

## · 临床病理讨论 ·

一例肝脾  $\gamma/\delta$ T 细胞淋巴瘤的诊治过程

郭智 谭晓华 何学鹏 陈惠仁 张健伟

## 一、病历摘要

患者,男,29岁,主因“发热1月余”于2009年3月收入北京军区总医院血液科。患者1个月前无明显诱因发热,体温波动于 $37.3 \sim 40.0^{\circ}\text{C}$ ,伴头晕、乏力,偶有心慌、气短,在当地卫生所先后给予退热、抗炎等治疗无效,遂住院给予头孢唑啉、环丙沙星等对症治疗,体温仍不能有效控制,1周后转入本院。查体:体温 $38.8^{\circ}\text{C}$ ,皮肤黏膜无黄染及出血点,浅表淋巴结无肿大,心肺听诊无异常,腹肌紧张,肝脾肋下2 cm可触及。

入院后部分检查:血常规  $\text{WBC } 1.82 \times 10^9/\text{L}$ ,  $\text{Hb } 115 \text{ g/L}$ ,  $\text{PLT } 60 \times 10^9/\text{L}$ ;生化  $\text{ALT } 256 \text{ U/L}$ ,  $\text{LDH } 513 \text{ U/L}$ ,其余指标正常;C反应蛋白(CRP)  $12.9 \text{ mg/L}$ ;免疫球蛋白正常;乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒标志物阴性,抗体均为阴性;CMV、EB病毒抗体阴性,结核抗体阴性;胸片示心肺膈未见明显病变;心电图正常;心脏超声未见明显异常;腹部超声示肝脏和脾脏增大,肝脏弥漫性损伤;胸部CT未见明显病变;腹部CT可见肝脏略大,密度轻度减低;脾大;胆囊炎,胆囊窝少量积液;两次骨髓象均提示骨髓增生活跃,粒细胞系、红细胞系增生明显活跃,全片可见巨核细胞35个,血小板分布正常,余未见明显异常;先后行3次血液普通细菌及真菌培养均为阴性;全身PET-CT检查:肝脏和脾脏均增大,肝脏右后叶见两个代谢活跃灶,分别为 $\text{SUV } 3.5$ 、 $5.1$ ,考虑恶性病变可能性大;腹膜后多发淋巴结。遂行超声引导下的肝组织活检来协助诊断。

## 二、病例诊治过程

1. 入院后1周:患者持续高热,复查血常规:  $\text{WBC } 2.67 \times 10^9/\text{L}$ ,  $\text{Hb } 106 \text{ g/L}$ ,  $\text{PLT } 94 \times 10^9/\text{L}$ ;生化指标:  $\text{ALB } 30.7 \text{ g/L}$ ,  $\text{ALT } 65 \text{ U/L}$ ,  $\text{TBil } 14.2 \mu\text{mol/L}$ ,  $\text{DBil } 5.6 \mu\text{mol/L}$ 。目前保肝降酶治疗有效,继续对症治疗。肝活检病理:肝细胞呈水样变性,可见多灶点状坏死,汇管区轻度慢性炎症表现,无明显恶性病变依据,考虑肝脏损害,药物、酒精、代谢等病因皆有可能,目前无法明确发热原因以及肝脏的高代谢病灶性质。

2. 第1次全院会诊:(1)血液科:患者高热原因未知,除腹部CT结果提示胆囊水肿外,其余部位未见明确感染灶,曾给予头孢三代及丁胺卡那治疗1周无效,近期使用地塞米松5 mg(每日两次)不能控制发热,PET-CT提示肝脏弥漫性损伤,肝活检未见明显异常,2次骨髓穿刺及胸骨穿刺未找到任何证据,目前无任何

线索。(2)肝病科:患者目前出现血液系统全血细胞减少,骨髓涂片未见异常,长期发热原因不明,考虑主要还是感染和非感染因素,不支持细菌、真菌、病毒、伤寒等感染因素,可补充 PPD 实验,虽然腹膜后淋巴结肿大,肝脏右叶结节,因无肝炎病史,不支持原发性肝癌,但可查 AFP 等肿瘤标记物,可行肝动脉造影,检查血管情况鉴别肿瘤。(3)风湿科:患者病史为亚急性病变,发热为感染、免疫、肿瘤因素,不支持感染因素,也无中毒、寒战等表现,因免疫性疾病的抗体均为阴性,免疫球蛋白正常,排除免疫因素;因无皮疹、白细胞增高,所以成人斯蒂尔病可能性较小;可查铁蛋白,较倾向于肿瘤,尤其 PET-CT 结果提示肝脏系统损伤。(4)呼吸科:青年男性长期发热,全血细胞减少,肝脏和脾脏肿大,抗感染治疗无效,激素治疗有效,有些病灶在 CT 和超声上有明显差异,超声可见但 CT 未查。该患者可以从感染角度继续查找证据,如可行肥达试验来明确有无伤寒、副伤寒。抗体阴性也不能排除风湿病,可行类风湿因子等检查。

3. 入院后 2 周:患者复查血常规:WBC  $5.75 \times 10^9/L$ , Hb 121 g/L, PLT  $96 \times 10^9/L$ ;生化指标:ALT、ALB、TBil、DBil 基本恢复正常;CRP 7 mg/L;HIV(-);抗链球菌溶血素、类风湿因子(-)。再次胸骨及髂骨骨髓象回报:骨髓增生活跃,未见明显异常。复查抗结核抗体(-);甲胎蛋白 2.39 ng/ml;铁蛋白 347.10 ng/ml;PPD(-);肥达反应阳性(滴度为 1:2)、外斐反应阳性(滴度为 1:2),以上结果均无阳性意义,其中肥达及外斐反应滴度过低,基本可排除伤寒感染,故予多西环素经验治疗共 10 d。复查腹部 CT 未见明显变化。加用抗结核药物(利福平、异烟肼、乙胺丁醇)诊断性治疗共 2 周。

4. 入院后 4 周:患者持续高热,背部出现较多皮疹,腹胀明显。查体:巩膜黄染明显,心肺听诊无异常,腹肌紧张,肝脾未触及。心脏超声未见明显异常;复查腹部超声:肝脏弥漫性损害,胆囊壁增厚,胰腺、脾脏未见异常;胸片:心脏、肺、膈肌均未见明显病变;生化指标:ALT 118 U/L、UA 464  $\mu\text{mol/L}$ 、LDH 416 U/L、TBil 43.4  $\mu\text{mol/L}$ 、DBil 20.7  $\mu\text{mol/L}$ ,其余指标正常;血常规:WBC  $2.7 \times 10^9/L$ , Hb 124 g/L, PLT  $52 \times 10^9/L$ ;CRP 43.9 mg/L;免疫球蛋白定量、便常规、尿常规均正常;疟原虫(-);复查抗结核抗体、肥达反应及抗体均(-);凝血 APTT 51.5 s,活动度 64%;盆腔 CT 扫描未见明显异常;布鲁杆菌检查(-)。

5. 第 2 次全院会诊:(1)肝胆外科:患者肝损伤症状明显,仍考虑内科疾病;腹膜后淋巴结肿大,但腹腔镜及手术较难取到,无手术适应证,外科无法干预,不排除血液相关疾病,治疗上加强保肝、营养治疗。(2)呼吸科:患者正规使用过抗菌药物治疗,同时应用过较大剂量激素仍不能控制发热,所以抗感染意义不大,患者长期发热原因未明,可归类为不明原因发热,调查显示淋巴瘤占此类病中比率较高,外科是否能够手术活检来协助诊断。(3)肝病科:患者发病后即出现肝功能损伤,故药物性肝损害可除外,复查肝活检寻找病因,注意患者凝血时间及凝血酶原活动度,仍不排除少见病,如肝原发淋巴瘤等。(4)风湿免疫科:患者反复查自身抗体阴性,故风湿类疾病可能性不大,必要时可查平滑肌抗体及线粒体抗体。



6. 入院后6周:患者持续发热,胃部不适明显,全身皮疹有所减少。查体:巩膜轻度黄染,心肺听诊无异常,肝脏肿大,质地较硬,肋下4 cm可触及,双下肢重度水肿。复查血常规:WBC  $2.01 \times 10^9/L$ , Hb 78 g/L, PLT  $30 \times 10^9/L$ ;生化指标:ALB 23.8 g/L、ALT 54 U/L、LDH 496 U/L、TBil 51.3  $\mu\text{mol/L}$ 、DBil 25.6  $\mu\text{mol/L}$ 、ALP 999 U/L、 $\gamma$ -GT 244 U/L,余正常;CRP 46.6 mg/L;便常规及潜血均阴性。骨髓病理回报未见明显异常;骨髓培养阴性;电子胃镜检查:在胃镜下可见多发溃疡,胃底处明显,考虑为恶性溃疡的可能性大,未见明确的肿瘤细胞,需进行免疫组织化学来明确;超声胃镜回报为多发性胃溃疡愈合期。

7. 第3次全院会诊:(1)肝病科:患者原发病不在肝脏,肝炎病毒标志物均为阴性,考虑其他因素导致的急性肝损伤,应继续排除肝脏疾病导致的肝损伤,建议行自身抗体检查以除外原发性胆汁性肝硬化,查血清铜蓝蛋白以除外肝豆状核变性。此外,可考虑是否为药物引起的急性肝损伤,目前患者白蛋白较低,维持其浓度在26 g/L以上,主要行保肝、支持、抗感染等治疗,若肝功能进一步恶化,可行人工肝支持治疗或行肝脏移植。(2)胃肠内科:患者上周在本科行胃镜检查见胃壁多发性溃疡,患者此类溃疡多见于恶性组织细胞病、淋巴瘤、应激性溃疡等疾病。有必要行腹腔镜检查,其创伤小,可直接探查腹部脏器及淋巴结情况,也可取淋巴结、脾脏等组织的病理。(3)肿瘤科:首先除外患者实体瘤等可能,可行肿瘤标志物检查,在众多肝脏急性损伤的因素中,不可忽视药物性肝脏损伤的可能。(4)肝胆外科:患者原发病不在肝脏,只是其他疾病的肝脏表现,可以说肝脏只是其他疾病的靶器官,直接表现为肝脏损伤,可行超声引导下肝组织活检并多方向、多部位取活检,活检后对组织行病理、病毒检测及免疫染色等检查,以求活检结果能发现有意义的诊断证据,若无阳性发现,则可除外病毒、肿瘤及自身免疫等方面的疾病,腹腔镜检查虽可行,但对患者创伤相对较大。(5)血液科:目前高度怀疑患者为淋巴瘤,但目前无有力证据来支持淋巴瘤的诊断,考虑患者目前的病情,可行试验性淋巴瘤化疗,超声引导下肝组织活检,向患者家属交代病情后试验性化疗。

8. 最终诊断治疗:再次超声引导下肝活检取病理,淋巴细胞聚集成群,表达CD3<sup>+</sup>、CD56<sup>+</sup>、TIA<sup>+</sup>,考虑为肝脾 $\gamma/\delta$ T细胞淋巴瘤,最终诊断为非霍奇金淋巴瘤(肝脾 $\gamma/\delta$ T细胞型)。给予CHOP方案化疗,目前患者发热控制,肝功能受损基本好转,血常规逐渐恢复正常,继续接受治疗中。

**讨论** 本例患者突出的临床特点为持续发热,肝功能异常,全血象进行性下降,查体发现肝脾肿大,早期诊断过程中未能找到病理确诊的依据,以致于一直从感染性发热的角度查找发热原因,对于非感染因素虽然也一直在寻找,但患者浅表淋巴结无肿大,多次骨髓穿刺都无肿瘤侵犯的依据,仅发现肝脏有代谢活跃灶,第1次超声引导下肝活检未能发现病灶,活跃灶位置较深,取材困难,又无手术剖腹探查的可能,所以较长时间诊断不清,随着病情发展,第2次肝活检找到了病灶,最终明确了诊断。

肝脾  $\gamma/\delta$ T 细胞淋巴瘤(hepatosplenic  $\gamma\delta$  T cell lymphoma, HP  $\gamma\delta$  TCL)是一类少见的外周 T 细胞淋巴瘤,由 Farcet 等<sup>[1]</sup>1990 年首次报道,1995 年以前的文献中仅见 10 余例报道,至今为止的文献报道约 150 例,起源于胸腺后脾型  $\gamma/\delta$ T 细胞,细胞免疫分型主要表达 T 细胞标记,也常表达 NK 细胞标记,其临床特点主要为发热、消瘦、黄疸、肝脾肿大,较少有淋巴结病变,骨髓易受累,实验室检查可见外周血细胞减少,肝功能异常,该病一般在脾切除术后明确诊断。肝脾  $\gamma/\delta$ T 细胞淋巴瘤是一种高度恶性的外周 T 细胞淋巴瘤,病程进展快,预后较差,呈侵袭性进程,生存时间短,脾切除、甾体类药物、烷化剂、CHOP 或 CHOP 样方案、自体或异体骨髓或外周血干细胞移植,完全缓解率都不高<sup>[2]</sup>,一般在确诊后 2 年内死亡,虽然治疗初期对化疗可能有反应,但很少获得完全缓解。Belhad 等<sup>[3]</sup>回顾分析了 21 例肝脾  $\gamma/\delta$ T 细胞淋巴瘤患者。共有 19 例以 CHOP 方案化疗,2 例以铂类 + 阿糖胞苷化疗,自体干细胞移植 6 例,异基因造血干细胞移植 3 例,平均生存期 16 个月,以铂类 + 阿糖胞苷化疗结合自体干细胞移植的 2 例患者尚存活,分别为 52 个月和 42 个月。

肝脾  $\gamma/\delta$ T 细胞淋巴瘤一般为全血细胞减少,类似脾功能亢进,但骨髓增生可正常或减低,肝功能明显异常,LDH、ESR 可显著升高,X 线及超声检查对本病无明显帮助,但高分辨的 CT 扫描对本病的诊断可能有提示作用。病理学上有其独特性,淋巴瘤细胞多侵犯肝、脾、骨髓,特征性地表现为窦内侵犯。免疫表型多为 CD2<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、TCR $\gamma\delta$ (+),常表达 NK 相关抗原 CD16、CD56,少数也可表达 CD8,粒酶 B、穿孔素常为(+),提示瘤细胞起源于不成熟外周  $\gamma\delta$  细胞毒性 T 淋巴细胞,TCR 基因重排为  $\gamma\delta$  链阳性<sup>[4]</sup>。本例患者为青年男性,以发热、肝脏和脾脏增大为主要临床表现,其后出现肝脾进行性肿大,肝功能急剧损害,全血细胞进行性减少,而浅表淋巴结无增大,因此临床上遇到有肝脏和脾脏肿大、发热并伴有全血细胞减少,同时有肝损害的患者首先要排除感染性疾病和风湿性疾病,其次应高度怀疑该病的可能,甚至需要多次活检或者做病理学检查,有时甚至尸检才能最后确诊。对于此类患者应及早行肝/脾组织活检来明确诊断,避免延误诊治。

#### 参 考 文 献

- 1 Farcet JP, Gaulard P, Marolleau JP, et al. Hepatosplenic T cell lymphoma: sinusal/sinusoidal localization of malignant cells expressing the T-cell receptor gamma delta. *Blood*,1990,75(25):2213-2219.
- 2 Jaeger G, Bauer F, Brezinschek R, et al. Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma successfully treated with a combination of alemtuzumab and cladribine. *Ann Oncol*,2008,19(5):1025-1026.
- 3 Belhad jK, Reyes F, Farcet JP, et al. Hepatosplenic gamma delta T-cell lymphoma is a rare clinicopathologic entity with poor outcome: report on a series of 21 patients. *Blood*,2003,102(13):4261-4269.
- 4 Falchook GS, Vega F, Dang NH, et al. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma: clinicopathological features and treatment. *Ann Oncol*,2009,20(6):1080-1085.

(收稿日期:2009-08-18)

(本文编辑:孙荣华)

郭智,谭晓华,何学鹏,等.一例肝脾  $\gamma/\delta$ T 细胞淋巴瘤的诊治过程[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2010,4(4):447-450.