

NK细胞淋巴瘤样胃病一例报告 并文献复习

周央中 张炎 郑威扬 张晟瑜 孙健 卢朝辉 张薇 周道斌 朱铁楠

【摘要】 目的 报道国内首例NK细胞淋巴瘤样胃病(lymphomatoid gastropathy), 阐述其临床特征、诊疗方法、治疗选择及转归。方法 收集并分析北京协和医院诊断的一例NK细胞淋巴瘤样胃病患者的临床表现、实验室检查、治疗及转归情况。结果 患者为51岁女性, 因上腹不适行胃镜检查发现胃内多发溃疡, 病理发现黏膜内异型淋巴细胞浸润, 免疫组化: CD3(+)、CD56(+)、CD20(-)、CD8(-)、TIA(+)、Granzyme B(-)、Ki-67 (75%)。原位杂交: EBER(-)。诊断为NK细胞淋巴瘤样胃病, 未行放疗化疗, 密切随访。4个月后多次复查胃镜发现溃疡自发愈合。结论 NK细胞淋巴瘤样胃病作为一种独立的疾病类型, 虽然病理表现与胃肠道NK/T细胞淋巴瘤相似, 但临床表现、预后完全不同。对于有这种病理改变的患者, 需仔细评估其临床表现、胃镜特点, 避免过度治疗。

【关键词】 NK细胞淋巴瘤样胃病; NK/T细胞淋巴瘤; 消化道; EBER

Lymphomatoid gastropathy: one case report and literatures review Zhou Yangzhong, Zhang Yan, Zhen Weiyang, Zhang Shengyu, Sun Jian, Lu Zhaohui, Zhang Wei, Zhou Daobin, Zhu Tienan. Department of Internal Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Zhu Tienan, Email: ZhuTN@pumch.cn

【Abstract】 Objective To report the first case of lymphomatoid gastropathy in China, and to demonstrate the clinical characteristics, diagnostic approach, treatment and prognosis in this kind of patients. **Methods** One patient was diagnosed as lymphomatoid gastropathy at Peking Union Medical College Hospital, and her clinical characteristics, lab data, treatment and follow-up outcomes were reviewed. **Results** A case of a 51-year-old female was presented, who underwent esophagogastroduodenoscopy (EGD) due to slight epigastric discomfort. EGD revealed multiple ulcers and erosions. Biopsies showed atypical lymphocytes infiltration with CD3(+), CD56(+), CD20(-), CD8(-), TIA(+), Granzyme B(-) and Ki-67 (75%). Epstein-Barr virus-encoded RNA in situ hybridization was negative. Four months later, repeated EGD examination showed regression of the lesions without specific treatment. **Conclusion** Lymphomatoid gastropathy was a unique disease entity mimicking NK/T-cell lymphomas in pathology, with the quite different profile of treatment and prognosis. It's important to consider this issue during the differential diagnosis to avoid any excessive treatment.

【Key words】 Lymphomatoid gastropathy; NK/T-cell lymphoma; Gut; EBER

NK细胞淋巴瘤样胃病(lymphomatoid gastropathy)是一种良性的NK细胞增殖性疾病, 最先是在2010年由Takeuchi等^[1]报道。其发病机制目前仍不清楚, 病理表现与淋巴瘤极其类似。基于目前的病

理诊断标准, NK细胞淋巴瘤样胃病容易被误诊为侵袭性淋巴瘤, 尤其是鼻型结外NK/T细胞淋巴瘤或肠病相关T细胞淋巴瘤等^[2]。然而NK细胞淋巴瘤样胃病是自限的, 误诊会导致严重的过度治疗。近年来国外关于该疾病的个案报道逐渐增多^[1, 3-4], 但国内尚未见报道。现报道我科诊断的1例NK细胞淋巴瘤样胃病患者的诊治情况, 并对相关文献进行复习。

病例资料

女, 51岁, 因“发现胃溃疡3个月”于2017年8月

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.11.013

作者单位: 100730 中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院血液内科(周央中、张炎、张薇、周道斌、朱铁楠), 消化内科(郑威扬、张晟瑜), 病理科(孙健、卢朝辉)

通信作者: 朱铁楠, Email: ZhuTN@pumch.cn

就诊于我院血液科。2017年5月20日该患者因胸骨后烧灼感就诊外院。胃镜示:胃底一大小约0.5 cm×0.6 cm隆起性病变,中心凹陷、溃疡;胃体前壁近大弯侧可见一增生隆起灶;胃体后壁可见0.5 cm×0.5 cm溃疡;幽门螺杆菌快速尿素酶试验(HP-RUT)阳性。病理:(胃体)胃黏膜显急性及慢性炎症,可见较多异型淋巴细胞浸润。抗幽门螺杆菌治疗后症状消失。2017年7月25日我院门诊复查胃镜示:胃底散在2处浅溃疡;胃体上部大弯近前壁1 cm×1 cm溃疡,边界不清;胃体上部大弯后壁散在3处小溃疡,直径0.2~0.4 cm;胃角近前壁见0.7 cm×0.7 cm溃疡,边界清;胃窦大弯见2处浅糜烂(图1A)。病理:(胃体)胃黏膜组织可见黏膜糜烂,腺体间少量及小片状混杂性细胞增生浸润,其中大多体积中等、浅染细胞,核不规则,部分可见腺体破坏,靠深部更明显。(胃窦)黏膜糜烂及浅溃疡,腺体间可见异型淋巴细胞浸润,可见灶状聚集(图2A)。考虑NK/T细胞淋巴瘤。免疫组化:CD3(+),CD56(+),CD20(-)(图2B~D),CD8(-),TIA(+),Granzyme B(-),Ki-67(75%)。原位杂交:EBER(-)。未行特殊治疗。2017年8月23日患者入我院诊治。起病以来,无发热、盗汗等,二便如常,体重近半年减轻4 kg。既往、个人、婚育、月经、家族史无特殊。体格检查未见异常。

入院后查血常规、尿常规、肝肾功能、凝血均未见异常,便潜血阴性。红细胞沉降率7 mm/1 h,超敏C反应蛋白0.15 mg/L; β_2 微球蛋白1.530 mg/L;EBV-DNA(血) <500 拷贝/ml。骨髓涂片+活检未见明显异常。PET-CT:胃壁代谢均匀,未见明确代谢增高灶。取7月胃镜下溃疡活检标本行TCR重排检测:阴性。9月5日复查胃镜:胃底可见白色瘢痕;胃体上部大弯侧近前壁、胃角近前壁处原溃疡愈合;胃窦黏膜红白相间,大弯见2处浅糜烂(图1B)。病理:(胃角)黏膜慢性炎,伴轻度肠化,固有层淋巴组织增生伴淋巴滤泡形成。超声内镜:胃壁各层结构、周围淋巴结未见异常(图1C)。结肠镜:未见明显异常。该患者起病时胃部病灶仅累及黏膜层,PET-CT、结肠镜等均未见全身其他部位受累表现。现胃镜下复检原先病变已愈合,支持其病程为自限性,考虑为NK细胞淋巴瘤样胃病。建议患者暂不行放化疗,出院后密切随访。患者未行特殊治疗,定期复查;出院后一般情况好,无消化道症状,体重稳定。规律复查胃镜:2017年10月13日胃镜:胃底

可见一处溃疡瘢痕,周围皱襞有集中趋势;胃体黏膜轻度充血,水肿;胃角前壁可见一处溃疡瘢痕,胃窦大弯侧可见一处黏膜隆起,直径约0.4 cm。HP-RUT(-);分别于胃底、胃角及胃大弯黏膜处取活检,病理均提示急慢性炎症,未见肿瘤表现。2018年1月18日胃镜(图1D、E):胃底可见一处溃疡瘢痕,较前无明显改变;胃角胃窦黏膜可见多发糜烂结节,部分表面覆盖咖啡斑,其中胃窦大弯侧见一处II a型黏膜病变,直径0.4 cm,边界清晰,取一块活检。HP-RUT(-)。病理:炎性渗出物及胃黏膜急慢性炎症。

讨论及文献复习

回顾该患者诊疗经过,其胃黏膜溃疡病理起初诊断为结外NK/T细胞淋巴瘤,但存在以下疑点:①患者目前仅有消化道受累表现,在原发的胃非霍奇金淋巴瘤中,90%以上是胃黏膜相关组织淋巴瘤(MALT)和弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL),外周T细胞淋巴瘤仅占1.5%~4.0%,而其中原发的结外NK/T细胞淋巴瘤非常罕见($<1\%$)^[5]。②结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤除鼻腔、鼻窦等上呼吸道受累外,皮肤、软组织、胃肠道等也是常见受累部位^[2]。累及鼻外的患者治疗反应和预后更差,部分患者在起病时即可出现噬血细胞综合征、骨髓累及等。累及鼻外的NK/T细胞淋巴瘤患者中位整体生存时间不足3个月^[6-7]。该患者病程已超过3个月,目前一般状况好,消化道症状自限,无明显疾病进展表现。③NK/T细胞淋巴瘤累及消化道,通常表现为广泛的侵袭性溃疡,光镜下表现为以血管为中心浸润或血管破坏,可导致严重的出血事件^[6]。该患者病程中数次胃镜下大体所见及病理结果均仅提示黏膜病变。④几乎在所有已报道的结外NK/T细胞淋巴瘤中均可检测到EBER^[8],而该患者病理原位杂交EBER(-)。因此,患者临床表现与NK/T细胞淋巴瘤累及胃的常见表现相距甚远,需考虑其他淋巴增殖性疾病可能。

2006年Vega首次提出NK细胞-淋巴增殖性疾病的概念,2010年日本Takeuchi等^[1]通过其10例患者的病理回顾研究提出了NK细胞淋巴瘤样胃病的概念。2011年美国Mansoor等^[3]总结了8例类似的病例,发现这些患者的小肠及结肠同样可以出现类似的病变,并将其命名为NK细胞肠病(NK-cell enteropathy)。这是一种良性自限性胃肠道淋巴细

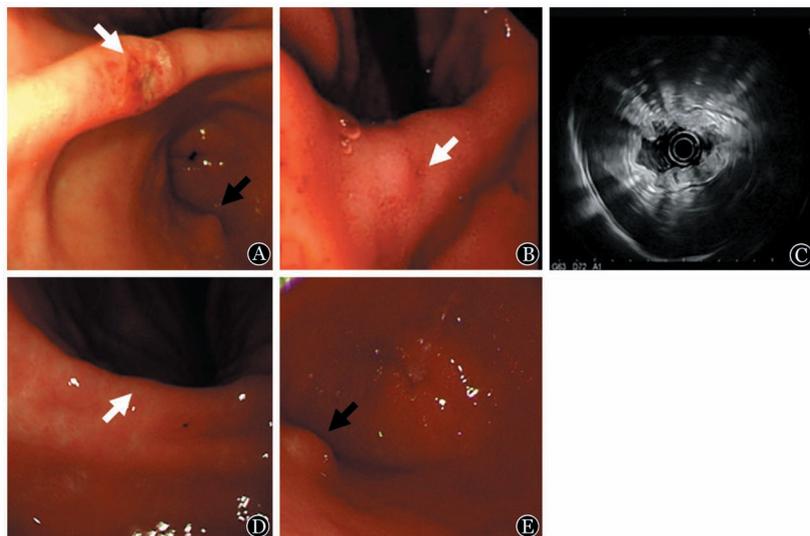


图1 患者随诊过程中胃镜及超声内镜
A:2017年7月患者首诊时胃镜可见胃窦近前壁溃疡(白色箭头)、胃窦大弯侧黏膜病变(黑色箭头);B:2017年9月复查胃镜可见溃疡逐渐愈合;C:2017年9月超声内镜显示胃窦大弯侧黏膜病变处各层结构正常;D:2018年1月复查胃镜溃疡进一步愈合(白色箭头);E:2018年1月复查胃镜胃窦大弯侧黏膜病变大致同前(黑色箭头)

图1 患者随诊过程中胃镜及超声内镜

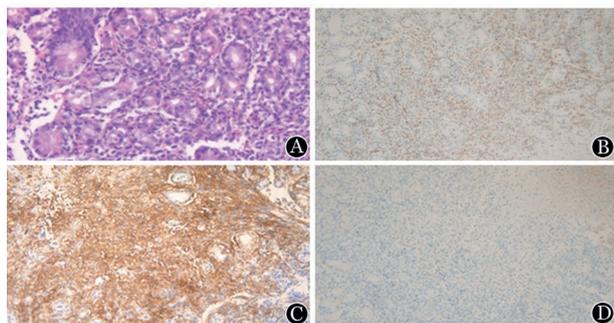


图2 患者于我院首诊时胃窦黏膜病理(200×)
A:光镜下可见胃窦腺体散在异型淋巴细胞聚集,细胞体积偏大,核型不规则;B~D:免疫组化显示,异形细胞表达CD3、CD56,不表达CD20

图2 患者于我院首诊时胃窦黏膜病理(200×)

胞增殖性疾病。这些患者的病变可有类似NK/T淋巴瘤的病理表现,但该病临床表现、预后等与侵袭性NK/T细胞淋巴瘤完全不同^[1,3-4,9-13]。目前主要以散发病例报道为主,尚未有系统的队列研究,故该病的人群患病率目前仍不清楚。目前为止全世界范围内报道的该类患者不超过40例(表1),但其患病率可能比预想的要更高。

从已有的数据来看,女性发病率更高,好发年龄为50岁左右。患者临床症状通常不明显,半数以上患者无任何临床症状,仅在常规内镜体检时发现胃内病变,少部分患者出现腹泻、腹痛等轻微消化道不适。诊断依赖于消化内镜及病理活检,其病理表现与NK/T细胞淋巴瘤极难区分,通常会在最初误诊为NK/T细胞淋巴瘤或T细胞淋巴瘤^[1]。消化

内镜下,部分患者可以仅有胃部病变,表现为小于1 cm的黏膜病变,为扁平或稍微隆起性病变,病灶表面呈糜烂或浅溃疡;有些患者可累及肠道,出现息肉、红斑等表现。溃疡活检病理在镜下可见不典型细胞,弥漫性浸润固有层。这些细胞往往体积偏大,细胞核不规则,部分细胞可见嗜酸性胞质颗粒。典型免疫组化为:CD3(+)、CD7(+)、CD56(+)、CD5(-)、CD4(-)、CD8(-),细胞毒细胞标志阳性(TIA-1、Granzyme B、perforin阳性)。在目前的病例报道中,所有患者病变活检病理的EBER均为阴性,Ki-67指数多在10%~35%。包括CT、PET-CT在内的影像学检查均未见淋巴瘤样表现,且外周血EB病毒检测均为阴性。在少部分患者中,可出现CD4(-)、CD8(+)的表型,但其组织学及临床表现与典型的CD4(-)、CD8(-)患者无任何区别^[4]。治疗方面目前尚无统一定论,但目前的回顾性分析均认为这类患者的病程呈良性自限性,无需放疗或手术治疗^[1,3,4,9]。2010年日本报道的10例患者全部未行放疗,其中2例行手术切除;随访4年无一例患者死亡,全部患者可自发缓解。2011年美国报道的8例患者中仅有3例行积极化疗、移植,其余5例未行治疗;随访30个月未出现死亡病例。2015年来自日本报道的6例患者显示了类似的结果。在这三项回顾性分析中,均有部分患者出现黏膜病变的复发。值得关注的是,在Takeuchi等^[1]报道的10例患者中9例幽门螺旋杆菌阳性,而幽门螺旋杆菌根

表1 NK细胞淋巴瘤样胃病病例报道总结

特征	日本 ^[1] (10例)	美国 ^[3] (8例)	日本 ^[4] (6例)
年龄(岁)	46~75	27~68	49~72
性别(例,男/女)	5/5	2/6	3/3
症状	无任何胃部不适,超声、CT及PET-CT均未见占位或病灶	轻微胃肠道不适,CT、MRI及PET-CT均未见占位或病灶	轻微胃部不适
消化内镜	胃部稍凸起或凹陷型溃疡,直径约1 cm	3例胃受累,4例小肠受累,6例结肠受累。均可见多发的浅表溃疡	胃部稍凸起或凹陷型溃疡
病理	中等大小或大的不典型细胞弥漫性浸润固有层,有时累及腺上皮,部分可见坏死或分裂象。部分细胞(20%~90%)胞质可见嗜酸性颗粒。9例幽门螺旋杆菌阳性	不典型细胞弥漫浸润固有层,黏膜肌层完整,黏膜下无浸润	均HP阳性
免疫组化	CD2(+/-)、sCD3(-)、cCD3(+)、CD4(-)、CD5(-)、CD7(+)、CD8(-)、CD16(-)、CD20(-)、CD45(+)、CD56(+)、CD117(-)、CD158a(-)、CD161(-)、Granzyme B(+)、perforin(+)、EBER(-)、TCR αβ(-)、TCRγδ(-)	CD56(+)、TIA-1(+)、Granzyme B(+)、cCD3(+)、EBER(-)、TCRγ(-);平均Ki-67 25%	4例:cCD3(+)、CD56(+)、CD7(+)、TIA-1(+)、GranzymeB(+)、CD5(-)、CD4(-)、CD8(-)、CD10(-)、CD20(-)、EBER(-)、TCRγ(-); 2例:CD4(-)、CD8(+);1例CD56(-);中位Ki-67 29%
治疗	全部未行放化疗,2例行胃切除,8例未行任何治疗	3例进行了积极化疗,其中2例移植,5例未治疗	全部未行放化疗,1例行手术切除
预后	中位随访48个月,无一例死亡,全部可自发缓解。3例可见复发。9例患者全部完成幽门螺旋杆菌根治,其中7例未复发	中位随访30个月,无死亡,6例复查内镜仍可见黏膜病变复发	中位随访35个月,无患者死亡,全部自发缓解,1例复发

除治疗似乎可减少病变在这些患者中的复发。该病的发病机制是否与幽门螺旋杆菌相关目前仍不清楚。

本例为国内首次报道的NK细胞淋巴瘤样胃病的病例,这类患者极易被误诊为NK/T细胞淋巴瘤,尤其是鼻型结外NK/T细胞淋巴瘤或者II型肠病相关T细胞淋巴瘤。NK细胞来源的淋巴瘤在亚洲地区更为常见,大约可占非霍奇金淋巴瘤的3%,因此对于其鉴别诊断更为重要^[6]。对于这类患者,单纯依赖病理及免疫组化结果进行鉴别诊断是困难的,目前尚无更好的分子标志物作为鉴别依据。需仔细评估其临床表现及胃镜、病理特点,作出慎重的诊断。关键的鉴别点在于:①这类患者消化道症状轻微,临床病程通常自限;②镜下仅见浅溃疡,病理虽然可以看到异型的NK细胞聚集,但不会出现围绕血管的侵袭性生长模式或血管破坏的改变;③原位杂交EBER阴性。对于这类患者,目前的证据提示积极的放化疗是不必要的,因为大部分病变是自限的。但是仍然需要对这类患者进行密切的随访和观察,因为其病因及长期预后仍不清楚。

参考文献

[1] Takeuchi K, Yokoyama M, Ishizawa S, et al. Lymphomatoid gastropathy: a distinct clinicopathologic entity of self-limited

pseudomalignant NK-cell proliferation [J]. Blood, 2010, 116 (25):5631-5637. DOI: 10.1182/blood-2010-06-290650.

[2] 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.

[3] Mansoor A, Pittaluga S, Beck PL, et al. NK-cell enteropathy: a benign NK-cell lymphoproliferative disease mimicking intestinal lymphoma: clinicopathologic features and follow-up in a unique case series [J]. Blood, 2011, 117 (5):1447-1452. DOI: 10.1182/blood-2010-08-302737.

[4] Takata K, Nougima-Harada M, Miyata-Takata T, et al. Clinicopathologic analysis of 6 lymphomatoid gastropathy cases: expanding the disease spectrum to CD4-CD8+ cases [J]. Am J Surg Pathol, 2015, 39 (9): 1259-1266. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000443.

[5] Papaxoinis G, Papageorgiou S, Rontogianni D, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: a clinicopathologic study of 128 cases in Greece. A Hellenic Cooperative Oncology Group study (HeCOG) [J]. Leuk Lymphoma, 2006, 47 (10): 2140-2146. DOI: 10.1080/10428190600709226.

[6] Au WY, Weisenburger DD, Intragumtornchai T, et al. Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project [J]. Blood, 2009, 113 (17):3931-3937. DOI: 10.1182/blood-2008-10-185256.

[7] Haverkos BM, Pan Z, Gru AA, et al. Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type (ENKTL-NT): an update on

- epidemiology, clinical presentation, and natural history in North American and European cases [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2016, 11(6):514-527. DOI: 10.1007/s11899-016-0355-9.
- [8] Kanavaros P, Lescs MC, Brière J, et al. Nasal T-cell lymphoma: a clinicopathologic entity associated with peculiar phenotype and with Epstein-Barr virus [J]. *Blood*, 1993, 81(10):2688-2695.
- [9] Ishibashi Y, Matsuzono E, Yokoyama F, et al. A case of lymphomatoid gastropathy: a self-limited pseudomalignant natural killer (NK)-cell proliferative disease mimicking NK/T-cell lymphomas [J]. *Clin J Gastroenterol*, 2013, 6(4):287-290. DOI: 10.1007/s12328-013-0397-7.
- [10] McElroy MK, Read WL, Harmon GS, et al. A unique case of an indolent CD56-positive T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract: a lesion potentially misdiagnosed as natural killer/T-cell lymphoma [J]. *Ann Diagn Pathol*, 2011, 15(5):370-375. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2010.05.007.
- [11] Tanaka T, Megahed N, Takata K, et al. A case of lymphomatoid gastropathy: An indolent CD56-positive atypical gastric lymphoid proliferation, mimicking aggressive NK/T cell lymphomas [J]. *Pathol Res Pract*, 2011, 207(12):786-789. DOI: 10.1016/j.prp.2011.09.012.
- [12] Terai T, Sugimoto M, Uozaki H, et al. Lymphomatoid gastropathy mimicking extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type: a case report [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(17):2140-2144. DOI: 10.3748/wjg.v18.i17.2140.
- [13] Yamamoto J, Fujishima F, Ichinohasama R, et al. A case of benign natural killer cell proliferative disorder of the stomach (gastric manifestation of natural killer cell lymphomatoid gastroenteropathy) mimicking extranodal natural killer/T-cell lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52(9):1803-1805. DOI: 10.3109/10428194.2011.573030.

(收稿日期:2018-05-16)

(本文编辑:王叶青)

·读者·作者·编者·

2018年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

血红蛋白 HGB	辅助性T淋巴细胞 Th细胞	半乳甘露聚糖检测 GM试验
红细胞计数 RBC	调节性T淋巴细胞 Treg细胞	酶联免疫吸附实验 ELISA
白细胞计数 WBC	细胞毒性T淋巴细胞 CTL细胞	噻唑蓝实验 MTT实验
血小板计数 PLT	自然杀伤细胞 NK细胞	磷酸盐缓冲液 PBS
中性粒细胞绝对计数 ANC	白细胞介素 IL	胎牛血清 FBS
丙氨酸转氨酶 ALT	嵌合抗原受体T细胞 CAR-T细胞	乙二胺四乙酸 EDTA
天冬氨酸转氨酶 AST	肿瘤坏死因子 TNF	二甲基亚砷 DMSO
谷氨酰转移酶 GGT	干细胞生长因子 SCF	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 SDS-PAGE
碱性磷酸酶 ALP	粒细胞集落刺激因子 G-CSF	美国国家综合癌症网络 NCCN
乳酸脱氢酶 LDH	粒-巨噬细胞集落刺激因子 GM-CSF	国际预后积分系统 IPSS
凝血酶原时间 PT	巨噬细胞集落刺激因子 M-CSF	国际预后指数 IPI
部分激活的凝血活酶时间 APTT	粒-巨噬细胞集落形成单位 CFU-GM	异基因造血干细胞移植 allo-HSCT
红细胞生成素 EPO	弥散性血管内凝血 DIC	自体造血干细胞移植 auto-HSCT
血小板生成素 TPO	实时荧光定量PCR RQ-PCR	移植物抗宿主病 GVHD
乙型肝炎病毒 HBV	磁共振成像 MRI	人类白细胞抗原 HLA
丙型肝炎病毒 HCV	正电子发射断层扫描 PET	受试者工作特征曲线 ROC曲线
人类免疫缺陷病毒 HIV	荧光原位杂交 FISH	常见不良反应事件评价标准 CTCAE
核因子- κ B NF- κ B	(1,3)- β -D 葡聚糖检测 G试验	本刊编辑部