

· 病例报道 ·

误诊为淋巴瘤中枢侵犯的隐球菌脑膜炎 1 例报道

孙云凤 周梦 周雯霏 金鑫 陈志炉 蒋慧芳

套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)为成熟B细胞淋巴瘤的一种常见亚型,目前仍属于难以治愈的一种淋巴瘤。MCL典型表现为无症状的单克隆性B淋巴细胞增多、淋巴结肿大或结外病变^[1]。MCL复发以后容易出现中枢侵犯,其临床特点和影像学改变需与中枢感染性病变相鉴别。同时MCL自身和治疗因素存在免疫缺陷,进一步化疗、靶向治疗等易加重免疫功能的缺陷,容易并发各种机会性感染,比如隐球菌感染。本次研究报道1例MCL患者复发后,在伊布替尼治疗期间,出现头痛、发热等中枢症状,开始误诊为淋巴瘤中枢侵犯,最后确诊为隐球菌脑膜炎的复杂诊治过程。

1 临床资料

患者男性,66岁,因“确诊淋巴瘤4年余,反复头痛1周”于2019年2月3日收住浙江省立同德医院血液内科。患者入院前4年因发热、淋巴结肿大,确诊为MCL,IVB级。确诊后先后行R-HyperCVAD-A×1次、RCHOP×4次化疗,其后每3个月一次利妥昔单抗维持治疗2年。患病后第3年患者淋巴瘤进展,其后开始给予伊布替尼560 mg/d靶向治疗。伊布替尼治疗7月余后,患者开始出现反复高热,发热时头痛、恶心感明显,当时无明显神经系统损害的阳性体征。胸部CT提示左肺少许斑片状渗出影。头颅增强MRI未见明显异常。多次血培养结果均阴性。进一步完善腰穿,脑脊液压力:168 mmH₂O。脑脊液常规具体不详。生化:总蛋白530 mg/L。脑脊液流式:检测单核细胞10 838个,粒细胞2 839个,淋巴细胞132 117个,其中异常B淋巴细胞262个,表型为CD19+, CD3-, CD10-, CD20 dim, CD5+, Kappa-, Lambda+, 单克隆

性B淋巴细胞占0.19%。当时诊断为淋巴瘤中枢侵犯。遂行替莫唑胺+伊布替尼+甲氨蝶呤化疗方案,患者症状无改善。进一步完善全身PET-CT:全身无明显氟代脱氧葡萄糖代谢增高灶,但患者仍有反复的发热,伴有恶心、呕吐,淋巴瘤中枢侵犯临床不支持,考虑可能为中枢感染。遂再次行腰穿检查,脑脊液压力:200 mmH₂O;脑脊液常规:白细胞计数90×10⁶/L,淋巴细胞的百分比85%,中性粒细胞的百分比15%;生化:微量蛋白1 229 mg/L;脑脊液流式:检测到单克隆性B淋巴细胞占1.79%;脑脊液墨汁染色找到新型隐球菌,隐球菌荚膜多糖抗原阳性,此时明确诊断为隐球菌中枢感染。遂于停用伊布替尼,开始给予两性霉素B 45 mg/d(从小剂量开始逐渐增加)联合氟胞嘧啶注射液5 000 mg/d诱导治疗,2周后患者肌酐升高,最高至123 μmol/L,遂将两性霉素B减量至30 mg/d联合氟胞嘧啶5 000 mg/d,治疗共17 d。其后患者再次出现发热、头痛症状,复查腰穿,脑脊液压力:340 mmH₂O;脑脊液常规:白细胞计数40×10⁶/L,淋巴细胞的百分比80%,中性粒细胞的百分比20%;生化:微量蛋白444 mg/L;脑脊液流式:检测到单克隆性B淋巴细胞占0.86%。遂予停用两性霉素B,开始伏立康唑针剂400 mg/d静滴6 d,症状无改善,予更换为大扶康针剂0.8 g/d静滴5 d。患者至外院进一步就诊,当时外院予大扶康针剂0.6 g/d静滴13 d,其后患者出现言语不清,头颅增强MRI提示脑膜多发增厚强化,符合脑膜炎改变。遂调整为大扶康0.8 g/d联合氟胞嘧啶注射液5 000 mg/d抗感染治疗,患者的发热、头痛症状逐渐好转,静脉联合抗感染3周后,改为大扶康胶囊+氟胞嘧啶片口服续贯抗真菌治疗,期间外院定期复查腰椎穿刺,脑脊液隐球菌荚膜多糖抗原定量逐渐下降,复查头颅MRI好转。口服大扶康胶囊维持治疗一段时间后,患者淋巴瘤进展(非中枢进展),遂在

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2024.012.025

作者单位:310012 浙江杭州,浙江省立同德医院血液内科(孙云凤、周梦、周雯霏、陈志炉、蒋慧芳),检验科(金鑫)

维持抗隐球菌的基础上予伊布替尼联合利妥昔单抗治疗。患者淋巴瘤反复进展,于2022年11月行CAR-T细胞治疗,评估淋巴瘤完全缓解,但是该患者因感染新冠,于2023年3月去世。

2 讨论

MCL兼具有侵袭性淋巴瘤迅速进展以及惰性淋巴瘤不可治愈的特点,其常常伴有免疫功能低下。MCL很少累及中枢神经系统,仅占4%左右^[2],一旦累及,其中位生存期仅为数月^[3-6]。淋巴瘤中枢侵犯主要依靠活检、脑脊液细胞学以及脑脊液流式细胞术检测,其中流式细胞术的应用大大提高了淋巴瘤中枢侵犯的检出^[7-10]。然而,脑脊液流式细胞术检测到单克隆性B淋巴细胞时,应该谨慎判断是淋巴瘤中枢侵犯还是其他原因。结合本例患者,其患有淋巴组织增殖性疾病,出现了中枢的症状,同时脑脊液中检测到单克隆的B淋巴细胞,当时高度怀疑为淋巴瘤中枢受累,但是经过了抗肿瘤治疗后患者的症状无改善,并且在随后的检测中明确有中枢隐球菌感染,确诊后停止了淋巴瘤的治疗,开始抗隐球菌治疗,患者的中枢症状得到改善,并且在随后的观察中未发现淋巴瘤中枢受累的临床证据。有研究认为,在有循环恶性B细胞的患者中,克隆性淋巴细胞可能作为反应性过程的一部分进入中枢神经系统炎症部位,但无临床显著的恶性中枢神经系统受累。此外,在中枢神经系统炎症的情况下,免疫刺激可能导致优势克隆的寡克隆B细胞扩增^[11]。

本例患者在出现中枢症状、脑脊液发现单克隆B淋巴细胞时,当时未对患者进行外周血流式检测以及未进行基因重排检测来明确其基因重排模式是否与淋巴瘤相同,但是在随后的治疗疗效反应以及病程进展来看,该患者的临床诊断符合隐球菌脑膜炎,而非淋巴瘤中枢侵犯。

综上所述,在淋巴组织增殖性疾病的患者中,脑脊液流式检测中出现单克隆B淋巴细胞,不是确诊淋巴瘤中枢受累的金标准。在临床中首先要明确异常免疫表型克隆性增殖是反应性还是肿瘤性的克隆性增殖,应充分结合患者的症状、脑脊液特点以及基因重排等来综合评估,尤其是当出现了中枢症状,经过抗肿瘤治疗效果不佳时,应要考虑到中枢神经系统感染可能,尤其是隐球菌感染等。

参考文献

1 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会,中华医学会血液学分会.套细胞淋巴瘤诊断与治疗中国指南(2022年版)[J].

中华内科杂志,2022,43(7):529-536.

- 2 Rich JD, Clark SM, Fedoriw Y, et al. Complete remission with ibrutinib after allogeneic stem cell transplant for central nervous system relapse of mantle cell lymphoma: A case report and literature review[J]. Clin Case Rep, 2019, 7(10): 1957-1961.
- 3 Chihara D, Asano N, Ohmachi K, et al. Ki-67 is a strong predictor of central nervous system relapse in patients with mantle cell lymphoma (MCL)[J]. Ann Onc, 2015, 26(5): 966-973.
- 4 Gill S, Herbert KE, Prince HM, et al. Mantle cell lymphoma with central nervous system involvement: Frequency and clinical features[J]. Br J Haematol, 2009, 147(1): 83-88.
- 5 Cheah CY, George A, Gine E, et al. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma: Clinical features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle Cell Lymphoma Network[J]. Ann Oncol, 2013, 24(8): 2119-2123.
- 6 Aldrees S, Jeeva-Patel T, Margolin E. Bilateral infiltrative optic neuropathy of systemic mantle cell lymphoma[J]. Can J Neurol Sci, 2020, 47(3): 428-430.
- 7 Jara C, Veas C, Delgado C, et al. La citometría de flujo aumenta la proporción de muestras valorables en líquido cefalorraquídeo con recuento celular normal en hemopatías malignas: Flow cytometry increases the proportion of valuable samples in cerebrospinal fluid with normal cell count in malignant blood diseases[J]. Rev Med Chil, 2023, 151(5): 560-564.
- 8 Ding LL, Xiong H, Yang L, et al. Correlation analysis between cerebrospinal fluid status and prognosis in childhood with acute lymphoblastic leukemia by flow cytometry[J]. J Exp Hematol, 2023, 31(3): 654-658.
- 9 Xue L, Shang Q, Lu A, et al. Diagnostic value and prognosis significance of cerebrospinal fluid examination by flow cytometry in pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. Technol Cancer Res Treat, 2023, 22: 15330338231181025.
- 10 Kaynar LA, Özkurt ZN, Savaş EM, et al. Is flow cytometry useful in determining central nervous system involvement in patients with hematological malignancy? Analysis with a prospective cohort[J]. Leuk Res, 2023, 131: 107332.
- 11 Qin Y, Duquette P, Zhang Y, et al. Intrathecal B-cell clonal expansion, an early sign of humoral immunity, in the cerebrospinal fluid of patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis[J]. Lab Invest, 2003, 83(7): 1081-1088.

(收稿日期 2024-06-23)

(本文编辑 高金莲)