

# 以全身多发淋巴结肿大为首发表现的T-大颗粒淋巴细胞白血病1例报道并文献复习

杨 洁<sup>1</sup>, 王宇瑶<sup>2</sup>, 杨 洁<sup>2</sup>, 李 杰<sup>2</sup>, 刘真真<sup>1</sup>, 郝洪岭<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>华北理工大学研究生院, 河北 唐山

<sup>2</sup>河北省人民医院血液科, 河北 石家庄

收稿日期: 2021年10月29日; 录用日期: 2021年11月23日; 发布日期: 2021年11月30日

## 摘 要

T-大颗粒淋巴细胞白血病(T-LGLL)是一种罕见的淋巴细胞增殖性疾病, 其主要的临床表现为血细胞减少、脾大、自身免疫性疾病, B症状罕见, 淋巴结肿大非常罕见。回顾性分析1例以全身多发淋巴结肿大为首发表现的T-LGLL患者的临床资料, 并查阅、复习相关文献, 以提高临床医师对T-LGLL的认识。

## 关键词

白血病, 大颗粒淋巴细胞, 淋巴结肿大

## T-Large Granular Lymphocytic Leukemia with Systemic Multiple Lymphadenopathy as the First Manifestation: A Case Report and Literature Review

Jie Yang<sup>1</sup>, Yuyao Wang<sup>2</sup>, Jie Yang<sup>2</sup>, Jie Li<sup>2</sup>, Zhenzhen Liu<sup>1</sup>, Hongling Hao<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School, North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

<sup>2</sup>Department of Hematology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang Hebei

Received: Oct. 29<sup>th</sup>, 2021; accepted: Nov. 23<sup>rd</sup>, 2021; published: Nov. 30<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

**T-Large granular lymphocytic leukemia (T-LGLL) is a rare lymphoproliferative disorder disease. The**  
\*通讯作者。

**文章引用:** 杨洁, 王宇瑶, 杨洁, 李杰, 刘真真, 郝洪岭. 以全身多发淋巴结肿大为首发表现的T-大颗粒淋巴细胞白血病1例报道并文献复习[J]. 临床医学进展, 2021, 11(11): 5553-5556. DOI: 10.12677/acm.2021.1111823

main clinical manifestations are cytopenia, splenomegaly and autoimmune disease, B-symptoms are rare, whilst lymphadenopathy is very rare. The clinical data of a case diagnosed as T-LGLL which multiple systemic lymphadenopathy was the first manifestation was analyzed retrospectively and the related literatures were reviewed to improve clinicians' awareness of the T-LGLL.

## Keywords

Leukemia, Large Granular Lymphocyte, Swollen Lymph Nodes

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

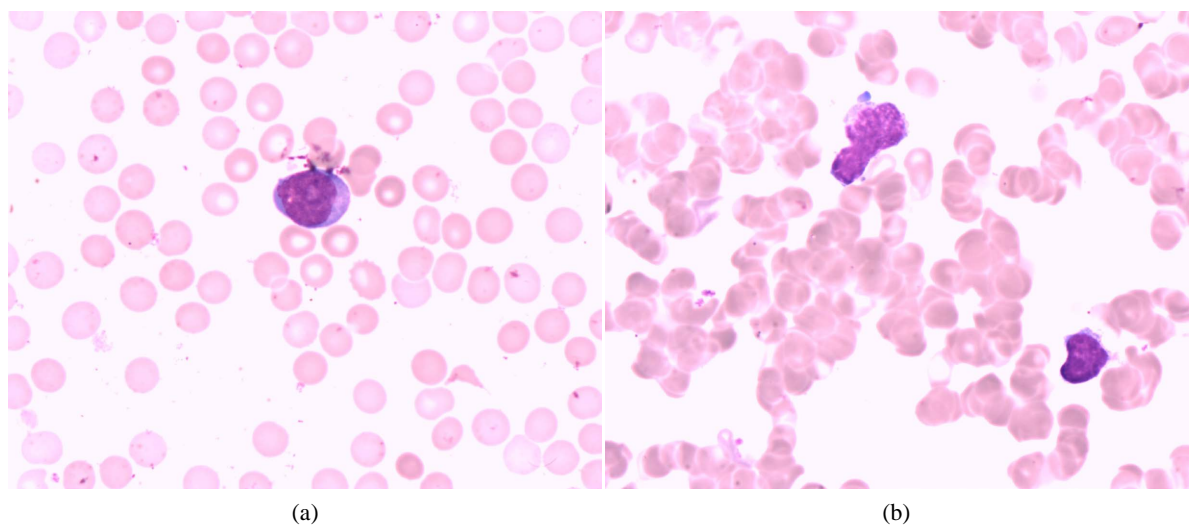


Open Access

## 1. 临床资料

患者，男，53岁，主因“发现全身多发淋巴结肿大、中性粒细胞减少6年余，间断发热10余天”入院。6年余前(2014年10月)患者因发热就诊于北京某医院，查体见右侧颈部淋巴结肿大(具体大小不详)，行浅表淋巴结彩超提示全身多发淋巴结肿大(具体大小不详)。血常规：白细胞： $3.08 \times 10^9/L$ ，余细胞计数不详。骨髓象：骨髓粒系增生活跃，可见7%分类异常淋巴细胞，胞体偏大，胞浆色蓝。骨髓免疫分型：淋巴细胞占42.48%，比例增高，表型异常，主要为CD3+CD56-T细胞，占淋巴细胞89.00%，CD4+/CD8+=0.36，比值减低，CD4+/CD8+双阳性细胞占23.6%，比例偏高，不表达TDT。后患者为明确诊断，2014年11月就诊于河北省某医院，查血常规：白细胞： $2.26 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞： $0.68 \times 10^9/L$ ，血红蛋白：116.7 g/L，血小板 $229 \times 10^9/L$ 。骨髓象：不典型淋巴细胞易见(占10.5%)，细胞形态不规则，部分呈幼淋巴细胞样，体积大或大小不等，胞质丰富染天蓝色；结论：淋巴瘤待除外。行右侧颈部淋巴结活检：淋巴反应性增生，区域性生长活跃。当时未能明确诊断，给予抗生素、激素、升白细胞等治疗，疗效不佳，患者自行出院，后未定期复查。6年来出现多个牙齿脱落、多发关节疼痛、间断性多发皮疹。2021年4月5日，患者因间断发热10余天就诊于我院。入院后查体：颈部及左侧腹股沟区可触及多发肿大淋巴结，最大直径约2 cm，肝脾未触及肿大。查浅表淋巴结彩超：双侧颌下腺区淋巴结可见(较大者大小约15.4 mm × 10.6 mm)、双侧颈部淋巴结可见(较大者大小约15.9 mm × 7.8 mm)、双侧腋下淋巴结可见(较大者大小约13.7 mm × 5.2 mm)、双侧腹股沟区淋巴结可见(较大者大小约16.9 mm × 5.2 mm)。腹部超声：肝、胆囊、脾脏、双肾结构未见明显异常。血常规：白细胞： $1.17 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞： $0.29 \times 10^9/L$ ，淋巴细胞： $0.51 \times 10^9/L$ ，血红蛋白：126 g/L，血小板 $228 \times 10^9/L$ 。抗环瓜氨酸肽抗体 > 200 U/mL。抗核抗体测定：阳性：1:320，核均质型。类风湿因子：27.00 U/mL。抗核抗体谱未见异常。骨髓象：粒系细胞成熟受阻为主要表现，部分淋巴细胞形态不典型，该类细胞体积偏大，胞浆量少或中等丰富(见图1)。骨髓流式细胞学检查：可见异常T淋巴细胞，占有核细胞的6.35%，表达CD3、CD4、CD8、CD2、CD7，不表达CD57、GranzymeB、Perforin、CD16、CD56、TCRg/d，胞体偏大，TCRvβ亚家族中vβ4比例增高，为96.43%，符合T-LPD表型。另可见占有核细胞8.53%的T淋巴细胞，胞体偏大，表达CD3、CD8、CD5、CD2、CD7，不表达CD4、CD57、GranzymeB、Perforin、CD16、CD56、TCRg/d，该细胞群表型异常，TCRvβ亚家族中vβ4比例偏高，为57.63%，请结合临床及病理学检查。骨髓活检：骨髓增生活跃(60%~70%)，粒红比例减少，粒系各阶段细胞可见，以中幼及以下阶段细胞为主，嗜酸性粒细胞散在分布，红系各阶段细胞可见，以中晚幼及以下阶段红细胞为主，巨核细胞可见，散在分布，

浆细胞散在分布,淋巴细胞比例增高,以T淋巴细胞增生为主;免疫组化染色:CD61(巨核细胞+)、CD71(红系细胞+),MPO(粒系细胞+)、CD34(个别细胞+),CD3(部分细胞+),CD20(少量细胞+)。TIA-1(部分+)、GranzymeB(少量+),CD2(+),CD7(+),CD5(+),CD57(部分+),CD4(散在+),CD8(+),CD56(少量+);结论:结合免疫表型不排除T大颗粒淋巴细胞白血病,请结合其他检查及临床进一步确定。TCR基因重排:TCR $\gamma$ 阳性。染色体检查未见克隆性异常。结合患者病史、临床表现及相关辅助检查,患者诊断T-大颗粒淋巴细胞白血病(T-LGLL)明确,给予甲氨蝶呤等药物治疗,门诊随访。



**Figure 1.** Bone marrow smear (magnification  $\times 1000$ ): atypical lymphocytes are seen  
**图 1.** 骨髓涂片(放大 $\times 1000$ ): 可见不典型淋巴细胞

## 2. 讨论

T-大颗粒淋巴细胞白血病(T-LGLL)是一种罕见的淋巴细胞增殖性疾病,目前世界卫生组织(WHO)分类将T-LGLL列入外周T细胞肿瘤。T-LGLL主要的临床表现为血细胞减少、脾大、自身免疫性疾病,B症状罕见,淋巴结肿大非常罕见[1]。此外,我国以类风湿性关节炎起病的T-LGLL明显低于国外报道[2]。文献报道,fas/fasL通路受阻、PI3K/AKT通路异常激活、Mapk信号通路失调等机制也与LGLL的相关[3]。

T-LGLL的诊断标准为:1、持续性外周血大颗粒淋巴细胞(LGL)增多(绝对值 $>0.5 \times 10^9/L$ );2、多参数流式细胞术检测淋巴细胞表型呈CD3+、CD8+、CD57+、CD56-、CD28-、CD16+、TCR $\alpha\beta$ +;3、TCR基因重排、Southern blot、TCR V $\beta$ 或染色体核型分析证实LGL为克隆性增殖;4、临床表现为血细胞减少和/或肝脾肿大、类风湿性关节炎及B症状等。诊断T-LGLL应满足前三条标准[4]。T-LGL细胞的克隆性是诊断T-LGLL的必要条件,其克隆性通常是通过PCR检测 $\alpha\beta$ T细胞和 $\gamma\delta$ T细胞或者用流式细胞学检查测定TCR V $\beta$ 加以判定[5]。研究表明在常规流式细胞术中加入TRBC1抗体,可以更简便地评价T-LGL的克隆性[6]。T-LGLL通常表现为单一克隆性,表现为 $\alpha\beta$ T细胞和 $\gamma\delta$ T细胞克隆性共存或NK细胞及T细胞克隆性共存的T-LGLL罕见[7]。当诊断困难或需要与其他疾病进行鉴别时,可进一步行骨髓活检,可出现CD3+、CD8+和CD57+细胞浸润,还可表达特征性细胞毒性T细胞标记物如perforin、granzyme B和/或TIA-1等[5]。

T-LGLL应与Felty综合征鉴别,Felty综合征是指慢性类风湿性关节炎伴中性粒细胞减少和脾大的一组症候群,此病中性粒细胞减少,淋巴细胞不增多,更无大颗粒淋巴细胞增多,骨髓中红系增生,粒系成熟障碍,无大颗粒淋巴细胞浸润,类风湿因子乳胶凝集实验常阳性。T-LGLL还应与慢性NK细胞淋巴

增殖性疾病相鉴别,后者为非克隆性大颗粒淋巴细胞增殖性疾病,与 T-LGLL 的临床特点非常相似,二者的鉴别主要依靠免疫表型及克隆性分析,慢性 NK 细胞淋巴增殖性疾病的中位发病年龄约 60 岁,一般无肝脾肿大,可并发纯红细胞再生障碍性贫血,外周血大颗粒淋巴细胞增多,骨髓中大颗粒淋巴细胞呈间质性浸润,免疫表型为 CD2(+)、CD3(-)、CD8(-)、CD16(+)、CD57(+/-)、HLA-DR(+)[8]。

该患者存在多个牙齿脱落、多发关节疼痛、间断性多发皮疹等风湿免疫系统疾病相关临床表现,入院后查抗环瓜氨酸肽抗体、抗核抗体测定及类风湿因子异常,中性粒细胞及淋巴细胞减少,但该患者骨髓象可见不典型淋巴细胞,骨髓活检可见大颗粒淋巴细胞,暂不考虑 Felty 综合征。入院后完善免疫表型及克隆性检查不支持慢性 NK 细胞淋巴增殖性疾病。可除外以上两种疾病。

约 30%~50% 的 T-LGLL 患者在诊断时没有症状,仅表现为轻微的细胞减少,无症状者无需治疗,每 3 至 6 个月进行监测即可。当患者出现严重中性粒细胞减少、有症状或输血依赖性贫血、疾病相关的活动性自身免疫性疾病(常为类风湿关节炎)等症状时,需启动治疗,一般选用免疫抑制剂治疗,甲氨蝶呤、环磷酰胺和环孢素是常规治疗中最常用的药物,其治疗反应率在 50% 至 65% 之间,并且没有交叉耐药性证据。此外,阿仑单抗、氟达拉滨等药物可用于侵袭性较强或难治性 T-LGLL 患者,造血干细胞移植不适用于 T-LGLL 患者[1]。

该患者病史长,初诊时主要表现为全身多发淋巴结肿大、粒细胞减少、发热,由于 T-LGLL 罕见,且表现为淋巴结肿大的患者极少,故初诊时倾向于淋巴瘤的诊断,但行淋巴结活检后未能明确诊断,后患者放弃进一步诊治,未定期复查。本次患者因发热就诊于我院,入院后结合病史、查体、血象、骨髓象以及进一步行流式细胞学免疫表型检查、TCR 基因重排等,最终确诊为 T-LGLL。

### 3. 总结

由于 T-LGLL 罕见,其临床表现不具特异性,细胞形态学常不典型,部分患者免疫表型变化较大,导致临床诊断较为困难。提示应普及对该病相关知识的认识,提高警惕性,避免出现漏诊及误诊。

### 参考文献

- [1] Matutes, E. (2017) Large Granular Lymphocytic Leukemia. Current Diagnostic and Therapeutic Approaches and Novel Treatment Options. *Expert Review of Hematology*, **10**, 251-258. <https://doi.org/10.1080/17474086.2017.1284585>
- [2] 杨文娟, 齐军元, 等. 大颗粒淋巴细胞白血病的临床特征分析[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(4): 276-279.
- [3] Steinway, S.N., LeBlanc, F. and Loughran, T.P. (2014) The Pathogenesis and Treatment of Large Granular Lymphocyte Leukemia. *Blood Reviews*, **28**, 87-94. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.02.001>
- [4] 沈悌, 赵永强. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第 4 版. 北京: 科学出版社, 2018: 150-151.
- [5] Cheon, H., Dziewulska, K.H., Moosic, K.B., et al. (2020) Advances in the Diagnosis and Treatment of Large Granular Lymphocytic Leukemia. *Current Hematologic Malignancy Reports*, **15**, 103-112. <https://doi.org/10.1007/s11899-020-00565-6>
- [6] Horna, P., Olteanu, H., Jevremovic, D., et al. (2021) Single-Antibody Evaluation of T-Cell Receptor  $\beta$  Constant Chain Monotypy by Flow Cytometry Facilitates the Diagnosis of T-Cell Large Granular Lymphocytic Leukemia. *American Journal of Clinical Pathology*, **13**, 1-11. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa214>
- [7] Jadee, L., Neff, A.R., et al. (2018) Mixed-Phenotype Large Granular Lymphocytic Leukemia (LGLL): A Rare Subtype in the LGLL Spectrum. *Human Pathology*, **11**, 96-104. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.06.023>
- [8] 张之楠, 郝玉书, 赵永强, 等. 血液病学: 下册[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 1032.