

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.23.037

CD4 阴性 CD8 弱阳性的罕见表型 T 幼稚淋巴 细胞白血病伴肝转移 1 例*

杨冬梅^{1,2}, 张兴莹^{1,2}, 邢 艳^{1,3△}

1. 四川省宜宾市第二人民医院检验科, 四川宜宾 644000; 2. 四川省宜宾市第二人民医院临床
医学研究与转化中心, 四川宜宾 644000; 3. 川北医学院医学检验系, 四川南充 637000

摘 要:目的 为临床医生了解和诊断罕见表型 T 幼稚淋巴细胞白血病提供参考依据。方法 纳入 1 例罕见表型 T 幼稚淋巴细胞白血病, 分析患者的临床病史、实验室检查结果及鉴别诊断, 制订罕见表型 T 幼稚淋巴细胞白血病的诊断思路。结果 患者全身多部位淋巴结肿大、肝脾肿大; 外周血提示白细胞计数为 $101.8 \times 10^9/L$, 淋巴细胞计数为 $81.9 \times 10^9/L$; 骨髓细胞形态学查见异常淋巴细胞约 88.5%; 骨髓流式细胞术检测和肝脏穿刺病理结果均查见 CD4 阴性/CD8 弱阳性($CD4^-/CD8^{dim}$)异常幼稚 T 淋巴细胞。综合分析支持 $CD4^-/CD8^{dim}$ 的罕见表型 T 幼稚淋巴细胞白血病诊断。结论 认识和了解罕见表型白血病的特征, 有利于临床医生更高效、准确的诊断。

关键词: T 幼稚淋巴细胞白血病; 罕见表型; $CD4^-/CD8^{dim}$; 肝转移性肿瘤

中图法分类号: R733.7; R733.3

文献标志码: A

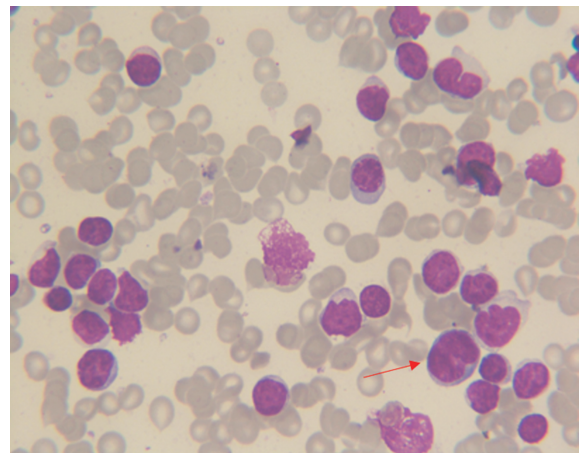
文章编号: 1672-9455(2023)23-3567-04

T 幼稚淋巴细胞白血病(T-PLL)是一种罕见且侵袭性极强的 T 细胞淋巴瘤, 其临床表现多变, 恶性程度高, 给患者带来生命危害。异常 T 淋巴细胞的免疫表型识别和 T 淋巴细胞受体(TCR)重排检测是诊断 T-PLL 的关键, 常见的免疫表型主要表达 CD2、CD3、CD5、CD7、CD4、TCR α/β 等 T 淋巴细胞标记。CD4 阴性 CD8 弱阳性($CD4^-/CD8^{dim}$)异常免疫表型的 T-PLL 极为罕见, 本研究就宜宾市第二人民医院(以下简称“本院”)血液科收治 1 例罕见免疫表型 T-PLL 伴肝转移的患者并结合文献复习该患者的临床特征和诊疗特点, 现报道如下。

1 临床资料

患者, 女, 65 岁, 因“反复心累、乏力 1 个月, 白细胞异常升高 4 d”入院。查体: 颌下、颈部、腋窝、腹股沟均可触及肿大淋巴结, 最大 2 cm $\times$ 2 cm, 最小 0.5 cm $\times$ 0.5 cm, 质硬, 活动度尚可。可触及肿大肝脏, 约肋下 2 cm, 质硬, 无压痛, 可触及肿大脾脏, II 度肿大。入院后实验室检查: 白细胞计数为 $101.8 \times 10^9/L$, 淋巴细胞计数为 $81.9 \times 10^9/L$, 血红蛋白为 109.0 g/L, 血小板计数为 $126.0 \times 10^9/L$, 糖类抗原(CA)125 为 514.2 U/mL。头颈、胸腹部 CT 平扫+增强显示, 双侧颈部多发淋巴结肿大, 大者横径约 1.1 cm。双肺门区及纵隔内、双侧腋窝多发淋巴结肿大, 大者短径约 1.8 cm; 肝脾增大; 肝门区、肝胃间隙、

腹膜后、肠系膜和双侧腹股沟多发淋巴结, 部分肿大。骨髓细胞学检查结果见图 1。



注: 箭头所指为异常细胞。

图 1 骨髓细胞学检查($\times 1\ 000$)

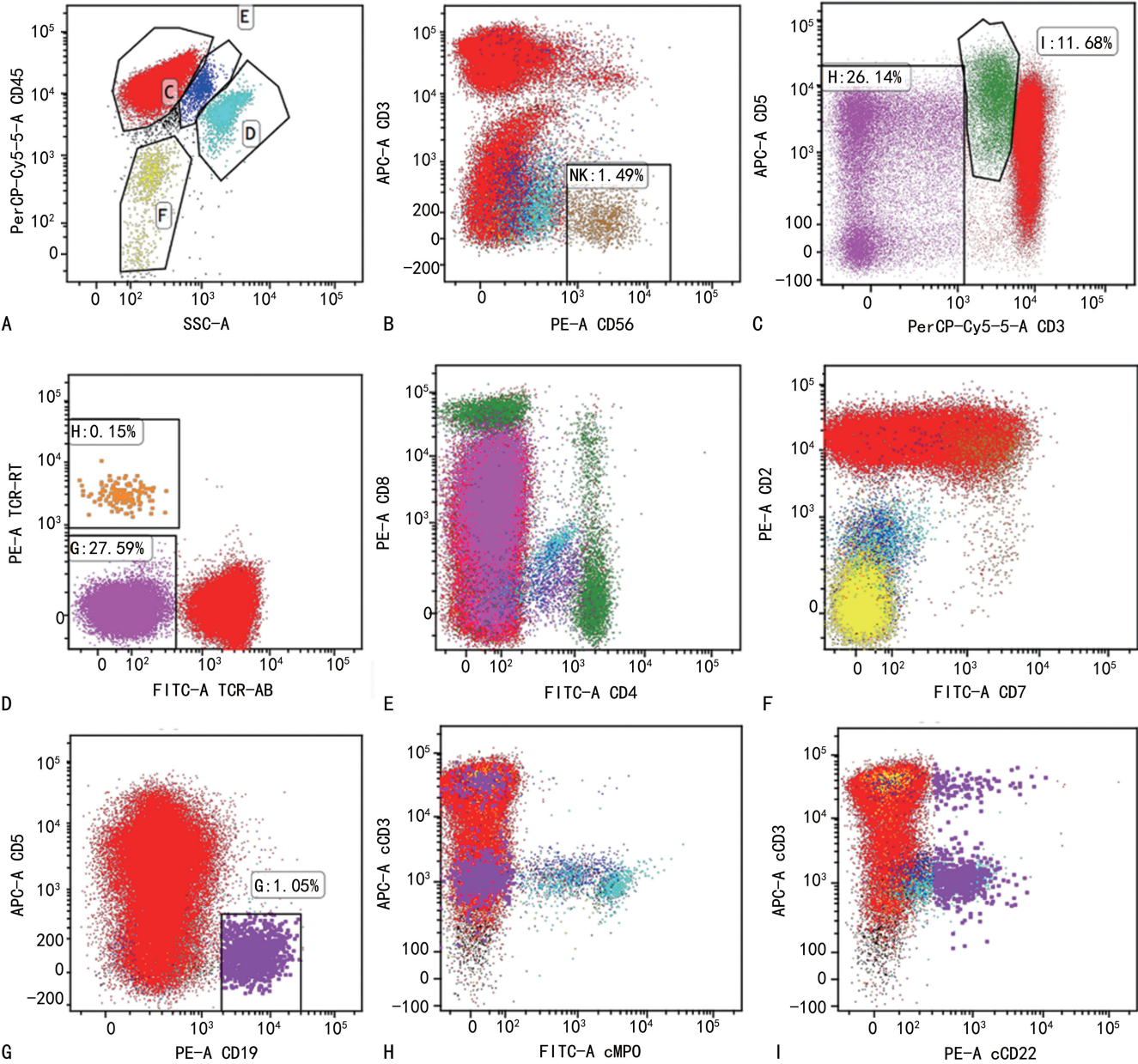
淋巴细胞异常增多, 占 88.50%, 形态学特点: 胞体大小不一, 形态多变; 核染色质较粗糙, 凹凸不平, 核仁隐约可见; 胞浆偏蓝, 边缘不齐明显, 疑似为淋巴瘤细胞。骨髓免疫组织化学染色显示: CD20(—)、CD19(—)、CD5(部分+)、CD10(—)、B 淋巴细胞瘤(Bcl)-2(—)、CD2(+)、CD3(广泛+)、CD4(—)、CD8(—)、CD7(—)、CD56(—)、CD16(—)、CD25(—)、CD34(—)、末端脱氧核苷酸转移酶(TDT, —)、Ki-67(—), 考虑 T 细胞-慢性淋巴细胞白血病(T-CLL)可

* 基金项目: 川北医学院科研发展计划项目(CBY21-QA08)。

△ 通信作者, E-mail: xingy@nsmc.edu.cn。

能。外周血流式细胞免疫分型显示,淋巴区域细胞约占占有核细胞的 95%,前向散射光(FSC)小,其中查见约 86%的异常细胞群,主要表达 CD2、CD7、CD38、TCRα/β、CD8^{dim}、CD5^{dim}、sCD3(bri)、cCD3,不表达 CD1a、CD4、CD34。考虑 T-PLL(表型非典型 PLL)可能。见图 2。细胞遗传学结果显示,47,X,-,+3,t(6;14)(q25;q11.2),der(21)t(1;21)(q21;p11.2),+mar^[10]/46,XX^[10];CEP17 位点信号扩增,比例约为 37%。分子遗传学结果显示,TP53 基因外显子 4 上

检测到一个错义变异:c. 215C>G;p. Pro72Arg(杂合),多态性位点(rs1042522)。肝脏穿刺取活检 1 粒,免疫组织化学染色显示,CD3(+)、CD2(+)、CD43(+)、CK(-)、CD20(-)、CD79a(-)、CD5(-)、CD4(-)、CD10(-)、CD8(部分+)、Bcl-2(部分弱+)、CD23(-)、细胞周期素 D1(-)、GrB(-)、细胞毒颗粒蛋白(TIA-1,-)、Ki-67(+,约 60%),结果支持肝脏可查见 T 淋巴瘤细胞。见图 3。



注:A 为 CD45/SSC 设门,红色为异常淋巴细胞群;B 为部分表达 Sca3(B);C、D 为 CD5^{dim} 和 TCRα/β(+);E 为 CD4(-)和 CD8^{dim};F 为 CD7(+)和 CD2(+);G 为 CD5^{dim} 和 CD19(-);H、I 为 Ccd3(+)。

图 2 T-PLL 流式免疫分型

综合诊断:该 T-PLL 患者年龄大,入院一般情况较差,感染较严重,治疗前予以 VP 方案(长春瑞滨 30

mg+地塞米松 15 mg)化疗减轻肿瘤负荷,同时予以抗感染及其他对症支持治疗。化疗期间患者全身感

染加重,发生感染性休克,全身多器官衰竭,于确诊 5 d 后死亡。

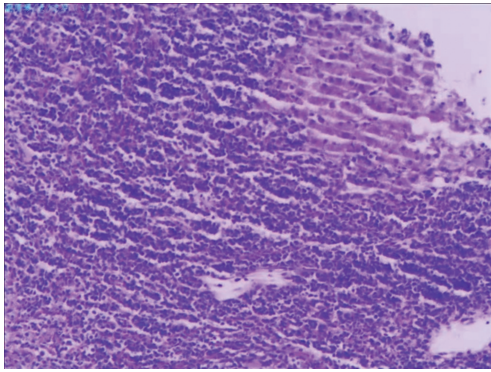


图 3 肝脏免疫组织化学染色(×400)

2 讨论

T-PLL 是一种极为罕见的、侵袭性更强的具有成熟胸腺后 T 淋巴细胞表型的前淋巴细胞增生为特点的 T 淋巴细胞肿瘤,该疾病进展快,恶性程度高,中位生存期仅约为 19 个月^[1-2]。T-PLL 的诊断依赖于形态学和(或)免疫表型异常的 T 淋巴细胞的识别,并与分子遗传学异常相关。由于目前可用的 T 淋巴细胞克隆分析的重叠及 T 淋巴细胞肿瘤诊断特征的局限,T-PLL 的诊断具有挑战性。

根据国际 T-PLL 小组提出的专家共识^[3],如果满足所有 3 个主要标准或满足 2 个主要标准和 1 个次要标准,则可以对 T-PLL 进行诊断。主要标准:(1)外周血或骨髓中至少存在 $5 \times 10^9/L$ 表型 T-PLL 细胞;(2)T 淋巴细胞克隆性异常;(3)14q32 或 Xq28 异常或 T 淋巴细胞白血病/淋巴瘤 1A(TCL1A)或成熟 T 淋巴细胞增殖 1(MTCP1)基因表达。次要标准:(1)11 号染色体异常(11q22.3;ATM);(2)8 号染色体异常,idelic(8)(p11),t(8;8)或 8q 三体;(3)5、12、13、22 体异常或复杂核型;(4)涉及 T-PLL 特异性部位的疾病(如脾肿大)。在 WHO 分类的第五版^[2]中,提出了 3 个基本标准,包括:(1)外周血或骨髓中淋巴细胞增多大于 $5 \times 10^9/L$ 的 T-PLL 免疫表型;(2)T 淋巴细胞单克隆性;(3)TCL1A 或 MTCP1 重排,或 TCL1A 蛋白表达,本案例符合二者推荐的诊断标准。有研究表明,T-PLL 的典型特征主要为脾肿大(73%~81%)、B 型症状(66%)、淋巴结肿大(46%~64%)、外周血白细胞显著增多及皮肤受累^[4-5](25%)。本案例中白细胞计数高达 $101.8 \times 10^9/L$,且肝、脾肿大明显,与其大致相符,但需要与肝脾 T 淋巴瘤(HSTCL)相鉴别。HSTCL 主要发于青年男性,由于肿瘤细胞主要分布于淋巴结外,尤其是肝、脾及骨髓的窦内浸润,因此以肝脾肿大、外周血细胞减少为

主要表现。

流式细胞术免疫表型分析是诊断 T-PLL 的重要工具。典型的免疫表型为 $TCR\alpha/\beta^+/CD2^+/CD3^+/CD5^+/CD7^+/CD26^+/CD52^+$,而 CD1a 和 TdT 均为阴性。CD4 和 CD8 表达可变是导致 T-PLL 判断的难点,大多数是 $CD4^+/CD8^-$ (38%~74%)或 $CD4^+/CD8^+$ (17%~41%),极少数是 $CD4^-/CD8^+$ (13%~17%)和 $CD4^-/CD8^-$ (1%~8%)的 T-PLL^[6]。本案例患者骨髓免疫组织化学表现为 CD4/CD8 双阴性免疫表型,流式细胞分析提示 $CD4^-/CD8^{dim}$ 。考虑到脾脏穿刺出血风险较大,因而选择肝脏穿刺病检,免疫组织化学提示 $CD4^-/CD8$ (部分+),这与骨髓流式细胞术检测结果相符,提示肿瘤溯源一致,这种 $CD4^-/CD8^{dim}$ 的 T-PLL 极为罕见。TCR 基因的克隆性重排是 T-PLL 常见的遗传学异常,其中以 TCL1 重排(80%)最为常见,是 T-PLL 相对特异性的诊断标记,常发生在 14 号染色体(90%)。本案例未完善 TCL1 基因重排检测,这也是本案例确诊的难点。此外,有研究指出髓细胞组织增生基因表达增加和共济失调性毛细血管扩张症突变基因缺失也与 T-PLL 发病有关^[7-8]。

T-PLL 治疗上提倡使用抗 CD52 单抗,总缓解率约为 75%,2/3 的患者得到缓解^[9-10]。有研究表明异基因造血细胞移植(HCT)对 T-PLL 可产生持久缓解,特别是能达到完全缓解或至少达到部分缓解^[11-12]。同种异体-HCT 后的 3 年无进展生存期和总生存期分别为 26%和 36%。未来需要更多的病例报告来建立 T-PLL 表型的模式,这将有利于更好地理解 and 诊疗 T-PLL。

参考文献

- [1] JAIN P, AOKI E, KEATING M, et al. Characteristics, outcomes, prognostic factors and treatment of patients with T-cell prolymphocytic leukemia (T-PLL)[J]. Ann Oncol, 2017, 28(7):1554-1559.
- [2] ALAGGIO R, AMADOR C, ANAGNOSTOPOULOS I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms[J]. Leukemia, 2022, 36(7):1720-1748.
- [3] STABER P B, HERLING M, BELLIDO M, et al. Consensus criteria for diagnosis, staging, and treatment response assessment of T-cell prolymphocytic leukemia[J]. Blood, 2019, 134(14):1132-1143.
- [4] ROSE A, ZHANG L, JAIN A G, et al. Delineation of clinical course, outcomes, and prognostic factors in patients

with T-cell polymphocytic leukemia[J]. Am J Hematol, 2023,98(6):913-921.

[5] JR B D L, KHETERPAL M K, SELIM M A, et al. Cutaneous involvement by T-cell polymphocytic leukemia presenting as livedoid vasculopathy[J]. J Cutan Pathol, 2021,48(7):975-979.

[6] PATIL P, CIESLAK A, BERNHART S H, et al. Reconstruction of rearranged T-cell receptor loci by whole genome and transcriptome sequencing gives insights into the initial steps of T-cell polymphocytic leukemia[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2020,59(4):261-267.

[7] HSI A C, ROBIRDS D H, LUO J, et al. T-cell polymphocytic leukemia frequently shows cutaneous involvement and is associated with gains of MYC, loss of ATM, and TCL1A rearrangement[J]. Am J Surg Pathol, 2014, 38(11):1468-1483.

[8] SUN Y, TANG G, HU Z, et al. Comparison of karyotyping, TCL1 fluorescence in situ hybridisation and TCL1 immunohistochemistry in T cell polymphocytic leukemia[J]. J Clin Pathol, 2018,71(4):309-315.

[9] BRAUN T, JAN J V, WAHNSCHAFTE L, et al. Advances and Perspectives in the treatment of T-PLL[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2020,15(2):113-124.

[10] UEKI D, YOSHIDA C, OOTA I T, et al. Successful treatment of T-Cell polymphocytic leukemia with alemtuzumab[J]. Gan to Kagaku Ryoho, 2019,46(5):913-915.

[11] DHOLARIA B R, AYALA E, SOKOL L, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in T-cell polymphocytic leukemia: a single-center experience[J]. Leuk Res, 2018,67:1-5.

[12] HARADA N, MAKUUCHI Y, KUNO M, et al. Intramural esophageal hematoma precipitated by acquired factor XI deficiency in a patient with relapsed T cell polymphocytic leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. Ann Hematol, 2022,101(11):2567-2569.

(收稿日期:2023-04-02 修回日期:2023-09-28)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.23.038

免疫相关性全血细胞减少症 1 例*

冉隆荣,李 莲,赵明宇,罗 欣,张 伟,彭 余,陈 双,杨再林[△]

重庆大学附属肿瘤医院血液肿瘤中心/肿瘤转移与个体化诊治转化研究重庆市重点实验室,重庆 400030

摘要:目的 探讨免疫相关性全血细胞减少症(IRP)患者的临床特点、诊断及鉴别诊断要点、治疗策略,提高对 IRP 的认识。方法 回顾性分析重庆大学附属肿瘤医院血液肿瘤中心 2021 年 9 月收治的 1 例的 IRP 患者的临床资料,并进行相关文献复习。结果 患者为 69 岁男性,因全身乏力,食欲不振伴发热 1 周,伴嗜睡、下肢活动障碍、血尿 2 d 入院。因患者出现发热、脾大、血细胞减少、骨髓细胞形态学检查结果显示噬血细胞、血清铁蛋白水平增高,可溶性 CD25 水平增高,初步考虑噬血细胞综合征(HLH)。经过全面的相关检查及小剂量激素治疗有效,排除 HLH,最终确诊 IRP。后在本院治疗并随访 7 个月,患者症状明显好转,血常规检查结果基本恢复正常。结论 IRP 患者临床表现多样,易被误诊。IRP 患者骨髓涂片可以出现噬血现象及病态造血,需要与 HLH、骨髓增生异常综合征及其他骨髓衰竭性疾病进行鉴别区分,并且 IRP 患者对皮质类固醇和免疫球蛋白反应良好,其可被用于诊断性治疗。

关键词:误诊; 噬血细胞综合征; 免疫相关性全血细胞减少症

中图法分类号:R559 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2023)23-3570-04

免疫相关性全血细胞减少症(IRP)是自身抗体介导骨髓中造血干细胞和造血祖细胞损伤导致造血功能被抑制而引发外周血全血细胞减少的骨髓衰竭性疾病^[1-2],临床上主要表现为贫血、出血,有的患者甚至以出血为唯一症状。由于缺乏诊断该类疾病的特异性标志物,易导致误诊或漏诊。本文报道了 1 例骨髓细胞的形态学检查出现巨幼样变幼红细胞、幼粒细胞和噬血细胞增多现象的 IRP,以提高临床对这类疾病的认识。

1 临床资料

患者,男,69 岁。因“全身乏力,食欲不振,嗜睡,发热 1 周,双下肢活动障碍,血尿 2 d”于 2021 年 9 月

* 基金项目:重庆市中央高校基本科研业务费项目(2022CDJYGRH-001)。
[△] 通信作者, E-mail:804728092@qq.com。
网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20231122.1024.010.html>(2023-11-23)