

· 论著 ·

套细胞淋巴瘤合并自身免疫性溶血性贫血一例并文献复习*

张春元¹ 陈湘磊^{2,*}

1.潍坊市益都中心医院检验科(山东 青州 262500)

2.潍坊市益都中心医院血液科(山东 青州 262500)

【摘要】目的 探讨以自身免疫性溶血性贫血为首发表现套细胞淋巴瘤的临床特征及预后。**方法** 回顾性分析潍坊市益都中心医院收治的1例以自身免疫性溶血性贫血为首表现套细胞淋巴瘤的临床资料,并复习相关文献。**结果** 患者以胸闷、乏力就诊我院,血常规、骨髓象、骨髓病理、骨髓免疫分型、骨髓FISH检查综合诊断为套细胞淋巴瘤合并自身免疫性溶血性贫血,2周期RCHOP免疫化疗后溶血性贫血缓解,6周期RCHOP免疫化疗后套细胞淋巴瘤达完全缓解。**结论** 套细胞淋巴瘤合并自身免疫性溶血性贫血病例罕见,易漏诊,延误治疗;自身免疫性溶血性贫血患者,应及时行骨髓检查;以免疫化疗为主的综合治疗可控制溶血,改善患者预后。

【关键词】 淋巴瘤;自身免疫性溶血性贫血;免疫化疗;预后

【中图分类号】 R733.4

【文献标识码】 A

【基金项目】 潍坊市卫健委科研项目(WFWSJK-2021-249, WFWSJK-2020-302)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.12.004

Mantle Cell Lymphoma Complicated with Autoimmune Hemolytic Anemia: Report of One Case and Review of Literature*

ZHANG Chun-yuan¹, CHEN Xiang-lei^{2,*}

1.Department of Laboratory, Yidu Central Hospital of Weifang, Qingzhou 262500, Shandong Province, China

2.Department of Hematology, Yidu Central Hospital of Weifang, Qingzhou 262500, Shandong Province, China

Abstract: Objective To investigate the clinical features and prognosis of mantle cell lymphoma complicated with autoimmune hemolytic anemia. **Methods** The clinical data of a patient with mantle cell lymphoma complicated with autoimmune hemolytic anemia in Weifang Yidu Central Hospital were retrospectively analyzed, and the relevant literature was reviewed. **Results** The patient complains of fatigue and chest tightness was referred to hospital. Complete blood counts, bone marrow aspiration and biopsy, immunophenotype, Fluorescent in situ hybridization (FISH) were performed. Finally, a diagnosis of mantle cell lymphoma complicated with autoimmune hemolytic anemia was confirmed. After two cycles of RCHOP, AIHA achieved complete remission. After six cycles of RCHOP, MCL achieved complete remission. **Conclusions** Mantle cell lymphoma associated with AIHA is a rare entity. So, the diagnosis and treatment often be delayed. Bone marrow evaluation is indicated for patients presented with AIHA. Chemotherapy is effective for control of AIHA and improve prognosis.

Keywords: Lymphoma; Autoimmune Hemolytic Anemia; Immunochemotherapy; Prognosis

套细胞淋巴瘤(MCL)是起源于成熟B细胞的非霍奇金淋巴瘤,目前尚不可治愈^[1]。套细胞淋巴瘤临床与生物学特征具有很强的异质性。根据临床表现及分子学特点,套细胞淋巴瘤主要分为呈侵袭性病程的结性套细胞淋巴瘤和呈惰性病程的白血样非结性套细胞淋巴瘤两个亚型^[2]。以自身免疫性溶血性贫血(AIHA)为首表现或病程中出现AIHA的套细胞淋巴瘤极为罕见,仅有有限的几篇报道^[3-5]。我们报道1例以自身免疫性溶血性贫血为首表现的套细胞淋巴瘤,并复习相关文献。

1 临床资料

1.1 一般情况 患者为54岁女性,以乏力、活动后胸闷痛1月就诊我院。

1.2 体格检查 贫血貌,浅表淋巴结未触及肿大,肝脾未触及肿大。

1.3 诊断

1.3.1 辅助检查 Hb57 g/L(110-150 g/L),MCV118.9 fl(80-100 fl),MCH46.7 pg(27-34 pg),MCHC393 g/L(320-360 g/L),直接Coombs试验阳性,总胆红素26.7 μmol/L(5-21 μmol/L),间接胆红素18.6 μmol/L(0-14.2 μmol/L),维生素B12: 673.39 pmol/L(132.84-676.01 pmol/L),叶酸 >45.32 nmol/L(7.25-44.41 nmol/L)。颈部+胸部+腹部+盆腔强化CT:左侧内乳区、横膈区、腹腔及腹膜后多发淋巴结肿大,脾大。

1.3.2 血液病MICM综合分析 查骨髓象提示成熟B细胞肿瘤。查骨髓病理:成熟B细胞肿瘤,符合套细胞淋巴瘤。骨髓免疫组化小

圆形细胞CD20、CD5、SOX-11、CyclinD1阳性,约占有核细胞的60%,部分表达LEF-1,不表达CD23。骨髓免疫分型成熟B细胞肿瘤,小细胞型,CD5阳性;淋巴细胞占有核细胞的55.15%,小B细胞群占有核细胞的39.50%(占淋巴细胞群的69.92%),主要表达CD19、CD5、CD38、HLA-DR、CD79b、CD20,不表达CD23、CD200、FMC7、IGM,CD19+CD20+细胞Kappa阴性,lambda阳性。IGHV重排阴性,IGK、IGL重排阳性。骨髓FISH检测到t(11;14)(q13.3;q32.3)。综合诊断为套细胞淋巴瘤(IVa期)。

1.4 治疗及预后 2周期RCHOP免疫化疗后AIHA纠正。6周期RCHOP免疫化疗后套细胞淋巴瘤获CR。此后未再治疗。随访时间已达1年,目前患者仍处于CR状态。

2 文献复习

以“套细胞淋巴瘤”“自身免疫性溶血性贫血”为关键词在“中国知网”“万方医学网”检索建库至2021年10月的文献,以“mantle cell lymphoma”“hemolytic anemia”为关键词在PubMed检索建库至2021年10月的文献。共有3篇文献^[3-5]报道了7例套细胞淋巴瘤合并自身免疫性溶血。8例(包括本例)套细胞淋巴瘤合并自身免疫性溶血性贫血患者中(表1),男性5例,女性3例。中位年龄69.5岁(53-75岁)。7例患者经免疫组化证实CyclinD1均阳性;1例未提供,但该例染色体核型检查发现t(11;14)。1例常规染色体G带分析发现t(11;14),我们的患者染色体G带提示为正常核型,骨髓FISH检查t(11;14)阳性,其余病例未提供染色体检查结果。Ann Arbor IV期7例,II期1例。组织形态学上经典

【第一作者】张春元,男,副主任技师,主要研究方向:恶性血液病的实验室诊断。E-mail: zhanguan20220127@163.com

【通讯作者】陈湘磊,男,主治医师,主要研究方向:恶性血液病的临床诊疗工作。E-mail: cxl20131003@163.com

型6例，母细胞样型1例，分型未报道1例。4例以自身免疫性溶血性贫血为首发表现，4例在疾病进展或复发时发生自身免疫性溶血性贫血。7例治疗方案中含美罗华，1例初始行R-DHAP方案治疗，MCL控制，溶血治疗效果不佳，继续行伊布替尼治疗，溶血完全缓解；3例MCL获完全缓解，溶血控制；2例死于疾病快速进展；1例虽仍存活，但疾病控制不佳。1例患者仅行MCP方案化疗，MCL获完全缓解，溶血控制。

免疫性溶血性的发生可能意味着惰性MCL的快速进展。

总之，AIHA是MCL极为罕见的并发症，本研究是现有文献中最大的病例报道。研究表明，自身免疫性溶血性贫血可能更频繁发生于惰性MCL,并且使其临床过程复杂化。需要更多病例研究以建立自身免疫性溶血性贫血与MCL之间的生物学关系，进而最优化此类病人的治疗、改善患者的预后。

表1 套细胞淋巴瘤合并自身免疫性溶血性贫血患者的临床与实验室特征

参考文献	年龄	性别	DAT(IgG)	分期	治疗方案	形态学
Reference [3]	66	F	+	IVA	MCP	non-blastoid MCL
Reference [4]	73	M	+	IVB	R-CVP, BR	Classic
Reference [4]	62	M	+	IVA	R-chemo +PBSC	Classic
Reference [4]	73	M	+	IVA	R-BAC	Classic
Reference [4]	75	M	+	IVA	BR	Classic
Reference [4]	57	M	+	IIA	R-chemo + PBSC, R-BAC	Blastoid
Reference [5]	75	F	+	IV	R-HAD, Ibrutinib	NA
The patient	53	F	+	IVA	RCHOP	Classic

注：MCP, 米托蒽醌、克拉曲滨与泼尼松；R-CVP, 利妥昔单抗，环磷酰胺，长春新碱，泼尼松；BR, 苯达莫司汀，利妥昔单抗；PBSC, 外周血干细胞移植；BAC, 苯达莫司汀，阿糖胞苷，环磷酰胺；DAT, 直接抗人球蛋白试验；NA; 不可用。HAD; 硼替佐米、阿糖胞苷与地塞米松。

3 讨 论

套细胞淋巴瘤约占非霍奇金淋巴瘤的3-10%，主要影响中老年人，中位发病年龄约60岁，男女发病率约为2:1^[6-7]。与文献报道相符，本研究中，8例患者中位年龄69.5岁，发病年龄最小的为53岁，男性5例，女性3例，男女比例接近2:1。2016WHO造血与淋巴组织肿瘤分类将套细胞淋巴瘤分为两类：经典型，主要影响淋巴结与结外器官，病程呈侵袭性；白血病样非结节性套细胞淋巴瘤(L-NN-MCL)，主要影响外周血、骨髓与脾脏，病程呈惰性过程^[8]，其临床特征与慢性淋巴细胞白血病有一定的相似性^[8]，有独特的生物学特征，主要包括IGHV突变、细胞黏附及侵袭力下降，SOX-11与CD23表达下降^[9-11]。本研究中，3例SOX-11 +,5例未提供SOX-11表达情况；6例CD23-，1例CD23+，1例未提供免疫表型。自身免疫性溶血性贫血是慢性淋巴增殖性疾病的常见合并症，其在慢性淋巴细胞白血病中的发生率高达37%^[12]，但慢淋患者中非突变型IGHV更易发生自身免疫性溶血性贫血^[13]。本研究中，8例患者中仅有一例有留存标本行IGHV突变检测，表达IGHV4-34。因此，需要对更多的MCL合并自身免疫性溶血性贫血病例进行IGHV突变地位研究。本院病例以溶血性贫血就诊，体格检查未发现肿大淋巴结，CT检查发现轻度脾大，体格检查未触及脾大，经骨髓检查诊断为MCL，考虑本院病例应为L-NN-MCL。文献报道的7名病例，4例经骨髓确诊MCL，2例经淋巴结病理检查确诊，1例未提供诊断细节，结合其免疫组化检测情况，考虑多数符合L-NN-MCL。提示L-NN-MCL更易发生AIHA，这一特征与慢淋相似^[8]。

目前早已证实利妥昔单抗可效治疗原发性AIHA^[14]。在一项文献综述中，有7例非霍奇金淋巴瘤合并AIHA患者，接受了含利妥昔单抗方案的综合治疗，利妥昔单抗在有效治疗CD20+ B细胞非霍奇金淋巴瘤的同时，有效控制了AIHA。但这项包含108例各类型非霍奇金淋巴瘤合并AIHA的文献综述中，并未发现有套细胞淋巴瘤合并AIHA的病例^[15]。我们的观察表明，AIHA可发生于MCL患者，且更易发生于L-NN-MCL患者，AIHA可与MCL同时发生，也可在MCL进展时发生，利妥昔单抗在有效治疗MCL的同时，可有效控制AIHA^[4]。

我们的研究有相当大的局限性。本研究病例数太少，难以得出自身免疫性溶血性贫血可继发于MCL的确定结论。但我们的观察表明，自身免疫性溶血性贫血可能更频繁发生于惰性MCL,自身

参考文献

[1]Colomer D,Campo E.Unlocking new therapeutic targets and resistance mechanisms in mantle cell lymphoma[J].Cancer Cell,2014,25(1):7-9.

[2]Jain P,Wang M.Mantle cell lymphoma:2019 update on the diagnosis,pathogenesis ,prognostication,and management[J].Am J Hematol,2019,94(6):710-725.

[3]Eve HE,Rule SA.Autoimmune haemolytic anaemia associated with mantle cell lymphoma[J].Int J Hematol,2010,91(2):322-325.

[4]Doni E,Carli G,Di Rocco A,et al.Autoimmune haemolytic anaemia in mantle cell lymphoma :an insidious complication associated with leukemic disease[J].Hematol Oncol,2017,35(1):135-137.

[5]Galinier A,Delwail V,Puyade M.Ibrutinib is effective in the treatment of autoimmune haemolytic anaemia in mantle cell lymphoma[J].Case Rep Oncol,2017,10(1):127-129.

[6]Argatoff LH,Connors JM,Klasa RJ,et al.Mantle cell lymphoma:a clinicopathologic study of 80 cases[J].Blood,1997,89(6):2067-2078.

[7]Bosch F,López-Guillermo A,Campo E,et al.Mantle cell lymphoma:presenting features,response to therapy,and prognostic factors[J].Cancer,1998,82(3):567-575.

[8]Jain AG,Chang CC,Ahmad S,et al.Leukemic non-nodal mantle cell Lymphoma:Diagnosis and Treatment[J].Curr Treat Options Oncol,2019,20(12):85.

[9]Orchard J,Garand R,Davis Z,et al.A subset of t(11;14) lymphoma with mantle cell features displays mutated IgVH genes and includes patients with good prognosis,nonnodal disease[J].Blood,2003,101(12):4975-4981.

[10]Fernández V,Salamero O,Espinet B,et al.Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma[J].Cancer Res,2010,70(4):1408-1418.

[11]Ondrejka SL,Lai R,Smith SD,et al.Indolent mantle cell leukemia:a clinicopathological variant characterized by isolated lymphocytosis,interstitial bone marrow involvement,kappa light chain restriction,and good prognosis[J].Haematologica,2011,96(8):1121-1127.

[12]Mauro FR,Foa R,Cerretti R,et al.Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia:clinical,therapeutic,and prognostic features[J].Blood,2000,95(9):2786-2792.

[13]Visco C,Novella E,Peotta E,et al.Autoimmune hemolytic anemia in patients with chronic lymphocytic leukemia is associated with IgVH status[J].Haematologica,2010,95(7):1230-1232.

[14]Garvey B.Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders[J].Br J Haematol,2008,141(2):149-169.

[15]Hauswirth AW,Skrabs C,Schützinger C,et al.Autoimmune hemolytic anemias,Evans' syndromes,and pure red cell aplasia in non-Hodgkin lymphomas[J].Leuk Lymphoma,2007,48(6):1139-1149.

(收稿日期：2023-09-21)

(校对编辑：韩敏求)