



· 论 著 ·

# 外周T细胞淋巴瘤合并自身免疫性溶血性贫血的临床特点分析

何合胜<sup>1</sup>, 杨玉琼<sup>1</sup>, 刘银华<sup>2</sup>, 靳小可<sup>1</sup>, 徐又海<sup>1</sup>, 姚军萍<sup>1</sup>, 刘善浩<sup>1</sup>, 严家炜<sup>1</sup>, 黄东平<sup>1</sup>

1. 皖南医学院第一附属医院血液科, 安徽 芜湖 241000;
2. 皖南医学院第一附属医院病理科, 安徽 芜湖 241000

**[摘要]** **背景与目的:** 与自身免疫性溶血性贫血 (autoimmune hemolytic anemia, AIHA) 相关的淋巴瘤病理学类型多见于惰性B细胞淋巴瘤, 而很少见于弥漫性大B细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 及外周T细胞淋巴瘤 (peripheral T-cell lymphoma, PTCL)。探索PTCL合并AIHA的临床特点, 以进一步提高对该病的认识。**方法:** 回顾性分析2012年2月—2018年11月皖南医学院第一附属医院收治的7例PTCL合并自身免疫性溶血性贫血患者的临床资料, 分析其临床及实验室特征、治疗及转归。**结果:** 7例患者中男性5例, 女性2例; 中位发病年龄66 (51~89) 岁。血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 中位数为62 (32~91) g/L, 网织红细胞比例中位数为4.4% (1.6%~16.0%), 总胆红素中位数为39.9 (6.3~51.5)  $\mu\text{mol/L}$ , 直接胆红素中位数为12.5 (4.29~18.70)  $\mu\text{mol/L}$ , LDH中位数为379 (142~1 012) U/L。Coombs试验全部为阳性。7例患者中Ⅲ期6例, Ⅳ期1例; 国际预后指数 (International Prognostic Index, IPI) 评分为2分者2例, 3分3例, 4分1例, 5分1例。4例患者联合化疗及后续激素治疗, 2例仅予以化疗, 1例患者单用激素; 至随访结束时为止, 3例患者存活, 3例患者死亡, 1例失访, 可随访的患者中位生存期为57 (2~73) 个月。**结论:** PTCL合并AIHA临床非常少见, 治疗上应根据患者的发病特点、治疗效果采取个性化的治疗方案, 预后主要取决于淋巴瘤的缓解程度。

**[关键词]** 自身免疫性溶血性贫血; T细胞淋巴瘤; 糖皮质激素; 化疗

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.02.006

中图分类号: R733.4 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2021)02-0121-05

**Characteristic analysis of peripheral T-cell lymphoma associated with autoimmune hemolytic anemia** HE Hesheng<sup>1</sup>, YANG Yuqiong<sup>1</sup>, LIU Yinhu<sup>2</sup>, JIN Xiaoke<sup>1</sup>, XU Youhai<sup>1</sup>, YAO Junping<sup>1</sup>, LIU Shanhao<sup>1</sup>, YAN Jiawei<sup>1</sup>, HUANG Dongping<sup>1</sup> (1. Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241000, Anhui Province, China; 2. Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241000, Anhui Province, China)

Correspondence to: HUANG Dongping E-mail: yjshdp@163.com

**[Abstract]** **Background and purpose:** The pathological type of lymphoma associated with autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is more common in indolent B lymphoma than in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) or peripheral T-cell lymphoma (PTCL). This study aimed to explore the clinical features of PTCL with AIHA so as to improve the learning of this disease. **Methods:** Data of 7 patients with PTCL complicated by AIHA treated at the First Affiliated Hospital of Wannan Medical College from Feb. 2012 to Nov. 2018 were reviewed retrospectively. The clinical and laboratory features, treatment and follow-up results were analyzed. **Results:** Seven cases of PTCL patients complicated by AIHA were collected, with 5 male patients and 2 female patients, aged from 51 to 89, with a median age of 66 years. The median level of hemoglobin (Hb) was 62 (32-91) g/L, and the median ratio of reticulocytes was 4.4% (1.6%-16.0%). Of the 7 patients, 6 presented with stage III and 1 with stage IV PTCL. The International Prognostic Index (IPI) was 2 for 2 patients, was 3 for 3 patients, was 4 for 1 patient, and was 5 for 1 patient. Four patients received prednisone during chemotherapy, 2 patients received chemotherapy only, and 1 patient received prednisone only. Among the 7 patients, 3 died. The median overall survival (OS) was 57 months. **Conclusion:** AIHA is a rather unusual presentation in patients

with PTCL. Prognosis depends largely on the response status of PTCL. The treatment schedule is quite varied with no consensus on first-line therapy regimen. More efforts are still needed to treat this rare disease.

[Key words] Autoimmune hemolytic anemia; T-cell lymphoma; Glucocorticoid; Chemotherapy

自身免疫性溶血性贫血 (autoimmune hemolytic anemia, AIHA) 是由于体内免疫功能异常产生抗自身红细胞抗体导致红细胞过度破坏而引起的一种自身免疫性疾病。根据AIHA的发病原因有原发性和继发性, 而继发性AIHA多涉及结缔组织疾病、药物、感染、淋巴瘤等因素<sup>[1]</sup>。淋巴瘤合并AIHA的病例临床少见, 国内外文献报道多为个案报道, 很少有大宗病例总结。临床上多见惰性B细胞淋巴瘤合并AIHA的发生, 而很少见到外周T细胞淋巴瘤 (peripheral T-cell lymphoma, PTCL) 与AIHA同时存在的患者。本研究回顾性分析皖南医学院第一附属医院就诊的7例PTCL合并AIHA患者的临床资料、实验室特征、治疗过程及预后。

## 1 资料和方法

### 1.1 病例资料

回顾性分析皖南医学院第一附属医院血液科2012年2月—2018年11月期间就诊的PTCL合并AIHA患者7例; 7例患者中男性5例, 女性2例; 中位发病年龄66 (51~89) 岁。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 诊断及疗效判断标准

所有患者均通过组织病理学活检确诊, 病理学诊断依赖于组织形态病理学联合免疫组织化学检查。其中1例患者的病理学活检结果来源于外院, 其余6例病理学检查结果均来源于我院, 且我院的病理学检查结果确诊需要我院病理科2名有经验的病理科医师共同审核, 病理学特征见图1。诊断标准参考2008年世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 淋巴造血组织肿瘤分类标准。AIHA的诊断依据及疗效判断依据第3版张之南《血液病诊断及疗效标准》。淋巴瘤的疗效评价依据2014年NHL Lugano标准。总生存时间 (overall survival, OS) 指淋巴瘤确诊之日

起至患者死亡或最后随访时间, 最后随访日期截至2019年8月30日。

#### 1.2.2 观察指标

患者的年龄、性别、血常规及网织红细胞、总胆红素、直接胆红素、白蛋白、球蛋白、血清乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、Coombs试验、免疫球蛋白、病理学类型、临床分期、骨髓细胞形态学及骨髓活检、CT或PET/CT检查、治疗方案、生存期、转归。患者的实验室指标见表1。

## 2 结果

### 2.1 临床表现

7例患者首发表现为: 浅表淋巴结肿大4例、发热2例、贫血1例、纳差2例、皮疹2例。入院后经影像学检查: 7例患者均存在淋巴结肿大 (其中有4例纵隔淋巴结肿大)、1例肝脏肿大、4例脾脏肿大、其余受累的结外部位包括胸腹膜、胃、腮腺。淋巴瘤的病理学类型为: 血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤6例, PTCL-非特指 (PTCL-not otherwise) 1例; Ann Arbor分期: III期6例, IV期1例; 国际预后指数 (International Prognostic Index, IPI) 评分2分2例, 3分3例, 4分1例, 5分1例。

### 2.2 实验室特征

所有患者在确诊为AIHA时Coombs试验均阳性, Hb中位数62 (32~91) g/L, 网织红细胞比例中位数4.4% (1.6%~16.0%)。总胆红素中位数为39.9 (6.3~51.5)  $\mu\text{mol/L}$ , 直接胆红素中位数为12.5 (4.29~18.70)  $\mu\text{mol/L}$ , LDH中位数为379 (142~1 012) U/L。5例行免疫球蛋白定量检测: 4例IgG增高, 1例IgA增高, 4例IgM增高, 3例为多克隆性高球蛋白血症。7例患者中6例行骨髓学检查, 6例骨髓增生均活跃, 其中4例骨髓系明显增生, 1例骨髓见淋巴瘤细胞累及。患者的实验室特点见表1。

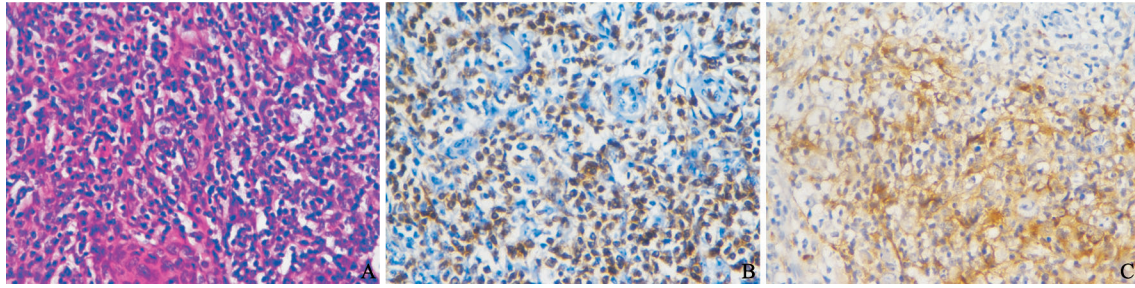


图1 病例3的病理学特征

Fig. 1 Pathological features of case 3

A: H-E staining (× 400); B: CD3 positive (× 400); C: CXCL13 positive (× 400)

表1 PTCL合并AIHA的临床数据

Tab. 1 Clinical data of T-cell lymphoma complicated by AIHA

Item	No.						
	1	2	3	4	5	6	7
Gender	Male	Male	Male	Female	Male	Female	Male
Age/year	89	67	62	70	63	51	66
Pathological type	AITL	AITL	AITL	AITL	AITL	PTCL-NOS	AITL
Ann Arbor stage	III	III	IV	III	III	III	III
IPI	4	2	5	3	2	3	3
WBC	6.6	9.8	3.5	10.2	5.0	3.0	2.7
RBC	0.53	2.25	1.05	2.44	1.61	2.11	2.05
Hemoglobin	46	91	32	83	53	67	62
Ret/%	16.0	4.5	1.6	2.4	-	4.3	5.7
Platelet count	113	56	46	69	219	200	72
Total bilirubin $c_B/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$	39.90	13.13	45.50	51.50	6.30	18.20	47.59
Direct bilirubin $c_B/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$	12.50	6.63	16.90	18.70	4.29	4.90	15.15
Coombs test	+	+	+	+	+	+	+
LDH $z_B/(\text{U}\cdot\text{L}^{-1})$	1 012	215	442	379	142	385	328
Bone marrow	-	Active	Lymphoma	Active	Active	Active	Active
Treatment of AIHA	Pred	Pred	MP, CSA	Pred	Pred	NA	NA
Response to AIHA	PR	CR	PR	PR	CR	PR	CR
Treatment of NHL	Pred	COP	CHOPE	COP	CHOPE	DA-EPOCH, GemOX	CHOP
Response to NHL	PR	CR	SD	NR	PR	CR	PR
OS $t/\text{month}$	73	54	9	-	64	60	2
Prognosis	Dead	Alive	Dead	-	Alive	Alive	Dead
IgG	14.30	18.15	34.60	27.76	29.00	-	-
IgA	3.01	3.01	3.34	2.03	4.04	-	-
IgM	2.51	5.12	1.77	3.85	4.90	-	-

AITL: Angioimmunoblastic T-cell lymphoma; PTCL-NOS: Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise; IPI: International Prognostic Index; WBC: White blood cell; RBC: Red blood cell; AIHA: Autoimmune hemolytic anemia; LDH: Lactate dehydrogenase; Pred: Prednisone; MP: Methylprednisolone; CSA: Ciclosporin; NA: Not available; PR: Partial response; CR: Complete response; SD: Stable disease; NR: No remission; COP: Cyclophosphamide+vindesine+prednisone; CHOPE: Cyclophosphamide+vindesine+doxorubicin+prednisone+etoposide; EPOCH: Etoposide+prednisone+vindesine+cyclophosphamide+doxorubicin; GemOX: Gemcitabine+oxaliplatin; CHOP: Cyclophosphamide+vindesine+doxorubicin+prednisone; OS: Overall survival

## 2.3 治疗方案及转归

### 2.3.1 AIHA的治疗

5例患者使用糖皮质激素作为一线治疗。化疗方案中含糖皮质激素的从化疗结束后开始使用糖皮质激素,达最大疗效后逐步减量,激素维持总疗程在1.5~70.0个月。1例患者激素治疗效果不佳改为环孢菌素A。

### 2.3.2 淋巴瘤的治疗

除病例1患者未予以化疗药物外,其余6例患者都使用了化疗药物,具体化疗方案见表1。

### 2.3.3 疗效及转归

完全缓解(complete response, CR)为1例,部分缓解(partial response, PR)为4例;到随访截止时间存活3例,死亡3例,失访1例;3例死亡患者中2例因感染并发症死亡,1例为淋巴瘤进展死亡;存活时间为2~73个月。

## 3 讨 论

PTCL是一类异质性很强的淋巴瘤,在中国人中最常见的类型为结外NK/T细胞淋巴瘤、PTCL-非特指型、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(angioimmunoblastic T-cell lymphoma, AITL)<sup>[2]</sup>。国外文献报道AITL患者在病程中Coombs阳性发生率为13.0%~75.0%<sup>[3-4]</sup>,而其他类型T细胞淋巴瘤很少出现AIHA<sup>[5]</sup>。本院收治的AITL患者在病程中Coombs试验阳性的发生率为18.8%。因此对于初诊为AITL的患者应该常规进行Combs试验排查是否存在AIHA。

AITL随着年龄增长发生率升高,中位发病年龄一般为59~65岁。AITL容易发生免疫系统异常,从而导致发热、全身淋巴结肿大、肝脾肿大、皮疹、Coombs试验阳性、多发性关节炎<sup>[6]</sup>。本组6例AITL患者中位年龄66岁,且基本都为Ⅲ~Ⅳ期,部分患者存在肝脾肿大、发热、皮疹、高球蛋白血症、溶血性贫血等免疫功能异常相关的症状,符合文献报道<sup>[4, 7]</sup>的AITL患者的临床特点。

7例患者存在贫血的同时,有4例发生血小板减少,3例白细胞减少,因此部分患者可能同时存在免疫性因素致免疫性血小板减少及免疫性白

细胞减少。总胆红素检查仅4例升高,另外3例正常,且3例胆红素正常的患者都导致AIHA的诊断存在不同时间的延迟,因此实际工作中淋巴瘤合并AIHA的发生率可能被低估。网织红细胞是反映骨髓红系造血功能的一个间接指标,溶血性贫血患者一般网织红细胞增高,但本组有2例患者网织红细胞比例正常,其中1例患者网织红细胞绝对数降低,可能与该患者骨髓受淋巴瘤侵犯有关。以上资料提示淋巴瘤合并AIHA时,溶血性贫血的实验室检查指标不够典型,在临床工作中应充分认识这些不典型的临床表现。

PTCL一般首选CHOP方案,由于其他类型外周T细胞很少发生AIHA,因此本文主要讨论AITL合并AIHA时的治疗。文献总结了1 314例PTCL患者中,243(18.5%)例患者为AITL,经过治疗5年OS率为32%,5年FFS率为18%,绝大多数患者(82.0%)使用含有多柔比星的化疗方案,含有多柔比星的联合化疗方案的CR率为61%,但是OS在含有与未含有多柔比星组两组相似<sup>[3]</sup>。另外在GELA研究<sup>[4]</sup>中,年轻人多数使用比CHOP方案更强烈的方案,生存期反而比老年患者预后差,意味着对于AITL这种有着免疫异常的淋巴瘤亚型,强烈化疗也许并不能给患者带来生存获益。例1患者为超高龄,因家属不同意化疗,仅给予泼尼松治疗,患者存活73个月,而且患者死亡原因不是淋巴瘤进展,系肺部感染死亡。病例7经过2个疗程CHOP方案治疗后淋巴瘤达到PR, AIHA达到CR,其后因化疗出现感染并发症死亡。以上2例患者的治疗经过提示临床医师对于AITL合并AIHA患者应综合评估患者的一般情况及脏器储备功能给予个体化的方案。

对于AIHA的治疗,7例患者中有2例在化疗结束后即停止激素治疗,2例患者溶血都达到PR以上的控制。且到随访截止时仍存活的3例患者都在半年内停止了激素治疗,这个现象提示只要本身淋巴瘤处于疾病稳定状态,相应的AIHA也基本处于稳定状态,并不需要激素治疗,因此控制淋巴瘤疾病本身才是控制AITL合并AIHA的关键,这与原发性AIHA患者激素需要长期维持治疗有所不同。

AITL合并AIHA的机制尚不清楚,目前多认为来自滤泡辅助性T细胞(follicular helper T cell, TFH)样的肿瘤细胞释放的细胞因子及趋化因子可募集免疫细胞,滤泡树突状细胞(follicular dendritic cell, FDC)进入肿瘤组织并激活上述细胞产生更多的细胞因子和趋化因子,AITL通过产生白细胞介素-6等细胞因子,促进B细胞及浆细胞的增殖引起高球蛋白血症、Coombs检测阳性及循环免疫复合物生成,促进AIHA发生<sup>[8-9]</sup>。有鉴于此,抑制B细胞的增殖可能对控制AIHA有效。文献报道CD20单抗对于控制AITL在疗效上未显示生存优势<sup>[10]</sup>,但对于AITL合并AIHA患者也许是一种可以选择的方案。另外西达本胺目前在AITL患者的治疗中显示独特的疗效,对于部分AITL患者合并AIHA时可以考虑使用西达本胺,避免化疗引起的严重并发症<sup>[11]</sup>。张璐等<sup>[12]</sup>报道了1例西达本胺治疗AITL合并AIHA获得成功,显示出该药在AITL合并AIHA治疗方面的潜力。

本研究有一定的局限性,作为单中心的回顾性研究,纳入的病例数不多。国内外PTCL合并AIHA的报道多为个案报告,说明这类患者总体病例人群较少,很难获得前瞻性或者大规模的临床数据。回顾性病例分析依然是此类少见疾病的主要研究方式。

综上所述,PTCL合并AIHA临床少见,引起AIHA的病理学类型绝大多数为血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤,对于血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤患者应常规排查是否存在AIHA。考虑到血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤多数好发于中老年人且存在免疫功能缺陷,患者化疗后感染发生率高,因此AITL合并AIHA患者治疗方案的整体制定应综合考虑患者的年龄、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分及治疗效果而采用个性化的治疗。

#### [参 考 文 献]

[1] GO R S, WINTERS J L, KAY N E. How I treat autoimmune hemolytic anemia [J]. *Blood*, 2017, 129(22): 2971-2979.

- [2] 李小秋,李甘地,高子芬,等.中国淋巴瘤亚型分布:国内多中心性病例10 002例分析[J].*诊断学理论与实践*, 2012, 11(2): 111-115.  
LI X Q, LI G D, GAO Z F, et al. Distribution pattern of lymphoma subtypes in China: a nationwide multicenter study of 10 002 cases [J]. *J Diagn Concepts Pract*, 2012, 11(2): 111-115.
- [3] FEDERICO M, RUDIGER T, BELLEI M, et al. Clinicopathologic characteristics of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: analysis of the international peripheral T-cell lymphoma project [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(2): 240-246.
- [4] MOURAD N, MOUNIER N, BRIÈRE 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.
- [5] SALLAH S, SIGOUNAS G, VOS P, et al. Autoimmune hemolytic anemia in patients with non-Hodgkin's lymphoma: characteristics and significance [J]. *Ann Oncol*, 2000, 11(12): 1571-1577.
- [6] LUNNING M A, VOSE J M. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: the many-faced lymphoma [J]. *Blood*, 2017, 129(9): 1095-1102.
- [7] 谷从友,李楠,李敏,等.64例血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤患者临床病理特征分析[J].*中华血液学杂志*, 2014, 35(1): 24-28.  
GU C Y, LI N, LI M, et al. Clinicopathological analysis of 64 case of angioimmunoblastic T-cell lymphoma [J]. *Chin J Hematol*, 2014, 35(1): 24-28.
- [8] DE LEVAL L, GISSELBRECHT C, GAULARD P. Advances in the understanding and management of angioimmunoblastic T-cell lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2010, 148(5): 673-689.
- [9] MOSALPURIA K, BOCIEK R G, VOSE J M. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma management [J]. *Semin Hematol*, 2014, 51(1): 52-58.
- [10] DELFAU-LARUE M H, DE LEVAL L, JOLY B, et al. Targeting intratumoral B cells with rituximab in addition to CHOP in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. A clinicobiological study of the GELA [J]. *Haematologica*, 2012, 97(10): 1594-1602.
- [11] SHI Y, DONG M, HONG X, et al. Results from a multicenter, open-label, pivotal phase II study of chidamide in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(8): 1766-1771.
- [12] 张璐,江晓莉,张治业,等.西达本胺联合化疗方案治疗复发/难治性AITL合并自身免疫性溶血性贫血1例并文献复习[J].*临床血液学杂志*, 2019, 32(1): 55-57.  
ZHANG L, JIANG X L, ZHANG Z Y, et al. Treatment of recurrent/refractory AITL with autoimmune hemolytic anemia by chidamide combined with chemotherapy: a case report and literature review [J]. *J Clin Hematol*, 2019, 32(1): 55-57.

(收稿日期: 2020-04-21 修回日期: 2020-08-04)