

EB 病毒淋巴增殖性疾病国际分类会议介绍及分类说明

周小鸽¹ 何乐建² 金妍¹

1 首都医科大学附属北京友谊医院病理科 100050

2 首都医科大学附属北京儿童医院病理科

EB 病毒 (EBV) 淋巴增殖性疾病 (LPD) 国际分类会议于 2008 年 9 月 8~9 日在美国华盛顿 Bethesda 的美国国家卫生研究院 (NIH) 召开。会议由国家癌症研究所 (NCI)、国家过敏和传染病研究所 (NIAID) 和国家卫生研究院少见病办公室联合主办。Elaine S. Jaffe 和 Jeffrey Cohen 教授是会议组织者, 共有 40 人参加会议, 其中美国学者 28 位、日本 4 位, 中国香港、中国大陆、韩国、德国、英国、西班牙、澳大利亚和秘鲁学者各 1 位。40 位与会者中包括 14 位病理学家和 26 位病毒学家、免疫学家、感染疾病专家、血液病学家和肿瘤学家。这 14 位病理学家是: Elaine S. Jaffe, Nancy Harris, Lawrence Weiss, Steven Swerdlow, Stefania Pittaluga (以上 5 位来自美国), Leticia Quintanilla-Maritinez (德国), Miqueel Piris (西班牙), John Chan (中国香港), Xiaoge Zhou (中国大陆), Tadashi Yoshino, Koichi Oshima, Shigeo Nakamura (以上 3 位来自日本), Young Ko (韩国), Carlos Barrionevo (秘鲁)。这是中国大陆学者首次参加国际淋巴组织疾病分类, 具有历史性意义。会议召开的背景: 根据 WHO 淋巴瘤分类的原则之一, 即应该采用所有能够得到的技术和方法从多个角度认识和定义疾病, 对已经明确的疾病做出明确定义, 对于目前尚不明确的疾病待以后研究资料充分了再进行定义。因此, WHO 分类具有生命力, 可以不断更新, 补充新的内容, 甚至修订以前不恰当的认识。根据这一原则, 2001 年 WHO 淋巴瘤分类中定义了 30 多个疾病和亚型或变异型。在过去的 7 年中对有些新的疾病又有了认识, 比如 EBV 相关的淋巴组织增殖性疾病。这是一大类非常复杂的疾病, 涉及到 B 细胞、T 细胞和 NK 细胞增殖, 以及良性、交界性和恶性病变。需要东西方国家的基础、病理和临床学者合作共同研究, 相互交流, 提高和统一认识。这次分类会议就是在这样的背景下召开的。这次会议是 WHO 淋巴瘤分类的延续和深入, 是为下一次 WHO 分类修订做准备。本次会议的多位学者是参加 WHO 淋巴瘤分类的专家。

会议的主题和目标: 会议主题是“非免疫缺陷患者中的 EB 病毒淋巴增殖性疾病 [Epstein-Barr Virus Lymphoproliferative Disease (EBV LPD) in Non-immunocompromised Hosts]”。含义是不包括免疫缺陷患者发生的 EBV 淋巴增殖性疾病, 如 HIV 和艾滋病患者发生的 EBV+淋巴增殖性疾病, 移植后和其他医源性导致免疫低下或缺陷患者发生的淋巴增殖性疾病。也不包括 2001 年 WHO 分类中已明确定义过的一些 EBV 相关淋巴瘤, 如霍奇金淋巴瘤、鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤、Burkitt 淋巴瘤等。会议的总体目标是“更好认识和理解 EB 病毒淋巴增殖性疾病的发病机制、进行分类和改善治疗”。它包括 4 个具体目标: (1) 从血液学、肿瘤学和传染病的范畴更好的认识和理解 EB 病毒淋巴增殖性疾病; (2) 制定 EBV+的 B 细胞和 T 细胞增殖性疾病的分类; (3) 提出研究这些疾病病因和治疗的构架; (4) 提出治疗这些疾病的临床新方案并考虑组织国际合作研究。为了达到以上目标, 会议分成了 4 个部分: (1) EBV+B 细胞淋巴增殖性疾病的生物学; (2) B 细胞和 T 细胞性急性和慢性 EBV 综合征; (3) EBV 淋巴组织增生性疾病的并发症和治疗; (4) 病理读片交流。第 1 个部分由病毒学家介绍 EBV 的生物学特征和进展; 第 2 部分由来自不同国家的病理和临床学者分别介绍 EBV+B 细胞、T 细胞和 NK 细胞淋巴增殖性疾病的病理学特征和临床特点; 第 3 部分主要由临

床血液专家介绍相关的治疗方案和进展；第4部分病理读片，由各国学者提供 EBV 淋巴增殖性疾病病例进行读片讨论。另外，会议还讨论了如何组成研究 EBV+淋巴增殖性疾病的国际协作。会议的分类：经过2d紧张而充实的会议，大家一致认为达到了更好理解 EBV 淋巴增殖性疾病的目的，同时提出了这些疾病分类草案 (proposal)，并进行了热烈的讨论。下面的分类草案是本人记录和整理并与陈国璋医师讨论达成一致后列出的分类条款，仅供大家参考（表1）。而正式草案要等 Jaffe 教授整理完大家的讨论意见以后通过杂志正式发表。

表1 EBV+淋巴增殖性疾病分类

一、EBV+B 细胞淋巴增殖性疾病

1. EBV+淋巴组织反应性增生(淋巴结)
2. 慢性活动性 EBV 感染-B 细胞型 (CAEBV-B), (也有称慢性/持续性传单)
 - (1) 多形性 B 细胞淋巴增殖性疾病 (淋巴结)
 - (2) 多形性 B 细胞淋巴增殖性疾病 (结外)
 - (3) 单形性 B 细胞淋巴增殖性疾病 (EBV+大 B 细胞淋巴瘤-浆母细胞型)
3. 老年性 EBV+大 B 细胞淋巴瘤

二、EBV+T/NK 细胞淋巴增殖性疾病

儿童 EBV+ T/NK-细胞淋巴增殖性疾病(慢性活动性 EBV 感染-T/NK 细胞型, CAEBV-T/NK)

- (1) 系统性 EBV+ T 细胞淋巴增殖性疾病(单、寡、多克隆)
- (2) 皮肤 T 细胞和 NK 细胞变异型
 - (a) 种痘水疱病样 T 或 NK 细胞淋巴增殖性疾病(增生一肿瘤)
 - (b) 蚊叮超敏反应(增生一肿瘤)

慢性活动性 EBV 感染-B 细胞 (CAEBV-B) 的诊断标准:

1. 严重疾病(如高热、肝脾肿大等)病程超过6个月
2. 血清 EBV 抗体滴度增高(抗 CVA-IgG \geq 5120, 抗 EA-IgG \geq 640, 或抗 EBNA $<$ 2), 和(或)EBV 负荷(拷贝数)升高
3. 主要器官受累及的组织学证据, 如间质性肺炎、骨髓造血细胞减少、色素膜炎、淋巴结炎、持续性肝炎或脾大
4. 受感染组织中 EBV 阳性 B 细胞数量增多 (EBER/LMP1+)

慢性活动性 EBV 感染-NK/T 细胞 (CAEBV-T/NK) 的诊断标准:

1. 严重疾病(如高热、肝脾肿大等)病程超过3(或6)个月
2. 血清 EBV 抗体滴度增高(抗 CVA-IgG \geq 5120, 抗 EA-IgG \geq 640, 或抗 EBNA $<$ 2), 和(或)EBV 负荷(拷贝数)升高
3. 主要器官受累及的组织学证据, 如间质性肺炎、骨髓造血细胞减少、色素膜炎、淋巴结炎、持续性肝炎或脾大
4. 受感染组织中 EBV 阳性 T/NK 细胞数量增多 (EBER+/LMP1+)

系统性 EBV+ T 细胞淋巴增殖性疾病的分级:

- A1: 多形性组织学特征以及多克隆 T 细胞增生
- A2: 多形性组织学特征以及单克隆 T 细胞增生
- A3: 单形性组织学特征以及单克隆 T 细胞增生

分类说明

一、EBV+B 细胞淋巴增殖性疾病, 西方国家报到较多, 东方国家报到较少, 我国也存在这类疾病, 但具体发病情况目前尚无详细资料

1. EBV+淋巴组织反应性增生(淋巴结): 应该包括两种情况, 一是典型的传染性单核细胞增生症(传单), 即患者有咽痛、发烧、淋巴结肿大、外周或骨髓查见异型淋巴细胞、血清嗜异性反应阳性等, 淋巴结活检以 T 区(副皮质区和滤泡间区)增生伴有多少不等 EBER(LMP1) 阳性 B 活化母细胞和免疫母细胞。另一种是患者没有明显的临床症状或者很轻微的症状, 以淋巴结肿大为突出表现, 病理学上也是以 T 区增生为特征伴有多少不等 EBER (LMP1) 阳性 B 活化母细胞和免疫母细胞。这些患者的病程往往比较短, 多数在 1 个月内好转, 少数 3 个月内康复。

2. 慢性活动性 EBV 感染-B 细胞型: 患者病程超过 6 个月, 受累及部位可以是淋巴结也可以是结外, 形态学表现为原有结构消失, 细胞呈多形性, 大小不等, 多数细胞表达 CD20, 多少不等的细胞 EBER 阳性, 因此定义为多形性 B 细胞淋巴增殖性疾病。这类疾病有多克隆、寡克隆和单克隆, 预后往往不好。其中部分病例发展成单一的细胞形态特征, 即形态学上达到了淋巴瘤的特征, 因此称为单形性 B 细胞淋巴增殖性疾病, 即 EBV+大 B 细胞淋巴瘤, 其中常见的是浆母细胞淋巴瘤。

3. 老年性 EBV+大 B 细胞淋巴瘤: 这是日本最先报到的一组疾病, 一般指 50 岁以上患者, 但也有少数病例在 45 岁以上, 甚至 40 岁以上的病例也包含其中。病理表现为多灶地图样坏死, 细胞多形性, 大中小的细胞都有, 容易与霍奇金淋巴瘤混淆。CD30 部分细胞阳性, CD20 弥漫阳性, EBER 和(或) LMP1 阳性。这类疾病比 EBV 阳性的霍奇金淋巴瘤和 EBV 阴性弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后差。

二、EBV+T/NK 细胞淋巴增殖性疾病

这类疾病主要发生在亚洲和南美洲, 西方国家罕见。目前在日本、韩国、台湾和秘鲁有报到, 中国大陆的中文杂志有报到。在此需要说明一点, 第 4 版 WHO 淋巴瘤分类中, 列出一项新的 T 细胞淋巴瘤病种, 叫做儿童 EBV+T 细胞淋巴增殖性疾病, 其中包括系统性儿童 EBV+T 细胞淋巴增殖性疾病和种痘水疱病样淋巴瘤。这些都被认为是恶性肿瘤, 它们的 ICD 编码分别是 9724/3 和 9725/3。但是本次会议一致认为它们是一个疾病谱系, 良性、交界性和恶性, 从细胞和 EBV 的克隆性来看也是包括单、寡、多克隆。因此, 不能简单地将它们都视为恶性肿瘤。具体情况如下。

1. 系统性 EBV+T 细胞淋巴增殖性疾病(单、寡、多克隆): 这类疾病主要发生在儿童, 也见于成人和老年人。主要表现为长期(>3 个月, 或 6 个月)反复发热和全身多器官受累及, 如淋巴结肿大、肝脾肿大、胸腹水、皮疹、眼睑手脚水肿、色素膜炎、间质性肺炎、肝肾功能障碍、血细胞减少、血清 EBV 抗体滴度升高、EBV DNA 拷贝数增高。形态学表现为淋巴结 T 区增宽至正常淋巴结结构完全消失, 细胞形态以核不规则的中小异型淋巴细胞浸润为主, 可有散在大细胞, 常常混杂其他反应性炎性细胞。结外病变也是类似的细胞组成和形态表现。病变中细胞呈单一性时, 细胞可以中大为主。因此, 根据组织结构和细胞形态特点结合克隆性分析, 将这类疾病分成不同级别: A1: 多形性组织学特征以及多克隆 T 细胞增生。A2: 多形性组织学特征以及单克隆 T 细胞增生。A3: 单形性组织学特征以及单克隆 T 细胞增生。B: 婴儿爆发性淋巴增殖性疾病/嗜血细胞综合征。B 级表现为单形性细胞形态和单克隆表型, 常常发生在婴儿和 1~3 岁儿童, 起病急, 病程短, 死亡率高。这类疾病多数为 T 细胞, 表达 CD3 和细胞毒性分子(TIA-1 和 Granzyme B), 部分为 NK 细胞, 表达 CD56。EBER 多少不等

的细胞阳性。根据目前我国的国情，能够做细胞和 EBV 克隆性检测的单位毕竟很少，因此，我们从形态学上划分出多形性或单形性就可以了。这次我们在会上介绍了 6 年来我们遇到的 29 例（其中部分病例为北京儿童医院病理科何乐建医师提供）系统性 EBV+ T 细胞淋巴增殖性疾病。男性 18 例，女性 11 例，男女比为 1.6:1。平均年龄 10.4 岁，中位年龄 8.5 岁。临床表现包括发热(97%)、淋巴结肿大(76%)、肝脾肿大(62%)、皮疹(21%)、血细胞减少(21%)、间质性肺炎(10%)、蚊咬超敏反应(7%)、牙龈溃疡(3%)、色素膜炎(3%)、嗜血细胞综合征(3%)、血清 EBV-IgG+ (5/5)。19 例获得随访，其中 6 例死亡，3 例死于嗜血细胞综合征，另外 3 例分别死于 DIC、肿瘤和输血错误。这 6 个死亡病例的中位生存时间是 15 个月。其他 13 个随访病例的中位生存时间是 23.8 个月。形态学同上面描述一致，根据病变程度我们将其分为 3 组。组 1，无明显结构破坏、无或轻微异型淋巴细胞；组 2，部分结构破坏、轻~中度异型淋巴细胞；组 3，结构全部破坏、中~重度异型细胞。组 1 是多形性，组 2 是交界性，组 3 是单形性。所有 22 例进行了免疫表型检测的病例均表达 T 细胞抗原（CD3 或 CD45RO）和细胞毒性分子（TIA-1/粒酶 B）。11 例进行 CD56 检测，其中 10 为阴性；另 1 例部分细胞阳性，6 年后发展成了鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤。4 例 CD8+CD4-，1 例 CD4+CD8-。Ki-67 在 10%~30%。29 个病例全部 EBER 阳性，阳性细胞数在 10~500/HPF。

2. 种痘水疱病样 T 或 NK 细胞淋巴增殖性疾病：有的患者只有皮肤受累及，出现皮肤（阳光暴露或非暴露部位）疱疹、坏死、溃疡、结痂、瘢痕的种痘水疱病样的临床表现，伴或不伴反复高热。表皮坏死变性，真皮和皮下脂肪多形性核不规则中小异型淋巴细胞至单一中大细胞浸润。可以是 T 细胞，也可以是 NK 细胞。可以是多克隆、寡克隆和单克隆。EBER 阳性，阳性细胞多少不等。这次我们在会上介绍了 6 年来我们遇到的 16 例（其中部分病例为北京儿童医院病理科何乐建医师提供）种痘水疱病样 T 细胞淋巴增殖性疾病。男性 11 例，女性 5 例，男女比为 2.2:1。年龄 3~15 岁，中位年龄 7 岁。1/3 的病例姓张。所有病例在暴露部位都有皮肤水疱，其中 38% 在非暴露部位也有皮肤水疱。25% 有蚊叮后出现超敏反应。1 例伴眼睑水肿。也是出现皮肤疱疹、坏死、溃疡、结痂、瘢痕的种痘水疱病样的临床表现。多数病例春夏较重，秋冬缓解或较轻，特别是疾病早期更分明。1 例出现软疣。81% 伴有高热(38~40℃)，38% 伴有肝脾或淋巴结肿大。4 例有血清学检查资料，分别为 EBV-VCA-IgG+，EA-IgG+，NA-IgG+，EBV-IgG+ 1:2560 和 1:1280。7 例获得随访，其中 2 例死亡，分别在发病后 6 和 23 个月死于肝衰竭和多器官衰竭。其他 5 例平均随访 22 个月，病情稳定或处在闷燃状态，1 例已完全缓解 2 年。组织学改变同上面描述。所有 14 例进行免疫表型检查的病例均表达 CD3 和细胞毒性分子（TIA-1/粒酶 B）。2 例表达 CD56。4 例 CD8 阳性细胞多于 CD4，3 例相反。Ki-67 在 20%~70%。均表达 EBER，阳性细胞数在 8~100/HPF。其中 1 例做了两次活检，在病重时 EBER 阳性细胞数多，缓解时 EBER 阳性细胞数少。

3. 蚊叮超敏反应：有的患者被蚊叮后出现超敏反应，皮肤红肿、水疱、溃烂、结痂、瘢痕。组织学形态类似于种痘水疱病样 T 或 NK 细胞淋巴增殖性疾病，多数为 NK 细胞浸润，也有 EBV 感染，可以发展到 NK 细胞淋巴瘤。蚊叮超敏反应可以单独发生，也可发生在种痘水疱病样 T 或 NK 细胞淋巴增殖性疾病基础上。