

肺黏膜相关淋巴组织淋巴瘤 1 例并文献复习

华中科技大学同济医学院附属同济医院 张勇 施静 黄伟 刘先胜*, 武汉 430030

关键词 肺; 淋巴瘤; 黏膜相关淋巴组织

中图分类号 R734.2

文献标识码 D

DOI 10.11768/nkjwzzzz20200321

黏膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤是一组低级别 B 细胞淋巴瘤, 1983 年由 Isaacson 和 Wright 首先提出^[1]。MALT 淋巴瘤常表现为惰性临床过程, 胃肠道是其最常见的发生部位。肺 MALT 淋巴瘤比较罕见, 不到肺原发性恶性肿瘤的 0.5%^[2]。由于肺 MALT 淋巴瘤发病率低, 临床表现没有特征性, 影像学不典型, 极易漏诊、误诊。本文报道 1 例肺 MALT 淋巴瘤并复习相关文献, 以提高对该病的认识。

病例资料

患者男, 45 岁, 半月前受凉后出现咳嗽, 咳白色黏稠痰, 痰中带血丝, 无发热、胸痛、呼吸困难、口干、眼干、关节肿痛等不适, 2015 年 8 月 16 日于当地医院行胸部 CT 示: 双肺多发感染性病灶, 部分实变, 两肺局限性肺气肿。给予抗感染(头孢美唑、左氧氟沙星, 具体用量不详)治疗后无明显好转, 于 2015 年 8 月 27 日来华中科技大学同济医学院附属同济医院, 门诊以“双肺病变性质待查: ①肺部感染; ②肺癌等待排”收入院, 起病以来, 患者精神、饮食、睡眠尚可, 体力、体重无明显下降, 大小便正常。既往无吸烟史, 否认肺结核、高血压、糖尿病等病史。入院后体格检查: T 36.5℃, P 78 次/min, R 20 次/min, BP 107/66 mmHg, 神志清楚, 全身浅表淋巴结未及肿大, 双肺呼吸音粗, 未闻及干湿性啰音, 心律齐, 各瓣膜区未闻及病理性杂音, 腹平软, 无压痛、反跳痛, 肝脾肋下未触及, 双肾区无叩痛, 双下肢无水肿。入院后相关辅助检查: 血白细胞计数(WBC) $3.57 \times 10^9/L$, 中性粒细胞(N) 48.8%, 淋巴细胞(L) 39.5%, 单核细胞(M) 10.6%, 血红蛋白(Hb) 149.0g/L, 血小板(PLT) $103.0 \times 10^9/L$; 血肝肾功能、电解质、血糖、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原、肺癌标志物均正常; 血沉 23 mm/h, T-SPOT 结果无反应性; 尿常规: 尿蛋白(±); 大便常规正常, 大便隐

血试验阴性; 痰涂片未找到抗酸杆菌, 痰培养提示口腔正常菌群。2015 年 9 月 7 日复查胸部 CT: 双肺多发结节及模糊斑片影, 考虑为感染性病变可能, 建议治疗后复查, 右上肺支气管扩张, 右肺多发肺大疱, 纵隔淋巴结增多。支气管镜检查: 双侧支气管可见范围(段及亚段)未见明显异常。根据胸部 CT 于左舌叶上舌段支气管行冲洗送培养和液基细胞学、刷片并于此行经支气管镜肺活检术。冲洗液培养无细菌生长, 未培养出真菌、结核分枝杆菌。液基细胞学: 镜下见较多淋巴细胞, 纤毛柱状上皮细胞, 偶见表层鳞状上皮细胞, 未见其它。刷片: 镜下见大量淋巴细胞, 少许纤毛柱状上皮细胞, 巨噬细胞, 可见部分细胞成团。病理结果: 镜下见几小片挤压变形的纤维中大量核深染小细胞, 免疫组化结果: PCK(-), EMA(-), CK8/18(少许+), CK19(少许+), TTF-1(少许+), CD56(-), Syn(少许弱+), CgA(-), Ki-67(LI < 10%); 符合慢性炎性病变, 请结合临床。考虑经支气管镜肺活检获取病变组织较少, 目前尚不能排除肿瘤性病变, 建议患者行 CT 引导下经皮肺穿刺活检术, 患者拒绝进一步检查, 要求出院。2017 年 3 月患者咳嗽症状再发加重, 再次来我院就诊, 完善相关检查: 风湿全套: 抗 Ro-52 抗体阳性, 余为阴性。血免疫球蛋白 IgG 19.60 g/L, IgA 6.17 g/L, IgM 15.25 g/L, 补体 C₃ 0.78 g/L, 补体 C₄ 0.14 g/L。类风湿因子(RF) 260.0 IU/mL。抗 RA33 抗体、抗环瓜氨酸肽抗体、抗角蛋白抗体均为阴性。抗中性粒细胞胞浆抗体阴性。2017 年 3 月 13 日复查胸部 CT: 双肺多发结节及模糊斑片影, 较前进展, 右上肺、左肺支气管扩张, 右肺多发肺大疱, 双侧胸膜增厚、粘连, 纵隔淋巴结增多, 见图 1。征得患者及家属同意后, 于 CT 引导下经皮肺穿刺活检术。肺穿刺组织病理结果: 镜下见散在分布淋巴组织。免疫组化: CD20(+), CD79a(+), PAX-5(+), CD43(+), BCL-2(+), P53(+), CD99(+), Mum-1(少许+), CD3(-), CD5(-), CD7(-), CD10(-), BCL-6(-), CyclinD1(-), CD21、CD23(FDC 网-), c-myc(-),

* 通信作者: 刘先胜, E-mail: tgyxprofliu@126.com

SOX11(-), CD30(-), Ki-67(LI 10% 左右), 考虑为黏膜相关淋巴组织淋巴瘤, 见图 2。患者因经济问题拒绝化疗, 要求出院。出院后给予克拉霉素(750 mg/d)治疗。电话随访 3 月, 患者一般情况可, 间断出现咳嗽、咳痰症状。

讨论

肺 MALT 淋巴瘤起源于支气管相关淋巴组织, 是肺原发淋巴瘤的主要组织类型^[3]。其病因尚不完全清楚, 可能与长期接受各种抗原刺激有关。风湿系统疾病特别是干燥综合征患者出现 MALT 淋巴瘤的风险明显升高。文献报道干燥综合征合并非霍奇金淋巴瘤的发生率为 4.3%, MALT 淋巴瘤是最常见的组织类型^[4,5]。在这些患者中, 从干燥综合征到淋巴瘤诊断的中位时间为 7.5 年^[4]。淋巴瘤的发生可能与受到含抗 SSA(Ro) 抗体或抗 SSB(La) 抗体的免疫复合物长期刺激有关^[6]。而唾液腺肿胀、紫癜、冷球蛋白血症、低补体血症、血或尿液中存在单克隆成分以及血 RF 升高等临床症状和检查结果预示着干燥综合征患者有发生淋巴瘤的风

险^[7,8]。类风湿关节炎, 特别是使用改善病情的抗风湿药患者, 发生 MALT 淋巴瘤的风险也明显升高。而停用改善病情的抗风湿药, 部分 MALT 淋巴瘤可以自行缓解^[9,10]。本例患者否认口干、眼干、晨僵、关节肿痛等症状, 尚未达到干燥综合征或类风湿关节炎诊断标准。但其 RF 明显升高, 抗 Ro-52 抗体阳性, 长期的免疫抗原刺激可能参与了此患者 MALT 淋巴瘤的发病过程。

肺 MALT 淋巴瘤的临床症状缺乏特异性, 多表现为咳嗽、伴/或不伴咳痰、发热、胸闷、胸痛、咯血等非特异性症状。37.5%~50% 患者诊断时甚至没有症状, 常于体检时偶然发现^[11]。肺 MALT 淋巴瘤影像学亦缺乏特征性, 可表现为单发或多发的结节、团块影或实变影, 常伴有病灶内空气支气管征、支气管扩张及病灶周围的磨玻璃密度影^[12,13]。对肺 MALT 淋巴瘤生长方式的了解有助于对其影像学的理解。肺 MALT 淋巴瘤肿瘤细胞主要沿支气管血管束及小叶间隔蔓延, 进而浸润肺泡壁, 填充肺泡腔^[12]。磨玻璃密度影的形成与肿瘤细胞浸润小叶间隔及肺泡间隔有关^[14]。当肿瘤细胞填充肺泡腔, 便形成影像

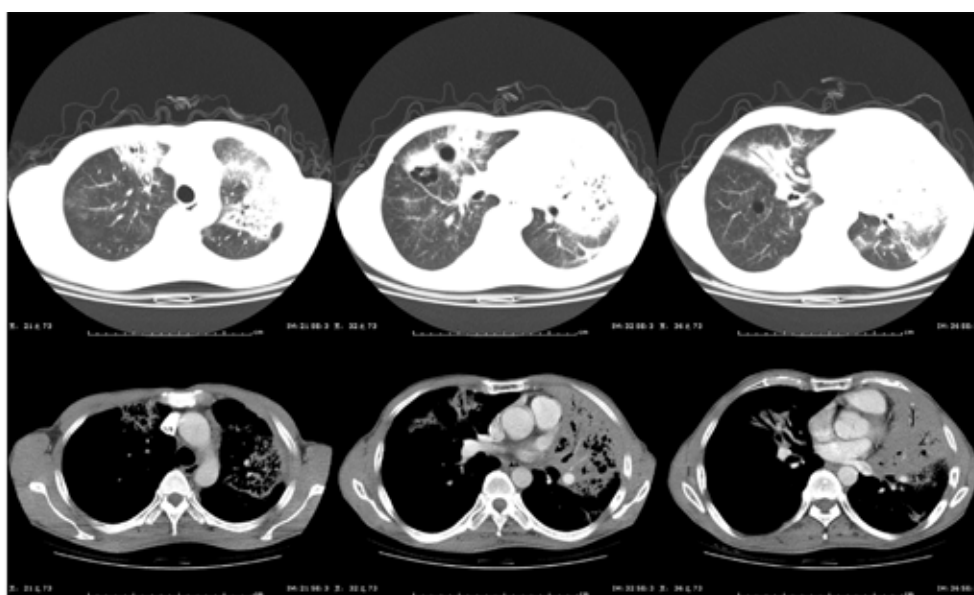


图 1 胸部 CT 检查

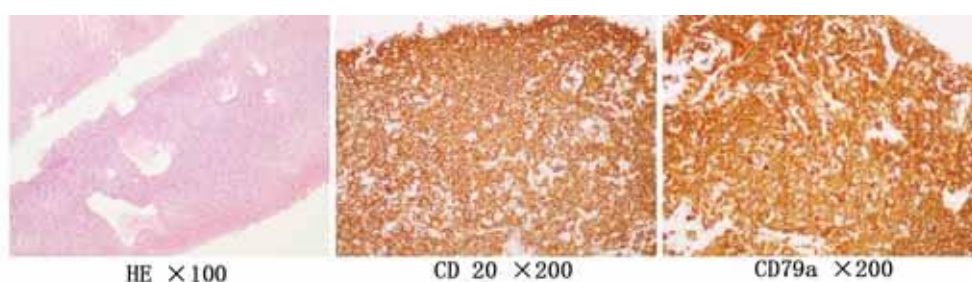


图 2 肺穿刺组织病理结果

学上的结节、肿块或实变影^[12,15]。因肺 MALT 淋巴瘤并不直接侵犯支气管,常可在肿块、实变影中看到空气支气管征,肿瘤浸润引起支气管周围实质塌陷和破坏可导致支气管扩张^[12]。而肺 MALT 淋巴瘤的支气管扩张又与传统的支气管扩张症不同,主要表现在:①没有反复咳脓痰症状;②支气管扩张常存在于肿块或实变影中;③治疗后支气管扩张可以消失;④与支气管扩张症支气管壁永久性破坏不同,支气管壁没有破坏^[12]。当肺内病变呈惰性临床过程,以上影像学改变为表现时,应警惕该病,及时获取病变组织明确病理诊断。本例患者胸部 CT 表现为多发实变影,实变影中可见空气支气管征或支气管扩张,病变周围可见磨玻璃密度影,与以上国内外报道的影像学改变相符。有关肺内多发囊性病变,国外文献也有个案报道^[16],但机制尚不完全清楚。

由于肺 MALT 淋巴瘤发病率低,尚无有关肺 MALT 淋巴瘤治疗的大样本随机对照研究,无统一治疗方案。目前认为对于病变位于一侧肺的局灶性病变可考虑外科手术切除或者放疗^[17]。对病变累及双肺或肺外组织的肺 MALT 淋巴瘤可考虑化疗的方案^[18]。由于肺 MALT 淋巴瘤呈惰性临床过程,部分患者可自行缓解,Troch 等^[19]提出对于无症状的患者可采取观察等待策略。胃 MALT 淋巴瘤的发生与幽门螺旋杆菌感染有关^[20],而肺 MALT 淋巴瘤的形成尚未找到明确相关的病原微生物。但国内外均有关于使用克拉霉素成功治疗肺 MALT 淋巴瘤的报道^[21,22]。这可能与克拉霉素可以通过下调 Bcl-xL 表达,诱导肺 MALT 淋巴瘤淋巴细胞凋亡有关^[22]。

参考文献

- Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma [J]. *Cancer*, 1983, 52(8):1410-1416.
- Li H, Wang T, Wei X, et al. Marginal zone B-cell lymphoma of the pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue: A case report [J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(3):1731-1734.
- Sirajuddin A, Raparia K, Lewis VA, et al. Primary pulmonary lymphoid lesions: radiologic and pathologic findings [J]. *Radiographics*, 2016, 36(1):53-70.
- Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in Sjögren's syndrome: risks, management, and prognosis [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2008, 34(4):921-933.
- 吴桐, 明冰霞, 董凌莉. 干燥综合征的诊治现状 [J]. *内科急危重症杂志*, 2019, 25(2):95-102.
- Yachoui R, Leon C, Sitwala K, et al. Pulmonary MALT lymphoma in patients with Sjögren's syndrome [J]. *Clin Med Res*, 2017, 15(1-2):

- 6-12.
- Nocturne G, Mariette X. Sjögren syndrome-associated lymphomas: an update on pathogenesis and management [J]. *Br J Haematol*, 2015, 168(3):317-327.
- Nocturne G, Virone A, Ng WF, et al. Rheumatoid factor and disease activity are independent predictors of lymphoma in primary Sjögren's syndrome [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(4):977-985.
- Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, et al. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17:212.
- Thonhafer R, Gaugg M, Kriessmayr M, et al. Spontaneous remission of marginal zone B cell lymphoma in a patient with seropositive rheumatoid arthritis after discontinuation of infliximab-methotrexate treatment [J]. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(7):1098-1099.
- Huang H, Lu ZW, Jiang CG, et al. Clinical and prognostic characteristics of pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a retrospective analysis of 23 cases in a Chinese population [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124(7):1026-1030.
- Narvúez JA, Domingo-Domènech E, Roca Y, et al. Radiological features of non-gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas [J]. *Curr Probl Diagn Radiol*, 2004, 33(5):212-225.
- Albano D, Borghesi A, Bosio G, et al. Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: 18F-FDG PET/CT and CT findings in 28 patients [J]. *Br J Radiol*, 2017, 90(1079):20170311.
- Wislez M1, Cadranet J, Antoine M, et al. Lymphoma of pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue: CT scan findings and pathological correlations [J]. *Eur Respir J*, 1999, 14(2):423-429.
- 张艳, 余建群, 朱洪基, 等. 肺黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的 CT 和临床表现及其病理学基础 [J]. *放射学实践*, 2016, 31(8):734-738.
- Noguchi S, Yatera K, Kido T, et al. Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma with multiple thin-walled pulmonary cysts: a case report and review of the literature [J]. *Intern Med*, 2013, 52(20):2325-2329.
- Couto C, Martins V, Ribeiro V, et al. Primary pulmonary MALT lymphoma: A case report and literature review [J]. *Biomed Hub*, 2019, 4(3):1-5.
- Du C, Zhang J, Wei Y, et al. Retrospective analysis of 9 cases of primary pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and literature review [J]. *Med Sci Monit Basic Res*, 2018, 24:233-240.
- Troch M, Streubel B, Petkov V, et al. Does MALT lymphoma of the lung require immediate treatment? An analysis of 11 untreated cases with long-term follow-up [J]. *Anticancer Res*, 2007, 27(5B):3633-3637.
- 黄晓明, 黄石. 胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤病例报道并文献复习 [J]. *内科急危重症杂志*, 2014, 20(2):111-112.
- Ishimatsu Y, Mukae H, Matsumoto K, et al. Two cases with pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma successfully treated with clarithromycin [J]. *Chest*, 2010, 138(3):730-733.
- Yu Q, Chen Q, Hu CP. Treatment of pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with clarithromycin [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(12):2399.

(2019-09-23 收稿 2020-02-04 修回)