

· 老年人血液疾病专栏 ·

以多浆膜腔积液首发的慢性淋巴细胞白血病1例报告

刘 杰*, 李志华, 王东海

(山西医科大学附属大同煤矿集团总医院血液科, 大同 037003)

【关键词】多浆膜腔积液; 白血病; 淋巴细胞; 慢性

【中图分类号】R577.4

【文献标识码】B

【DOI】10.11915/j.issn.1671-5403.2015.11.194

1 病例资料

慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 多见于老年人, 在西方人群多见, 年发病率约为3/10万^[1], 中位生存期约为6年。CLL属于惰性淋巴细胞增殖性疾病, 以多浆膜腔积液为首发的报道极为少见。大同煤矿集团总医院血液科收治1例以多浆膜腔积液为首发的CLL患者, 经全身化疗、限水、利尿、腹腔局部化疗及免疫调节等综合治疗后病情缓解。现将该病例的临床资料报告如下。

患者女, 77岁, 既往体健, 主因“胸腹部憋胀半个月”于2014年8月28日就诊于我科并住院治疗。该患者于入院前半个月无明显诱因出现胸腹部憋胀, 曾在当地私人诊所输注抗生素 (具体不详) 治疗, 症状无改善。曾就诊外院, 行胸、腹部CT检查可见多发淋巴结肿大, 胸腔积液、心包积液、腹腔积液, 考虑淋巴瘤可能性大, 为进一步确诊就诊于我科。发病以来, 乏力明显, 无发热、盗汗, 无咳嗽、咳痰, 无消瘦, 排便、排气正常, 尿量略有减少。

入院查体: 神志清楚, 精神状态较好, 无贫血貌, 皮肤黏膜无出血点, 右侧颌下可触及2cm×2cm大小的淋巴结1个、左侧腋下可触及多个蚕豆大小的淋巴结、右侧腋下可触及1.5cm×1.5cm大小淋巴结1个, 均质硬、活动度差, 其余浅表淋巴结未触及。双肺底呼吸音消失, 心音遥远, 腹部膨隆, 无压痛反跳痛及肌紧张, 肝脾肋下未触及, 移动性浊音阳性。双下肢无浮肿, 神经系统未见异常。血常规检查: 白细胞 $9.8 \times 10^9/L$, 淋巴细胞 $8.39 \times 10^9/L$, 红细胞 $3.35 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白101g/L, 血小板 $84 \times 10^9/L$, 淋巴细胞占87.5%。传染病系列化验结果为阴性, 白蛋白35.4g/L, 乳酸脱氢酶213U/L, β_2 微球蛋白4.03mg/L, IFN- γ 释放试验阴性, 血脑利钠肽前体正常。免疫球蛋白: IgG 19.3g/L, IgA 0.339g/L, IgM 2.17g/L。Coombs试验阴性, 红细胞沉降38mm (第1h末)。肿瘤标志物未见异常, 肝肾功能正常。外周血涂片: 小而成熟的淋巴细胞占82%, 细胞质少、核质密、核仁不明显。

入院当天腹水生化检查均正常; 腹水常规检查: 血

性腹水, 李凡他试验阳性, 白细胞计数 $92 \times 10^6/L$, 红细胞 $624 \times 10^6/L$, 腹水培养未见致病菌; 腹水涂片形态学结果: 见大量成堆小淋巴细胞, 胞体偏小, 胞质量中等, 染色质粗糙, 未见核仁。腹部CT: 腹腔及腹膜后多发淋巴结肿大; 腹腔积液; 脾脏不完全梗死; 肝静脉远侧分支显示不清, 不排除布加氏综合征; 胆囊炎。胸部CT: 双侧胸腔积液伴双下肺叶压迫性不张, 心包积液, 双侧腋窝多发淋巴结肿大。不排除淋巴瘤可能, 建议活检。

骨髓象显示骨髓增生活跃明显, 淋巴细胞占85.5%, 为成熟小淋巴细胞。骨髓流式细胞术检测结果报告, 成熟B淋巴细胞明显增多, 占有核细胞总数的89%, 其免疫表型为CD5(-)、CD19(+)、CD34(-), 少量CD10(-)、CD20(+), 部分CD23(+), FMC7(-)、HLADR(+), 胞膜免疫球蛋白 κ 轻链限制性表达。检测结果符合慢性B淋巴细胞白血病免疫表型, 并提示为单克隆B细胞。骨髓活检免疫组化结果, CD3(-)、少量CD5(-)、CD10(-)、大片状CD20(+), CD23(-)、Cyclin-D1(-)、Annexin-I(-)、少部分CD11c(+), 散在少量CD138(+), Ki-67(-), 符合B小淋巴细胞淋巴瘤。右侧腋窝淋巴结活检组织中可见单一的小淋巴细胞, 免疫组化CD3(-)、CD5(-)、CD7(-)、CD20(-)、CD23(+), CD79a(+), Ki-67(+)增殖指数约为10%, 骨髓染色体核型为正常核型, 符合小B淋巴细胞淋巴瘤诊断。荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 检测到P53缺失, 未检测到IgH/CCND1重排。

根据CLL的临床分期系统^[6], 该患者属于B细胞CLL, 分期为Rai IV期、Binet C期, 合并多浆膜腔积液。根据上述检查结果考虑为恶性腹水, 与CLL相关, 给予R-COP (利妥昔单抗, 环磷酰胺, 长春新碱, 泼尼松) 方案联合化疗, 并每周2次抽放腹水后腹腔内注射甘露聚糖肽调节免疫, 顺铂、地塞米松腹腔内化疗, 同时予以限水、螺内酯联合氢氯噻嗪利尿治疗。经过6个周期化疗及上述针对胸、腹水的治疗, 停止化疗2个月后复查, 外周血恢复正常, 胸、腹、盆腔CT扫描未见肿大淋巴结, 多浆膜腔积液完全消失, 骨髓免疫分型检测到3.8%成熟淋巴细胞,

依据中国CLL的诊断与治疗指南(2011年版)疗效标准^[6], 患者CLL各项指征达到完全缓解。

2 讨论

本患者为老年女性,以多浆膜腔积液为首发症状,结合入院前所做CT检查发现颌下及双侧腋下有肿大淋巴结,故入院后以多浆膜腔积液及淋巴结肿大性质的确定为线索。而腹水量大也成为日后实验室检查及临床治疗的重点。抗核抗体阴性可除外经典结缔组织病所致多浆膜腔积液,化验血脑利钠肽前体正常,患者无心功能不全的临床症状,血清白蛋白正常,故心力衰竭及低蛋白血症所致的多浆膜腔积液也可排除。抽放腹水可见外观为血性,血清-腹水白蛋白梯度7g/L($<11\text{g/L}$)排除门脉高压性腹水^[2]。患者无结核病史,传染病系列化验结果为阴性,化验IFN- γ 释放试验阴性,可除外结核性腹水。而影像学检查及查体发现多部位淋巴结肿大,本病例的诊断依照腹水鉴别诊断过程,结合全身CT扫描、淋巴结病理检查、骨髓病理学检查等诊断小B细胞淋巴瘤/白血病,进一步完善骨髓免疫分型、FISH检测,依据中国CLL的诊断与治疗指南(2011年版)诊断标准^[6]及CLL的英国马斯登皇家医院(Royal Marsden Hospital, RMH)免疫标志积分系统^[7],该患者CD5(+)、CD19(+)、CD23(+)共表达,FMC7(-),RMH免疫标志积分为3分,进一步结合FISH检测中未检测到IgH/CCND1重排,而检测到P53缺失,排除套细胞淋巴瘤。淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症(lymphatic plasma cell lymphoma/Waldenström's macroglobulinemia, LPL/WM)是一种浆细胞样淋巴增殖性疾病,典型肿瘤细胞由小B细胞、淋巴浆样淋巴细胞和浆细胞组成,大多数患者伴有单克隆Ig增多,多数为IgM,而该患者血浆免疫球蛋白正常,CD5(+),排除LPL/WM。

目前,恶性腹水处理措施包括如下几方面。(1)一般处理。限水及利尿。(2)腹腔穿刺排放腹水。(3)腹腔内化疗。目的是使腹腔内可以达到较高的药物浓度,避免全身用药达到同样浓度所引起的不良反应。顺铂、丝裂霉素、氟尿嘧啶、多柔比星(阿霉素)等均可应用于腹腔化疗,近期腹水控制率 $<50\%$ ^[5],腹腔热灌注化疗处理恶性腹水被越来越多的患者接受。(4)全身化疗。从整体上控制病情。本例患者全身化疗采用R-COP化疗方案6个疗程,控制原发病。在腹水治疗上,早期采用限水、利尿、腹腔穿刺排放腹水处理,使腹水减少,腹胀症状减轻。但病情缓解时间短,故调整治疗方案,尽量排空腹水后,给予地塞米松5mg联合甘露聚糖肽20mg腹腔内注射,并按2次/周的频率进行,共4次,腹

水仍未得到有效控制。从第2周期化疗开始,排放腹水后给予顺铂10mg、地塞米松5mg腹腔内化疗及甘露聚糖肽20mg调节免疫功能,2次/周,治疗4次后腹水完全消失。停止腹腔内化疗,在后续治疗过程中监测腹部彩超及腹腔CT未探及积液,依据WHO癌性渗液疗效标准:完全缓解,积液完全消失,症状缓解并维持 ≥ 4 周。该患者腹水治疗达到完全缓解。

【参考文献】

- [1] Lange CP, Brouwer RE, Brooimans R, *et al.* Leptomeningeal disease in chronic lymphocytic leukemia[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2007, 109(10): 896-901.
- [2] Zhang T, Zhao XY, Jia JD, *et al.* Clinical significance of serum ascites albumin gradient in differentiation of ascitic fluid of portal hypertension from non-portal hypertension[J]. J Clin Med Pract, 2007, 11(5): 22-26, 35. [张滔, 赵新颜, 贾继东, 等. 血清-腹水白蛋白梯度在鉴别门脉高压性与非门脉高压性腹水中的临床意义[J]. 实用临床医药杂志, 2007, 11(5): 22-26, 35.]
- [3] Saif MW, Siddiqui A, Sohail MA. Management of ascites due to gastrointestinal malignancy[J]. Ann Saudi Med, 2009, 29(5): 369-377.
- [4] Adam RA, Adam YG. Malignant ascites: past, present, and future[J]. J Am Coll Surg, 2004, 198(6): 999-1011.
- [5] Cavazzoni E, Bugiantella W, Graziosi L, *et al.* Malignant ascites: pathophysiology and treatment[J]. Int J Clin Oncol, 2013, 18(1): 1-9.
- [6] Hematology Branch of Chinese Medical Association. The guidelines for diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia in China (2011 Ed)[J]. Chin J Hematol, 2011, 32(7): 498-501. [中华医学会血液学分会. 中国慢性淋巴细胞白血病的诊断与治疗指南(2011年版)[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(7): 498-501.]
- [7] Hematology Branch of Chinese Medical Association, Hematological Malignancies Professional Committee of China Anti-cancer Association. Expert consensus on diagnosis of B cell chronic lymphoproliferative disorders in China[J]. Chin J Hematol, 2014, 35(4): 367-370. [中华医学会血液学分会, 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会. 中国B细胞慢性淋巴增殖性疾病诊断专家共识[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(4): 367-370.]

(编辑: 刘子琪)