

病例报告

单形性嗜上皮性肠T细胞淋巴瘤致反复消化道出血1例

胡泽玉¹, 周 钺², 杨 林³, 马晓燕⁴, 肖海娟⁵, 司海龙⁵

1. 陕西中医药大学第一临床医学院, 咸阳 712046; 2. 河南中医药大学第一临床医学院, 郑州 450046; 3. 陕西省咸阳市中心医院肝胆外科, 咸阳 712000; 4. 陕西省咸阳市中心医院病理科, 咸阳 712000; 5. 陕西中医药大学附属医院肿瘤内科, 咸阳 712000

[摘要] 患者, 男, 63岁, 因“间断性黑便1月余, 加重7h”于2019年9月4日至陕西省咸阳市中心医院就诊, 以“消化道出血”收治入院。入院时有鲜血便, 量多, 伴腹痛、腹胀、头晕、乏力、纳差, 无其他明显特殊不适。入院后行电子胃镜检查, 考虑慢性非萎缩性胃炎伴糜烂; 电子结肠镜检查考虑回盲瓣炎; 胶囊内镜检查考虑溃疡及肿瘤可能; 单气囊小肠镜检查及组织活检证实为单形性嗜上皮性肠T细胞淋巴瘤 (monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma, MEITL)。2019年11月8日患者转院至陕西中医药大学附属医院肿瘤内科; 采用R-CHOP方案 (利妥昔单抗联合环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松) 化学治疗 (化疗) 2个周期后, 疾病出现进展; 化疗方案更换为DA-EPOCH方案 (依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺和阿霉素)。规范化治疗4个月后, 患者病情再次加重, 放弃治疗后出院, 于2020年3月20日死亡。MEITL因其侵袭性强、恶化程度高、肿瘤负荷重、难确诊及易误诊的特点, 患者往往预后不佳, 死亡率极高。该文对该例MEITL患者的临床资料进行报道, 旨在为后续同类症状患者的诊断和治疗提供参考。

[关键词] 肠病相关T细胞淋巴瘤; 单形性嗜上皮性肠T细胞淋巴瘤; 消化道出血

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2023.01.018 **[中图分类号]** R733.4 **[文献标志码]** B

Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma: a case with recurrent gastrointestinal hemorrhage

HU Zeyu¹, ZHOU Cheng², YANG Lin³, MA Xiaoyan⁴, XIAO Haijuan⁵, SI Hailong⁵

1. First Clinical Medical College, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China; 2. First Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 3. Department of Hepatobiliary Surgery, Xianyang Central Hospital in Shaanxi Province, Xianyang 712000, China; 4. Department of Pathology, Xianyang Central Hospital in Shaanxi Province, Xianyang 712000, China; 5. Department of Oncology, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China

[Abstract] A male patient, 63-year-old, went to Xianyang Central Hospital in Shaanxi Province on September 4, 2019, for "intermittent black stool for more than 1 month with aggravation for 7 h", and was admitted as "gastrointestinal bleeding". On admission, there was fresh blood stool with a large amount, accompanied by abdominal pain, abdominal distension, dizziness, fatigue, and anorexia, without other obvious special discomfort. The electrogastroscopy indicated chronic non-atrophic gastritis with erosion; the electron colonoscopy indicated ileocecal valve inflammation; the capsule endoscopy indicated ulcer and tumor possibility. The patient was finally diagnosed as having monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma (MEITL) after single balloon small bowel microscopy and pathological biopsy. On November 8, 2019, the patient was transferred to the Department of Oncology, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine. After 2 cycles of chemotherapy with R-CHOP regimen (rituximab combined with cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone), the disease progressed and then the therapy was replaced with DA-EPOCH regimen (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide and doxorubicin). After 4 months of standardized treatment, the patient's condition worsened again; he left hospital after giving up treatment, and died on March 20, 2020. MEITL has the characteristics of strong invasiveness, high degree of deterioration, heavy tumor load, difficult diagnosis and easy misdiagnosis, so the patients often have poor prognosis and high mortality. This article reports the clinical data of this patient with MEITL, aiming to provide reference for the diagnosis and treatment of patients with similar symptoms.

[Key words] enteropathy-associated T-cell lymphoma (EATL); monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma (MEITL); gastrointestinal hemorrhage

[基金项目] 陕西省自然科学基金青年项目 (2018JQ8014); 陕西中医药大学创新团队 (2019-YL06)。

[作者简介] 胡泽玉 (1997—), 女, 硕士生; 电子信箱: 549643140@qq.com。

[通信作者] 肖海娟, 电子信箱: daisytcn@hotmail.com。

[Funding Information] Natural Science Foundation Youth Project of Shaanxi Province (2018JQ8014); Subject Innovation Team of Shaanxi University of Chinese Medicine (2019-YL06)。

[Corresponding Author] XIAO Haijuan, E-mail: daisytcn@hotmail.com。

[网络首发] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2045.R.20221216.1559.003.html> (2022-12-20 08:51:11)。



单形性嗜上皮性肠T细胞淋巴瘤 (monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma, MEITL) 是一种罕见的、呈高度侵袭性的非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL), 男性发病率高于女性。该病临床表现多样, 以消化道穿孔、肠梗阻多见^[1-2]。治疗上主要包括手术、化学治疗 (化疗)、自体干细胞移植 (autologous stem cell transplantation, ASCT) 等。近期陕西中医药大学附属医院肿瘤内科收治以反复消化道出血起病的MEITL患者1例。现对其发病、诊断及治疗情况报道如下。

1 临床资料

1.1 基本资料

患者, 男, 63岁, 因“间断性黑便1月余, 加重7h”于2019年9月4日至陕西省咸阳市中心医院就诊。患者1个多月前无明显诱因下出现少量黑便, 2次/d, 伴头晕、乏力, 无腹痛、腹泻等其他不适, 至当地医院就诊。血常规提示血红蛋白107 g/L; 当地医院给予止血等治疗后患者症状无缓解, 且再次解少量黑便2次; 患者自觉头晕、乏力症状较前明显加重, 遂转至陕西省咸阳市中心医院急诊科就诊, 以“消化道出血”收治入院。查血常规: 白细胞计数 $6.97 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比58.2%, 血红蛋白76 g/L。经补液、止血、抗感染等对症支持治疗12 d后, 因患者及家属拒绝行胶囊内镜或小肠镜检查于2019年8月1日出院。本次入院前7h, 患者出现鲜血便, 量多, 遂至陕西省咸阳市中心医院就诊, 急诊以“消化道出血”收治入院。患者否认高血压、糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、风湿免疫系统疾病等慢性病史, 否认肝炎、结核等传染病史, 否认吸烟及饮酒史, 否认家族性遗传病史。体格检查: 体温36.0℃, 脉搏100次/min, 呼吸20次/min, 血压112/71 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa); 神志清, 自主体位, 贫血面容, 无皮疹及皮下出血, 无肝掌及蜘蛛痣, 周身浅表淋巴结无肿大, 结膜略苍白; 腹部有压痛、无反跳痛及肌紧张, 未触及包块, 肝脾肋下未触及及明显肿大, 墨菲征阴性, 肝区叩诊呈实音, 无叩击痛, 移动性浊音阴性, 肠鸣音亢进。余体检无异常。

1.2 实验室及影像学检查

血常规: 白细胞计数为 $9.83 \times 10^9/L$, 中性粒细胞

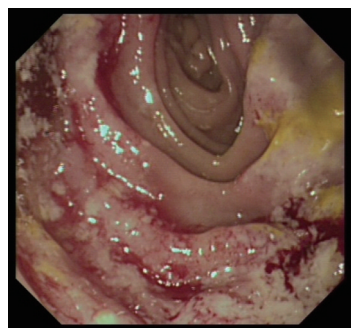
百分比为72.6%, 血红蛋白为80 g/L。其他生化结果未见明显异常。患者于陕西省咸阳市中心医院行电子胃镜、电子结肠镜、胶囊内镜及单气囊小肠镜检查。胃镜检查示胃底散在片状糜烂, 胃体点状红斑, 考虑慢性非萎缩性胃炎伴糜烂。结肠镜检查示回盲部黏膜散在点状糜烂, 考虑回盲瓣炎。胶囊内镜检查结果示: 胶囊于37 min 26 s经过幽门进入十二指肠, 见球部黏膜充血水肿; 之后胶囊很快进入空肠, 肠道准备欠佳, 但局部空肠黏膜可见多发深基底凹陷 (图1), 考虑溃疡及肿瘤可能。单气囊小肠镜检查结果显示: 距十二指肠大乳头约50 cm处大片状溃疡性病变, 被覆灰白色苔, 伴活动性渗血 (图2), 取活检组织6块, 组织质韧, 考虑克罗恩病及淋巴瘤可能, 建议样本活检以明确诊断。胸腹部CT增强扫描未见明显异常。



Note: In spite of the poor intestinal preparation of the jejunal segment, multiple deep basal depressions were visible.

图1 胶囊内镜检查空肠段图像

Fig 1 The image of capsule endoscopy in the jejunal segment



Note: A large lamellar ulcerative lesion in the upper jejunum.

图2 单气囊小肠镜检查空肠段图像

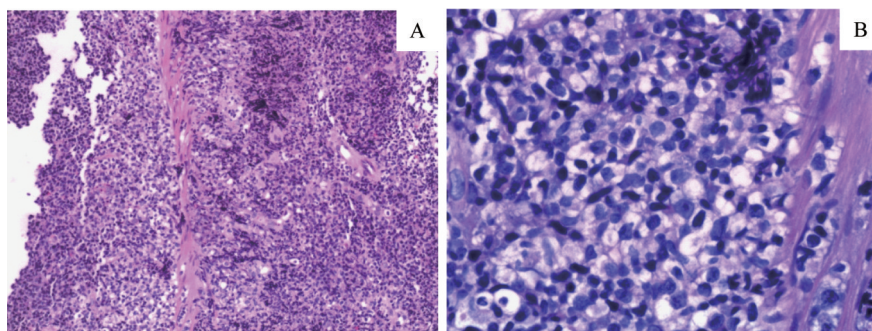
Fig 2 The image of single-balloon enteroscopy in the jejunal segment

1.3 诊断及治疗

患者入院后予以补液、抗感染、止血等对症支持治疗。活检组织经苏木精-伊红 (H-E) 染色, 结果 (图3) 显示, 空肠黏膜内主要为淋巴细胞浸润, 大部分淋巴细胞呈形态单一的圆形, 少部分细胞出现核扭曲, 细胞体积中等, 有异型, 细胞质淡染, 核仁明

显,核分裂象多见。免疫组织化学染色结果(图4)显示,浸润的淋巴细胞CD3、CD8、CD56均表达阳性,CD20(B细胞标志物)表达阴性,Ki-67增殖指数为80%。EBER原位杂交检测结果显示为阴性。空军军医大学西京医院病理科会诊后,认为该病理结果符合T细胞淋巴瘤,考虑分型为MEITL。该患者最终诊断为:T细胞淋巴瘤,分型为原发MEITL。患者于2019年11月8日转至陕西中医药大学附属医院肿瘤

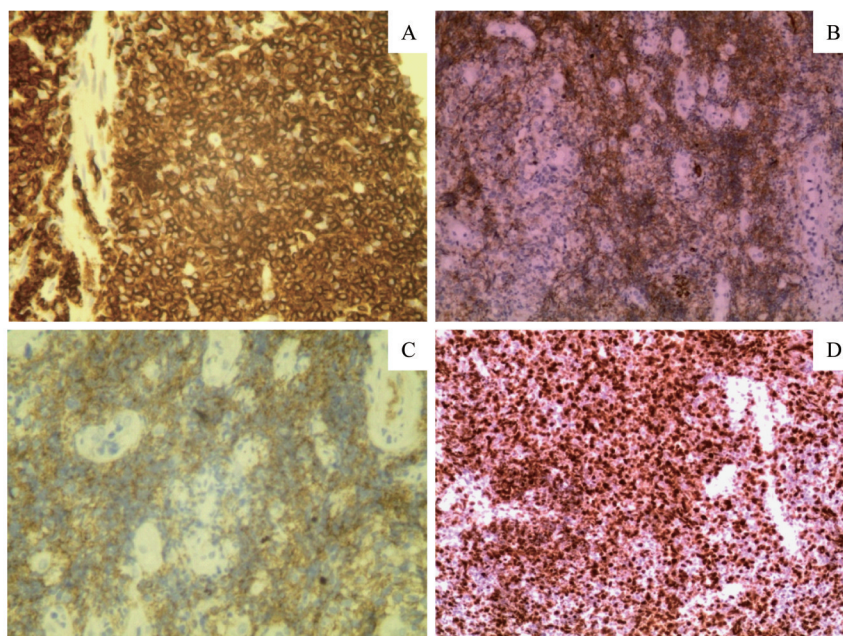
内科进一步治疗,应用R-CHOP方案(利妥昔单抗联合环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松)化疗。化疗2个周期后疾病进展,查胸部CT可见双侧锁骨上窝多发肿大淋巴结,后期更换为DA-EPOCH方案(依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺和阿霉素)。经规范化治疗4个月后患者再次因消化道出血难以控制,放弃治疗并出院,随访半个月后于2020年3月20日死亡。患者总生存期为6个月。



Note: A. The jejunum mucosa was infiltrated with lymphocytes ($\times 100$). B. Some of the lymphocytes were medium in size with lightly stained cytoplasm, obvious nucleoli, and mitotic figures ($\times 400$).

图3 患者空肠活检样本组织学观察(H-E染色)

Fig 3 Histological observation of the patient's jejunum biopsy samples (H-E staining)



Note: A. CD3. B. CD56. C. CD8. D. Ki-67 (Ki-67 index of 80%).

图4 患者空肠活检样本的免疫组织化学染色($\times 100$)

Fig 4 Immunohistochemical staining of the patient's jejunum biopsy samples ($\times 100$)

2 讨论

2.1 关于MEITL

2001年世界卫生组织(WHO)将肠病相关T细

胞淋巴瘤(enteropathy-associated T-cell lymphoma, EATL)分为肠T细胞淋巴瘤及肠病型T细胞淋巴瘤2种类型。随着对疾病研究的逐渐深入,2008年WHO对EATL的定义更加严格,并将EATL分为I型

和Ⅱ型：Ⅰ型常伴有乳糜泻表现，及人白细胞抗原DQ区HLA-DQA1*0501、HLA-DQB1*0201基因的阳性表达；Ⅱ型作为Ⅰ型的单形变体，具有独特的细胞形态和免疫表型^[3]。2016年WHO对淋巴造血系统肿瘤分类进行了修正，Ⅰ型与Ⅱ型EATL的区分更加明确，Ⅱ型EATL正式被命名为MEITL^[4]。

2.2 MEITL的分型

MEITL的肿瘤细胞为中小型，核仁呈暗染圆形，单形核并伴有核分裂或坏死，免疫表型常为CD8⁺、CD56⁺、TIA-1⁺（T细胞胞内抗原，T-cell intracellular antigen-1），并伴有染色体8q的扩增，不表达CD4、CD5、CD30，丝裂原激活蛋白激酶（mitogen activated protein kinase, MAPK）信号上调，Fas配体（Fas ligand, *FASLG*）、脾酪氨酸激酶（spleen tyrosine kinase, *SYK*）和TGF- β 受体1（transforming growth factor β receptor 1, *TGBRI*）基因在MEITL中呈高表达^[5-6]。此外，我国有研究^[7]发现巨核细胞相关酪氨酸激酶（megakaryocyte-associated tyrosine kinase, *MATK*）在MEITL免疫表型中呈强阳性、高表达，可作为MEITL疾病诊断的重要依据。

2.3 MEITL的鉴别诊断

除了与腹腔疾病相鉴别，MEITL还需与Ⅰ型EATL、外周T细胞淋巴瘤非特指型（peripheral T-cell lymphoma-not otherwise specified, PTCL-NOS）、B细胞淋巴瘤等淋巴造血系统肿瘤相区别，尤其是与胃肠道惰性T细胞淋巴增生性疾病（indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract, ITLPD-GI）的鉴别诊断；ITLPD-GI由于发病率低，病例报道少，2017年WHO才将其作为新的临时实体归纳到淋巴瘤分类中^[8]。ITLPD-GI发病部位主要集中于小肠和结肠，食管及胃的发病概率较低，这与Ⅰ型EATL及MEITL常见的发病部位存在一定重叠^[9]；内镜下的浅表糜烂及息肉样变是常见表现，该病侵袭性较弱，很少出现肿瘤浸润肠壁全层的情况^[6]；免疫表型多为CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、TIA-1⁺、CD56⁻、CD30⁻，Ki-67细胞增殖指数低于10%，常伴有T细胞受体（T-cell receptor, TCR） β 链或 γ 链的重排，这可以与MEITL相鉴别^[10]。该病对常规化疗的反应很差，但服用类固醇可以改善症状；由于疾病进展较慢且转化为侵袭性淋巴瘤的概率较小，

患者生存期通常可达10年以上。

2.4 MEITL的治疗

MEITL目前尚无标准化的治疗方案或共识，多数治疗方案是基于专家意见及探索性治疗。根据2021年美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）指南，目前推荐首选临床试验，外科手术、化疗、ASCT等为可选择的联合治疗方法；化疗方案主要包括以蒽环类药物为基础的CHOP方案、CHOPE方案（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松、依托泊苷）、EPOCH方案等^[11]。YI等^[12]在一项回顾性研究中发现，与未进行化疗或ASCT治疗的MEITL患者相比，接受治疗的患者的总生存期显著延长。但由于化疗的不良反应居多，患者敏感性下降，因此近年来CVAD方案（环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、地塞米松）、ASCT及组蛋白去乙酰化酶抑制剂（histone deacetylase inhibitor, HDACi）等药物也应用在MEITL的治疗中。SIENIAWSKI等^[13]评估了一种新型治疗方案：ASCT联合IVE-MTX（异环磷酰胺、长春新碱、依托泊苷、氨甲蝶呤）大剂量化疗，结果发现相较于接受蒽环类化疗的患者，其5年总生存率高达60%，5年无进展生存率高达52%，且死亡率显著降低。在西达本胺（一种HDACi）联合PCT方案（泼尼松、环磷酰胺、沙利度胺）治疗难治性淋巴瘤临床试验中，纳入2例MEITL患者，治疗后分别获得部分缓解（partial response, PR）和疾病稳定（stable disease, SD）^[14]。联合治疗在本病治疗中具有重要意义。另外，嵌合抗原受体T细胞治疗（chimeric antigen receptor T-cell therapy, CAR-T细胞治疗）是治疗复发性B细胞淋巴瘤的重要方法，具有较高的临床响应率。最近的研究^[15]发现，该方法治疗无法行ASCT的复发性EATL患者可实现疾病的长期缓解。

MEITL起病较为隐匿，半数患者早期仅出现腹痛、腹泻等症状，晚期多数以急性肠梗阻或肠穿孔为主要表现入院。本例患者2次入院均以消化道出血为主要临床表现，约占该病患者的10%。患者发病后首次住院期间，经对症治疗，病情未明显缓解，但患者拒绝了进一步的检查与治疗。大多数MEITL的病灶发生在空肠或回肠，电子胃镜及结肠镜很难准确发现病变部位，而小肠CT造影（CT enterography, CTE）

虽然可清晰显示肠壁及肠腔外的异常变化,但是仍然不如小肠镜与胶囊内镜可以直接观察组织病变,得到更多的疾病信息与诊断依据^[16]。在内镜下该病以局部糜烂、溃疡及肿块为常见表现,可出现节段性的多个病灶;该病还可累及肠系膜淋巴结、肝、脾、肺等组织而出现相应全身症状。其组织学检查结果受活检位置的影响较大,若活检组织位置较浅,未及固有层、黏膜肌层,可能仅出现隐窝增生或腺体萎缩等表现,并且肿瘤细胞间往往夹杂着组织细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞。这种肿瘤细胞与炎症细胞的混合浸润会增加误诊或漏诊的可能,易误诊为消化性溃疡、消化道腺癌、炎症性肠病等腹腔疾病。因此,结合内镜检查及组织活检,与病理科、影像科开展多学科合作,完善免疫组织化学检查及基因重排查验可能有助于减少MEITL漏诊。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

伦理批准和知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

本研究已通过陕西中医药大学附属医院科学伦理委员会的审核批准(文件号[2022]10号)。资料收集及文稿撰写均遵照《赫尔辛基宣言》的条例进行。患者已经签署知情同意书。

This study was reviewed and approved by the Scientific Ethics Committee of Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine (Approval Letter No. [2022]10). Data collection and manuscript writing were carried out by following the guidelines of *Declaration of Helsinki*. The consent letter were signed by the patient.

作者贡献/Authors' Contributions

胡泽玉、周铨参与了论文撰写与修改,杨林、马晓燕参与了临床资料收集;肖海娟、司海龙参与了论文的审校与修订。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

The manuscript was drafted and revised by HU Zeyu and ZHOU Cheng. The clinical data were collected by YANG Lin and MA Xiaoyan. The manuscript was reviewed and revised by XIAO Haijuan and SI Hailong. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

- Received: 2022-07-08
- Accepted: 2022-10-21
- Published online: 2022-12-20

参·考·文·献

- [1] AL SOMALI Z, HAMADANI M, KHARFAN-DABAJA M, et al. Enteropathy-associated T cell lymphoma[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2021, 16(2): 140-147.
- [2] 张旭,董菲,田磊,等. 单形性嗜上皮性肠道T细胞淋巴瘤11例临床分析[J]. *中国微创外科杂志*, 2022, 22(3): 232-236.
ZHANG X, DONG F, TIAN L, et al. Clinical analysis of 11 cases of monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma[J]. *Chinese Journal of Minimally Invasive Surgery*, 2022, 22(3): 232-236.
- [3] JAFFE E S. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2009: 523-531.
- [4] SWERDLOW S H, CAMPO E, PILERI S A, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms[J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2375-2390.
- [5] TOMITA S, KIKUTI Y Y, CARRERAS J, et al. Genomic and immunohistochemical profiles of enteropathy-associated T-cell lymphoma in Japan[J]. *Mod Pathol*, 2015, 28(10): 1286-1296.
- [6] ONDREJKA S, JAGADEESH D. Enteropathy-associated T-cell lymphoma[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2016, 11(6): 504-513.
- [7] 杨晓俊,候宁,史传兵. 单形性亲上皮性肠道T细胞淋巴瘤的病理学特征及MATK表达的诊断价值[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2022, 41(2): 250-255.
YANG X J, HOU N, SHI C B. Pathological features and diagnostic value of the expression of MATK in monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma[J]. *Journal of Southeast University (Medical Science Edition)*, 2022, 41(2): 250-255.
- [8] MONTES-MORENO S, KING R L, OSCHLIES I, et al. Update on lymphoproliferative disorders of the gastrointestinal tract: disease spectrum from indolent lymphoproliferations to aggressive lymphomas[J]. *Virchows Arch*, 2020, 476(5): 667-681.
- [9] SABATTINI E, BACCI F, SAGRAMOSO C, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview[J]. *Pathologica*, 2010, 102(3): 83-87.
- [10] GALE J, SIMMONDS P D, MEAD G M, et al. Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma: clinical features and treatment of 31 patients in a single center[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(4): 795-803.
- [11] HORWITZ S M, ANSELL S, AI W Z, et al. NCCN guidelines insights: T-cell lymphomas, version 1. 2021[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(11): 1460-1467.
- [12] YI J H, LEE G W, DO Y R, et al. Multicenter retrospective analysis of the clinicopathologic features of monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma[J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(11): 2541-2550.
- [13] SIENIAWSKI M, ANGAMUTHU N, BOYD K, et al. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation[J]. *Blood*, 2010, 115(18): 3664-3670.
- [14] 赵东陆,马军. T细胞淋巴瘤治疗进展[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2017, 26(8): 449-451.
ZHAO D L, MA J. Progress of T-cell lymphoma treatment[J]. *Journal of Leukemia and Lymphoma*, 2017, 26(8): 449-451.
- [15] VOORHEES T J, GHOSH N, GROVER N, et al. Long-term remission in multiply relapsed enteropathy-associated T-cell lymphoma following CD30 CAR T-cell therapy[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(23): 5925-5928.
- [16] 宋双双,于澜,周晓明,等. 原发性肠道T细胞淋巴瘤CT小肠造影的影像特点及其诊断价值[J]. *中国医学影像技术*, 2017, 33(7): 1010-1013.
SONG S S, YU L, ZHOU X M, et al. Diagnostic value and characteristics of CT enterography in primary intestinal T-cell lymphoma[J]. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology*, 2017, 33(7): 1010-1013.

[本文编辑] 瞿麟平

