

3 例确诊的肝脾 $\gamma\delta$ T 淋巴瘤临床诊断及特征分析*

华中科技大学同济医学院附属同济医院 汪智琼 刘娴 刘松雅 李登举 孟凡凯 黄丽芳*,
武汉 430030

摘要 目的:探讨肝脾 $\gamma\delta$ T 细胞淋巴瘤(HSTCL)的临床表现、病理学特征、免疫表型特点。方法:回顾性分析 3 例肝脾 $\gamma\delta$ T 细胞淋巴瘤患者的临床资料并文献复习。结果:男性 2 例,年龄分别为 18 岁、62 岁;女性 1 例,23 岁;2 例男性有肝脾大、B 症状、EB 病毒感染,其中 1 例有乙肝病毒感染;3 例均有血象减低、骨髓受累、肝功能异常、乳酸脱氢酶、铁蛋白升高、无淋巴结肿大。3 例骨髓细胞学中幼稚细胞明显增多,胞体中等或偏大,胞浆量丰富,胞核类圆形或不规则,染色质细致,核仁明显;免疫分型均表达 CD3、CD2、CD7、TCR $\gamma\delta$,部分 CD56 及 CD16 阳性,1 例初始部分表达 CD8,后不表达 CD8,3 例均不表达 CD4、CD5、CD57、TCR $\alpha\beta$;2 例检测到 TCRD 单克隆重排基因片段,1 例未检测到单克隆重排基因片段。3 例接受化疗患者,2 例因感染死亡,1 例行异基因造血干细胞移植随访 10 个月仍完全缓解。3 例患者从有临床症状到确诊时间分别为 2 个月、5 个月、8 个月,其中 2 例确诊到死亡时间分别为 7 个月、6 个月。结论:肝脾 $\gamma\delta$ T 淋巴瘤常侵犯骨髓,早期行骨髓细胞流式免疫分型明确诊断;该型淋巴瘤对化疗多耐药,预后差,异基因造血干细胞移植可能是治疗方法。

关键词 肝脾 $\gamma\delta$ T 淋巴瘤;骨髓侵犯;流式免疫分型;多药耐药

中图分类号 R733.4 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20200408

Clinical diagnosis and characteristic analysis of 3 cases of hepatosplenic gamma delta T-cell lymphoma WANG Zhi-qiong, LIU Xian, LIU Song-ya, LI Deng-ju, MENG Fan-kai, HUANG Li-fang*. Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract Objective: To investigate the clinical, pathological and immunophenotypic features of hepatosplenic gamma delta T-cell lymphoma (HSTCL). Methods: The clinical data of 3 patients with HSTCL were retrospectively analyzed and the literature was reviewed. Results: There were 2 males, aged 18 and 62 years respectively; and 1 female of 23 years old; 2 males had hepatosplenomegaly, B symptoms and EB virus infection, among which 1 case had hepatitis B virus infection; 3 cases had hemocytopenia, bone marrow involvement, abnormal liver function, elevated lactate dehydrogenase and ferritin, and no lymphadenopathy. In the bone marrow cytology of 3 cases, the number of immature cells was significantly increased, manifested as large cell body, rich cytoplasm, round or irregular nucleus, fine chromatin and obvious nucleolus; they all expressed CD3, CD2, CD7, TCR $\gamma\delta$ in immunophenotype, some CD56 and CD16 were positive, and one case initially expressed CD8, then the expression of CD8 was not detected. None of CD4, CD5, CD57 and TCR $\alpha\beta$ was detected in 3 cases; TCRD monoclonal rearrangement gene fragment was detected in 2 cases, and no monoclonal rearrangement gene fragment was detected in 1 case. Three patients received chemotherapy, two died of infection, and one patient received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. The follow-up period was 10 months. The time from clinical symptoms to diagnosis was 2 months, 5 months and 8 months respectively in 3 cases, and the time from diagnosis to death in 2 cases was 7 months and 6 months respectively. Conclusion: HSTCL often invades bone marrow, and early diagnosis by bone marrow cell flow cytometry is necessary; this type of lymphoma is multi drug resistant to chemotherapy, with poor prognosis; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation may be a therapeutic method.

Key words Hepatosplenic gamma delta T-cell lymphoma; Bone marrow invasion; Flow cytometry; Multidrug resistance

肝脾 $\gamma\delta$ T 细胞淋巴瘤(hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma, HSTCL)是一种侵袭性肿瘤,具有特定的形态学、免疫表型和临床特征。临床上常常误诊为白血病或其他淋巴系统肿瘤。本文报道 3

例 HSTCL 病例,总结其临床特点。

病例 1 男,18 岁。因“间断畏寒、盗汗 2 个月”入院,患者 2 个月前无明显诱因出现畏寒,伴盗汗、乏力,间断轻度咳嗽,咳白色痰。无发热、腹痛、腹泻,无呕血、黑便,无全身关节、肌肉酸痛,就诊于当地医院,病情未见明显缓解,于 2017 年 2 月 6 日

*基金项目:国家自然科学基金(No:81500082)

*通信作者:黄丽芳, E-mail: huanglifang627@163.com

转入华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科进一步诊治。体格检查:神志清楚,发育正常,贫血貌,自主体位。巩膜轻度黄染,全身浅表淋巴结未触及肿大,咽不红,扁桃体不肿大,颈软,胸廓对称无畸形,双肺呼吸音清,未闻及明显干湿性啰音。心律 82 次/min,律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹部平软,肝肋下未及,脾脏肋下一横指,双下肢无水肿。辅助检查:血常规 WBC $2.09 \times 10^9/L$, Hb 73 g/L, Plt $173 \times 10^9/L$, 网织红细胞 18.49%, 网织红细胞绝对值 $0.344 \times 10^{12}/L$ 。丙氨酸转氨酶 (ALT) 99 U/L, 天门冬氨酸转氨酶 (AST) 142 U/L, LDH 1424 U/L, 血清铁蛋白 3448 ng/mL, 纤维蛋白原 3.24 g/L, 血沉 63 mm/h。EB 病毒 DNA (外周血单个核细胞) 2.21×10^3 拷贝/mL, 血浆 EB 病毒核酸 < 最低检出限 copy/mL。胸片检查未见异常。彩超示:脾大,脾厚 7.1 cm, 腹主动脉旁及腹膜后未见明显异常。骨髓细胞学报告:骨髓增生明显活跃,幼稚细胞异常增生,占 12%,胞体较大,胞浆量丰富,胞核圆形或不规则,染色质细致,核仁明显,POX 染色呈阴性。粒系比例明显偏低,占 13%,中性粒细胞各阶段比例偏低,形态未见明显异常。红系比例明显偏高,占 70%,以中、晚幼红细胞为主,形态未见明显异常。淋巴细胞比例明显偏低。全片共见巨核细胞 89 个,分类 25 个巨核细胞,其中幼稚巨核细胞 2 个,成熟未产板型巨核细胞 10 个,成熟产板型巨核细胞 13 个。血小板散在,聚集易见。铁染色:外铁阴性;铁粒幼细胞 18%。血片:白细胞总数偏低,幼稚细胞 1%,中性粒细胞比例偏高,形态未见明显异常。成熟红细胞形态大小未见明显异常,计数 100 个白细胞可见 2 个有核红细胞。淋巴细胞比例偏低。意见:①幼稚细胞占 12% 骨髓象;②红系显著增生,请结合 MICM (细胞形态学 Morphology, 免疫学 Immunology, 细胞遗传学 Cytogenetics, 分子生物学 Molecular Biology) 进一步确诊,见图 1。骨髓活检:幼稚细胞易见,散在或小簇分布,红系显著增生(未做免疫组化)。骨髓流式细胞学:约 0.98% 细胞(占全部有核细胞)考虑为异常表型 $\gamma\delta T$ 淋巴细胞可能性大,表型:CD3dim、CD7dim、CD2、CD56bri、CD16、CD99dim、CD94bri、TCR $\gamma\delta$ dim、CD161bri,不表达 CD4、CD8、CD1a、TCR $\alpha\beta$ 、CD45RA、CD45RO、CD5、CD57、CD30、CD10、穿孔素、颗粒酶、Ki67 阳性率 40.89%。建议加做 TCR 基因重排检测。未见明显单克隆性异常 B 淋巴细胞及 NK 细胞。外周血未

检测到单克隆性 TCR 基因重排。骨髓活检:幼稚细胞易见,散在或小簇分布,红系显著增生(未做免疫组化)。PET-CT 示:①脾脏肿大,代谢无明显增高,骨髓代谢弥漫轻度增高。②右肺下叶及左侧斜裂微小结节,代谢无增高。③右上颌窦炎。

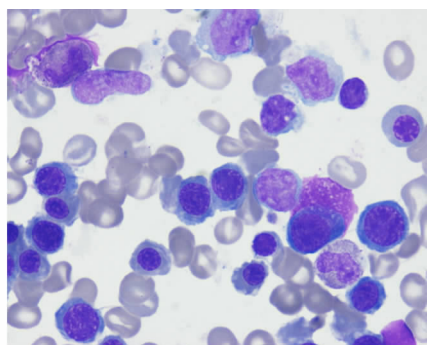


图 1 病例 1 骨髓细胞学,原始细胞及幼红细胞

患者出院后,在中国科学院血液病医院进一步检查,骨髓活检:苏木素-伊红染色 (HE) 及过碘酸雪夫染色 (PAS) 染色示送检骨髓大部分区域伴出血,部分区域骨髓增生大致正常(约 70%),粒红比例减小,粒系各阶段细胞可见,以中幼及以下阶段细胞为主,红系各阶段细胞可见,以中晚幼红细胞为主,巨核细胞不少,分叶核为主,异常淋巴细胞增多(约 10%~20%),散在或簇状分布,部分可见窦内分布,胞体中等大,胞浆量少,胞核椭圆形或略不规则,核染色质偏细。网状纤维染色 (MF-0 级)。免疫组化:异常淋巴细胞 CD56+、CD2+、CD3 弱+、CD5-、CD7-、CD4-、CD8-。白介素-10 896 pg/mL,肿瘤坏死因子 α 22.9 pg/mL。骨髓免疫分型 (CD) 系列 (淋巴瘤 T/NK):主要表达 CD2、CD3、CD7、CD56、TCR $\gamma\delta$,不表达 CD4、CD8、CD10、CD5、CD57、CD25、CD45RA、CD26、CD30、GranzymeB 报告示:T 淋巴细胞侵犯骨髓,肝脾 $\gamma\delta T$ 细胞淋巴瘤不排除。诊断为 $\gamma\delta T$ 细胞淋巴瘤 IV 期 B (骨髓侵犯),合并噬血细胞综合征,给予 CVP 方案化疗(环磷酰胺 750 mg/m², d1, 西艾克 4 mg/d, d1, 地塞米松 15 mg/d, d1~5), 抗感染、对症支持等治疗。2017 年 5 月因发热再次入院,因肝功能不好,给予改良 HL-04 方案化疗,间断使用依托泊苷,患者依从性不高,放弃治疗,4 个月后去世。

病例 2 男,62 岁。因“皮下出血点 5 月,发热 1 月余,左侧腰痛 10 d”入院,患者 5 个月前无明显诱因出现皮下出血点,无发热、血尿、黑便,至当地医院检查,发现血小板计数减少,未行骨穿等检查,口服药物治疗(具体不详)。1 个月前,患者受凉后

出现咽痛、低热,伴有干咳,就医后体温逐渐升高,达 39℃ 以上。10 d 前,患者突发左侧腰部疼痛。骨髓细胞学:有核细胞增生活跃,幼稚细胞占 67.5%,胞体大、形态不规则,胞浆量中等、嗜碱性,少数可见大小不等、多少不一的空泡,胞核类圆形、少数呈凹陷扭曲不规则,核染色质细致,核仁显隐不一;粒系占 17%,比例降低;红系占 9%,比例降低;血小板散在少见。考虑:急性白血病。腹部 CT:脾脏增大、梗死。2017 年 2 月底入住同济医院血液内科病房诊治。患者自起病以来,精神欠佳,睡眠、饮食尚可,大小便如常,体力、体重下降。既往病史:30 年前行阑尾切除术;2016 年 8 月行腹腔镜胆囊切除术。

体格检查:神志清楚,颈部、躯干、腹部、大腿根部可见多发片状散在皮下出血点,浅表淋巴结未及肿大,双肺呼吸音清,未闻及明显干湿啰音。腹部平软,肝脏肋下一横指,脾脏平脐伴触痛,双下肢轻度水肿。入院辅助检查:血常规:WBC $5.54 \times 10^9/L$, Hb 93.0 g/L, 血小板计数 $34.0 \times 10^9/L$ 。ALT 29 U/L, AST 76 U/L。乳酸脱氢酶(LDH) 1 162 U/L,血清铁蛋白 2 880 ng/mL。乙肝病毒(HBV-DNA) 1.21×10^5 IU/mL; EB 病毒 DNA(外周血单个核细胞) 1.47×10^4 拷贝/mL, 血浆 EB 病毒核酸 < 最低检出限 copy/mL。肿瘤全套: NSE 23.98 $\mu\text{g/L}$ 。胸部 CT:左下肺感染;双侧胸腔积液;纵隔淋巴结稍多。腹部超声:肝脾肿大;脾内多发异常低回声(脾梗死?)。骨髓细胞学:骨髓增生重度减低,粒系比例大致正常,占 50%,中性粒细胞以成熟阶段为主,形态未见明显异常。红系比例大致正常,占 16%,以晚幼红细胞为主,形态未见明显异常。淋巴细胞比例偏高,原始、幼稚淋巴细胞明显增多,占 15%,胞体较大,胞浆量中等,呈蓝色,胞核类圆形或不规则,染色质浓淡不均,核仁明显,POX 染色呈阴性。全片未找到巨核细胞,血小板散在,较少见。血片:原始、幼稚淋巴细胞易见,占 5%,见图 2。骨髓活检:幼稚细胞明显增生(未做免疫组化)。未检出异常融合基因。骨髓流式细胞学示:①约 4.87% 细胞(占全部有核细胞,占淋巴细胞 28.55%)考虑为异常表型 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞可能性大,表型: CD3、cCD3、CD7、CD2、CD45bri、CD38bri、CD16、CD19、CD45RO、CD94bri、TCR $\gamma\delta$ dim、CD161bri,不表达 CD4、CD8、CD1a、TCR $\alpha\beta$ 、CD45RA、CD5、CD56、CD57、CD117、CD30、CD20、CD22、CD138、CD34、CD103、CD25、CD10、Ki67 阳性率 30.63%。建议行 TCR 基因重排。②未见明显单克隆性异常 B 淋巴细胞及 NK 细胞;③有核红细胞比例偏高。骨髓抗原受体基因重排检

测:检测到 TCRD 单克隆重排基因片段。

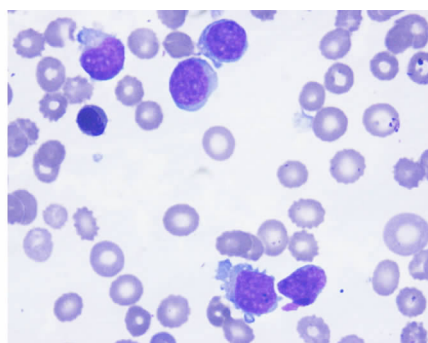


图 2 例 2 骨髓细胞学图片,原始、幼稚淋巴细胞

治疗及随访 确诊肝脾 $\gamma\delta$ T 细胞淋巴瘤 IV B 后,予以 CHOP 方案(环磷酰胺 750 mg/m^2 , d1; 阿霉素 50 mg/m^2 , d1; 长春新碱 1.4 mg/m^2 , 强的松 100 mg , d1~5)化疗,化疗结束,血小板计数 $52 \times 10^9/L$ 较前上升。后患者乏力、纳差,皮下出血点较前范围增多,并间断发热,高达 40℃,多次入院后予以抗感染、止血、护肝及对症支持治疗。2017 年 8 月随访死亡。

病例 3 女,23 岁。患者因“皮肤出血点,血小板计数减少 2 月”入院,患者 2 月前无明显诱因出现皮肤出血点,无血尿,血便。多次查血小板计数低于 $10 \times 10^9/L$,在给予输注血小板预防出血,患者无发热、关节痛,2018 年 10 月 29 日以“血小板减少待查”收入我科。患者自起病以来,精神、睡眠、饮食尚可,大小便如常,体力、体重无明显下降。既往体健,无药物过敏史,无手术史,预防接种史不详。

体格检查:神志清楚,查体合作,全身皮肤巩膜无黄染,浅表淋巴结无肿大。颈软,气管居中,甲状腺不大。胸骨无压痛。双肺呼吸音清,未闻及干湿啰音。心律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹平软,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未及, Murphy 征(-),肾区无叩击痛,肠鸣音正常。双下肢无水肿,肌力、肌张力及感觉正常。辅助检查:血常规:WBC $3.92 \times 10^9/L$,中性粒细胞绝对值 $0.48 \times 10^9/L$,血红蛋白 118.0 g/L,血小板计数 $3.0 \times 10^9/L$ 。ALT 38 U/L, AST 44 U/L, LDH 413 U/L,血清铁蛋白 976.6 ng/mL。腹部超声未见明显异常。骨髓细胞学:骨髓增生活跃,原始细胞明显增多,占 30%,胞体大,胞浆丰富,淡蓝色,部分可见空泡,胞核类圆形或不规则,染色质细致,核仁明显,POX 染色呈阴性。粒系比例偏低,占 34.5%,中性粒细胞各阶段比例正常或偏低,形态未见明显异常。红系比例偏低,占 11.5%,以中、晚幼红细胞为主,形态未见明显异常。淋巴细胞比例明显偏低。单核细胞比例偏

高,占 16%。全片共见巨核细胞 20 个,其中幼稚巨核细胞 2 个,成熟未产板型巨核细胞 18 个。血小板散在少见。可见组织细胞吞噬现象,吞噬粒细胞、幼红细胞、血小板等。血片:原始细胞易见,占 4%。淋巴细胞比例正常,单核细胞比例明显偏高,占 29%。血小板散在少见,见图 3、4。骨髓活检免疫组化报告:送检组织伴出血,骨髓增生减低(40%),粒红比例大致正常,粒系以中幼以下阶段细胞为主,红系以中、晚幼红细胞为主。可找到巨核细胞。未见淋巴细胞明显增多,散在或小簇分布。可见组织细胞吞噬造血细胞。免疫组化染色:MPO(粒细胞)+;CD3(散在)+;CD5(散在)+;CD4(散在)+;CD7(散在)+;CD8-;CD56-;bcl-2-;TIA-1-;Ki-67-。诊断意见:①淋巴细胞以 T 细胞为主;②可见组织细胞吞噬现象。流式免疫分型:TCR $\gamma\delta$ T 淋巴细胞约占 T 淋巴细胞 24%,占全部有核细胞 4.11%,表达 CD3、CD2、CD7、CD45RO、TCR $\gamma\delta$,部分表达 CD8、KI67(阳性率 37.3%),不表达 CD4、CD5、CD45RA、CD56、CD16、CD57、CD30、TCR $\alpha\beta$,细胞体积偏大,建议结合临床及型基因重排等排除 TCR $\gamma\delta$ T 细胞淋巴瘤。NK 细胞未见明显异常表达;未见明显单克隆性异常成熟 B 淋巴细胞。2018 年 12 月复查骨髓流式免疫分型: $\gamma\delta$ T 淋巴细胞约占全部有核细胞 0.049%,其中约 12% $\gamma\delta$ T 淋巴细胞 SSC 较正常淋巴细胞大,表达 CD3bri、CD2bri、CD7dim,不表达 CD4、CD8、CD5。诊断 $\gamma\delta$ T 细胞淋巴瘤 IVB。予以 IA 方案化疗(阿糖胞苷 100 mg,2 次/d,d1~7,艾诺宁 8 mg/m²,d1~3),同时予以支持对症治疗。2018 年 11 月 5 日骨髓细胞学未缓解,后予以 CHOPE 化疗方案:CTX 1200 mg,d1,多美素 40 mg,d1,西艾克 4 mg,d1,VP16 100 mg,d1~3,强的松 100 mg,d1~5。2019 年 8 月在中国科学院血液病医院成功进行异基因全相合造血干细胞移植,目前仍在完全缓解中。

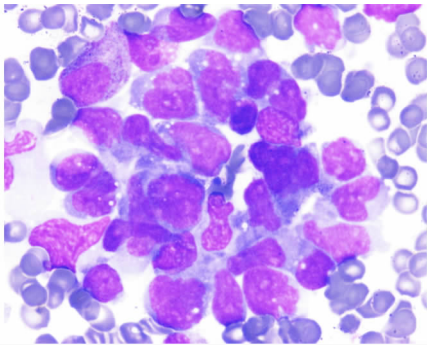


图3 病例3骨髓细胞学图片,成簇分布的原始细胞及单核细胞

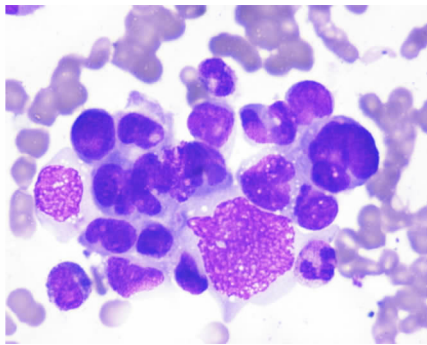


图4 病例3骨髓细胞学图片,成簇分布的原始细胞及单核细胞

讨论

1990 年 Fatter 等首次描述了 2 例 HSTCL。1994 年它被经修订的欧美淋巴瘤分类确认为一个临时的淋巴瘤亚类;在 2001 年 WHO 血液和淋巴组织肿瘤分类中被确认为一个独立的疾病^[1]。2008 年 WHO 分类确认了 2 个实体: HSGDTL 和皮肤 $\gamma\delta$ T 细胞淋巴瘤(primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma, PCGDTL),2016 年 WHO 分类时,又认识到 HSGDTL 通常来源于 $\gamma\delta$ T 细胞,约 2% 至 4% 的 T 细胞淋巴瘤(T cell lymphoma, TCL)表达 $\gamma\delta$ TCR,一些病例表达 $\alpha\beta$ 表型,但在临床和遗传学上还是相似,将 HSTCL 与肝脾 $\alpha\beta$ T 细胞淋巴瘤定为同一种疾病(肝脾 T 细胞淋巴瘤)的 2 个不同亚类^[2]。

HSTCL 有典型的临床病理特征,峰值发病年龄

表 1 3 例患者的基本信息

	性别	年龄(岁)	B 症状	肝脾肿大	淋巴结肿大	WBC(×10 ⁹ /L)
例 1	男	18	有	脾大(厚 7.1cm)	无	2.09
例 2	男	62	有	巨脾	无	5.54
例 3	女	23	无	无	无	3.92

	HB(g/L)	PLT(×10 ⁹ /L)	乳酸脱氢酶(U/L)	铁蛋白(ng/ml)	HBV(IU/mL)	单个核 EBV(拷贝/mL)
例 1	73	173	1424	3448.0	无	2.21×10 ³
例 2	93	34	1162	2880.0	1.21×10 ³	1.47×10 ⁴
例 3	118	3	413	976.6	无	无

是年轻人(中位年龄为 20~25 岁),多数为男性(男女比例为 10/1),有 B 症状(不明原因的发热、盗汗、体重减轻 > 10%),肝脾肿大,没有淋巴结肿大,实验室检测结果通常显示肝功能异常,乳酸脱氢酶水平异常,铁蛋白升高。骨髓几乎总是受累,可能伴有三系血细胞减少症。据报道,分别有 75% 和 85% 的患者出现贫血和血小板减少症^[3]。本文 3 例患者中 2 例贫血,2 例血小板计数明显减少。高危人群包括慢性免疫抑制患者,包括实体器官移植患者和长期接受抗原刺激的患者。特别是在实体器官移植患者中, $\gamma\delta$ TCL 代表了大多数移植后 T 细胞淋巴组织增生性疾病。由于长期免疫抑制,这些患者可能永远无法完全清除病原体,从而导致对 T 细胞的过度抗原刺激。由于 $\gamma\delta$ T 细胞表达识别多种病原体的有限特异性 TCR,因此多余的抗原刺激可能会促进恶性克隆的生长和扩张^[4]。有文献报道 HSGDTL 可能发生在感染了乙型肝炎病毒的患者^[5],本文中老年男性 HBV-DNA 1.21×10^5 IU/mL。EBV 病毒(Epstein-Barr virus)似乎在 TCL 中没有发挥主要作用,而在 B 细胞淋巴瘤中则更为常见。尽管 HSTCL 与这种病毒的关联非常少见,但所有亚型都描述了偶发病例,在亚洲似乎更常见(高达 20%)^[6~8]。本文例 1 及例 2 男性 EB 病毒 DNA(外周血单个核细胞)阳性,疾病的发生可能与该病毒有关,还需要进行更深入的研究。

HSTCL 的特征是单发性肿瘤浸润,由中等大小的淋巴细胞,胞浆量较多,中等数量的细胞质和模糊的细胞边界组成^[9]。肿瘤细胞核圆形或略凹陷,核染色质细致,无颗粒。细胞核倾向于椭圆形或凹陷,核仁小而嗜碱性,终末白血病期,肿瘤细胞向母细胞转化,细胞变大,胞浆量增多,而且形态更不典型,可以出现明显的核仁,常常与髓系原始细胞易混淆。肿瘤细胞可以在肝脏、脾脏,骨髓中发现,有时甚至在外周血中也可以找到。过去 HSTCL 的诊断多依赖于脾切除或肝穿刺活检,但因创伤较大或患者无法耐受手术致标本来源受限,此外还有脾淤血引起的假阴性问题等,易造成漏诊或误诊。骨髓涂片更容易找到肿瘤细胞的浸润。例 1 患者骨髓细胞学提示原始细胞占 12%,红系显著增生骨髓象,外周原始细胞占的 1%,形态学符合骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)伴原始细胞增多的诊断,骨髓原始细胞增多,占 10%~20%,病态造血系列 0~3 系,临床以无效造血,外周血细胞减少为特征,如果没有 MICM 的综合诊断,极易误诊。例 2

患者,当地医院骨髓细胞学考虑急性白血病,原始细胞高达 67.5%,骨髓细胞学提示原始/幼稚淋巴细胞占 15%,最终流式细胞学进一步确诊为 HSTCL。例 3 患者,骨髓细胞学提示原始细胞占 30%,POX 染色呈阴性,粒系比例明显减低,单核细胞比例明显偏高,形态学符合急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML) M5 的诊断,原始单核细胞 POX 染色大部分为阴性。3 例病例的肿瘤细胞,在形态学上髓系淋系难以鉴别,更多倾向髓系原始细胞,极易误诊,需要流式免疫表型进一步确诊。骨髓活检更优于骨髓涂片,骨髓窦内可见数量不等的肿瘤细胞,免疫组织化学染色极大地促进了其检测^[10,11]。例 1 病例在中国科学院血液病医院的骨髓活检免疫组织化学染色中,可见窦内分布约 10%~20% 的肝脾 $\gamma\delta$ T 淋巴瘤细胞。

HSTCL 免疫表型通常定义为“双重阴性”T 细胞(CD4-和 CD8-),与 CD2+、CD3+、CD5-、CD7+、TCR $\gamma\delta$ + 相关^[12]。已经报道了少数 CD8+ 病例,经常报道 CD3、CD5 和/或 CD7 表达的丧失以及对多种杀伤性免疫球蛋白样受体(KIR)的异常反应,以及 CD94 的轻度或缺失^[13]。经常表达一种或多种 NK 标记(CD16, CD56 和 CD57)。HSGDTL 细胞是优先来源于 V-delta1 亚群的克隆细胞,并呈现出未激活的细胞毒性谱(TIA1+、颗粒酶 B-、穿孔素-)^[14]。少数被视为“变异”形式的 HSGDTL 病例显示 $\alpha\beta$ -TCR 表达。例 1 和例 2 符合经典的免疫表型,例 3 患者第一次 TCR $\gamma\delta$ T 淋巴细胞占 4.1%,部分表达 CD8、Ki-67(阳性率 37.3%),不表达 CD5、CD56、CD16、CD30,细胞体积偏大。第二次 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞 SSC 较正常淋巴细胞大,占 0.049%,其中约 12% 细胞表达 CD3bri、CD2bri、CD7dim,不表达 CD4、CD8、CD5,表型发生了细微变化。“双重阴性”T 细胞(CD4-和 CD8-)从骨髓中的胸腺前体发育而来,它们模仿天然的杀伤细胞,表现为细胞毒性细胞,能够进行 TCR 重排和吞噬作用^[15],例 2 患者检测到 TCRD 单克隆重排基因片段,例 3 发生吞噬作用。

由于缺乏特定症状,HSTCL 通常在晚期才被诊断。它的分期与其他非霍奇金淋巴瘤的分期相似,需要进行全身 CT 检查,骨髓穿刺/活检和直接病变活检。分期分类遵循 Ann Arbor 系统,大多数病例确诊时为 IV 期。HSTCL 是一种侵袭性肿瘤,具有迅速发展的强烈趋势,并且对原发化疗药物具有高度耐药性。使用常规化疗药物很少能缓解症状。大多数患者在诊断后 2 年内死亡^[16]。许多研究发现血小板减

少症的严重程度与疾病进展之间存在相关性^[17]。目前尚无标准治疗方法。拟定建议的治疗方法包括脾切除术(用于诊断或血小板减少症治疗),皮质类固醇、烷化剂、嘌呤类似物、含蒽环类的方案以及阿糖胞苷/顺铂组合。最常用作一线治疗的基于蒽环类的方案是 CHOP 或 CHOP 衍生物,完全缓解率在 30% ~ 45% 之间。中位复发时间 4 个月,中位生存期为 11 个月^[17,18]。在一项 HSGDTCL 研究中,接受治疗的 21 例患者中有 2 例接受了以铂/阿糖胞苷为基础的诱导方案,在 42 和 52 个月时仍处于缓解状态^[17]。另一项研究接受强剂量的 HyperCVIDDoxil 方案(普通环磷酰胺、脂质体阿霉素、长春新碱、地塞米松)与甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替使用的患者,反应往往更持久,完全缓解率为 50%,完全缓解的中位时间为 8 个月^[14]。还有文献尝试了其他方式,包括大剂量阿糖胞苷方案、2-脱氧氧氟霉素(喷司他丁)和抗 CD52 单克隆抗体(阿列木单抗)^[19]。在过去的 10 年中,一些病例报告了自体或异体干细胞移植的成功治疗方法^[20]。Voss 等^[21]报道采用非 CHOP 类方案诱导及巩固治疗,如 ICE(异环磷酰胺,卡铂,依托泊苷)或 IVAC(异环磷酰胺、依托泊苷、大剂量阿糖胞苷)等方案,尽早开展自体或异基因造血干细胞移植能显著改善预后,14 例平均随访 65.6 个月,7 例存活。

参 考 文 献

- Macon WR LN, Kurtin PJ, Salhany KE, et al. Hepatosplenic $\alpha\beta$ T-cell lymphomas: a report of 14 case and comparison with hepatosplenic $\gamma\delta$ T-cell lymphomas[J]. Am J Surg Pathol, 2001; 25(3):285-296.
- Swerdlow SH CE, Pileri SA, Harris NL, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms[J]. Blood, 2016; 127(20):2375-2390.
- Foppoli M FA. Gamma-delta T-cell lymphomas[J]. Eur J Haematol, 2015; 94(3):206-218.
- Tripodo C IE, Florena AM, Pucillo CE, et al. Gamma-delta T-cell lymphomas[J]. Nat Rev Clin Oncol 2009; 6(12):707-717.
- Ozaki S OK, Kosaka M, Inoshita T, et al. Hepatosplenic gamma delta T-cell lymphoma associated with hepatitis B virus infection[J]. J Med Invest 1998; 44(3):215-217.
- Yu WW HP, Chuang SS. Cutaneous EBV-positive gammadelta T-cell lymphoma vs. extranodal NK/T-cell lymphoma: a case report and literature review[J]. J Cutan Pathol, 2013; 40(3):310-316.
- Lu CL TY, Yang QP, Wang M, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular characterization of 17 Chinese cases[J]. Hum Pathol 2011; 42(12):1965-1978.
- Kao GF RB, McMahon C, Gojo I, et al. Fatal subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma gamma/delta subtype (cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma): report of a case and review of the literature[J]. Am J Dermatopathol 2008; 30(6):593-599.
- Allory Y CD, Haioun C, Copie-Bergman C, et al. Bone marrow involvement in lymphomas with hemophagocytic syndrome at presentation: a clinicopathologic study of 11 patients in a Western institution[J]. Am J Surg Pathol, 2001; 25(7):865-874.
- Mastovich S RH, Ware RE, Moore JO, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma: an unusual case of a gamma delta T-cell lymphoma with a blast-like terminal transformation[J]. Hum Pathol. 1994; 25(1):102-108.
- Swerdlow S MK, Rong Y, Lam M, et al. Apoptosis inhibition by Bcl2 gives way to autophagy in glucocorticoid-treated lymphocytes[J]. Autophagy, 2008; 4(5):612-620.
- Kotlyar DS OM, Diamond RH, Porter D, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease [J]. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9(1):36-41.
- Vega F ML, Bueso-Ramos C, Jones D, et al. Hepatosplenic gamma/delta T-cell lymphoma in bone marrow. A sinusoidal neoplasm with blastic cytologic features[J]. Am J Clin Pathol, 2001; 116(3):410-419.
- Falchhook GS VF, Dang NH, Samaniego F, et al. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma: clinicopathological features and treatment [J]. Ann Oncol, 2009; 20(6):1080-1085.
- Holtmeier W KD. Gamma delta T cells link innate and adaptive immune responses[J]. Chem Immunol Allergy, 2005; 86:151-183.
- Khong PL PC, Liang R, Kwong YL, Au WY. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in mature T-cell and natural killer cell malignancies[J]. Ann Hematol, 2008; 87(8):613-621.
- Belhadj K RF, Farcet JP, Tilly H, et al. Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma is a rare clinicopathologic entity with poor outcome: report on a series of 21 patients [J]. Blood, 2003; 102(13):4261-4269.
- Weidmann E. Hepatosplenic T cell lymphoma. A review on 45 cases since the first report describing the disease as a distinct lymphoma entity in 1990[J]. Leukemia, 2000; 14(6):991-997.
- Konuma T OJ, Takahashi S, Tomonari A, et al. Allogeneic stem cell transplantation for hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma[J]. Leuk Lymphoma, 2007; 48(3):630-632.
- Ferreri AJ GS, Pileri SA. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2012; 83(2):283-92.
- Voss MH LM, Maragulia JC, Papadopoulos EB, et al. Intensive induction chemotherapy followed by early high-dose therapy and hematopoietic stem cell transplantation results in improved outcome for patients with hepatosplenic T-cell lymphoma: a single institution experience[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2013(1):8-14.

(2020-06-23 收稿 2020-07-15 修回)