

临床表现似系统性红斑狼疮的大 B 细胞淋巴瘤骨髓受累 1 例

马豆豆¹, 马晓彩², 常天静³, 王丽芳¹, 丁 艳¹, 石连杰^{1△}

(北京大学首钢医院 1. 风湿免疫科, 2. 血液淋巴瘤内科, 3. 影像科, 北京 100144)

[摘 要] 淋巴结或脏器肿大是淋巴瘤的常见临床表现, 当患者无上述异常, 仅以水肿、乏力等非特异性表现为主诉时易被误诊、漏诊。本例患者就诊期间发现贫血、血小板减少、乳酸脱氢酶升高、凝血功能异常、尿蛋白阳性、补体 C3 和 C4 降低、抗核抗体阳性, 经影像学检查未见肿瘤迹象, 初诊为系统性红斑狼疮, 经激素治疗后部分症状及实验室指标有所改善, 但乏力症状进行性加重, 乳酸脱氢酶一过性下降后再次升高, 血小板、凝血指标无改善, 系统性红斑狼疮不能解释疾病的全貌。为进一步确定病因, 行骨髓穿刺检查, 明确诊断为大 B 细胞淋巴瘤骨髓受累。临床诊疗中, 系统性红斑狼疮的诊断需充分排除其他疾病, 特别是存在不能解释的临床表现或治疗应答不佳, 以避免误诊、误治。

[关键词] B 细胞淋巴瘤; 系统性红斑狼疮; 鉴别诊断; 水肿; 疲劳

[中图分类号] R593.241 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-167X(2026)03-0666-04

doi: 10.19723/j.issn.1671-167X.2026.03.029

Bone marrow infiltration of large B-cell lymphoma with clinical manifestations similar to systemic lupus erythematosus: A case report

MA Doudou¹, MA Xiaocai², CHANG Tianjing³, WANG Lifang¹, DING Yan¹, SHI Lianjie^{1△}

(1. Department of Rheumatology and Immunology, 2. Department of Hematology, 3. Department of Radiology, Peking University Shougang Hospital, Beijing 100144, China)

SUMMARY Systemic lupus erythematosus (SLE) and lymphoma are two different diseases. However, they might mimic each other sometimes. Here, we reported a case of bone marrow infiltration as initial manifestation of large B-cell lymphoma that mimicked SLE. The patient was an elderly female whose chief complaints were edema and bilateral lower limb fatigue for one month. Initially, she was prescribed thyroid hormone supplementation and albumin infusion for hypothyroidism and hypoproteinemia, respectively. The edema was improved, but fatigue worsened and the patient was bedridden. Then further examinations revealed anemia, thrombocytopenia, elevated lactate dehydrogenase (LDH), abnormal coagulation function, positive urinary protein, reduced complement C3 and C4, and positive antinuclear antibodies. Based on the above manifestations and laboratory findings, the diagnosis of SLE was considered. After administering 40 mg/d of methylprednisolone, the patient's edema, platelet count and LDH levels were improved, whereas her fatigue worsened to the point where she had difficulty turning in bed. When the dose of glucocorticoid tapered to 40 mg/d of prednisone, the LDH levels elevated and platelet counts decreased. The treatment response was inconsistent with SLE. In order to clarify and confirm the diagnosis, bone marrow puncture was performed and showed large B-cell lymphoma with bone marrow infiltration of 27.5% tumor cells. Enlargement of superficial lymph node or visceral organ is common clinical manifestation of lymphoma. However, our present case was bone marrow infiltration lonely without enlargement of lymph node and organ, and it is referred to as bone marrow lymphoma (BML). BML can be classified into primary bone marrow lymphoma (PBML) and secondary bone marrow lymphoma (SBML). PBML is a rare and primary tumor in the bone marrow without involvement of lymph nodes, liver, spleen and any other organs. It is easy to be misdiagnosed or missed diagnosis due to the absence of specific clinical presentation. Bone marrow examination is required and important to make the diagnosis of PBML. Diffuse large B-cell lymphoma is the most common type of PBML. SBML is caused by lymphoma in other parts of the body and invasion of bone tissue. Most of BML patients have a poor prognosis and require rapid diagnosis and treatment. The patient we reported only took two months from onset of symptoms to death. This case indicated that it was crucial to revisit the diagnostic and therapeutic strategies when treatment response was not consistent with the diagnosis.

KEY WORDS B-cell lymphoma; Systemic lupus erythematosus; Differential diagnosis; Edema; Fatigue

基金项目: 北京大学首钢医院首颐医疗科技发展基金重点创新项目 (SGYYZ202403) Supported by the Key Innovation Project of ShouYi Medical Technology Development Fund of Peking University Shougang Hospital (SGYYZ202403)

△ Corresponding author's e-mail, shilianjie1999@163.com

网络出版时间: 2026-01-07 09:58:28 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.4691.R.20260106.1734.002.html>

1 病例资料

患者,女性,71 岁,主诉“乏力、双下肢水肿 1 月”。患者于 2023 年 12 月 11 日无诱因出现全身乏力,行走时需家人辅助,伴喘憋、颜面浮肿、双下肢对称性可凹性水肿,尿量减少(具体不详),无发热,无咳嗽、咳痰,无血尿、泡沫尿等,就诊于外院内分泌科,实验室检查甲状腺功能减低,予以补充左甲状腺素钠片,效果不佳,乏力症状进行性加重至站立困难。2023 年 12 月 15 日,患者就诊于北京大学首钢医院急诊科,实验室检查:脑利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP) 2 887 ng/L, C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP) 76.84 mg/L,肌酐 86.3 μ mol/L,白蛋白 26 g/L,尿蛋白 1+、尿糖 4+,给予患者利尿、抗感染等对症治疗,水肿及喘憋症状稍有缓解。为进一步诊治,于 2023 年 12 月 18 日收住我院肾内科,经补充甲状腺素和白蛋白、利尿、维持水电解质平衡、抗感染等治疗后,患者水肿及乏力症状未见改善,逐渐加重致卧床。住院期间实验室检查发现炎症指标(CRP、白介素 6、降钙素原、红细胞沉降率)和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)明显升高,轻度贫血(100 g/L),为正细胞正色素性贫血,血小板(platelet, PLT)明显下降(39×10^9 /L);外周血细胞形态分析提示红细胞形态大小不等、PLT 数量减少;凝血功能异常[凝血酶原时间 20.8 s、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT) 56 s、凝血酶原活动度 34.6%、抗凝血酶Ⅲ 49.1%、D-二聚体 3.4 mg/L、纤维蛋白降解产物 7.8 mg/L];补体 C3 和 C4 降低,IgG 17.99 g/L,抗核抗体(antinuclear antibody, ANA) 1:1 000。胸腹部 CT 检查见“右肺少许炎性病变,胸腹壁水肿,腹腔积液”。由我院风湿免疫科会诊,追问病史和病程中无皮疹,无反复口腔溃疡,无关节肿痛,无口干、眼干等不适,考虑结缔组织病,于 2023 年 12 月 25 日转入风湿免疫科。患者既往史:25 年前发现高血压,近年因血压偏低停用降压药;2 型糖尿病 5 年,口服二甲双胍、阿卡波糖、达格列净,自诉血糖控制尚可。家族史无特殊。

体格检查:生命体征平稳,被动体位,颜面部、胸腹壁皮肤、四肢可凹性水肿,全身浅表淋巴结未触及肿大,心、肺、腹无明显异常,全身关节肌肉无压痛,四肢肌力 3+级。

诊治经过:转入风湿免疫科后完善外周血细胞形态分析提示,红细胞形态大小不等,PLT 分布正常,白细胞形态未见异常;血清总蛋白 64.2 g/L,白

蛋白 31.9 g/L,肌酐正常,24 h 尿蛋白 0.68 g;磷脂抗体谱、狼疮抗凝物初筛试验、自身免疫性肝病相关抗体、肌炎抗体谱、抗中性粒细胞胞质抗体(antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)谱阴性;抗人球蛋白试验(Coombs 试验)阴性;肌酸激酶、肿瘤标记物、贫血相关铁蛋白和叶酸未见异常;血浆 ADAMTS13、CD55、CD59、血免疫固定电泳和尿免疫固定电泳无异常;APTT 1:1 血浆纠正试验:即刻 32.3 s, 2 h 36.8 s。心脏超声、浅表淋巴结超声、乳腺超声、甲状腺超声均未见明显异常。临床诊断:“系统性红斑狼疮可能,肺部感染”。给予甲强龙 40 mg/d(2023 年 12 月 29 日至 2024 年 1 月 11 日)、积极抗感染治疗,患者喘憋、水肿症状以及精神、食欲均较前有所好转,复查 CRP 由 120.18 mg/L 降至 47.25 mg/L,LDH 由 2 049 U/L 降至 1 365 U/L,PLT 基本恢复正常,但凝血功能无改善,乏力症状加重,患者卧床无法自行变换体位,无眼睑闭合受限,神经内科会诊认为暂不支持重症肌无力等专科疾病,建议完善心电图、头颅 MRI、腰椎穿刺检查以排除,但患者及家属因其外出检查困难拒绝进一步检查。于 2024 年 1 月 12 日将甲强龙 40 mg/d 减为醋酸泼尼松 40 mg/d,患者的乏力症状无变化,PLT 下降,LDH 升至 2 107 U/L,CRP 升至 86.78 mg/L。

患者老年女性,系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是排他性疾病,上述异常不能单纯用 SLE 解释,遂进一步完善骨髓穿刺检查,骨髓形态提示:“骨髓可见异常细胞,占 27.5%,体积大,形态不规则,核呈多形性,核染色质粗糙,胞浆量少,染深蓝色。瘤细胞?”;骨髓活检提示:“骨髓腔内有核细胞显著增多,三系造血细胞减少,可见多量体积较大的 B 淋巴细胞聚集,结合免疫标记考虑大 B 细胞淋巴瘤骨髓累及”。分子病理检查结果 EBER(-)。免疫组织化学检查结果:MPO(粒细胞+),CD71(红细胞+),CD34(个别+),CD117(-),CD138(散在+), κ (个别+), λ (个别+),CD3(散在 T 细胞+),CD5(-),CD19(B 细胞+),Ki67(80%+),CD20(B 细胞+),Pax-5(+),CD21(-),CD23(-),CD10(-),CyclinD1(-),Mum-1(-),Bcl-6(+),Bcl-2(+),c-myc(5%+),ALK(-)。特殊染色结果:网状纤维(MF-0 级)。患者诊断为:大 B 细胞淋巴瘤、骨髓受累。除骨髓异常外,头、胸腹部 CT 未见肿大淋巴结及脏器占位,应该完善脊柱、头颅 MRI 以进一步明确原发部位,但家属以患者病情重、外出检查困难为由拒绝进一步检查。2024 年 1 月 26 日,家属放弃治疗,患者出院

后逐渐出现进食少、无尿,于2024年2月3日出现嗜睡就诊于外院急诊科,经药物抢救无效死亡。

2 分析与讨论

本例为老年女性,病初以乏力、水肿、喘憋为主要表现,诊治过程中发现患者ANA阳性、补体下降、出现尿蛋白、血小板减少,考虑患者可能为SLE多系统受累,给予糖皮质激素治疗后,部分症状(水肿、喘憋)及实验室检查(PLT、LDH、白介素6、降钙素原、红细胞沉降率、BNP)均有好转。然而,患者的乏力症状进行性加重,患者入院前可自行站立,于肾内科住院期间虽卧床仍可自行翻身,转入风湿免疫科后逐渐出现翻身困难,LDH一过性下降后再次升高,PLT也再次下降,CRP始终未降至正常,凝血指标的异常亦无改善,为进一步明确病因,行骨髓穿刺检查,最终明确诊断为大B细胞淋巴瘤骨髓受累。

水肿是患者就诊的最早线索,患者为全身性水肿,早期存在甲状腺功能减低、低蛋白血症,经补充甲状腺激素、白蛋白等治疗后,水肿无明显改善。辅助检查发现,患者ANA高滴度阳性、蛋白尿、血液系统受累(正细胞正色素贫血,最低至86 g/L,PLT下降最低至 $39 \times 10^9/L$)、凝血指标异常、补体下降,依据2012年系统性红斑狼疮国际临床合作组发布的分类标准,考虑SLE可能。SLE是一种可以有多系统受累的自身免疫性疾病,好发于育龄期女性,发病率为15/10万~20/10万^[1]。该疾病表现多样,从轻度到致命性脏器受累均可发生,累及肾脏可出现水肿、蛋白尿、低蛋白血症等,累及血液系统可出现白细胞减少和/或贫血及PLT下降,存在狼疮抗凝物或抗磷脂抗体时可出现凝血指标异常,存在自身免疫性溶血时可出现贫血、LDH升高。本例患者经甲强龙40 mg/d治疗后水肿明显改善,PLT回升至正常,然而,凝血功能无改善,APTT 1:1血浆纠正试验的即刻和2 h均可被纠正,提示患者血浆中并不存在狼疮抗凝物等凝血因子抑制物,这与狼疮抗凝血因子试验、抗心磷脂抗体的阴性结果是一致的,提示其凝血指标异常可能并非由SLE所致。患者Coombs试验阴性,经激素治疗LDH短暂下降后回升,不支持自身免疫性溶血,亦无法用此病因解释LDH的升高,且患者为老年女性,并不是该病的高发人群,SLE是排他性疾病,需进一步明确是否存在其他病因。

乏力是患者病程中持续存在的症状,从最初的站立困难到卧床再到翻身受限,呈进行性加重。全身乏力可由多种疾病所致,针对本例患者可能存在

的病因,如感染、心功能不全、甲状腺功能减退、电解质紊乱、免疫疾病等,给予积极抗感染、利尿、补充甲状腺激素、调节免疫、维持水电解质平衡等治疗,但患者的乏力症状无改善。患者虽有乏力症状,但骨骼肌无疼痛,肌酸激酶正常,考虑骨骼肌病变的可能性不大。另外,使用激素可诱发类固醇性肌病,减量后肌力可逐渐恢复,不同剂型的影响也不一样,甲强龙相对于醋酸泼尼松更容易出现类固醇相关性肌病,但患者由甲强龙40 mg/d减为醋酸泼尼松40 mg/d后乏力症状无变化,诊断依据不足,神经内科会诊考虑重症肌无力的可能性不大。

提供诊断思路的重要线索是LDH的变化。LDH主要存在于心肌、肝、肾、骨骼肌、肺、红细胞中,当这些组织器官出现病变时会有LDH升高。本例患者心功能不全、肺部感染,经利尿、扩张冠状动脉、抗感染等治疗后好转,复查BNP、降钙素原,均恢复正常,但LDH升高,不支持上述病因。患者无肝肾功能异常,且Coombs试验阴性,不支持免疫相关性溶血,此外,血尿免疫固定电泳、CD55、CD59、荧光标记气单胞菌溶素变异体(fluorescent aerolysin, FLAER)检测也进一步排除了骨髓瘤、阵发性睡眠性血红蛋白尿。考虑到由于LDH主要参与无氧代谢,在恶性肿瘤的患者中,肿瘤细胞主要依赖于无氧氧化,故LDH也常作为肿瘤负荷的标记物。完善头颅CT、胸腹部CT、淋巴结超声、乳腺超声、甲状腺超声检查,均未见明显异常,未发现淋巴结肿大、脏器肿大等肿瘤相关表现,至此,诊断陷入了僵局。

最终让患者得以确诊的另一个重要线索是PLT的下降。SLE相关的PLT下降常与免疫异常相关,据统计,我国SLE患者PLT减少的发生率约为16.3%,多因素分析显示,白细胞减少症($OR = 2.644$)、狼疮肾炎($OR = 1.539$)、低补体血症($OR = 1.497$)及疾病活动度升高($OR = 1.318$)与PLT减少呈独立相关($P < 0.05$)^[2]。激素是常用于治疗免疫相关性PLT减少的快速且有效的方法,初始剂量为每日醋酸泼尼松1 mg/kg。本例患者在给予甲强龙40 mg/d后PLT有短暂回升,减为醋酸泼尼松40 mg/d后PLT出现进行性下降,用SLE解释比较牵强。为进一步明确PLT减少的原因是否为免疫相关因素所介导,建议患者行骨髓穿刺活检、正电子发射计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET)-CT以进一步明确病因,患者及家属同意行骨髓穿刺活检,但拒绝PET-CT。骨髓穿刺活检结果显示,患者存在大B细胞淋巴瘤,骨髓受累,瘤细胞占27.5%,这也解释了患者凝血指标异常的原

因。以往文献也有报道,部分淋巴瘤患者存在凝血功能异常,且主要体现在中晚期,D-二聚体水平升高是其预后不佳的重要危险因素^[3-4]。

B 细胞淋巴瘤是一类源自 B 淋巴细胞的血液恶性肿瘤,常表现为无痛性进行性淋巴结肿大,亦可有胃肠道、肝、脾等脏器受累。以血小板减少为首表现的淋巴瘤少见,就诊时患者如果没有淋巴结及脏器肿大,易被误诊或漏诊。根据第 5 版 WHO《造血与淋巴组织肿瘤分类》^[5],B 细胞淋巴瘤分为:(1)急性 B 淋巴瘤母细胞白血病/淋巴瘤;(2)成熟 B 细胞肿瘤:包括大 B 细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、滤泡淋巴瘤等 12 个类型,其中大 B 细胞淋巴瘤包括 18 个亚型,弥漫大 B 细胞淋巴瘤是最常见的亚型。SLE 是一种以 B 细胞亚群调节及功能异常相关的慢性自身免疫性疾病^[6]。B 细胞淋巴瘤在 SLE 患者中的发病率高于一 般人群,有文献报道,*CD177*、*CEACAM1*、*GPR84* 和 *IFIT3* 是 SLE 及弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的共享基因^[7],提示两种疾病之间可能存在共同的分子机制。B 细胞淋巴瘤的临床表现可与 SLE 相似,出现 ANA 等自身抗体阳性^[8],亦可与 SLE 合并发生^[9]。本例患者一经发现即有骨髓累及,称为骨髓淋巴瘤(bone marrow lymphoma, BML)。BML 是淋巴瘤侵犯骨髓后,在骨髓内出现淋巴瘤细胞,可分为原发性骨髓淋巴瘤(primary bone marrow lymphoma, PBML)和继发性骨髓淋巴瘤(secondary bone marrow lymphoma, SBML)。PBML 罕见,在淋巴瘤中的发病率仅为 1.16%^[10],该病主要起源于骨髓,因无特异性临床表现,无淋巴结肿大及脏器受累,诊断难度大,目前骨髓检查是确诊的重要手段。有文献报道,弥漫大 B 细胞淋巴瘤是 PBML 中最常见的病理类型^[11]。本例患者确诊大 B 细胞淋巴瘤,辅助检查未发现颅内占位、其他脏器占位和淋巴结肿大,需警惕 PBML,当然,结合其 1 个月内即出现瘫痪的病史,且未行脊柱 MRI、PET-CT 检查,不能除外原发于椎体或脊髓的 SBML。无论是 PBML 还是 SBML,患者预后均较差,中位生存时间低于 2 年^[12-13],本例患者从就诊到死亡不足 2 个月。

本例患者是 SLE 合并淋巴瘤,还是淋巴瘤模拟 SLE 的临床表现是诊断上的另一个争议点。本例患者的诊断虽最初考虑 SLE,但无皮疹、口腔溃疡、关节炎等临床表现,缺乏抗双链 DNA(double-stranded DNA, dsDNA)抗体、抗 sm 抗体等特异性抗体,治疗效果欠佳。患者的乏力症状加重,且存在 LDH 升高、PLT 下降、凝血指标异常,在未发现淋巴结肿大、

肝脾肿大的情况下,行骨髓穿刺得以确诊淋巴瘤侵犯骨髓,从发病的时长、病程中的症状及实验室检查方面均可用淋巴瘤来解释,故我们考虑淋巴瘤 SLE 相似临床表现的可能性大。

临床诊疗中,SLE 是排他性诊断,当存在不能解释的临床表现或治疗应答不佳时,需充分排除其他疾病,以避免误诊误治。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明 马豆豆:临床诊疗,收集、整理病历,撰写论文;马晓彩、常天静:参与病例诊断和鉴别诊断;王丽芳、丁艳:协助撰写论文;石连杰:构思论文,总体把关和审定论文。所有作者均参与论文修改,并对最终文稿进行审读和确认。

参考文献

[1] Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus [J]. N Engl J Med, 2011, 365(22): 2110 - 2121.

[2] Jiang N, Li M, Zhang M, et al. Chinese SLE Treatment and Research group (CSTAR) registry: Clinical significance of thrombocytopenia in Chinese patients with systemic lupus erythematosus [J]. PLoS One, 2019, 14(11): e0225516.

[3] Duan S, Zhang Y, Xu S, et al. Contrast-enhanced ultrasound parameters and D-dimer: New prognostic parameters for diffuse large B-cell lymphoma [J]. Cancer Manag Res, 2022, 14: 2535 - 2544.

[4] Huang H, Fan L, Fu D, et al. High pretreatment plasma D-dimer levels predict poor survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the real world [J]. Transl Cancer Res, 2021, 10(4): 1723 - 1731.

[5] 饶慧兰,王哲.第 5 版 WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类 B 细胞肿瘤分类解读 [J]. 中华病理学杂志, 2024, 53(1): 6 - 11.

[6] Chen Q, Xiang M, Gao Z, et al. The role of B-cell ferroptosis in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus [J]. Clin Immunol, 2023, 256: 109778.

[7] Li H, Zhou J, Zhou L, et al. Identification of the shared gene signatures and molecular pathways in systemic lupus erythematosus and diffuse large B-cell lymphoma [J]. J Gene Med, 2023, 25(12): e3558.

[8] Wu B, Cheng Y. Upregulation of innate immune responses in a T cell/histiocyte-rich large B cell lymphoma patient with significant autoimmune disorders mimicking systemic lupus erythematosus [J]. Ann Hematol, 2014, 93(2): 353 - 354.

[9] Suzuki A, Shoji N, Aoki N, et al. Systemic lupus erythematosus as the concomitant manifestation of angioimmunoblastic T-cell lymphoma [J]. Mod Rheumatol, 2017, 27(2): 360 - 363.

[10] de Leval L, Braaten KM, Ancukiewicz M, et al. Diffuse large B-cell lymphoma of bone: An analysis of differentiation-associated antigens with clinical correlation [J]. Am J Surg Pathol, 2003, 27(9): 1269 - 1277.

[11] Chen PT, Jorsan K, Avezbakiyev B, et al. Aggressive diffuse intermediate size B-cell lymphoma with P53 mutation presented as primary bone marrow lymphoma [J]. J Investig Med High Impact Case Rep, 2020, 8: 2324709620982765.

[12] Kajiura D, Yamashita Y, Mori N. Diffuse large B-cell lymphoma initially manifesting in the bone marrow [J]. Am J Clin Pathol, 2007, 127(5): 762 - 769.

[13] Painter D, Smith A, de Tute R, et al. The clinical impact of staging bone marrow examination on treatment decisions and prognostic assessment of lymphoma patients [J]. Br J Haematol, 2015, 170(2): 175 - 178.

(2024-06-03 收稿)
(本文编辑:任英慧)