

## 疑难病例析评

### 第 502 例 全身浮肿—毛细血管扩张—发热—骨髓噬血细胞现象—下肢无力

赵冰彬<sup>1</sup> 段明辉<sup>1</sup> 庄俊玲<sup>1</sup> 王玉<sup>2</sup> 张路<sup>1</sup>

<sup>1</sup>中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院血液内科,北京 100730;<sup>2</sup>中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院普通内科,北京 100730

通信作者:张路,Email:pumczhanglu@126.com;王玉,Email:wangyu@pumch.cn

**【摘要】** 血管内大 B 细胞淋巴瘤 (IVLBCL) 临床罕见,表现复杂多样,病情进展迅速,往往难以做出及时准确的诊断。本文报道了 1 例以全身浮肿、多浆膜腔积液、皮肤毛细血管扩张起病,病程中出现发热、下肢无力、全血细胞减少及骨髓中噬血细胞现象,正电子发射计算机断层显像 (PET-CT) 无恶性征象,外院按照抗感染治疗效果不佳,最后通过皮肤活检明确诊断。希望通过本例提高对 IVLBCL 的认识,同时重视病史,不过分依赖辅助检查。

**【关键词】** 血管内大 B 细胞淋巴瘤; 毛细血管扩张; 正电子发射计算机断层显像

**基金项目:** 国家自然科学基金 (81900202); 中央高校基本科研业务费专项 (3332018036)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20190905-01973

#### 病历摘要

患者男,60 岁,因“双下肢水肿 1 个月余,加重半个月”于 2019 年 5 月 16 日入院。2019 年 4 月初无诱因出现双下肢及臀部水肿,伴双小腿毛细血管扩张。此后症状逐渐加重,双下肢红肿热痛,毛细血管扩张范围向上累及下腹部。2019 年 4 月 30 日查血常规:白细胞 (WBC)  $10.37 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞 (N)  $9.15 \times 10^9/L$ ;肝肾功能:血白蛋白 (Alb) 25 g/L,血钠 (Na) 117 mmol/L;凝血:纤维蛋白原 (Fbg) 4.6 g/L, D-二聚体 (D-Dimer) 2.0 mg/L;全身正电子发射计算机断层显像 (PET-CT) 扫描:未见明确恶性病变征象,胸背部、腹壁、腰臀部、双下肢肿胀,考虑为软组织水肿。外院考虑感染可能大,予哌拉西林他唑巴坦、万古霉素抗感染,抗凝,白蛋白联合利尿治疗,效果不佳,水肿逐渐累及全身,伴心悸、胸闷、气短,下肢局部皮肤表面破溃。2019 年 5 月初就诊我院急诊,血常规:WBC  $9.49 \times 10^9/L$ ,N  $8.45 \times 10^9/L$ ,血红蛋白 (Hb) 110~131 g/L,血小板 (Plt)  $90 \sim 106 \times 10^9/L$ ;尿常规未见异常;粪便潜血 (+);肝肾功能:乳酸脱氢酶 (LDH) 364 U/L, Alb 25 g/L, Na 125~130 mmol/L, 尿素 (Urea) 由 9.73 mmol/L 升至 17.26 mmol/L,肌酐 (Cr) 由 64  $\mu\text{mol/L}$  升至 110  $\mu\text{mol/L}$ ;凝血:Fbg 3.44 g/L, D-Dimer 7.03 mg/L;心肌酶未见异常;甲状腺功能:游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3) 0.79 pg/ml (参考值:1.80~4.10 pg/ml),游离甲状腺素 (FT4) 0.73 ng/dl

(参考值:0.81~1.89 ng/dl),三碘甲状腺原氨酸 (T3) 0.32 ng/ml (参考值:0.66~1.92 ng/ml),甲状腺素 (T4) 2.30  $\mu\text{g/dl}$  (参考值:4.30~12.50  $\mu\text{g/dl}$ ),促甲状腺激素 (TSH) 0.42  $\mu\text{U/ml}$  (参考值:0.380~4.340  $\mu\text{U/ml}$ );红细胞沉降率 (ESR) 17 mm/h,超敏 C 反应蛋白 (hsCRP) 51.42 mg/L;病原学筛查未见异常;自身免疫疾病抗体谱、肿瘤标志物未见异常。静脉超声:未见血栓;胸腹盆增强 CT:双侧胸腔大量积液伴双肺膨胀不全,胸腹盆壁及背部皮下水肿,盆腔、阴囊积液;心脏超声:左室射血分数 (LVEF) 67%,少量心包积液,下腔静脉不宽。予吸氧,白蛋白联合利尿,依诺肝素钠抗凝,哌拉西林他唑巴坦、万古霉素、更昔洛韦抗感染。全身浮肿仍逐渐加重,因少尿、Cr 进行性升高、血压偏低 [96/60 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)],考虑急性肾损伤,同时不排除外休克,收入急诊 ICU 病房。病程中,患者精神、进食欠佳,盗汗明显,近 10 余日小便减少 (每日 500~600 ml),体重下降 12 kg (基础体重 74 kg)。长期大量吸烟饮酒史。其余病史无殊。

入院查体:体温 36.8℃,脉搏 97 次/min,呼吸 24 次/min,血压 101/62 mmHg,脉搏血氧饱和度 96% (文丘里面罩 10 L/min)。神志清楚。下腹及大腿内侧可见扩张毛细血管 (图 1A) 及散在瘀斑、紫纹,左大腿根部破溃表面结痂脱落。双肺呼吸音低,双肺底可闻及湿啰音。腹膨隆,移动性浊音阴性。全身浮肿明显,以双下肢、阴囊及身体下垂部位为著。



注:A示患者入院时皮肤毛细血管呈蜘蛛痣样扩张;B示1程化疗后患者出院时皮肤毛细血管扩张基本消失,水肿明显消退

图1 患者下肢皮肤表现

双上肢肌力3级,双下肢肌力1级。余无异常。

诊治经过:入院后予连续性肾脏替代治疗(CRRT)脱水,同时予白蛋白及利尿,每日出入量负平衡,水肿略减轻,但血Urea、Cr有升高趋势,血压偏低。考虑顽固性水肿以及血管内有效血容量不足,不排除与毛细血管通透性变化有关(原发病尚不清),持续予去甲肾上腺素泵入维持血管张力,输注胶体维持有效血容量。皮肤软组织感染方面继续抗感染治疗,重复创面病原检查阴性,仍间断发热,最高体温38.5℃,无明显伴随症状,考虑发热不排除原发病相关。间断谵妄,予B族维生素、奥氮平治疗。重要辅助检查结果如下:血常规:WBC 9.50→4.77×10<sup>9</sup>/L,Hb105→81 g/L,Plt 108→36×10<sup>9</sup>/L;肝肾功能:Alb 30 g/L,Na 143 mmol/L,Urea 18.04→7.43→10.62 mmol/L,Cr 104→57→80 μmol/L;三酰甘油(TG)3.53 mmol/L;铁蛋白(SF)973 ng/ml;Fbg 1.03 g/L。骨髓涂片:增生尚可,粒红比36.5:1,粒系中性分叶核粒细胞比例增高,占35%,红系各阶段比例减低,红细胞大小不等,单核细胞比例增高,易见吞噬细胞及吞噬血细胞现象,全片共计巨核细胞43个,产板型巨核细胞8个,颗粒型巨核细胞31个,裸核巨核细胞4个,血小板减少。骨髓活检:骨髓组织中造血组织明显减少,造血组织中粒红比例升高,未见明确巨核细胞。骨髓流式细胞分析未见异常单克隆淋巴细胞。右腹股沟皮肤活检病理及免疫组化:真皮层小血管内可见异型B淋巴细胞浸润,AE1/AE3(-),SMA(-),CD31(脉管+),CD3(-),CD20(血管内+),CD68(-),Ki-67(指数60%),符合非霍奇金淋巴瘤。综合以上证据,考虑血管内大B细胞淋巴瘤(IVLBCL)。确诊后(6月4日)转入血液

科病房行第1程R-CHOP方案化疗(利妥昔单抗700 mg第1日+表柔比星130 mg第2日+环磷酰胺1.3 g第2日+长春地辛4 mg第2日+泼尼松100 mg第2~6日),过程顺利。停用去甲肾上腺素泵,血压可维持在90~100/50~60 mmHg,此后升高至110~120/70~80 mmHg。体温恢复正常。双下肢、腰骶部水肿较前明显减轻,皮肤毛细血管扩张明显减少(图1B)。肌力逐渐改善,完善腰椎穿刺:脑脊液压力120 mmH<sub>2</sub>O(1 cmH<sub>2</sub>O=0.098 kPa),细胞总数4×10<sup>6</sup>/L,WBC 0;脑脊液生化:蛋白1.15 g/L,葡萄糖2.3 mmol/L,氯化物118 mmol/L。头增强MRI未见明显异常。肌电图:双下肢周围神经源性损害。神经内科会诊考虑双下肢无力与原发病相关。同时考虑到IVLBCL中枢受累多见,且患者脑脊液蛋白升高,后续化疗方案联合甲氨蝶呤及来那度胺治疗。目前已完成4程化疗,患者一般情况改善明显,仍在持续随访中。

## 分析与讨论

本例临床特点为:中老年男性,亚急性病程,逐渐进展。起病时主要表现为全身水肿(以双下肢及身体下垂部位为主)、多浆膜腔积液(胸腔、心包、盆腔)、毛细血管扩张。辅助检查方面突出表现为低白蛋白血症,全身PET-CT扫描未见恶性病变。因此外院首先考虑原发病与感染相关,且结合PET-CT结果“阴性”减少了对“肿瘤”的怀疑。

随着患者病情持续进展,疾病表现更加复杂,也为诊断提供了新的切入点。入院后,患者突出表现为CRRT大量负平衡后的顽固性水肿,有效循环血量难以维持,此外新出现间断发热、全血细胞减少,尽快确诊原发病成为了诊疗的重点。仔细推敲后考虑如下:(1)顽固水肿、低白蛋白血症及低血压,考虑与毛细血管回流障碍或血管通透性改变有关。患者无心衰、肾衰、肝硬化等较为常见的导致毛细血管中流体静压增加的证据(但不能除外毛细血管内阻塞所致压力增高的情况),无白蛋白丢失(肾脏或肠道疾病)或合成减少(肝脏疾病)所致毛细血管胶体渗透压降低的证据,更倾向于寻找血管内皮屏障受损相关的病因以及毛细血管内“微阻

**诊治难点:**

- IVLBCL 发病率低,且临床表现复杂多样,缺乏淋巴瘤的典型表现(如占位性病变等),临床上容易漏诊。
- PET-CT 对于 IVLBCL 的诊断价值有限,对于 PET-CT 阴性的情况需要谨慎解释。
- IVLBCL 恶性程度高,进展迅速,若不及时识别,往往延误治疗,预后较差。但临床中有时难以及时确诊。

**启示:**

- 临床中应重视病史,不应该过分依赖辅助检查。
- 对于表现为不明原因发热、神经系统症状伴皮肤受累的患者,皮肤活检非常重要,有时甚至可以成为明确诊断的快速步骤。

塞”的因素,但尚无脓毒症、全身炎症反应综合征、急性胰腺炎、全身性过敏反应等常见病因的证据。而特发性系统性毛细血管渗漏综合征作为排除性诊断,尚需进一步除外其他导致毛细血管渗漏的病因。(2)发热方面,患者皮肤严重水肿,局部破溃,为感染易感因素,但万古霉素、哌拉西林他唑巴坦、克林霉素治疗后仍反复发热,炎症指标变化不大,降钙素原(PCT)不高,多部位反复病原学培养阴性,感染难以解释整体病情,更可能与原发病相关。(3)全血细胞减少方面,患者同时伴发热,辅助检查提示血三酰甘油升高、纤维蛋白原下降、血清铁蛋白升高,需怀疑噬血细胞综合征,进一步完善骨髓涂片,可见噬血细胞现象。因此根据国际组织细胞学会关于噬血性淋巴组织细胞增生症(2004年)的诊断标准,考虑为噬血细胞综合征,而治疗的关键仍在于积极寻找其背后的病因,以原发病治疗为核心<sup>[1]</sup>。在几乎所有的证据都不能指明诊断方向时,患者皮肤活检成为了诊治的重要转折点。该患者全身多部位存在显著的毛细血管扩张,但静脉超声除外了血栓,心脏超声可见下腔静脉不宽,除外了下腔静脉压力升高。考虑由于局部因素导致了毛细血管回流障碍,因此,毛细血管扩张局部的活检是诊断的关键。但是患者皮肤软组织严重水肿,出现切口渗出、不愈合、感染等并发症的风险较高。因此在积极支持治疗减轻患者水肿的基础上,尽快行毛细血管扩张处皮肤活检。根据皮肤活检结果,最终明确诊断为IVLBCL。

IVLBCL是弥漫性大B细胞淋巴瘤的一种罕见结外亚型。其特征为淋巴瘤细胞在小至中等大小血管内的增殖,导致血管内皮功能障碍,同时可堵塞管腔造成缺血性病变。任何器官的血管均可能受累,其中较常见为皮肤、中枢神经系统、骨髓、肝脏和脾脏,但很少累及淋巴结。根据IVLBCL在不同地域的临床表型差异,分为两种亚型:以神经系统或皮肤症状为主要表现的“西方”型,以噬血细胞综合征、多器官衰竭、肝脾肿大和全血细胞减少多见的“亚洲”型<sup>[2-3]</sup>。IVLBCL临床表现复杂多变,本例患者主要表现为:(1)发热、盗汗、体重下降。(2)皮肤:为蜘蛛痣样的毛细血管扩张,与既往文献报道的个案极为相似<sup>[4]</sup>。(3)噬血细胞综合征。(4)神经系统:表现为双下肢无力、高级智能减退、间断谵妄。IVLBCL神经系统受累可能与肿瘤细胞侵犯导致微循环受损相关,此外病程进展伴随的高热、代谢异常等也会影响意识状态<sup>[5]</sup>。该患者的肌电图提示下肢无力由周围神经受损所致,尽管头颅MRI无明确小血管缺血性病灶,但腰椎穿刺脑脊液蛋白含量增高,提示中枢受累可能<sup>[2-3]</sup>。(5)内分泌:病程中曾出现一过性低钠血症及甲状腺功能异常。低钠血症原因方面,考虑到同时伴有尿酸水平低、全身水肿,认为抗利尿激素分泌不当综合征可能性大,经托伐普坦治疗后恢复正常。甲状腺功能异常主要表现为T3水平偏低,考虑与病程中糖皮质激素使用或原发病本身细胞因子水平偏高相关。值得注意的是,IVLBCL中也可因为垂体、甲状腺等器官受累而出现激素分泌异常相关表现<sup>[3]</sup>,但该患者的相关异常均为一过性(对症治疗有效),且PET-CT、垂体MRI等影像学检查无内分泌腺体受累证据,因此病程中的内分泌症状暂不考虑原发病的内分泌腺体受累。

对于本例而言,值得讨论的是PET-CT在诊断中的作用。PET-CT通过检测与恶性肿瘤相关的葡萄糖代谢增加区域,已被广泛用于弥漫性大B细胞淋巴瘤的初始分期和治疗后评估。然而,自2004年Hoshino等<sup>[6]</sup>报道的首个行PET-CT检查的IVLBCL病例以来,PET在IVLBCL诊断中的准确性一直存在争议,主要是因为其罕见性和临床表现多样性。既往文献报道的PET-CT假阴性可出现在肾、骨髓、脑、肺、皮肤、脊髓等受累部位<sup>[7-8]</sup>。与结内弥漫性大B细胞淋巴瘤相比,PET-CT在IVLBCL中诊断准确性较低可能与单位体积内肿瘤细胞数量相对较少相关<sup>[8]</sup>。目前普遍认为,对于临床表现无特异

性,缺乏其他影像学发现的病例,早期PET-CT评估有助于IVLBCL的早期识别。而在初次评估阴性的患者中,病程中仍需重复PET-CT,阳性可提示受累部位,指导活检部位选择,同时可以评估治疗反应<sup>[7]</sup>。本例患者起病初期行PET-CT评估未见明显恶性证据,此时不能完全除外淋巴瘤的可能,这也是入院后仍积极寻找淋巴瘤其他证据的重要原因。

IVLBCL缺乏特异性的实验室或影像学指标,诊断主要依靠组织病理学。皮肤盲检(RSB),尤其是受累皮肤活检,是较为公认的早期诊断IVLBCL的重要手段<sup>[9]</sup>。2019年Matsue等<sup>[10]</sup>报道的42例IVLBCL患者中,通过RSB明确诊断的患者比例最高(69%)。尽管PET-CT对皮肤病灶不敏感,但可能发现其他受累部位。因此,RSB联合PET-CT可提高IVLBCL的诊断率。

综上,对于临床表现不典型、病情多变的患者,需要时刻结合新出现的症状体征去思考疾病全貌,不轻易通过单方面的病情或个别辅助检查排除某些拟诊考虑,同时需要在对症支持的基础上为疾病诊断所需的重要检查创造条件,从而尽快明确诊断、指导治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults[J]. *Blood*, 2019, 133(23): 2465-2477. DOI: 10.1182/blood.2018894618.

- [2] Shimada K, Kinoshita T, Naoe T, et al. Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(9): 895-902. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70140-8.
- [3] Ponzoni M, Campo E, Nakamura S. Intravascular large B-cell lymphoma: a chameleon with multiple faces and many masks [J]. *Blood*, 2018, 132(15): 1561-1567. DOI: 10.1182/blood-2017-04-737445.
- [4] Saleh Z, Kurban M, Ghosn S, et al. Generalized telangiectasia: a manifestation of intravascular B-cell lymphoma[J]. *Dermatology*, 2008, 217(4):318-320. DOI: 10.1159/000151443.
- [5] Fonkem E, Dayawansa S, Stroberg E, et al. Neurological presentations of intravascular lymphoma (IVL): meta-analysis of 654 patients[J]. *BMC Neurol*, 2016, 16: 9. DOI: 10.1186/s12883-015-0509-8.
- [6] Hoshino A, Kawada E, Ukita T, et al. Usefulness of FDG-PET to diagnose intravascular lymphomatosis presenting as fever of unknown origin[J]. *Am J Hematol*, 2004, 76(3):236-239. DOI: 10.1002/ajh.20099.
- [7] Colavolpe C, Ebbo M, Trousse D, et al. FDG-PET/CT is a pivotal imaging modality to diagnose rare intravascular large B-cell lymphoma: case report and review of literature[J]. *Hematol Oncol*, 2015, 33(2):99-109. DOI: 10.1002/hon.2140.
- [8] Shimada K, Kosugi H, Shimada S, et al. Evaluation of organ involvement in intravascular large B-cell lymphoma by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography[J]. *Int J Hematol*, 2008, 88(2): 149-153. DOI: 10.1007/s12185-008-0102-7.
- [9] Arai T, Kato Y, Funaki M, et al. Three cases of intravascular large b-cell lymphoma detected in a biopsy of skin lesions[J]. *Dermatology*, 2016, 232(2):185-188. DOI: 10.1159/000437363.
- [10] Matsue K, Abe Y, Narita K, et al. Diagnosis of intravascular large B cell lymphoma: novel insights into clinicopathological features from 42 patients at a single institution over 20 years [J]. *Br J Haematol*, 2019, 187(3): 328-336. DOI: 10.1111/bjh.16081.

(收稿日期:2019-09-05)

(本文编辑:周阳)

·读者·作者·编者·

## 本刊“医药卫生策略探讨”栏目征稿

该栏目主要对我国医药卫生事业的现状、存在的问题和发展趋势并结合本单位的工作提出评论和探讨。通过本栏目的交流为我国医药卫生事业的发展与改变提出新思路、新方法和新经验,以进一步推动我国医药卫生事业的发展。

1. 撰稿内容:(1)临床诊疗模式、医院管理模式的探索和创新;(2)医疗政策、法规及医学哲学、伦理学的研究与阐述;(3)临床医学与公共卫生如何整合,基础研究与临床实践如何结合;(4)医学教育、科研管理、医疗保险、社区医疗、农村医疗改革等;(5)医学教学和临床诊治与信息工程技术的结合;(6)重大疾病或灾难发生时的预防应急问题;

(7)药物开发、药事管理;(8)中西医结合研究的新思路和新经验;(9)医疗服务与医疗事故等。

2. 写作要求:(1)文题要醒目,有针对性,避免立题太泛,可以设立副标题;(2)根据国内外现状开门见山提出见解进行论述,要结合本单位的实际工作提出建设性措施,提出解决问题的方法;(3)文章要有个人的独特见解,进行导向性指引或提出理论假说;(4)侧重政策性、方向性或者改革方面的内容和变化;(5)文章要求简洁明了,观点鲜明,语言精炼,避免泛泛而谈;(6)字数一般不超过4 000字。

欢迎广大医药卫生工作者踊跃投稿和提供组稿线索。