

# 髓系肿瘤合并克隆性T大颗粒淋巴细胞增殖的临床及实验室特征

石茵 李元媛 刘燕 郑彬 尚磊 李庆华 贾玉娇 孙万臣

段中潮 何大水 郭桂庆 汝昆 王建祥 肖志坚 王慧君

中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所), 实验血液学国家重点实验室, 国家血液系统疾病临床医学研究中心, 天津 300020

通信作者: 王慧君, Email: wanghuijun@ihcams.ac.cn

**【摘要】** 目的 探讨髓系肿瘤合并克隆性T大颗粒淋巴细胞(T-LGL)增殖的临床及实验室特征。方法 回顾性分析中国医学科学院血液病医院2017年11月至2018年11月收治的5例确诊髓系肿瘤合并克隆性T-LGL增殖患者的临床资料。结果 5例患者中位年龄60岁,均存在>6个月的血细胞异常病史。外周血T-LGL绝对计数均 $<1.0 \times 10^9/L$ , LGL免疫表型2例为 $CD4^+CD8^-$ , 3例为 $CD4^-CD8^+$ ; 4例为 $\alpha\beta$ 型T细胞, 1例为 $\gamma\delta$ 型T细胞; 5例均有克隆性证据; 二代测序检测显示1例患者存在STAT3突变, 其余4例均为阴性。结论 5例髓系肿瘤合并克隆性T-LGL增殖患者起病隐匿, 以老年为主, 临床以慢性血细胞减少多见。存在克隆性T-LGL, 尤其是T-LGL绝对计数 $<0.5 \times 10^9/L$ 的患者诊断T大颗粒淋巴细胞白血病需慎重, 可能与意义未明的T细胞克隆性疾病部分重叠。STAT3或STAT5b突变检测可能是鉴别两者的主要手段。

**【关键词】** T大颗粒淋巴细胞; 克隆性增殖; 髓系肿瘤

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.04.003

## Clinical and laboratory characteristics in patients with myeloid neoplasms complicated with clonal T large granular lymphocyte proliferation

Shi Yin, Li Yuanyuan, Liu Yan, Zheng Bin, Shang Lei, Li Qinghua, Jia Yujiao, Sun Wanchen, Duan Zhongchao, He Dashui, Guo Guiqing, Ru Kun, Wang Jianxiang, Xiao Zhijian, Wang Huijun

State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Wang Huijun, Email: wanghuijun@ihcams.ac.cn

**【Abstract】** **Objective** To analyze the clinical manifestations and laboratory features in patients with myeloid neoplasms complicated with clonal T large granular lymphocyte (T-LGL) proliferation. **Methods** The clinical data of 5 patients with myeloid neoplasms complicated with clonal T-LGL proliferation from November 2017 to November 2018 in Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College were analyzed retrospectively. **Results** The median age was 60 years old. All patients had a history of abnormal peripheral blood cell counts for over 6 months. The absolute lymphocyte count in peripheral blood was less than  $1.0 \times 10^9/L$ . In addition to the typical T-LGL phenotype, the immunophenotype was heterogenous including  $CD4^+CD8^-$  in 2 patients, the other 3  $CD4^-CD8^+$ . Four patients were  $\alpha\beta$  type T cells, the other one was  $\gamma\delta$  type. STAT3 mutation was detected in 1 patient by next-generation sequencing, the other 4 cases were negative. **Conclusions** Clonal T-LGL proliferation with myeloid neoplasm develops in an indolent manner, mainly in elderly patients. Hemocytopenia is the most common manifestation. The diagnosis of T-LGL proliferation does not have specific criteria, that it should be differentiated from other T cell proliferative disorders, such as T-cell clones of undetermined significance. STAT3 or STAT5b mutation may help distinguish.

**【Key words】** T large granular lymphocyte; Clonal proliferation; Myeloid neoplasms

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.04.003

T大颗粒淋巴细胞(T-LGL)增殖可以分为慢性一过性多克隆的淋巴细胞增多症和出现典型临床症状并存在单克隆证据的T大颗粒淋巴细胞白血病(T-LGLL)。2016年WHO将LGLL定义为一种持续性克隆性外周血LGL增多(>6个月)为特征的异质性疾病,LGL绝对计数通常为 $(2\sim 20)\times 10^9/L$ ,病因不明<sup>[1]</sup>。由于检测技术的改进,现在普遍认为克隆性T-LGL绝对计数 $> 0.5\times 10^9/L$ 并符合相关临床症状即可诊断T-LGLL<sup>[1]</sup>。T-LGLL与自身免疫性疾病的相关性已得到公认,少数患者还与肿瘤、骨髓衰竭综合征等相关,这些患者大多数伴有全血细胞减少,T-LGL绝对计数更低。此外随着年龄增加,健康人群CD3<sup>+</sup>T淋巴细胞可以出现寡克隆或单克隆扩增<sup>[2]</sup>,因而外周血或骨髓中这些更低水平的克隆性T-LGL并非T-LGLL所特有<sup>[1]</sup>,有学者认为可能与意义未明的T细胞克隆性疾病(TCUS)部分重叠<sup>[3]</sup>。如何区分这些低肿瘤负荷的T-LGLL和非肿瘤的克隆性T-LGL增殖尚无统一标准。我们发现5例髓系肿瘤合并低水平克隆性T-LGL增殖的病例,具有相似的临床表现及实验室特征,现总结如下,希望加深对此类疾病的理解和认识。

### 病例与方法

1. 病例:回顾本院2017年11月至2018年11月5例明确诊断髓系肿瘤合并克隆性T-LGL增殖的患者,男2例,女3例,中位年龄60(47~72)岁。髓系肿瘤诊断符合2016年WHO血液系统和淋巴组织肿瘤的分类标准。收集并分析诊断时年龄、性别、既往病史、临床表现、体格检查、影像学检查、组织病理、骨髓细胞形态学、外周血及骨髓流式细胞术检查、分子遗传学检查、二代测序、治疗方案、疗效、预后及转归等临床资料。

2. T-LGL克隆性检测:取患者外周血(肝素抗凝),根据已测T-LGL表型,应用CD3、CD5、CD7、CD8(设门抗体)及TCR  $\nu\beta 24$ 试剂盒进行克隆性分析,所用抗体及试剂盒来自美国BD公司及美国Beckman Coulter公司,应用BD Canto II流式细胞仪进行检测,使用Beckman Coulter公司Kluza软件进行分析。

TCR重排基因检测:取患者骨髓(EDTA抗凝),应用德国QIAGEN DNA快速提取试剂盒提取骨髓单个核细胞基因组DNA。进行多重PCR后产物变性,应用美国AB公司的3730测序仪行片段分析。

阳性判读:测序图谱显示为目的片段长度单克隆峰,无重叠峰,无杂带。

3. 染色体核型:取患者骨髓标本,常规收获后火焰法制片,G显带。通过全自动扫描分析Ikaros系统(德国Metasystems公司产品)进行分析,核型描述依据《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN2009)》。

4. 二代测序:取患者骨髓标本提取DNA,使用PCR引物扩增方法将目的基因(114个血液肿瘤相关基因)的目标区域进行富集扩增,并采用Ion Torrent测序平台进行测序,平均测序深度为1000 $\times$ 。测序后原始数据利用人基因组数据库(hg19/GRCh37)、dbSNP、1000 genomes、COSMIC、SIFT等公认数据库进行生物信息学分析,确定致病基因的突变位点。

### 结 果

1. 临床特征:5例患者均明确诊断髓系肿瘤,其中低增生急性髓系白血病(AML-M<sub>2a</sub>)1例,骨髓增殖性肿瘤[原发性血小板增多症(ET)]1例,骨髓增生异常综合征(MDS)3例(原发性血小板减少症转化为MDS-RCMD1例,MDS-EB-2 2例)。既往史中例1于3年前患结核性胸膜炎,抗结核治疗期间出现白细胞减少[WBC $(2.3\sim 2.8)\times 10^9/L$ ],停用利福平后1年白细胞恢复正常。例2血小板减少5年,既往诊断原发性血小板减少症,6个月前确诊为MDS-RCMD伴骨髓纤维化。例3有长期甲醛接触史。例5 WBC、PLT升高2年。5例患者血常规异常时间超过6个月,最长为5年。体格检查及B超、CT影像学检查均未发现淋巴结、肝、脾肿大。5例患者的临床特征详见表1。

2. 血常规及T-LGL计数:5例患者中4例(除例5)均出现白细胞减少伴贫血。其中3例粒细胞缺乏(2例 $< 0.5\times 10^9/L$ ),2例血小板减少。外周血检测CD3<sup>+</sup>CD57<sup>+</sup>T-LGL占淋巴细胞比例均 $> 25\%$ ,T-LGL绝对计数均 $< 1.0\times 10^9/L$ 。3例T-LGL绝对计数 $< 0.5\times 10^9/L$ (表1)。骨髓病理检查仅ET患者报告T-LGL易见,其他患者均未报告,考虑这些患者骨髓增生较差,在明确的髓系肿瘤背景下,T-LGL计数极低,未针对T-LGL进行免疫组化检查。

3. 免疫表型:5例患者均进行骨髓免疫分型检查,发现骨髓中除髓系原始细胞比例及表型异常(伴/不伴粒、红系分化异常)外,还存在一群CD3<sup>+</sup>

CD57<sup>+</sup>T-LGL, 其中3例为 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, 2例为 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>。均表达 CD5, 其中2例弱表达, 3例正常表达; 3例弱表达 CD7, 2例 CD7 表达缺失; 5例均不表达 CD16; 4例 CD56 阳性; 1例为γδT 细胞型; 颗粒酶 B 在检测的3例中均为阳性; 此外 CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>患者检测 CD26、CD30 均为阴性(表2)。

4. T-LGL 克隆性检测: 应用流式细胞术检测 4 例患者(除γδT 细胞型患者)TCR Vβ表达谱, 其中 3 例分别为 Vβ3 78.03%、Vβ13.1 71.08%、Vβ3 53.55%, 另外 1 例为 24 个亚家族总和明显减低(12.56%), 均支持 T-LGL 的克隆性。5 例患者均进行了 TCR 基因重排检测, 4 例阳性(表3)。

5. 染色体核型及二代测序: 除 AML 患者检测出染色体核型异常, 其余 4 例患者均为正常核型。5 例患者二代测序均检出基因突变, 其中例 2 检出 STAT3 Exon21 突变, 突变率 14.8%, 该突变被认为是 T-LGL 特异性突变。其他突变基因包括 IDH2、DNMT3A、BCORL1、DDX41、ASXL1 等(表4)。

6. 治疗及转归: 5 例患者中 4 例接受了针对髓系肿瘤的治疗, 其中例 1 给予 CAG+地西他滨方案化疗, 1 个疗程达完全缓解(流式细胞术微小残留病检测阴性), 因白细胞计数恢复而导致外周血 T-LGL 绝对计数较发病时有所升高, 为 0.51×10<sup>9</sup>/L, 复查 TCRβ重排仍为阳性。例 2 给予地西他滨去甲基化

及环孢素 A 治疗, 血常规无明显好转, 后确诊 T-LGL, 增加沙利度胺、达那唑、泼尼松治疗, 血常规逐渐恢复正常, 外周血 T-LGL 基本消失。例 3 给予地西他滨治疗 5 个疗程, 髓系原始细胞比例明显下降, 但患者外周血常规无明显改善, T-LGL 比例及计数轻度下降。例 5 仅给予羟基脲控制血小板(表5)。

表3 5例髓系肿瘤合并克隆性T大颗粒淋巴细胞增殖患者T细胞克隆性检测

例号	TCRVβ	TCR重排
1	Vβ3(78.03%)	β(+)
2	未测	γ、δ(+)
3	Vβ13.1(71.08%)	γ、β(+)
4	24个亚家族总和减低(12.56%)	γ、β(+)
5	Vβ3(53.55%)	(-)

### 讨 论

T-LGL 在健康人外周血中约占淋巴细胞的 5%~10%, 绝对计数(0.2~0.4)×10<sup>9</sup>/L。病毒感染或自身免疫性疾病可能导致慢性一过性多克隆淋巴细胞增多, 正常老年人外周血可出现寡克隆或小克隆 T-LGL。T-LGL 发病年龄同样以中老年为主, 国外报道最常见合并疾病为类风湿性关节炎,

表1 5例髓系肿瘤合并克隆性T-LGL增殖患者的临床特征及血液学检查

例号	性别	年龄(岁)	临床症状	既往史	血液肿瘤	髓系原始细胞比例	WBC (×10 <sup>9</sup> /L)	ANC (×10 <sup>9</sup> /L)	HGB (g/L)	PLT (×10 <sup>9</sup> /L)	LGL/LYM (%)	T-LGL绝对计数(×10 <sup>9</sup> /L)
1	女	57	发热	白细胞减少3年	AML-M <sub>2a</sub>	0.200	1.04	0.11	94	122	31.61	0.27
2	男	60	呕血、便血	血小板减少5年	MDS伴MF	0.005	3.05	1.59	63	4	43.25	0.68
3	男	68	间断鼻出血	长期甲醛接触史	MDS-EB2	0.108	2.24	0.87	99	218	34.91	0.32
4	女	47	头晕、黑便	全血细胞减少6个月	MDS-EB2	0.165	1.42	0.06	65	24	25.76	0.34
5	女	72	无	白细胞、血小板增多2年	ET	0.001	12.83	9.84	107	1384	47.00	0.93

注: T-LGL: T大颗粒淋巴细胞; ANC: 中性粒细胞绝对计数; LGL/LYM: 大颗粒淋巴细胞/淋巴细胞; AML: 急性髓系白血病; MDS: 骨髓增生异常综合征; MF: 骨髓纤维化; MDS-EB2: 骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多2型; ET: 原发性血小板增多症

表2 5例髓系肿瘤合并克隆性T大颗粒淋巴细胞(T-LGL)增殖患者的T-LGL免疫表型

例号	mCD3	CD4	CD8	CD5	CD7	CD2	TCRγδ	CD57	CD56	CD16	CD94	CD161	Perforin	Granzyme B	CD45RA	CD45RO	CD25	CD26	CD30
1	+	-	+	Dim	Dim	+	-	+	+	-	+	-	+	+	Dim	Dim	ND	ND	ND
2	+	-	+	Dim	Dim	Dim	+	P+	+	-	-	-	ND	+	+	-	ND	ND	ND
3	+	+	-	+	-	+	-	+	P+	-	ND	ND	-	+	Dim	Dim	ND	-	-
4	+	+	-	+	-	+	-	P+	+	-	ND	ND	ND	ND	-	+	-	-	-
5	+	-	+	+	Dim	+	-	+	ND	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

注: Dim: 弱阳性; P+: 部分阳性; ND: 未测



而国内以纯红细胞再生障碍为主<sup>[4]</sup>。5%~10%患者合并自身免疫性血细胞减少症,包括纯红细胞再生障碍(5%)、自身免疫性溶血性贫血(3%)、特发性血小板减少性紫癜、Evan's综合征等。合并肿瘤发生率约10%,其中实体肿瘤<4%,B细胞淋巴瘤5%~7%,MDS<4%,AML罕见<sup>[1]</sup>。2009年Malani等<sup>[5]</sup>报告了1例AML合并T-LGLL患者,化疗后AML部分缓解,T-LGLL稳定存在。也有研究中心报道超过30%的T-LGLL患者合并肿瘤,合并血液系统恶性肿瘤(19.9%)略高于实体瘤(17.3%),而血液肿瘤中以慢性淋巴细胞白血病(CLL)、MDS、毛细胞白血病(HCL)为主。鉴于高比例T-LGLL合并肿瘤,在肿瘤患者中筛查T-LGL增殖应该更积极,否则可能被误诊为“恶性肿瘤导致的血细胞减少症”<sup>[6]</sup>。我们统计的5例髓系肿瘤合并T-LGL增殖患者中,3例MDS,1例ET,1例AML,与文献结果基本相符。

免疫表型检测是鉴定T-LGL细胞的关键,通常这些细胞表现为胸腺后成熟效应记忆表型特征(CD3<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>/CD57<sup>+</sup>/CD45RA<sup>+</sup>/CD62L<sup>-</sup>),伴或不伴CD16、CD56的表达,并表达NK细胞受体(KIR)和CD94/NKG2,表明这些细胞来源于晚期完全分化的

细胞毒性T淋巴细胞(CTL)<sup>[7]</sup>。经典的T-LGL为CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD57<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>表型,常见CD5和CD7表达减弱,少见的免疫表型包括CD4<sup>+</sup>,表达或不表达CD8,还有少数是CD3<sup>+</sup>TCR $\gamma\delta$ <sup>+</sup>。部分病例与正常T-LGL表型相同,近期我们还发现极少数T-LGL不表达CD57、CD56或CD16,表明CD57阴性并不能排除T-LGL。文献报道CD4<sup>+</sup>T-LGLL有其特殊的临床表现和实验室特征,患者大多无明显症状,中性粒细胞减少及脾肿大较少见,T-LGL克隆较小,多为CD56<sup>+</sup>,TCRV $\beta$ 检测多数为V $\beta$ 13.1扩增,与继发肿瘤和巨细胞病毒感染密切相关<sup>[8-9]</sup>。

目前T-LGLL的诊断主要根据临床表现、细胞形态学、免疫表型、T细胞克隆性<sup>[10]</sup>。如果符合特征性免疫表型,并通过TCR基因重排、Southern blot、TCRV $\beta$ 等方法检测到T细胞克隆性,临床具有血细胞减少、脾大、类风湿关节炎或B症状等表现可诊断T-LGLL。目前诊断T-LGLL对于T-LGL绝对计数没有严格要求。近年有学者研究发现STAT3突变在中国T-LGLL患者中占21.4%<sup>[11]</sup>,建议STAT3和STAT5突变应该和其他血液学特点一起作为LGLL的诊断标准之一<sup>[12]</sup>。虽然克隆性是最关键的诊断依据,但克隆性是否等同于恶性肿瘤,已有学者提

表4 5例髓系肿瘤合并克隆性T大颗粒淋巴细胞增殖患者的染色体核型及二代测序结果

例号	染色体核型	二代测序突变基因	突变位点	突变率(%)
1	46,XX,der(7)t(7;11)(q32;q13)[3]/46,XX[6]	IDH2	p.R172K	19.5
2	46,XY[20]	DNMT3A	Exon23	3.7
		STAT3	Exon21	14.8
3	46,XY[20]	BCORL1	Exon6	100.0
4	46,XX[2]	DDX41	Exon15	5.7
		ASXL1	Exon12	6.1
5	46,XX[20]	JAK2	Exon14	8.6
		DNMT3A	Exon19	37.0
		CARD11	Exon16	50.2
		JAK2	Exon20	50.6

表5 4例髓系肿瘤合并克隆性大颗粒淋巴细胞(T-LGL)增殖随访患者的治疗及血液学结果

例号	治疗方案	随访时间	血常规				T-LGL	骨髓原始细胞比例
			WBC ( $\times 10^9/L$ )	ANC ( $\times 10^9/L$ )	HGB (g/L)	PLT ( $\times 10^9/L$ )		
1	地西他滨+CAG,DAA,ID-Ara-C,AZA,ID-Ara-C,MA共6个疗程	8个月	4.43	3.25	117	158	0.29	0
2	地西他滨 $\times 1$ ;地西他滨+环孢素A+达那唑+沙利度胺+泼尼松 $\times 2$ ;地西他滨 $\times 2$	8个月	5.09	2.75	154	109	0.26	0
3	地西他滨 $\times 7$	8个月	2.04	1.13	84	49	0.32	0.010
4	地西他滨+环孢素A+司坦唑醇+乌苯美司 $\times 2$ ;地西他滨 $\times 3$	7个月	1.77	0.55	69	64	0.35	0.233

注:ANC:中性粒细胞绝对计数;CAG:阿糖胞苷+阿克拉霉素+G-CSF;DAA:地西他滨+阿克拉霉素+阿糖胞苷;ID-Ara-C:中剂量阿糖胞苷;AZA:阿扎胞苷;MA:米托蒽醌+阿糖胞苷

出不同观点。Sabnani等<sup>[13]</sup>对72例不明原因的血常规异常患者进行血液学评估,其中30例(42%)存在单克隆T-LGL细胞,这些患者均不存在感染或B症状,无重度粒细胞缺乏(中性粒细胞绝对计数 $<0.5\times 10^9/L$ )。其中10例伴随恶性肿瘤,其他伴随疾病包括原发免疫性血小板减少症、溶血、意义未明的单克隆免疫球蛋白血症(MGUS)、HIV(+)等。T-LGL占淋巴细胞中位比例22%,其中13例外周血T-LGL计数 $<0.3\times 10^9/L$ 。24例(80%)患者在9年的随访中维持无疾病进展状态,仅1例患者3年后进展为T-LGLL,并在1年后死亡。因此类患者的普遍特征是缺乏症状和体征,没有明显的中性粒细胞减少和反复感染,RA血清学阴性,并且在大多数情况下表现为无需免疫抑制治疗的惰性病程,与T-LGLL临床特征有诸多差异。Singleton等<sup>[14]</sup>在264例外周血或骨髓中存在T-LGL的患者中进行免疫分型及TCRV $\beta$ 检测,结果发现其中54例(20%)存在单克隆T-LGL。其中26例(51%)T-LGL绝对计数 $<2.0\times 10^9/L$ ,合并B细胞克隆、髓系肿瘤(MDS、骨髓增殖性肿瘤、AML)、再生障碍性贫血、器官移植、实体瘤及自身免疫性疾病。随访的8例患者T-LGL克隆水平稳定,未出现与T-LGL克隆相关的死亡。这些学者建议将这类无明显临床症状,仅通过敏感的检测手段发现的低水平单克隆T-LGL归为TCUS,类似单克隆B淋巴细胞增多症(MBL)或MGUS。

在MDS患者中发现了类似情况,目前公认的T细胞介导的自身免疫性造血前体细胞损伤是MDS患者骨髓细胞增生不良的一个重要原因。对MDS患者进行T细胞V $\beta$ 亚家族扩增显示,CD8<sup>+</sup>T细胞更容易出现倾斜性增殖。但V $\beta$ 亚家族T细胞的扩增程度在不同类型MDS(RA、RARS、RCMD和RAEB)中没有明显差异,也与患者细胞减少程度无明显相关性<sup>[15]</sup>。2001年Sauntharajah等<sup>[2]</sup>报道了9例MDS合并T-LGLL的患者,外周血T-LGL绝对计数 $(0.08\sim 1.01)\times 10^9/L$ ,明显低于确诊的T-LGLL患者。作者提出2种可能:①T-LGL可能来源于MDS干细胞克隆;②T-LGL的扩增可能代表对MDS骨髓作为抗原的自身免疫应答。在这两种情况中均认为MDS早于T-LGL出现。而2009年M.D. Anderson癌症中心报道了9例与MDS相关的T-LGLL,其中3例在确诊MDS前有很长的T-LGL增殖病史,因此T-LGL与MDS发病的先后顺序及是否存在因果关系并不十分确定<sup>[16]</sup>。有学者发现STAT3突变可以存在于MDS和AA合

并T-LGLL中,STAT3突变的存在可能揭示了血细胞减少与CTL细胞介导的免疫过程相关,可能更适合免疫抑制治疗<sup>[17]</sup>。本研究中的3例MDS患者均存在白细胞减少,这导致患者的T-LGL绝对计数均较低。这些患者除血细胞减少外,未出现脾肿大、类风湿关节炎等其他症状体征。除例2患者更倾向于诊断T-LGLL,其他4例患者T-LGL克隆较小且相对稳定,并未影响疾病疗效及预后,显示出偏良性的临床过程,诊断“白血病”未免过于激进。由于我们无法追溯单克隆T-LGL与髓系肿瘤发生的先后顺序,因此T-LGL是否参与了这些患者血细胞减少的过程仍是未知的,诊断TCUS更适合这些患者目前的疾病状态。但T-LGL克隆仍是今后长期监测和随访的重点内容之一,如果出现特征性的临床症状或STAT3/STAT5b这类特异性基因突变则需高度警惕恶变的可能,增加针对T-LGLL的免疫抑制治疗可能是调整治疗方案的方向。

目前国内的报道中,大多在确诊为T-LGLL的患者中发现了合并其他疾病的信息,前提是符合T-LGLL诊断标准。较少在其他疾病尤其是非血液疾病中评价T-LGL增殖情况。原因可能是非血液肿瘤医师对T-LGL增殖缺乏足够认识,较少使用流式细胞术进行淋巴细胞免疫表型检测,这可能也导致了我国国内低肿瘤负荷的T-LGLL合并纯红细胞再生障碍等血液系统疾病的比例高于合并其他自身免疫性疾病的比例。其次在检测时如果发现明确的肿瘤细胞,非主导地位的低水平的T-LGL容易被忽视而导致漏诊;或未使用足够的单克隆抗体对淋巴细胞性质进行鉴定。因此T-LGL增殖的发病率可能被低估,有必要在肿瘤、自身免疫性疾病、血液系统疾病甚至正常人群中进行普查,有助于揭示T-LGL增殖的临床过程,增加对偏良性的T-LGL增殖与T-LGLL的鉴别手段。对于T-LGL细胞克隆性的鉴定,通过流式细胞术检测TCRV $\beta$ 和PCR法检测TCR基因重排均是敏感手段<sup>[18-19]</sup>。TCR基因重排中,TCR $\gamma$ 、TCR $\beta$ 是检测淋巴瘤克隆性基因重排最常用的靶点,主要是由于基因重排发生于早期且不仅存在于 $\gamma\delta$ T细胞,也存在于 $\alpha\beta$ T细胞中<sup>[20]</sup>。即使鉴定出克隆性,也要注意未必都是肿瘤,只是目前的认知及检测水平还不能完全区分。国内学者近期也提出一些检测出克隆性但具有偏良性生物学行为的淋巴瘤,不能简单地定义为恶性肿瘤<sup>[21]</sup>。治疗策略上不需要过度干预,但克隆性仍是今后长期监测和随访的重点。

## 参考文献

- [1] Moignet A, Lamy T. Latest advances in the diagnosis and treatment of large granular lymphocytic leukemia[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2018, 38:616-625. DOI: 10.1200/EDBK\_200689.
- [2] Sauntharajah Y, Mollidrem 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. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02561.x.
- [3] Dhodapkar MV, Li CY, Lust JA, et al. Clinical spectrum of clonal proliferations of T-large granular lymphocytes: a T-cell clonopathy of undetermined significance?[J]. Blood, 1994, 84(5):1620-1627.
- [4] 赵馨, 周康, 王慧君, 等. T大颗粒淋巴细胞白血病临床及实验室特征[J]. 中华血液学杂志, 2009, 30(3):179-182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2009.03.011.
- [5] Malani AK, Gupta C, Rangineni R, et al. Concomitant presentation of acute myeloid leukemia with T-cell large granular lymphocytic leukemia[J]. Acta Oncol, 2007, 46(2):247-249. DOI: 10.1080/02841860600827139.
- [6] Viny AD, Maciejewski JP. High rate of both hematopoietic and solid tumors associated with large granular lymphocyte leukemia[J]. Leuk Lymphoma, 2015, 56(2):503-504. DOI: 10.3109/10428194.2014.927459.
- [7] Baesso I, Pavan L, Boscaro E, et al. T-cell type lymphoproliferative disease of granular lymphocytes (LDGL) is equipped with a phenotypic pattern typical of effector cytotoxic cells[J]. Leuk Res, 2007, 31(3):371-377. DOI: 10.1016/j.leukres.2006.06.020.
- [8] Olteanu H, Karandikar NJ, Esho C, et al. Laboratory findings in CD4(+) large granular lymphocytoses[J]. Int J Lab Hematol, 2010, 32(1 Pt 1):e9-16. DOI: 10.1111/j.1751-553X.2008.01109.x.
- [9] Garrido P, Ruiz-Cabello F, Bárcena P, et al. Monoclonal TCR-Vbeta13.1+/CD4+/NKa+/CD8-/dim T-LGL lymphocytosis: evidence for an antigen-driven chronic T-cell stimulation origin[J]. Blood, 2007, 109(11):4890-4898. DOI: 10.1182/blood-2006-05-022277.
- [10] Steinway SN, LeBlanc F, Loughran TP. The pathogenesis and treatment of large granular lymphocyte leukemia[J]. Blood Rev, 2014, 28(3):87-94. DOI: 10.1016/j.blre.2014.02.001.
- [11] Qiu ZY, Fan L, Wang L, et al. STAT3 mutations are frequent in T-cell large granular lymphocytic leukemia with pure red cell aplasia[J]. J Hematol Oncol, 2013, 6:82. DOI: 10.1186/1756-8722-6-82.
- [12] 邱志远, 范钰. 大颗粒淋巴细胞白血病和JAK/STAT信号通路[J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(1):254-260. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2016.01.049.
- [13] Sabnani I, Tsang P. Are clonal T-cell large granular lymphocytes to blame for unexplained haematological abnormalities?[J]. Br J Haematol, 2007, 136(1):30-37. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06374.x.
- [14] Singleton TP, Yin B, Teferra A, et al. Spectrum of Clonal Large Granular Lymphocytes (LGLs) of  $\alpha\beta$  T Cells: T-Cell Clones of Undetermined Significance, T-Cell LGL Leukemias, and T-Cell Immunoclonal[J]. Am J Clin Pathol, 2015, 144(1):137-144. DOI: 10.1309/AJCPJ57YTEGLUIOI.
- [15] Fozza C, Contini S, Galleu A, et al. Patients with myelodysplastic syndromes display several T-cell expansions, which are mostly polyclonal in the CD4(+) subset and oligoclonal in the CD8(+) subset[J]. Exp Hematol, 2009, 37(8):947-955. DOI: 10.1016/j.exphem.2009.04.009.
- [16] Huh YO, Medeiros LJ, Ravandi F, et al. T-cell large granular lymphocyte leukemia associated with myelodysplastic syndrome: a clinicopathologic study of nine cases[J]. Am J Clin Pathol, 2009, 131(3): 347-356. DOI: 10.1309/AJCP6YHIIJEXAWAP.
- [17] Jerez A, Clemente MJ, Makishima H, et al. STAT3 mutations indicate the presence of subclinical T-cell clones in a subset of aplastic anemia and myelodysplastic syndrome patients[J]. Blood, 2013, 122(14):2453-2459. DOI: 10.1182/blood-2013-04-494930.
- [18] Qiu ZY, Shen WY, Fan L, et al. Assessment of clonality in T-cell large granular lymphocytic leukemia: flow cytometric T cell receptor V $\beta$  repertoire and T cell receptor gene rearrangement[J]. Leuk Lymphoma, 2015, 56(2):324-331. DOI: 10.3109/10428194.2014.921297.
- [19] Feng B, Jorgensen JL, Hu Y, et al. TCR-Vbeta flow cytometric analysis of peripheral blood for assessing clonality and disease burden in patients with T cell large granular lymphocyte leukemia[J]. J Clin Pathol, 2010, 63(2):141-146. DOI: 10.1136/jcp.2009.069336.
- [20] 朱丹霞, 徐卫, 李建勇. 大颗粒淋巴细胞白血病[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(1):64-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.01.019.
- [21] 李文生, 周小鸽. 关于淋巴瘤概念及诊断标准的再思考和认识——兼“低度恶性潜能淋巴瘤”病理诊断名词的提出[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(2):1-4,7.

(收稿日期:2019-07-27)

(本文编辑:王叶青)