

## · 病例报告 ·

## 慢性淋巴细胞白血病转为霍奇金淋巴瘤的Richter综合征1例

邹丹丹<sup>1</sup>, 郭搏<sup>1</sup>, 徐永平<sup>2</sup>, 李杰<sup>3</sup>, 尹澎<sup>4</sup>, 田野<sup>4</sup>, 朱宏丽<sup>1\*</sup>(解放军总医院: <sup>1</sup>血液科, <sup>3</sup>病理科, 北京 100853; <sup>2</sup>华北理工大学附属医院放射科, 唐山 063000; <sup>4</sup>总后勤部司令部管理保障局第一门诊部, 北京 100853)

【关键词】慢性淋巴细胞白血病; Richter综合征; 霍奇金淋巴瘤

【中图分类号】R733

【文献标识码】B

【DOI】10.11915/j.issn.1671-5403.2015.09.161

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia, CLL/SLL) 是一种形态上成熟的惰性淋巴细胞克隆性增殖的恶性疾病。国内有报道指出其发病率仅占白血病的3.5%, 近年来发病率也有所增多, 多见于老年人<sup>[1]</sup>。其中小部分CLL/SLL患者 (约2.2%~8.0%) 病情可进展为Richter综合征 (Richter syndrome, RS)<sup>[2]</sup>, 而其中以转变为非霍奇金淋巴瘤RS多见, 尤以弥漫大B细胞型RS多见, 而转变为霍奇金淋巴瘤 (Hodgkin's lymphoma, HL) 的RS病例很罕见 (约0.4%)<sup>[3]</sup>。现报道解放军总医院血液科收治的1例CLL/SLL转变为HL的RS。

## 1 病例资料

患者男, 77岁。2008年6月发现右侧颈部包块, 无其他自觉症状, 血象在正常范围, 未给予特殊处理。

2009年1月, 患者颈部包块较前增大, 双侧颈部、腋下、腹股沟多发淋巴结肿大, 肝脾不大。淋巴结穿刺活检病理示B细胞CLL/SLL。免疫组化示CD20(++)、CD5(++)、CD23(++)、Ki-67(+<25%)、Bcl-2(++), CD10(-), cyclinD1(-)。骨髓穿刺示骨髓增生活跃, 淋巴细胞占40.8%, 多以小淋巴细胞为主, 幼稚淋巴细胞占0.4%, 提示CLL/SLL。基因检测结果示CLLU1基因、MDR1基因和CyclinD1基因分别有不同程度的表达增高。免疫分型结果示CD19+(42.7%), CD5+/CD19(35.9%), CD20(25.5%), CD23+(17.8%), CD22+(16.2%), CD3+(52.6%), CD4+(39.5%), CD8+(12.3%), CD7+(33.5%), CD2+(55.8%), CD3-/CD56+(3.1%), 轻链kappa表达比例升高, 约占淋巴细胞24.9%, CD23(-), CD25(-), CD103(-), CD10(-), 在CD5+/CD19++细胞中标记CD38阴性, ZAP-70阴性。意见: 淋巴细胞比例升高, 其中B淋巴细胞异常表型, 倾向为B-CLL/SLL。考虑诊断为CLL/SLL, Rai分期I期、Binet分期B期。

未予特殊治疗, 随诊观察, 定期监测, 白细胞计数波动于 $(8\sim 10)\times 10^9/L$ , 淋巴细胞比例60%~80%, 血红蛋白及血小板均在正常范围。

2014年3月, 患者基因检测结果示暂未检测到特征性异常基因。免疫分型示淋巴细胞占有核细胞的62.12%, CD19+细胞占淋巴细胞的64.96%, 部分细胞表达CD5, CD20, CD23, 少量细胞表达CD22和FMC7, 不表达CD10, CD43, CD38, 胞浆kappa轻链表达占绝对优势。意见: 符合B-CLL/SLL免疫表型。FISH检测结果示患者RB1基因缺失, ATM和CEP11基因缺失可能存在, 阳性率较低, P53基因阳性率低于正常阈值, D13S25基因未见缺失, CSP12基因未见扩增。染色体核型分析。核型描述: 46, XY; 结果: 46, XY<sup>[20]</sup>。

2014年6月, 患者自觉右侧颌下新出现一鸡蛋大小包块, 血液学指标未见明显变化。包块无触痛、固定、质稍硬, 患者无发热、盗汗、体质量减轻症状。

2014年11月, 取患者包块外周血免疫分型: 淋巴细胞占有核细胞的73.04%, CD19+细胞占淋巴细胞的72.17%, 部分细胞表达CD5, CD20, CD23, CD43, 少量细胞表达CD22和CD38, 不表达FMC7, sIgM, CD10, 胞浆kappa轻链表达占绝对优势。意见: 符合B-CLL/SLL免疫表型。基因检测结果示IgH重排。FISH检测结果示患者D13S25, RB1, P53, ATM, CEP12基因未见异常阳性信号。

2014年12月21日, 对患者行超声引导下颈部淋巴结穿刺术, 术后病理示非霍奇金淋巴瘤 (TB混合型)。免疫组化示CD20(+), CD3(-), CD21(+), CD23(+), CD5(+), CD43(+), ki67(+15-25%), BCL-2(+), CD10(-), cyclinD1(-)。考虑病情进展, 诊断为RS。于2015年1月9日开始给予干扰素治疗, 剂量为30 $\mu$ g, 皮下注射, 3次/周。治疗后右颌下淋巴结逐渐减小。

2015年3月, 再行右颌下淋巴结切除术并活检, 病理

收稿日期: 2015-06-10; 修回日期: 2015-07-08

基金项目: 军队保健专项科研课题 (13BJZ47); 军队医药卫生科研基金课题 (CWS12J025); 解放军总医院百病妙诀项目 (MJ201442); 抗凋亡联合方案治疗低危骨髓增生异常综合征的临床疗效研究 (2013FC-TSYS-1020)

通信作者: 朱宏丽, E-mail: bjzh1202\_cn@sina.com

回报示(右颌下)经典型HL,混合细胞型。免疫组化示CD3(T细胞+),CD20(B细胞+)(图1A),CD43(+)(图1B),PAX-5(+),MPO(散在细胞+),MUM-1(部分+),CD4(T细胞+),Ki-67(+25-50%),Bcl-2(+)(图1C),CD30(大细胞+)(图1D),CD15(大细胞+)(图1E),CD21(FDC+),cyclinD1(-),CD10(-),TDT(-),ALK(-),EBER(+)。血常规示血红蛋白114g/L,血小板 $107 \times 10^9/L$ ,白细胞 $6.14 \times 10^9/L$ ,淋巴细胞67%。正电子发射计算机断层显像/磁共振成像(positron emission tomography/magnetic resonance imaging, PET/MRI):右侧颌下腺区高代谢肿大淋巴结,3cm×3cm×3cm, SUVmax5.7;双侧颈部、双侧腋窝、肝门、腹膜后及双侧髂血管周、腹股沟多发高代谢淋巴结。检测结果大致同前。

2015年4月9日,患者复查骨髓穿刺,骨髓象示骨髓增生活跃,淋巴细胞占51.6%,多以小淋巴细胞为主,少数淋巴细胞核可见凹陷,个别可见核仁。免疫分型示CD19+细胞占淋巴细胞的83.92%,部分细胞表达CD5,CD20,CD23,CD43,少量细胞表达CD22和CD38,不表达FMC7, sIgM, CD10,胞浆kappa轻链表达占绝对优势。意见:B细胞克隆性疾病,符合B-CLL/SLL免疫表型。基因检测结果示MYC, BCL, ZAP-70基因均有不同程度增高(低中度)。FISH结果示该患者D13S25, RB1, P53, ATM, CEP12基因未见异常阳性信号。EB病毒DNA定量检测结果呈阳性;人类巨细胞病毒DNA定量检测结果呈阴性。

2015年4月20日,患者开始第1疗程化疗。采用R-ABVD方案,具体组成如下:美罗华 $320mg/m^2$ ,静滴,第0天及第14天各1次;长春地辛 $2mg/m^2$ ,静滴,第1天及第15天各1次;博莱霉素 $8mg/m^2$ ,静滴,第1天及第15天各1次;达卡巴嗪 $53mg/m^2$ ,静滴,第1天及15天各1次;脂质体阿霉素 $11mg/m^2$ ,静滴,第1,2,15,16天各1次。化疗后患者颈部包块明显缩小,第1疗程后复查超声示双侧锁骨上窝、腋下及腹股沟淋巴结较前缩小。疗效评价为部分缓解(PR)。于2015年5月18日开始第2疗程化疗,具体方案同第1疗程。

## 2 讨论

RS是一类非常罕见的淋巴造血系统疾病,是指CLL/SLL患者在疾病诊治过程中病情进展,向恶性淋巴瘤转变。RS预后差,发病机制复杂,对化疗反应差<sup>[3]</sup>,治疗上极具挑战,老年患者的治疗更具难度。RS的常见临床特点:(1)有全身症状,如发热、盗汗、体质量减轻;(2)进行性淋巴结肿大;(3)结外病变;(4) $\gamma$ 球蛋白增高;(5)乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)增高<sup>[4]</sup>;(6)对原本化疗药物不敏感。此外,还可出现因肝脾肿大引起的腹部体征或累及中枢神经系统引起的精神神经症状。一旦出现转化,其预后很差,即使治疗,中位总生存期也仅有8个月<sup>[5]</sup>,中位无失败生存期为7个月<sup>[5,6]</sup>。CLL/SLL患者病程中若出现上述症状,

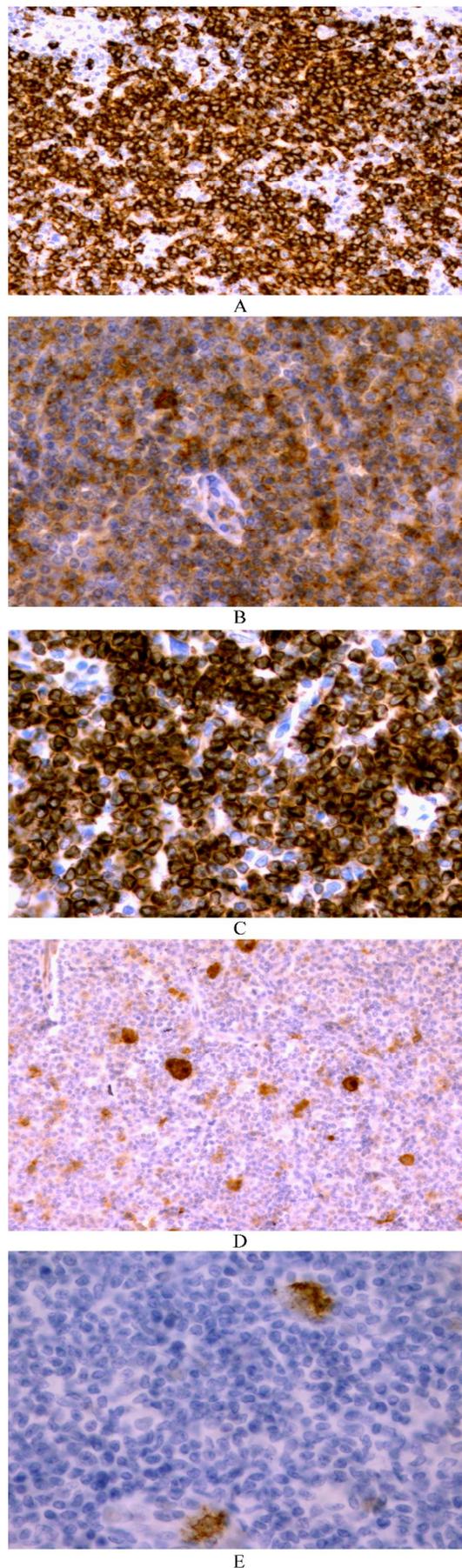


图1 淋巴结病理切片免疫组化染色结果  
Figure 1 Immunohistochemical results of lymphonodus biopsy  
A: CD20(B cell+, ×200); B: CD43(+, ×400); C: Bcl-2(+, ×400);  
D: CD30(big cell+, ×200); E: CD15(big cell+, ×400)

要警惕疾病进展为RS的可能性,必要时应该行淋巴结及结外病变组织的病理活检及其免疫分型检查,以提高RS的早期诊断。混合细胞型HL免疫组化瘤细胞CD15, CD30, PAX-15呈阳性,可有IgH或TCR基因重排,同时常伴EB病毒感染。本例患者为老年男性,CLL/SLL诊断明确,一般状况好,未予特殊治疗,自然病程6年6个月余,而后自觉淋巴瘤进行性肿大,遂予以4个月干扰素治疗,期间病情较稳定,无全身症状及血象异常,但出现新增淋巴结肿大,遂重新取淋巴结活检后确诊为混合细胞型HL的RS,免疫组化示CD20表达阳性,遂予以第二代利妥昔单抗联合减量ABVD治疗(将柔红霉素替换为脂质体阿霉素,有效降低了化疗药物对心肌的损害)。化疗后右颌下淋巴结明显缩小,1个疗程后达到PR,化疗后出现的一过性骨髓抑制作用较轻,血象恢复较快,化疗耐受性较好。通过对本例患者诊治过程的分析,表明CLL/SLL患者出现新发的淋巴结肿大以及原有淋巴结性状发生变化时,应尽早进行病理活检以明确诊断。RS患者生存期及生活质量与是否出现全身症状及血生化异常有一定关系,并且一旦确诊应予以积极地个体化的化疗方案,可以取得较为满意的疗效。

#### 【参考文献】

- [1] Yao SQ, Zhu HL. Geriatric Hematology[M]. 3rd ed. Beijing: Military Medical Science Press, 2005: 169-181. [姚善谦, 朱宏丽. 老年血液病学[M]. 第3版. 北京: 军事医学科学出版社, 2005: 169-181.]
- [2] Tsimberidou AM, Keating MJ. Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies[J]. Cancer, 2005, 103(2): 216-228.
- [3] Liu ST, Yang LZ. Richter syndrome: four cases report and literature review[J]. Med Recapitulate, 2013, 19(3): 546-548. [刘松涛, 杨凌志. Richter综合征4例报道及文献复习[J]. 医学综述, 2013, 19(3): 546-548.]
- [4] Rossi D, Cerri M, Capello D, et al. Biological and clinical risk factors of chronic lymphocytic leukaemia transformation to Richter syndrome[J]. Br J Haematol, 2008, 142(2): 202-215.
- [5] Kluk J, Moonim M, Duran A, et al. Cutaneous Richter syndrome: a better place to transform[J]? Br J Dermatol, 2015, 172(2): 513-521.
- [6] Omoti CE, Omoti AE. Richter syndrome: a review of clinical, ocular, neurological and other manifestations[J]. Br J Haematol, 2008, 142(5): 709-716.
- [7] Tsimberidou AM, O'Brien S, Kantarjian HM, et al. Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia: the M. D. Anderson Cancer Center experience[J]. Cancer, 2006, 107(6): 1294-1302.
- [8] Tsimberidou AM, O'Brien S, Khouri I, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with Richter's syndrome treated with chemotherapy or chemoimmunotherapy with or without stem-cell transplantation[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(15): 2343-2351.

(编辑: 吕青远)