

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.05.07

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2020.05.07>

## 眼附属器Rosai-Dorfman病的临床病理观察

肖方星, 罗春华, 王静, 袁媛, 郑启忠

(厦门市中医院病理科, 福建 厦门 361009)

**[摘要]** 眼附属器结外Rosai-Dorfman病(Rosai-Dorfman disease, RDD)是罕见的特发性淋巴组织特发性疾病。通过对3例眼附属器结外RDD进行组织学常规HE检查、组织化学和免疫组织化学染色,其组织病理学特征为低倍镜下不同程度淡染区和深染区相间排列,高倍镜下组织细胞成群或成巢,少数有淋巴细胞伸入现象,纤维组织增生明显。免疫组织化学染色结果显示组织细胞S-100和CD68阳性,CD1a, CD30, HMB45阴性。组织病理学和免疫组织化学有一定特征性,但易造成误诊、漏诊,需要和该部位的炎症性疾病以及肿瘤鉴别。

**[关键词]** 结外Rosai-Dorfman病; 临床病理; 眼附属器

## Extranodal Rosai-Dorfman disease of the ocular adnexa: A clinicopathologic study

XIAO Fangxing, LUO Chunhua, WANG Jing, YUAN Yuan, ZHENG Qizhong

(Department of Pathology, Chinese Traditional Medical Hospital of Xiamen, Xiamen Fujian 361009, China)

**Abstract** Extranodal Rosai-Dorfman disease (RDD) of the ocular adnexa is a rare idiopathic disease of lymphoid tissue. By performing routine histological examination (HE), histochemical and immunohistochemical staining on three cases of extranodal RDD of the ocular adnexa, we found the histopathological features of the disease: light-stained areas and deep-stained areas were arranged alternatively at low-magnification; the tissue cells were clustered or nested in three to five groups at high magnification, occasionally with lymphocytes penetrating into the tissues; and the fibrous tissue hyperplasia was obvious. Immunohistochemical staining showed that S-100 and CD68 were positive in the tissue cells, while CD1a, CD30 and HMB45 were negative. Therefore, the disease has certain unique histopathological and immunohistochemical features. But it is still likely to be missed or misdiagnosed. It needs to be distinguished from inflammatory diseases and tumors in this area.

**Keywords** extranodal Rosai-Dorfman disease; clinical pathology; ocular adnexa

收稿日期 (Date of reception): 2020-04-21

通信作者 (Corresponding author): 肖方星, Email: 854509798@qq.com

Rosai-Dorfman病(Rosai-Dorfman disease, RDD)又称窦组织细胞增生伴巨大淋巴结病(sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy, SHML), 是一种少见的病因未明的特发性淋巴组织增生性疾病。患者可伴有发热、白细胞增多、血沉快以及多克隆性丙种球蛋白血症等。发生在眼附属器结外RDD更是一种少见疾病, 它与该部位感染性疾病和肿瘤在组织学上具有一定相似性, 如对本病认识不足易造成漏诊、误诊耽误病情。本文收集2011年1月至2019年12月厦门眼科中心送检厦门市中医院外检病例中3例诊断为眼附属器RDD患者, 结合文献, 探讨发生于眼附属器RDD的临床病理学特征、诊断和鉴别诊断要点。

## 1 临床资料

例1, 男, 17岁, 发现右眼结膜肿物半年, 有长期患“慢性鼻窦炎”病史, 经抗炎治疗无明显改善。查体双侧颈部及其他部位浅表淋巴结无肿大。眼部检查: 右眼球结膜有一肿物, 大小10 mm×8 mm, 边界清, 无压痛。

例2, 女, 14岁, 左眼球突出4个月。查体全身浅表淋巴结未触及。眼部检查: 左眼球突出, 眼睑略肿胀, 眼眶鼻上方可触及硬性肿物, 与周围境界不清, 活动性差, 无触痛。CT检查左眼眶内上方见一个结节状软组织密度影, 最大范围约23 mm×15 mm, 密度不均, 与邻近眼肌分界不清, 邻近骨质未见破坏征象。

例3, 男, 50岁, 发现左眼眶下缘肿物2个月, CT检查左眼眶及左上颌窦占位性病变, 在当地医院行上颌窦肿物切除手术, 术后给予抗感染治疗, 左眼眶肿物逐渐增大。查体全身浅表淋巴结未触及, 眼部检查: 左眼下眶缘触及一肿物, 质硬, 基底宽与骨壁相连, 活动性差, 无触痛, 眼球突出, 眼球向下运动轻度受限。眼眶CT显示左眼眶下部见多发结节状软组织密度影, 最大范围约20 mm×14 mm, 与邻近眼肌、视神经部分分界不清, 邻近骨质无破坏征象。

3例手术切除标本常规10%中性甲醛固定, 石蜡包埋, 切片, HE染色, 光镜观察。同时对石蜡包埋的病变组织进行PAS、抗酸、六胺银和W-S特殊染色。免疫组织化学采用EnVision法, 抗体有

S100, CD68, CD30, CD1a, Desmin,  $\alpha$ -AAT, Vimentin, CK和HMB45均购自福州迈新生物技术开发有限公司产品。

例1右眼球结膜肿物大小1.3 cm×1.1 cm×0.7 cm, 结节状, 无包膜, 切面灰白淡黄色, 质较硬; 例2左眼眶肿物大小2.5 cm×1.5 cm×0.5 cm, 表面为大小不一结节状, 无包膜, 切面灰白色, 质较硬。例3左眼眶肿物大小2.0 cm×1.5 cm×0.8 cm, 表面结节状, 无包膜, 灰白色, 质较硬。在光镜下, 3例组织学改变基本相似, 低倍镜下观察类似于肉芽肿性病变, 增生的纤维组织将病变分隔成不规则片块状或实性结节状结构, 无坏死, 可见淡染区和深染区交错相间(图1)。在高倍镜下, 淡染区为成群或成片分布的组织细胞, 细胞体积大, 呈卵圆或多角形, 相当于小淋巴细胞10~30倍, 核中心位, 较大, 核仁可见, 未见核分裂象; 细胞质丰富, 淡嗜酸性或透明, 有时呈空泡状或泡沫状, 细胞边界不明显。少数组织细胞有伸入现象, 被吞噬的淋巴细胞或浆细胞周围可见空亮区(图2)。部分区域可见梭形组织细胞, 核杆状, 细胞质泡沫状(图3)。深染区为大量成熟的浆细胞和淋巴细胞, Russel小体偶见。

3例患者的PAS、抗酸、六胺银和W-S特殊染色均为(-), 未见真菌、螺旋体和抗酸杆菌等病原菌。免疫组织化学大多数组织细胞Vimentin, S100(图4), CD68,  $\alpha$ -AAT均阳性表达, CK, CD1a, HMB45, Desmin均呈阴性反应。

病理诊断: (眼附属器)结外Rosai-Dorfman病。

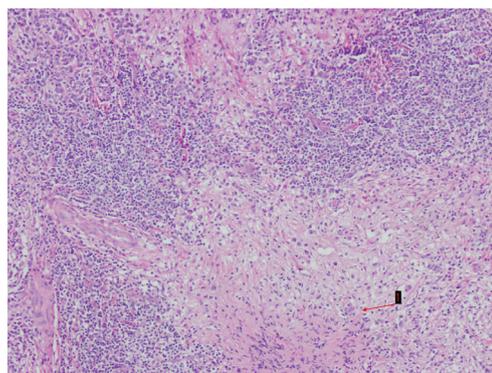


图1 浅染区(箭头)与深染区相互交错(HE, ×100)

Figure 1 Interlaced light staining area (arrow) and dark staining area (HE, ×100)

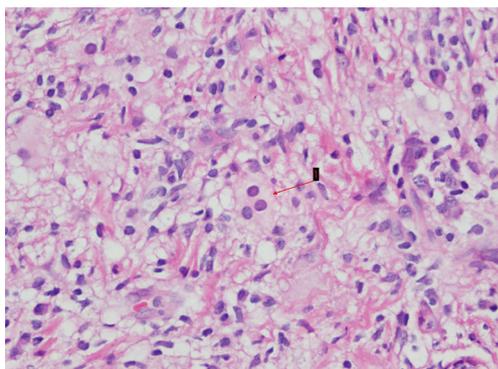


图2 组织细胞三五成簇, 体积大, 核卵圆形, 细胞质淡嗜酸, 可见淋巴细胞伸入现象(箭头; HE,  $\times 200$ )

Figure 2 Tissue cells are clustered, large in size, with ovoid nuclei and light acidophilic cytoplasm, and lymphocyte penetration can be seen (arrow; HE,  $\times 200$ )

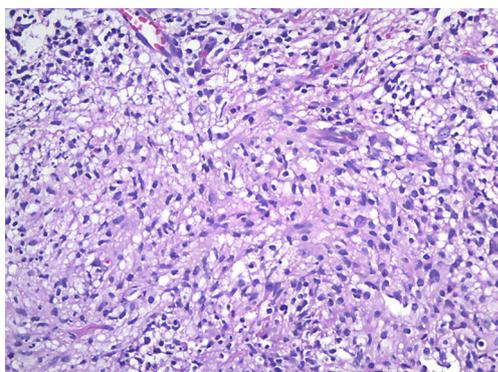


图3 细胞呈梭形, 细胞质淡嗜酸或泡沫状(HE,  $\times 100$ )

Figure 3 Cells are spindle shaped, cytoplasm light acidophilic or foamy (HE,  $\times 100$ )

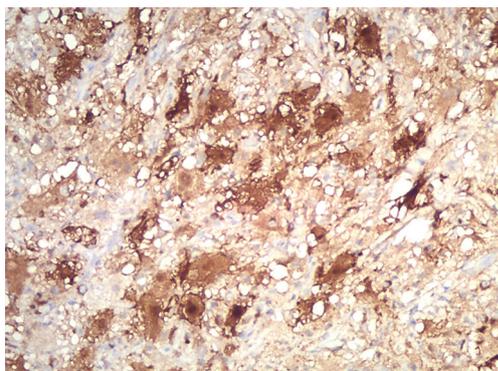


图4 组织细胞S100阳性染色(IHC,  $\times 200$ )

Figure 4 S-100 is positive in the tissue cells (IHC,  $\times 200$ )

## 2 讨论

RDD由Azoury和Reed于1966年首先描述, 1969年Rosai和Dorfman<sup>[1]</sup>对该病作了详细的研究, 描述为巨大淋巴结病伴窦组织细胞增生症(SHML), 易结外发生, 而结外不存在淋巴结故目前称为RDD。该病身体任何部位均可发生, 43%的病例出现单纯结外部位侵犯, 常好发于皮肤部位, 发生在头颈部者多见于鼻腔或鼻窦, 而发生在眼附属器(即眼睑、结膜、泪器和眼眶)更罕见, 占眼部疾病0.03%<sup>[2]</sup>, 占有所有RDD发生率7%~10%<sup>[3]</sup>, 57%双侧眼附属器同时受累, 发生眼眶RDD95%<sup>[4]</sup>累及鼻窦和颈部淋巴结。

眼附属器RDD以儿童、青少年多见, 发病年龄5~65(中位数13)岁, 男女比为3:4<sup>[2]</sup>。发生眼眶多数患者表现为眼球突出, 活动受限, 视力下降, 95%颈部淋巴结肿大, 常可累及鼻窦、颅内及上呼吸道。CT检查常为眶内占位, 可破坏周围软组织及骨组织。发生在眼睑及泪器通常为单侧无痛性缓慢生长的肿物, 其他部位少见累及。眼附属器各部位发生率由高到低依次为眼眶、眼睑、泪器, 其中发生在泪腺仅有4例报告<sup>[5]</sup>。患者常伴有发热、贫血、白细胞升高、血沉加快。本组3例均发生在单侧眼附属器, 无颈部淋巴结累及, 其中例3上颌窦受累, 例1有长期鼻窦炎病史, 但无鼻窦组织学活检, 难以明确是否鼻窦也受累。眼附属器RDD病理特征上肿块大体上呈结节状, 无包膜, 境界较清楚, 大小1.5~5.0 cm, 切面灰白淡黄色, 质地中等偏硬。在低倍镜下, 淡染区和深染区交错相间, 形成结节状或索状分布, 有不同程度增生纤维分隔病变区, 纤维化程度与结内RDD对比更显突出。在高倍镜下, 淡染区组织细胞成群或成片, 细胞体积大, 细胞质丰富, 淡嗜酸性或透明、泡沫状, 细胞边界不清。细胞核圆或卵圆形, 核染色质淡染, 有时核仁明显, 核分裂象少见。RDD另一个特征性组织学改变为淋巴细胞伸入现象, 即在组织细胞质中吞噬淋巴细胞、浆细胞或中性粒细胞, 眼附属器RDD典型的组织细胞伸入现象不易见到, 但仔细寻找总能找到。深染区主要为浆细胞、淋巴细胞和少数中性粒细胞, 浆细胞尤为明显, 时常可见Russel小体, 淋巴滤泡生发中心偶见。淋巴细胞、浆细

胞多克隆性, 是反应性炎症细胞。免疫组织化学组织细胞S-100阳性较特征性表达。其他CD68, Lyzosome,  $\alpha$ -AAT等组织细胞标记抗体阳性, 而CD1a和CD30阴性。组织化学染色PAS、W-S、抗酸和六胺银染色均未见阳性病原菌。

RDD确切的病因仍不明确, 其发病机制可能与感染细菌、病毒及免疫功能低下有关。Mehraein等<sup>[6]</sup>通过用人类微小病毒B19衣壳多肽蛋白vp1/vp2单克隆抗体, 在RDD组织细胞内检测到B19病毒。Luppi等<sup>[7]</sup>也证实了其组织细胞表达HHV-6的ORF-1蛋白, 表明RDD的发生与病毒感染密切相关。刘梅等<sup>[8]</sup>认为RDD与IgG4相关疾病有交叉。

眼附属器RDD的组织学有一定特征性, 但组织细胞淋巴细胞伸入现象并不十分显著, 而纤维组织增生明显, 如果对本病缺乏认识, 特别是在眼部单独发病而颈部及其他浅表淋巴结又无肿大时, 极易发生误诊或漏诊。例1经北京同仁医院和上海复旦大学附属肿瘤医院多次会诊才得以确诊, 例3上颌窦肿物在当地医院也被误诊为慢性肉芽肿性炎症。需与眼附属器RDD相鉴别的疾病:

1) 肉芽肿性炎。发生在睑结膜的RDD最易与肉芽肿性炎混淆, 这是鉴别诊断中的难点与重点。眼部常见肉芽肿性炎有结核、麻风、梅毒、真菌及其他化脓性肉芽肿等, 这是一组具有特殊病理特征的非肿瘤性病变, 组织病理学上都可以表现为组织细胞、淋巴细胞和浆细胞等慢性炎症细胞混合性增生, 但各自有其病变特点。结核结节中央常有干酪样坏死, 坏死外周常见到郎罕细胞及类上皮细胞, 抗酸染色能找见抗酸杆菌; 麻风多为瘤型麻风, 眼睑、眉弓及面部皮肤易受累及, 出现麻风细胞, 该细胞圆形或不规则多边形, 胞膜薄, 界限不清, 细胞质内有脂质空泡, 抗酸染色见散在或成束麻风杆菌; 梅毒则为大量浆细胞浸润, 血管内膜炎明显, 血管腔闭塞, W-S染色见梅毒螺旋体; 真菌感染有菌丝, 周围肉芽肿性反应; 化脓性肉芽肿是由于麦粒肿、皮脂腺或睑板腺囊肿破裂溢出感染所致, 中心为化脓性炎, 小脓肿形成。2) 结节病。为无干酪样坏死的类上皮细胞结节, 结节中有多核巨细胞, 巨细胞的细胞质内可见放射状星形小体和层状Schanmann小体, 而RDD病难以见到多核巨细胞。3) 朗格汉斯细胞组织细胞增生症。即朗格汉斯细胞和组织细胞增生伴淋巴细胞浸润和纤维化的一种病变, 组织细胞相对较小, 核有皱褶, 呈咖啡豆样改变, 有核

沟, 核仁不明显, 无淋巴细胞伸入现象, 在低倍镜下不出现淡染与深染区相间的特征, 同时具有特征性的嗜酸性粒细胞背景; 免疫组织化学S-100和CD1a阳性。4) 黄色肉芽肿。增生梭形纤维母细胞呈束状或编织排列, 其中可见形态多样细胞, 有泡沫状、单核、多核或杜顿样细胞, 无淋巴细胞伸入现象, S-100阴性。5) 浆细胞性肉芽肿。表现为浆细胞、淋巴细胞和组织细胞混合组成的肉芽肿, 并有纤维增生或纤维化, 但组织细胞相对较小, 无淋巴细胞伸入现象, 免疫组织化学S-100缺乏阳性表达。6) 淋巴瘤。特别是具有组织细胞和纤维化背景伴有组织细胞样肿瘤性大细胞的淋巴瘤容易混淆, 如NK/T细胞淋巴瘤、T细胞/组织细胞丰富的大B细胞淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤等。这些淋巴瘤共同特征是肿瘤细胞都具有明显的异型性, 可借助免疫组织化学与RDD鉴别。

约50%眼附属器RDD患者需要进一步治疗, 治疗的目标应为美观、保证机体正常功能, 防止复发及后遗症的形成。常见的治疗包括激素、化疗、干扰素、手术等, 其中外科手术治疗是最有效的手段, 当肿块巨大, 多发或反复复发及肿瘤手术切除有残留时, 常辅以化疗及全身激素治疗。眼附属器RDD预后较好, 多数可自愈, Foucar等<sup>[9]</sup>报告RDD患者54%病情稳定, 21%可自行消退, 仅1%患者进展。Vemuganti等<sup>[2]</sup>研究显示: 7例患者中, 有2例1年内复发, 可能与没有行手术切除治疗有关, 复发后激素治疗效果良好, 伴有免疫异常、多灶性和多器官受累时预后不良。本组例1随访7个月, 例2、例3分别随访3.0年和3.4年, 均无复发。

综上所述, 眼附属器RDD是一种罕见组织细胞增生性疾病, 病因不明, 其特征性的形态学表现即组织细胞内淋巴细胞伸入现象不显著, 纤维组织增生明显, 极易造成误诊、漏诊, 而免疫组织化学S100阳性CD1a阴性表达有助于诊断, 及时治疗能提高患者的治愈率。

## 参考文献

1. Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. A newly recognized benign clinicopathological entity[J]. Arch Pathol, 1969, 87(1): 63-70.

2. Vemuganti GK, Naik MN, Honavar SG. Rosai dorfman disease of the orbit[J]. J Hematol Oncol, 2008, 1: 7.
3. La Barge DV 3rd, Salzman KL, Harnsberger HR, et al. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): imaging manifestations in the head and neck[J]. Am J Roentgenol, 2008, 191(6): W299-W306.
4. Goyal A, Mittal A. Destombes-rosai dorfman disease: a rare case report[J]. J Maxillofac Oral Surg, 2011, 10(2): 173-175.
5. Li J, Ge X, Ma JM, Li M. Rosai-Dorfman disease of unilateral lacrimal gland in an elderly Chinese male[J]. Int J Ophthalmol, 2012, 5(4): 541-542.
6. Mehraein Y, Wagner M, Remberger K, et al. Parvovirus B19 detected in Rosai-Dorfman disease in nodal and extranodal manifestations[J]. J Clin Pathol, 2006, 59(12): 1320-1326.
7. Luppi M, Barozzi P, Garber R, et al. Expression of human herpesvirus-6 antigens in benign and malignant lymphoproliferative diseases[J]. Am J Pathol, 1998, 153(3): 815-823.
8. 刘梅, 李席如, 李瑛, 等. 乳腺Rosai-Dorfman病4例临床病理分析[J]. 诊断病理学杂志, 2017, 24(10): 725-730.
9. LIU Mei, LI Xiru, LI Ying, et al. Rosai-Dorfman disease in the breast: a clinicopathologic analysis of four cases[J]. Chinese Journal of Diagnostic Pathology, 2017, 24(10): 725-730.
9. Foucar E, Rosai J, Dorfman R. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): review of the entity[J]. Semin Diagn Pathol, 1990, 7(1): 19-73.

本文引用: 肖方星, 罗春华, 王静, 袁媛, 郑启忠. 眼附属器Rosai-Dorfman病的临床病理观察[J]. 眼科学报, 2020, 35(2): 137-141. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.05.07

**Cite this article as:** XIAO Fangxing, LUO Chunhua, WANG Jing, YUAN Yuan, ZHENG Qizhong. Extranodal Rosai-Dorfman disease of the ocular adnexa: A clinicopathologic study[J]. Yan Ke Xue Bao, 2020, 35(2): 137-141. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.05.07