

参考文献

[1] 刘建锋,张杰文. 脑脊液细胞学检查在脑膜癌病诊断中的价值[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 24(12): 98-99.

[2] 许绍强. 1 例脑膜癌的脑脊液细胞学诊断[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 15(9): 1784-1785.

[3] 关鸿志, 工长华, 郭玉璞, 等. 脑脊液细胞学检查的特异性

发现[J]. 中华神经科杂志, 2005, 12(2): 65-67.

[4] 李欣, 胡雯, 尹自芳, 等. 以双侧突发性耳聋为首发症状的转移性脑膜癌 1 例[J]. 中华耳科学杂志, 2014, 12(2): 262-264.

(收稿日期: 2016-12-17 修回日期: 2017-01-08)

• 案例分析 •

# 伴 CD56 阳性血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤 1 例并文献研究

谢闻悦<sup>1</sup>, 聂李平<sup>1</sup>, 张红宇<sup>2</sup>

(1. 北京大学深圳医院: 1. 检验科; 2. 血液科, 广东深圳 518036)

**关键词:** 血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤; 嗜血细胞综合征; 文献复习

**DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2017. 07. 052 文献标志码: C 文章编号: 1672-9455(2017)07-1042-03**

血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤 (AITL) 是一种少见的外周 T 细胞淋巴瘤, 约占非霍杰金淋巴瘤的 1%~2%。其病程呈侵袭性, 具有较特征性的临床和病理学表现, 进展快, 预后差。CD56 称为神经细胞黏附分子, 不仅表达于所有自然杀伤细胞 (NK 细胞), 也表达于 CD4 和 CD8 的 T 淋巴细胞, 与细胞黏附与迁移有关, 在急性髓系白血病和间变大细胞淋巴瘤中被认为是预后不佳的指标, 二在 AITL 中极少见报道。笔者报道 1 例 AITL 患者在化疗后出现 CD56 阳性及嗜血细胞综合征 (HPS)。为正确认识与了解本病特点及其特殊表现, 特结合组织病理学、骨髓细胞形态学及免疫表型等特点进行分析并结合文献复习, 以提高对本病的认识。

## 1 临床资料

患者, 女性, 53 岁。2011 年 10 月无显著诱因出现皮疹, 在外院查体见淋巴结肿大。抗过敏治疗无效后, 行左侧腹股沟淋巴结活检, 其病理结果: 免疫母细胞样细胞。免疫组化: CD20、CD79a 灶状阳性, CD3 阳性, CD21、CD23 显示增多紊乱变形为血管的 FDC 网; Kappa 和 Lambda 部分细胞阳性; KI-67 约 40% 细胞阳性, EBV 阴性, 诊断为淋巴结非霍奇金血管免疫母细胞 T 细胞淋巴瘤 (IV 期, 中-高危组)。2012 年 5 月行自体造血干细胞移植术, 过程顺利。2013 年 5 月行腹部 CT 显示腹膜后及肠系膜多发结节灶, 提示疾病复发。为进一步治疗来本院就诊。查体: 颈部可触及多个肿大淋巴结, 最大如蚕豆大小, 无压痛, 质韧, 边界尚清, 活动度可; 脾大, 约肋下 10 cm; 行右侧颈部淋巴结活检术, 仍考虑血管免疫母细胞 T 细胞淋巴瘤。患者在本院经多次化疗后, 病情缓解 6 个月后又复发, 并出现反复高热、脾大、肝功能损伤加重、凝血功能异常、外周血三系减少等症状, 最终因肿瘤进展、累及骨髓并引起 HPS、骨髓衰竭, 合并肺部感染引起呼吸衰竭而死亡。CT 检查: 两肺散在间质炎性改变伴纤维化, 纵隔及两侧腋窝多发稍大淋巴结, 双侧胸膜增厚, 脾大; 彩超: 脾大 (厚 53 mm), 副脾; 左侧胸腔肋膈窝处可见液性暗区, 右侧胸腔中下部均可见大片状液性暗区。

## 2 结 果

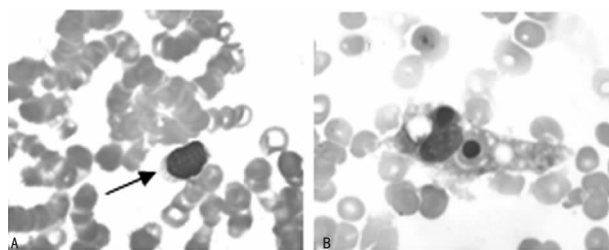
**2.1 辅助实验室结果** 血常规: 白细胞计数 (WBC)  $0.82 \times 10^9/L$ , 红细胞计数 (RBC)  $2.27 \times 10^{12}/L$ , 血小板计数 (PLT)  $15 \times 10^9/L$ , 血红蛋白 (Hb) 76 g/L; 白细胞分类: 淋巴细胞

69.5%; 红细胞沉降率 73 mm/h; 超敏 C-反应蛋白 219.9 mg/L; 血生化: 总蛋白 (TP) 49.7 g/L, 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 60.0 U/L, 总胆红素 217.2  $\mu\text{mol/L}$ , 直接胆红素 119.5  $\mu\text{mol/L}$ ; 直接及间接 Combs 试验阳性; 铁蛋白大于 2 000.00 ng/mL; 肿瘤坏死因子 (TNF) 110.0 pg/mL; 白细胞介素 (IL)-6 为 56.90 pg/mL; EB 病毒 IgA 抗体阳性; T 细胞受体 (TCR) 及 B 细胞受体 (IgH) 基因重排检测: TCR 基因、IgH 基因重排阳性。

## 2.2 细胞形态学

**2.2.1 外周血细胞形态** 分叶核粒细胞 0.4, 成熟淋巴细胞 0.5, 异型淋巴细胞 0.1, 部分淋巴细胞可见颗粒;

**2.2.2 骨髓涂片** 见图 1。骨髓增生减低, G=10%, E=87%, 晚幼粒细胞 0.02, 杆状核粒细胞 0.08, 中幼红细胞 0.14, 晚幼红细胞 0.73, 淋巴细胞 0.01, 吞噬细胞 0.02; 粒系增生减低, 中幼粒细胞显著核浆发育不平衡; 红系增生相对增多, 可见花瓣核、子母核红细胞; 淋巴细胞减少, 全片未见巨核细胞, 未见骨髓小粒。



注: A 为骨髓涂片中的异型淋巴细胞; B 为骨髓涂片中吞噬细胞。

图 1 骨髓涂片

**2.3 病理学检查** 右侧颈部淋巴结: 淋巴结结构破坏, 小静脉增生显著, 皮质区仅见灶性萎缩性滤泡, 副皮质区增生显著, 见较多小到中等大小淋巴细胞弥漫增生, 部分细胞核空泡状, 核仁小居中, 呈免疫母细胞状。免疫组化显示: CD3 弥漫阳性, CD4 部分弱阳性, CD8 部分阳性, CD10 少数阳性, CD21 局灶性增生, CD20 少数阳性, EBV 个别细胞阳性。

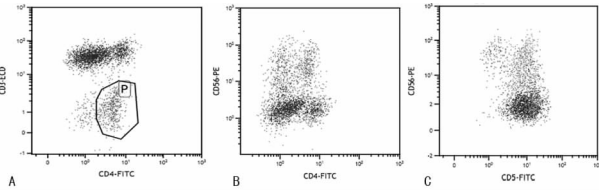
**2.4 流式细胞免疫表型检查** 患者首次入院及最后一次化疗后均行流式细胞术检测骨髓中的肿瘤细胞, 可见 CD56 的表达率在最后一次化疗后突然增高, 由 7.6% 上升至 34.97%。见

表 1。

表 1 患者入本院后的首次及最后一次化疗骨髓淋巴细胞免疫表型结果(%)

标本	淋巴细胞免疫表型								
	CD2	CD3	CD4	CD5	CD7	CD8	CD19	CD56	CD3 <sup>-</sup> /CD4 <sup>+</sup>
第一次	80.20	66.60	26.90	76.30	70.20	48.70	9.90	7.60	9.60
最后一次	97.21	78.92	24.31	88.08	60.52	67.25	0.11	34.97	10.00

进一步分析免疫表型发现,CD3<sup>-</sup>/CD4<sup>+</sup>/CD5<sup>+</sup>的 AITL 肿瘤细胞上共表达有 CD56,见图 2。



注: A 图 P 门中为 CD3<sup>-</sup>/CD4<sup>+</sup> 细胞; B 图箭头所指 CD4<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup> 共表达细胞; C 为部分细胞 CD5 与 CD56 共表达。

图 2 AITL 肿瘤细胞免疫分型

### 3 讨论

AITL 一般发生于成年人,以年老者多见,中位发病年龄在 60~70 岁,无显著性别差异。几乎 90% 患者初诊时即为疾病晚期(Ⅲ~Ⅳ)期,70%~90% 患者有骨髓浸润。多数患者临床表现为广泛淋巴结肿大、肝脾肿大,全身 B 症状,如发热、体重降低、食欲减退等,约 1/4 患者发生皮疹。此外,易出现 B 细胞功能亢进,如多克隆高丙种球蛋白血症和自身免疫紊乱等。文献报道 AITL 肿瘤细胞起源于淋巴结生发中心内的滤泡辅助 T 细胞(TFH)<sup>[1]</sup>,活化的 TFH 细胞分泌大量 B 细胞趋化因子 13(CXCL13)吸引循环中 B 细胞进入生发中心并使其过度活化<sup>[2]</sup>,从而使过度活化的 B 细胞与肿瘤 T 细胞之间,形成一个免疫刺激循环,从而导致 B 细胞的增生及功能亢进。分子研究发现,20%~30% 的 AITL 可检测到 IgH 基因单克隆或寡克隆重排<sup>[3-4]</sup>。Zhou 等<sup>[5]</sup>认为,AITL 肿瘤细胞检测出 IgH 基因可能与 EBV 感染的 B 细胞的异常增生有关,并不代表 B 细胞肿瘤形成,分子重排分析不能用于确定 AITL 时 B 细胞淋巴瘤的诊断<sup>[6]</sup>。本例患者以皮疹为首发症状,伴有肝脾及淋巴结肿大,实验室检查表现为 Combs 试验阳性,淋巴结及骨髓、外周血内均存在着部分 CD20、Kappa 和 Lambda 阳性的异常 B 细胞,TCR、IgH 基因重排检测均阳性,说明其体内存在 B 细胞的异常增生,并发 B 细胞功能亢进综合征,与文献报道一致,符合 AITL 临床特点。

AITL 诊断主要仍依赖于淋巴结的病理活检,其组织学特征为受累淋巴结结构发生破坏,分支状高内皮血管广泛增生,包括小淋巴、浆细胞、免疫母细胞、嗜酸性粒细胞和组织细胞等多型细胞增生浸润,小至大型细胞质透明的异型淋巴细胞不同程度增生。FDC 滤泡外广泛增生是 AITL 的有力证据,CD21 和 CD23 的免疫组化染色可示围绕血管分布的 FDC 网络,其中 CD21 标记效果更好。尽管本病在病理学上有独特的表现,但仍易与淋巴结反应性病变和其他类型淋巴瘤混淆,发生误诊。近年来,随着对其肿瘤起源及发病机制的进一步研究,TFH 特异性标记 PD-1、CD10、CXCL13 的应用为 AITL 的诊

断提供了新的有力证据。CXCL13 在 AITL 肿瘤细胞上的表达率可达高达 70%~100%,而在非特指外周 T 淋巴瘤(PTCL-NOS)表达率仅为 30%<sup>[7-8]</sup>;Dorfman 等<sup>[9]</sup>发现 PD-1 特异性表达于 TFH 细胞中,而其他 T 细胞不表达,认为其可作为生发中心 T 细胞的免疫标志。CD10 虽为生发中心分化阶段 B 细胞的特征性标记,但文献报道其在 AITL 中的表达率可达 71%,是可靠而敏感的诊断指标但并非绝对指征<sup>[8]</sup>。本例患者淋巴结病理检查可见滤泡退化、淋巴细胞弥漫性增生,部分细胞呈免疫母细胞化,免疫组化显示 CD21 阳性,符合 AITL 病理特征。

由于免疫组化较难区分 AITL 肿瘤细胞与反应性 T 细胞,多参数流式细胞术(MFC)成为诊断 AITL 的有力补充。AITL 肿瘤细胞被认为是成熟的 CD4<sup>+</sup> T 细胞,但有泛 T 细胞标志的缺失和弱表达,尤其是膜表面 CD3 和 CD7 的缺失及 CD10 的协同表达。Chen 等<sup>[10]</sup>用流式细胞术分析 15 例 AITL 患者的肿瘤细胞表型,发现 CD2、CD4、CD5、CD45RO 表达率为 100% (15/15),其次为 CD10(11/15)、CD7(9/15)、CD3(6/15),CD56 基本不表达。Singh 等<sup>[11]</sup>发现 sCD3<sup>-</sup>/CD4<sup>+</sup> 是 AITL 肿瘤细胞的典型特征,而在 40 例 CD4<sup>+</sup> 非 AITL 的 T 细胞淋巴瘤中仅发现 1 例阳性,因此认为可作为 AITL 的诊断工具。本例患者 2 次骨髓免疫分型检测均可见细胞表型为 CD2<sup>+</sup>/CD5<sup>+</sup>/CD7<sup>-</sup>/CD3<sup>-</sup>/CD4<sup>+</sup> 的 AITL 肿瘤细胞,与文献报道一致。虽然出入院与最后一次化疗后 AITL 肿瘤细胞比例无显著改变(分别为 9.6% 与 10.0%),但最后一次流式分型 CD56 表达显著增加。为进一步明确肿瘤细胞性质,以与其他 CD56<sup>+</sup> 淋巴瘤疾病相鉴别,笔者详细分析患者肿瘤细胞表型后发现,CD56<sup>+</sup> 细胞分为两群,一群免疫表型为 CD3<sup>-</sup>/CD4<sup>-</sup>/CD56<sup>+</sup>,符合 NK 细胞免疫标记;另一群表型为 CD3<sup>-</sup>/CD4<sup>+</sup>/CD5<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup>,应为 AITL 肿瘤细胞的免疫标记。这说明到最后一次化疗时,该患者的肿瘤细胞表型发生改变。检索国内外文献,CD56 极少见于 AITL 肿瘤细胞上表达。王建宁等<sup>[12]</sup>报道 1 例 AITL 伴有 CD56<sup>+</sup> 大颗粒淋巴细胞增多患者,虽然骨髓穿刺未能检出嗜血细胞,但其化疗后长期反复发热、腹腔积液,亦不能完全排除嗜血细胞性淋巴组织细胞增多症(HLH)。Sekiguchi 等<sup>[13]</sup>报道 1 例初发时肿瘤细胞表达 CD56<sup>+</sup> 的 AITL 患者,在其治疗缓解后 CD56 消失,但该患者缓解后 2 月复发,故而认为 CD56 阳性有可能是 AITL 患者预后不良的指标之一。

本病目前尚无客观的诊断标准,大多数患者仅凭其相对独特的临床表现和组织病理特点诊断。但本病在临床和病理学上的表现异常复杂多样,临床工作中常遇诊断困难,尤其与反应性病变和 PTCL-NOS 难以鉴别。

反应性增生的病变淋巴结基本结构并未破坏,且不出现透

明细胞样瘤细胞, T、B2 种细胞的增生保持平衡。而淋巴结基本结构破坏、透明细胞浸润灶的出现及不规则滤泡树突网增殖灶的存在提示 AITL。

部分患者可见小至大型细胞质透明的异型淋巴细胞, 间质可伴有炎症反应背景, 并有血管增生, 有时与 AITL 很难鉴别; 但缺乏滤泡树突网增殖灶, 且免疫表型 CXCL13、CD10、BCL-6 不表达。

在淋巴瘤/白血病免疫表型中 CD56<sup>+</sup> 常见于 NK 样 T 细胞淋巴瘤或侵袭性 NK 细胞白血病, 但两者外周血均可出现显著的大颗粒淋巴细胞增多, 且侵袭性 NK 细胞白血病的骨髓和外周血还常伴有异常的幼稚细胞。除此以外, NK 样 T 细胞淋巴瘤、间变大细胞淋巴瘤 (ALCL)、母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤 (BPDCN) 等病理和免疫表型明确的淋巴瘤亦表达 CD56<sup>+</sup>。NK 样 T 细胞淋巴瘤临床表现亦为淋巴结和脾肿大、B 症状、侵袭性的病程进展, 其肿瘤细胞起源于 T 细胞, 免疫表型为 CD3<sup>+</sup>、CD56<sup>+</sup>, 诊断时需排除 AITL、ALCL 等病理和免疫表型有明确特征的淋巴瘤<sup>[14]</sup>。BPDCN 其特征为肿瘤细胞表达 CD4 和 CD56, 但不表达其他 T 细胞、B 细胞和髓性单核细胞分化抗原。本例患者淋巴结病理已明确诊断为 AITL, 故以上疾病均可排除。

预后 AITL 预后较差, 缺乏有效的治疗方法, 中位生存期小于 3 年, 5 年生存率为 30%~35%。本病的化疗有效率高, 但缓解期短。目前尚无成形的化疗方案, 临床以 CHOP 等方案联合化疗为主, 治疗后可取得 60% 的缓解, 但复发率可达 56%。有研究报道, 抗 CD52 等单抗在 AITL 中有一定疗效, 为 AITL 治疗提供了新途径, 但不良反应大, 长期生存率还有待进一步研究<sup>[15]</sup>。

本例患者在最后一次化疗后骨髓涂片检出 2% 吞噬细胞, 临床表现有反复发热、肝功能损伤、血细胞减少、血清铁蛋白和 LDH 增高、低纤维蛋白原血症等现象, 均与 LAHS 相关, 给予依托泊苷+氟达拉滨+甲泼尼龙化疗并联合抗感染、输血制品、护肝等措施, 但终因呼吸衰竭, 患者在化疗后 14 d 死亡。尽管 CD56 阳性常为急性髓系白血病和间变大细胞淋巴瘤预后不良的指标, 但 AITL 患者伴 CD56 表达的患者极少, 本例患者化疗后合并 LAHS 死亡是否与 CD56 异常表达相关, CD56 能否作为疾病预后不良的指标, 还需进一步研究加以明确。

## 参考文献

[1] Grogg KL, Attygalle AD, Macon WR, et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma; a neoplasm of germinal-center T-helper cells[J]. *Blood*, 2005, 106(4): 1501-1502.

[2] Dunleavy K, Wilson WH, Jaffe ES. Angioimmunoblastic T cell lymphoma: pathobiological insights and clinical implications[J]. *Curr Opin Hematol*, 2007, 14(4): 348-353.

[3] Tan BT, Warnke RA, Arber DA. The frequency of B-and T-cell gene rearrangements and epstein-barr virus in T-cell lymphomas: a comparison between angioimmunoblastic T-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma, un-

specified with and without associated B-cell proliferations [J]. *J Mol Diagn*, 2006, 8(4): 466-475.

- [4] Ferry JA. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma[J]. *Adv Anat Pathol*, 2002, 9(5): 273-279.
- [5] Zhou Y, Attygalle AD, Chuang SS, et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma; histological progression associates with EBV and HHV6B viral load[J]. *Br J Haematol*, 2007, 138(1): 44-53.
- [6] Warnke RA, Jones D, Hsi ED. Morphologic and immunophenotypic variants of nodal T-cell lymphomas and T-cell lymphoma mimics[J]. *Am J Clin Pathol*, 2007, 127(4): 511-527.
- [7] Dupuis J, Boye K, Martin N, et al. Expression of CXCL13 by neoplastic cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL): a new diagnostic marker providing evidence that AITL derives from follicular helper T cells[J]. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30(4): 490-494.
- [8] Mourad N, Mounier N, Briere J, et al. Clinical, biologic, and pathologic features in 157 patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) trials [J]. *Blood*, 2008, 111(9): 4463-4470.
- [9] Dorfman DM, Brown JA, Shamsafaei A, et al. Programmed death-1 (PD-1) is a marker of germinal center-associated T cells and angioimmunoblastic T-cell lymphoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30(7): 802-810.
- [10] Chen W, Kesler MV, Karandikar NJ, et al. Flow cytometric features of angioimmunoblastic T-cell lymphoma[J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2006, 70(3): 142-148.
- [11] Singh A, Schabath R, Ratei R, et al. Peripheral blood sCD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T cells: a useful diagnostic tool in angioimmunoblastic T cell lymphoma[J]. *Hematol Oncol*, 2014, 32(1): 16-21.
- [12] 王建宁, 张平, 张柳波, 等. 伴大颗粒淋巴细胞增多的血管免疫幼稚细胞性 T 细胞淋巴瘤[J]. *中国实验血液学杂志*, 2011, 19(1): 114-118.
- [13] Sekiguchi Y, Shimada A, Imai H, et al. CD56<sup>+</sup> angioimmunoblastic T-cell lymphoma with evans syndrome; a case report and review of the literature[J]. *J Clin Exp Hematop*, 2013, 53(1): 37-47.
- [14] Dellon ES, Morris SR, Tang W, et al. Acute liver failure due to natural killer-like T-cell leukemia/lymphoma; a case report and review of the literature[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(25): 4089-4092.
- [15] Lamitto E, Ferreri AJ, Minardi V, et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2008, 68(3): 264-271.