

·病例报告·

伯基特淋巴瘤化疗后合并巨细胞病毒视网膜炎一例

刘玄勇¹ 郭智¹ 蒋丽琼² 陈丽萍¹ 陈丽娜¹

【摘要】目的 提高对伯基特淋巴瘤化疗后合并巨细胞病毒视网膜炎的认知。**方法** 分析1例58岁伯基特淋巴瘤化疗后合并巨细胞病毒视网膜炎患者的诊治过程,并结合相关文献进行复习。**结果** 该例伯基特淋巴瘤患者多疗程化疗后病情缓解,缓解后出现长期营养不良,抵抗力低下,免疫重建受损,诱发巨细胞病毒感染并引起巨细胞病毒视网膜炎,经更昔洛韦注射液抗病毒治疗后巨细胞病毒DNA低于检测下限,视力逐渐改善。**结论** 及时确诊及规范治疗是控制免疫化疗后合并巨细胞病毒视网膜炎病情及改善预后的关键。

【关键词】 伯基特淋巴瘤; 巨细胞病毒视网膜炎; 化疗

A case of cytomegalovirus retinitis after chemotherapy of Burkitt's lymphoma Liu Xuanyong¹, Guo Zhi¹, Jiang Liqiong², Chen Liping¹, Chen Lina¹. ¹Department of Hematology & Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Cancer for Cancer/Cancer Hospital & Shenzhen Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Shenzhen 518116, China; ²The Shenzhen Eye Hospital/Shenzhen Laboratory of Ophthalmology/Affiliated Shenzhen Eye Hospital of Shenzhen University, Shenzhen 518040, China

Corresponding author: Guo Zhi, Email: guozhi77@126.com

【Abstract】Objective To improve the awareness of cytomegalovirus retinitis after chemotherapy of Burkitt's lymphoma. **Methods** The diagnosis and treatment of one 58-year-old patient of cytomegalovirus retinitis after chemotherapy of Burkitt's lymphoma was analyzed and relevant literatures were reviewed. **Results** The condition of this patient with Burkitt's lymphoma was relieved after multicourse chemotherapy, but immune system reconstruction failed due to long-term malnutrition and low resistibility, which led to cytomegalovirus infection and cytomegalovirus retinitis. After antiviral treatment with ganciclovir injection, cytomegalovirus DNA was negative and the vision gradually improved. **Conclusions** Timely diagnosis and standard treatment are the keys to control cytomegalovirus retinitis after immunochemotherapy of Burkitt's lymphoma.

【Key word】 Burkitt's lymphoma; Cytomegalovirus retinitis; Chemotherapy

伯基特淋巴瘤(Burkitt's lymphoma, BL)为高度侵袭性非霍奇金淋巴瘤,常表现为淋巴结外侵犯或急性淋巴细胞白血病,对化疗敏感、但肿瘤增值速度快,一般使用包含环磷酰胺、长春新碱、甲氨蝶呤、阿霉素的短周期联合方案化疗^[1-4]。极少数BL属于免疫缺陷型,多见于合并人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)

感染者,巨细胞病毒视网膜炎(cytomegalovirus retinitis, CMVR)多见于器官移植后接受免疫抑制剂的患者或获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)患者,为巨细胞病毒感染的严重并发症^[5-7]。BL化疗后合并CMVR在临床中极为罕见,现报道如下。

一、病例摘要

患者,男,58岁,因确诊BL 9个月,视物模糊2个月。于2018年7月就诊于中国医学科学院肿瘤医院深圳医院。患者2017年9月出现骨痛、肌肉酸痛、发热、盗汗等症状,当地医院查胸腹CT示左侧腋窝、纵膈、两肺门、腹腔、腹膜后多发淋巴结肿大,以腹腔、腹膜后为著(融合淋巴结最大范围5.2 cm × 7.2 cm)。骨髓细胞学:原始细胞占86%,铁染色细胞内铁占30%,过氧化物酶(peroxidase, POX)阴性,外周血见1%原始细胞,考虑为急性淋巴细胞

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.06.011

基金项目: 中国医学科学院肿瘤医院深圳医院医疗卫生三名工程课题(No. 2018-nk003); 深圳市卫生系统科研项目(No. SZLY2018003)

作者单位: 518116 深圳市,国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院血液肿瘤科¹; 518040 深圳市,深圳市眼科医院/深圳市眼科学重点实验室/深圳大学眼视光学院²

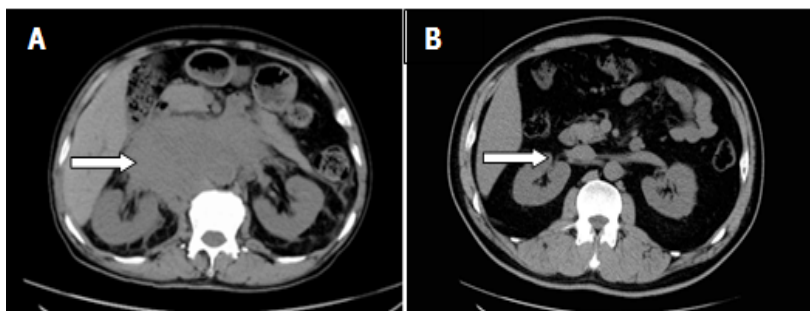
通信作者: 郭智, Email: guozhi77@126.com

白血病。2017年10月于本院复查CT：纵隔、心包横膈组、腹膜后、双侧腋窝多发肿大淋巴结，最大淋巴结为腹膜后 $11\text{ cm} \times 7.8\text{ cm}$ （图1）。复查骨髓细胞学：骨髓增生明显活跃，原始淋巴细胞占92.6%，考虑急性淋巴细胞白血病-L3可能，POX、碘酸雪夫试验（periodic acid Schiff, PAS）、非特异性酯酶均为阴性。免疫分型：可见27.2%成熟B淋巴细胞，表达CD19、CD20、CD10、FMC7、CD79b+；不表达CD5、CD23、TDT等。骨髓病理：CD20（+）、CD10片状（+），Bcl-6部分（+），CD5（-）、CD3（-）、TDT（-）、Bcl-2（-）、Ki-67为90%，符合BL。融合基因检查：阴性。染色体：46, XY, t(8;14)(q24; q32)；IGH/MYC融合基因（+）。淋巴结活检病理组织化学符合BL。2017年10月行R-CHOP（利妥昔单抗+环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+醋酸泼尼松）方案化疗，10月底复查腹部CT示：多发肿大淋巴结，最大者位于腹膜后，横断位最大截面约 $12.8\text{ cm} \times 7.5\text{ cm}$ ，冠状位重建大小约 $12.3\text{ cm} \times 12.0\text{ cm}$ ，侵及下腔静脉、腹主动脉、胰腺、右肾及周围肠管。再予利妥昔单抗联合CODOX-M/IVAC（环磷酰胺+阿霉素+长春新碱，鞘内注射甲氨蝶呤+阿糖胞苷，继以高剂量全身甲氨蝶呤治疗/异环磷酰胺+阿糖胞苷+依托泊苷及鞘内注射甲氨蝶呤）方案化疗共完成6个周期，第4程化疗后复查正电子发射计算机断层显像（positron Emission Computed Tomography, PET-CT）及腹部CT（图

2）提示完全缓解。本次入院前2个月患者出现双眼视物模糊，进行性加重，无头痛、恶心、呕吐等症状，食欲不佳，为进一步治疗入院。

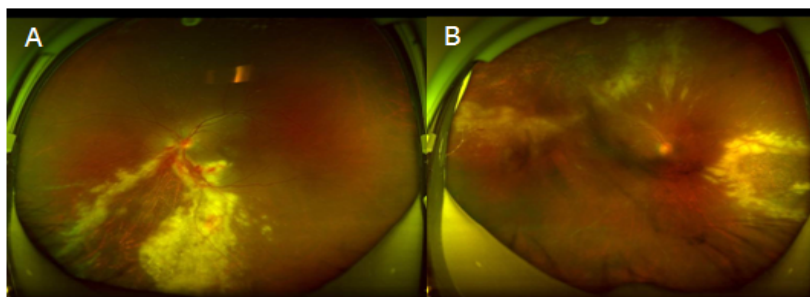
二、诊治过程

患者化疗结束后约2个月出现双眼视物模糊，具体原因未知，嘱患者前往深圳市眼科医院检查，查房水CMV DNA定量： 8.31×10^6 拷贝/ml；眼底镜高分辨率图像示视网膜组织水肿、渗出和出血（图2），患者视网膜血管下出现黄色渗出灶，病变部视网膜出现不同程度的隆起或剥离，视神经乳头充血、轮廓不清，病灶表面出现淡黄色丘状隆起，考虑CMVR，于当地眼科医院诊断为CMVR后来本院进一步治疗。患者入院时精神和体力等一般情况欠佳。既往有慢性乙型病毒性肝炎多年，平日口服恩替卡韦抗病毒治疗。查体：慢性病容，营养不良，双瞳等大等圆，对光反射迟钝，视力重度低下，仅有眼前指数视力，心肺腹未见明显阳性体征。血常规、生化等检查均无异常；CMV DNA： 9.62×10^4 拷贝/ml。结合患者血CMV DNA $> 10^4$ 拷贝/ml，诊断为巨细胞病毒视网膜炎同时合并巨细胞病毒血症，予注射用更昔洛韦注射液（0.25 g/次、12 h/次）抗病毒治疗，2次/周免疫球蛋白5 g输注，以及加强对症支持治疗，更昔洛韦注射液抗病毒治疗后3周复查CMV DNA低于检测下限，患者视力较前明显改善（视力1.0），共进行4周抗病毒治疗后出院，继续口服更昔洛韦序贯抗病毒治疗。



注：A：化疗前腹膜后肿物 $11\text{ cm} \times 7.8\text{ cm}$ ；B：化疗后腹膜后肿物消失

图1 患者化疗前后腹部CT



注：欧堡广角激光眼底镜高分辨率图像（200万像素）示视网膜组织水肿、渗出和出血

图2 患者巨细胞病毒视网膜炎眼底镜图像

讨论 BL为成熟B细胞肿瘤,化疗应采用短疗程、高强度方式,单纯RCHOP方案效果不佳,主要治疗方案包括CALGB10002(环磷酰胺+泼尼松继以含异环磷酰胺或环磷酰胺治疗数周期;大剂量甲氨喋呤+亚叶酸+长春新碱+地塞米松+阿霉素或依托泊苷或阿糖胞苷;或鞘内甲氨喋呤+阿糖胞苷+氢化可的松三联治疗方案联合利妥昔单抗)、CODOX-M/IVAC、DA-EPOCH(剂量调整的利妥昔单抗+依托泊苷+环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松)和HyperCVAD(高剂量的地塞米松+长春新碱+环磷酰胺+阿霉素)等^[8-9]。该患者初期经过类R-CHOP方案减低瘤负荷,随后行6个疗程CODOX-M/IVAC强化疗,原发病控制满意,疾病得到完全缓解。本次住院以进行性视物模糊为主诉,查血CMV DNA及房水CMV DNA均显著增高,眼底镜提示网膜组织水肿、渗出和出血,诊断CMVR明确。CMVR通常开始于周边视网膜,然后向后极部发展,逐步损害视网膜血管内皮细胞、神经细胞、胶质细胞、色素上皮细胞,从而致全层视网膜坏死,引起失明。主要表现有视物模糊、暗点、眼前漂浮物,黄斑区受累的患者可出现视力下降,出现视网膜脱离的患者可出现闪光、新出现暗点或原有暗点扩大、眼前有幕状物遮挡、突然视物模糊或视力下降。典型的眼底表现:眼底见沿血管分布的浓厚的大片黄白色或灰黄色病灶及颗粒状改变,同时伴点片状出血。CMVR病理基础为视网膜微血管病变导致局部缺血坏死和棉絮状斑形成。CMV易侵入血管形成病毒血症,引起多灶性病变,眼底病灶常沿血管分布^[10-12]。CMVR主要根据患者免疫功能低下的病史、典型的眼底改变、玻璃体标本或前房水标本CMV载量进行诊断。此外,房水或玻璃体中的CMV DNA载量也可准确反映MVR的活动情况。

CMVR是免疫重建不完全而导致的系统性CMV感染的眼部表现,只要给予抗病毒药物辅助机体免疫系统以抑制CMV复制,即可逐渐进入静止状态^[13-14]。目前针对CMV抗病毒治疗的药物主要有更昔洛韦、膦甲酸钠、西多福韦和缙更昔洛韦^[15-16]。玻璃体腔注射抗病毒药物避开了血视网膜屏障,使视网膜直接与药物接触并使眼内药物迅速达到治疗浓度,也可使用玻璃体腔内注射更昔洛韦,注射剂量为2.0~2.5 mg/0.1 ml,每周2次,维持阶段每周1次,共3周或至视网膜活动性病变完全消失,疗效较好。全身用药分为诱导阶段和维持阶段,诱导阶段推荐更昔洛韦5 mg/kg、静脉滴注、1次/12 h,维持阶段更昔洛韦5 mg/kg、静脉滴注,1次/d^[17]。有研究表明即使血液CMV DNA已低于检测下限,在患者全身情况允许和抗病毒药物相关不良反应可接受时,还是推荐对CMVR患者系统性使用抗病毒药物。CMVR治疗原则不在于彻底清除眼内病毒,而是在机体免疫重建完成前抑制CMV活动,减少组织损伤并保护视力^[18]。本例患者为BL化疗后完全缓解患者,无异基因造

血干细胞移植、HIV感染等高危因素,出现CMVR这类严重并发症较为少见,国内无相关报道,部分患者可因早期眼底表现不典型,早期眼底改变具有视盘血管炎特征容易出现误诊而引发严重不良后果。临床出现视网膜病变引起的视力损伤须与视网膜血管炎、白塞病、急性视网膜坏死综合征等相鉴别。视网膜血管炎和白塞病使用免疫抑制剂及糖皮质激素治疗反应良好,而CMVR和急性视网膜坏死综合征使用糖皮质激素可导致病情恶化。临床上亦有误诊为视网膜血管炎而局部或全身使用大剂量糖皮质激素治疗而导致病情进一步加重的案例^[19]。与常规CMVR治疗方式相比,很多报道认为玻璃体腔注射给药可使药物迅速到达视网膜组织,较全身用药疗效更好,同时可避免全身用药引起的其他不良反应,现已广泛应用于多种眼底疾病的治疗,经玻璃体注射更昔洛韦治疗有效率可达54%^[20]。

该患者化疗后长期进食不佳、体质弱、抵抗力差,既往多疗程化疗方案中含有利妥昔单抗及糖皮质激素,易出现免疫重建不良,存在发生CMVR的危险因素。因此对经多疗程化疗的淋巴瘤患者,特别是方案中含有糖皮质激素的患者,出现视力损伤除考虑颅内病变及视神经病变外,还需注意排除CMVR这种少见并发症,即便这类患者无异基因造血干细胞移植及HIV感染等高危因素。在淋巴瘤治疗过程中,也应当动态监测CMV水平,及时抗病毒治疗,以免出现CMV攻击靶器官而导致永久性功能损伤。

参 考 文 献

- [1] Bobillo S, Abrisqueta P, Sánchez-González B, et al. Posttransplant monomorphic Burkitt's lymphoma: clinical characteristics and outcome of a multicenter series[J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(12): 2417-2424.
- [2] Ribrag V, Koscielny S, Bosq J, et al. Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10036): 2402-2411.
- [3] 杨丹, 王普, 陈佳, 等. COPADM方案治疗20例伯基特淋巴瘤患者远期疗效分析[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(8): 645-649.
- [4] 李永新, 尹青松, 艾昊, 等. 利妥昔单抗联合改良NHL-BFM-90方案对儿童及青少年伯基特淋巴瘤的远期疗效[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(8): 605-610.
- [5] Shapira Y, Mimouni M, Vishnevskia-Dai V. Cytomegalovirus retinitis in HIV-negative patients-associated conditions, clinical presentation, diagnostic methods and treatment strategy[J]. *Acta Ophthalmol*, 2018, 96(7): e761-e767.
- [6] 郭智, 陈惠仁, 杨凯, 等. 单倍型异基因造血干细胞移植后发生巨细胞病毒感染的临床分析[J]. *国际病毒学杂志*, 2016, 23(3): 164-167.
- [7] 苗恒, 侯婧. 异基因造血干细胞移植术后巨细胞病毒视网膜炎治疗过程的影响因素分析[J]. *中华眼科杂志*, 2017, 53(10): 740-745.
- [8] Fujita N, Kobayashi R, Atsuta Y, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with relapsed or refractory

- B-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. *Int J Hematol*,2019,109(4):483-490.
- [9] 张梦, 金玲, 杨菁, 等. 儿童伯基特淋巴瘤186例临床特征及疗效分析[J]. *中华儿科杂志*,2018,56(8):605-610.
- [10] 孙挥宇, 毛菲菲, 李丹, 等. 未经抗巨细胞病毒治疗时艾滋病合并巨细胞病毒性视网膜炎的临床特征及其预后[J]. *眼科*,2016,25(3):195-198.
- [11] Port AD, Orlin A, Kiss S, et al. Cytomegalovirus retinitis: a review[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*,2017,33(4):224-234.
- [12] Chiotan C, Radu L, Serban R, et al. Cytomegalovirus retinitis in HIV/AIDS patients[J]. *J Med Life*,2014,7(2):237-240.
- [13] 覃海明, 农影星. AIDS合并巨细胞病毒性视网膜炎60例临床观察[J]. *国际眼科杂志*,2016,16(9):1702-1704.
- [14] 邵玲, 杜敏, 付淑凤, 等. 玻璃体腔注射更昔洛韦治疗巨细胞病毒性视网膜炎的疗效观察[J/CD]. *中华眼科医学杂志(电子版)*,2015,5(6):309-313.
- [15] 郭智, 陈惠仁, 刘晓东, 等. 异基因造血干细胞移植后发生巨细胞病毒感染临床分析[J]. *中国实验血液学杂志*,2012,20(4):971-974.
- [16] 张雨, 曾慧慧. 人巨细胞病毒感染及母婴传播阻断临床研究进展[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2017,11(6):526-532.
- [17] 李丹, 孙挥宇, 毛菲菲, 等. 获得性免疫缺陷综合征患者巨细胞病毒性视网膜炎相关免疫重建炎症综合征的临床观察[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2014,8(3):363-367.
- [18] Chan ST, Logan AC. The clinical impact of cytomegalovirus infection following allogeneic hematopoietic cell transplantation: Why the quest for meaningful prophylaxis still matters[J]. *Blood Rev*,2017,31(3):173-183.
- [19] 邹明, 张军军. 全身应用糖皮质激素加重巨细胞病毒性视网膜炎1例[J]. *国际眼科杂志*,2012,12(4):807-808.
- [20] 刘彬彬, 柳月红, 许雪静, 等. 光学相干断层扫描在巨细胞病毒性视网膜炎治疗中的应用[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2017,11(4):413-416.
- (收稿日期: 2019-04-14)
(本文编辑: 孙荣华)

刘玄勇, 郭智, 蒋丽琼, 等. 伯基特淋巴瘤化疗后合并巨细胞病毒视网膜炎一例[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2019,13(6):515-518.