



## 肝脾 $\gamma\delta$ T细胞淋巴瘤的临床病理学观察

肝脾 $\gamma\delta$ T细胞淋巴瘤(hepatosplenic T-cell lymphoma)是较为罕见的外周T细胞淋巴瘤,起源于NK样细胞毒性T细胞,常显示TCR $\gamma\delta$ 克隆性基因重排。由于对此瘤认识不足,临床往往误诊为白血病或其它淋巴造血疾病。本文报道了1例肝脾 $\gamma\delta$ T细胞淋巴瘤并进行文献调研,探讨其临床病理特征、免疫表型、诊断及鉴别诊断等问题。

### 1 材料与方法

#### 1.1 临床资料

该例男性患者,22岁,因反复发热半年,上腹膨胀2月余入院。B超检查示肝、脾增大,肝左叶上下径7.8 cm,前后径7.9 cm,右叶斜径16.2 cm,肋下可见5.6 cm。脾厚9.8 cm,肋下14.0 cm,脾下极平脐,脾内有不均质回声区。实验室检查示血小板 $13 \times 10^9/L$ ,血红蛋白115 g/L,白细胞 $3.0 \times 10^9/L$ ,红细胞 $3.38 \times 10^{12}/L$ ,骨髓穿刺涂片见骨髓分类不明细胞占16%。查体:皮肤粘膜无明显黄染或苍白,双上肢、躯干可见较多密集出血点,双下肢可见数个瘀斑,浅表淋巴结无肿大,胸骨上段有压痛。

#### 1.2 方法

标本均经10%中性福尔马林固定,石蜡包埋,4  $\mu\text{m}$ 厚切片及常规HE染色,采用SP法免疫组化染色,所用单克隆抗体CD45RO、CD3、TIA-1、CD57、CD20、CD79a等由迈新公司提供,CD4、CD8单克隆抗体由博士德公司提供。

### 2 结果

#### 2.1 巨检

全切脾脏28 cm $\times$ 17 cm $\times$ 8 cm,表面暗红色,质较硬。切面可见3个散在灰白色坏死灶,面积分别为3.5 cm $\times$ 2.5 cm、4.0 cm $\times$ 3.0 cm、4.0 cm $\times$ 1.8 cm。另送肝组织1块,大小为1.5 cm $\times$ 0.7 cm $\times$ 0.5 cm。

#### 2.2 镜下观察

脾脏红髓区明显扩大,髓窦扩张,窦内见相对单一形态的大淋巴样细胞散在或呈簇状浸润。瘤细胞中等大小,胞浆淡染,胞界不清,核圆形或类圆形,染色质较细腻,核仁不明显,分裂象可见(图1、2)。肝脏肝窦扩张,窦内见呈佛珠状或线样浸润的瘤细胞,形态与脾脏瘤细胞相似(图3、4)。

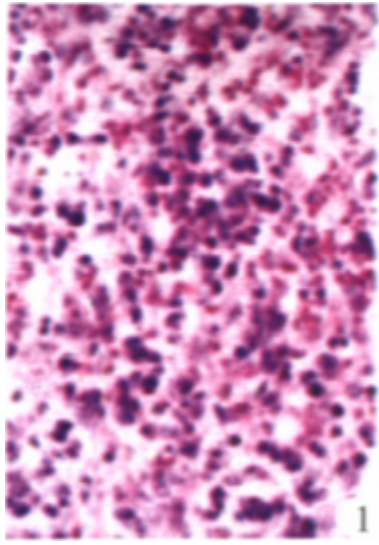


图1 相对一致的肿瘤性淋巴细胞弥漫浸润脾脏红髓血窦 (HE, ×200)  
Fig.1 Sinusoids infiltrated by a monotonous population of neoplastic lymphoid cells in  
splenic red pulp  
(HE staining, ×200)

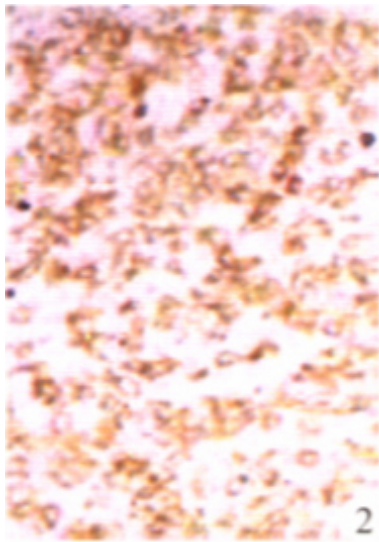


图2 脾脏内瘤细胞CD45 R0阳性 (SP法, ×200)  
Fig.2 Neoplastic cells positive for CD45 R0 in the spleen(SP immunohistochemical  
staining, ×200)

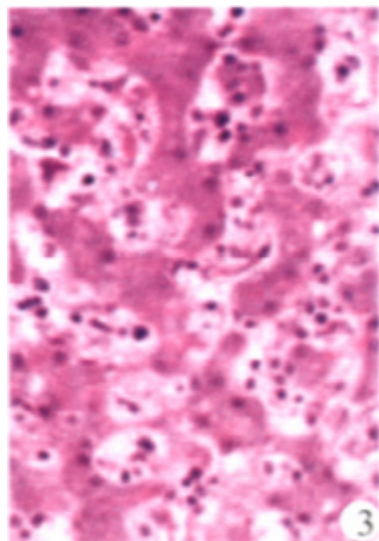


图3 肝窦内可见线样排列的瘤细胞 (HE, ×200)

Fig. 3 Neoplastic cells diffusely infiltrating the hepatic sinusoids (HE staining,  $\times 200$ )



图4 肝脏内瘤细胞CD45 RO阳性 (SP法,  $\times 200$ )

Fig. 4 Neoplastic cells positive for CD45 RO in the liver (SP immunohistochemical staining,  $\times 200$ )

### 2.3 免疫表型

脾脏及肝内浸润的瘤细胞表达T细胞分化抗原CD45 RO(+), CD3(+), CD4(-), CD8(-), 细胞毒颗粒相关蛋白TIA-1(+), B细胞分化抗原CD20(-), CD79a(-), NK细胞相关抗原CD57(-)。

## 3 讨论

T淋巴细胞受体存在两种异性二聚体, 即 $\alpha\beta$ 和 $\gamma\delta$ , 根据T细胞受体表达不同, 将正常T细胞分成2类,  $\alpha\beta$ T细胞和 $\gamma\delta$ T细胞[1][2]。大多数外周成熟T细胞为 $\alpha\beta$ T细胞,  $\alpha\beta$ T细胞多为CD4-、CD8-或CD4-、CD8+的单阳性细胞, 主要功能是参与免疫应答。但 $\gamma\delta$ T细胞却主要为CD4和CD8双阴性, 分布在脾红髓、肝脏、骨髓和淋巴结的血窦和窦周隙中。 $\gamma\delta$ T细胞的确切功能尚不清楚, 可能在抗感染和自身免疫中发挥作用。肝脾 $\gamma\delta$ T细胞淋巴瘤主要来源于 $\gamma\delta$ T细胞。早在1981年, Kadin等[3]首次报道了2例“噬血细胞性T $\gamma$ 淋巴瘤”, 1986年Ganlard等[4]又报道了3例发生在肝脏的特殊外周T细胞淋巴瘤, 其瘤细胞表面 $\gamma\delta$ TCR阳性。近10余年来, 人们逐渐认识到它是一个独立的淋巴瘤亚型, 在Real分类中命名为肝脾 $\gamma\delta$ T细胞淋巴瘤。近来接连报道了一些肝脾 $\gamma\delta$ T细胞淋巴瘤[5], 它们与肝脾 $\gamma\delta$ T细胞淋巴瘤的临床病理特征相似, 但是肿瘤细胞表达TCR $\alpha\beta$ 而不表达TCR $\gamma\delta$ , 因此在WHO最新分类中将肝脾 $\alpha\beta$ T细胞淋巴瘤与肝脾 $\gamma\delta$ T细胞淋巴瘤定为同一疾病(肝脾 $\gamma\delta$ T细胞淋巴瘤)的两个不同亚类。由于 $\gamma\delta$ T细胞淋巴瘤为新近认识的少见肿瘤, 临床及病理医生对其认识不多, 误诊率很高, 本文结合文献, 对其临床病理特征总结如下。

### 3.1 临床特点

主要发生于青年, 发病年龄主要在15~32岁[6], 中位年龄20岁, 罕见于老年人。男性明显多于女性, 男女之比为9:1。患者有显著的脾肿大、肝大, 但淋巴结往往不受累。常见发热、体质量减轻、腹痛和衰弱等症状。多数病人全血细胞减少, 血小板显著减低。在临床过程中常发生骨髓受累, 不少病人就诊时外周血已出现异型淋巴细胞, 说明已处于临床IV期。

### 3.2 病理学特征

肉眼观, 可见肝脾明显肿大, 切面无散在结节或肿块。镜检主要由单形性中等大小的瘤细胞组成, 瘤细胞胞浆淡嗜酸性, 胞界不清, 一般不含嗜酸青蓝颗粒。核圆形或轻度不规则, 锯齿状, 有中等散在点彩状染色

质。核仁小，核分裂象常见[7]。在末期转变为白血病期，肿瘤细胞可向母细胞转化，细胞变大，形态不典型，可出现明显核仁。肝脏肝窦明显扩张，可见佛珠状线样排列瘤细胞浸润，偶见瘤细胞小灶状聚集，汇管区很少累及，可伴有肝细胞萎缩，肝细胞坏死轻微。在脾脏主要是瘤细胞弥漫浸润脾红髓索和血窦，白髓萎缩，可见残存的白髓岛。部分病例肝脾能见到反应性组织细胞吞噬血细胞现象。骨髓受累时见瘤细胞在间质和窦隙中呈小丛状浸润，HE切片观察难以发现，用免疫组织化学染色容易识别。

### 3.3 免疫表型和细胞遗传学

瘤细胞具有正常的 $\gamma\delta$ T细胞表型，常为CD2<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>-</sup>、CD5<sup>-</sup>、CD7<sup>+</sup>。大部分肝脾 $\gamma\delta$ T细胞淋巴瘤具有非活动性细胞毒特征，即T细胞限制性细胞内抗原1(TIA-1)阳性而穿孔素和颗粒酶B阴性，但由于激活状态不一，也有病例报道[7]表达后两种蛋白。瘤细胞常表达多种NK细胞相关抗原，如CD56<sup>+</sup>和CD16<sup>+</sup>，但所有病例CD57阴性，组织细胞性相关抗原CD68常阴性。

肿瘤细胞常显示TCR $\gamma$ 或TCR $\delta$ 基因的克隆性重排，这是标志性诊断方法。但是大约有60%的病例有TCR $\beta$ 的重排，而TCR $\beta$ 的免疫组化却阴性。细胞遗传学上最主要的改变是7q等臂染色体畸形，i(7q)包含着一个TCR $\gamma$ 等位基因(7p15)的丢失和一个TCR $\beta$ 等位基因(7q35)的增加。其他发生在肝脾 $\gamma\delta$ T细胞淋巴瘤中的染色质异常有8号三体 and Y染色质丢失。这些畸形可能是继发性的异常，与评估疾病的发展有关。

### 3.4 肝脾 $\gamma\delta$ T细胞淋巴瘤的鉴别诊断

由于以前对此瘤的认识不足，往往误诊为其他淋巴造血系统疾病，特别是白血病[8]，因此要注意与下列疾病的鉴别。(1)毛细胞性白血病[9]。该病累及脾脏时也呈红髓侵犯，患者都有脾肿大和全血细胞减少，缺乏明显的外周淋巴结病等。但在外周血中毛细胞性白血病瘤细胞相对单一，具有绒毛状突起，尤其重要的是毛细胞表达B细胞分化抗原而不表达T细胞分化抗原，以此可以鉴别。(2)淋巴母细胞性淋巴瘤/白血病[10]。本病大多由前体细胞来源，瘤细胞也是相对单一的中等大小淋巴样细胞，染色质细，核仁不明显。但其特别多见的分裂象是肝脾 $\gamma\delta$ T细胞淋巴瘤所不常见的，而且淋巴母细胞性淋巴瘤主要见于儿童和青少年，具有独特的临床表现，特异性表达TdT可与之鉴别。(3)NK细胞淋巴瘤/白血病。此瘤也可出现显著的肝脾肿大和侵袭性的临床过程，在肿瘤形态上两者也较相似，并且与肝脾 $\gamma\delta$ T细胞淋巴瘤有相同的免疫表型，即CD2、CD45 RO、CD56和CD16阳性，但NK细胞淋巴瘤/白血病没有肿瘤细胞仅浸润肝、脾和骨髓的窦区的特点，也缺乏TCR克隆性重排和膜型CD3的表达。

### 3.5 治疗和预后

肝脾 $\gamma\delta$ T细胞淋巴瘤预后较差，呈侵袭性临床过程，常发生白血病扩散，多数病人2年内死亡，中位生存期小于1年[11]。虽然治疗初期对化疗可能有反应，但很少获得完全缓解，往往很快复发。脾切除可改善患者红细胞和血小板状况，但是并不能影响疾病的进程[2]。

肝脾 $\gamma\delta$ T细胞淋巴瘤是近10余年才认识的肿瘤，且病例较少，对其生物学行为、治疗和预后等方面缺乏全面长期的追踪观察，有待进一步研究。

#### 参考文献：

[1]Cooke CB, Krenacs L, Stetler-Stevenson M, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma: a distinct clinicopathologic entity of cytotoxic gamma delta T-cell origin[J]. Blood, 1996, 88(11): 4265-74.

[2]de Wolf-Peeters C, Achten R. Gammadelta T-cell lymphomas: a homogeneous entity [J]? Histopathology, 2000, 36(4): 294-305.

[3]Kadin ME, Kamoun M, Lamberg J. Erythrophagocytic T gamma lymphoma: a clinicopathologic entity resembling malignant histiocytosis[J]. N Engl J Med, 1981, 12, 304(11): 648-53.

[4]Gaulard P, Zafrani ES, Mavrier P, et al. Peripheral T-cell lymphoma presenting as predominant liver disease: a report of three cases[J]. Hepatology, 1986, 6(5): 864-8.

[5]Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. A progress report[J]. Am J Clin Pathol, 1999, 111(1 Suppl 1): S8-12.

[6]Salhany KE, Feldman M, Kahn MJ, et al. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma: ultrastructural, immunophenotypic, and functional evidence for cytotoxic T lymphocyte differentiation[J]. Hum Pathol, 1997, 28(6): 674-85.

[7]皋岚湘, 丁华野, 严庆汉. 肝脾 $\gamma\delta$ T细胞淋巴瘤[J]. 中华病理学杂志(Chin J Pathol), 2002, 31(4): 348-51.

[8]陈 琪, 平宝红, 周淑芸. 原发性结外淋巴瘤误诊分析[J]. 第一军医大学学报(J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao), 2001, 21(5): 350.

[9]Wong KF, Chan JK, Matutes E, et al. Hepatosplenic gamma delta T-cell lymphoma. A distinctive aggressive lymphoma type[J]. Am J Surg Pathol, 1995, 19(6): 718-26.

[10]徐 兵, 胡 成, 缪旭东, 等. 106例成人急性白血病流式细胞术免疫分型分析[J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(10): 1043-6.

Xu B, Hu C, Miao XD, et al. Immunophenotyping of 106 adult patients with acute leukemia by flow cytometry[J]. J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2003, 23(10): 1043-6.

[11]Weidmann E. Hepatosplenic T cell lymphoma. A review on 45 cases since the first report describing the disease as a distinct lymphoma entity in 1990[J]. Leukemia, 2000, 14(6): 991-7.

#### 参考文献:

[1]Cooke CB, Krenacs L, Stetler-Stevenson M, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma: a distinct clinicopathologic entity of cytotoxic gamma delta T-cell origin[J]. Blood, 1996, 88(11): 4265-74.

[2]de Wolf-Peeters C, Achten R. Gammadelta T-cell lymphomas: a homogeneous entity [J]? Histopathology, 2000, 36(4): 294-305.

[3]Kadin ME, Kamoun M, Lamberg J. Erythrophagocytic T gamma lymphoma: a clinicopathologic entity resembling malignant histiocytosis[J]. N Engl J Med, 1981, 12, 304(11): 648-53.

[4]Gaulard P, Zafrani ES, Mavrier P, et al. Peripheral T-cell lymphoma presenting as predominant liver disease: a report of three cases[J]. Hepatology, 1986, 6(5): 864-8.

[5]Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. A progress report[J]. Am J Clin Pathol, 1999, 111(1 Suppl 1): S8-12.

[6]Salhany KE, Feldman M, Kahn MJ, et al. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma: ultrastructural, immunophenotypic, and functional evidence for cytotoxic T lymphocyte differentiation[J]. Hum Pathol, 1997, 28(6): 674-85.

[7]皋岚湘, 丁华野, 严庆汉. 肝脾 $\gamma\delta$ T细胞淋巴瘤[J]. 中华病理学杂志(Chin J Pathol), 2002, 31(4): 348-51.

[8]陈 琪, 平宝红, 周淑芸. 原发性结外淋巴瘤误诊分析[J]. 第一军医大学学报(J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao), 2001, 21(5): 350.

[9]Wong KF, Chan JK, Matutes E, et al. Hepatosplenic gamma delta T-cell lymphoma. A distinctive aggressive lymphoma type[J]. Am J Surg Pathol, 1995, 19(6): 718-26.

[10]徐 兵, 胡 成, 缪旭东, 等. 106例成人急性白血病流式细胞术免疫分型分析[J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(10): 1043-6.

Xu B, Hu C, Miao XD, et al. Immunophenotyping of 106 adult patients with acute

leukemia by flow cytometry[J]. J First Mil Med U-niv/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2003, 23 (10): 1043-6.

[11]Weidmann E. Hepatosplenic T cell lymphoma. A review on 45 cases since the first report describing the disease as a distinct lymphoma entity in 1990[J]. Leukemia, 2000, 14 (6): 991-7.

---

[回结果列表](#)