

种痘样水疱病样 T 细胞淋巴瘤 1 例及文献复习

武松江,汪小柳,刘志军*

(南华大学附属第一医院皮肤性病科,湖南 衡阳 421001)

摘要: **目的** 总结种痘样水疱病样 T 细胞淋巴瘤的临床表现、病理特点及诊断要点,提高临床工作者对该疾病的系统认识。 **方法** 对本院收治的 1 例种痘样水疱病样 T 细胞淋巴瘤患儿的临床表现、辅助检查、诊疗过程进行分析,并复习相关文献。 **结果** 该患儿在整个发病过程中主要表现为皮疹、发热、肝脾肿大、肝损害。皮疹呈多形性,表现为水肿性红斑、水疱、结痂、坏死及凹陷瘢痕,冬轻夏重,主要累及面部和四肢,头皮及躯干也可累及。EB(Epstein-Barr)病毒 IgM 抗体阴性,淋巴细胞比率明显升高。组织病理示皮肤真皮下脂肪小叶内见多量异型淋巴细胞弥漫性浸润,有血管累及血管炎表现,免疫组化:CD43(+ +),CD45RO(+ +),CD3(+),CD4(+),CD5(+),CD8(+),CD56(+),Ki-67(+ 50 ~ 70%),CD20(-),CD30(-),CD68(-),CD79α(-),PAX-5(-),TdT(-)。结合患者的临床特点、皮损表现、实验室检查、病理及免疫组化结果,该疾病为种痘样水疱病样 T 细胞淋巴瘤可基本明确。 **结论** 种痘样水疱病样 T 细胞淋巴瘤的早期皮损表现类似于种痘样水疱病,然而后期常出现发热及合并其他脏器损害,确诊主要靠多次病损部位组织病理活检及免疫组化。该病预后较差。

关键词: 种痘样水疱病样; 淋巴瘤; 皮肤溃疡**中图分类号:**R739.5 **文献标识码:**A

种痘样水疱病样 T 细胞淋巴瘤(Hydro avaccini-forme-like cutaneous T cell lymphoma)是发生于儿童患者中较为少见的一种皮肤 T 细胞淋巴瘤,其临床早期皮疹常易与种痘样水疱病相混淆,但前者常同时常伴有明显的发热和肝脾肿大等系统损害。本文报道 1 例男性儿童种痘样水疱病样 T 淋巴细胞瘤,并复习相关文献,对其临床特点、免疫组化特点、治疗方案及预后进行总结、分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 患儿,男,8 岁,因“全身皮肤反复多发性水疱、破溃 6 年余,加重 20 天”于 2014 年 8 月 14 日入本院。患者家属诉患者于 6 年前无明显诱因出现全身多处绿豆至黄豆大小的水疱,散在分布,然后破溃、结痂、愈合,且常于日晒及蚊虫叮咬后加重,常伴有发热(体温不详)及双下肢肿胀。期间曾多次在外院就诊(具体不详),予以口服“强的松”等对症支持治疗,上述症状虽有好转,但仍反复发作。20 天前,患者双足及小腿出现大小不等的水

疱,破溃后伴疼痛,创面发黑肿胀、渗出,伴臭味。双小腿及足部明显肿胀。体格检查:T 36.7℃,P 79 次/min,R 20 次/min,BP 100/60 mmHg,满月脸,慢性面容,精神一般。腹平软,右肋弓下缘可触及肿大的肝脏,其边缘距右肋弓下缘约 5 cm,表面光滑,质地柔韧,左肋弓下缘可触及肿大的脾脏,其边缘距左肋弓下缘约 4 cm,腹部无压痛及叩击痛。专科检查:双足及小腿可见大小不等的溃疡面,边界清楚,伴中等量黏液样分泌物;四肢可见散在分布破溃后的黑色痂皮,部分融合成片;面颈、躯干、四肢、足背可见绿豆至黄豆大小的凹陷性瘢痕及色素沉着,见图 1。

实验室检查:入院时查血常规:白细胞:5.87 × 10⁹/L、淋巴细胞比率:52.5%、嗜酸性粒细胞比率:0%;肝功能:白蛋白 29.70 g/L、ALT 43.0 U/L、AST 59.0 U/L、余大致正常;肾功能、电解质、尿常规、大便常规均正常;抗核抗体谱:均阴性;降钙素原:0.298 ng/mL;梅毒螺旋体初筛实验 + HIV:阴性;EB-IgM:EB 病毒抗原(VCA)IgM 阴性;伤口分泌物细菌培养结果示:奇异变形杆菌;腹部 B 超:肝、脾肿大。

1.2 方法

1.2.1 归纳、分析本院收治的 1 例种痘样水疱病样

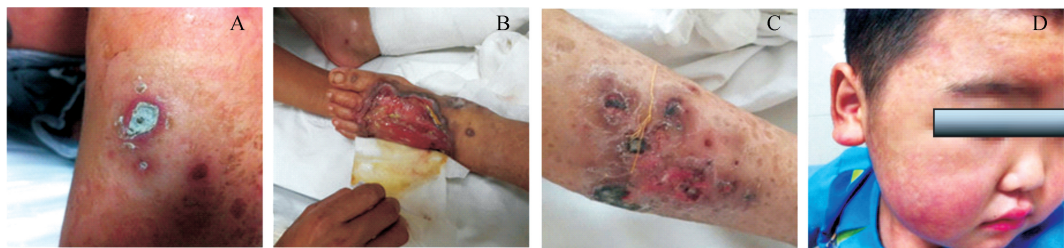


图1 典型照片图 图A及图C:左下肢可见散在分布的大小不等的溃疡面伴灰黑色痂皮;图B:左足背一大小约8 * 10cm² 的溃疡面,伴中等量黏液样分泌物;图D:面部愈合后形成的凹陷性瘢痕

T 细胞淋巴瘤患儿的临床表现,病理特点、免疫组化及诊断思路等。

1.2.2 入院后完善血常规、肝肾功能、腹部B超、EB病毒抗体等检查,并多次复查血常规、肝功能等,两次选取边缘处皮损(深至脂肪层)行病理活检,其活检过程包括行4%甲醛固定、常规石蜡包埋、切片、HE染色、光镜观察等,单克隆抗体免疫组化标记CD43,CD45RO,CD3,CD4,CD5,CD8,CD56,Ki-67,CD20,CD30,CD68,CD79α,PAX-5,TdT。

2 结 果

皮肤组织鳞状上皮角化过度,真皮层少许炎性细胞浸润及纤维组织增生;初步考虑为种痘样水疱病的病理特点,但结合患者临床特点及相关检查,不排除肿瘤存在可能,遂行第二次组织病理活检(左小腿皮肤),结果显示:真皮层见中等大小稍有异形的淋巴细胞密集成团分布,伴有血管中心性及血管侵袭性改变,淋巴细胞在高倍镜下,核仁不明显,染色

质均匀(图2);免疫组化结果显示:CD43(++) , CD45RO(++) , CD3(+) , CD4(+) , CD5(+) , CD8(+) , CD56(+) , Ki-67(+50 ~ 70%) , CD20(-) , CD30(-) , CD68(-) , CD79α(-) , PAX-5(-) , TdT(-)(见图3)。因此结合患者临床特点、皮损表现、实验室检查、病理及免疫组化结果,该疾病为种痘样水疱病样T细胞淋巴瘤可基本明确。治疗:患儿在住院期间经皮损处换药、抗感染等对症治疗后皮损好转,然而确诊后,患儿家属因考虑到该病预后较差及经济问题,最终放弃继续住院治疗。

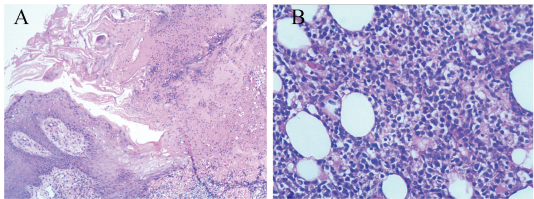


图2 皮损病检结果 A图(HE × 100):真皮层见中等大小稍有异形的淋巴细胞密集成团分布,伴有血管中心性及血管侵袭性改变;B图(HE × 400)淋巴细胞在高倍镜下,核仁不明显,染色质均匀

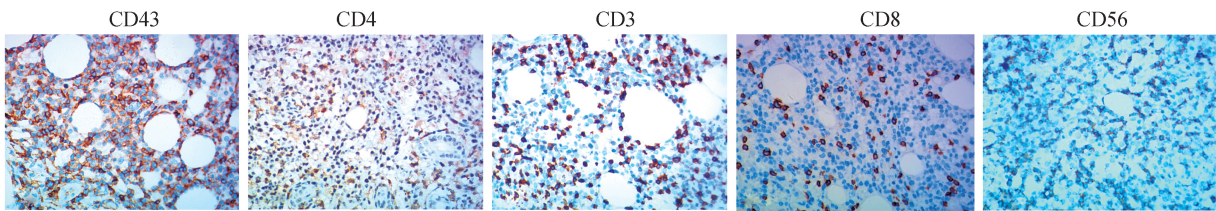


图3 部分免疫组化阳性结果 (HE × 400)

3 讨 论

种痘样水疱病样T细胞淋巴瘤是一种少见的皮肤性T细胞淋巴瘤,该淋巴瘤隶属于EB病毒相关的淋巴增生障碍性疾病,并认为是结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤的一种变异型^[1]。据文献统计^[2],在中国,

该疾病发病的平均年龄在7岁左右(以3 ~ 15岁为主),且男性的患病率要高于女性。而在国外的报道中,该病的平均发病年龄要高于国内^[3]。目前的文献报道^[4],该淋巴瘤的具体发病原因及确切的发病机制还不清楚,大多数认为与EB病毒慢性活动性感染或潜伏感染、蚊虫叮咬引起的超敏反应有关。

种痘样水疱病样 T 细胞淋巴瘤的早期皮损表现与种痘样水疱病(hydroa vacciniforme, HV)极为相似,加之该疾病较为少见,在诊断过程中往往出现漏诊及误诊的现象,进而使该病不能得到及时的关注及治疗,因此,认识和掌握两者的发病特点在正确诊断该疾病中显得尤为必要。HV 是一种与日光照射有关的儿童慢性日光性皮肤病,其临床特点为曝光皮肤处反复发生的丘疹、丘疱疹,之后形成坏死、结痂,最后留有凹陷性瘢痕。典型的 HV 需满足几个条件^[5]: (1)皮损可自愈,且发生在曝光皮肤处;(2)无系统受累,避光后皮损可缓解;(3)组织病理主要表现在表皮层和真皮浅层的网状坏死或水泡形成,并合并有大量淋巴细胞浸润;(4)血、尿卟啉浓度正常。而在本次报道的病例中,除了曝光皮肤处出现皮损外,其非曝光部位如躯干、四肢、头皮均出现了典型的 HV 皮损表现,且伴有反复发热、皮肤肿胀等非典型临床特点,相关辅助检查也提示肝功能损害,肝脾肿大等系统损害。然而,对于早期的患者来说,有时候却仅仅表现有典型的 HV 皮损而可能无系统损害,如 Kimura 等^[6]在最近报道的 4 例“典型 HV”患者,主要是依据其有典型皮损而无系统损害,然而,在完善 TCR 基因重排检测后,最终诊断为种痘样水疱病样 T 细胞淋巴瘤。因此对于仅有皮损而无系统损害的“典型 HV”,继续完善 TCR 基因重排检测等相关实验室检查对诊断该疾病也是非常必要的。

有文献报道显示^[4,7-9]:种痘样水疱病样 T 细胞淋巴瘤的病理变化主要集中在皮肤真皮层、皮肤附属器及血管周围,表现为表皮坏死变性,真皮至脂肪组织内异形性淋巴样细胞浸润,并呈现出血管中心性和血管侵袭性改变,除此之外,有时可伴有数量不等的炎性细胞,如嗜酸性粒细胞、中性粒细胞等。免疫组化方面,T 细胞淋巴瘤的免疫表型主要以 CD2、CD3、CD43 和 CD8 为主,也有 CD4 +、CD8 - 的报道,CD56 及 CD30 表型较少。Jian 等^[10]的 1 例 HV-LL 患者肿瘤细胞同时表达了 CD4、CD8 表型。而在本次病例中,患者皮损组织病理结果显示真皮层见中等大小稍有异形的淋巴细胞密集成团分布,伴有血管中心性及血管侵袭性改变,淋巴细胞在高倍镜下,核仁不明显,染色质均匀;免疫组化结果显示:CD43(+ +), CD45RO(+ +), CD3(+), CD4(+), CD5(+), CD8(+), CD56(+), Ki-67(+ 50 ~ 70%), CD20(-), CD30(-), CD68(-), CD79 α (-), PAX-5(-), TdT(-), 本文组织病理

结果与既往报道结果基本一致,而免疫组化结果也基本满足 T 细胞淋巴瘤的常见免疫表型,且同时出现了 CD4、CD8、CD56 表型,这在之前的报道中比较少见。另外,由于种痘样水疱病样 T 细胞淋巴瘤的发病机制与 EB 病毒感染相关,而且在众多该病报道中 EBV-IgG 抗体也均显示阳性^[5,9],因此,完善 EB 病毒抗体检测对于诊断该疾病显得尤为必要。在本次病例中,患者 EBV-IgM(-),而由于经验不足及费用问题,皮肤组织 EBV-PCR 及 EBV-IgG 未行检查,但单从该结果中 EBV-IgM(-),却与以往文献报道是一致的^[9],其主要原因是 IgM 是抗原应答最早期产生的抗体,仅在早期患者体内存在,而该病例中患儿有数年的发病史,单一检测 EBV-IgM 意义不大,完善 EBV-IgG 才是检测的关键。尽管如此,并非所有的种痘样水疱病样 T 细胞淋巴瘤 EBV-IgG 均阳性^[4],因此在诊断该疾病时要结合患者具体的临床表现及病检结果。

最后,结合该患儿临床病史、病理特点、免疫组化结果及相关文献,该病例符合种痘样水疱病样 T 细胞淋巴瘤诊断。

目前对于种痘样水疱病样 T 细胞淋巴瘤尚无确切的治疗方法,在已有的文献报道中主要包括以下几种方案:(1)化疗或局部放疗:Barrionuevo 等^[11]报道 16 例种痘样水疱病皮肤 T 细胞淋巴瘤患者中有 8 例接受联合化疗,呈现轻到中度的缓解。然而,Xu 等^[12]在报道的 7 例种痘样水疱病样淋巴瘤患者经化疗后出现了病情加重。另外,有些治疗中在给予化疗后有 5 例患者因出现严重的肝衰竭及败血症而死亡^[13]。而 Boddu D 等^[14]在治疗 1 例种痘样水疱病患者时给予 CHOP(环磷酰胺,长春新碱,表柔比星,强的松)化疗,病情有所好转,但皮损仍反复出现。因此,尽管免疫抑制或细胞毒性的化疗药物可以对一些患者产生暂时的病情缓解,但个体差异大,停药后病情反复且有时逐渐加重甚至治疗无效,而对于多数患者来说在治疗过程中也会带来严重的不良反应。(2)保守治疗:常见治疗方法主要包括 IFN- α 、糖皮质激素、免疫调节剂、抗病毒治疗等^[7,15]。该类治疗方案因可使症状得到一定程度的改善或控制,且不良反应较轻,可作为治疗种痘样水疱病样 T 细胞淋巴瘤的一线治疗方案。(3)其他治疗:如沙利度胺^[16]、异基因造血干细胞^[17]等。该类治疗方案为治疗该类型淋巴瘤提供了新的思路,但因其研究样本量较小,临床使用经验不足,因此仅作

为其他治疗无效后的选择。

综上所述,种痘样水疱病样 T 细胞淋巴瘤作为一种恶性的皮肤 T 细胞淋巴瘤,病情发展快,恶性程度高,因此早期明确诊断对于该病预后十分重要,而临床上可通过结合相关病史、实验室检查、病检结果、免疫组化等方面加以诊断,治疗上以选择保守治疗为主。

参考文献:

- [1] 朱秀,孙文勇. 种痘水疱病样淋巴瘤的诊断与治疗进展[J]. 浙江实用医学,2015,20(1):72-76.
- [2] Park S, Ko YH. Epstein-Barr virus-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disorders[J]. J Dermatol, 2014,41:29-39.
- [3] Cohen JI, Kimura H, Nakamura S, et al. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease in non-immunocompromised hosts: a status report and summary of an international meeting, 8-9 September 2008[J]. Ann Oncol 2009,20:1472-1482.
- [4] 渠涛,王宝玺,马东来,等. 种痘水疱病样皮肤 T 细胞淋巴瘤[J]. 临床皮肤科杂志,2006,35(9):569-571.
- [5] Iwatsuki K, Ohtsuka M, Akiba H, et al. Atypical hydroa vacciniforme in childhood: From a smoldering stage to Epstein-Barr virus-associated lymphoid malignancy[J]. J Am Acad Dermatol, 1999,40(2):283-284.
- [6] Kimura H, Ito Y, Kawabe S, et al. EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases in nonimmunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases[J]. Blood, 2012,119:673-686.
- [7] 宿斌,王宝玺,渠涛,等. 种痘水疱病样皮肤 T 细胞淋巴瘤 3 例及文献复习[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2008,22(6):341-344.
- [8] 曾跃平,晋红中,方凯,等. 伴面部严重肿胀的种痘样水疱病样皮肤 T 细胞淋巴瘤 1 例[J]. 中国皮肤性病学杂志,2010,24(12):1132-1134.
- [9] 梅册芳,林金标,孙世明,等. 种痘样水疱病样皮肤 T 细胞淋巴瘤 1 例报道[J]. 中国临床新医学,2012,5(2):157-158.
- [10] Shi JQ, Chen QX, Li SF, et al. Hydroa Vacciniforme-Like Cutaneous T-cell Lymphoma[J]. Indian J Dermatol, 2014,59(1):91-93.
- [11] Barrionuevo C, Anderson VM, Zevallos GE, et al. Hydroa-like cutaneous T-cell lymphoma: a clinicopathologic and molecular genetic study of 16 pediatric cases from Peru[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2002,10(1):7.
- [12] Xu Z, Lian S. Epstein-Barr virus-associated hydroa vacciniforme-like cutaneous lymphoma in seven Chinese children[J]. Pediatr Dermatol, 2010,27:463-469.
- [13] Barrionuevo C, Anderson VM, Zevallos-Giam-pietri E, et al. Hydroa-like cutaneous T-cell lymphoma: a clinicopathologic and molecular genetic study of 16 pediatric cases from Peru[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2002,10:7-14.
- [14] Boddu D, George R, Nair S, et al. Hydroa Vacciniforme-like Lymphoma: A Case Report From India[J]. J Pediatr Hematol Oncol. ,2015,37(4):e223-226.
- [15] 曾佩,周建华,刘保安,等. 种痘样水疱病样淋巴瘤 3 例并文献复习[J]. 中国实用儿科杂志,2013,28(8):606.
- [16] El-Mallawany NK, Geller L, Bollard CM, et al. Long-term remission in a child with refractory EBV(+) hydroa vacciniforme-like T-cell lymphoma through sequential matched EBV(+) -related allogeneic hematopoietic SCT followed by donor-derived EBV-specific cytotoxic T-lymphocyte immunotherapy[J]. Bone Marrow Transplant, 2011,46(5):759.
- [17] Beltrán BE, Maza I, Moisés-Alfaro CB, et al. Thalidomide for the treatment of hydroa vacciniforme-like lymphoma: report of four pediatric cases from Peru[J]. Am J Hematol, 2014,89(12):1160.

(此文编辑:蒋湘莲)