

胃肠道浆母细胞型淋巴瘤临床病理特点分析

魏建国 袁晓露 刘文英 孙爱静

摘 要 **目的** 探讨胃肠道浆母细胞型淋巴瘤(plasmablastic lymphoma, PBL)的临床病理特点、诊断及鉴别诊断、治疗和预后。**方法** 回顾性分析 5 例发生在胃肠道的浆母细胞型淋巴瘤的临床资料、病理形态特点及免疫表型特征,并结合相关文献复习。**结果** 患者平均年龄 67.6 岁,男女性别比例为 4:1,1 例位于胃,2 例位于直肠,2 例位于结肠。肿块多位于黏膜层至黏膜下层,并侵至肌层。5 例 PBL 镜下形态相似,浆细胞样分化的异型淋巴细胞在黏膜层及肌层中弥漫浸润性生长,瘤细胞圆形或椭圆形,胞质丰富,核仁大而明显,核偏位,核分裂象易见,并可见凋亡小体和吞噬可染小体的巨噬细胞。免疫组化示 CD138 和 CD38 均弥漫阳性,CD79a 局灶阳性;Ki-67 增殖指数在 80% 以上,均存在 κ 或 λ 单链限制性表达,3 例原位杂交 EBER 阳性。随访 3 ~ 12 个月,4 例因肿瘤复发或转移死亡,1 例失访。**结论** 胃肠道 PBL 是一种非常罕见的、高度侵袭性的 B 细胞来源的非霍奇金淋巴瘤,生存期较短,预后极差。本组 5 例病例,其中 3 例检测出 EB 病毒,推测其发生可能与 EB 病毒感染或者老年患者免疫功能低下有关。

关键词 胃肠道 浆母细胞型淋巴瘤 EB 病毒

中图分类号 R733

文献标识码 A

DOI 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.01.023

Clinicopathologic Features of Gastrointestinal Tractplasmablastic Lymphoma. Wei Jianguo, Yuan Xiaolu, Liu Wenying, Sun Aijing. Department of Pathology, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing Hospital of Zhejiang University, Zhejiang 312000, China

Abstract Objective To investigate the clinicopathological features, diagnosis and differential diagnosis, treatment and prognosis of plasmablastic lymphoma in the gastrointestinal tract. **Methods** The clinical data, histological features and immunohistochemical profiles were studied in 5 cases of plasmablastic lymphoma in the gastrointestinal tract, with the review of the literatures. **Results** The average age of the patients was 67.6 years old. The male/female ratio was 4:1. One case with PBL of the gastrointestinal tract were found in stomach, two cases in rectum, and two cases in colon. The tumors typically involved the mucosa, submucosa, and infiltration into the muscular layer. 5 cases of PBL were similar in morphology. Plasmacytoid differentiation malignant lymphoid cells were diffusely infiltrated between mucosa layer and muscle layer. The tumor cells were round or oval, and abundant cytoplasm, big nucleolus and prominent nucleoli, nuclear deviation, mitoses were easy to be seen. Apoptotic bodies and phagocytic tingible body macrophages were also can be seen. Immunohistochemically, the tumor cells were diffusely positive for CD138 and CD38, partly positive for CD79a. Ki-67 proliferation index was more than 80%, and showed kappa-light chain or lambda-light chain restricted expression. In situ hybridization for Epstein-Barr Virus-encoded RNA (EBER) was positive in three cases. Four patients died of tumor recurrence or metastasis after being followed up for 3-12 months, and one patient was lost to be followed up. **Conclusion** PBL of gastrointestinal is a very rare, highly aggressive non-Hodgkin B cell lymphoma, with worse outcome and shorter survival period. EBV infection were detected in three patient, so we hypothesized that PBL may be related to EB virus infection or immune dysfunction in elderly patients.

Key words Gastrointestinal; Plasmablastic lymphoma; EBV

浆母细胞型淋巴瘤(plasmablastic lymphoma, PBL)是一种高度侵袭性的 B 细胞来源的非霍奇金淋巴瘤。以往被认为是 DLBCL 的一个特殊亚型,好发于中老年男性患者,多累及淋巴器官,常见于 HIV 感

染者的口腔,近来亦有 HIV 阴性患者发生 PBL 的报道,发生在口腔外的 PBL 罕见,近来有发生在皮肤、喉部、肝脏、颅内及骨等部位的报道^[1-4]。研究发现部分 PBL 与 EB 病毒和人类疱疹病毒 8 型(HHV8)感染密切相关,因此 WHO 2008 年版淋巴瘤分类中将其从 DLBCL 分列出来,并单独列为一个独立的疾病类型,将其定义为一类类似于 B 免疫母细胞的大肿瘤细胞弥漫性增生的疾病,但所有的肿瘤细胞均表达浆细胞的免疫表型。

基金项目:浙江省医学扶植重点建设学科计划(GJSX-010-004)

作者单位:312000 浙江省绍兴市人民医院(浙江大学绍兴医院)病理科(魏建国、刘文英、孙爱静);432100 湖北省孝感市中心医院病理科(袁晓露)

通讯作者:孙爱静,电子信箱:Sun_ajing@hotmail.co.jp

资料与方法

收集浙江省绍兴市人民医院从 2008 年 3 月 ~ 2013 年 7 月病理科诊断的 2 例发生在胃肠道的 PBL, 浙江省绍兴市中心医院从 2009 年 1 月 ~ 2013 年 7 月病理科诊断的 2 例 PBL, 及湖北省孝感市中心医院 2012 年 9 月病理科诊断的 1 例 PBL。其中, 男性患者 4 例, 女性患者 1 例, 患者年龄 59 ~ 78 岁, 平均年龄 67.6 岁, 1 例位于胃, 2 例位于直肠, 2 例位于结肠。术前检查 5 例患者均无 HIV 感染, 1 例患者有乙型肝炎病史, 2 例患者有克罗恩病 (Crohn 病) 病史并接受过免疫抑制治疗。1 例发生在胃的 PBL 女性患者临床上主要表现为左上腹持续性疼痛两月, 伴恶心呕吐及体重减轻; 1 例直肠患者表现为腹部不适, 偶有疼痛; 另 1 例直肠患者表现为反复肛门坠胀 3 个月; 2 例发生在结肠的患者均有 Crohn 病史, 均以近期腹痛加剧难以忍受并体重下降而就诊。5 例术前均经活检证实为恶性淋巴瘤而行根治性切除手术。

所有手术切除标本在离体 10min 内均用 10% 中性甲醛溶液固定, 经脱水, 透明后用石蜡包埋, 4 μ m 厚切片, 行常规 HE 染色, 在光镜下观察肿瘤细胞的形态学特征, 并行免疫组化标记检测 (EnVision 法) 及原位杂交 (EBER) 检查 EBV, 即用型单克隆抗体胎盘碱性磷酸酶 (PLAP)、间变性淋巴瘤激酶 (ALK)、上皮细胞膜抗原 (EMA)、CD38、CD138、CD79a、CD20、PAX5、CD3、CD56、CD30、S - 100、 κ 、 λ 、Ki - 67 等试剂均购自福州迈新公司。

结 果

5 例胃肠道 PBL 大体检查均为溃疡型肿块, 溃疡体积 (3.4 × 2.9 × 2.0) cm ~ (6.4 × 4.9 × 3.7) cm, 浸润至深肌层或浆膜外层, 溃疡切面灰白色, 质地中等、鱼肉样, 表面部分区域可见出血。5 例 PBL 的镜下形态大致相同, 低倍镜下, 肿瘤边界不清, 瘤细胞弥漫成片状分布, 浆细胞样分化的异型淋巴细胞在黏膜层及肌层中弥漫浸润性生长 (图 1、图 2); 高倍镜下瘤细胞圆形或椭圆形, 胞质丰富, 核仁大而明显, 染色质粗糙, 核偏位 (图 3), 核分裂象易见, 并可见凋亡小体和吞噬可染小体的巨噬细胞, 形成不典型的星空现象。其中 4 例伴有 ≥ 5 个周围系膜淋巴结的浸润或转移。5 例共同免疫表型示: CD38、CD138 (图 4)、 κ 或 λ (+); CD79a 局灶阳性; Ki - 67 增殖指数在 80% 以上, 而 PAX5、ALK、CD56、CD20、CD30、S - 100、EMA、PLAP 等均阴性, 3 例原位杂交 EBER 阳性, 最终病理诊断均为 PBL。

讨 论

PBL 在 1997 年由 Delecluse 等首次报道, 当时描述了 16 例原发于口腔的与 HIV 感染密切相关的 B 细胞型非霍奇金淋巴瘤, 其形态学类似 B 免疫母细胞或向浆细胞样分化的大细胞弥漫性增殖, 且免疫表

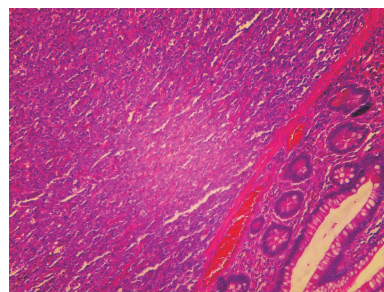


图 1 瘤细胞在黏膜层中弥漫浸润性生长 (HE, $\times 40$)

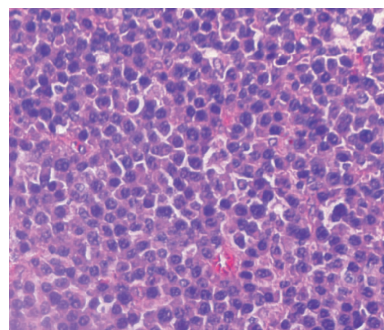


图 2 瘤细胞弥漫成片状分布 (HE, $\times 200$)

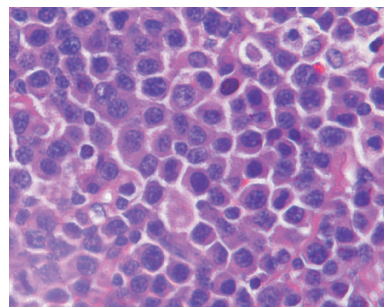


图 3 瘤细胞圆形或椭圆形, 胞质丰富, 核仁大而明显, 染色质粗糙, 核偏位 (HE, $\times 400$)

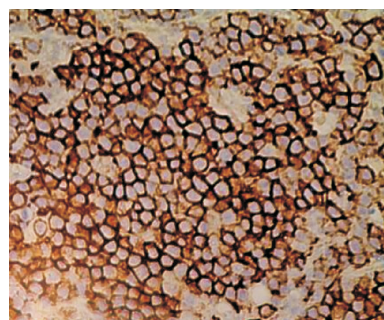


图 4 瘤细胞胞膜弥漫表达 CD138 (EnVision, $\times 400$)

型恒定表达浆细胞相关抗原, 并首次将其命名为 PBL。但近年来研究发现, HIV 阴性患者发生的 PBL 逐渐增多, 且发生率呈不断上升趋势, 其发生不仅局

限于口腔,口腔外的其他部位如皮肤、肺、喉部、肝脏、颅内及骨等部位均可发病,而发生在胃肠道的PBL极其罕见,目前国内有1例HIV阴性患者发生在小肠的罕见报道^[5,6]。由于胃肠道的PBL发生率极低,且以往很有可能被认为是DLBCL的一个亚型,而未引起病理医师的重视,而最近研究发现PBL在病因学、免疫表型及临床预后方面与DLBCL有着本质的区别,因此笔者总结并分析了5例发生在胃肠道的PBL的临床病理学特点、诊断和鉴别诊断、治疗及预后,并结合有关文献复习来提高临床和病理医师对胃肠道PBL的全面认识。

1. 病因及发病机制:总结国内外文献发现,由HIV引起的免疫功能缺陷的大部分病例,较易患PBL。其他如自身免疫性疾病或器官移植后抗移植后排斥反应而发生的免疫抑制,甚至在一些免疫功能减退或者缺陷的老年患者均可发生PBL,而这种免疫功能减退或者缺陷可能属于老龄化过程的一部分^[7-9]。HIV感染患者中,由于长期免疫功能低下,易感染EB病毒,EB病毒可能加速肿瘤的恶性转化,最终导致恶性肿瘤的发生。因此HIV感染可能是PBL发生的重要原因之一。但是,最近研究发现,PBL可以发生在HIV阴性患者中,且可能与EB病毒感染无关^[10]。与此同时有研究发现,HHV8感染能够导致PBL的发生^[11]。本组5例患者均无HIV感染,其中3例检测到有EB病毒感染(其中1例有接受免疫抑制治疗史),1例有克罗恩病病史并接受过免疫抑制治疗,另1例患乙型肝炎病史10余年。推测其发生可能与EB病毒感染或免疫功能缺陷有一定的关联,但其具体发病机制仍然不清楚。有研究表明PBL的发病机制可能与染色体异常或某些信号通路密切相关,Valera等^[12]发现Myc基因重排及Bcl-2、Bcl-6或PAX5等多个基因的扩增与PBL有关,主要由t(8;14)(q24;q32)染色体异常导致。另外,Seegmiller等^[13]发现,Notch1蛋白通过活化mTOR信号通路,从而抑制B细胞正常表型的表达,导致肿瘤的恶性转化。

2. 诊断及鉴别诊断:胃肠道PBL常无特异性临床表现,多数患者以出现类似消化道其他疾病的症状而就诊,确诊主要依靠病理学及免疫组化检查。瘤细胞通常表达浆细胞标志物CD38、CD138、MUM1等,不表达或者弱表达CD20和PAX-5,CD79a在50%以上的患者可以阳性表达;并且绝大多数病例存在单链限制,即 $\kappa(-)\lambda(+)$ 或 $\kappa(+)\lambda(-)$ 。主要和以

下疾病进行鉴别:(1)老年性EB病毒阳性的DLBCL:最常累及扁桃体、皮肤及胃等部位,形态学上分多形性和大细胞两种亚型,但无论哪种亚型均可见B细胞不同分化阶段和各种反应性细胞成分;瘤细胞通常表达CD20和(或)CD79a,很少出现轻链限制,这是和PBL主要的鉴别点。(2)Burkitt淋巴瘤:儿童和青少年多见,形态学上瘤细胞镶嵌样排列,形成典型的星空现象,瘤细胞均表达B细胞相关抗原CD19、CD20、CD79a,Ki-67增殖指数近100%。(3)母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤:WHO 2008年版分类置于“急性髓样白血病及相关前驱肿瘤”中,被认为是一种前驱浆细胞样树突细胞肿瘤,100%患者伴有皮肤病变,形态学上单形性中等大小淋巴样细胞弥漫浸润,与EBV无关,且免疫组化CD56、CD4、CD43、CD123均阳性。(4)间变性大细胞淋巴瘤(ALCL):无论ALK阴性还是ALK阳性者,形态学均表现为胞质丰富、核多形性(马蹄铁形)的淋巴样细胞构成,瘤细胞CD30和EMA阳性,至少表达一种以上的T细胞标志物,而EBV检查一致性阴性。(5)ALK阳性大B细胞淋巴瘤:成年男性患者多见,主要累及淋巴结,或以纵隔肿块形式出现,形态学上主要由单一的大免疫母细胞样细胞或向浆母细胞分化的细胞构成,表现为窦内生长模式,瘤细胞ALK蛋白强阳性,与t(2;17)(p23;q23)染色体或t(2;5)(p23;q35)染色体异常有关。(6)浆母细胞型弥漫性大B细胞淋巴瘤:组织形态学两者非常相似,但免疫表型有助于鉴别两者,PBL通常表达浆细胞标志物CD138、CD38、MUM1等,不表达或者弱表达CD20和PAX-5,而浆母细胞型DLBCL恰好相反,不表达浆细胞标志物CD138、CD38,却表达B细胞标志物CD20和PAX-5。(7)间变性浆细胞瘤:两者在HE形态学和免疫表型上有重叠之处,浆细胞瘤通常伴随骨髓病变,通常是骨髓瘤病变的一部分,且PBL常阳性表达CK、EMA,而间变性浆细胞瘤不表达CK、EMA;Ki-67增殖指数在二者鉴别中也有非常大的意义,一般情况PBL的Ki-67增殖指数在70%以上,而间变性浆细胞瘤的增殖指数通常<50%。

3. 治疗及预后:关于PBL目前仍没有统一的治疗方案。手术切除+化疗仍然是主要的治疗方案。该肿瘤对化疗药物的敏感度较低,多数采用CHOP方案,或在此基础上的CODOX-M/IVAC方案或剂量调整的EPOCH方案等^[14]。也有应用高活性抗反转录病毒联合化疗治疗PBL的报道,并可提高患者的存活率。另

外, Liu 等在对 4 例 PBL 采用自体造血干细胞移植 (ASCT) 后其中位生存期可达 27.5 个月, 因此, ASCT 有可能成为提高患者生存率最为有效的方法之一。

PBL 临床进展较快, 是一种高度侵袭性的淋巴瘤, 预后极差。有研究指出, 在接受同样方案化疗的情况下, 其中位生存期在 HIV 阳性患者和 HIV 阴性患者分别是 14 个月、9 个月。在不接受治疗的情况下, 其中位生存期可以缩短到 1~3 个月。95% 以上的 PBL 的患者在确诊时已是临床晚期 (Ⅲ或Ⅳ期), 且研究发现发生在口腔外的比口腔内的更容易发生播散和远处转移, 故常在不到 6 个月内死亡。本组 5 例患者, 在确诊时临床分期已达到Ⅲ~Ⅳ期, 4 例采用手术切除 + CHOP 化疗方案, 其中 3 例分别在随访 3、6、12 个月后死亡, 1 例失访; 1 例采用手术切除 + CODOX - M 化疗方案, 随访 7 个月后死亡。因此, 提高对胃肠道 PBL 的认识, 对评估临床预后及指导合理治疗等方面具有极其重要的意义。

参考文献

- Eke U, Pratt G, Muc R, *et al.* Cutaneous plasmablastic lymphoma in a nonimmunocompromised patient [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2013, 69(6): e315 - 317
- Stephenson K, Peer S, Govender D, *et al.* Plasmablastic lymphoma of the larynx: report of two cases [J]. *J Laryngol Otol*, 2013, 127(1): 96 - 99
- Tani J, Miyoshi H, Nomura T, *et al.* A case of plasmablastic lymphoma of the liver without human immunodeficiency virus infection [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(37): 6299 - 6303
- 张立英, 蒯会云, 李琳, 等. 颅内浆母细胞淋巴瘤一例 [J]. *中华病理学杂志*, 2012, 41(4): 271 - 272
- Hashimoto M, Inaguma S, Kasai K, *et al.* Plasmablastic lymphoma of the stomach in an HIV - negative patient [J]. *Pathol Int*, 2012, 2(11): 763 - 770
- 王宏伟, 赵敏, 陆云龙, 等. 小肠浆母细胞淋巴瘤临床病理观察 [J]. *诊断病理学杂志*, 2013, 20(6): 349 - 352
- Benítez CE, Rey P, Zoroquiain P, *et al.* Early - onset EBV - positive post - transplant plasmablastic lymphoma arising in a liver allograft: a case report and literature review [J]. *Int J Surg Pathol*, 2013, 1(4): 404 - 410
- Van Vrancken MJ, Keglovits L, Krause J. Plasmablastic lymphoma following transplantation [J]. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2013, 6(2): 152 - 155
- Takeuchi M, Ogawa F, Onishi T, *et al.* Plasmablastic lymphoma in an elderly immunocompetent patient [J]. *Pathol Int*, 2012, 62(5): 347 - 350
- Castillo JJ, Reagan JL. Plasmablastic lymphoma: a systematic review [J]. *Scientific World Journal*, 2011, 22;11: 687 - 696
- Verma S, Nuovo GJ, Porcu P, *et al.* Epstein - Barr virus - and human herpesvirus 8 - associated primary cutaneous plasmablastic lymphoma in the setting of renal transplantation [J]. *J Cutan Pathol*, 2005, 32(1): 35 - 39
- Valera A, Balagué O, Colomo L, *et al.* IG/MYC rearrangements are the main cytogenetic alteration in plasmablastic lymphomas [J]. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34(11): 1686 - 1694
- Seegmiller AC, Wang HY, Hladik C, *et al.* Uniform expression of Notch1, suppressor of B - cell - specific gene expression, in plasmablastic lymphoma [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2011, 135(6): 770 - 775
- 吴佳竹, 徐卫, 李建勇. 浆母细胞淋巴瘤的研究进展 [J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(7): 612 - 614

(收稿日期: 2014 - 05 - 28)

(修回日期: 2014 - 06 - 23)

中国汉族人群 apoB VNTR 等位基因的多态性分析及其分型标准物的克隆制备

骆晓枫 洪莹芬 何 江 单翼龙 黎扬斯 林建勋 谢金卫 周俊宜 周俊梅

摘 要 **目的** 对中国汉族人群的 apoB VNTR 等位基因进行分布频率、序列结构等多态性分析, 并通过分子克隆技术制备 apoB VNTR 等位基因分型标准物。**方法** 通过 PCR 扩增并结合电泳、测序等方法分析人群 apoB VNTR 等位基因的多态性, 并将该人群中得到的所有类型等位基因片段插入 pUC 重组质粒, 经转染、扩大培养、扩增及再鉴定后, 制备出 apoB VNTR 等位基因

作者单位: 510080 广州, 中山大学医学实验教学中心 (骆晓枫、谢金卫); 中山大学中山医学院临床二系 (洪莹芬、何江、单翼龙、黎扬斯、林建勋), 生化教研室 (周俊宜), 微生物学教研室 (周俊梅)

通讯作者: 周俊梅, 电子信箱: zhoujunm@mail.sysu.edu.cn