

合并急性心肌炎的肠道单形性亲上皮性 T 细胞淋巴瘤 1 例

A Case of Monomorphic Epitheliophilic Intestinal T-Cell Lymphoma Complicated with Acute Myocarditis // CHEN Yun-xian, TANG Liang-qiu, CHEN Bao-feng, CHEN Jin-feng, ZHANG Ying

陈云宪,唐良秋,陈宝峰,陈锦峰,张莹
(粤北人民医院,广东 韶关 512026)

主题词:肠道单形性亲上皮性 T 细胞淋巴瘤;肠道非霍奇金淋巴瘤;诊断

中图分类号:R733.1 **文献标识码:**B

文章编号:1671-170X(2020)09-0845-04

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2020.09.B019

肠病相关 T 细胞淋巴瘤(enteropathy-associated T cell lymphoma, EATL)是起源于肠道上皮内 T 淋巴细胞的淋巴瘤,约占非霍奇金淋巴瘤的 1%。根据形态学和免疫表型的不同, EATL 分为经典型 (I 型) 和单相型 (II 型), I 型细胞多形性显著, II 型细胞中等大小,形态较单一。2016 版 WHO 分类将 II 型 EATL 命名为肠道单形性亲上皮性 T 细胞淋巴瘤(monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma, MEITL)。I 型 EATL 与腹腔疾病密切相关,常合并乳糜泻,主要发生在西方人群中。MEITL 与乳糜泻无明确的关联,在世界范围内以亚洲人群居多。MEITL 发病率较低,症状不典型,临床诊断困难,近期死亡率极高^[1-2]。现报道 1 例以急性心肌炎为表现的年轻 MEITL 病例,希望能提高对该疾病的认识。

1 临床资料

患者,男性,25 岁,因“发热 20 余天”收入粤北人民医院内科。患者于 20 余天前出现发热,体温最高达 39℃,发热前有畏寒,伴有干咳、咽痛,无腹痛、腹泻,无恶心、呕吐。在当地基层医院治疗无明显好转,并逐渐出现双下肢水肿,伴有胸闷、心悸,查心电

图异常,遂到粤北人民医院治疗。入院体格检查: T38.5℃, P124 次/分, R21 次/分, BP:90/58mmHg。神志清,浅表淋巴结未触及。甲状腺无肿大,颈静脉无怒张。呼吸平顺,双侧呼吸运动对称。双下肺闻及湿性啰音,未闻及干啰音及胸膜摩擦音。叩诊心界不大。心率 124 次/分,心律齐,各瓣膜听诊区未闻及杂音。腹部柔软,全腹无压痛,无反跳痛,无肌紧张,未触及包块,肝、脾肋下未触及。移动性浊音阴性,肝区、双肾区无叩痛。双下肢轻度凹陷性水肿。

入院后检查及治疗:心电图:(1)窦性心动过速;(2)肢导联、左胸导联低电压;(3)异常 Q 波,ST 段抬高,T 波改变;(4)可疑急性下壁,广泛前壁心肌梗死。胸片:双侧支气管肺炎,可疑肺水肿;心影增大,双侧胸腔少量积液。心脏彩超:二尖瓣轻度关闭不全;心包积液。核素心肌静息断层显像:左心室前壁、前侧壁心肌局灶性供血不足。肝胆胰脾 B 超未见明显异常。泌尿系统 B 超未见明显异常。肌钙蛋白 T 1094.0pg/ml。心肌酶:谷丙转氨酶 97.60U/L,谷草转氨酶 83.00U/L,肌酸激酶 273.88U/L,乳酸脱氢酶 977.50U/L,肌酸激酶同工酶 26.60U/L,羟丁酸脱氢酶 781.00U/L。血常规:白细胞总数 $3.87 \times 10^9/L$,淋巴细胞百分比 12.60%,粒细胞百分比 84.00%,血小板总数 $81 \times 10^9/L$ 。肝功能:谷丙转氨酶 114.00U/L,谷草转氨酶 88.40U/L,白蛋白 33.80g/L,白蛋白/球蛋白 1.22,总胆红素 26.50 $\mu\text{mol/L}$,间接胆红素 21.30 $\mu\text{mol/L}$ 。尿钠肽(脑钠肽)5647pg/ml。降钙素原 0.199ng/ml。D-二聚体 4.08mg/L。C-反应蛋白 5.76mg/dl。粪常规:颜色黄色,潜血阴性。结合病史及检验结果,考虑患者存在急性心肌炎,予抗感染、抗炎、改善心肌代谢、预防心衰等治疗。

通信作者:唐良秋,主任医师,硕士;粤北人民医院心内科,广东省韶关市武江区惠民南路 133 号(512026);E-mail:805170047@qq.com
收稿日期:2020-04-09;**修回日期:**2020-04-23

入院第3天,患者诉有剑突下隐痛感,查体提示上腹部有压痛,但无明显反跳痛。当天检查胸部CT平扫(薄层):(1)考虑双肺尖后段、双肺下叶炎症;(2)双侧胸腔少量积液,致双肺下叶受压;(3)心包中等量-大量积液;(4)扫及腹腔气影,拟为腹腔游离气体。腹部平片(卧位)(DR):双膈下游离气体,考虑消化道穿孔肠胀气(Figure 1)。转胃肠外科行急诊剖腹探查手术,术中可见腹腔内大量粪渣及脓液,小肠表面广泛附着脓苔,距屈氏韧带约150cm 小肠见一大小约1.2cm×1.5cm 穿孔,小肠肠壁较薄,触及肠壁不均匀,腹腔内肠管明显扩张水肿,行小肠部分切除吻合术。穿孔处小肠术后病理提示(Figure 2):非霍奇金氏淋巴瘤,T细胞源性,结合临床病史、镜下特点及免疫组织化学,符合肠道单形性亲上皮性T细胞淋巴瘤。免疫组化:穿孔素(+),粒酶B(+),CD8(+),CD56(+),CD3(+),CD45RO(+),网状纤维染色(+),Ki-67(+70%),MPO(-),CD68(-),CD117(-),CD79α(-),CyclinD1(-),CD20(-),CD21(-),Bcl-2(-)。PET-CT 18F FDG 全身检查诊断意见(Figure 3):(1)双侧上颈部、纵隔及腹膜后多发淋巴结,双肺多发结节,广泛骨质密度增高,糖代谢增高,可符合淋巴瘤(IV期);(2)双侧胸腔积液,左肺下叶节段性实变不张;(3)心包大量积液,右心室肌层糖代谢增高,提示心功能不全;(4)肺门区肺野蝶状模糊影,考虑肺水肿;(5)脾大(考虑脾亢,暂不排除肿瘤侵犯);(6)腹膜

水肿。

该病例诊断 MEITL 较明确,建议患者行化疗治疗,但由于患者术后出现多重感染、感染性休克、持续高热,一般情况较差,家属放弃化疗,要求出院。1 月后患者出现神志不清、全身抽搐,再次返院治疗。检查血常规:白细胞总数 $1.91 \times 10^9/L$,血红蛋白浓度 $106g/L$,血小板总数 $3 \times 10^9/L$ 。降钙素原 $0.490ng/ml$ 。

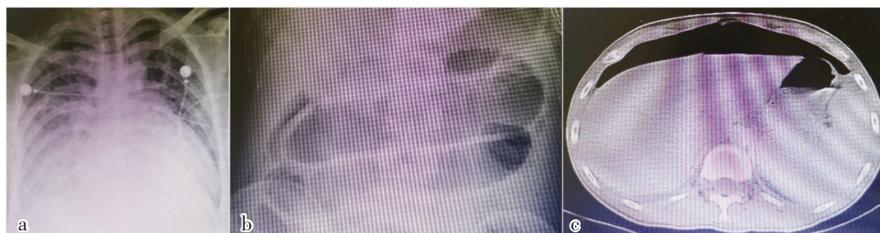


Figure 1 a: No pneumoperitoneum on admission; b,c: Pneumoperitoneum on the 3rd day after admission

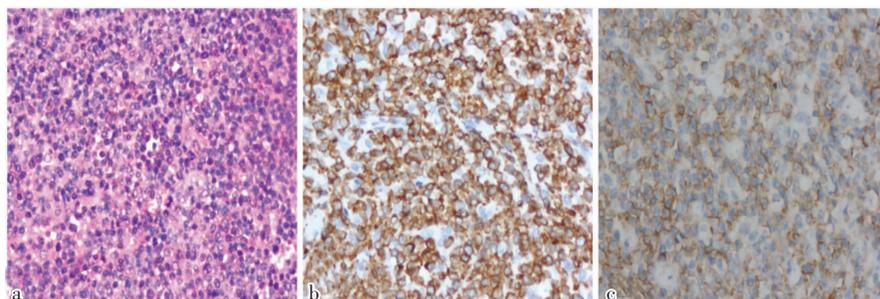


Figure 2 a: Pathological sections showed medium-sized atypical lymphocytes; b: CD8+; c: CD56+ (×200)

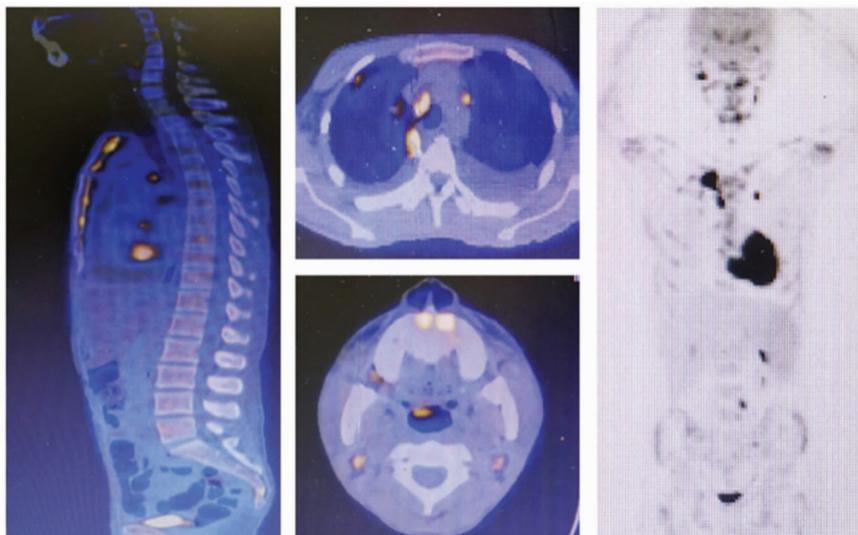


Figure 3 Multiple metastases throughout the body-lymphoma (IV stage)

探查手术,术中可见腹腔内大量粪渣及脓液,小肠表面广泛附着脓苔,距屈氏韧带约150cm 小肠见一大小约1.2cm×1.5cm 穿孔,小肠肠壁较薄,触及肠壁不均匀,腹腔内肠管明显扩张水肿,行小肠部分切除吻合术。穿孔处小肠术后病理提示(Figure 2):非霍奇金氏淋巴瘤,T细胞源性,结合临床病史、镜下特点及免疫组织化学,符合肠道单形性亲上皮性T细胞淋巴瘤。免疫组化:穿孔素(+),粒酶B(+),CD8(+),CD56(+),CD3(+),CD45RO(+),网状纤维染色(+),Ki-67(+70%),MPO(-),CD68(-),CD117(-),CD79α(-),CyclinD1(-),CD20(-),CD21(-),Bcl-2(-)。PET-CT 18F FDG 全身检查诊断意见(Figure 3):(1)双侧上颈部、纵隔及腹膜后多发淋巴结,双肺多发结节,广泛骨质密度增高,糖代谢增高,可符合淋巴瘤(IV期);(2)双侧胸腔积液,左肺下叶节段性实变不张;(3)心包大量积液,右心室肌层糖代谢增高,提示心功能不全;(4)肺门区肺野蝶状模糊影,考虑肺水肿;(5)脾大(考虑脾亢,暂不排除肿瘤侵犯);(6)腹膜

尿钠肽(脑钠肽)15243.0pg/ml。凝血检测示凝血酶原时间 17.4s, 国际标准化比值 1.44, 纤维蛋白原 0.52g/L, 活化部分凝血酶时间 50.5s, 血浆凝血酶时间 24.8s。D-二聚体 10.46mg/L, 纤维蛋白降解产物 24.10μg/ml, 血浆凝血因子Ⅷ259.50%, 血浆抗凝血酶Ⅲ 34.10%。患者出现感染性休克、弥散性血管内凝血及脑出血等并发症,入院后抢救无效死亡。

2 讨论

胃肠道非霍奇金淋巴瘤大部分起源于 B 淋巴细胞, T 淋巴细胞仅占有病例的 15%左右, 主要有肠病相关性 T 细胞淋巴瘤、肠道单形性亲上皮性 T 细胞淋巴瘤(monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma, MEITL)。惰性增殖性 T 细胞淋巴瘤和 NK 细胞淋巴组织增生性疾病等^[1,3]。MEITL 是一种衍生于肠道上皮内淋巴细胞的罕见恶性肿瘤, 由形态相对单一的 T 淋巴细胞组成, 在亚洲人群中占有外周 T 细胞瘤的 1.4%^[4-5]。该病发病年龄较广 (23~89 岁), 中位发病年龄 61 岁, 以男性居多, 男女比例约 2:1。该病病因不清楚, 可能与食物及某些药物对肠道的抗原刺激有关。MEITL 原发病变部位主要在小肠(空肠 73%和回肠 27%), 极少部分发生在结肠和胃。临床表现不典型, 小部分患者有腹痛、腹泻、恶心、呕吐等慢性消化道症状, 大约一半患者以急性肠穿孔或肠梗阻就诊, 发热、盗汗、消瘦见于 40%左右的患者。晚期肿瘤细胞常扩散到腹部淋巴结、肠系膜等腹部器官, 少数患者可扩散至骨髓、肺、肝、脾等腹外组织^[6]。本病例患者年纪轻, 既往病史无特殊, 主要以持续高热为临床表现。入院检查心电图、心肌酶、心肌核素显像均支持存在心肌损伤, 同时合并双肺炎、心包及胸腔积液, 脑钠肽前体明显升高, 诊断符合急性心肌炎、心功能不全临床表现。患者出现自发性小肠穿孔, 病理切片及免疫组化结果终于揭示了真正的病因—肠道单形性亲上皮性 T 细胞淋巴瘤, 此时已伴有全身多处转移, 实属罕见。

MEITL 诊断必须依靠病理及免疫表型, 所以取到病变组织是非常重要的。肿瘤病灶可单一或多发, 通常伴有溃疡, 在肿瘤中心可见大量淋巴细胞浸润肠壁, 肿瘤细胞一般中等大小, 形态较单一, 核仁不明显, 边缘有苍白或透明的细胞质。瘤细胞周边及远

处黏膜区域都可见淋巴上皮病变现象, 可见绒毛萎缩, 隐窝上皮破坏, 未见隐窝上皮增生^[7]。在大多数 MEITL 中, 淋巴瘤细胞的 CD2、CD3、CD7、CD8 和 CD56 呈阳性, 而 CD4、CD5 和 CD30 呈阴性, 小部分患者可发生免疫表型变异而出现 CD8 和 CD56 呈阴性。此外还可表达 TIA-1、GrB、MAYK、SYK、TCRγ、TCRβ 等, Ki-67 增殖指数较高 60%(20%~95%)^[8-9]。研究发现 MEITL 病因可能与基因变异有关, 大多患者可检测到 TCR 基因的克隆重排, 常见的基因变异有 9q31.3、8q24、SETD2、1q、5q、7q、8q、JAK/STAT、RAS、GNAI2 等, MEITL 基因变异大多与 EATL 是重叠的, 但表达频率往往不一样^[10]。本例患者肠道穿孔处组织病理特点和免疫表型符合 MEITL 表现, 可惜条件限制未能完善相关病变基因检测。

MEITL 早期诊断是困难的, 内镜检查及取样对诊断有一定的帮助^[11]。内镜下表现包括黏膜水肿、颗粒样改变、弥漫性增厚、糜烂及环周溃疡, 但往往难以与其他胃肠道恶性肿瘤相鉴别, 同时肿瘤多起源于黏膜下淋巴组织, 早期黏膜破坏尚不明显, 难以取到病变组织, 因此临床上对于可疑患者, 应警惕内镜表现轻微的侵袭型病变, 建议进行多点多部位活检。腹部 CT 和 MRI 图像能够清楚地显示肠壁结构, 并能观察肠壁相邻的肠系膜、血管、淋巴结及腹部其他器官情况, 为诊断提供大量信息, 但早期病变诊断不敏感。近年来发展的影像技术如 CT 小肠造影、能谱 CT 检查、MRI 功能成像、小肠腔内超声等对肠道肿瘤部位、数目、范围、病变肠腔形态、肠壁增厚情况、浸润深度及周边转移等征象显示更加清晰, 具有更大的诊断优势^[12-13]。18F-FDG PET/CT 由于一站式显像的特点, 可灵敏且特异地排除肠外器官淋巴瘤病灶, 鉴别肿瘤来源, 发现肿瘤转移情况, 能用于小肠 T 细胞非霍奇金淋巴瘤的早期诊断、治疗后残留病灶及监测肿瘤复发^[14]; 但 18F-FDG 并非肿瘤特异性显像剂, 肉芽组织、炎症组织等均可摄取, 所以具有一定假阳性率, 必须结合其他检查手段。本例患者术后病理提示 MEITL, 此时 18F-FDG PET/CT 对于疾病的扩散情况及分期具有重要的指导作用。

对于 MEITL 治疗目前尚无共识的方案, 治疗原则主要是手术和化疗^[15]。大多 MEITL 患者以肠穿孔或梗阻起病, 需要手术治疗, 但单纯的手术切除无法提高生存率, 需结合术后化疗或放疗。目前常用的化

疗方案仍以 CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松),但仍难以提高生存期,一般治疗后中位生存时间 8 个月左右,死亡主要原因为淋巴瘤复发、肠穿孔、全身衰竭。有研究发现体外干细胞移植、生物免疫治疗或者能延长生存期,但仍需要进一步的研究^[16]。本例患者发病病程短,较快出现全身肿瘤转移,并且合并严重感染、多器官衰竭,可能与肿瘤引起抵抗力下降及肠穿孔后腹膜炎等有关。患者放弃化疗,从发病到死亡仅仅 2 个月时间。

总之,MEITL 发病率低,恶性度高,生存期短,临床表现不典型,缺乏特异性检查,极易引起误诊漏诊。虽然该病大多于中老年发病,也有少数年轻患者可见。临床上对于发热原因不明确,发热周期长,难以退烧的患者,应仔细询问是否存在慢性消化道症状,必要时需完善全消化道钡餐、腹部 CT、胶囊内镜、18F-FDG PET/CT、病理检查及基因检测等全面检查,以早期诊断及治疗。

参考文献:

[1] van Vliet C, Spagnolo DV. T- and NK-cell lymphoproliferative disorders of the gastrointestinal tract: review and update[J]. *Pathology*, 2020, 52(1): 128-141.

[2] Soderquist CR, Bhagat G. Gastrointestinal T- and NK-cell lymphomas and indolent lymphoproliferative disorders[J]. *Semin Diagn Pathol*, 2020, 37(1): 11-23.

[3] Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system [J]. *Histopathology*, 2020, 76(2): 182-188.

[4] Tang XF, Yang L, Duan S, et al. Intestinal T-cell and NK/T-cell lymphomas: a clinicopathological study of 27 Chinese patients[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2018, 37: 107-117.

[5] Shu HJ, Yang H, Zhou WX, et al. Clinical, pathological and endoscopic analysis of 25 patients with primary intestinal T-cell lymphoma[J]. *Basic & Clinical Medicine*, 2019, 39(6): 871-876.[舒慧君, 杨红, 周炜洵, 等. 25 例原发性肠道 T 细胞淋巴瘤的临床、病理及内镜特点分析[J]. *基础医学与临床*, 2019, 39(6): 871-876.]

[6] Li Y, Gao X, Jia ZY, et al. The clinical features and prognosis analysis of 180 patients diagnosed as primary gastrointestinal lymphoma [J]. *Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2019, 28(11): 1237-1241.[李瑶,

高欣, 贾振宇, 等. 180 例原发性胃肠道淋巴瘤的临床特征及预后分析 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2019, 28(11): 1237-1241.]

[7] Olszewska-szopa M, Wrobel T. Gastrointestinal non-Hodgkin lymphomas[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2019, 28(8): 1119-1124.

[8] Tomita S, Kikuti YY, Carreras J, et al. Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma with T-cell receptor (TCR) of silent phenotype shows rearrangement of TCRbeta or TCRgamma gene[J]. *Pathol Int*, 2019, 69(2): 117-118.

[9] Chen CN, Wang Z, Jiang Y, et al. Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma: a clinicopathological analysis of twelve cases[J]. *Chin J Pathol*, 2020, 49(1): 17-21.[陈春妮, 王震, 江悦, 等. 肠道单形性亲上皮性 T 细胞淋巴瘤 12 例临床病理学特征 [J]. *中华病理学杂志*, 2020, 49(1): 17-21.]

[10] Chander U, Leeman-neill RJ, Bhagat G. Pathogenesis of enteropathy-associated T cell lymphoma [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2018, 13(4): 308-317.

[11] Hashimoto R, Matsuda T. Gastrointestinal: endoscopic findings of monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(2): 311-314.

[12] Anzidei M, Napoli A, Zini C, et al. Malignant tumours of the small intestine: a review of histopathology, multidetector CT and MRI aspects[J]. *Br J Radiol*, 2011, 84(1004): 677-690.

[13] Feng TY. Progress in imaging diagnosis of primary small intestinal lymphoma[J]. *J Med Imaging*, 2016, 26(5): 928-931.[冯廷越. 原发性小肠淋巴瘤影像诊断研究进展[J]. *医学影像学杂志*, 2016, 26(5): 928-931.]

[14] Chan T, Lee E, Khong PL, et al. Positron emission tomography computed tomography features of monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma [J]. *Hematology*, 2018, 23(1): 10-16.

[15] Zhou FF, Li X, Zhang MZ. Progress of primary intestinal lymphoma[J]. *Journal of Leukemia & Lymphoma*, 2018, 27(8): 505-509.[周帆帆, 李鑫, 张明智. 原发性肠道淋巴瘤的研究进展[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2018, 27(8): 505-509.]

[16] Yi JH, Lee GW, Do YR, et al. Multicenter retrospective analysis of the clinicopathologic features of monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma [J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(11): 2541-2550.