

- ment-free remission in chronic myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2016, 30(8):1638-1647. DOI: 10.1038/leu.2016.115.
- [7] Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib [J]. *Blood*, 2014, 123(9):1353-1360. DOI: 10.1182/blood-2013-06-510396.
- [8] Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up [J]. *Leukemia*, 2012, 26(10):2197-2203. DOI: 10.1038/leu.2012.134.
- [9] Nakamae H, Fukuda T, Nakaseko C, et al. Nilotinib vs. imatinib in Japanese patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: long-term follow-up of the Japanese subgroup of the randomized ENESTnd trial [J]. *Int J Hematol*, 2018, 107(3):327-336. DOI: 10.1007/s12185-017-2353-7.
- [10] Wang J, Shen ZX, Saglio G, et al. Phase 3 study of nilotinib vs imatinib in Chinese patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTchina [J]. *Blood*, 2015, 125(18):2771-2778. DOI: 10.1182/blood-2014-09-601674.
- [11] 王爱华, 周励, 游建华, 等. 尼罗替尼治疗对伊马替尼耐药或不耐受的慢性粒细胞白血病临床分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2010, 31(1): 11-15. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2010.01.003.
- [12] Hochhaus A, Rosti G, Cross NC, et al. Frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the European ENEST1st study [J]. *Leukemia*, 2016, 30(1): 57-64. DOI: 10.1038/leu.2015.270.
- [13] Hochhaus A, Masszi T, Giles FJ, et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTfreedom study [J]. *Leukemia*, 2017, 31(7):1525-1531. DOI: 10.1038/leu.2017.63.
- [14] Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial [J]. *Leukemia*, 2016, 30(5):1044-1054. DOI: 10.1038/leu.2016.5.

(收稿日期:2019-02-25)

(本文编辑:王叶青)

CD4⁻/CD8⁻/CD56⁺/TCR $\gamma\delta$ ⁺ T-大颗粒淋巴细胞白血病伴再生障碍性贫血表现一例报告并文献复习

王兰¹ 周燕² 唐静² 詹茜³ 廖毅¹

¹重庆市第四人民医院血液内科 400014; ²重庆市第四人民医院检验科 400014; ³重庆医科大学附属第一医院临床分子医学检测中心 400016

通信作者:廖毅, Email: 77401993@qq.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.06.015

CD4⁻/CD8⁻/CD56⁺/TCR $\gamma\delta$ ⁺ T-cell large granular lymphocyte leukemia presenting as aplastic anemia: a case report and literature review

Wang Lan¹, Zhou Yan², Tang Jing², Zhan Qian³, Liao Yi¹

¹Department of Hematology, Chongqing the Fourth Hospital, Chongqing 400014, China; ²Department of Clinical Laboratory, Chongqing the Fourth Hospital, Chongqing 400014, China; ³Clinical Molecular Medicine Testing Center, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: Liao Yi, Email: 77401993@qq.com

T-大颗粒淋巴细胞白血病(T-cell large granular lymphocyte leukemia, T-LGLL)占成熟淋巴细胞白血病的2%~3%,好发于老年人,仅10%的患者在40岁前发病^[1]。绝大多数患者淋巴细胞免疫表型为CD3⁺/CD4⁻/CD8⁻/CD16⁺

CD57⁺/TCR $\alpha\beta$ ⁺,称为经典型,其他亚型相对少见^[1]。我们报道我科近期收治1例CD4⁻/CD8⁻/CD56⁺/TCR $\gamma\delta$ ⁺ T-LGLL伴再生障碍性贫血(AA)表现的病例,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,40岁。因“反复头昏、乏力2年余,加重伴皮肤瘀点、瘀斑3 d”于2018年8月18日入院。2年前,患者无明显诱因出现头昏、乏力,血常规示轻度贫血,未引起重视。2个月前因“月经增多”于当地医院检查血常规:HGB 89 g/L, PLT $183 \times 10^9/L$ 。1个月前,患者行子宫肌瘤切除术,术前血常规:HGB 82 g/L, WBC $4.03 \times 10^9/L$, PLT $74 \times 10^9/L$,术后复查血小板降至 $44 \times 10^9/L$ 。入院前3 d,患者无明显诱因出现皮肤瘀点、瘀斑,无发热、盗汗、体重减轻。入院查体:体温 36.8°C ,脉率 112次/min,呼吸 20次/min,血压 110/82 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),贫血貌,巩膜无黄染,四肢可见散在瘀点、瘀斑,全身浅表淋巴结未扪及肿大,心肺未见异常,肝脾肋缘下未触及。入院时血常规:WBC $2.27 \times 10^9/L$,淋巴细胞 $1.48 \times 10^9/L$, HGB 72 g/L, PLT $8 \times 10^9/L$,中性粒细胞占 0.30,淋巴细胞占 0.65,网织红细胞 0.008,网织红细胞绝对值 $20.1 \times 10^9/L$ 。血清铁、叶酸、维生素 B12、铁蛋白正常,抗人球蛋白试验阴性。肝肾功能、乳酸脱氢酶、自身抗体谱、免疫球蛋白、癌谱、甲状腺功能、输血相关传染病标志物均未见明显异常。胸+全腹部 CT 平扫+增强:胸腹腔未见淋巴结肿大,肝脾不大。浅表淋巴结彩超:双侧颈部、腋窝、腹股沟区未见明显淋巴结肿大。外周血涂片:淋巴细胞占 0.79,其中大颗粒淋巴细胞占 0.28(表现为细胞体积正常,胞质可见少量粗大嗜天青颗粒,核圆形或椭圆形,核染色质致密)。髂骨骨髓涂片:骨髓增生尚可,淋巴系占 0.520(大颗粒淋巴细胞占 0.100,形态同外周血),红系占 0.220,粒系占 0.110,粒系比例减低,形态未见明显异常,全片未见巨核细胞,血小板少见。骨髓活检:增生活跃(造血组织占 0.33,脂肪组织占 0.28),粒系、巨核细胞增生明显减低,红系增生尚可,淋巴细胞、浆细胞明显增多,以成熟阶段细胞为主,全片巨核细胞仅见 1 个。流式细胞术检测:淋巴细胞占全部有核细胞的 72.22%,比例明显增高,异常细胞约占全部有核细胞的 35.72%(约占 T 淋巴细胞的 56.09%),表达 $CD3^{bm}$ 、CD2、CD7、CD5、TCR $\gamma\delta$ 、CD16^{dim}、CD56、CD57、CD45RO^{dim}、CD45RA^{dim}、穿孔素、颗粒酶 B,不表达 CD4、CD8、TCR $\alpha\beta$ 。PCR 检测 TCR β 和 TCR δ 基因重排阳性。阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)克隆检查阴性。染色体核型:46,XX[20]。

于2018年10月8日入四川大学华西医院行外周血流式细胞术分析,与我院骨髓免疫表型一致。2018年12月21日复查髂骨骨髓涂片:骨髓有核细胞分布稀少,淋巴系占 0.720,红系占 0.120,粒系占 0.130,红系仅见中、晚幼红细胞,全片未见巨核细胞,血小板少见。骨髓活检:造血细胞增生低下(骨皮质下造血组织与脂肪组织之比 1:3~4),粒红比 2~3:1,巨核细胞 0~1个/HPF。诊断:侵袭性 T-LGL 伴 AA 表现, $CD4^+/CD8^+/CD56^+/TCR\gamma\delta$ 变异型。现已口服环孢素 A 5个月(125~150 mg 每 12 h 1次,根据环孢素 A 血药浓度调整剂量),泼尼松 3个月(20~30 mg),并予氟达拉滨化疗(45 mg \times 3 d)。2019年2月1日血常规:WBC $2.28 \times 10^9/L$,淋巴细胞 $0.68 \times 10^9/L$, HGB 69 g/L, PLT $20 \times 10^9/L$,中性粒细胞

占 0.62,淋巴细胞占 0.30,网织红细胞 0.014,网织红细胞绝对值 $24 \times 10^9/L$,目前仍继续治疗中。

讨论及文献复习

大颗粒淋巴细胞(LGL)白血病于1985年被首次描述为一类累及血液、骨髓、肝脾的克隆性疾病,以胞质中含有粗大嗜天青颗粒的淋巴细胞为特征。LGL 的诊断标准为外周血 LGL $> 2 \times 10^9/L$ 持续6个月以上。但如果能确定淋巴细胞为单克隆或疾病进展迅速,即使 LGL $< 2 \times 10^9/L$,持续时间未满足6个月,也可以诊断 LGL^[2]。其中 $CD3^+$ T-LGL 约占 LGL 的 85%^[2]。

T-LGL 增殖的演变过程为:①反应性 T-LGL 增多症:见于病毒感染、免疫性血小板减少症、器官移植等疾病,免疫表型提示多克隆,LGL 一般不超过 $(3 \sim 4) \times 10^9/L$,病程不超过 4~6个月^[4]。②慢性 T-LGL 增多症:LGL 增多持续超过6个月,PCR 或流式细胞术检测提示为寡克隆或多克隆,没有器官浸润的表现,仅表现为轻度中性粒细胞减少^[4]。③T-LGL:也称 T-大颗粒淋巴细胞增殖性疾病(T-LDGL),需满足 LGL 诊断标准,外周血 $CD3^+/CD57^+$ LGL 绝对值常 $> 0.5 \times 10^9/L$,并最终由 TCR $\beta\gamma$ 基因重排或流式 TCR β 检查确诊^[1,4]。④侵袭性 T-LGL:表达 CD56 常为预后不良的标志,也称为 NK 样侵袭性变异型 T-LGL^[5-7]。

值得注意的是,正常人外周血淋巴细胞中 LGL 也可占 5%~15%^[3]。反应性 LGL 增多与 LGL 的鉴别,依赖于 TCR $\beta\gamma$ 基因重排或流式细胞术 TCR β 等检查确定是否存在单克隆^[1,4]。

经典型 T-LGL 免疫表型为 $CD3^+/CD4^+/CD8^+/CD16^+/CD57^+/TCR\alpha\beta^+$ ^[3]。95%的 T-LGL 为 TCR $\alpha\beta^+$,仅不到 5% T-LGL 为 TCR $\gamma\delta^+$ ^[8]。迄今为止报道的约 30 例 TCR $\gamma\delta^+$ T-LGL 大部分的免疫表型为 $CD4^+/CD8^+$, $CD4^+/CD8^-$ 罕见^[8]。T-LGL 患者中约 35% 表达 $CD3^+/CD56^+$,为变异型,多数呈侵袭性,中位发病年龄 41 岁^[1,5-7]。侵袭性 T-LGL 诊断依据临床和实验室表现^[1,7]:①外周血 LGL $> 0.5 \times 10^9/L$ (部分甚至 $> 10 \times 10^9/L$);②LGL 免疫表型为 $CD3^+/CD8^+/CD56^+/TCR\alpha\beta^+$ 或变异型;③TCR β 和(或)TCR γ 重排阳性;④急性的临床表现,包括 B 组症状、肝脾肿大、淋巴结肿大、血细胞减少。

TCR $\gamma\delta^+$ T-LGL 还需与肝脾 T 细胞淋巴瘤(HSTCL)、原发性皮肤 $\gamma\delta$ T 细胞淋巴瘤(PCGD-TCL)相鉴别^[2]。

T-LGL 伴骨髓衰竭性疾病,如纯红细胞再生障碍(PRCA)、AA、骨髓增生异常综合征、PNH 均有报道^[9-12]。美国梅奥诊所对收治的 203 例初诊 T-LGL 患者行回顾性分析,4%呈 AA 表现,多数免疫表型为 $CD3^+/CD8^+/CD57^+$ ^[9-10]。目前认为 T-LGL 伴 AA 的发病机制与骨髓异常克隆细胞导致的慢性刺激有关,激活的多克隆的细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)通过释放细胞因子抑制造血作用以及通过 Fas/Fas 配体信号通路诱导造血干细胞凋亡^[10]。

通过本例患者的诊治,我们体会其较经典型 T-LGL 同时存在三种变异,影响诊断治疗及预后:①表达 $CD4^+/CD8^+$

TCR $\gamma\delta^+$;②表达CD3 $^+$ /CD56 $^+$,以骨髓受累为主,临床经过呈侵袭性;③伴AA表现。我们查阅文献未见同时存在上述三种变异病例报道。

本例患者初诊时外周血淋巴细胞绝对值为正常低值,嗜天青颗粒也并不十分明显,通过骨髓流式细胞术发现一群CD3 $^+$ /CD4 $^-$ /CD8 $^-$ /CD56 $^+$ /CD57 $^-$ /TCR $\gamma\delta^+$ 的异常淋巴细胞。与Chen等^[8]指出CD4 $^-$ /CD8 $^-$ /TCR $\gamma\delta^+$ T-LGLL患者大多LGL绝对值 $<0.4\times 10^9/L$,淋巴细胞胞质的嗜天青颗粒增多并不明显相符合,故早期容易忽略和漏诊。

Chen等^[8]报道CD4 $^-$ /CD8 $^-$ /TCR $\gamma\delta^+$ T-LGLL患者以骨髓、脾脏受累为主,淋巴肿大少见。本例患者发病年龄较轻,初诊时LGL $>0.5\times 10^9/L$,TCR β 重排阳性,临床表现以骨髓受累为主,轻度贫血2年后出现三系减少,迅速血小板减少、贫血加重,随后4个月骨髓活检由“骨髓增生活跃伴巨核系增生减低”变为“骨髓增生低下”,由早期不典型AA进展为典型AA表现,疾病进展迅速,故诊断侵袭性T-LGLL。

T-LGLL伴AA罕见,目前仅见12例LGL伴AA病例报告^[10]。AA发病机制与CD8 $^+$ T细胞增多及功能亢进有关,本例患者为CD8 $^-$ T淋巴细胞增多,出现三系减少、骨髓衰竭,考虑为T-LGLL伴AA表现。环孢素A治疗效果差,可能与异常表达CD8的T淋巴细胞增多有关。

T-LGLL总体预后较好,呈慢性病程,约80%患者生存期超过10年^[8]。CD4 $^-$ /CD8 $^-$ /TCR $\gamma\delta^+$ T-LGLL较经典型常进展更迅速,更需治疗^[8]。经典型T-LGLL一线治疗方案包括甲氨蝶呤、环孢素A、环磷酰胺^[13-15],二线方案为氟达拉滨、克拉屈滨、喷司他丁等^[1,4]。Go等^[9]报道9例T-LGLL合并AA患者,予免疫抑制剂如环孢素A、泼尼松、人抗胸腺细胞球蛋白治疗,整体效果欠佳,4例获得缓解,5例死亡,中位生存期仅40个月。

本例患者口服单药环孢素A 2个月,环孢素A联合泼尼松3个月后,根据美国安德森癌症医疗中心评估T-LGLL疗效标准^[15],三系减少较初诊无改善,评估为未缓解。经氟达拉滨化疗后,评估为次要血液学缓解,减少了输血,目前仍继续治疗中。

参考文献

- [1] Alekshun TJ, Sokol L. Diseases of large granular lymphocytes [J]. *Cancer Control*, 2007, 14 (2):141-150. DOI: 10.1177/107327480701400207.
- [2] Chan WC, Foucar K, Morice WG, et al. T-cell large granular lymphocytic leukaemia WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid Tissues [M]. Lyon: IARC, 2008: 272-273.
- [3] Lamy T, Loughran TP. Current concepts: large granular lympho-

cyte leukemia [J]. *Blood Rev*, 1999, 13 (4):230-240. DOI: 10.1054/blre.1999.0118.

- [4] Lamy T, Loughran TP Jr. Clinical features of large granular lymphocyte leukemia [J]. *Semin Hematol*, 2003, 40 (3):185-195. DOI: 10.1016/S0037-1963(03)00133-1.
- [5] O'Malley DP. T-cell large granular leukemia and related proliferations [J]. *Am J Clin Pathol*, 2007, 127 (6):850-859. DOI: 10.1309/A8FHDA0VVRJ05GJP.
- [6] Sylvia MT, Jacob SE, Basu D, et al. CD56 Negative Aggressive T Cell Large Granular Lymphocytic Leukemia [J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2016, 32 (Suppl 1):121-124. DOI: 10.1007/s12288-015-0502-9.
- [7] Alekshun TJ, Tao J, Sokol L. Aggressive T-cell large granular lymphocyte leukemia: a case report and review of the literature [J]. *Am J Hematol*, 2007, 82 (6):481-485. DOI: 10.1002/ajh.20853.
- [8] 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. DOI: 10.1309/AJCPT-FFQ18JMYKDF.
- [9] Go RS, Tefferi A, Li CY, et al. Lymphoproliferative disease of granular T lymphocytes presenting as aplastic anemia [J]. *Blood*, 2000, 96(10):3644-3646.
- [10] Go RS, Lust JA, Philylyk RL. Aplastic anemia and pure red cell aplasia associated with large granular lymphocyte leukemia [J]. *Semin Hematol*, 2003, 40(3):196-200.
- [11] Sauntharajah Y, Molldrem JL, Rivera M, et al. Coincident myelodysplastic syndrome and T-cell large granular lymphocytic disease: clinical and pathophysiological features [J]. *Br J Haematol*, 2001, 112(1):195-200.
- [12] Karadimitris A, Li K, Notaro R, et al. Association of clonal T-cell large granular lymphocyte disease and paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH): further evidence for a pathogenetic link between T cells, aplastic anaemia and PNH [J]. *Br J Haematol*, 2001, 115(4):1010-1014.
- [13] Loughran TP Jr, Kidd PG, Starkebaum G. Treatment of large granular lymphocyte leukemia with oral low-dose methotrexate [J]. *Blood*, 1994, 84(7):2164-2170.
- [14] Osuji N, Matutes E, Tjonnfjord G, et al. T-cell large granular lymphocyte leukemia: A report on the treatment of 29 patients and a review of the literature [J]. *Cancer*, 2006, 107 (3):570-578. DOI: 10.1002/cncr.22032.
- [15] 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. DOI: 10.1016/j.leukres.2006.09.003.

(收稿日期:2019-01-11)

(本文编辑:王叶青)