

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2024.24.0222

· 病例报道 ·

单形性亲上皮性肠道T细胞淋巴瘤同时累及胃和降结肠1例报道并文献复习

林怡¹, 王晓杰¹, 刘晓丽², 程小爱¹, 袁海霞¹, 鲍金¹, 齐恒³

A Case of Monomorphic Epitheliotrophic Intestinal T-Cell Lymphoma Simultaneously Involving Stomach and Descending Colon

LIN Yi¹, WANG Xiaojie¹, LIU Xiaoli², CHENG Xiaoai¹, YUAN Haixia¹, BAO Jin¹, QI Heng³*1. Department of Pathology, Weifang Heart Hospital, Weifang 261201, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Weifang Heart Hospital, Weifang 261201, China; 3. Department of Pathology, Weifang Hanting District People's Hospital, Weifang 261100, China*

Corresponding Author: QI Heng, E-mail: mimfan@163.com

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

关键词: 单形性; 亲上皮性; 肠道T细胞淋巴瘤; 免疫组织化学染色; 基因改变; 预后

中图分类号: R733.4

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

单形性亲上皮性肠道T细胞淋巴瘤 (monomorphic epitheliotrophic intestinal T-cell lymphoma, MEITL) 是一种罕见的原发于肠道的外周T细胞淋巴瘤, 主要发生在亚洲地区^[1]。本文报道1例发生于65岁老年男性的MEITL, 肿瘤同时累及胃和降结肠。因发生于胃的MEITL极其罕见且恶性程度极高, 需要加强对该肿瘤的认识并形成规范化的治疗方案。

1 病例资料

患者男, 65岁。2023年4月无明显诱因出现上腹痛10余天, 呈阵发性绞痛, 持续5~6分钟后可自行缓解。自行服用三九胃泰和奥美拉唑等治疗, 效果欠佳, 遂入院进一步检查。血常规、大生化、肿瘤标志物等实验室检查未见异常。C13呼气实验呈阴性。CT检查示胃壁局部不规则增厚; 双肺多发小结节、微小结节状高密度影, 边缘光滑, 大者直径约1.2 cm, 见图1。影像学检查考虑胃癌并肺转移。临床进一步行电子高清胃肠镜检查, 发现胃体大弯侧巨大不规则溃疡, 表面溃烂, 覆污苔及陈旧

性血痂, 部分区域结节样隆起, 质硬; 胃角黏膜后壁见一浅溃疡。降结肠见一黏膜水肿息肉样隆起, 中央糜烂, 见图2A~B。内镜下分别取胃体4粒、胃角1粒、降结肠1粒组织送病理检查。

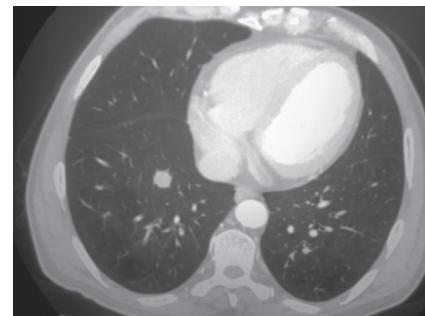


图1 MEITL患者肺部CT显示多发小结节及微小结节状病灶

Figure 1 Pulmonary CT showing multiple small nodules and micro nodular lesions in the MEITL patient

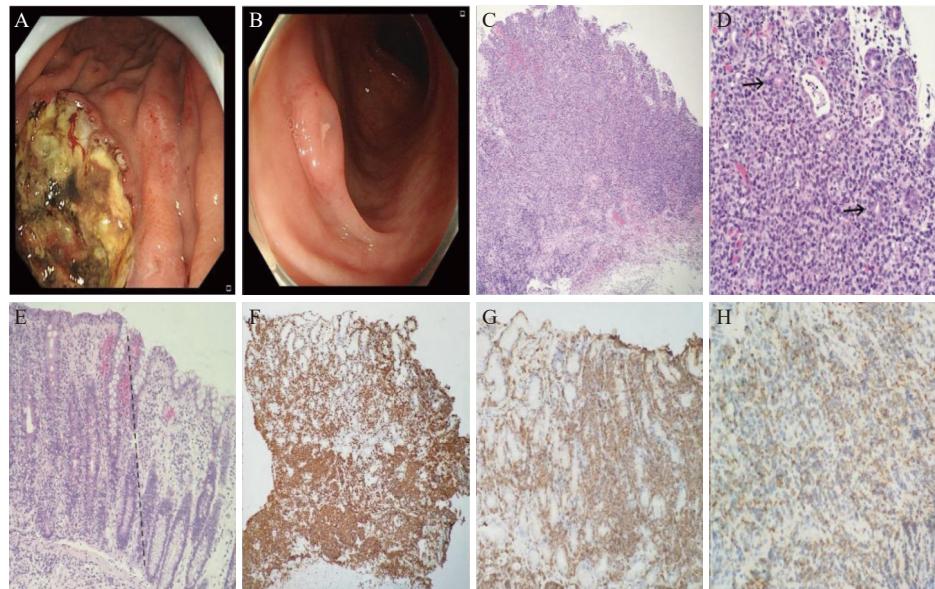
病理检查: 胃体、胃角、降结肠组织直径均为0.3 cm。显微镜下观察: 胃体部黏膜全层组织内见大量中等大小的肿瘤细胞弥漫浸润性生长, 见图2C。胃黏膜表面糜烂或溃疡形成, 部分区域见纤维素样坏死。肿瘤细胞大小较一致, 细胞核圆形或不规则形、核仁不明显、染色质细、核分裂象易见, 胞浆淡染或透亮。黏膜腺体可见明显的淋巴上皮病变, 部分区域见大量肿瘤细胞进入腺体, 使腺体明显膨胀呈球形外观, 见图2D。胃角部主要在黏膜腺体和浅层固有层内见到肿瘤细胞。降结肠部黏膜固有层内一侧腺体见明显的淋巴上皮病变, 肿瘤细胞主

收稿日期: 2024-03-14; 修回日期: 2024-04-29

作者单位: 1. 261201 潍坊, 潍坊市心脏病医院病理科; 2. 261201 潍坊, 潍坊市心脏病医院检验科; 3. 261100 潍坊, 潍坊市寒亭区人民医院病理科

通信作者: 齐恒 (1980-), 男, 硕士, 副主任医师, 主要从事肿瘤病理诊断研究, E-mail: mimfan@163.com, ORCID: 0009-0001-8401-5415

作者简介: 林怡 (1984-), 女, 学士, 副主任医师, 主要从事肿瘤病理诊断研究, ORCID: 0009-0008-1585-0450



A: Endoscopic examination showing a large irregular ulcer, which is covered with debris and old blood scabs on the surface, on the greater curvature of the gastric body, as well as partial nodular protrusions in some areas; B: Endoscopic examination showing edema and a polypoid protrusion in the descending colon mucosa. An erosion is present at the center; C: The pathological examination of gastric body biopsy revealed the diffuse infiltration of a large number of tumor cells throughout the entire layer of gastric mucosal tissue (HE $\times 100$); D: The morphology of tumor cells is relatively consistent, with easily visible mitotic figures and unclear nucleoli. Arrows indicate tumor cells entering the intrinsic glandular tissue of the gastric mucosa, which has expanded into a spherical shape (HE $\times 200$); E: Colon biopsy showing the infiltration of numerous tumor cells into the left intestinal mucosal gland and the atrophy of the right intestinal mucosal gland (HE $\times 200$); F: Immunohistochemical staining showing the diffuse positive expression of CD3 in tumor cells within the gastric mucosa (IHC $\times 100$); G: Immunohistochemical staining showing the diffuse positive expression of CD56 in tumor cells within the gastric mucosa (IHC $\times 200$); H: Immunohistochemical staining showing the diffuse positive expression of TIA-1 in tumor cells within the gastric mucosa (IHC $\times 200$).

图2 MEITL患者内镜及病理检查资料

Figure 2 Endoscopic and pathological examination data of the MEITL patient

要位于腺上皮和基底膜之间，呈串珠状排列，见图2E；另一侧黏膜固有层疏松水肿，腺体相对正常，腺体内偶见单个肿瘤细胞。免疫组织化学染色结果：肿瘤细胞弥漫阳性表达CD3（图2F）、CD7、CD8、CD56（图2G）、TIA-1（图2H）、GramB、CD103；肿瘤细胞不表达：广谱CK、CD2、CD4、CD5、CD20、PAX5、CD79a、CD10、Bcl-6、CD21、CyclinD1。广谱CK突显淋巴上皮病变，MYC 10%阳性，P53野生型，Ki-67增殖指数80%。原位杂交结果：EBER（-）。

病理诊断：（胃体）MEITL，肿瘤细胞弥漫浸润胃黏膜组织全层。（胃角）MEITL，肿瘤细胞位于黏膜腺体内和浅表固有层内。（降结肠）MEITL，肿瘤细胞位于黏膜腺体内。

病理确诊后，患者拒绝接受化疗，也未行进一步辅助治疗。随访2个月，患者死亡。

2 讨论

MEITL是一种发生于肠道的高度侵袭性T细胞淋巴瘤，通常与乳糜泻不相关。2017年WHO第四版淋巴造血系统肿瘤分类及其诊断标准，将该病变

从Ⅱ型肠病相关T细胞淋巴瘤中独立出来，称为MEITL^[1]。2023年第五版WHO淋巴造血系统肿瘤分类及其诊断标准继续使用MEITL的名称，建议不再使用“Ⅱ型肠病相关性T细胞淋巴瘤”的术语。

MEITL以老年人多见，男性发病率高于女性，比例约2:1^[2]。患者多表现为腹痛、胃肠道出血、梗阻或穿孔、腹泻和体重减轻。大部分病例病变位于小肠，空肠多见于回肠。偶尔可累及结肠、十二指肠。20%~35%的病例表现为胃肠道多灶性受累。胃受累非常罕见，仅占所有病例的5.3%^[2]。2020年，Lu等^[3]报道2例并回顾文献9例胃MEITL患者，均为消化道多发性病变，涉及胃、小肠、大肠、食管等部位。其中2例为胃原发性MEITL，1例为MEITL继发累及胃，8例难以确定原发部位。本例临床表现为腹痛，病变同时累及胃和降结肠，肿瘤主体位于胃，降结肠病变极其微小，同时十二指肠黏膜光滑、未见异常，因此我们推测胃原发性MEITL的可能性大。但因患者放弃治疗，未行进一步检查及治疗。MEITL消化系统外受累罕见，除了可累及肠系膜淋巴结外，罕见累及肺、大脑^[4]。本例患者影像学检查显示肝脏多发占位，高度提示MEITL继发累

及肺脏。

MEITL的经典形态学表现为肿瘤细胞呈小至中等大小，细胞形态较一致、核仁不明显、细胞浆淡染，常常表现出亲上皮的特征，肿瘤细胞呈弥漫性浸润，晚期病变累及肠道的全层组织；不典型的形态学可出现细胞多形性、坏死、亲血管性、炎症背景重及星空现象等^[5]。MEITL的免疫组织化学染色表达T细胞系和细胞毒性标志。2022年的一项MEITL研究显示^[5]，71例MEITL中的免疫组织化学染色结果为：CD2+（48%）、CD3+（99%）、CD4-（94%）、CD5-（97%）、CD7+（97%）、CD8+（90%）、CD56+（86%）、CD103+（80%）、TIA-1（96%）、GramB（76%）、TCR $\gamma\delta$ （50%）、TCR $\alpha\beta$ （32%）、MYC（33%）、P53突变型（40%），Ki-67>50%（71%）。本例患者组织学呈经典型MEITL的形态学表现，同时免疫组织化学染色结果与文献中病例阳性率一致，弥漫阳性表达CD3、CD7、CD8、CD56、TIA-1、GramB、CD103，同时不表达CD2、CD4、CD5。此例病理形态及免疫表型典型，病理诊断明确。

在生理状态下，肠道中会有少量参与黏膜免疫的T和NK细胞存在，在光学显微镜下有时可以在黏膜腺体的下半部观察到淋巴细胞。2023年第五版淋巴造血系统WHO指出，大多数MEITL病例起源于参与肠道黏膜免疫的 $\gamma\delta$ T细胞，少数病例起源于 $\alpha\beta$ T细胞或静默TCR表型的T细胞。但是肿瘤是否从黏膜上皮内始发随后再向外浸润性生长，目前还不清楚。在本例中，降结肠处只见到黏膜内病变，固有层内未见到病变。胃体巨大溃疡处，既见到黏膜内病变，又见到黏膜外弥漫性浸润性病变。胃角浅溃疡处，只在黏膜腺体内和浅表固有层内见到病变。因此我们推测，可能一部分病例的发生过程是：黏膜腺体内的淋巴细胞发生了肿瘤性转化后，最初肿瘤细胞在腺体和基底膜之间单个生长；随后肿瘤细胞呈小簇状或串珠状生长；继而肿瘤细胞逐渐增殖导致受累腺体呈球状膨胀；最后肿瘤细胞突破腺体基底膜进入周围间质内。这也解释了MEITL中常见的两个现象：第一，MEITL肿瘤主体周围的黏膜中，常常在腺体内见到散在的肿瘤细胞，提示这可能是该病的前驱性病变。第二，淋巴上皮病变在MEITL中比其他亲上皮性淋巴瘤如蕈样霉菌病和黏膜相关淋巴组织边缘区B细胞淋巴瘤（MALToma）中更容易见到，而且MEITL中上皮内的肿瘤性淋巴细胞数量明显增多，提示MEITL的淋巴细胞可能是在腺体内发生后向周围组织浸润，与蕈样霉菌病和

MALToma中肿瘤在表皮和腺体外发生后再浸润到表皮和腺体不同。

2020年，Tomita等^[6]对9例日本MEITL病例进行二代测序发现，所有病例均表现为肿瘤抑制基因SETD2的改变和JAK/STAT信号通路的一个或多个基因突变，JAK/STAT信号通路上最常见的突变基因是JAK3。因此推测表观遗传学异常与细胞因子信号通路的激活，可能是亚洲MEITL发病的主要原因。2021年，Chen等^[7]对20例中国MEITL病例中的9例通过全外显子测序，发现常见的突变包括参与JAK-STAT通路的蛋白编码基因STAT5B、JAK3、STAT5A、组蛋白修饰因子SETD2、CREBBP基因和TP53基因。与Tomita等的发现不同的是，肿瘤抑制基因SETD2突变频率较低，JAK/STAT信号通路上最常见的突变基因是STAT5B。这种差异可能与样本量小和环境因素不同有关。2023年，Veloza等^[5]对71例欧洲MEITL病例中的65例通过FISH检测和27基因突变分析，发现几乎所有的病例显示SETD2基因的突变和（或）缺失（97%），其他常见的基因突变为STAT5B（57%）、JAK3（50%）、TP53（35%）、JAK1（12.5%）、BCOR和ATM（11%）。同时研究指出H3K36me3缺陷相关的SETD2基因失活是MEITL的一个分子标志，通过阻断WEE1，选择性作用于h3k36me3缺失的肿瘤细胞，可以为治疗提供潜在的靶点；使用JAK抑制剂阻断JAK/STAT信号通路可能会对治疗有所帮助。综上，我们可以发现SETD2基因突变和JAK-STAT信号通路的失调是MEITL发生的关键途径。相信随着对MEITL发病机制的深入了解，今后可能会找到新的疗法替代化疗。

MEITL预后极差，目前没有统一规范的化疗方案。2023年WHO淋巴造血系统肿瘤分类及其诊断标准指出其中位总生存期为7个月，1年总生存率为36%~57%，3年总生存率为13%~26%。有限的病例报道显示，胃部的MEITL中位总生存期稍长（13个月），并且与应用何种化疗方案无关^[3]。2022年，Muramoto等^[8]报道了一例胃MEITL，尽管患者接受了8个疗程的一线CHOP方案治疗，但在化疗期间病变依然快速进展，在结束CHOP方案8个疗程的化疗后，CT复查显示肿瘤的溃疡区直径从2.1 cm增大到3.4 cm。因肿瘤控制不理想，又更换普拉曲沙作为二线治疗药物，治疗期间突发胃穿孔，临床行紧急穿孔修补术，又在术后39天行全胃切除术，随访发现患者在诊断10个月后死亡。该报道指出，在胃肠道恶性淋巴瘤中，当肿瘤发生或预期会发生梗

阻、出血或穿孔时需要进行手术。过早进行胃全切除术，则会影响正常的化疗进程，同时可能会导致消化不良和倾倒综合征等术后改变。因此，正确选择胃切除的时机非常重要。该报道回顾该病例并提出应该在二线化疗开始前考虑行预防性胃切除术，以防止胃穿孔发生和肿瘤的腹腔内播散，但是因为胃壁固有肌层明显比肠壁固有肌层厚，预测何时发生穿孔会非常困难。本例患者在确诊后2个月死亡，体现了该病的自然进程极其凶险。对进展性病变，目前尚无统一的治疗方案，而且化疗效果不佳。因此早期诊断后及时治疗显得至关重要。

遗憾的是，MEITL早期多难以发现，其中一个主要原因是病变大多位于小肠，内镜检查容易漏诊。因此，对部分可疑患者需要增加小肠镜或胶囊内镜检查。另一个原因是MEITL早期病变表现轻微，不取活检送病理检查可能导致漏诊。Aoki等^[9]指出，MEITL内镜下可表现为溃疡、肿块形成、黏膜水肿、黏膜增厚等改变，早期表现为水肿黏膜表面形成圆形浅溃疡，并指出水肿性黏膜和红色改变（颗粒状黏膜）是早期MEITL的特征性内镜改变。本例在降结肠的早期病变处，内镜下同样发现了黏膜水肿并呈息肉样隆起，同时表面中央见糜烂形成，内镜医生从降结肠处采样的病变，病理结果显示为局限于肠黏膜层内的极早期病变，但胃部病变为晚期，导致了该患者的预后不良。因此进行常规内镜检查是必要的，对部分可疑患者增加小肠镜或胶囊内镜检查并注意早期病变特点，是目前MEITL早诊早治的关键。

MEITL需与下列淋巴瘤进行鉴别诊断：（1）肠病相关T细胞淋巴瘤：好发于肠道，并且表达T系标志，与MEITL类似，但是前者临幊上与乳糜泻密切相关，细胞呈多形性改变，同时不表达CD8和CD56。（2）胃肠道NK/T细胞淋巴瘤：类似MEITL呈弥漫浸润性生长，同时表达T系标志和细胞毒标志，但是前者EBER呈阳性，TCR基因重排多为阴性。（3）肠道T细胞淋巴瘤，非特指：表达T系标志及细胞毒性标志，存在TCR基因重排，恶性程度高，类似MEITL，但是前者瘤细胞中等偏大，呈多形性，核空泡状，核仁明显，肿瘤细胞通常为CD4阳性，CD56阴性。（4）胃肠道惰性T细胞淋巴瘤：表达T系标志同时可以表达CD8、TIA-1，类似于MEITL，但是前者肿瘤细胞主要局限于黏膜层内，不呈破坏性生长，不表达CD56，同时

增殖指数较低。（5）黏膜相关淋巴组织边缘区B细胞淋巴瘤（MALToma）：表现为胞质丰富淡染、细胞大小较一致并且可出现淋巴上皮病变，类似于MEITL，但是前者表达B系的标志，同时增殖指数较低，属于惰性淋巴瘤。

综上所述，MEITL发病率低但恶性程度极高，发现时多为进展期病变。发生在胃极其罕见，需要在消化道肿瘤筛查中加强认识，争取早诊早治。

利益冲突声明：

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献：

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues[M]. Revised 4th ed. Lyon: IARC Press, 2017: 377.
- [2] Tse E, Gill H, Loong F, et al. Type II enteropathy-associated T-cell lymphoma: a multicenter analysis from the Asia Lymphoma Study Group[J]. *Am J Hematol*, 2012, 87(7): 663-668.
- [3] Lu S, Zhou G, Chen M, et al. Monomorphic Epitheliotrophic Intestinal T-cell Lymphoma of the Stomach: Two Case Reports and a Literature Review[J]. *Int J Surg Pathol*, 2021, 29(4): 410-419.
- [4] Suzuki Y, Minemura H, Tomita H, et al. Monomorphic Epitheliotrophic Intestinal T-cell Lymphoma Involving the Lung and Brain: A Rare Case Study[J]. *Intern Med*, 2020, 59(20): 2559-2563.
- [5] Veloza L, Cavalieri D, Missaglia E, et al. Monomorphic epitheliotrophic intestinal T-cell lymphoma comprises morphologic and genomic heterogeneity impacting outcome[J]. *Haematologica*, 2023, 108(1): 181-195.
- [6] Tomita S, Kikuti YY, Carreras J, et al. Monomorphic Epitheliotrophic Intestinal T-Cell Lymphoma in Asia Frequently Shows SETD2 Alterations[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(12): 3539.
- [7] Chen C, Gong Y, Yang Y, et al. Clinicopathological and molecular genomic features of monomorphic epitheliotrophic intestinal T-cell lymphoma in the Chinese population: a study of 20 cases[J]. *Diagn Pathol*, 2021, 16(1): 114.
- [8] Muramoto K, Kaida S, Miyake T, et al. Rare monomorphic epithelial intestinal T-cell lymphoma of the stomach with a giant gastric perforation rescued by liver-covering sutures followed by a total gastrectomy and lateral hepatectomy: a case report[J]. *Surg Case Rep*, 2022, 8(1): 27.
- [9] Aoki Y, Sujino T, Takabayashi K, et al. Various Endoscopic Features in Monomorphic Epitheliotrophic Intestinal T-Cell Lymphoma[J]. *Case Rep Gastroenterol*, 2021, 15(1): 312-322.

[编辑：邱颖慧；校对：尤婷婷]

作者贡献：

- 林 怡：病例提供、文章撰写
王晓杰、齐恒：文章修改、文章指导
刘晓丽：文章修改、资料整理
程小爱、袁海霞：实验操作
鲍 金：资料收集