

· 病案分析 ·

“百变”的血管内大 B 细胞淋巴瘤

潘青青 罗亚平

中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科、核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室 100730

通信作者:罗亚平, Email: luoyaping@live.com

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200814-00312

Various PET/CT presentations of intravascular large B cell lymphoma

Pan Qingqing, Luo Yaping

Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences; Beijing Key Laboratory of Molecular Targeted Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine, Beijing 100730, China

Corresponding author: Luo Yaping, Email: luoyaping@live.com

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200814-00312

患者女,57岁,因持续发热,最高体温39℃就诊。血常规提示全血细胞减少[WBC计数 $2.32(4.00\sim10.00)\times10^9/L$ (括号内为正常参考值范围,下同),中性粒细胞 $1.60(2.00\sim7.50)\times10^9/L$,Hb $77(110\sim150)g/L$,PLT $51(100\sim300)\times10^9/L$,白蛋白 $[26(31\sim50)g/L]$ 和纤维蛋白原 $[0.86(1.80\sim3.50)g/L]$ 减低,乳酸脱氢酶 $[688(0\sim250)U/L]$ 和铁蛋白 $[678(14\sim307)\mu g/L]$ 增高,骨髓涂片可见吞噬细胞及吞噬血细胞现象,临床考虑患者符合噬血细胞综合征的诊断标准^[1]。

噬血细胞综合征分为原发性和继发性,前者有潜在的遗传缺陷,后者一般没有家族性基因突变,二者均可由感染或其他免疫活化事件诱发。噬血细胞综合征本质上是异常免疫激活状态下机体不能正常下调巨噬细胞和淋巴细胞的功能,导致过度的炎性反应和组织破坏。感染引起的免疫激活是噬血细胞综合征的常见诱因,其中最常见的是病毒感染,尤其是Epstein-Barr(EB)病毒感染;在继发于肿瘤的噬血细胞综合征中,最常见的诱因是血液系统恶性肿瘤,尤其是非霍奇金淋巴瘤。该患者在诊断为噬血细胞综合征后,明确其继发原因是指导下一步诊疗的关键。因此,患者行¹⁸F-脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)PET/CT检查(图1)以除外肿瘤这一继发因素。¹⁸F-FDG PET/CT可见中央及外周骨髓代谢弥漫轻度增高,脾大且代谢轻度增高,这样的表现并无特异的指向性,贫血、炎性刺激等因素可引起骨髓和脾反应性代谢活跃,也可见于惰性血液系统肿瘤如慢性白血病/淋巴瘤的骨髓和脾浸润。除骨髓和脾外,PET最显著的异常表现是双肾明显增大,代谢弥漫性增高,最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{max})14.0,横断层图像可见代谢增高区弥漫分布于双肾实质,分布不均匀,肾脏弥漫肿大且没有明确的占位性病变。对于绝大部分脏器和组织而言,FDG摄取增高表明其葡萄糖代谢异常,无论是由肿瘤、炎性反应引起,还是功能活跃导致的生理性增高(如棕色脂肪摄取、行经期子宫内膜)。但对于肾脏而言,由于FDG经泌尿系统排泄,肾脏的FDG摄取增高首先要除外尿液中放射性排泄的干扰。在正常状态下,FDG经肾小球滤过后,约一半的FDG在近曲肾小管重吸收,其余随尿液排出,所以正

常的肾脏FDG PET表现是肾皮质的放射性分布少于髓质。本例中双肾实质的摄取显然超出正常肾脏的摄取范围,这种双肾弥漫异常摄取可能由于存在异常的代谢活跃细胞(如肿瘤细胞、活跃的炎性细胞)并且弥漫浸润于双肾实质(如图2A为弥漫性大B细胞淋巴瘤弥漫累及双肾),也可能由于某些原因导致原本应排泄到集合系统的尿液仍滞留于肾皮质(肾小球滤过功能保留的基础上,肾小管功能受损),比如急性肾小管坏死(图2B)、急性肾静脉血栓等(图2C)。因此,类似该例的双肾实质弥漫异常摄取需结合临床情况除外尿液放射性集中滞留于肾实质的情况(如肾血管性梗阻、急性尿路梗阻、抗生素、非甾体类抗炎药的使用导致的急性肾小管坏死、疾病状态下入量不足引起肾前性低灌注等)。该例患者并不存在类似因素来解释肾脏的异常摄取,且双肾肿胀明显,因此还是考虑肾脏本身存在弥漫、浸润性病变,不排除血液系统肿瘤。患者后行肾脏穿刺活组织检查术(简称活检),病理诊断为血管内大B细胞淋巴瘤(intravascular large B-cell lymphoma, IVLBCL),免疫表型:CD20(+),CD3(散在+),CD5(-),细胞增殖核抗原Ki-67指数约90%。

IVLBCL是一种特殊类型的非霍奇金淋巴瘤,与其他淋巴瘤不同,其一般不形成明显肿块,淋巴瘤细胞几乎只在小血管腔内增殖,尤其是毛细血管和毛细血管后微静脉内^[2],因此肿瘤细胞是以浸润的形式累及组织和脏器,在临床和影像学上的表现非常隐匿。在常规影像学检查中,由于这种类型的淋巴瘤不形成实体肿瘤,也较少出现淋巴结受累(不到1/3的患者PET/CT有淋巴结病灶^[3]),因此很难发现病变;在PET/CT中,在毛细血管内增殖的淋巴瘤细胞一般是弥漫浸润在受累组织或脏器中,肿瘤细胞并不密集,所以作为一种并不惰性的淋巴瘤,IVLBCL在¹⁸F-FDG PET/CT上常表现为假阴性。如图3和4均为IVLBCL患者,累及肝、脾、肺、骨髓、皮肤等,PET表现基本正常或仅有轻微异常。

既然IVLBCL在影像学上表现隐匿,那么这种疾病在临床上有什么表现?什么情况下需要考虑该病?PET如果不能发现有异常代谢的病变,如何提示活检部位?IVLBCL可累及任何器官,常见的是中枢神经系统、皮肤、骨髓和肝脾,

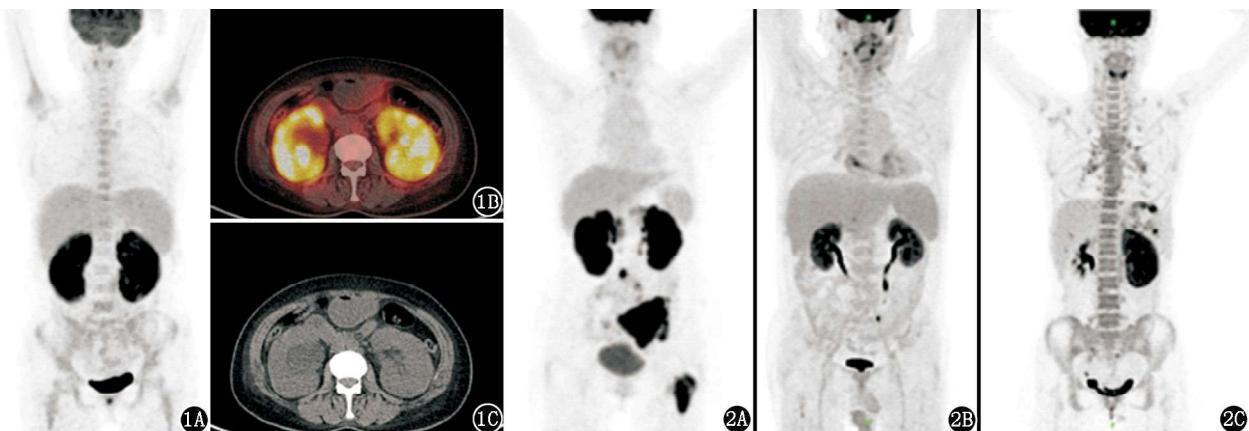


图 1 血管内大 B 细胞淋巴瘤 (IVLBCL) 患者(女, 57 岁)¹⁸F-FDG PET/CT 显像图。1A. PET 全身最大密度投影 (MIP) 图见双肾代谢弥漫异常增高, 肝脾稍大, 中央及外周骨髓代谢增高; 1B, 1C. PET/CT 融合横断层 (B) 及 CT (C) 见双肾肿胀, 肾实质代谢弥漫性增高, 最大标准摄取值 (SUV_{max}) 14.0
图 2 不同疾病患者¹⁸F-FDG PET MIP 图。2A. 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者(女, 60 岁)¹⁸F-FDG PET MIP 图可见淋巴瘤累及双肾、胰腺、淋巴瘤、骨盆及股骨, 代谢异常增高; 2B. 慢性活动性 Epstein-Barr (EB) 病毒感染、早期急性肾小管坏死患者(男, 49 岁)¹⁸F-FDG PET MIP 图可见双肾实质摄取弥漫增高; 2C. 胃癌、易栓症、左肾静脉栓塞患者(女, 22 岁)¹⁸F-FDG PET MIP 图可见左肾增大, 摄取弥漫增高

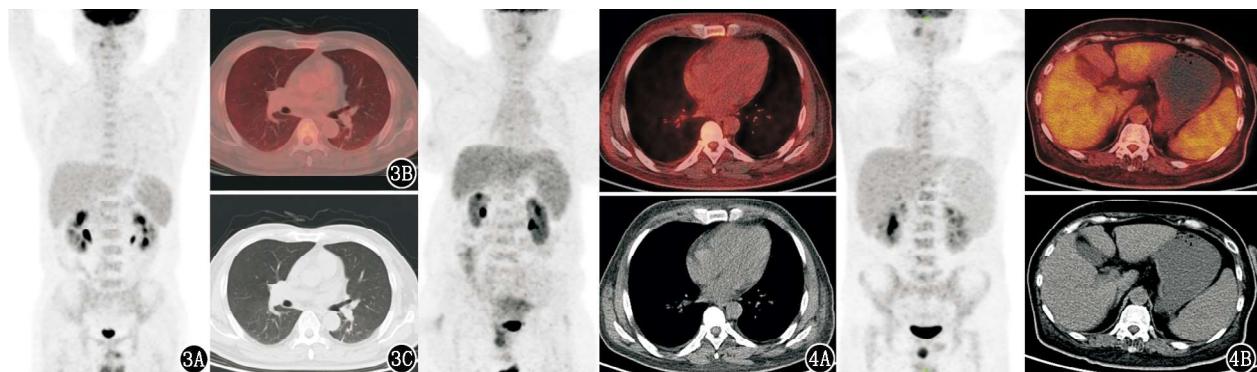


图 3 IVLBCL 患者(男, 48 岁)¹⁸F-FDG PET/CT 显像图。患者不明原因发热, 最高体温 38.0 ℃, 伴乏力、畏寒、盗汗; 3A. PET MIP 图见中央骨髓代谢轻度增高; 3B. PET/CT 横断层融合图像见双肺弥漫代谢轻度增高 (SUV_{max} 0.9); 3C. 胸部 CT 未见明确异常
图 4 IVLBCL 患者¹⁸F-FDG PET/CT 显像图。4A. 男, 47 岁, 因发热和噬血综合征就诊, 全身皮下脂肪组织密度及代谢普遍略增高 (SUV_{max} 1.0), 后行下肢皮肤活组织检查确诊 IVLBCL; 4B. 女, 66 岁, 胸部皮下脂肪代谢弥漫稍高, 左侧胸壁及右大腿皮下代谢增高结节 (SUV_{max} 4.7), 行皮下结节活组织检查确诊为 IVLBCL

其中中枢神经系统受累可出现痴呆、进展性脑血管意外、周围神经病等表现; 皮肤受累可出现皮损, 但皮损并不具特征性, 与炎性反应性皮肤病很难鉴别, 且受累皮肤可在外观上表现完全正常^[4-5]。这种特殊类型淋巴瘤的肿瘤细胞在小血管内增殖, 可出现小血管闭塞所致的器官功能障碍和相关症状, 同时还可出现全身 B 症状(发热、盗汗、体质量减轻)。此外, 患者还可出现噬血细胞综合征, 这在亚洲人中更常见^[6]。实验室检查可能出现血清乳酸脱氢酶升高、 β_2 微球蛋白升高、贫血、血小板减少、白蛋白降低、肝肾功能异常等, 并可出现血清单克隆免疫球蛋白。在怀疑 IVLBCL 时, 可以在皮损处活检, 也可在正常皮肤上随机活检(由于受累血管大多位于皮下脂肪层, 所以宜行深部皮肤活检); 有研究显示随机皮肤活检诊断 IVLBCL 的灵敏度和特异性分别为 77.8% 和 98.7%^[7]。如果皮肤活检不能明确诊断, 可行受累脏器的活检。

IVLBCL 在¹⁸F-FDG PET/CT 上多较隐匿。由于正常肝、

脾、骨髓的本底摄取, 在肝、脾、骨髓受累时 PET 可能难以发现异常, 即便出现轻中度的代谢异常(尤其是骨髓和脾代谢异常), 也可能被认为继发于发热、贫血、感染等因素。相较而言, PET 更易检出肺部受累, 因为正常肺组织几乎没有本底摄取。IVLBCL 累及肺部时, 多表现为双肺弥漫代谢增高以及“与之不匹配”的 CT 表现: 即 CT 上基本无异常或仅有轻度透亮度减低、少量磨玻璃影, 而 PET 上双肺摄取弥漫增高^[8-11]。如图 3 为 1 例经支气管镜下肺活检诊为 IVLBCL 的患者, ¹⁸F-FDG PET/CT 可见双肺弥漫代谢轻度增高 (SUV_{max} 0.9), CT 未见异常。这种表现与 IVLBCL 在毛细血管内弥漫浸润的病理特点一致, 但也要注意这一征象并不具备诊断特异性。双肺弥漫摄取伴或不伴 CT 轻度异常同样可见于药物所致的肺损伤早期(如利妥昔单克隆抗体和博来霉素)^[12]、急性呼吸窘迫综合征早期^[13]、肺部感染等^[14]。

IVLBCL 易累及皮肤。当皮肤/皮下受累时, 受累血管大多位于皮下脂肪层, ¹⁸F-FDG PET/CT 可表现为皮下脂肪代

谢弥漫稍高或皮下代谢增高结节。如图 4 为 2 例经皮肤活检诊断的 IVLBCL, PET/CT 可见全身皮下脂肪组织密度及代谢普遍略增高或皮下结节。但正如累及皮肤的 IVLBCL 在外观上可表现为完全正常, 皮肤/皮下受累在 PET/CT 上也可为正常表现。另一方面, 当 PET/CT 上出现皮下脂肪代谢弥漫增高时, 还需与脂膜炎^[15]、脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤^[16]、水肿、使用糖皮质激素后^[17]等情况鉴别。IVLBCL 还常累及中枢神经系统, 可表现为脑梗死样改变, FDG PET 可代谢增高^[18-19], 也可代谢不高^[20-21]。

作为一种特殊类型的淋巴瘤, IVLBCL 在临床和影像学上表现隐匿, 易漏诊误诊。其临床症状、实验室检查、PET/CT 具有一些表现和征象, 在解读图像时需要结合临床信息仔细挖掘、细致鉴别。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Blood, 2011, 118(15): 4041-4052. DOI:10.1182/blood-2011-03-278127.
- [2] Ponzoni M, Ferreri AJ, Campo E, et al. Definition, diagnosis, and management of intravascular large B-cell lymphoma: proposals and perspectives from an international consensus meeting [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(21): 3168-3173. DOI:10.1200/JCO.2006.08.2313.
- [3] 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.
- [4] Ferreri AJ, Campo E, Seymour JF, et al. Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the 'cutaneous variant' [J]. Br J Haematol, 2004, 127(2): 173-183. DOI:10.1111/j.1365-2141.2004.05177.x.
- [5] Shimada K, Matsue K, Yamamoto K, et al. Retrospective analysis of intravascular large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy as reported by the IVL study group in Japan [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(19): 3189-3195. DOI:10.1200/JCO.2007.15.4278.
- [6] Murase T, Nakamura S, Kawauchi K, et al. An Asian variant of intravascular large B-cell lymphoma: clinical, pathological and cytogenetic approaches to diffuse large B-cell lymphoma associated with haemophagocytic syndrome [J]. Br J Haematol, 2000, 111(3): 826-834.
- [7] Matsue K, Abe Y, Kitadate A, et al. Sensitivity and specificity of incisional random skin biopsy for diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma [J]. Blood, 2019, 133(11): 1257-1259. DOI:10.1182/blood-2018-11-887570.
- [8] Şahin Ö, Kaya B, Serdengeçti M, et al. "Hot lung" sign in pulmonary intravascular large B-cell lymphoma on ¹⁸F-FDG PET/CT [J]. Clin Nucl Med, 2020, 45(4): e211-e212. DOI:10.1097/RLU.0000000000002939.
- [9] Shiiba M, Izutsu K, Ishihara M. Early detection of intravascular large B-cell lymphoma by ¹⁸FDG-PET/CT with diffuse FDG uptake in the lung without respiratory symptoms or chest CT abnormalities [J]. Asia Ocean J Nucl Med Biol, 2014, 2(1): 65-68.
- [10] Yamashita H, Suzuki A, Takahashi Y, et al. Intravascular large B-cell lymphoma with diffuse FDG uptake in the lung by ¹⁸FDG-PET/CT without chest CT findings [J]. Ann Nucl Med, 2012, 26(6): 515-521. DOI:10.1007/s12149-012-0600-9.
- [11] Wu F, Wang Z, Xing X, et al. The value of ¹⁸F-FDG PET/CT in diagnostic procedure of intravascular large B-cell lymphoma presenting fever of unknown origin and pulmonary hypertension as an initial manifestation [J]. Clin Nucl Med, 2016, 41(6): 506-507. DOI:10.1097/RLU.0000000000001188.
- [12] Zhao M, Zhang W. Early detection value of ¹⁸F-FDG-PET/CT for drug-induced lung injury in lymphoma [J]. Ann Hematol, 2019, 98(4): 909-914. DOI:10.1007/s00277-018-3558-4.
- [13] Rodrigues RS, Miller PR, Bozza FA, et al. FDG-PET in patients at risk for acute respiratory distress syndrome: a preliminary report [J]. Intensive Care Med, 2008, 34(12): 2273-2278. DOI:10.1007/s00134-008-1220-7.
- [14] Prabhu M, Raju S, Chakraborty D, et al. Spectrum of ¹⁸F-FDG uptake in bilateral lung parenchymal diseases on PET/CT [J]. Clin Nucl Med, 2020, 45(1): e15-e19. DOI:10.1097/RLU.0000000000002758.
- [15] Yen RF, Shun CT, Pan MH, et al. FDG PET manifestation of lobular panniculitis [J]. Clin Nucl Med, 2004, 29(7): 442-443. DOI:10.1097/01.rnu.0000129126.02268.d6.
- [16] Abe Y, Narita K, Kobayashi H, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT-guided diagnosis and evaluation of treatment response to cyclosporine A in maldistributed subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma without typical skin rash [J]. Clin Nucl Med, 2020, 45(2): e69-e71. DOI:10.1097/RLU.0000000000002863.
- [17] Kong MC, Nadel HR. ¹⁸F-FDG PET/CT with diffusely high FDG uptake throughout subcutaneous adipose tissues [J]. Clin Nucl Med, 2018, 43(10): 762-763. DOI:10.1097/RLU.00000000000002216.
- [18] Yamada S, Nishii R, Oka S, et al. FDG-PET a pivotal imaging modality for diagnosis of stroke-onset intravascular lymphoma [J]. Arch Neurol, 2010, 67(3): 366-367. DOI:10.1001/archneurol.2010.6.
- [19] Higashiyama A, Komori T, Inada Y, et al. Central nervous system involvement of intravascular large B-cell lymphoma on ¹⁸F-FDG PET/CT [J]. Clin Nucl Med, 2017, 42(5): e258-e260. DOI:10.1097/RLU.0000000000001559.
- [20] Boslooper K, Dijkhuizen D, van der Velden AW, et al. Intravascular lymphoma as an unusual cause of multifocal cerebral infarctions discovered on FDG-PET/CT [J]. Neth J Med, 2010, 68(6): 261-264.
- [21] Kawai N, Okada M, Haba R, et al. Insufficiency of positron emission tomography and magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intravascular lymphoma of the central nervous system [J]. Case Rep Oncol, 2012, 5(2): 339-346. DOI:10.1159/000339963.

(收稿日期:2020-08-14)