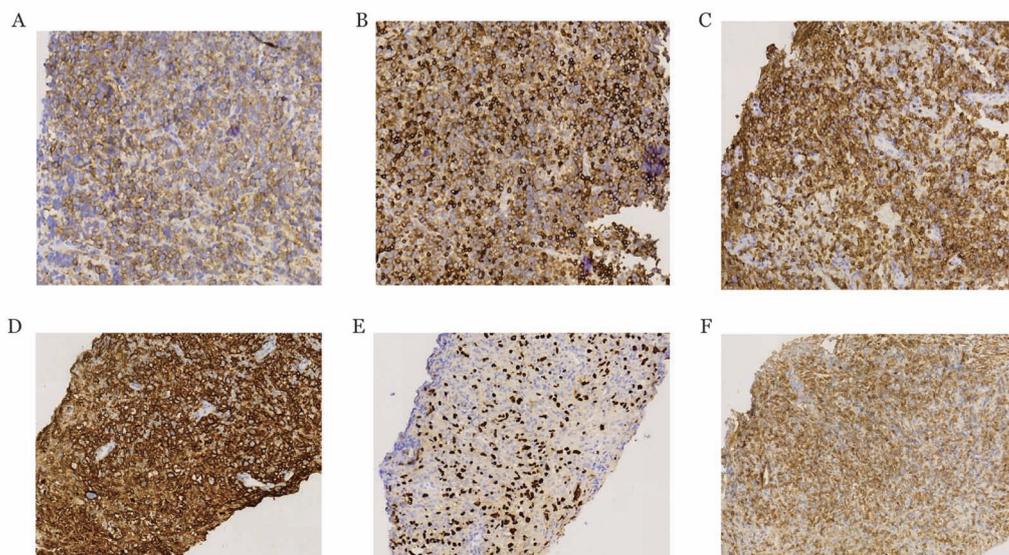
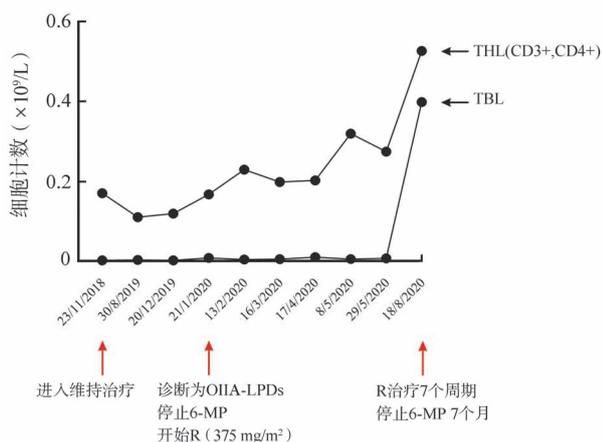


图2 初诊(A~C)及维持治疗1年(D~F)肝脏组织免疫组化染色病理图($\times 200$) A CD99(+);B CD7(+);C CD3(+);D CD20(++++);E EBER(+);F CD99(-)

予原发病 T-LBL 相关化疗。2020 年 8 月 19 日复查 PET/CT 扫描未见病灶,疗效评估为完全缓解(CR)(图 1D)。化疗维持期 T 辅助淋巴细胞明显减少, B 辅助淋巴细胞显著缺失,停止维持化疗及利妥昔单抗治疗后淋巴细胞亚群绝对计数恢复正常(图 3)。定期行 PET/CT、EBV-DNA 定量及细胞免疫功能检测。无额外化疗随访至 2023 年 1 月,总随访时间 5 年, OIIA-LPDs 后 2 年 8 个月,患儿一般情况良好。



THL: T 辅助淋巴细胞; TBL: B 辅助淋巴细胞; OIIA-LPDs: 其他医源性免疫缺陷相关淋巴增殖性疾病; 6-MP: 6-巯基嘌呤; R: 利妥昔单抗

图 3 细胞免疫检测淋巴细胞绝对计数趋势

讨论并文献复习

OIIA-LPDs 是一类患原发病而长期使用免疫抑制剂导致的淋巴增殖性疾病,组织形态上从多形性细胞增殖到单形性(即淋巴瘤期)。目前修订的世界卫生组织第 4 版将 OIIA-LPDs 归类至免疫缺陷相关淋巴组织增殖性疾病^[2]。OIIA-LPDs 在接受各种免疫抑制剂和免疫调节治疗的成人风湿病患者中有报道^[3-6],但只有极少数接受血液肿瘤化疗的儿童病例报告。因该类病例临床较少见,尚未有统一的诊疗指南和共识,极易误诊、漏诊,且其管理治疗策略不同于原发淋巴瘤。

本例患儿病初表现为纵隔占位性病变,组织病理诊断 T-LBL 明确,无肝肾受累依据,全血及血浆 EBV-DNA 定量阴性,免疫功能正常。按 CNCL-2017-LBL 中危方案序贯化疗,瘤灶对化疗敏感,进入维持治疗前系统评估为 CR。维持治疗 1 年,即将结束化疗疗程,患儿 PET/CT 显示不同于病初的受累部位,肝及双肾多发低密度结节,且肝穿刺组织免疫病理明显不同于病初表现:形态学示肝脏细胞坏死伴多量散在的异型性明显的淋巴细胞浸润,细胞形态偏大。且对比两次病理:病初免疫组化示典型 T 淋巴母细胞淋巴瘤标志:CD99(+), CD3(+), CD4(+), CD7(+), CD20(-), CD30(-) 和 PAX-5(-),再发时病理淋巴母细胞标志 CD99(-), CD3(-), CD4(-), CD7(-), 而 B 细胞标志强阳性[CD20(++++), PAX-5(+), CD30(散在大细胞+)],且 EBNA2 和 EBER 均呈强阳性,细胞及体液免疫功能检测结果均提示患儿免疫功能

严重低下, CD4/CD8 比例倒置,外周血辅助 T 细胞及 B 淋巴细胞绝对计数均极度低下,且全血 EBV-DNA 定量由病初阴性转阳、血浆 DNA 阴性,提示 EBV 在细胞内。患儿再发瘤灶累及多个器官且不同于病初受累部位,免疫组化显示为两种不同起源的淋巴瘤。关于肿瘤维持期宿主免疫指标的报道有限,但就目前已报道的 EBV 相关的淋巴增殖性疾病都出现在化疗维持期^[5,7],提示低剂量化疗可能会损害细胞免疫。

OIIA-LPDs 的发病机制尚不完全明确,宿主免疫功能低下通常是最关键的致病因素,其他如 EB 病毒感染、免疫抑制剂的使用、化疗诱导的 DNA 损伤及宿主遗传易感性等亦在 OIIA-LPDs 的发生、发展中扮演重要角色^[8]。大多数免疫功能正常的人感染 EB 病毒后处于长期潜伏感染状态,而在自身免疫功能低下的宿主体内,EBV 编码产物干扰 T 细胞的免疫应答,抑制细胞因子活性等来逃避免疫监视从而持续存在,并诱导淋巴瘤的形成^[9]。EB 病毒编码的潜伏蛋白可损害细胞 DNA 循环周期起始位点,导致基因组不稳定^[10],同时,EB 病毒还可影响 B 淋巴细胞中相关肿瘤基因(如 Bim 肿瘤抑制基因、TCL-1 癌基因)发挥致肿瘤作用^[11]。目前已报道的一例巯嘌呤甲基转移酶(TPMP)缺陷的儿童 T-LBL 患者在接受 6-MP 治疗时发展成多灶性 EBV 相关 B 细胞淋巴瘤^[12],提示可能与维持药物的累积有关。Elitzur 等^[13]报告了 38 年内 12 家中心合作收治的 85 例儿童 ALL 患者治疗后发生非霍奇金淋巴瘤,其中以成熟 B 淋巴细胞增殖为优势亚型者有 56 例(66%),这其中又有 82% 在维持治疗期间或维持治疗后 6 个月内发展为 OIIA-LPDs,表现为与免疫缺陷相关的组织病理学特征,亦提示化疗维持药物暴露的累积或延迟效应与该病相关。当第一种淋巴瘤形成后,一方面肿瘤细胞持续释放细胞因子或慢性刺激信号作用于体内正常的淋巴细胞,加之维持治疗对机体免疫系统的持续损害导致宿主免疫监视能力下降形成免疫抑制微环境,使异常的淋巴细胞不受限制地增殖形成新的恶性克隆^[14-15]。回顾本例患儿病史发现,在序贯化疗 2 年的背景下,患儿 T 细胞功能缺陷及 B 淋巴细胞增殖失调,与此同时,外周血中检出 EBV 转阳,进一步干扰 T 细胞的免疫应答,抑制细胞因子活性等逃避免疫监视从而引起淋巴细胞持续增殖,形成肿瘤。综上,最终考虑诊断 OIIA-LPDs(EBV 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤)。

临床医师对这类肿瘤的认识不足可能会延误诊断。识别 OIIA-LPDs 的重要意义在于指导治疗,不同于常规原发淋巴瘤继续化疗,及时停用免疫抑制药物是治疗 OIIA-LPDs 的关键。OIIA-LPDs 的发展是在缺乏 T 细胞监视的情况下 B 细胞被 EBV 感染后增殖失调的结果,因此减少进一步的免疫抑制,通过恢复机体原本的细胞免疫来控制疾病。Elitzur 等^[13]报告了 38 年内 12 家中心收治的 85 例儿童 ALL 继发 OII-LPDs 的治疗,38% 的患者接受了全身化疗,其中三分之一采用低剂量、降级化疗方案,而 45% 的患者接受了利妥昔单抗单药或联合用药。此外,绝大部分接受维持化疗的儿童血液肿瘤患者没有发生 OIIA-LPDs,这也提示宿主遗传易感

性可能在疾病的发生发展中有一定作用。本例患儿诊断EBV阳性弥漫大B细胞淋巴瘤后,结合临床考虑OII-LPDs诊断,未再采取强化疗,及时停止原有化疗且及时针对B细胞增殖应用了免疫靶向治疗,最终取得了很好的结果。

综上,本例报告强调了临床医师应该提高对血液恶性肿瘤化疗后免疫功能低下时期发生的OIIA-LPDs的认识,及时识别本病及停用免疫抑制药物是治疗的关键。

利益冲突 本文作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 高慧霞:文章起草,数据资料分析;段彦龙:研究实施,文章审核;周春菊:病理资料审核;张宁宁:影像资料审核;张永红:文章审核;其他作者:参与或协助研究

参考文献

- [1] Gaulard P, Swerdlow SH, Harris NL, et al. Other iatrogenic immunodeficiency associated lymphoproliferative disorders. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues [M]. Revised 4th ed. Lyon: IARC, 2017: 462-464.
- [2] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders [M]. Revised 4th ed. Lyon: IARC publications. 2017: 443-464.
- [3] Phillips S, Newman C, Turner A, et al. Iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorder in a pediatric patient [J]. *Ann Paediatr Rheum*, 2016, 5(2):51-58. DOI:10.5455/apr.061920161539.
- [4] Kubica MG, Sangle NA. Iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders in transplant and nontransplant settings [J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2016, 59(1):6-15. DOI: 10.4103/0377-4929.178215.
- [5] Adams B, Lazarchick J, Medina AM, et al. Iatrogenic immunodeficiency-associated lympho-proliferative disease of the Hodgkin lymphoma-like variant in a patient treated with myco-phenolate mofetil for autoimmune hepatitis [J]. *Am J Hematol*, 2010, 85(8):627-629. DOI:10.1002/ajh.21753.
- [6] Au WY, Ma ES, Choy C, et al. Therapy-related lymphomas in patients with autoimmune diseases after treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs [J]. *Am J Hematol*, 2006, 81(1):5-11. DOI: 10.1002/ajh.20508.
- [7] Lu BY, Kojima L, Huang MS, et al. Facial manifestations of Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative disease in childhood acute lymphoblastic leukemia in remission: Two atypical presentations [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2016, 63(11): 2042-2045. DOI: 10.1002/pbc.26102.
- [8] Tokuhira M, Tamaru JI, Kizaki M. Clinical management for other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders [J]. *J Clin Exp Hematop*, 2019, 59(2):72-92. DOI: 10.3960/jslrt.19007.
- [9] Piccaluga PP, Navari M, De Falco G, et al. Virus-encoded microRNA contributes to the molecular profile of EBV-positive Burkitt lymphomas [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(1):224-240. DOI: 10.18632/oncotarget.4399.
- [10] Gruhne B, Sompallae R, Masucci MG. Three Epstein-Barr virus latency proteins independently promote genomic instability by inducing DNA damage, inhibiting DNA repair and inactivating cell cycle checkpoints [J]. *Oncogene*, 2009, 28(45):3997-4008. DOI: 10.1038/nc.2009.258.
- [11] Anderton E, Yee J, Smith P, et al. Two Epstein-Barr virus (EBV) oncoproteins cooperate to repress expression of the pro-apoptotic tumour-suppressor Bim: clues to the pathogenesis of Burkitt's lymphoma [J]. *Oncogene*, 2008, 27(4):421-433. DOI: 10.1038/sj.onc.1210668.
- [12] Müller-Scholden L, Deinlein F, Eyrich M, et al. Case Report: Multifocal EBV-Associated Diffuse Large B-Cell Lymphoma in a Patient With 6-MP Associated Lymphopenia With TPMT Deficiency [J]. *Front Pediatr*, 2022, 10:881612. DOI: 10.3389/fped.2022.881612.
- [13] Elitzur S, Vora A, Burkhardt B, et al. EBV-driven lymphoid neoplasms associated with pediatric ALL maintenance therapy [J]. *Blood*, 2023, 141(7):743-755. DOI: 10.1182/blood.2022016975.
- [14] Boyer DF, Lindeman NI, Harris NL, et al. Peripheral T-cell lymphomas with cytotoxic phenotype in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(2):279-288. DOI: 10.1097/PAS.000000000000140.
- [15] Campidelli C, Sabattini E, Piccioli M, et al. Simultaneous occurrence of peripheral T-cell lymphoma unspecified and B-cell small lymphocytic lymphoma. Report of 2 cases [J]. *Hum Pathol*, 2007, 38(5):787-792. DOI: 10.1016/j.humpath.2006.10.010.

(收稿日期:2023-04-07)

(本文编辑:杨津津)