

CD4⁺/CD8⁻ T-大颗粒淋巴细胞白血病一例 报告并文献复习

李洋 武志洁 李建平 李园 彭广新 宋琳
杨文睿 周康 张莉 井丽萍 张凤奎

【摘要】 目的 提高对 CD4⁺/CD8⁻ T-大颗粒淋巴细胞白血病的认识。方法 分析 1 例因皮疹、白细胞增多就诊的 CD4⁺/CD8⁻ T-大颗粒淋巴细胞白血病患者的临床资料,并复习相关文献。结果 患者为老年女性,周身散在片状紫红色斑疹,外周血大颗粒淋巴细胞增多,呈 CD3⁺/CD4⁺/CD8⁻ 免疫表型,PCR 检测 TCR γ 、 β 基因重排阳性,流式细胞术检测 TCRV β ₂ 亚家族 98%。结论 CD3⁺/CD4⁺/CD8⁻ 变异型 T-大颗粒淋巴细胞白血病少见,临床表现与经典 T-大颗粒淋巴细胞白血病有所不同,应谨慎鉴别。

【关键词】 白血病,大颗粒淋巴细胞; 诊断,鉴别

CD4⁺/CD8⁻ T-cell large granular lymphocytic leukemia: one case report and literatures reviews Li Yang, Wu Zhijie, Li Jianping, Li Yuan, Peng Guangxin, Song Lin, Yang Wenrui, Zhou Kang, Zhang Li, Jin Liping, Zhang Fengkui. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Zhang Fengkui, Email: zhfk@hotmail.com

【Abstract】 Objective Presenting the clinical features of one patient with CD4⁺/CD8⁻ T-cell large granular lymphocytic leukemia, to improve the understanding of the disease. **Methods** Clinical data of one patient hospitalized for skin rash and leukocytosis were analyzed, and the related literatures were reviewed. **Results** The patient was hospitalized for skin rash and leukocytosis. Routine blood test showed remarkable elevated white blood cell counts and mild anemia. Subsequent hematological examination led to a diagnosis of T-cell large granular lymphocytic leukemia with CD4⁺/CD8⁻ immunophenotype. **Conclusion** CD3⁺/CD4⁺/CD8⁻ T-cell large granular lymphocytic leukemia is a kind of variant subtype, and is relatively rare, it has different clinical features with classic CD3⁺/CD4⁺/CD8⁻/TCR $\alpha\beta$ ⁺ T-cell large granular lymphocytic leukemia, so differentiating diagnosis is of great importance.

【Key words】 Leukemia, large granular lymphocytic; Diagnosis, differential

T-大颗粒淋巴细胞白血病(T-cell large granular lymphocytic leukemia, T-LGLL)以胞质中含有粗大嗜苯胺蓝颗粒的T淋巴细胞克隆性增生为特征,绝大多数患者淋巴细胞免疫表型为 CD3⁺/CD4⁺/CD8⁻/TCR $\alpha\beta$ ⁺,其他亚型发病率较低,其中 CD4⁺/CD8⁻ T-LGLL 不仅少见,而且临床表现也较为特殊。我们报告 1 例 CD4⁺/CD8⁻ T-LGLL 患者并结合文献进行复习,以期提高对这类疾病的认识。

病例资料

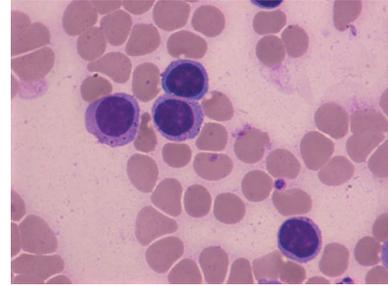
患者,女,73岁。因“皮疹半年、发现白细胞增多3个月”入院。当地医院查血常规:WBC 43.87×10⁹/L,淋巴细胞 35.3×10⁹/L,HGB 110 g/L,PLT 280×10⁹/L;CT:纵隔内未见肿大淋巴结、肝尾叶及腹主动脉周围淋巴结稍大、左肾多发囊肿;B超:双侧腋窝数枚淋巴结,最大者 11.0 mm×4.0 mm,左侧腹股沟淋巴结 15.0 mm×5.0 mm,第一肝门区淋巴结 10.0 mm×5.2 mm;皮肤病理:角化过度伴灶状角化不全,基底细胞液化变性,真皮内血管及部分毛囊周围中等量淋巴细胞浸润。入院查体:体温 36.6℃,脉率 80 次/min,呼吸 18 次/min,血压 130/80 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。周身皮肤无黄染,可见大片状不规则紫红色斑疹,以颜面、颈部及躯干为主,表面

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.09.004

作者单位:300020 天津,中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院

通信作者:张凤奎,Email: zhfk@hotmail.com

附有白色皮肤脱屑(图1)。淋巴结未及肿大。心肺未见异常。肝脾肋缘下未触及。患者入院后查血常规:WBC $52.43 \times 10^9/L$, 淋巴细胞 $45.49 \times 10^9/L$, HGB 105 g/L, PLT $216 \times 10^9/L$, 网织红细胞绝对值 $49 \times 10^9/L$ 。肝肾功能及乳酸脱氢酶水平正常。免疫球蛋白:IgG 19.20 g/L(正常参考值 7.51~15.60 g/L)、IgM 4.34 g/L(正常参考值 0.46~3.04 g/L)、IgA 水平正常。抗核抗体(ANA)1:1 000、抗nRNP/Sm弱阳性、抗RO-52阳性、抗核小体弱阳性、抗核糖体P蛋白阳性、类风湿因子(RF)阴性。酸溶血试验及Coombs 试验阴性,PNH克隆检测阴性。细胞因子水平检测:IL-1 β 5.00 ng/L(正常参考值 < 5.0 ng/L)、IL-2R 1 447 kU/L(正常参考值 223~710 kU/L)、IL-6 11.8 ng/L(正常参考值 < 5.9 ng/L)、IL-8 26.4 ng/L(正常参考值 < 62.0 ng/L)、IL-10 5.57 ng/L(正常参考值 < 9.1 ng/L)、TNF- α 51.6 ng/L(正常参考值 < 8.1 ng/L)。髂骨骨髓涂片:增生减低,粒系占0.26,红系占0.02,淋巴细胞占0.72,胞体中等大小,胞质量少,其内可见少量粗大嗜苯胺蓝颗粒,核圆形或椭圆形,核染色质致密(图2),全片见巨核细胞6个,血小板小堆可见。骨髓活检:骨髓增生大致正常,异型淋巴细胞增多,散在或簇状分布,胞体中等大,



大颗粒淋巴细胞形态规整,胞体中等大小,胞质苍白、量少,其间可见少量粗大嗜苯胺蓝颗粒;核圆形或椭圆形,核染色质致密(瑞氏染色, $\times 1000$)

图2 CD4⁺/CD8⁻T-大颗粒淋巴细胞白血病患者骨髓涂片大颗粒淋巴细胞形态

胞质中等量,胞核椭圆或略不规则,核染色质偏粗,巨核细胞不少,网状纤维染色(+)。染色体核型:46,XX[20]。骨髓细胞透射电镜检查:大部分有核细胞为T淋巴细胞,核圆,胞质较多,结构成熟,少数细胞含颗粒。骨髓单个核细胞流式细胞术检测(图3):异常细胞群占有核细胞的71.18%,表达CD2、CD3、CD4、CD5、CD45RA,部分表达CD57,弱表达CD7,不表达TCR γ/δ 、CD8、CD16、CD56。免疫组化示T细胞胞内抗原-1(TIA-1)、颗粒酶B阳性。外周血大颗粒淋巴细胞检测:淋巴细胞占有核细胞的94.3%,其中CD3⁺T细胞占淋巴细胞的97.9%、CD3⁺/CD4⁺T细胞占淋巴细胞的96.4%、CD3⁺/CD8⁺T细胞占淋巴细胞的1.4%、CD3⁺/CD57⁺T-LGL细胞占淋巴细胞的85.4%。TCR V β 检测:CD3⁺/CD4⁺T淋巴细胞TCRV β_2 亚家族比例明显增高(98%)。PCR检测TCR γ 及TCR β 基因重排均阳性。诊断:T-LGLL,CD3⁺/CD4⁺/CD8⁻变异型。

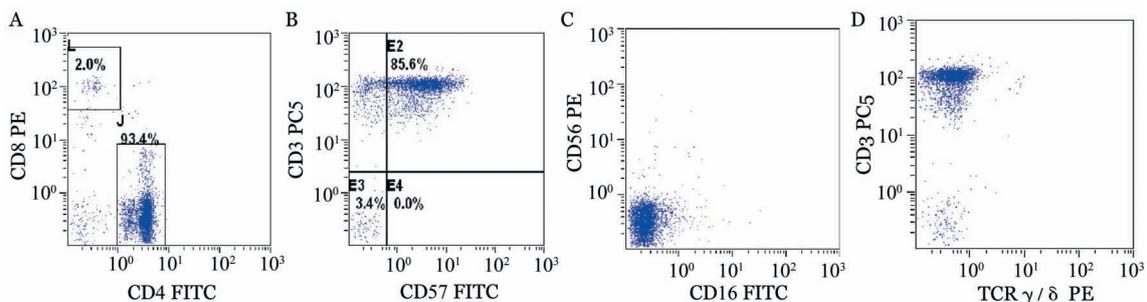


患者周身散在片状淡紫红色斑疹,表面少许脱屑、无渗出,边界清楚,疹间皮肤色泽正常。图中显示患者颜面及颈部皮疹

图1 CD4⁺/CD8⁻T-大颗粒淋巴细胞白血病患者皮疹分布及形态

讨论及文献复习

T-LGLL是一种少见克隆性疾病,其发病率占成熟淋巴细胞白血病的2%~3%^[1],其大颗粒淋巴



A:CD4阳性、CD8阴性(93.4%);B:CD3阳性、CD57阳性(85.6%);C:CD16阴性、CD56阴性;D:CD3阳性、TCR γ/δ 阴性

图3 CD4⁺/CD8⁻T-大颗粒淋巴细胞白血病患者骨髓大颗粒淋巴细胞免疫表型

细胞免疫表型表达多样,80%左右的患者免疫表型为 CD3⁺/CD4⁻/CD8⁺/TCRαβ⁺,称之为经典型 T-LGLL,其他亚型相对少见,包括 CD3⁺/CD4⁺/CD8⁻、CD3⁺/CD4⁺/CD8⁺、CD3⁺/CD4⁻/CD8⁻或 CD3⁺/TCRγδ⁻变异型等。

Lima 等^[2]对西班牙 220 万人连续进行 56 个月的流行病学调查发现,患有慢性淋巴细胞增殖性疾病 810 例患者中,有 17 例为 CD4⁺T-LGLL,加之之复习文献报告 17 例,共 34 例大颗粒淋巴细胞免疫表型 CD4 表达阳性,CD8 表达为阴性或弱阳性。因该类患者与经典型 T-LGLL 临床表现及实验室特征明显不同,Lima 于 2003 年首先提出 CD4⁺T-LGLL 应独立定义为一种新的克隆性 T 淋巴细胞增殖性疾病。Olteanu 等^[3]通过对 8 例 CD4⁺T-LGLL 患者进行研究,亦认为其与经典型 T-LGLL 具有不同特点。

经典型 T-LGLL 患者多有乏力、发热及肝脾肿大。Aribi 等^[4]报道 54% 的经典型 T-LGLL 患者出现乏力或发热,34.6% 出现肝脾肿大,多有贫血、中性粒细胞减少甚至缺乏,与 Lamy 等^[5]报道的经典型 T-LGLL 中粒细胞缺乏患者达 45% 的结果类似。CD4⁺/CD8⁻T-LGLL 的临床表现及血液学检查与之有明显不同,Lima 等^[2]分析 34 例 CD4⁺T-LGLL 患者的临床资料,有明显症状者仅为 13.3%,肝脾肿大者较少(6.7%),粒细胞减少及贫血更为少见(中位数分别为 3.7×10⁹/L 和 144 g/L),甚至部分患者不仅没有贫血表现,HGB 反而升高,这与 Aribi 等报道的 26 例经典型 T-LGLL 表现明显不同(表 1)。另 Olteanu 等^[3]报道的 8 例 CD4⁺T-LGLL 患者诊断时全无阳性

体征,血红蛋白及血小板基本正常,白细胞轻度升高,与 Lima 等的结论相近。

通常认为,T-LGLL 常伴有各种自身免疫性疾病,如类风湿性关节炎(RA)、纯红细胞再生障碍(PRCA)及自身免疫性溶血性贫血(AIHA)等,其中 RA 发病率最高^[6]。Lamy 等^[5]认为,经典型 T-LGLL 患者 RF 阳性率可达 40%~60%、RA 发病率可达 25%,提示疾病过程中 CD8⁺T 细胞对于关节的损害起主要作用。与之对照,文献报道的两组 CD4⁺T-LGLL 患者共 42 例,均无 RA 病史,RF 及 ANA 检测均为阴性^[2-3],提示其自身免疫性疾病发病率远低于经典型 T-LGLL。

除了 CD4、CD8 表达的不同外,CD4⁺T-LGLL 还有区别于经典型 T-LGLL 的其他一些免疫表型特点。Lima 等^[2]报道,34 例 CD4⁺T-LGLL 患者不仅 CD57 全部表达阳性,CD56、CD2、CD5、CD11a 亦均为阳性;而经典型 T-LGLL 患者多 CD56 阴性。有文献报道,经典型 T-LGLL 患者 CD56 阳性为预后不良的指标,通常表现为一定的侵袭性,临床进展较快,也称 NK 样侵袭性变异型 T-LGLL^[7-8]。CD4⁺T-LGLL 与之明显不同。Lima 等中位随访 34 例 CD4⁺T-LGLL 患者 12 个月,除 10 例因伴随肿瘤相关症状或 B 淋巴细胞增殖性疾病需要治疗外,其余患者病情潜隐、稳定、无 B 症状,近乎均不需积极治疗,随访期间 34 例无一例死亡;Olteanu 等^[3]报道的 8 例 CD4⁺T-LGLL 患者亦未接受相关治疗,随访 29 个月仍全部存活,提示尽管 CD56 在 CD4⁺T-LGLL 高表达,但并非提示不良预后。

CD4⁺T-LGLL 在经过 PMA 刺激后,表现出 Th1 T 淋巴细胞分泌某些特定细胞因子的特性。体外研究发现 CD4⁺T-LGLL 经刺激后,IL-2、TNF-α、IFN-γ 分泌水平明显升高,故推断上述细胞因子,尤其是 IFN-γ 水平的升高,能更有效地活化杀伤性细胞从而产生抗肿瘤效应^[2]。

据 Lamy 等^[5]报道,经典型 T-LGLL 患者肿瘤发生率较低,各种肿瘤发病率之和小于 10%。而 CD4⁺T-LGLL 患者合并其他肿瘤比例明显偏高^[2],高达 29%(10/34),其中 6 例为血液系统肿瘤,均为 B 细胞淋巴瘤,包括脾边缘区淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、淋巴浆细胞淋巴瘤等,3 例为实体瘤,1 例为结肠癌合并 CLL;在另外一组包含 8 例 CD4⁺T-LGLL 患者的报道中,4 例(50.0%)伴有其他肿瘤病史^[3]。据此有学者认为,肿瘤易感性或可促使 CD4⁺T-LGLL 高表达 Th1 细胞因子,以便更有效地

表 1 CD4⁺CD8⁻与 CD4⁺CD8⁺T-大颗粒淋巴细胞白血病(T-LGLL)临床及血液学特征比较^a

特征	CD4 ⁺ /CD8 ⁻ T-LGLL (26 例)	CD4 ⁺ /CD8 ^{-/dim} T-LGLL (34 例)
年龄(岁)	58.5 ^b	65±11
性别(例,男/女)	13/13	14/20
症状(发热、乏力)(%)	54	13.3
肝脾肿大(%)	34.6	6.7
HGB(g/L)	101 ^b	144±16
淋巴细胞(×10 ⁹ /L)	2.9 ^b	7.1±4.5
中性粒细胞(×10 ⁹ /L)	0.98 ^b	3.7±3.4
PLT(×10 ⁹ /L)	207 ^b	214±65
伴发免疫性疾病率(%)	23	0
肿瘤发生率(%)	< 10	29
生存率(%)	84.6	100

注:a:CD4⁺CD8⁻与 CD4⁺CD8⁺T-LGLL 患者数据分别来自文献[2]和[4],b:中位值

抑制与杀伤肿瘤细胞,但这一推论尚需进一步研究证实。

本例患者与文献报道的CD4⁺T-LGLL有诸多共同点,如临床症状(如发热、乏力)不明显、脾脏无肿大、无明显贫血及中性粒细胞减少、RF阴性、IL-2及TNF- α 水平升高。但该患者ANA阳性、CD56阴性与之相异,这是否系因人种不同而造成的差异尚需进一步研究。曾有学者对黄种人及白种人经典典型T-LGLL进行比较,结果表明黄种人贫血或PRCA的发病率更高(68%),而粒细胞减少及RA发病率明显低于白种人^[9]。这一结论促使我们将CD4⁺T-LGLL患者进行人种间的比较以试图发现某些异同。由于发病率极低,在亚洲仅有韩国1例CD4⁺T-LGLL患者的报道:该患者除具有上述共同点外,同样也伴发皮疹、CD56阴性及抗核抗体阳性^[10],与我们报告的患者基本一致,似乎支持CD4⁺T-LGLL在免疫表型及自身免疫性疾病方面存在人种差异的假设,但尚需更大规模的对照分析以进一步证实。

T-LGLL为惰性肿瘤,一般不需治疗,粒细胞缺乏或有贫血症状是其治疗的指征。CD4⁺T-LGLL患者临床症状更少,疾病进展更缓慢,但因其易伴发第二肿瘤,故确诊CD4⁺T-LGLL后应当密切随访,尽早发现并及时治疗相关肿瘤。

参考文献

[1] Chen YH, Chadburn A, Evens AM, et al. Clinical, morphologic,

immunophenotypic, and molecular cytogenetic assessment of CD4-/CD8- $\gamma\delta$ T-cell large granular lymphocytic leukemia [J]. Am J Clin Pathol, 2011, 136(2):289-299.

- [2] Lima M, Almeida J, Dos Anjos Teixeira M, et al. TCR α beta +/CD4 + large granular lymphocytosis: a new clonal T-cell lymphoproliferative disorder [J]. Am J Pathol, 2003, 163(2):763-771.
- [3] Olteanu H, Karandikar NJ, Esho C, et al. Laboratory findings in CD4(+) large granular lymphocytoses [J]. Int J Lab Hematol, 2010, 32(1 Pt1):e9-16.
- [4] Aribi A, Huh Y, Keating M, et al. T-cell large granular lymphocytic (T-LGL) leukemia: experience in a single institution over 8 years [J]. Leuk Res, 2007, 31(7):939-945.
- [5] Lamy T, Loughran TP Jr. Clinical features of large granular lymphocyte leukemia [J]. Semin Hematol, 2003, 40(3):185-195.
- [6] Lamy T, Loughran TP Jr. How I treat LGL leukemia [J]. Blood, 2011, 117(10):2764-2774.
- [7] O'Malley DP. T-cell large granular leukemia and related proliferations [J]. Am J Clin Pathol, 2007, 127(6):850-859.
- [8] Mohan SR, Maciejewski JP. Diagnosis and therapy of neutropenia in large granular lymphocyte leukemia [J]. Curr Opin Hematol, 2009, 16(1):27-34.
- [9] Kwong YL, Au WY, Leung AY, et al. T-cell large granular lymphocyte leukemia: an Asian perspective [J]. Ann Hematol, 2010, 89(4):331-339.
- [10] Kim J, Park CJ, Jang S, et al. A case of CD4(+) T-cell large granular lymphocytic leukemia [J]. Ann Lab Med, 2013, 33(3):196-199.

(收稿日期:2015-04-19)

(本文编辑:王叶青)

第七届国际血液高峰论坛暨第二届协和国际淋巴瘤研讨会通知

由中国医学科学院血液病医院(血液学研究所)、哈佛大学 Dana-Farber 癌症中心、中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会联合主办的第七届国际血液高峰论坛暨第二届协和国际淋巴瘤研讨会及第八届全国淋巴瘤诊治进展研讨会定于2015年10月15—18日在美丽的滨海之城——天津举办。

本届高峰论坛将聚焦多发性骨髓瘤和淋巴瘤的基础研究和临床诊治的进展、热点和发展趋势。主办方已邀请到来自美国、法国、意大利、西班牙及新加坡近20位多发性骨髓瘤和淋巴瘤领域的著名专家学者出席会议进行专题报告,同时也将邀请国内淋巴瘤领域的一线权威专家就我国这一领域的现状和挑战进行专题研讨。会议主办单位诚挚邀请来自全国各地从事血液学基础与临床的相关人员光临本届高峰论坛。参会人员将可获得国家 I 类医学继续教育(CME)学分10分。