

# 原发双眼附属器黏膜相关淋巴组织淋巴瘤 1 例

刘元, 张敏, 段鹏, 程希, 殷晖

湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院眼科, 湖北 襄阳 441000

**摘要:** **目的** 探讨原发性眼附属器黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的诊治。**方法** 回顾性分析湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院收治的 1 例双眼先后发病的原发性眼附属器黏膜相关淋巴组织淋巴瘤,并结合国内外文献进行回顾。**结果** 患者以右眼结膜及眶内肿物收治入院,术后病理确诊为黏膜相关淋巴组织结外边缘区 B 细胞淋巴瘤。行局部放射治疗后随访 11 个月,右眼未复发,发现左眼眶内占位,术后病理确诊为左眼眶内黏膜相关淋巴组织结外边缘区 B 细胞淋巴瘤,术后转入血液科进一步治疗。**结论** 眼附属器黏膜相关淋巴组织淋巴瘤发病少见,双眼先后发病更为罕见,临床中应重视长期随访及全面的组织器官检查。

**关键词:** 眼附属器; 黏膜相关淋巴组织淋巴瘤; 诊断; 治疗

**中图分类号:** R739.7 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2021)02-0240-03

黏膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤属于非霍奇金淋巴瘤的一种类型,发生在眼附属器少见,双眼先后发病更为罕见。本研究报道襄阳市第一人民医院眼科收治的原发双眼附属器 MALT 淋巴瘤 1 例。

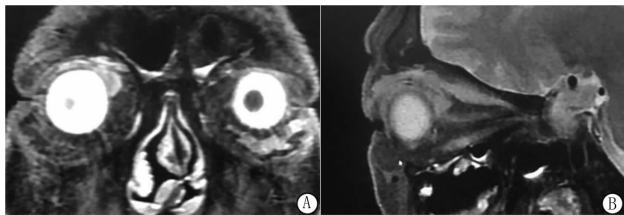
## 1 病历资料

患者,男性,67岁。因右眼结膜长新生物 1 年于 2019 年 8 月就诊于襄阳市第一人民医院眼科。患者诉 1 年前无意中发现在右眼上睑结膜长新生物,伴轻度异物感,未处理,自觉新生物逐渐增大,为治疗入院。否认个人史、外伤史及家族史。眼部检查:视力双眼 0.6,眼压正常。右眼上睑轻度肿胀,内眦处可触及一直径约 1.5 cm 大小的扁平肿物,质地中等,无压痛,活动度差,相应处睑结膜面见灰红色扁平肿物伴结膜松弛。双眼晶体核呈黄色混浊,余眼部检查无异常。眼眶 MRI 平扫示:右眼球后上方及内侧斑片状长 T1 稍长 T2 异常信号影(图 1)。术前查血常规、凝血功能、肝肾功能、输血前检查及空腹血糖等各项指标基本正常。经患者同意后于 2019 年 9 月在局部麻醉下行右眼结膜肿物+眶内肿物切除术。术后病理检查示:右眼眶内及结膜肿物中见大量异型淋巴细胞增生(图 2)。免疫组织化学检查示:肿瘤细胞 CD20、Pax-5、Bcl-2 弥漫阳性,部分细胞 Mum-1 阳性,少量滤泡树突细胞表达 CD21;CD3、CD5、CD10、CD38、CD43、

CD138、CyclinD1 及 Bcl-6 阴性,Kappa(-),Lambda(部分细胞+),Ki-67 约 10%。符合:右眼(结膜及眶内)黏膜相关淋巴组织结外边缘区 B 细胞淋巴瘤。术后转肿瘤血液科,完善全身检查,未发现对侧眼及全身其他部位肿瘤转移,骨髓穿刺未见淋巴瘤细胞,并行右眼局部放射治疗(总剂量 3 060 cGy,单次剂量 180 cGy,共 17 次)。随访 11 个月,患者右眼未复发。

2020 年 6 月,患者觉左眼下睑肿胀,稍伴眼球胀痛,无眼分泌物增多、视力下降等不适,遂再次入院治疗。查体:患者全身情况可,无发热、盗汗等不适。眼部检查:视力双眼 0.5,眼压正常。左眼下睑稍肿胀,皮温不高,无压痛,表面无破溃。近下眶缘处可触及形态不规则的长条状肿物,表面凹凸,质稍韧,活动欠佳,结膜轻充血。余眼前节及眼底检查基本同前。眼球突出度:右眼 15.5 mm,左眼 16 mm。双眼 MRI 检查示:原右侧眼球后上方及内侧斑片状长 T1 稍长 T2 异常信号影基本吸收,左侧眼眶下睑区软组织局部增厚,见小团状稍长 T1、T2 异常信号影,中等度强化(图 3)。头颈部、全腹部核磁共振检查均与 2019 年 9 月检查结果相同,未见全身其他部位肿瘤转移。查血常规、肝肾功能、免疫球蛋白、补体、凝血功能及输血前检查等各项指标均大致正常。经患者同意后在局部麻醉下行左眼眶内肿物切除术,术中顺利。术后病理检查示:左眼下睑眶内肿物中见异型淋巴样细胞浸润,细胞核圆形,部分区胞浆丰富淡染,核分裂像少见。

免疫组化:异型淋巴样细胞 CD20、Pax-5、Bcl-2、Mum-1 阳性,滤泡树突细胞表达 CD21; CD3、CD5、CD10、Bcl-6、CyclinD1 阴性, Kappa (部分细胞 +), Lambda (-), 残留生发中心高表达 Ki-67, 其余区域约 10% (图 4)。符合:左眼(眶内)MALT 淋巴瘤。术后予止血、局部抗炎治疗,嘱患者至肿瘤血液科进一步治疗。



注:A 为正位;B 为侧位。

图 1 MRI 显示眶内肿物

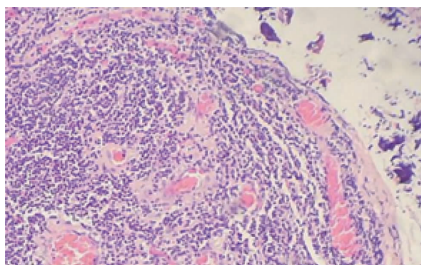


图 2 行右眼结膜肿物+眶内肿物切除术后病理图 (HE 染色, ×100)

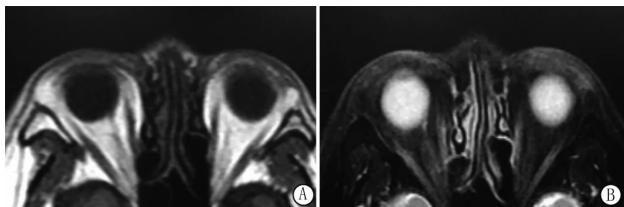
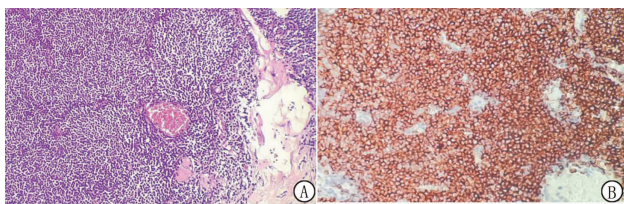


图 3 MRI 显示左侧眼眶软组织局部增厚



注:A 为异型淋巴样细胞浸润(HE 染色, ×100);B 为 CD20(SP 染色, ×400)

图 4 行左眼眶内肿物切除术后病理图

## 2 讨论

MALT 淋巴瘤最早于 1983 年由 Isaacson 等<sup>[1]</sup>报道,是一种原发于结外的具有边缘带 B 细胞分化和表型的低度恶性淋巴瘤,占 B 细胞淋巴瘤的 7% ~ 8%<sup>[2]</sup>。MALT 淋巴瘤发病部位最常见于胃<sup>[3]</sup>,在眼附属器中相对少见,约占 12%<sup>[4-5]</sup>,双眼发病更为罕见。在原发性眼附属器淋巴瘤中,MALT 淋巴瘤是最常见类型,约占 35% ~ 80%<sup>[5-8]</sup>。眼附属器 MALT

淋巴瘤(ocular adnexal MALT lymphoma, OAML)可发生于任何年龄,60 岁以上的老年人多见,欧美国家报道女性发病较多于男性<sup>[9]</sup>,国内有研究报道显示男性发病高于女性<sup>[10-11]</sup>,多数为单侧病变,双眼先后发病者少见。OAML 的病因尚未完全阐明,可能与感染、自身免疫病等因素有关。感染性因素目前研究颇多,病原体包括有衣原体、幽门螺杆菌及丙型肝炎病毒等<sup>[12-14]</sup>。

OAML 最常累及的部位是眼眶,其次是结膜、眼睑及泪腺组织<sup>[15]</sup>。发生在眼眶者可累及眼外肌、泪腺及眶内软组织,肿块包绕周围组织,不突破眼球壁。最常见的症状是眶周肿胀、眼球突出等。若病变部位发生在结膜,初期可表现为结膜充血、水肿,容易误诊为结膜炎。随着肿物增大,有典型的“鲑鱼肉”样外观。本例患者右眼发病时即表现为结膜灰红色肉样新生物,呈“鲑鱼肉”表现,伴有轻度异物感。发生在泪腺和眼睑的淋巴瘤少见,表现为眼睑肿块或眼睑下垂等。典型的 OAML 不伴有局部红肿热痛等症状,但少数患者可出现局部的红肿疼痛,易误诊为炎性假瘤<sup>[6]</sup>。有文献报道 18 例眼附属器淋巴瘤患者中,8 例出现红肿热痛等炎症表现,影像学检查显示为局部软组织肿块影,边界不清,行激素治疗后症状消失且肿块变小,但停药后症状复发且较前加重,后手术切除肿物,病理结果证实为非霍奇金淋巴瘤。因此,有必要对临床上反复发作的“炎性假瘤”患者行活检排除眼部恶性淋巴瘤,以免延误治疗。

影像学检查对术前判断 OAML 的病变部位和浸润程度具有重要作用。本例患者初诊时表现为右眼结膜病变,行影像学检查后,发现病变累及眼眶后上方及内侧,因此,对首诊结膜病变的患者,有必要行影像学检查明确病变范围及浸润程度。MRI 对软组织的分辨能力高,OAML 多表现为 T1WI 和 T2WI 呈中等信号、边界不清的肿块,增强后均匀强化<sup>[16]</sup>。眼眶淋巴瘤中,肿块包绕眼球呈“铸造”状生长,不突破眼球壁,MRI 中显示眼环完整。淋巴瘤的确诊及分型还需要病理检查及进一步的免疫组化检查。MALT 淋巴瘤的病理特征有:(1)肿瘤细胞弥漫性增生,以中心细胞样的细胞增生为主,胞浆丰富淡染,核不规则;(2)部分肿瘤细胞向浆细胞分化,可伴有假包涵体样杜氏小体;(3)可有淋巴上皮病变;(4)部分残存的反应性滤泡中可见滤泡植入。在免疫组化中,B 细胞标记物(CD20)和 Bcl-2 通常为弥漫阳性,T 细胞标记物(CD3、CD5)和小 B 细胞淋巴瘤标记物(CyclinD1、Bcl-6、CD5、CD10 及 CD23)通常不表达。

由于 MALT 淋巴瘤缺乏特异性标记物,还需要与其他类型的小 B 细胞淋巴瘤鉴别。对于无法确诊者,还可以进一步行基因重排检测。

关于 OAML 的治疗,目前尚无统一的临床指南。具体治疗方案还需根据淋巴瘤病变大小、部位、分期、治疗毒性等来综合决定。手术切除不仅可以取活体组织确诊疾病,还可以解除因肿物引起的压迫。但多数学者认为单纯手术切除不能作为唯一的治疗方式。有研究报道,手术切除病灶后患者未行其他治疗,中位随访 7.1 年后,47% 患者疾病进展<sup>[17]</sup>。局部放射治疗在 OAML 中应用广泛,推荐的放疗剂量为 30 Gy,可使大多数患者长期无病存活,完全缓解率可高达 90%<sup>[18]</sup>。但放疗引起的眼部并发症需重视,包括急性结膜炎、干眼症、白内障、角膜溃疡、视网膜缺血性改变、视神经损伤、青光眼等。对于肿瘤侵犯眼外其他部位时常辅助化疗,最常用的是 COP 或 CHOP 方案。除此之外,还有免疫疗法。利妥昔单抗克隆抗体对于 CD20 阳性的恶性淋巴瘤具有优良的治疗效果,其应用于 OAML 也显示了很好的疗效<sup>[19-20]</sup>,可单独使用或与化疗药物联合使用。

综上所述,虽然 OAML 惰性临床过程,积极治疗后预后较好,但随访过程中也有发现对侧眼复发或全身其他部位转移的患者。因此,长期的随访及全面的组织器官检查对眼附属器 MALT 淋巴瘤患者是非常必要的。

#### 参考文献

- [1] 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.
- [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.
- [3] Cohen SM, Petryk M, Varma M, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue[J]. *Oncol*, 2006,11(10):1100-1117.
- [4] Thieblemont C, Bastion Y, Berger F, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue gastrointestinal and nongastrointestinal lymphoma behavior: analysis of 108 patients[J]. *J Clin Oncol*, 1997,15(4):1624-1630.
- [5] Stefanovic A, Lossos IS. Extranodal marginal zone lymphoma of the ocular adnexa[J]. *Blood*, 2009,114(3):501-510.
- [6] 易文殊,许雪亮,向前,等.原发性眼附属器非霍奇金淋巴瘤的特征[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2008,33(9):826-830.
- [7] 胡轶,何为民.眼附属器淋巴瘤的临床病理分析[J]. *国际眼科杂志*, 2019,19(6):1082-1085.
- [8] Izambart C, Robert PY, Petellat F, et al. Extraocular muscle involvement in marginal zone B-cell lymphomas of the orbit[J]. *Orbit*, 2008,27(5):345-349.
- [9] Ferry JA, Fung CY, Zukerberg L, et al. Lymphoma of the ocular adnexa: a study of 353 cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 2007,31(2):170-184.
- [10] 徐青,肖利华,何彦津,等.眼附属器黏膜相关淋巴组织型淋巴瘤和反应性淋巴组织增生的鉴别诊断研究[J]. *中华眼科杂志*, 2004,40(12):795-799.
- [11] 何为民,罗清礼,夏瑞南.114 例眼附属器淋巴增生性病变的病理分析[J]. *中国实用眼科杂志*, 2001,19(1):68-70.
- [12] Husain A, Roberts D, Pro B, et al. Meta-analyses of the association between Chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphoma and the response of ocular adnexal lymphoma to antibiotics[J]. *Cancer*, 2007,110(4):809-815.
- [13] Ferreri AJM, Viale E, Guidoboni M, et al. Clinical implications of hepatitis C virus infection in MALT-type lymphoma of the ocular adnexa[J]. *Ann Oncol*, 2006,17(5):769-772.
- [14] Ferreri AJ, Ponzone M, Viale E, et al. Association between Helicobacter pylori infection and MALT-type lymphoma of the ocular adnexa: clinical and therapeutic implications[J]. *Hematol Oncol*, 2006,24(1):33-37.
- [15] 徐玲,蒋永强,吴晓梅,等.眼附属器恶性淋巴瘤 172 例临床病理分析[J]. *眼科新进展*, 2011,31(3):254-257.
- [16] 韦超兵,赵立宇,方严,等.眼眶黏膜相关性淋巴样组织淋巴瘤的 MRI 成像特征及临床分析[J]. *临床眼科杂志*, 2017,25(4):350-352.
- [17] Tanimoto K, Kaneko A, Suzuki S, et al. Long-term follow-up results of no initial therapy for ocular adnexal MALT lymphoma[J]. *Ann Oncol*, 2006,17(1):135-140.
- [18] Bayraktar S, Bayraktar UD, Stefanovic A, et al. Primary ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT): single institution experience in a large cohort of patients[J]. *Br J Haematol*, 2011,152(1):72-80.
- [19] 宁丰,叶进,魏立强,等.一线化疗治疗眼附属器 MALT 淋巴瘤临床疗效[J]. *中国实验血液学杂志*, 2012,20(4):912-916.
- [20] Annibaldi O, Chiodi F, Sarlo C, et al. Rituximab as single agent in primary malt lymphoma of the ocular adnexa[J]. *Biomed Res Int*, 2015:895105.

收稿日期:2020-08-21 修回日期:2020-09-18 编辑:王国品