

伴大量浆细胞增殖的血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤临床分析*

王春艳 刘松雅 何成 朱莉 易淑娟 黄丽芳 王滢 张义成 肖敏 毛霞*, 湖北武汉 430030
华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科

摘要 目的:通过对伴大量浆细胞增殖的血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤(AITL)患者进行临床分析,探讨早期诊断的方法。方法:回顾性分析华中科技大学同济医院收治确诊的4例 AITL 伴大量浆细胞增殖患者的临床特征、影像学资料、病理组织活检、外周血涂片、骨髓细胞学、流式细胞学、分子遗传学、并发症以及治疗和预后。结果:4例患者典型临床表现包括不明原因的发热、肝脾及淋巴结肿大、血清免疫球蛋白显著升高,其中3例患者伴多浆膜腔积液;4例患者的骨髓、外周血和/或胸腹水中有大量浆细胞增殖,甚至类似浆细胞白血病,但流式细胞术检测浆细胞胞浆轻链呈多克隆性表达,免疫球蛋白重链(IgH)重排阴性,进一步验证浆细胞的多克隆性。其中3例患者的预后极差,仅1例存活。结论:伴大量浆细胞增殖的 AITL 患者,临床表现复杂,需尽早综合各种诊断方法,如组织病理学、流式细胞术、细胞遗传学和分子生物学检查进行精确诊断。

关键词 血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤; 浆细胞增殖; 临床特点; 精准诊断

中图分类号 R557+.4 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20210507

Clinical analysis of angioimmunoblastic T-cell lymphoma with extreme plasmacytosis WANG Chun-yan, LIU Song-ya, HE Cheng, ZHU Li, YI Shu-juan, HUANG Li-fang, WANG Ying, ZHANG Yi-cheng, XIAO Min, MAO Xia*. Department of Hematology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science of Technology, Wuhan 430030, China
Corresponding author: Mao Xia, E-mail: maoxia2009@163.com

Abstract Objective: To discuss early diagnostic methods by investigating the clinical data of angioimmunoblastic T cell lymphoma (AITL) with extreme plasmacytosis. Methods: Totally, 4 cases of AITL with extreme plasmacytosis were reported in this study and the clinical features, imaging data, pathological biopsy, peripheral blood smear, bone marrow cytology, flow cytometry, molecular genetics, complications, treatment and prognosis were reviewed. Results: Typical clinical manifestations of these 4 cases of AITL included fever, hepatosplenomegaly and lymphadenopathy and significant increase of globulin in blood. Additionally, polyserous effusions were detected in 3 cases. All 4 patients presented with excessive plasma cell proliferation in bone marrow, peripheral blood, and/or hydrothorax and ascites, even mimicking plasma cell leukemia. The flow cytometry results showed that the cytoplasmic light chain of plasma cells was polyclonal, and the immunoglobulin heavy chain (IgH) rearrangement test was negative, which further verified the polyclonality of plasma cells. Three of four patients had poor prognosis and only one patient survived. Conclusion: The clinical manifestations of AITL patients with extreme plasmacytosis are complex. Timely and combined examinations including histopathology, flow cytometry, cytogenetics and molecular biology were required for accurate diagnosis.

Key words Angioimmunoblastic T-cell lymphoma; Plasmacytosis; Clinical characteristics; Accurate diagnosis

血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤(angioimmunoblastic T cell lymphoma, AITL)是一种起源于 CD4 + 滤泡辅助 T 淋巴细胞(follicular helper cells, TFH)的 Epstein-Barr 病毒(EBV)相关肿瘤^[1,2]。患者通常表现为 B 症状、全身淋巴结病、肝脾肿大和免疫相关综合征(如自身免疫性溶血性贫血、关节炎、血管炎、自身免疫性甲状腺炎等^[3])。多克隆性高免

疫球蛋白血症和外周血中多种自身抗体的出现是 AITL 的显著特征^[4]。反应性浆细胞增多症(reactive plasmacytosis, RP)可见于病毒感染(如 EBV、细小病毒 B19、病毒性肝炎)、自身免疫性疾病和血清病等。在 AITL 中,亦可出现多克隆性浆细胞大量增殖。伴大量浆细胞增殖的 AITL 患者,因临床表现复杂,早期诊断非常困难^[5-7]。本文报道4例

* 基金项目:国家自然科学基金青年基金(No:81900187)

* 通信作者:毛霞, E-mail:maoxia2009@163.com, 湖北省武汉市硚口区解放大道 1095 号

AITL 患者,在外周血、骨髓和/或胸腹水中均出现大量的多克隆性浆细胞增殖,其中3例患者预后极差,仅1例存活。

病例资料

临床特征 4例患者分别为:69岁、53岁男性,52岁、63岁女性。病例1、2、3入院时主诉均为不明原因发热,无明显诱因的中或高热20~40d,2例盗汗,1例消瘦,常规抗感染治疗无效。病例1伴全身关节酸痛,病例3伴面部、胸腹部、四肢多发红色皮疹。病例2、3、4伴多浆膜腔积液;详细临床表现见表1。

实验室检查 4例患者血常规、血生化等结果,见表2。病例2结核感染T细胞检测(T-SPOT)阳性、Coombs 试验阳性。病例1、2、4单克隆性丙种球

蛋白定量检测提示血清游离轻链κ和λ显著升高,但比值在正常范围;病例2、3外周血单个核细胞及血浆EBV-DNA定量升高,进一步Sorting-PCR鉴定EBV感染靶细胞为B淋巴细胞。

影像学资料

例1 胸腹部CT示双侧颈部、双侧锁骨上窝、双侧腋窝及纵膈淋巴结增多、增大,腹膜后淋巴结增多、增大,肝脾肿大,脾厚5.7cm,门静脉主干旁多发实质性病灶,考虑肿大淋巴结,肝肾下腔静脉之间实质性病灶。

例2 胸腔彩超示右侧胸腔积液前后径约0.7cm,左侧未见明显积液。腹部彩超示可见前后径9cm液性暗区。心脏彩超示少量心包积液。胸腹部CT示双侧腋窝淋巴结增多,脾大,腹膜后多发肿大淋巴结;腹盆腔积液。

表1 4例 AITL 患者临床表现

病例	年龄(岁)	性别	主诉	诱因	B 症状	体征				既往史
						浅表淋巴结肿大	肝大	脾大	浆膜腔积液	
1	69	男	间断发热 28 d	-	+	+	+	+	-	房颤、痛风
2	53	男	发热 2 个月余,发现贫血、血小板减少 1 个月	-	+	+	-	+	+	尿路结石
3	52	女	颈部疼痛伴咳嗽 1 个月余,加重伴发热 5 d	-	+	+	+	+	+	高血压
4	63	女	颈部淋巴结肿大半个月	-	+	+	-	+	+	无

注:“+”表示存在,“-”表示阴性

表2 4例 AITL 患者实验室检查结果

项目	病例 1	病例 2	病例 3	病例 4
WBC(×10 ⁹ /L)	14.0	17.3	5.1	27.2
RBC(×10 ¹² /L)	3.5	1.9	2.2	4.5
Hb(g/L)	93	53	69	135
PLT(×10 ⁹ /L)	85.6	42.0	105.0	110.0
ESR(mm/h)	75	89	65	72
血清总蛋白(g/L)	108.7	≥120.0	69.7	97.2
球蛋白(g/L)	87.5	84.8	41.3	65.1
LDH(U/L)	379	672	452	456
β ₂ 微球蛋白(mg/L)	未测	7.2	5.0	4.7
CRP(mg/L)	36.3	未测	41.7	2.2
IgA(g/L)	16.1	14.7	1.38	19.4
IgG(g/L)	70.3	89.4	22.9	44.8
IgM(g/L)	3.32	6.73	2.14	1.38
血清游离轻链定量(mg/L)	κ≥241 λ≥374	κ≥552.5 λ≥779.8	未测 未测	κ=64.6 λ=83.5
抗核抗体胞浆颗粒型	1:100	未测	1:320	未测
抗核抗体核颗粒型	1:100	未测	1:320	未测
EBV-DNA(外周血单个核细胞)(copy/mL)	未测	1.32×10 ⁶	8.15×10 ⁵	8.31×10 ⁵
血浆 EBV 核酸定量(copy/mL)	未测	2.47×10 ⁴	1.04×10 ⁴	9.96×10 ²

注:“+”表示阳性;κ:kappa;λ:lambda

例3 肿瘤代谢显像(PET/CT)检查诊断:①双侧颈部(含双侧咽旁及腮腺区)、纵隔及双肺门、双侧腋窝、双侧内乳区、心膈角、腹腔及腹膜后、双侧髂血管旁、双侧盆壁、双侧腹股沟多发肿大淋巴结,代谢增高,考虑淋巴瘤。②脾脏体积大,代谢增高。③双侧大量胸腔积液,右侧为著,伴双肺下叶膨胀不全。④盆腔积液。

例4 胸部CT示颌下、双侧颈部、双侧锁骨上窝、双侧腋窝及纵隔、右侧心膈角淋巴结增多、肿大,考虑肿瘤性病变可能,淋巴瘤不排除,建议进一步颈部淋巴结穿刺活检;双侧胸腔积液,右侧较前增多。全腹部CT示脾大;盆腔少量积液;肝门区、腹膜后、盆腔、双侧腹股沟区淋巴结增多、部分肿大。

血液病专科及病理检查 4例患者血液病专科检查及病理检查,见表3。根据以上检查,结合临床

病史及影像学资料明确诊断为AITL。细胞形态学、流式细胞学、组织病理图片及免疫组织化学染色图片,见图1~4。

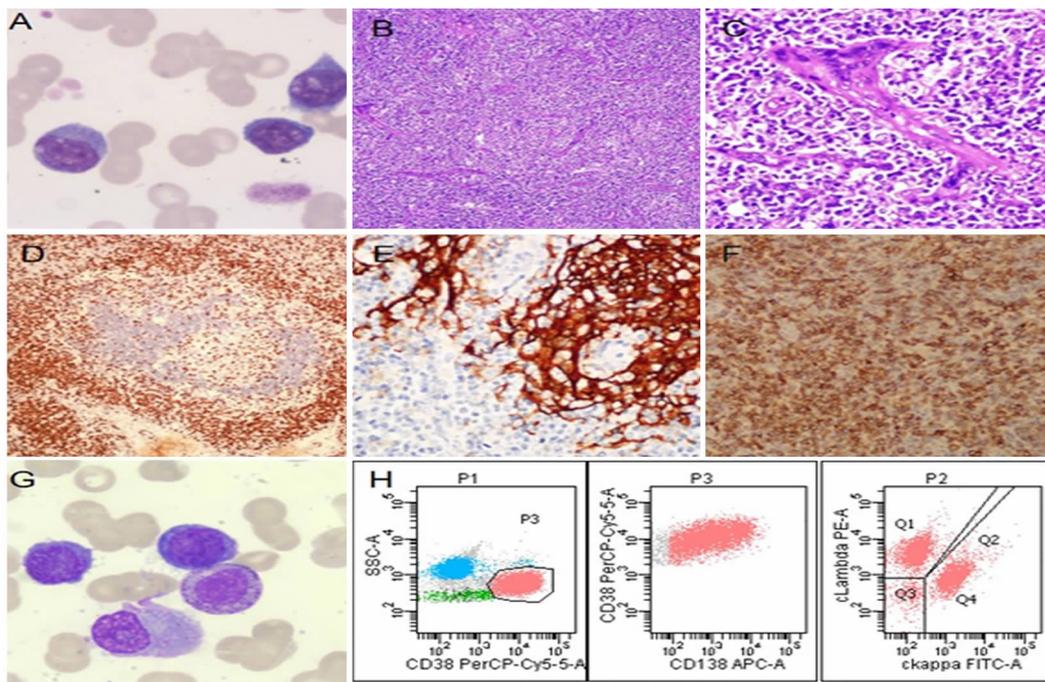
并发症 4例患者中有3例(病例1、2、3)合并凝血功能异常,主要表现为凝血酶原时间及活化部分凝血活酶时间延长、纤维蛋白原降低、D-二聚体升高;其中例1有房颤病史加上血中免疫球蛋白显著升高、血液黏度增加导致房颤加重;病例2在病程末期出现弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)。病例3合并肺部感染、噬血细胞综合征。病例4合并外阴感染。

治疗与预后 4例患者在确诊AITL后,均进行了抗感染、营养心肌、纠正凝血紊乱等对症支持治疗。病例1因血清免疫球蛋白水平持续升高,给予血浆置换,但球蛋白在短时间内再次上升。给予低

表3 4例AITL患者血液专科检查结果

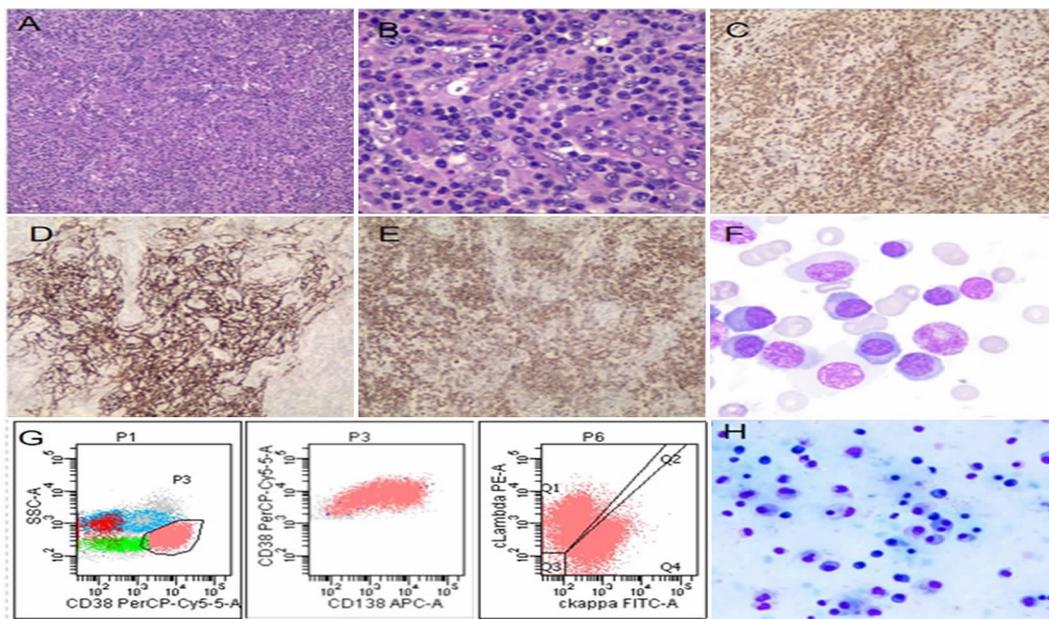
标本类型	检查项目	病例1	病例2	病例3	病例4
外周血	血涂片	浆细胞占44%	浆细胞占42%	异常淋巴细胞占3%	浆细胞占8%
骨髓	细胞形态学	浆细胞占54%	浆细胞占48.5%	异常T淋巴细胞占4%, 浆细胞占3.0%	浆细胞占20.0%
	流式细胞学	浆细胞占46%	浆细胞占35%	异常T淋巴细胞占1%	异常T淋巴细胞占0.4%; 浆细胞占20%
	受体基因重排	TCR重排阴性, IgH重排阴性	TCR重排阴性, IgH重排阴性	TCR重排阳性, IgH重排阴性	TCR重排阳性, IgH重排阴性
胸/腹水	染色体核型分析	未测	46,XY [20]	46,XY [19]/49,XY, +1, +3, +13 [1]	46,XX [19]/47,XX, +10 [1]
	细胞学	未测	腹水见大量浆细胞, 以双核和未成熟浆 细胞为主	胸水见较多淋巴细胞, 可见异型幼稚细胞,淋 巴瘤待排	未测
淋巴结	流式细胞学	未测	浆细胞占35%	异常T淋巴细胞占13%; 浆细胞占40%	未测
	取材部位 病理诊断	颈部 AITL	颈部 AITL	腋窝 AITL	颈部 AITL
淋巴瘤	免疫组化(肿瘤 细胞)	CD3+, CD5+, CD7+, CD43+, PD1+, CD30 散在+, CD20-, CD79a-, PAX5-, CD10-, Bel-6(-), SOX11(-), ALK-, CD23及CD21示FDC 网+, Ki-67(LI约 70%)	CD3+, CD5+, PD1+, Bel-2(+), CD10-, CD21/CD23及CD35示 FDC网+;背景B细胞 CD20+, PAX5-	CD3+, CD5+, PD1+, CD43+, CD7+, CD4+> CD8+, Bel-6(+), CD10 散在+, CD30散在+, CD21及CD23示FDC 网+, CXCL13-, CD20-, CD19-, PAX5-, SOX11 (-), Ki-67(LI约70%)	CD3+, PD1+, CD4 +, CD21及CD35- (显示残存FDC网无 明显不规则增生), CD30阳性率约 20%, CD10-, CD20 -, PAX5-, Ki-67 (LI约60%)
	流式细胞学	未测	异常表型成熟T淋 巴细胞约占15.3%,	未测	未测
	染色体核型分析	未测	46,XY [18]/48,XY, + 3, +10 [1]/44,XY, + 3, -9, -10, -15 [1]	未测	未测
淋巴瘤基因突变	未测	未测	TEI2基因 C1193W突 变, G1275R突变, IDH2 基因 R172k突变	未测	未测

注:表中占比均为占全部有核细胞;FDC:滤泡树突状细胞;TCR:T细胞受体;IgH:免疫球蛋白重链



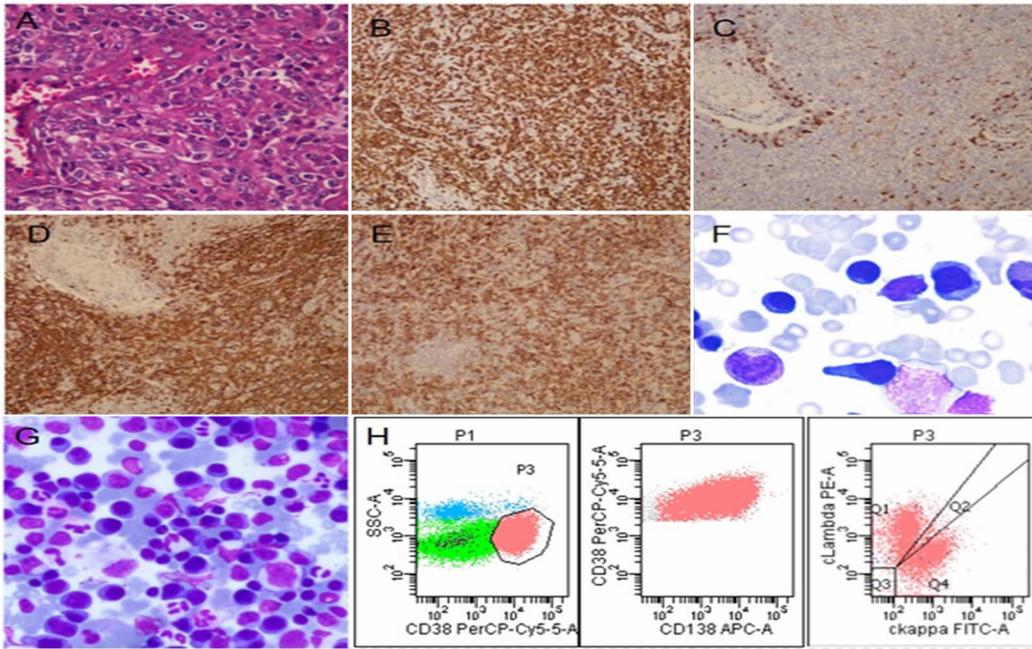
注:A)外周血涂片显示红细胞呈缙钱状排列和浆样细胞增生(Wrights染色)($\times 1000$);B)、C)异常淋巴细胞增生及血管增生(分别 $\times 40$ 、 $\times 400$);D)异常淋巴细胞CD3阳性($\times 100$);E)CD21阳性滤泡树突状细胞网($\times 400$);F)异常淋巴细胞PD-1阳性($\times 400$);G)骨髓细胞学提示浆细胞增生(Wrights染色)($\times 1000$);H)骨髓流式细胞术检测浆细胞胞浆轻链呈多克隆性表达

图1 病例1外周血片、淋巴结病理、骨髓细胞学及流式细胞学检查



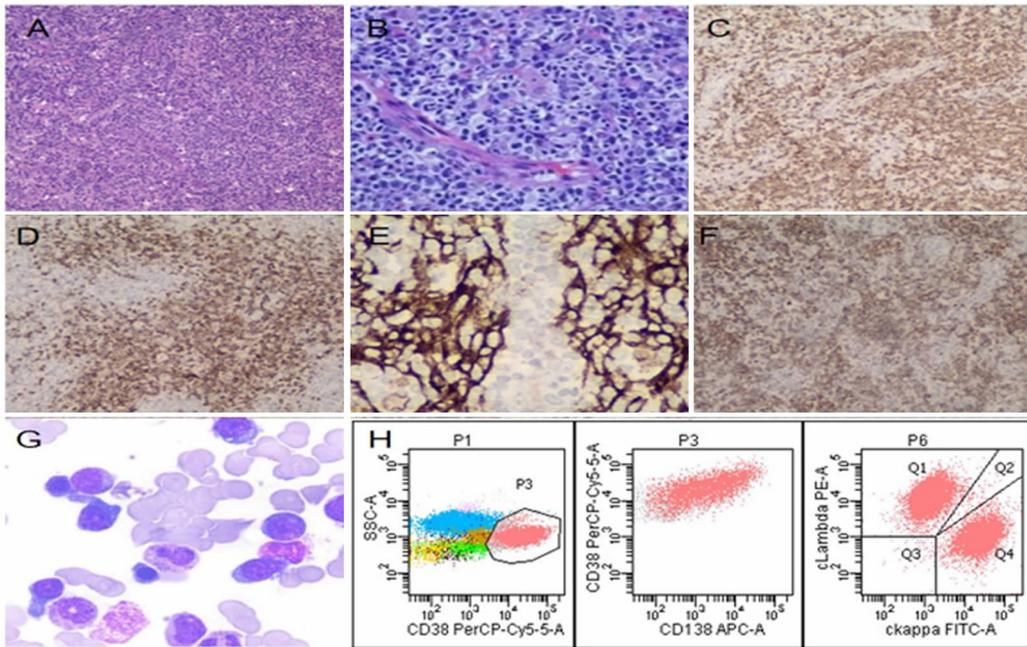
注:A)、B)异常淋巴细胞增生及血管增生(分别 $\times 40$ 、 $\times 400$);C)异常细胞CD3阳性($\times 100$);D)CD21阳性滤泡树突状细胞网($\times 100$);E)异常细胞PD-1阳性($\times 400$);F)骨髓细胞学提示浆细胞增生(Wrights染色)($\times 1000$);G)骨髓流式细胞术检测浆细胞胞浆轻链呈多克隆性表达;H)腹水细胞学检查显示大量浆细胞增生(Wrights染色)($\times 400$)。

图2 病例2淋巴结病理、骨髓细胞学、流式细胞学及腹水细胞学检查



注:A)淋巴结异常淋巴细胞及血管增生(苏木精和伊红染色)($\times 400$);B)异常淋巴细胞 CD3 阳性($\times 100$);C)异常淋巴细胞 CD10 散在阳性($\times 100$);D)CD21 阳性滤泡树突状细胞网($\times 100$);E)异常淋巴细胞 PD-1 阳性($\times 100$);F)骨髓细胞学提示浆细胞增生,部分形态不成熟(Wrights 染色)($\times 1000$);G)胸水细胞学检查显示较多淋巴细胞,可见异型幼稚细胞(Wrights 染色)($\times 400$);H)胸水流式细胞术检测浆细胞胞浆轻链呈多克隆性表达

图3 病例3淋巴结病理、骨髓细胞学、腹水细胞学及流式细胞学检查



注:A)、B)淋巴结异常淋巴细胞及血管增生(苏木精和伊红染色)(分别 $\times 100$; $\times 400$);C)异常淋巴细胞 CD3 阳性($\times 100$);D)异常淋巴细胞 CD10 部分阳性($\times 100$);E)CD21 阳性滤泡树突状细胞网($\times 400$);F)异常淋巴细胞 PD-1 阳性($\times 100$);G)骨髓细胞学提示浆细胞增生(Wrights 染色)($\times 1000$);H)骨髓流式细胞术检测浆细胞胞浆轻链呈多克隆性表达

图4 病例4淋巴结病理、骨髓细胞学及流式细胞学检查

剂量 COP 化疗,然而疾病继续进展,确诊两天后患者死于呼吸和循环衰竭。病例 2 给予 R-CHOP 方案化疗,血清免疫球蛋白下降至 84.8 g/L。然而,患者多浆膜腔积液增多,凝血障碍加重,出现 DIC,最终放弃治疗。病例 3 予来那度胺及 CHOP 方案化疗,但患者胸闷、呼吸困难症状无明显好转,且合并噬血细胞综合征,最终放弃治疗。病例 4 患者给予 CHOP 方案化疗,已规律化疗 4 个疗程,至今已有 3 个月。

讨 论

AITL 是外周 T 细胞淋巴瘤的一种,以 T 淋巴细胞异常增生同时伴随高内皮细胞及滤泡树突状细胞增生为主要特征,多见于中老年人。28% ~ 60% 的患者可见骨髓累及^[8]。在无骨髓侵犯的患者中,血象三系减少和多克隆浆细胞增多可作为次要特征。因无十分特异性临床症状,且累及多系统,临床早期诊断较为困难。

AITL 诊断主要依赖于组织病理、分子病理等手段。由于组织样本中肿瘤细胞比例往往较低,反应性细胞较多,组织学表现不典型或多样化,部分患者甚至需要多次病理检查才能确诊。此时,早期诊断需要紧密结合临床病史、病理学检查和诸如多色流式细胞术、细胞遗传学及分子学等多种检测手段。病例 2 第 1 次行左侧颈部淋巴结穿刺病理未见恶性肿瘤细胞,而经再次淋巴结活检,结合组织病理学、多色流式细胞术及受体基因重排结果最终确诊为 AITL。尽管流式细胞术检测到淋巴结中肿瘤细胞的免疫表型为 CD2 +、CD7 -、sCD3 +、CD4 +、CD10 -,而不是典型的 sCD3 -/CD4 + 或 CD10 +,因此不能明确外周 T 细胞淋巴瘤的具体亚型,但多色流式细胞术可快速排除病理难以鉴别的反应性淋巴组织增生、富 T 细胞的大 B 细胞淋巴瘤及浆细胞疾病。90% 的 AITL 有染色体核型异常,最常见的异常是 3 和 5 号染色体三倍体。AITL 的基因表达可将 AITL 与其它外周 T 细胞淋巴瘤鉴别。Odejide 等^[9]确认了 TET2、DNMT3A、IDH2^{R172k} 在 AITL 中的高频突变; Nagao 等^[10]检测 18 例 AITL 淋巴结组织中 RHOA17V 的突变状况,发现 56% 的 AITL 存在 RHOA 突变,该突变多与 TET2 突变并存。

当 AITL 患者血清免疫球蛋白明显升高时,骨髓、外周血和/或胸腹水的细胞形态学可见大量浆细胞增生,形态学特点类似于浆细胞肿瘤,需要结合临床病史及其他实验室检查进一步鉴别诊断。首先,

在临床表现上,浆细胞肿瘤的患者多以骨痛、乏力、蛋白尿、双下肢水肿及周围神经麻木为典型的临床表现。其次,浆细胞肿瘤患者全身影像学检查可见骨质破坏,以腰骶部最多见。另外,浆细胞肿瘤患者血常规检查常呈正细胞正色素性贫血;血生化检查可见血清免疫球蛋白升高、肾功能损害及高钙血症。蛋白电泳是诊断轻链型多发性骨髓瘤的重要方法,血清免疫固定电泳常用于单克隆性免疫球蛋白(M 蛋白)的定性和分型,一般用于浆细胞疾病初筛。轻链型浆细胞病的患者,血清蛋白电泳可见一染色浓而密集、单峰突起的 M 蛋白。若免疫固定电泳阳性,则进行血清和尿蛋白定量检测。血清游离轻链 κ 正常值参考范围为 3.3 ~ 19.4 mg/L,血清游离轻链 λ 正常值参考范围为 5.7 ~ 26.3 mg/L,而 κ/λ 比值正常范围为 0.26 ~ 1.65。若血清游离轻链升高,轻链比值 $\kappa/\lambda < 0.26$ 或 > 1.65 ,则判断为异常^[11]。在血液病专科检查中,浆细胞疾病患者形态学可见原始幼稚浆细胞增生,异常浆细胞大小形态不一,成堆出现,胞核多形性常见,可见双核、多核,多参数流式细胞术显示肿瘤性浆细胞多表达 CD38、CD138、CD56 (60% ~ 75%),部分患者伴有 CD20 (17% ~ 30%)、CD33 (20%)、CD117 (30.3%)、HLA-DR (9.1%) 表达,常不表达 CD45、CD19;胞浆轻链 $c\kappa$ 或 $c\lambda$ 呈单克隆限制性表达(正常人胞浆轻链比值在 0.3 ~ 3 之间^[12]),偶见 $c\kappa$ 或 $c\lambda$ 阴性^[13]。约 80% 的骨髓瘤患者 IgH 受体基因重排呈阳性,40% 病例有 IgH 易位,常累及伴随的染色体位点^[14]。本文 4 例患者临床主要表现为发热、全身淋巴结肿大,均无骨痛、病理性骨折;影像学结果未见骨质破坏。血液学检查出现免疫性血细胞减少,血清免疫球蛋白升高,LDH 升高,EBV 阳性,自身免疫抗体阳性。血清免疫固定蛋白电泳未见 M 蛋白,单克隆性免疫球蛋白定量检测提示血清游离轻链 κ 和 λ 明显升高,但轻链比值均在正常范围。骨髓、外周血及胸腹水细胞形态学示浆细胞核形态规则,大多为圆形或卵圆形,核多形性少见,浆量相对较少,未见浆细胞成簇分布;流式免疫分型检测浆细胞表型正常,胞浆轻链呈多克隆性表达。骨髓受体基因重排均未检测到 IgH 基因重排片段,进一步验证浆细胞的多克隆性,结合患者的临床表现及各种实验室检查可以排除浆细胞肿瘤。

AITL 患者为何会出现大量浆细胞增殖呢? AITL 的肿瘤细胞被证实为 TFH 来源^[15]。TFH 有助于淋巴组织中 B 细胞向浆细胞或记忆 B 细胞分化^[16]。

另外由 Th2 细胞分泌的 IL-6 是 B 细胞刺激因子,介导免疫调节反应,致 B 淋巴细胞活跃,产生大量自身抗体,促进 B 细胞分化为 IgG 分泌细胞并产生多克隆 IgG^[17];反应性多克隆浆细胞增殖是 IL-6 依赖性的^[18]。EBV 感染的 B 细胞最终分化为浆细胞与 EBV 复制有关。健康人也可能感染 EBV^[19],但强烈的 T 细胞免疫反应抑制了 EBV 复制,AITL 患者处于免疫抑制状态,所以 66% ~ 86% 的 AITL 患者可以检出 EBV 阳性 B 淋巴细胞^[20]。因此,多克隆性浆细胞增生可能与肿瘤性 T 细胞、细胞因子和 EBV 感染等多方面原因相关,但更深层次的机制仍待进一步探索。

AITL 的自然病程变化很大,总体预后较差,5 年总生存期(overall survival, OS)为 32% ~ 41%,7 年 OS 为 30%^[21,22]。年龄较大(>60 岁)、WBC 和 IgA 水平升高、贫血、血小板减少、国际预后指数和外周 T 细胞淋巴瘤非特指型(PTCL-U)评分预后指数高、结外累及部位数超过一个是 OS 的预后不良因素^[3,23,24]。伴多浆膜腔积液的 AITL 患者结局不佳^[25]。文献报道浆细胞增生在 AITL 患者中没有预后意义^[26],本文中有 3 例患者预后欠佳,未来需要更多的临床病例研究来探索浆细胞在 AITL 中的预后价值。

AITL 患者的临床表现多样,如果患者结外部位多克隆性浆细胞增多,并伴有全身淋巴肿大、EBV 拷贝数高和自身免疫抗体存在,应高度怀疑 AITL。需尽早综合各种诊断方法,如组织病理学,流式细胞术,细胞遗传学和分子生物学等检查进行精确诊断。对于少见且以特殊表现为首发症状的淋巴瘤患者,临床工作中应该提高警惕,减少误诊和漏诊。

参考文献

- 1 Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [J]. *Blood*, 2016, 127(20):2375-2390.
- 2 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-T-Cell Lymphomas (Version 1. 2021) [DB/OL]. <http://www.nccn.org>.
- 3 Dogan A, Attygalle AD, Kyriakou C. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2003, 121(5):681-691.
- 4 Federico M, Rudiger T, Bellei M, et al. Clinicopathologic characteristics of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: analysis of the international peripheral T-cell lymphoma project [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(2):240-246.
- 5 Sokol K, Kartan S, Johnson WT, et al. Extreme peripheral blood plasmacytosis mimicking plasma cell leukemia as a presenting feature of angioimmunoblastic T-Cell lymphoma (AITL) [J]. *Front Oncol*, 2019, 9:509.
- 6 Sachdev R, Goe S, Gautam D, et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma presenting with extensive marrow plasmacytosis and hypergammaglobulinaemia: a diagnostic challenge [J]. *Pathology*, 2018, 50(6):665-668.

- 7 Okuyama S, Terada T, Kumagai H, et al. Epstein-Barr virus clonality and plasmacytosis in a patient with atypical angioimmunoblastic T cell lymphoma [J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(3):537-539.
- 8 Grogg KL, Morice WG, Macon WR. Spectrum of bone marrow findings in patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2007, 137(5):416-422.
- 9 Odejide O, Weigert O, Lane AA, et al. A targeted mutational landscape of angioimmunoblastic T-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2014, 123(9):1293-1296.
- 10 Nagao R, Kikuti YY, Carreras J, et al. Clinicopathologic analysis of angioimmunoblastic T-cell lymphoma with or without RHOA G17V mutation using formalin-fixed paraffin-embedded sections [J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(8):1041-1050.
- 11 Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains [J]. *Clin Chem*, 2002, 48(9):1437-1444.
- 12 Gerald EM, Andy CR, Ghia P, et al. Diagnostic criteria for monoclonal B-cell lymphocytosis [J]. *Br J Haematol*, 2005, 130(3):325-332.
- 13 王卉, 王爱先, 甄军毅, 等. 流式细胞术在成熟淋巴瘤诊断中的应用 [J]. *中华临床实验室管理电子杂志*, 2017, 5(2):81-88.
- 14 龚辉, 陈姣, 杜芳, 等. BCD 方案治疗初治多发性骨髓瘤患者疗效观察及预后分析 [J]. *内科急危重症杂志*, 2019, 25(5):397-400.
- 15 Sato F, Ishida T, Ito A, et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma mice model [J]. *Leuk Res*, 2013, 37(1):21-27.
- 16 Vinuesa CG, Tangye SG, Moser B, et al. Follicular B helper T cells in antibody responses and autoimmunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5(11):853-865.
- 17 Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine [J]. *Adv Immunol*, 1993, 54:1-78.
- 18 Jego G, Robillard N, Puthier D, et al. Reactive plasmacytoses are expansions of plasmablasts retaining the capacity to differentiate into plasma cells [J]. *Blood*, 1999, 94(2):701-712.
- 19 Laichalk LL, Thorley-Lawson DA. Terminal differentiation into plasma cells initiates the replicative cycle of Epstein-Barr virus in vivo [J]. *J Virol*, 2005, 79(2):1296-1307.
- 20 Eladl AE, Shimada K, Suzuki Y, et al. EBV status has prognostic implication among young patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(2):678-688.
- 21 Advani RH, Civallero M, Spinner MA, et al. Outcomes and prognostic factors in angioimmunoblastic T cell lymphoma: final report from the international T cell project [J]. *Blood*, 2021, 138(3):213-220.
- 22 Mourad N, Mounier N, Brière J, et al. Clinical biologic and pathologic features in 157 patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) trials [J]. *Blood*, 2008, 111(9):4463-4470.
- 23 Tokunaga T, Shimada K, Yamamoto K, et al. Retrospective analysis of prognostic factors for angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a multi-center cooperative study in Japan [J]. *Blood*, 2012, 119(12):2837-2843.
- 24 Hong HM, Fang XJ, Wang Z, et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a prognostic model from a retrospective study [J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(12):2911-2916.
- 25 Sawhney R, Volkmer RD, Cooper B. Relapsed angioimmunoblastic T-cell lymphoma with large pericardial effusion [J]. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2019, 33(1):62-64.
- 26 Nagoshi H, Kuroda J, Kobayashi T, et al. Clinical manifestation of angioimmunoblastic T-cell lymphoma with exuberant plasmacytosis [J]. *Int J Hematol*, 2013, 98(3):366-374.