

# 原发胸腺黏膜相关淋巴组织淋巴瘤 七例报告并文献复习

徐聘旻 王莉 朱华渊 梁金花 李建勇 徐卫

南京医科大学第一附属医院、江苏省人民医院血液科 210029

通信作者:徐卫, Email: xuwei0484@jsph.org.cn

**【摘要】** 目的 分析原发胸腺黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤的临床特征、病理诊断、治疗及预后,并进行相关文献复习。方法 收集并分析2017年11月至2019年1月于南京医科大学第一附属医院诊疗的7例原发胸腺MALT淋巴瘤患者的临床表现、病理诊断、实验室检查、治疗及预后。结果 7例患者中6例为女性,患者常无明显不适,因体检发现前纵隔肿物就诊。行前纵隔肿物切除,术后病理提示为原发胸腺MALT淋巴瘤。实验室检查显示全部患者抗核抗体、抗Ro52抗体、抗干燥综合征A抗体阳性,红细胞沉降率均升高。其中4例有干燥综合征病史。术后对所有患者进行PET-CT检查并密切随访,截至2019年7月患者生存良好,未见复发。结论 原发胸腺MALT淋巴瘤临床罕见,多与自身免疫性疾病(如干燥综合征)相关,此类患者预后好,若无治疗指征,可密切随访,避免过度治疗。

**【关键词】** 黏膜相关淋巴组织淋巴瘤; 胸腺; 干燥综合征; 自身免疫性疾病

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.01.010

## Primary thymic mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: 7 clinical cases report and a review of the literature

Xu Danmin, Wang Li, Zhu Huayuan, Liang Jinhua, Li Jianyong, Xu Wei

Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Xu Wei, Email: xuwei0484@jsph.org.cn

**【Abstract】 Objective** To reveal clinical features, pathological diagnosis, treatment and prognosis of primary thymic mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma and review literatures. **Methods** The clinical characteristics, pathological diagnosis, laboratory texts, treatment and prognosis of 7 cases of primary thymic MALT lymphoma identified at the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from November 2017 to January 2019 were collected and analyzed. **Results** Of 7 primary thymic MALT lymphoma cases, six were female. Patients were often asymptomatic and were found mediastinal mass by chest CT. After mediastinal mass resection, pathologist reported a primary thymic MALT lymphoma. Laboratory tests showed all patients were positive for anti-nuclear antibody, anti-Ro52 antibodies and anti-Sjogren's syndrome A antibodies, and increased erythrocyte sedimentation rate (ESR). Four were diagnosed with Sjogren's syndrome (SS). After surgery, the patients were given the positron emission tomography computed tomography (PET-CT) scans. All cases received "watch and wait" approach. Up to now, all cases showed good prognoses and none of them relapsed. **Conclusion** Primary thymic MALT lymphoma was rare, and it was often associated with autoimmune diseases. Such patients who usually had good prognoses should be followed up closely and avoided excessive treatments if there were no indications of intervention.

**【Key words】** Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma; Thymus; Sjogren's syndrome; Autoimmune disease

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.01.010

黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤占非霍奇金淋巴瘤(NHL)的7%~8%,是一种惰性、亲器官淋

巴瘤,可发生于任何上皮或黏膜组织。MALT淋巴瘤常发生于胃肠道、唾液腺、肺等器官<sup>[1]</sup>。有研究表

明, MALT淋巴瘤常与慢性炎症和相关抗原刺激相关, 包括慢性感染和自身免疫性疾病, 如胃 MALT淋巴瘤与幽门螺旋杆菌感染相关, 甲状腺 MALT淋巴瘤与桥本甲状腺炎相关, 腮腺 MALT淋巴瘤与干燥综合征相关等<sup>[2]</sup>。原发胸腺 MALT淋巴瘤罕见, 在临床中发生率很低。该疾病最早在 1983 年由 Isaacson 和 Wright<sup>[3]</sup>报道, 近年来日本等其他亚洲国家有多例报道, 我国至今仅报道 15 例<sup>[4-9]</sup>。本文报道我院收治的 7 例原发胸腺 MALT淋巴瘤病例, 并对相关文献进行复习。

### 病例与方法

1. 病例: 纳入 2017 年 11 月至 2019 年 1 月南京医科大学第一附属医院收治的 7 例原发胸腺 MALT淋巴瘤患者, 诊断依据 2016 年 WHO 淋巴造血组织肿瘤的分类标准<sup>[10]</sup>, 通过组织病理、骨髓检查结果及临床资料进行诊断。所有患者均行全身 PET-CT 影像检查以显示有无淋巴结、肝、脾肿大及其他结外部位受累情况, 依据 Ann Arbor 分期标准进行临床分期。

2. 随访: 患者经我科诊治后, 每 3 个月随访 1 次, 随访截止时间为 2019 年 7 月, 中位随访时间为

13(6~20)个月, 通过门诊或电话对患者进行随访。

### 结果

1. 临床特征: 7 例患者中, 男 1 例, 女 6 例, 中位年龄 42(33~56)岁。3 例患者有初始症状, 其中 2 例自觉气促, 1 例胸痛, 其余 4 例患者无症状, 均因体检时行胸部 CT 检查发现前纵隔肿物就诊。体格检查均无浅表淋巴结、肝、脾肿大。详细临床特征见表 1。

2. 自身免疫性疾病情况: 实验室检查显示 7 例患者抗核抗体(ANA)、抗 Ro52 抗体、抗干燥综合征 A 抗体均为阳性, 红细胞沉降率(ESR)均升高。4 例患者既往有干燥综合征病史, 其中 2 例患者 PET-CT 检查示腮腺有肿物且 FDG 代谢略增高, 行腮腺肿物穿刺, 病理提示合并腮腺 MALT淋巴瘤。1 例患者既往有过敏性紫癜, 1 例有甲状腺结节, 具体性质不明。1 例伴有左上肺结节, 已于外院手术切除, 不排除肺 MALT淋巴瘤可能。患者自身免疫性疾病情况见表 2。

3. 病毒相关检查: 患者均行乙型肝炎病毒(HBV)与 EB 病毒(EBV)相关检查。4 例患者乙型肝炎表面抗体(HBsAb)阳性, 均既往注射过乙肝疫

表 1 7 例原发胸腺黏膜相关淋巴组织淋巴瘤患者临床特征

例号	年龄(岁)	性别	初始症状	Ann Arbor分期	其他伴随疾病	治疗方式	随访时间(月)	预后及转归
1	33	女	无症状	I A	过敏性紫癜	手术切除	13	好, 未复发
2	42	男	气促	IV A(伴腮腺受累)	干燥综合征	手术切除	12	好, 未复发
3	56	女	气促	I A	甲状腺结节	手术切除	15	好, 未复发
4	49	女	胸痛	IV A(伴腮腺受累)	干燥综合征	手术切除	20	好, 未复发
5	49	女	无症状	IV A*	干燥综合征	手术切除	15	好, 未复发
6	38	女	无症状	I A	干燥综合征	手术切除	6	好, 未复发
7	38	女	无症状	I A	肺结节	手术切除	6	好, 未复发

注: \*采用流式细胞术检测, 骨髓中可见 0.03% 异常 B 淋巴细胞

表 2 7 例原发胸腺黏膜相关淋巴组织淋巴瘤患者自身免疫相关实验室检查数据

例号	A-SSA	A-SSB	ANA	ANA-T	A-Ro52	RF	ESR	免疫球蛋白	甲状腺功能
1	阳性	弱阳性	阳性	1:320	阳性	升高	升高	正常	正常
2	阳性	阳性	阳性	1:100	阳性	正常	升高	正常	T3降低, T4降低, 其余正常
3	阳性	阴性	阳性	1:320	阳性	升高	升高	IgG 升高	TG降低, TGAb 升高, 其余正常
4	阳性	阳性	阳性	1:320	阳性	升高	升高	IgG、IgA 升高	正常
5	阳性	阳性	阳性	1:1 000	阳性	正常	升高	IgG 升高	正常
6	阳性	阳性	阳性	1:320	阳性	升高	升高	正常	正常
7	阳性	阴性	阳性	1:100	阳性	正常	升高	正常	正常

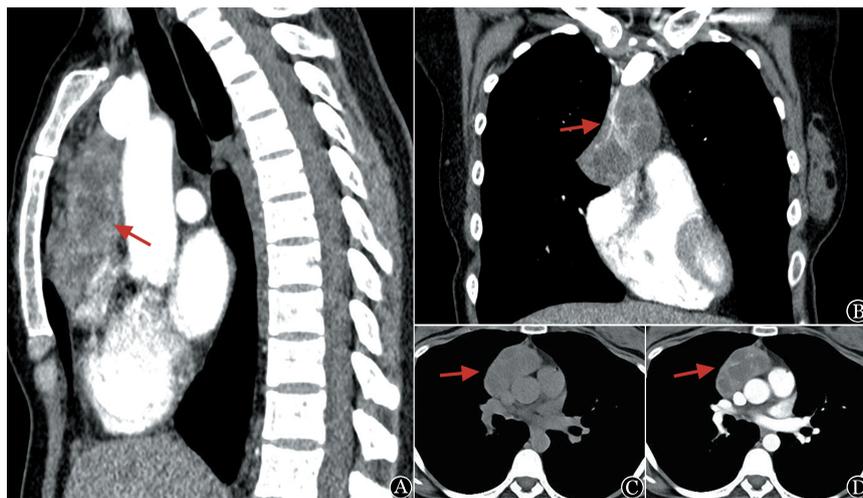
注: A-SSA: 抗干燥综合征 A 抗体; A-SSB: 抗干燥综合征 B 抗体; ANA: 抗核抗体; ANA-T: 抗核抗体滴度; A-Ro52: 抗 Ro52 抗体; RF: 类风湿因子; ESR: 红细胞沉降率; T3: 三碘甲状腺原氨酸; T4: 甲状腺素; TG: 甲状腺球蛋白; TGAb: 抗甲状腺球蛋白抗体

苗,其中1例患者乙型肝炎病毒e抗体(HBeAb)、乙型肝炎病毒核心抗体(HBcAb)阳性,考虑与HBV感染相关。1例患者仅HBcAb阳性,可能为HBV感染,但HBV-DNA测定结果为阴性。所有患者EBV抗体谱中EBNA-1-IgG和EBV-CA-IgG阳性,EBV-DNA均正常,考虑既往EBV感染可能。

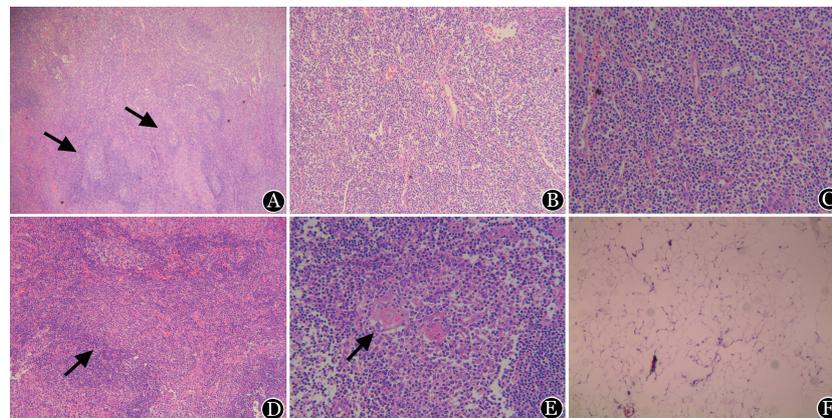
4. 影像学资料:7例患者均于术前行胸部增强CT扫描,未增强图像显示前纵隔主动脉、肺动脉前方可见一个低密度肿块,边缘光滑,其中可见纤维分隔。增强后图像显示前纵隔处为一个密度不均的肿块,可见实性区域及未强化区域,该区域密度较低,故认为肿块性质为囊性或囊实性(图1)。

5. 病理特征:7例患者前纵隔肿物性质均为囊性或囊实性,肿物最大径线为3.5~8.9 cm,其中体积最大者为8.9 cm×5.6 cm×3.2 cm。切面为灰白色

和灰红色,似有包膜,囊状结构大小不一,由不同厚度的纤维壁隔开,囊内含胶冻样液体,且无坏死、钙化或大面积出血。低倍镜下表现为多发囊状结构,散在分布,并被广泛的淋巴组织区域分隔。正常胸腺的结节分叶状结构及纤维分隔结构不复存在,可见致密、单一、成片的淋巴样细胞,细胞中可见增生的淋巴滤泡(图2A)。淋巴滤泡中可见小到中等的淋巴细胞,包括中心细胞样细胞、单核样B细胞、转化样大细胞及浆细胞(图2B~D)。中心细胞样细胞、单核样B细胞在含有胸腺残存上皮(哈森小体)的胸腺上皮中浸润性生长(图2E),这是MALT淋巴瘤的一种典型改变。周围脂肪及血管组织正常,未见肿瘤组织(图2F)。CD21勾勒出残存的FDC网,表明曾是滤泡结构区域。在CD21表达区域,CD10和Bcl-2表达基本缺失,但Bcl-6表达阳性,表示外



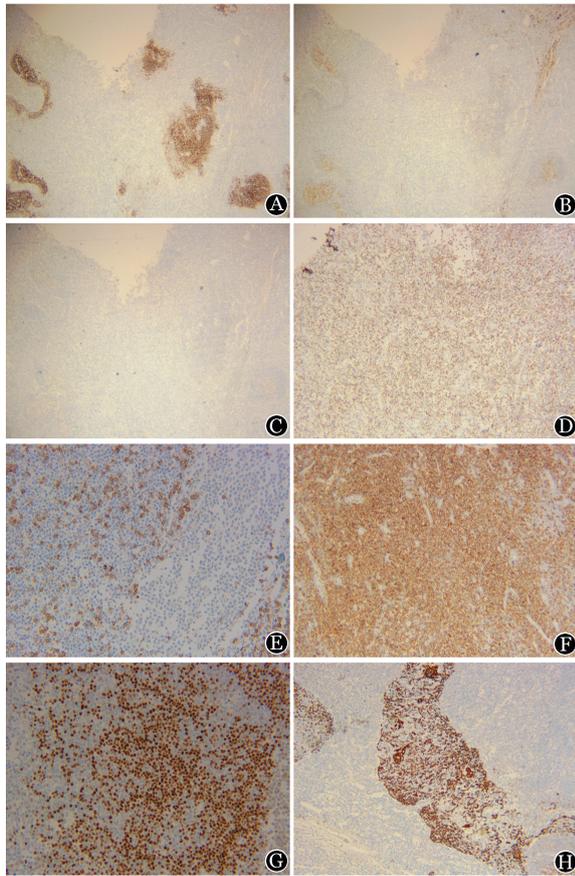
A:矢状位;B:冠状位;C:水平位,增强前;D:水平位,增强后。图A~D箭头所示为前纵隔肿块  
图1 1例原发胸腺黏膜相关淋巴组织淋巴瘤患者(例1)胸部增强CT特征



A:淋巴样细胞,箭头所示为增生的淋巴滤泡(×40);B:淋巴滤泡中的淋巴细胞(×100);C:淋巴滤泡中的淋巴细胞(×200);D:箭头所示为片状小到中等的淋巴细胞(×100);E:中心细胞样细胞、单核样B细胞,箭头所示为哈森小体(×200);F:正常脂肪及血管组织(×40)

图2 1例原发胸腺黏膜相关淋巴组织淋巴瘤患者(例1)前纵隔肿物的病理结果(HE染色)

部边缘区细胞浸润原生发中心。哈森小体CK-PAN表达,内含部分未染色的淋巴细胞浸润,即淋巴上皮病变,为MALT淋巴瘤的一项特征性改变(图3)。7例患者淋巴组织免疫球蛋白重链/轻链基因重排均为阳性。



A: CD21 表达情况( $\times 40$ ); B: CD10 表达情况( $\times 40$ ); C: Bcl-6 表达情况( $\times 40$ ); D: Bcl-2 表达情况( $\times 100$ ); E: CD3 表达情况( $\times 200$ ); F: CD20 表达情况( $\times 100$ ); G: Pax-5 表达情况( $\times 200$ ); H: CK-PAN 表达情况( $\times 100$ )

图3 1例原发胸腺黏膜相关淋巴组织淋巴瘤患者(例1)前纵隔肿物的病理免疫组织化学染色

6. 治疗及预后:所有患者术后均未予治疗,每3个月随访1次,中位随访时间为13(6~20)个月,无患者复发。

## 讨 论

胸腺组织也含有黏膜,其胚胎发育与甲状腺相似<sup>[3]</sup>。Isaacson等<sup>[3]</sup>于1983年首次报道了原发胸腺MALT淋巴瘤。1983年至今,国外共报道77例,我国共报道15例,现我中心报道7例原发胸腺MALT淋巴瘤病例,共计99例。其中男性20例,女性

79例,大多为亚洲人。55例与自身免疫性疾病相关,且部分患者合并2种及以上自身免疫性疾病。其中54例患干燥综合征,11例患类风湿关节炎,3例患系统性红斑狼疮,2例患桥本甲状腺炎。干燥综合征常累及唾液腺<sup>[11]</sup>、肺<sup>[12]</sup>、甲状腺<sup>[13]</sup>、胃肠道<sup>[3]</sup>等器官。据文献报道,4例患者在诊断原发胸腺MALT淋巴瘤时累及2个及以上器官,包括肺、甲状腺和腮腺。我中心有2例原发胸腺MALT淋巴瘤患者同时合并腮腺MALT淋巴瘤。多数原发胸腺MALT淋巴瘤患者无明显症状,行胸部CT检查时意外发现。少数患者可能有胸痛、气促、胸闷等症状。患者通常无发热、盗汗、体重减轻等全身症状。原发胸腺MALT淋巴瘤肿物常表现为囊性或囊实性肿块,伴多个囊泡。然而,发生于成人的无明显症状的胸腺囊性病变或囊实性病变是胸腺瘤的可能性最大。因此,术前影像学检查难以作出明确诊断,需要病理检查以明确。72例为手术切除后确诊,4例经细针穿刺确诊,其他病例未描述诊断方法。原发胸腺MALT淋巴瘤的病理组织大体特征与影像学检查相符,囊性或囊实性组织为典型表现。MALT淋巴瘤存在特征性的遗传学改变,约50%可发现t(11;18)(q21;q21)。最常见的融合基因为API2-MALT1<sup>[14]</sup>。API2能增强抗凋亡活性,促进淋巴细胞增殖。然而,Inagaki等<sup>[15]</sup>报道的15例原发胸腺MALT淋巴瘤均未发现API2-MALT1基因融合。Streubel等<sup>[16]</sup>提出t(14;18)(q32;q21)可能是MALT淋巴瘤的一种新型基因改变,但Ortonne等<sup>[17]</sup>利用荧光原位杂交(FISH)的方法在原发胸腺MALT淋巴瘤中却未发现这种改变。原发胸腺MALT淋巴瘤的治疗方法简单,99例患者中,82例仅接受手术切除肿物治疗,17例接受其他治疗<sup>[18-19]</sup>,其中7例仅放疗,6例仅化疗,4例接受化疗联合放疗。部分患者因穿刺后残余肿瘤组织而接受其他治疗,其余患者接受其他治疗的原因不详。其中1例患者合并胃MALT淋巴瘤,术后接受额外化疗,随访8个月后死于心源性休克。其余患者均预后良好,无复发。本研究心7例患者均为术后病理确诊,未接受其他治疗,密切随访,生存良好。

综上,原发胸腺MALT淋巴瘤是一种惰性小淋巴细胞淋巴瘤,多见于亚洲女性,常伴自身免疫性疾病,其中干燥综合征最为常见。临床工作中前纵隔肿物常需与胸腺瘤鉴别,而胸腺瘤的治疗优先考虑手术切除。因此,对于胸部CT提示前纵隔胸腺

部位存在囊性或囊实性肿块、伴有自身免疫性疾病(尤其是干燥综合征)的女性患者,若无重症肌无力等相关症状,应考虑原发胸腺MALT淋巴瘤可能,首选治疗方法为手术切除,术后根据患者的临床情况选择进一步治疗方案。

#### 参考文献

- [1] Defrancesco I, Arcaini L. Overview on the management of non-gastric MALT lymphomas [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2018, 31(1):57-64. DOI: 10.1016/j.beha.2017.11.001.
- [2] Wöhler S, Troch M, Streubel B, et al. MALT lymphoma in patients with auto immune diseases: a comparative analysis of characteristics and clinical course [J]. *Leukemia*, 2007, 21(8): 1812-1818. DOI: 10.1038/sj.leu.2404782.
- [3] 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. DOI: 10.1002/1097-0142(19831015)52:8<1410::aid-cnrcr2820520813>3.0.co;2-3.
- [4] 宋伟安, 王伟, 周乃康. 胸腺MALT淋巴瘤的临床病理分析 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2011, 16(9):829-832. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2011.09.016.
- [5] 常晓燕, 陈杰, 姜英, 等. 胸腺原发性黏膜相关淋巴组织淋巴瘤2例及文献复习 [J]. *协和医学杂志*, 2012, 3(1):41-46. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2012.01.010.
- [6] 胡帅, 李智勇, 郎志谨. 胸腺原发性黏膜相关淋巴组织淋巴瘤2例 [J]. *实用放射学杂志*, 2017, 33(6):676-677.
- [7] 王政, 王瑞年, 徐天蓉, 等. 胸腺黏膜相关淋巴瘤(病例报告及文献复习) [J]. *实用肿瘤杂志*, 1993, 8(1):21-24.
- [8] 闫天萌, 左亚刚, 刘洁, 等. 胸腺黏膜相关淋巴组织淋巴瘤并发嗜酸性粒细胞增高 [J]. *临床皮肤科杂志*, 2018, 47(2):96-99. DOI: 10.16761/j.cnki.1000-4963.2018.02.011.
- [9] Kang LY, Ho SP, Chou YP. Primary thymic mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with multiple thin walled lung cysts: case report and literature review [J]. *Chin J Cancer Res*, 2013, 25(3):354-357. DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2013.06.07.
- [10] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [J]. *Blood*, 2016, 127(20):2375-2390. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
- [11] Hyjek E, Smith WJ, Isaacson PG. Primary B-cell lymphoma of salivary glands and its relationship to myoepithelial sialadenitis [J]. *Hum Pathol*, 1988, 19(7):766-776. DOI: 10.1016/s0046-8177(88)80259-4.
- [12] Addis BJ, Hyjek E, Isaacson PG. Primary pulmonary lymphoma: a re-appraisal of its histogenesis and its relationship to pseudolymphoma and lymphoid interstitial pneumonia [J]. *Histopathology*, 1988, 13(1):1-17. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1988.tb02000.x.
- [13] Hyjek E, Isaacson PG. Primary B cell lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto's thyroiditis [J]. *Hum Pathol*, 1988, 19(11):1315-1326. DOI: 10.1016/s0046-8177(88)80287-9.
- [14] Kominato S, Nakayama T, Sato F, et al. Characterization of chromosomal aberrations in thymic MALT lymphoma [J]. *Pathol Int*, 2012, 62(2): 93-98. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2011.02764.x.
- [15] Inagaki H, Chan JK, Ng JW, et al. Primary thymic extranodal marginal-zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type exhibits distinctive clinicopathological and molecular features [J]. *Am J Pathol*, 2002, 160(4):1435-1443. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)62569-2.
- [16] Streubel B, Lamprecht A, Dierlamm J, et al. T(14;18)(q32;q21) involving IGH and MALT1 is a frequent chromosomal aberration in MALT lymphoma [J]. *Blood*, 2003, 101(6):2335-2339. DOI: 10.1182/blood-2002-09-2963.
- [17] Ortonne N, Copie-Bergman C, Remy P, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the thymus: a case report with no evidence of MALT1 rearrangement [J]. *Virchows Arch*, 2005, 446(2):189-193. DOI: 10.1007/s00428-004-1168-0.
- [18] Inagaki H, Chan JK, Ng JW, et al. Primary thymic extranodal marginal-zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type exhibits distinctive clinicopathological and molecular features [J]. *Am J Pathol*, 2002, 160(4):1435-1443. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)62569-2.
- [19] Yoshida M, Okabe M, Eimoto T, et al. Immunoglobulin V-H genes in thymic MALT lymphoma are biased toward a restricted repertoire and are frequently unmutated [J]. *J Pathol*, 2006, 208(3): 415-422. DOI: 10.1002/path.1889.

(收稿日期:2019-07-18)

(本文编辑:律琦)