

·疑难病案·

肝脾 T 细胞淋巴瘤 1 例报告并文献复习

邓 慧¹, 侯著法², 刘松山²

(1. 成都中医药大学, 四川 成都 610072;

2. 成都中医药大学附属医院血液内科, 四川 成都 610072)

关键词: 肝脾 T 细胞淋巴瘤; 基因重排; 造血干细胞移植

中图分类号: R735.7

文献标识码: B

DOI: 0.3969/j.issn.1006-1959.2021.09.053

文章编号: 1006-1959(2021)09-0191-02

肝脾 T 细胞淋巴瘤(HSTCL)是外周 T 细胞淋巴瘤(PTCL)的一种亚型, 2001 年 WHO 正式将其命名为 HSTCL。HSTCL 主要临床表现为肝脾肿大, 巨脾较常见。HSTCL 病理学特征为肿瘤细胞常侵及肝、脾、骨髓^[1], 淋巴结和其他部位少有累及。本病恶性程度高, 侵袭性强, 进展快, 预后较差。本文对成都中医药大学附属医院收治的 1 例 HSTCL 病例诊治过程进行报道, 探讨 HSTCL 的研究进展, 以加强对该病的认识, 减少漏诊和误诊, 现报道如下。

1 临床资料

患者邓某, 男性, 21 岁, 于 2019 年 11 月 9 日以“腹胀 2 周, 发现血小板及白细胞减少 1 天”收治入院。患者曾于当地医院查血常规示: 血小板计数 $34 \times 10^9/L$, 白细胞计数 $2.47 \times 10^9/L$, 淋巴细胞比率 43%, 单核细胞比率 29.2%, 红细胞及血红蛋白正常, 全腹 CT: 巨脾; 腹膜后淋巴结增多增大; 盆腔少量积液。患者自诉近 2 周体重减少约 2 kg。入院查体: 患者颈部、锁骨上、腋窝及腹股沟处可扪及散在多个约 3 mm×5 mm 淋巴结, 肝脏肋下未触及, 肋下可触及Ⅲ度肿大脾脏(Ⅰ线 15 cm, Ⅱ线 21 cm, Ⅲ线+6 cm), 脾脏表面光滑, 边缘区轻压痛, 肝脾区轻叩击痛。血常规: 白细胞计数 $1.59 \times 10^9/L$, 淋巴细胞比率 45%, 血小板计数 $38 \times 10^9/L$, 红细胞计数 $3.84 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 112 g/L; 凝血功能: 凝血酶原时间 17.6 sec, 活化部分凝血活酶时间 53.6 sec, 血浆纤维蛋白原 1.52 g/L; 血生化检测: 总蛋白 57.4 g/L, 白蛋白 37.5 g/L, 球蛋白 19.9 g/L, 乳酸脱氢酶(LDH) 496 U/L, 直接胆红素 11.4 $\mu\text{mol/L}$, 谷丙转氨酶(ALT) 52 IU/L, 谷草转氨酶(AST) 61 IU/L, 其余电解质、肾功能、血糖、血脂无显著异常; 自身免疫抗体谱: 抗核抗体(+); 感染标志物全套(乙肝定型+丙肝艾滋梅毒检测): 无异常; 男性肿瘤标志物无显著异常。腹部彩超: 肝大, 脾脏明显肿大, 胆囊壁水肿样增厚。浅表器官彩超: 双侧颈部 V A、V B、Ⅲ、Ⅳ区淋巴结增大, 部分结构异常。骨髓穿刺及活检: 患者取右侧卧位在髂后上棘点进行穿刺并取骨髓活检组织, 骨髓细胞学检验: 骨髓涂片

作者简介: 邓慧(1994.6-), 女, 四川眉山人, 硕士研究生, 主要从事中西医结合血液病学研究

散在有核细胞增生活跃偏明显, 粒、红、巨三系形态基本正常, 原始细胞占 42.5%, 细胞形态学考虑淋巴瘤骨髓浸润或急性淋巴细胞性白血病; 免疫表型检测: 淋巴细胞约占核细胞的 18%, 其中约 77.5% 的细胞表达 sCD3、CD2、CD7、CD8、CD16、CD38、CD56、T 细胞受体 (TCR) α/β , 无明显 CD4、CD5 表达, 无 CD10 表达, 无 TCR $\gamma\delta$ 表达, 未见原始细胞标记表达, 提示: 异常 T/NK 细胞增殖性疾病; 骨髓病理学检查: 骨髓增生极度活跃, 骨小梁旁及小梁间可见中等-大淋巴细胞呈片状及散在分布, 考虑淋巴瘤侵犯骨髓; 骨髓活检免疫组化及网染: 网染 MF-0, 骨髓活检物符合 HSTCL 或急性淋巴细胞白血病累及; TCR 重排基因检测: 检测到 TCR β 和 TCR γ 发生重排。诊断: HSTCL 并骨髓侵犯。患者入院后予以输血支持(血小板及血浆)、止血等对症治疗, 经明确诊断并排除化疗禁忌后给予 CHOP 类方案(环磷酰胺 1.1 giv d1、表柔比星 75 mgiv d1、长春地辛 4 mgiv d1、泼尼松 90 mgpo d1~5)化疗。患者化疗后腹胀症状显著好转, 脾脏明显缩小(Ⅰ线 6 cm, Ⅱ线 10 cm, Ⅲ线-6 cm), 但患者因经费问题放弃继续住院治疗并自动离院, 远期预后有待随访。

2 讨论

2.1 临床特点 HSTCL 是一种高侵袭性 T 细胞恶性淋巴瘤, 发病率极低。HSTCL 多发生于年轻男性, 冯焯等^[2]报道中位年龄为 39 岁。HSTCL 分为两种类型, 大多数为 $\gamma\delta$ T 细胞型, 主要累及男性, 少数为 $\alpha\beta$ T 细胞型, 主要累及女性^[3], 二者具有相同的临床、病理及遗传学特征。HSTCL 的主要临床表现为肝脾肿大、外周血细胞一系及以上减少, 肝功能检查常有轻度异常^[4]。本例患者为 21 岁男性, 以巨脾、体重减轻、外周 2 系血细胞减少为主要表现, 有 ALT、AST、胆红素和 LDH 上升。

2.2 病因与发病机制 HSTCL 的病因与发病机制尚不明确。据报道, 20% 的 HSTCL 病例与免疫抑制相关^[5], 如白血病、霍奇金淋巴瘤导致的免疫缺陷或使用免疫抑制剂, 长期使用肿瘤坏死因子- α 抑制剂和嘌呤类似物等药物对 HSTCL 的发病可能有一定影响^[6]。持续抗原刺激如乙肝病毒、疟原虫、EB 病毒(E-

BV)等也可能与HSTCL发病有关^[6]。也有研究认为^[7],EBV感染在HSTCL发病过程中发挥非关键作用。

2.3 病理特征及免疫表型 肝脏、脾脏和骨髓的窦内浸润为HSTCL的主要病理特点。骨髓易受侵犯,约有2/3的HSTCL病例有骨髓受累^[8],骨髓活检可见粒、红、巨核细胞明显增生,主要侵犯骨髓窦内及间质;脾大通常为巨脾,肿瘤细胞常侵及脾血窦及红髓,肝轻度增大,肿瘤细胞沿肝窦浸润^[9],罕见HST-CL侵及中枢神经系统的报道^[10]。HSTCL的骨髓细胞免疫表型为主要表达T细胞标记:CD2⁺、CD3⁺、CD7⁺、CD4⁻、CD5⁻、CD8⁻,表达TCR $\gamma\delta$ 或TCR $\alpha\beta$,常有NK细胞标记如CD16⁺、CD56⁺,TIA-1通常阳性,不表达B细胞标志物、细胞毒性分子颗粒酶B、穿孔素、Fas配体等。本例患者骨髓病理学检查提示肿瘤细胞侵及骨髓,免疫表型:sCD3⁺、CD2⁺、CD7⁺、CD8⁺、CD16⁺、CD38⁺、CD56⁺、TCR α/β 、CD4⁻、CD5⁻、CD10⁻,无TCR $\gamma\delta$ 表达,符合以上特点,可明确诊断。

2.4 细胞遗传学和分子生物学特征 约60% HSTCL病例有同染色体7q[i(7q)]异常^[11],导致了TCR基因重排,其次为+8染色体三体,+8异常的病例一般同时存在i(7q)异常^[12]。HSTCL常见的分子生物学异常包括STAT5B和STAT3突变导致JAK/STAT途径的持续激活、SETD2的失活突变、PIK3CD突变导致PI3K/AKT途径异常激活,以及EZH2、KRAS和TP53基因的突变等^[13],这些异常可能提示了HSTCL治疗的潜在靶点,未来可能借助其他细胞遗传学以及分子生物学检查诊断HSTCL^[14]。此患者TCR基因重排为阳性,未行其他染色体及分子生物学检查。

2.5 治疗及预后 HSTCL目前主要治疗方法为常规化疗、脾切除及造血干细胞移植(HSCT)等。有研究指出^[15],脾切除能改善患者症状但并不能影响HST-CL进展。目前一线化疗方案为CHOP及其类似方案。还有研究报道^[16],CHOP方案总反应率为50%,但复发率较高,中位生存期小于2年,5年总生存率小于10%。CHOP方案化疗为预后不良因素,其他二线化疗方案效果也有限。李艳芬等^[17]认为,尽早开展HSCT尤其是同种异体造血干细胞移植(allo-HSCT)能改善预后。目前也有在HSCT前运用不同诱导或预处理方案治疗获得缓解的报道^[18]。但也有学者认为^[19],接受HSCT的患者本身较未接受HSCT的患者更为健康,ECOG评分较高,所以有更好的预后。本病尚无标准靶向治疗方案,但近几年一些新型靶向药物逐渐用于治疗HSTCL,如阿伦单抗和喷他斯汀等,其具体效果有待证实。STAT抑制剂、去甲基化药物等未来也有望投入HSTCL的治疗中。

综上所述,HSTCL临床较为罕见,典型临床表现结合免疫分型、骨髓病理检查及TCR基因重排等

结果可诊断。本病侵袭性强,预后差,今后仍需积极探索新的靶向药物及其他可行的治疗方案,以期改善患者的预后。

参考文献:

- [1]康磊,付占立,范岩,等.肝脾T细胞淋巴瘤伴脾梗死的18F-FDG PET-CT表现1例[J].中国肿瘤临床,2018,45(17):915-916.
- [2]冯烨,陈湘磊,郑译,等.81例肝脾T细胞淋巴瘤患者的预后分析[J].临床血液学杂志,2018,31(4):517-522.
- [3]薛松,张永平,卢一艳,等.肝脾T细胞淋巴瘤成功行挽救性单倍体造血干细胞移植一例报告并文献复习[J].北京医学,2020,42(2):120-124,128.
- [4]Yabe M,Miranda RN,Medeiros LJ.Hepatosplenic T-cell Lymphoma: a review of clinicopathologic features,pathogenesis, and prognostic factors[J].Hum Pathol,2018(74):5-16.
- [5]Krishnan M,Lunning M.Hepatosplenic γ - δ T-Cell Lymphoma:Who Is on Your Speed Dial?[J].J Oncol Pract,2019,15(6):307-312.
- [6]Hassan R,Franco SAL,Stefanoff CG,et al.Hepatosplenic $\gamma\delta$ T-cell lymphoma following seven malaria infections[J].Pathol Int,2006,56(11):668-673.
- [7]孙媛媛,张明智.肝脾T细胞淋巴瘤10例及脾脏切除治疗后生存情况文献复习[J].肿瘤基础与临床,2019,32(6):497-501.
- [8]Alsohaibani FI,Abdulla MA,Fagih MM.Hepatosplenic T-Cell Lymphoma[J].Indian J Hematol Blood Transfus,2011,27(1):39-42.
- [9]卜凡,冯强,王文洋,等.肝脾T细胞淋巴瘤1例报道及分析[J].中华临床实验室管理电子杂志,2019,7(2):122-124.
- [10]Iijima S,Chiba T,Maruyama K,et al.Hepatosplenic $\gamma\delta$ T Cell Lymphoma Involving the Brain [J].World Neurosurg,2018(118):139-142.
- [11]Visnyei K,Grossbard ML,Shapira I.Hepatosplenic $\gamma\delta$ T-cell lymphoma: an overview [J].Clin Lymphoma Myeloma Leuk,2013,13(4):360-369.
- [12]Yamamoto K,Yakushijin K,Okuni-Watanabe M,et al.Tetrasomy 8 and isochromosome 7q in CD5-positive hepatosplenic T-cell lymphoma with leukemic presentation [J].Int J Hematol. 2019,110(5):521-523.
- [13]McKinney M,Moffitt AB,Gaulard P,et al.The genetic basis of hepatosplenic T-cell lymphoma[J].Cancer Discov,2017,7(4):369-379.
- [14]Amin S,Findeis SK,Whiteley A,et al.An unusual presentation of an uncommon lymphoma,hepatosplenic T-cell lymphoma[J].Proc (Bayl Univ Med Cent),2019,32(1):129-130.
- [15]陈旭,赵武干,王冠男,等.肝脾T细胞淋巴瘤13例临床病理分析及预后[J].河南外科学杂志,2019,25(3):1-3.
- [16]Lewis KL,Spagnolo D,Radeski D,et al.Refractory α/β -Hepatosplenic T-cell Lymphoma With Secondary CNS Dissemination and Severe Morbidity Related to Intrathecal Chemotherapy: A Case Report and Literature Review[J].Clin Lymphoma Myeloma Leuk,2019,19(10):e564-e567.
- [17]李艳芬,赵瑜,王全顺,等.肝脾 $\gamma\delta$ -T细胞淋巴瘤4例报告并文献复习[J].解放军医学院学报,2019,40(3):276-279,297.

收稿日期:2020-10-28;修回日期:2020-11-12

编辑/林瑞颖