

[16] Xie W, Zhou D, Hu K, et al. Clinical analysis and prognostic significance of hepatitis B virus infections for diffuse large B-cell lymphoma with or without rituximab therapy [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(1):109-114. doi: 10.3892/etm.2013.1079.

[17] Nieters A, Kallinowski B, Brennan P, et al. Hepatitis C and risk of lymphoma: results of the European multicenter case-control study EPILYMPH [J]. *Gastroenterology*, 2006, 131(6): 1879-

1886. doi: 10.1053/j.gastro.2006.09.019.

[18] Ok CY, Papathomas TG, Medeiros LJ, et al. EBV- positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly [J]. *Blood*, 2013, 122(3): 328-340. doi: 10.1182/blood-2013-03-489708.

(收稿日期:2016-02-28)  
(本文编辑:刘志红)

## T细胞幼淋巴细胞白血病并发 Budd-Chiari 综合征一例报告及文献复习

黄莉 姚红霞 吴从明

**A case report of T-cell prolymphocytic leukemia complicated with Budd-Chiari syndrome and literature review** Huang Li, Yao Hongxia, Wu Congming  
Corresponding author: Yao Hongxia, Department of Hematology, People's Hospital of Hainan Province, Haikou 570311, China. Email: yaohongxia768@gmail.com

T细胞幼淋巴细胞白血病(T-cell prolymphocytic leukemia, T-PLL)是一种罕见的特殊类型淋巴细胞白血病,中位发病年龄为65岁,多见于男性,属于一种起源于T细胞的外周淋巴细胞肿瘤,进展迅速,疾病预后差,中位生存期为7.5个月。幼稚淋巴细胞白血病中约有20%为T细胞性<sup>[1]</sup>。本文我们报道1例T-PLL皮肤浸润并最终进展出现 Budd-Chiari 综合征的患者资料,并对相关文献进行复习。

### 病例资料

患者,男,64岁。因“口渴、多饮”于2014年2月28日入院。入院查体:体温36.3℃,脉率62次/min,呼吸24次/min,血压142/78 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);皮肤黏膜未见瘀点瘀斑,无黄染;颈部、腋窝、腹股沟可扪及多枚肿大淋巴结,直径1~3 cm,质韧、无压痛、无融合、活动度可;胸骨无压痛,双肺未闻及干湿性啰音;心律齐,未闻及病理性杂音。腹平坦,全腹无压痛及反跳痛,肝脾肋缘下未触及,肝区及双肾区无叩痛,移动性浊音阴性,双下肢无水肿。血常规示:WBC 87.94×10<sup>9</sup>/L、淋巴细胞绝对值82.66×10<sup>9</sup>/L、HGB 142 g/L、

PLT 98×10<sup>9</sup>/L。血生化检查:血糖6.13 mmol/L、血肌酐108 μmol/L、LDH 360 U/L。β<sub>2</sub>微球蛋白5.04 mg/L。骨髓象:骨髓增生Ⅲ级,淋巴细胞占0.608,全片未见原始及幼稚淋巴细胞,大部分细胞染色质呈聚集状,不均匀,可见一个明显核仁(图1)。免疫组化:POX 阴性,PAS 淋巴细胞阳性率5%(粗颗粒),NAE 阴性,NAE+NaF 阴性,CE 阴性;酶酯双染阴性。染色体核型分析:45, X, -Y[3]/46, XY[7]。骨髓细胞流式细胞术检测:淋巴细胞占有核细胞47.2%,其中29.37%表达CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8,不表达CD34、CD1a、Ki-67、CD10、CD19、κ、λ、TdT、CD30,为异常表型偏成熟T细胞。未见明显非造血细胞。颈部左侧淋巴结活检病理(图2A):CD2(+),CD3ε(-),CD5(+),Ki-67 阳性指数10%、CD20(-)、CD23(-)、PAX5(-)、CyclinD1(-)、CD7(+),Bcl-2(+),TdT(-)、CD12(-)、CD4(-)、CD10(-)、CD79a(-)、CD21(-)、CD38(-)、Bcl-6(-),诊断为小细胞淋巴瘤。人类T细胞白血病病毒1型(HTLV-1)RNA 检查为阴性。诊断:T-PLL。患者拒绝化疗自动出院,院外间断服用泼尼松控制病情。2014年7月1日患者因疾病进展再次入院。查体:全身皮肤散在皮疹,主要分布在前胸部、头部皮肤,直径0.5~2 cm不等,局部质硬,无瘙痒,无压痛,未见瘀点、瘀斑、无黄染。颈部可扪及多个肿大淋巴结,质韧,无压痛。皮肤活检(图2B):真皮层及皮下脂肪组织中见较多大小不一致的淋巴样细胞浸润,以附属器周围尤为明显,未见明确生发中心结构。免疫组化:CD4(弥漫+),CD2、CD3、CD56(部分+),CD20、CD79a 个别细胞(+),CD30、TdT、MPO、CD34 均(-)。病理诊断:病变符合T细胞前淋巴细胞性白血病的皮肤浸润。患者接受1个疗程FCD(氟达拉滨50 mg/d,第1~5天;环磷酰胺0.4 g/d,第1~3天;地塞米松15 mg/d,第1~5天)方案化疗后,皮疹完全消退。但之后治疗患者依从性差,先后完成3个疗程FCD 方案治疗后,患者于2015年2月5日要

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.09.017  
作者单位:570311 海口,海南省人民医院血液内科  
通信作者:姚红霞, Email: yaohongxia768@gmail.com

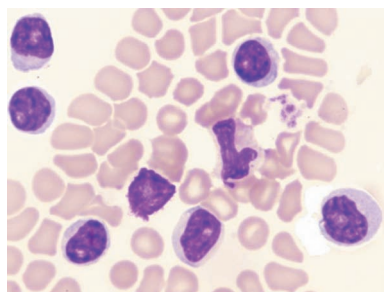


图1 患者骨髓细胞形态学特征(淋巴细胞占0.608,大部分细胞染色质呈聚集状,不均匀,可见一个明显核仁)( $\times 1\ 000$ )

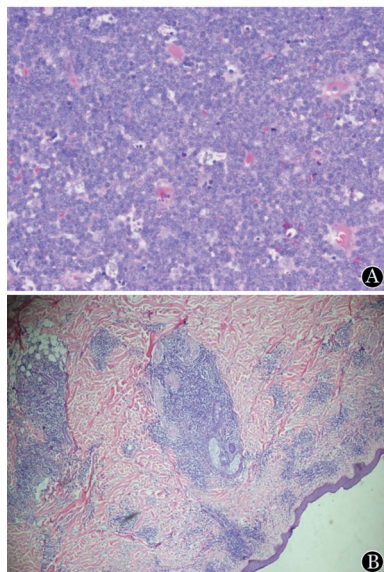


图2 患者颈部左侧淋巴结(A)及皮肤(B)活检病理分型(HE染色,低倍)

求自动出院,拒绝复查骨髓细胞形态学。

2月12日患者因全身乏力、骨痛、腹痛就诊,查体全身多处浅表淋巴结肿大,血常规:WBC  $105.81 \times 10^9/L$ 、HGB 153 g/L、PLT  $29 \times 10^9/L$ 。骨髓象:淋巴细胞占0.960,其中幼稚淋巴细胞占0.460。患者住院期间右上腹部疼痛、腹胀,呈进行性加重;少尿;胸闷、气促、烦躁不安;时有恶心、呕吐;并出现发热,体温最高  $39.5\text{ }^\circ\text{C}$ ,心率 120 次/min,呼吸 27 次/min,血压 120/72 mmHg,  $\text{SPO}_2$  96%, ALT 156.2 U/L, AST 134.0 U/L, LDH 1 482.0 U/L,  $\alpha$ -羟丁酸脱氢酶 1 087.9 U/L、尿素 10.20 mmol/L、肌酐  $163.0\ \mu\text{mol/L}$ ,腹部立位平片:腹部未见异常 X 线征。腹部彩超:门静脉主干及部分肠系膜上静脉血流充盈缺损;注意栓子形成,肝大,脾大。CT 示胸腹部多发淋巴结肿大,腹部血管增强扫描未见异常强化影。伴肠系膜周围脂肪间隙渗出性病变(新增)。脾脏增大,较前明显增大。双肺背侧少量渗出性病变。考虑淋巴结肿大导致肝静脉、下腔静脉受压迫所致 Budd-Chiari 综合征。对症治疗效果不佳,患者家属要求自动出院,失访。

#### 讨论及文献复习

T-PLL 最早描述于 1973 年<sup>[2]</sup>,是一种罕见的 T 细胞性血

液系统恶性疾病。该病在国内外均有所报道,患者通常表现为肝脾肿大及广泛的淋巴结侵犯<sup>[3]</sup>,约三分之一的患者有皮肤浸润。典型的血常规表现为外周血淋巴细胞绝对计数迅速上升,可达到  $(35\sim 100) \times 10^9/L$ ,约三分之一的患者会出现骨髓衰竭,HGB 及 PLT 减少<sup>[4]</sup>。个别患者表现为类似于慢性淋巴细胞白血病(CLL)惰性发展过程,仅见外周血淋巴细胞增多,但无临床症状<sup>[5]</sup>。本例患者初诊时无明显症状,疾病进展后出现皮肤浸润,之后出现多浆膜腔积液,最终因胸腹部多发淋巴结肿大,考虑压迫肝静脉、下腔静脉受压迫所致 Budd-Chiari 综合征。

约三分之二 T-PLL 患者幼稚淋巴细胞呈中等大小,胞核规则或不规则,核染色质浓缩,具有明显核仁,胞质可见一些强嗜碱性突起;其余患者中幼稚淋巴细胞胞体较小,胞核不规则,核扭曲偶尔呈脑回样,并有一个光镜下不可见的小核仁<sup>[6-7]</sup>。T-PLL 具有 T 细胞表型,表达 CD2、CD3、CD5、CD7。相对于其他成熟 T 细胞白血病如 Sezary 综合征和成人 T 细胞淋巴瘤/白血病, T-PLL 患者 CD7 表达呈强阳性。此外, CD52 在 T-PLL 中呈现高表达(CD52 阳性细胞在正常和肿瘤的淋巴细胞以及单核巨噬细胞中均可见到,相比之下 T-PLL 中表达强度更强),因此患者对 CD52 单抗-阿仑单抗敏感,治疗反应良好<sup>[5,8]</sup>。T-PLL 染色体异常很常见,最常涉及到的染色体分别为第 14、8 和 11 号染色体。其中最典型的染色体异常为  $\text{inv}(14)(\text{q}11;\text{q}32)$ ,见于超过三分之二的病例,但并非 T-PLL 所特有,运动失调性毛细血管扩张症和 T-PLL 有相似的染色体异常,该病也具有高度的 T 细胞白血病/淋巴瘤形成倾向<sup>[9]</sup>。在西方国家中,14q 异常和染色体 8q 是常见的,但在日本却很少见<sup>[10]</sup>。近年来,有研究表明,JAK1~3 基因突变的激活可用于鉴别 T 细胞恶性肿瘤<sup>[11]</sup>。Kiel 等<sup>[12]</sup>对 50 例 T-PLL 患者进行了全基因组测序(WGS)、全外显子组测序(WES)、高分辨率的拷贝数分析和 Sanger 测序,结果显示 38 例(76%) T-PLL 患者的基因组中存在突变,包括 IL2RG、JAK1、JAK3、或 STAT5b 的突变。Bergmann 等<sup>[13]</sup>利用逐步筛选法对 32 例 T-PLL 患者进行 JAK3 基因突变分析,11 例(34%)患者中共发现 14 种突变,最常见(57%)的为 M511I,其中有 3 例患者具有 2 种 JAK3 突变,这 3 例患者中,2 例患者同时检测到 M511I 及 R657Q 突变,而另 1 例患者具有 V674F 和 V678L 突变。本例患者骨髓淋巴细胞大部分细胞染色质呈聚集状,不均匀,可见一个明显核仁。骨髓染色体分析中可见 45, X, -Y[3]。流式细胞学检查异常细胞主要表达 CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8,颈部淋巴结及皮肤活检均为 T 细胞表型。HTLV-1 RNA 阴性。虽因条件限制,未行 CD52 检查及基因分析,但通过其典型的临床表现及细胞形态学检查,并结合排除诊断,本例患者诊断为 T-PLL。

T-PLL 在国内外均为罕见病例,目前尚无治疗指南。该病对烷化剂如苯丁酸氮芥治疗反应较差,虽然有个案报道 30%~45% 患者对烷化剂包括 CHOP(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松)方案以及嘌呤核苷类似物如氟达拉滨治疗有效,但维持时间均短暂,最终疾病均进展<sup>[14]</sup>。并且 T-PLL 早

期复发很难通过传统的二线方案控制。因此,疾病总体预后较差,中位生存期约7.5个月,5年生存率低于5%。

近年来喷司他汀已被证明是有效的,尤其是在CD25、CD38和CD103阳性患者中效果好<sup>[15-16]</sup>。此外,阿仑单抗也广泛应用在T-PLL患者当中,约有三分之二患者对阿仑单抗治疗有效,甚至包括部分对喷司他汀治疗无效的难治性患者<sup>[17-19]</sup>。另外,一项前瞻性多中心Ⅱ期临床试验中,采用FMC(氟达拉滨、米托蒽醌、环磷酰胺)方案诱导治疗联合阿仑单抗巩固治疗T-PLL,结果显示FMC方案整体有效率为68%,其中6例达到完全缓解,11例达到部分缓解;随后接受阿仑单抗巩固治疗者总有效率上升到92%,其中12例达完全缓解,11例达部分缓解;中位总生存期为17.1个月,中位无进展生存期为11.9个月<sup>[20]</sup>。最近Herbaux等<sup>[21]</sup>报道,苯达莫司汀对T-PLL也有一定疗效。本例患者不配合治疗,间断给予3个疗程FCD方案化疗,病情有所控制,但最终进展发生Budd-Chiari综合征。

#### 参考文献

- [1] Robak T, Robak P. Current treatment options in prolymphocytic leukemia[J]. *Med Sci Monit*, 2007, 13(4):RA69-80.
- [2] Catovsky D, Galetto J, Okos A, et al. Prolymphocytic leukaemia of B and T cell type[J]. *Lancet*, 1973, 2(7823):232-234.
- [3] Matutes E, Brito-Babapulle V, Swansbury J, et al. Clinical and laboratory features of 78 cases of T-prolymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 1991, 78(12):3269-3274.
- [4] Dungarwalla M, Matutes E, Dearden CE. Prolymphocytic leukaemia of B- and T-cell subtype: a state-of-the-art paper[J]. *Eur J Haematol*, 2008, 80(6):469-476. doi: 10.1111/j.1600-0609.2008.01069.x.
- [5] Ginaldi L, De Martinis M, Matutes E, et al. Levels of expression of CD52 in normal and leukemic B and T cells: correlation with in vivo therapeutic responses to Campath-1H [J]. *Leuk Res*, 1998, 22(2):185-191.
- [6] Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. Pathology and Genetics of Tumours of Haemopoietic and Lymphoid Tissues [M]. World Health Organisation Classification of Tumours, Lyon: IARC Press, 2001.
- [7] Matutes E. T-cell lymphoproliferative disorders//Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham EGD, eds. *Postgraduate Haematology* [M]. 5th edn. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2005:644-662.
- [8] Sugimoto T, Imoto S, Matsuo Y, et al. T-cell receptor gamma delta T-cell leukemia with the morphology of T-cell prolymphocytic leukemia and a postthymic immunophenotype [J]. *Ann Hematol*, 2001, 80(12):749-751.
- [9] Matutes E, Garcia TJ, O'Brien M, et al. The morphological spectrum of T-prolymphocytic leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 1986, 64(1):111-124.
- [10] Kojima K, Kobayashi H, Imoto S, et al. 14q11 abnormality and trisomy 8q are not common in Japanese T-cell prolymphocytic leukemia[J]. *Int J Hematol*, 1998, 68(3):291-296.
- [11] Bellanger D, Jacquemin V, Chopin M, et al. Recurrent JAK1 and JAK3 somatic mutations in T-cell prolymphocytic leukemia [J]. *Leukemia*, 2014, 28(2):417-419. doi: 10.1038/leu.2013.271.
- [12] Kiel MJ, Velusamy T, Rolland D, et al. Integrated genomic sequencing reveals mutational landscape of T-cell prolymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2014, 124(9):1460-1472. doi: 10.1182/blood-2014-03-559542.
- [13] Bergmann AK, Schneppenheim S, Seifert M, et al. Recurrent mutation of JAK3 in T-cell prolymphocytic leukemia [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2014, 53(4):309-316. doi: 10.1002/gcc.22141.
- [14] Catovsky D. Prolymphocytic leukaemia [J]. *Nouv Rev Fr Hematol*, 1982, 24(6):343-347.
- [15] Delgado J, Bustos JG, Jimenez MC, et al. Are activation markers (CD25, CD38 and CD103) predictive of sensitivity to purine analogues in patients with T-cell prolymphocytic leukemia and other lymphoproliferative disorders? [J]. *Leuk Lymphoma*, 2002, 43(12):2331-2334.
- [16] Mercieca J, Matutes E, Dearden C, et al. The role of pentostatin in the treatment of T-cell malignancies: analysis of response rate in 145 patients according to disease subtype [J]. *J Clin Oncol*, 1994, 12(12):2588-2593.
- [17] Keating MJ, Cazin B, Coutré S, et al. Campath-1H treatment of T-cell prolymphocytic leukemia in patients for whom at least one prior chemotherapy regimen has failed [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(1):205-213.
- [18] Matutes E. T-cell Prolymphocytic Leukemia [J]. *Cancer Control*, 1998, 5(1):19-24.
- [19] Zver S, Kokalj VN, Zagradisnik B, et al. T cell prolymphocytic leukemia with new chromosome rearrangements [J]. *Acta Haematol*, 2004, 111(3):168-170. doi: 10.1159/000076527.
- [20] Hopfinger G, Busch R, Pflug N, et al. Sequential chemoimmunotherapy of fludarabine, mitoxantrone, and cyclophosphamide induction followed by alemtuzumab consolidation is effective in T-cell prolymphocytic leukemia [J]. *Cancer*, 2013, 119(12):2258-2267. doi: 10.1002/ncr.27972.
- [21] Herbaux C, Genet P, Bouabdallah K, et al. Bendamustine is effective in T-cell prolymphocytic leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2015, 168(6):916-919. doi: 10.1111/bjh.13175.

(收稿日期:2016-01-28)

(本文编辑:刘爽)