

· 病例报告 ·

DOI: 10.12449/JCH250925

原发性脾淋巴瘤误诊为干燥综合征合并肝硬化1例报告

李成成¹, 刘渝洪¹, 王 路¹, 彭 虹², 罗新华², 李 宏^{1,2}

1 贵州医科大学临床医学院, 贵阳 550004

2 贵州省人民医院肝病感染科, 贵阳 550002

通信作者: 李宏, 625062102@qq.com (ORCID: 0000-0003-0601-3198)

摘要: 原发性脾淋巴瘤是一类罕见的恶性肿瘤, 临床表现与干燥综合征、肝硬化存在一定的相似性, 易导致误诊。本个案报道1例被误诊为干燥综合征合并肝硬化的原发性脾淋巴瘤患者, 以加深对原发性脾淋巴瘤、干燥综合征及肝硬化的认识, 以免误诊及延误治疗。

关键词: 淋巴瘤; 脾疾病; 干燥综合征; 肝硬化; 误诊

基金项目: 国家自然科学基金(82060123); 贵州省人民医院人才项目([2023]-29)

Primary splenic lymphoma misdiagnosed as Sjögren's syndrome with liver cirrhosis: A case report

LI Chengcheng¹, LIU Yuhong¹, WANG Lu¹, PENG Hong², LUO Xinhua², LI Hong^{1,2}

1. School of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China; 2. Department of Infectious Diseases, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, China

Corresponding author: LI Hong, 625062102@qq.com (ORCID: 0000-0003-0601-3198)

Abstract: Primary splenic lymphoma is a rare malignant neoplasm, with similar clinical manifestations to Sjögren's syndrome and liver cirrhosis, which often leads to misdiagnosis. This article reports a case of primary splenic lymphoma misdiagnosed as Sjögren's syndrome with liver cirrhosis, in order to improve the understanding of primary splenic lymphoma, Sjögren's syndrome, and liver cirrhosis and avoid misdiagnosis and treatment delay.

Key words: Lymphoma; Splenic Diseases; Sjögren's Syndrome; Liver Cirrhosis; Diagnostic Errors

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82060123); Talent Program of Guizhou Provincial People's Hospital ([2023]-29)

1 病例资料

患者女性, 73岁, 因“双下肢乏力半年、反复间断发热4天”于2023年4月25日入住贵州省人民医院。患者有5年荨麻疹、心肌缺血病史。2022年10月因“口干、眼干”于院外查血涂片提示: 红细胞(RBC)、白细胞(WBC)、血小板(PLT)水平下降; 肝功能示: AST、乳酸脱氢酶(LDH)、TBil、DBil、总胆汁酸(TBA)水平异常增高(表1); 自身免疫抗体谱: 抗核抗体、抗SSA-R60抗体、抗SSA-R52抗体、抗增殖细胞核抗原抗体均阳性; 腹部增强CT示: 脾大, 脾内

多发低密度占位(考虑血管瘤), 脾静脉扩张(约14 mm); 唇腺活检示: 唇腺组织在4×10倍镜视野下见2个淋巴细胞浸润灶(每灶淋巴细胞>50个)。初步诊断为干燥综合征合并肝硬化。予利可君片促进造血、聚乙二醇滴眼液改善眼干, 甘露聚糖及胎盘多肽调节免疫治疗后出院, 并予中药治疗3个月余(具体不详), 患者口干、眼干、乏力等症状无改善。2023年2月再次于院外检查血涂片提示: RBC、WBC、PLT水平下降加重(表1)。腹部增强CT示: 脾大(约16.6 cm×5.5 cm), 腹膜腔和腹膜后淋巴结增多、增大, 门静脉增粗(约15 mm), 疑似肝硬化。肝硬度值:

表1 患者就诊期间检验结果
Table 1 Test results during patients' visits

| 指标 | 2022年10月 | 2023年2月 | 2023年4月 | 正常值参考范围 |
|-----------------------------|----------|---------|---------|-------------|
| WBC($\times 10^9/L$) | 2.18 | 1.31 | 1.32 | 3.50 ~ 9.50 |
| RBC($\times 10^{12}/L$) | 3.37 | 2.55 | 2.75 | 3.80 ~ 5.70 |
| PLT($\times 10^9/L$) | 80 | 44 | 67 | 125 ~ 350 |
| Hb(g/L) | 97 | 79 | 82 | 114 ~ 163 |
| 中性粒细胞百分比(%) | 60.0 | 83.2 | 34.2 | 40.0 ~ 75.0 |
| 中性粒细胞绝对值($\times 10^9/L$) | | 1.09 | 0.27 | 1.80 ~ 6.30 |
| CRP(mg/L) | | 14.3 | 31.9 | 0.0 ~ 5.0 |
| AST(U/L) | 51.0 | 63.4 | 94.0 | 13.0 ~ 35.0 |
| TBil($\mu\text{mol/L}$) | 48.0 | | 45.0 | 3.4 ~ 20.5 |
| DBil($\mu\text{mol/L}$) | 34.0 | | 19.3 | 0.0 ~ 8.6 |
| TBA($\mu\text{mol/L}$) | 16.7 | 31.9 | 21.5 | 0.0 ~ 10.0 |
| LDH(U/L) | 563 | | 1 134 | 120 ~ 250 |
| IL-6(pg/mL) | | 86.6 | | 0.0 ~ 7.0 |
| 铁蛋白(ng/mL) | 1 486 | | >2 000 | 13 ~ 150 |

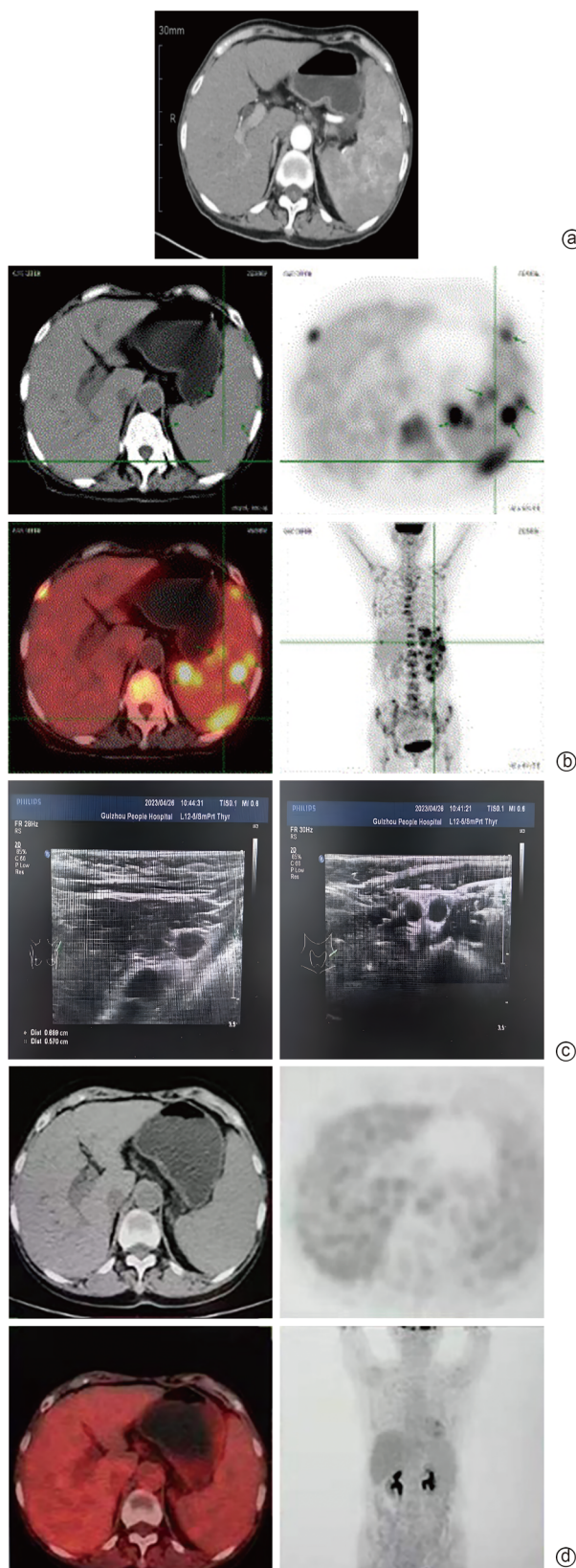
注:CRP,C反应蛋白。

21.0 kPa。考虑干燥综合征合并自身免疫性肝硬化(失代偿期),同时患者期间反复发热,热峰38.6℃,予莫西沙星抗感染、粒细胞刺激因子升WBC、激素及环孢素免疫抑制、重组人血小板生成素及阿伐曲泊帕升PLT、水飞蓟宾及安络化纤丸护肝等治疗后发热好转,但RBC、WBC、PLT下降水平仍未改善。遂于2023年4月25日于贵州省人民医院进一步诊治,查体:全身浅表淋巴结未触及肿大,皮肤及巩膜可疑黄染、肝肋下未触及、脾肋下五横指可扪及下缘(约7 cm)。实验室检查:RBC、WBC、PLT水平下降明显,中性粒细胞缺乏,重度贫血,铁蛋白升高(表1)。影像学检查:腹部增强CT示:肝脏边缘稍圆钝,肝硬化,脾大(约18.3 cm \times 5.9 cm),脾内多发强化结节,门静脉及脾静脉扩张(直径分别为16、19 mm)(图1a);PET/CT示:脾大并发不规则等-稍低密度结节及团块影,氟代脱氧葡萄糖代谢增高,考虑脾原发淋巴瘤并全身多发转移(图1b);浅表淋巴结彩超示:双侧腋窝淋巴结回声异常(图1c)。骨髓检查:骨髓涂片(图2a)、活检、细胞染色无明显异常;骨髓流式细胞免疫荧光见约8.3%的CD3⁺CD8⁺dim的T细胞,伴免疫表型部分异常(图2b)。T细胞克隆评估:TCRB基因D β +J β 1/2 299 bp处检测到单克隆重排,TCRG基因于V γ 1f-J γ 1.1/2.1 236 bp处检测到多克隆背景的单克隆重排(图3a);B细胞克隆评估:IGK基因于V κ -J κ 150 bp处检测到单克隆重排(图3b)。先后给予莫西沙星、亚胺培南西司他丁钠抗感染后体温好转但未恢复正常,因高龄、一般情况差就诊多家省内外医院且均未行脾活检,出院后仍反复发热,于2023年10月行腋窝淋巴结活检示:淋巴结内见恶

性肿瘤,瘤细胞大,核形不规则,见双核及多核瘤细胞,核明显,核分裂像易见。免疫组化提示:CD20(+),CD38(+),PAX-5(+),Ki-67(60%+),MUM-1(+),CD5部分弱+,CD30(-),ALK(-),CD3(-),HMB45(-),EMA(-),CK(-)。最终诊断:原发性脾弥漫大B细胞淋巴瘤、继发性干燥综合征、失代偿期肝硬化、噬血细胞综合征。考虑高龄患者耐受性差,并伴有癌细胞全身多器官转移,手术无法改善生存期,即手术风险与获益比不匹配,首选全身化疗为主,于2023-11-30、2024-01-04、2024-02-01、2024-03-07行4个周期Polar-CHP方案(维泊妥珠单抗、利妥昔单抗、环磷酰胺、表柔比星、地塞米松)化疗,辅予护肝、输血等治疗后口干、眼干、乏力等症状减轻,全血细胞稳定、LDH水平下降(表2),复查PET/CT示脾脏增大伴密度不均,其内多发稍等/稍高密度结节及片状影,代谢未见增高,肝脏形态可,轮廓光滑,提示淋巴瘤活性受抑、肝硬化程度减轻(图1d)。

2 讨论

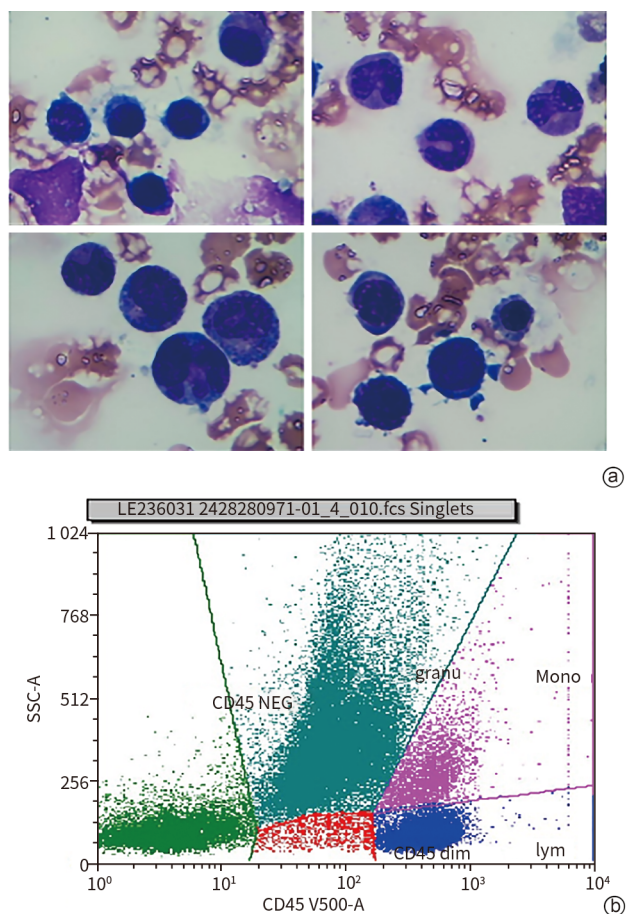
原发性脾淋巴瘤是一种罕见的淋巴组织增生性疾病,其在所有淋巴瘤中所占不足1%^[1-2],可累及全身多系统,多见于中老年人,临床表现多样复杂。早期症状可出现发热、乏力、食欲减退、肝脾肿大、贫血、黄疸等^[3],因其缺乏特异性,极易误诊或漏诊。此外,部分患者还可能出现非特异性免疫学指标阳性表现,如CRP、抗核抗体、抗干燥综合征A抗体(anti-Sjögren's syndrome A antibody,抗SSA)-R52抗体等^[4],临床易误诊为自身免疫性疾病,从而影响原发性脾淋巴瘤的及时诊断及规范治疗。



注:a,腹部增强CT;b,入院PET/CT;c,超声;d,复查PET/CT。

图1 患者影像学结果

Figure 1 Imaging of the patient

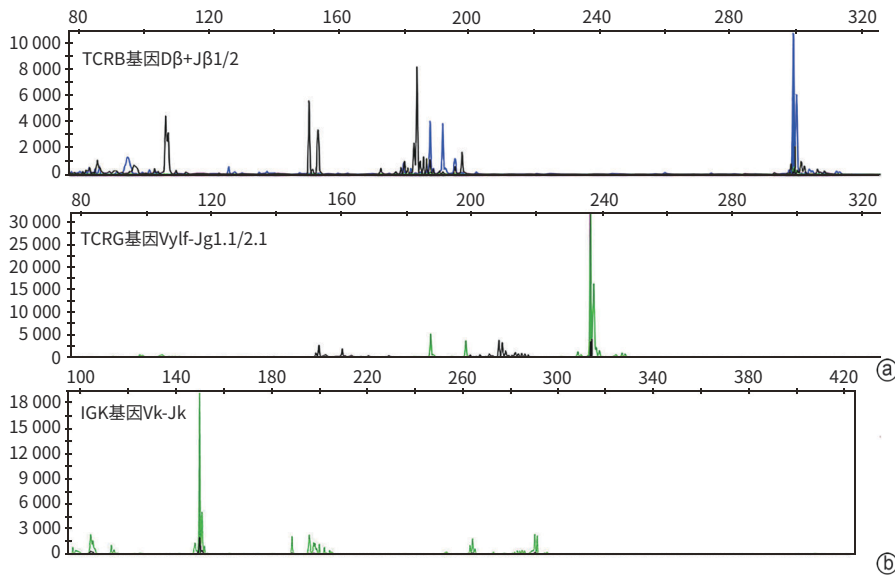


注:a,骨髓涂片(瑞氏染色,×1 000);b,骨髓流式细胞分析。

图2 患者骨髓检查结果

Figure 2 Bone marrow examination of the patient

干燥综合征是一种以淋巴细胞增殖和进行性外分泌腺体损伤为特征的慢性炎症性自身免疫性疾病。临床上分为原发性及继发性,除有唾液腺、泪腺功能受损以外,亦可出现多系统多器官受累,血清中存在自身抗体和高免疫球蛋白血症,无法根治^[5-6]。有研究显示,自身免疫性疾病与淋巴瘤可能存在致病机制上的相关性。一方面,自身免疫性疾病患者发生淋巴瘤的风险增加,尤其是非霍奇金淋巴瘤^[7],其在干燥综合征中的发病率高于其他自身免疫性疾病^[8];另一方面,部分淋巴瘤患者可表现出类似自身免疫性疾病的风湿性症状,如关节疼痛等^[9]。此外,干燥综合征还可累及血液系统及肝脏,引发血细胞减少、肝炎、肝硬化等并发症^[10-11]。因此,从临床表现来看,干燥综合征、淋巴瘤及肝硬化均可表现为脾大、血细胞减少、免疫学指标异常,这种症状的高度重叠性构成了误诊的基础。本病例中,患者以口干、眼干为首发症状,实验室检查提示血细胞减少、抗SSA-R60抗体、抗SSA-R52抗体阳性,唇腺活检发现淋巴细胞浸润,初步符合干燥综合征诊断标准;腹



注:a.T细胞克隆性评估;b.B细胞克隆性评估。

图3 T细胞和B细胞克隆性评估

Figure 3 Evaluation of T and B-cell clonality

表2 患者化疗期间检验结果

Table 2 Test results of patients during chemotherapy

| 指标 | 2023-11-30 | 2023-12-07 | 2023-12-21 | 2024-01-04 | 2024-01-08 | 2024-02-01 | 2024-02-06 | 2024-02-15 | 2024-03-07 | 2024-03-13 | 2024-04-17 | 正常值 参考范围 |
|------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|
| WBC($\times 10^9/L$) | 1.08 | 6.78 | 1.39 | 5.08 | 2.87 | 1.90 | 10.02 | 3.01 | 1.51 | 1.07 | 2.01 | 3.50 ~ 9.50 |
| 中性粒细胞 ($\times 10^9/L$) | 0.56 | 6.73 | 1.07 | 4.21 | 2.42 | 1.33 | 9.39 | 2.15 | 1.03 | 0.90 | 1.31 | 1.80 ~ 6.30 |
| Hb(g/L) | 24 | 55 | 64 | 92 | 77 | 86 | 91 | 107 | 96 | 86 | 102 | 114 ~ 163 |
| PLT($\times 10^9/L$) | 50 | 14 | 38 | 189 | 124 | 85 | 53 | 121 | 55 | 48 | 62 | 125 ~ 350 |
| LDH(U/L) | 625 | | | 217 | | 173 | | | | | | 120 ~ 250 |
| Fib(mg/dL) | 116 | 142 | | 329 | | 226 | | | | | | 238 ~ 498 |

注:Fib,纤维蛋白原。

部影像学检查提示脾大且伴有肝硬化征象,结合病史及检查,已排除病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、肝淀粉样变性、寄生虫感染、药物性肝损伤等常见肝硬化病因,骨髓检查未见骨髓源性血细胞减少证据。因而初期诊断为“干燥综合征合并自身免疫性肝硬化(失代偿期)”具有一定合理性。然而,给予免疫抑制剂治疗后,疾病的进展呈现反常轨迹,出现反复发热、重度贫血、粒细胞缺乏、铁蛋白及LDH持续升高,脾脏进行性增大,这些警示性临床特征不符合干燥综合征与肝硬化的自然病程,提示可能存在肿瘤负荷或细胞大量破坏,反映了潜在的恶性疾病本质,而这样的临床表现组合更倾向于血液系统恶性肿瘤。值得警惕的是,患者多次影像学提示脾大,且部分报告中指出“脾内血管瘤”可能,但缺乏明确病理学证据及对脾大背后病因的系统性分析,临床上未能引起重视,导致多次病理活检机会被推迟。尤其是在患者存在干燥综合征合并肝硬化情况下,临床上对“脾大伴全身症状”这

一关键性警示信号的病因鉴别能力缺乏,进一步延误诊断及治疗时机,构成误诊的关键因素之一。最终通过PET/CT检查发现脾脏高代谢异常、脾原发淋巴瘤合并全身多发转移,腋窝淋巴结活组织检查确诊为脾弥漫大B细胞淋巴瘤,给予4个周期Pola-R-CHP方案全身化疗后,复查PET/CT提示脾内淋巴瘤活性明显受抑、肝硬化情况改善,口干、眼干等症状亦有所缓解,进一步证实原发性脾淋巴瘤是疾病的核心病因。

肝硬化是慢性肝病进展导致肝纤维组织弥漫性增生的一个阶段,失代偿期可出现脾大、腹水等多种并发症^[12],是各种慢性肝病的终末期阶段,病理表现以肝脏弥漫性纤维化、假小叶形成、肝内外血管增殖为特征,代偿期无明显临床症状,失代偿期以门静脉高压为特征^[13]。但门静脉高压的病因不仅局限于肝硬化,还有非肝硬化性门静脉高压,其类型可分为肝前性、肝内性和肝后性3类,以肝内性为主,约占90%^[14]。国内外学者

在肝前性门静脉高压诊治的临床实践中提出左侧门静脉高压症的概念,即由脾静脉血栓或外压致脾静脉阻塞,从而引起其侧支循环门静脉系统的小循环开放,这类门静脉高压极为少见,占有门静脉高压症患者的5%^[15-16],本例患者腹部影像学示脾脏因淋巴瘤持续增大,伴随着脾静脉和门静脉的前后扩张,且脾静脉扩更为显著,肝硬化在门静脉、脾静脉持续扩张时发生并进展,然而后续的化疗使其淋巴瘤结节及门静脉较前缩小、肝硬化程度减轻,提示本例肝硬化可能是脾源性门静脉高压的参与下引起的,分析可能是淋巴瘤结节挤压脾静脉血管导致脾静脉及其分支狭窄或闭塞所致。

本病例诊疗历程凸显了原发性脾淋巴瘤诊断的复杂性及其在临床上的隐蔽性,患者最初的干燥综合征及肝硬化症状掩盖了潜在的恶性血液系统疾病,导致早期诊断方向偏离。因免疫学指标异常、影像学不典型及病理活检延迟确诊,最终造成诊断误判。提示临床医生面对多系统受累、病程演变不符合常规疾病特征及治疗反应不理想时,应保持诊断与鉴别诊断的开放性,高度警惕恶性肿瘤可能。对于门静脉高压,应特别重视脾源性引起的门静脉高压这一特殊类型,其背后常隐匿严重病因,对疾病的早期精准诊疗至关重要。同时,在疑似淋巴瘤的诊断过程中,除骨髓检查和组织活检外,还应结合影像学PET/CT、流式细胞分析、分子遗传学检测(基因检测和细胞核型分析)等综合性检查,以提高诊断特异性。综上所述,本病例提醒广大医师需在复杂共病背景下加强病情演变的动态评估,对比病情变化,最大程度避免误诊、漏诊,并重视慢性病患者的长期随访,及时调整治疗策略。

伦理学声明: 本例报告已获得患者知情同意。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 李成成负责文章撰写;刘渝洪、王路负责收集及整理临床数据;李宏、彭虹负责拟定写作思路,指导撰稿;罗新华参与修改论文。

参考文献:

- [1] MAIA NEVES N, PESTANA LOPES A, CARVALHO COELHO S, et al. Primary splenic diffuse large B-cell lymphoma: A case report[J]. Eur J Case Rep Intern Med, 2023, 10(7): 003932. DOI: 10.12890/2023_003932.
- [2] YAO QY, WU ZS, SHI RJ, et al. Primary splenic lymphoma with jaundice and spontaneous splenic rupture: A case report[J]. J Clin Hepatol, 2021, 37(7): 1679-1681. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.07.042. 姚秋艳, 吴泽生, 施荣杰, 等. 以黄疸为表现并发性脾破裂的原发性脾淋巴瘤1例报告[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(7): 1679-1681. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.07.042.

- [3] SEIJARI MN, KASPO S, ALSHURAF A, et al. Primary splenic diffuse large B-cell lymphoma: A case report and literature review of a rare condition[J]. Case Rep Oncol, 2024, 17(1): 447-453. DOI: 10.1159/000537780.
- [4] LI XP. Correlation analysis between immune index detection and clinical prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma[D]. Suzhou: Soochow University, 2021. 李馨培. 弥漫性大B细胞淋巴瘤患者免疫指标检测与临床预后的相关性分析[D]. 苏州: 苏州大学, 2021.
- [5] BRITO-ZERÓN P, BALDINI C, BOOTSMA H, et al. Sjögren syndrome[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16047. DOI: 10.1038/nrdp.2016.47.
- [6] JINAG X, YANG J, ZHOU L, et al. Laboratory biomarker profiles and labial gland lymphocyte immunophenotyping in patients with primary Sjögren's syndrome and hematologic involvement[J]. Clin J Med Offic, 2024, 52(10): 1017-1021. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2024.10.07. 蒋欣, 杨洁, 周磊, 等. 原发性干燥综合征合并血液系统损害患者实验室指标特征及唇腺淋巴细胞免疫表型分析[J]. 临床军医杂志, 2024, 52(10): 1017-1021. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2024.10.07.
- [7] QIN YD, LI J, PEI XC, et al. Central nervous system lymphoma complicated with Sjögren's syndrome: A case report and literature review[J]. J Jilin Univ Med Ed, 2023, 49(1): 209-214. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20230128. 秦毅丹, 李佳, 裴晓晨, 等. 中枢神经系统淋巴瘤并发干燥综合征1例报告及文献复习[J]. 吉林大学学报(医学版), 2023, 49(1): 209-214. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20230128.
- [8] JIA YW, YAO PZ, LI J, et al. Causal associations of sjögren's syndrome with cancers: A two-sample mendelian randomization study[J]. Arthritis Res Ther, 2023, 25(1): 171. DOI: 10.1186/s13075-023-03157-w.
- [9] GAMAGE KKK, RIFATH MIM, FERNANDO H. Migratory polyarthritis as a paraneoplastic syndrome in a patient with diffuse large B cell lymphoma: A case report[J]. J Med Case Rep, 2018, 12(1): 189. DOI: 10.1186/s13256-018-1700-5.
- [10] NEGRINI S, EMMI G, GRECO M, et al. Sjögren's syndrome: A systemic autoimmune disease[J]. Clin Exp Med, 2022, 22(1): 9-25. DOI: 10.1007/s10238-021-00728-6.
- [11] ANDRÉ F, BÖCKLE BC. Sjögren's syndrome[J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2022, 20(7): 980-1002. DOI: 10.1111/ddg.14823.
- [12] GINÈS P, KRAG A, ABRALDES JG, et al. Liver cirrhosis[J]. Lancet, 2021, 398(10308): 1359-1376. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)01374-x.
- [13] JUANOLA A, POSE E, GINÈS P. Liver Cirrhosis: Ancient disease, new challenge[J]. Med Clin (Barc), 2025, 164(5): 238-246. DOI: 10.1016/j.medcli.2024.11.002.
- [14] GIOIA S, NARDELLI S, RIDOLA L, et al. Causes and management of non-cirrhotic portal hypertension[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2020, 22(12): 56. DOI: 10.1007/s11894-020-00792-0.
- [15] ZHENG KX, GUO XZ, FENG J, et al. Gastrointestinal bleeding due to pancreatic disease-related portal hypertension[J]. Gastroenterol Res Pract, 2020, 2020: 3825186. DOI: 10.1155/2020/3825186.
- [16] MAYER P, VENKATASAMY A, BAUMERT TF, et al. Left-sided portal hypertension: Update and proposition of management algorithm[J]. J Visc Surg, 2024, 161(1): 21-32. DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2023.11.005.

收稿日期: 2024-06-18; 录用日期: 2025-05-22

本文编辑: 王莹

引证本文: LI CC, LIU YH, WANG L, et al. Primary splenic lymphoma misdiagnosed as Sjögren's syndrome with liver cirrhosis: A case report[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(9): 1883-1887.

李成成, 刘渝洪, 王路, 等. 原发性脾淋巴瘤误诊为干燥综合征合并肝硬化1例报告[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(9): 1883-1887.