

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2018.03.009

# 原发性肺黏膜相关淋巴组织淋巴瘤误诊 两例报告并文献复习

武 薇 吕高超 李 勇

(济宁医学院附属医院, 济宁 272029)

**摘 要** 回顾性分析 2 例被误诊的肺黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的临床表现、影像学特点等病例资料,并对相关文献进行复习,有助于提高我们对原发性肺黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的认识。本文 2 例原发性肺黏膜相关淋巴组织淋巴瘤患者曾分别误诊为肺癌、肺炎,该病病情进展缓慢,无特异性的临床表现和影像学特征,诊断主要靠病理检查结果,需与肺结核、肺癌、肉芽肿性疾病等疾病鉴别诊断。

**关键词** 肺黏膜相关淋巴组织淋巴瘤;影像学;诊断;鉴别诊断

中图分类号:R563 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2018)06-188-04

## Misdiagnosed primary pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a report of two cases and review of the literature

WU Wei, LV Gaochao, LI Yong

(The Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

**Abstract:** In this article, we retrospectively analyzed the clinical manifestations, imaging features and other data of two cases of primary pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma associated with misdiagnosis, and reviewed the relevant literatures. They are helpful to improve our understanding of this disease. Two cases of primary pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma associated with misdiagnosis in this article were misdiagnosed with lung cancer and pneumonia, which progressed slowly. There was no specific clinical manifestations and imaging features, diagnosis relied on pathological examination results. It needed to be identified with tuberculosis, lung cancer, granulomatous disease and so on.

**Keywords:** Pulmonary mucosa lymphoid tissue lymphoma; Imaging; Diagnosis; Differential diagnosis

肺黏膜相关淋巴组织型 (mucosa-associated lymphoid tissue type, MALT) 淋巴瘤是肺原发性淋巴瘤的一种,发病率低,占肺部原发性恶性肿瘤的 0.5% ~ 1.0%, 占有淋巴瘤的 1%<sup>[1]</sup>。文献多以个案报道形式呈现。据报道约 50% 患者无临床表现,多在行胸部影像学检查时发现,部分患者表现为咳嗽、胸痛、憋喘等症状,多无特异性。鉴于此病发病率低,临床表现不典型,极易误诊为肺炎、肺癌、肺结核等,为提高对此病的认识及减少误诊。本文通过两例肺 MALT 淋巴瘤患者的临床资料,并通过近年来相关文献复习,总结肺 MALT 淋巴瘤的临床特点,鉴别诊断,以提高临床诊治能力,减少误

诊。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

济宁医学院附属医院呼吸内科肺黏膜相关淋巴组织淋巴瘤 2 例。病例 1 女性,75 岁,因“活动后呼吸困难 3 月”入院,误诊为肺癌,后经支气管镜检查明确;病例 2 男性,58 岁,因“咳嗽、呼吸困难 6 年,加重半月”入院。误诊为肺炎,后经 CT 引导下肺穿刺检查明确。

#### 1.2 方法

1.2.1 影像学及实验室检查 多层螺旋 CT( 飞利

浦 Brilliance64 排) 系统性胸部 CT 检查, 患者仰卧位吸气相屏气平扫, 扫描范围自肺尖至肺底。在软组织窗下观察有无钙化, 纵隔有无淋巴结肿大, 有无胸腔积液。实验室检验包括: C-反应蛋白、红细胞沉降率 (ESR)、化学法发光法行各项肿瘤标志物、降钙素原等。

1.2.2 病理学检查 电子支气管镜及在 CT 引导下肺内肿块穿刺活检获取组织, 在镜下观察并行免疫组化分析。

## 2 结果

### 2.1 临床表现及实验室检查

2 例患者均有不同程度的活动后呼吸困难, 病例 2 还伴有咳嗽、咳痰、间断发热, 2 例患者查体均无明显阳性体征。2 例患者血常规、肝肾功、血沉、CRP 等常规检查均大致正常, 病例 1 肺癌 4 项示神经烯醇化酶 32.42 μg/L, 细胞角蛋白 19 片段 5.33 mg/dl, 余正常。

### 2.2 影像学检查

1) 病例 1 胸部 CT 示: 两肺多发片状实性病变, 可见支气管充气征, 右中叶支气管狭窄、闭塞, 纵隔内多发肿大淋巴结, 双侧胸膜增厚, 右侧胸腔积液 (图 1、2)。临床考虑为肺癌, 行支气管镜检查, 镜下表现如图 3、4。

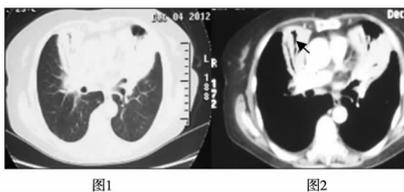


图 1、2 病例 1 患者胸部 CT 结果

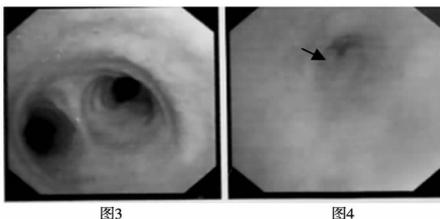


图 3、4 病例 1 患者气管镜下表现

(示: 右肺中叶支气管开口通畅, 尖嵴增宽, 黏膜肥厚)

2) 病例 2 胸部 CT 示双肺多发高密度影 (部分实变) 并局部空洞形成。见图 6-9。

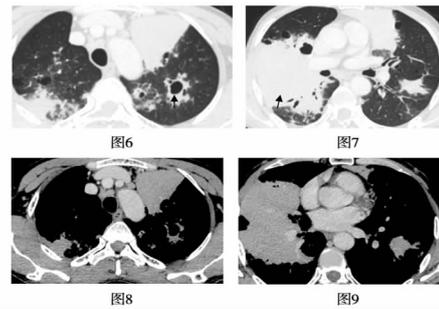


图 6-9 病例 2 患者胸部 CT 表现

[示: 双肺多发高密度影 (部分实变) 并局部空洞形成]

### 2.3 病理检查结果

病例 1 病理黏膜相关淋巴组织淋巴瘤, 免疫组化: CD20 和 Kappa 阳性, CD3、CD138 少数阳性, CD68 散在阳性, Lambda 阴性, Ki67 约 20% 细胞阳性。病例 2 淋巴组织增生性病变, 免疫组化: CD20 弥漫 (+), CD3 背景 T 细胞 (+), CK (-), CD56 (-), TTF-1 (-), Pax-5 (-), Ki-67 [(+), >1% ~2%], 诊断为黏膜相关淋巴组织外边缘带 B 细胞淋巴瘤 (图 5)。

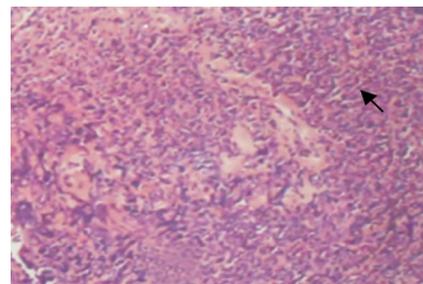


图 5

图 5 病例 2 淋巴组织增生性表现

## 3 讨论

黏膜相关淋巴组织型淋巴瘤是发生于黏膜层的淋巴瘤。首次发现是在动物模型的胃肠道中, 后来才发现于人类的回肠, 其主要发病部位在胃 (70%), 其次是肺 (14%)、眼附件 (12%)、甲状腺 (4%) [2]。肺 MALT 淋巴瘤是起源于黏膜相关淋巴组织的低级别 B 细胞淋巴瘤, 属非霍奇金淋巴瘤的一种独立类型, 其发病率低, 文献报道多为病例报道或者小样本的病例回顾; 发病年龄多为在 50 ~ 60 岁, 很少部分患者年龄 < 30 岁 [3-4]。50% 的患者在诊断之前没有任何临床表现, 多在体检或因其他原因进行检查时发现。本文中的两例病例均

出现呼吸困难,在病例 2 中患者还伴有咳嗽、咳痰症状,但依据这些临床症状均不能诊断肺 MALT 淋巴瘤。此外肺 MALT 淋巴瘤在疾病的发生发展过程中急性炎症反应产物会增加,但不是特异性的表现,其对诊断价值不大<sup>[5]</sup>。

文献报道胃肠道的 MALT 淋巴瘤发现与慢性炎症有关,如幽门螺旋杆菌,而在肺内尚未发现明确的致病菌,而一些自身免疫性疾病的慢性抗原刺激可能与肺 MALT 淋巴瘤的形成有一定相关性(如 SLT、系统性硬化病、干燥综合征等)<sup>[6]</sup>。Troppan 等<sup>[7]</sup>阐述了肺 MALT 淋巴瘤的分子病理机制,包括一些基因的突变、染色体的易位等;MALT 淋巴瘤是一个异质性淋巴细胞群体,其伴随着大量的基因突变;而多数的基因突变都会影响 NF- $\kappa$ B 通路基因,从而使得 NF- $\kappa$ B 通路激活,提示此通路在 MALT 淋巴瘤的形成过程中起到一定作用。

肺 MALT 淋巴瘤的影像表现多种多样,主要影像表现为实变影和结节影,且 >70% 的患者累及双肺,呈现多发病变<sup>[8]</sup>。特征性表现有病灶周围晕征及内部血管造影征,空气支气管征,支气管扩张;其他表现还有小结节、磨玻璃影、树芽征、胸腔积液、肺门或纵隔淋巴结增大等<sup>[9]</sup>。本文病例 1 患者 CT 表现有双肺多发实变影、支气管充气征、胸腔积液、纵隔淋巴结肿大,与上述报道符合。病例 2 患者的 CT 表现为双肺多发实变影,但局部病灶伴随有空洞,此 CT 特征目前在国内文献中未见有病例报道,易误诊为肺真菌病、肉芽肿性疾病等,需仔细辨别。不同的影像表现可能会出现不同的气管镜下表现,同时决定了相对应的诊断方法。若病变为实变伴有支气管充气征可能病变累及气道,气管镜下可能看到气道黏膜的改变、气道狭窄;对于表现为肿块影、胸腔积液患者,气管镜检查镜下可能无明显异常,只能借助于肺穿刺活检及胸腔镜检查。同样影像表现的不同也会导致肺功能截然不同的表现。Glenda 等<sup>[10]</sup>报道了 1 例确诊为肺 MALT 淋巴瘤的患者因呼吸困难就诊,其胸部 CT 提示存在右中下叶支气管扩张,双侧胸膜增厚,患者肺功能结果提示重度限制性功能障碍;文中提及了 1 例表现为中央气道阻塞的患者。患者胸部 CT 提示主支气管壁增厚,气管镜下示黏膜隆起、水肿及支气管的狭窄,肺功能结果为阻塞性通气功能障碍。由此可见肺 MALT 淋巴瘤的临床表现多样,不同的病

理改变决定了合适的检查方法,限于其无特异的临床表现,需警惕可能出现漏诊的可能<sup>[11]</sup>。病例 2 患者在其多次就医过程中曾先后做过两次气管镜检查,均未能明确病理,后于本院行 CT 定位下肺穿刺检查最终明确诊断。通过对文献复习我们发现肺 MALT 淋巴瘤诊断的方法是多样的如常见的气管镜、肺穿刺、胸腔镜、手术切除等。在临床工作中需根据患者的临床特征选择合适的诊断方法,尽早明确诊断。

肺 MALT 淋巴瘤的诊断主要通过病理组织学检查,主要包括:HE 染色、免疫组化、基因重排。病理可以表现为淋巴细胞浸润及向间质扩张、压迫临近的淋巴滤泡,淋巴上皮病变,肿瘤细胞浸润至反应性滤泡的中心,转化母细胞等;典型的免疫组化表型包括:CD20(+)、CD79 $\alpha$ (+)、CD5(-)、CD10(-),本文中的两例患者其 CD20 均为阳性;若上述仍不能明确诊断可考虑行基因检测,例如 t(11;18)(q21;q21)就是 MALT 淋巴瘤细胞异常的特征表现对诊断有很大的帮助<sup>[12]</sup>。

肺 MALT 淋巴瘤没有特异性的临床表现,在影像学上同其他肺部疾病不易区别,特别要注意与肺部其它疾病鉴别。1)肺炎。患者一般起病急,有发热、咳嗽、咳痰症状,肺部听诊可闻及湿罗音,胸部影像学可见片状影,抗生素治疗有效。2)肺结核。患者多有低热、盗汗、咯血等症状,肺部好发部位为上叶尖后段或下叶背段,而肺 MALT 淋巴瘤无肺叶倾向性。3)肺癌。患者年龄常在 40 岁以上,特别是多年吸烟史,发生刺激性咳嗽,常反复发生或持续的痰血,或慢性咳嗽性质发生改变,经抗菌药物治疗后未能完全消散,影像学检查可发现有块状阴影或结节影或阻塞性肺炎,此外多有分叶、毛刺、胸膜牵拉或凹陷等征像,增强胸部 CT 显示病灶 CT 值有增加。4)肺真菌病。一般有特殊环境或职业接触史,G 试验、GM 试验多为阳性。

肺 MALT 淋巴瘤病情进展缓慢,Kokuho N 等<sup>[13]</sup>报道 1 例病史长达 10 年以肺结节为主要表现的患者最终病理诊断为肺 MALT 淋巴瘤。本文病例 2 患者病史亦长达 6 年,经历多次气管镜和肺穿刺等检查才明确诊断。该疾病所表现的惰性的临床表现,带来了良好预后,5 年生存率 90%,10 年生存率可达 72%,但年龄 >60 岁及病理出现淀粉样沉积预后较差。目前肺 MALT 淋巴瘤在治疗

上无统一的标准,治疗方式主要包括随访、药物治疗、放疗、手术治疗等。对无症状的肺 MALT 淋巴瘤患者,随访是比较理想的选择。对于病变较局限的可以采取手术治疗,且有助于明确病理诊断,对于病变多发的一般行化疗、放疗;化疗方案目前也无明确推荐,常用的有 CHOP、RCVP 等;为减少肺功能的损伤及放疗损害,利妥昔单抗联合烷基化药物是很好的选择。利妥昔单抗作为一线用药的效果很好,其所有患者均耐受良好<sup>[14]</sup>。

鉴于本病发病率低,属于少见病,临床医师对其认识不足,易出现误诊、漏诊情况。本文两例提示我们在遇到临床表现、影像学、化验检查无特异性且抗感染等常规治疗效果不佳,尤其是疾病进展缓慢的患者要尽早进行活检同时积极行免疫组化检查以明确有无肺 MALT 淋巴瘤的可能。

参考文献:

[1] Cadranet J, Wislez M, Antoine M. Primary pulmonary lymphoma[J]. Eur Respir J, 2002, 20(3): 750-762. DOI:10.1183/09031936.02.00404102.

[2] Isaacson PG, Du MQ. MALT lymphoma: from morphology to molecules[J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(8): 644-653. DOI:10.1038/nrc1409.

[3] Borie R, Wislez M, Thabut G, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of pulmonary MALT lymphoma[J]. Eur Respir J, 2009, 34(6): 1408-1416. DOI: 10.1183/09031936.00039309.

[4] Xu HY, Jin T, Li RY, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma [J]. Chin Med J(Engl), 2007, 120(8): 648-651.

[5] Kim JH, Lee SH, Park J, et al. Primary pulmonary non-Hodgkin's lymphoma [J]. Jpn J Clin Oncol, 2004, 34(9): 510-514. DOI:10.1093/jjco/hyh095.

[6] Arnaoutakis K, Oo TH. Bronchus-associated lymphoid tissue lymphomas [J]. South Med J, 2009, 102(12): 1229-1233. DOI:10.1097/SMJ.0b013e3181bfdd2d.

[7] Troppan K, Wenzl K, Neumeister P, et al. Molecular

pathogenesis of MALT lymphoma [J]. Gastroenterol Res Pract, 2015, 2015: 102656. DOI: 10.1155/2015/102656.

[8] Hare SS, Souza CA, Bain G, et al. The radiological spectrum of pulmonary lymphoproliferative disease [J]. Br J Radiol, 2012, 85(1015): 848-864. DOI: 10.1259/bjr/16420165.

[9] 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.

[10] Ernst G, Torres C, Borsini E, et al. Bilateral bronchiectasis as a presentation form of pulmonary marginal zone B-cell lymphoma of bronchus associated lymphoid tissue [J]. Case Rep Oncol Med, 2015, 2015: 975786. DOI: 10.1155/2015/975786.

[11] Kadota N, Shinohara T, Machida H, et al. Asymptomatic tracheal MALT lymphoma discovered on spirometric findings presenting with elevated respiratory resistance [J]. BMC Res Notes, 2015, 8: 223. DOI: 10.1186/s13104-015-1218-5.

[12] Ye H, Liu H, Attygalle A, et al. Variable frequencies of t(11;18)(q21;q21) in MALT lymphomas of different sites: significant association with CagA strains of H pylori in gastric MALT lymphoma [J]. Blood, 2003, 102(3): 1012-1018. DOI: 10.1182/blood-2002-11-3502.

[13] Kokuho N, Terasaki Y, Urushiyama H, et al. Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma associated with pulmonary sarcoidosis: a case report and literature review [J]. Hum Pathol, 2016, 51: 57-63. DOI: 10.1016/j.humpath.2015.12.019.

[14] Okamura I, Imai H, Mori K, et al. Rituximab monotherapy as a first-line treatment for pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma [J]. Int J Hematol, 2015, 101(1): 46-51. DOI: 10.1007/s12185-014-1694-8.

(收稿日期 2017-07-05)

(本文编辑:甘慧敏)