

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.09.10

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2021.09.10>

## 眼附属器淋巴组织增生性疾病的病理诊断

何为民, 蹇欢, 王钰娇

(四川大学华西医院眼科, 成都 610041)

**[摘要]** 眼附属器淋巴组织增生性疾病作为一类疾病的总称, 包括了良性淋巴组织增生、非典型性淋巴组织增生、IgG4相关眼病以及多种恶性淋巴瘤在内的数十种疾病类型。临床诊断此类疾病应将患者眼部体征、影像学检查与病理学检查紧密结合。随着免疫表型及分子病理等检测技术的进步, 此类疾病之间的鉴别诊断正逐渐清晰。本文就眼附属器淋巴组织增生性疾病进行系统性描述, 并重点探讨该类疾病的病理鉴别诊断。

**[关键词]** 淋巴组织增生性疾病; 眼附属器; 病理

## Pathological diagnosis of ocular adnexal lymphoproliferative disease

HE Weimin, JIAN Huan, WANG Yujiao

(Department of Ophthalmology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**Abstract** Ocular adnexal lymphoproliferative disease, as a general term, contains reactive lymphoid hyperplasia, atypical lymphoid hyperplasia, IgG4 related ocular disease and malignant lymphoma. The clinical diagnosis of this kind of disease should integrate patient's symptoms, imaging features and pathology characteristics. Development of immunophenotyping, molecular pathology and other detection technology will help with the differential diagnosis of ocular adnexal lymphoproliferative disease. This article is going to discuss the etiology, epidemiology, diagnosis and treatment of ocular adnexal lymphoproliferative disease, with a focus on the clinicopathological differential diagnosis of such disease.

**Keywords** lymphoproliferative disease; ocular adnexal; pathology

眼附属器淋巴组织增生性疾病(ocular adnexal lymphoproliferative disease, OALD)并非某一单独类型的疾病, 而是发生于眼附属器的所有淋巴组织增生性疾病的总称, 其中包含具有30余种亚型的恶性淋巴瘤、良性反应性淋巴组织增生

(reactive lymphoid hyperplasia, RLH)、介于二者之间的非典型性淋巴组织增生(atypical lymphoid hyperplasia, ALH), 以及随着近年来免疫表型、分子病理及遗传学等技术的发展, 从LH中分出的IgG4相关眼病等其他疾病。由于OALD的临床及影

收稿日期 (Date of reception): 2021-07-20

通信作者 (Corresponding author): 何为民, Email: hewm888@hotmail.com

像特征既有相似性又具多样性, 临床医生仅凭借其临床表现和影像学检查难以对淋巴瘤和良性淋巴组织增生性病变进行准确区分和诊断, 因此对受累组织的病理学检查显得尤为重要, 其不仅可以明确诊断, 也能指导后续的治疗以及对预后的评估。

## 1 组织起源及相关病因学说

眼附属器包括眼睑、结膜、泪器、眼外肌及眼眶。眼球及眼附属器作为人体独立的器官, 其组成部位分别由表面外胚叶、神经外胚叶、中胚叶等分化而来。研究<sup>[1-3]</sup>表明: 正常人的结膜及泪器存在淋巴组织, 且包含完全免疫应答所需的成分, 故归类为黏膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT), 又称为眼部相关淋巴组织(eye-associated lymphoid tissue, EALT)。而正常眼眶软组织目前尚未发现含有淋巴相关结构。

OALD的病因目前尚未完全研究清楚, 主流观点认为可能与慢性的炎症刺激以及免疫系统异常有关<sup>[1,4]</sup>。有研究<sup>[5]</sup>发现部分RLH可见于干燥综合征(Sjögren综合征)患者。眼部淋巴增生性病变的发病可能与某些特殊病原学感染相关。不少研究提出鹦鹉热原虫在眼附属器淋巴瘤的病变组织中阳性检出率较高<sup>[6-7]</sup>, 但也有研究得出了阳性率较低的结论<sup>[8]</sup>。此外幽门螺旋杆菌被证实与胃、十二指肠等部位的淋巴组织增生有一定关联<sup>[9]</sup>, 但未发现其与眼部淋巴瘤的关联<sup>[8]</sup>。人疱疹病毒6型、7型以及EBV也被发现可能与OALD的发病有关<sup>[10]</sup>。

T淋巴细胞与B淋巴细胞作为人体免疫系统中极为重要的组成成分, 明白其正常的分化发育、表面标志物等内容, 有助于临床医生理解并掌握OALD的病理诊断知识。B淋巴细胞与T淋巴细胞均自骨髓内产生, B淋巴细胞在骨髓中发育成熟, 而T淋巴细胞则迁移至胸腺内发育成熟, 二者成熟后定居于外周淋巴器官。在成熟过程中淋巴细胞需要建立自身免疫耐受, 并经过基因重排建立种类多样、数量庞大的功能性B细胞受体(B cell receptor, BCR)或T细胞受体(T cell receptor, TCR); 在不同的分化阶段, 这些免疫细胞(不单指T、B细胞)表达不同的表面标志物, 现代科学技术采用单克隆抗体识别技术将其归类为不同的分化群(cluster of differentiation, CD), 这些免疫组织化学标志物对正确诊断有极大的意义。

## 2 流行病学及临床类型

眼附属器淋巴瘤在OALD中占比最高, 其中以非霍奇金淋巴瘤为主; 其次为眼附属器RLH。有研究<sup>[11]</sup>表明眼附属器淋巴瘤占比可达全部OALD的16%, 此外IgG4相关眼病这一分类也逐渐出现在大众视野中。目前被报道的眼部非霍奇金淋巴瘤亚型有结外边缘区淋巴瘤(extranodal marginal zone lymphoma, EMZL)或黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤(extranodal marginal zone lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue, MALT淋巴瘤)、弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)、套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)、结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤(extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, NKTC-N), 慢性淋巴细胞白血病/小细胞淋巴瘤(chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, CLL/SLL)、滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL); 较为少见的有淋巴浆细胞型淋巴瘤(lymphoplasmacytic lymphoma, LPL)、脾边缘区淋巴瘤(splenic marginal zone lymphoma, SMZL)、T细胞大颗粒淋巴细胞性白血病(T-cell large granular lymphocytic leukemia, TLGL)、自然杀伤细胞淋巴瘤(natural killer cell lymphoma, NKCL)等<sup>[1,11-14]</sup>。根据不同的人种、地区及环境差异, 各亚型的患病率也有不同<sup>[11]</sup>。研究发现眼附属器淋巴瘤既可为原发灶, 其中大多数原发性眼附属器淋巴瘤为EMZL/MALT淋巴瘤<sup>[2-5]</sup>, 也可继发于全身其他部位(尤其是淋巴结)的淋巴增生病变, 后者多见于MCL、CLL/SLL、LPL、SMZL、FL<sup>[13-14]</sup>。

OALD的患者年龄差异较大, 大多数眼部淋巴瘤发生于老年患者; 少数淋巴瘤如Burkitt淋巴瘤(Burkitt lymphoma, BL)、自然杀伤型T细胞淋巴瘤(natural killer T cell lymphoma, NKTL)可见于年轻人群, 而RFH、ALH、IgG4相关眼病患者的年龄总体亦偏向年轻化<sup>[12,15-18]</sup>。关于OALD的性别差异目前尚无统一论, 一项353例大样本回顾性研究<sup>[14]</sup>提示眼附属器淋巴瘤的女性患者多于男性, 而其他研究<sup>[15-16,19]</sup>则发现MALT淋巴瘤、MCL、T细胞淋巴瘤及ALH病变的男性患者占比多于女性, FL以女性为主, DLBCL、RLH的男女患病比例基本相当。提示可能根据不同地区及疾病亚型OALD呈现不同的性别比例。

大多数情况下, LH进展缓慢, 淋巴瘤的进展

速度取决于疾病本身的分化等级和侵袭性等, 低级别的淋巴瘤如MALT淋巴瘤、FL、CLL/SLL等进展缓慢, 中等侵袭性的MCL也较慢, 而BL、DLBCL等高级别淋巴瘤则进展较快<sup>[4,19]</sup>。多数OALD呈惰性临床表现, 但是部分侵袭性较高的淋巴瘤如BL仍有不同程度的系统性进展的风险<sup>[12-13,15]</sup>。大部分OALD为单眼发病, 尤其以ALH及MALT淋巴瘤常见, 少部分患者可以呈双侧同时病变, 可发生于结膜、泪腺、眼眶等不同部位<sup>[13,16]</sup>。国外一项大样本的研究发现OALD最常见于眼眶, 余后依次为结膜、泪器及眼睑<sup>[1,11]</sup>。OALD患者往往有类似的临床表现, 包括眼球突出、眼睑肿胀、上睑下垂、泪腺肿大、眼球运动障碍、眼红眼痛、视力下降等; 结膜处的病变多以EMZL/MALT淋巴瘤为主, 可表现为三文鱼色的结膜增厚<sup>[4,12,15-16,20]</sup>。

### 3 病理学诊断及鉴别诊断

在早期, 病理医师只能依靠光镜下的形态学改变进行病变的诊断, 由于并非所有的病变都具有典型的形态学表现, 部分病变组织的组织学表现介于良性及恶性之间, 在临床工作中难以对这类病变进行明确诊断。随着检验技术的不断发展, 免疫组织化学、分子遗传学等检测手段为临床诊断提供了更有利的工具, 与形态学表现和临床体征等相结合, 使得以往一些难以诊断的疾病可以被归类为明确的疾病类型。

恶性程度较高的肿瘤细胞通常具有相同类型的抗原受体基因构型和序列, 即单克隆性; 而多克隆则提示反应性病变, 指向RLH等良性或恶性程度低的病变。聚合酶链反应检测(polymerase chain reaction, PCR)及Southern blot对Ig重链(IgH)基因的检测, 流式细胞术和免疫组织化学等对Ig轻链(IgL) $\kappa$ 和 $\lambda$ 的检测均可以帮助判断病变是单克隆还是多克隆病变, 前者可以表现为 $\kappa > 2/3$ 或者 $\lambda < 1/3$ <sup>[20-21]</sup>。当形态学及免疫组织化学检查呈良性并不代表该病变完全没有恶变可能, 有时会出现PCR等辅助检查提示单克隆的特殊情况, 这可能与病变取材部位等因素有关。因此对于这一类患者, 建议行进一步检查, 甚至全身筛查以排除恶性病变或全身其他部位病变的可能性<sup>[4]</sup>。特别需要注意的是, 术后标本的处理可能会影响结果的准确性, 如石蜡处理后的组织可能会存在 $\kappa$ 链或 $\lambda$ 链等部分标志物的表达不理想<sup>[20]</sup>。

基因检测不仅可用于检测病变的单克隆及多克隆特性, 还可以通过其他基因特征帮助诊断。2015年的一篇研究通过对病变组织DNA进行核型分析发现恶性淋巴瘤中存在拷贝数变异, 而在RLH以及IgG4相关眼病中则并未检测出该变异, 提示可以通过检测拷贝数变异来进行疾病良恶性鉴别<sup>[22]</sup>。

#### 3.1 反应性淋巴组织增生(RLH)

RLH根据其病因及病理表现可分为单纯性和特异性两大类。单纯性RLH可继续分为淋巴滤泡增生为主、T区增生为主以及实性增生为主3个类型, 而特异性的RLH多形成肉芽肿坏死, 一般由某些特殊病原体, 如真菌、结核杆菌等引起<sup>[23]</sup>。

RLH的大体标本多呈现为灰白或黄白色病灶, 质地由软到硬不等<sup>[24]</sup>, 镜下表现为淋巴细胞增多, 淋巴细胞形态总体呈现高分化形态, 无细胞异型性改变。着色小体巨噬细胞、淋巴细胞以及树突状细胞镜下组成“满天星”状。形态及分布不规则的大小各异的淋巴次级滤泡存在, 其内生发中心可见明显的有丝分裂活性, 滤泡间区宽, 滤泡周围套区完整且有成熟的淋巴细胞分布, 极少见纤维化改变<sup>[4,12,15-16,20,25]</sup>。

RLH的淋巴滤泡可有B细胞标志抗体(CD20、CD79a)、生发中心可见bcl-6、CD10、CD23的阳性表现, bcl-2及IgD于套区处呈阳性表达而在生发中心内为阴性; T区可见到多数T细胞标志抗体(CD3、CD5)阳性表达<sup>[16,20,23,25-26]</sup>。其中CD21与CD23可用于检测生发中心的树突状细胞支架<sup>[25]</sup>。相比于ALH以及MALT淋巴瘤, RLH细胞的CD23及IgD阳性率更高<sup>[15]</sup>。

P53蛋白反应P53抑癌基因的突变情况, 在RLH中几乎不表达。Ki-67作为细胞增殖指数, 反应了增殖细胞的活性, 在正常组织的生发中心可有一定弱表达, 在RLH内的染色呈现为阳性率较高且集中于核区, 但是低于MALT淋巴瘤这类型高度的恶性病变组织<sup>[20,25]</sup>。原位杂交技术显示在RLH内Ig轻链 $\kappa$ 和 $\lambda$ 数量并无较大差异, 提示病变的多克隆性<sup>[25]</sup>。

#### 3.2 非典型性淋巴组织增生(ALH)

ALH具有和RLH类似的镜下表现, 即高分化的淋巴细胞组成大小各异的淋巴次级滤泡, 分区界限清晰, 缺乏纤维化组织, 可见着色小体巨噬

细胞。不同的是其淋巴滤泡的结构呈现了不同程度的破坏形态, 表现为分散、不规则且破碎的生发中心、套区片段等, 类似于淋巴瘤样的非典型性改变, 生发中心外可见有丝分裂, 此外存在部分不成熟的淋巴细胞, 但是并无IgH基因单克隆或寡克隆的免疫组织化学或分子遗传学改变; 或者具有IgH基因单克隆或寡克隆的分子遗传学改变但无非典型性的形态学改变, 凭借这一特点往往可以与淋巴瘤相鉴别<sup>[4,15-16,27]</sup>。事实上, 此类诊断属于灰色区域, 在临床上无法进一步分型的淋巴组织增生性病变更往往会被归类于ALH, 随着病理检测技术的不断发展, 愈来愈多的疾病从这一诊断中被分出。

### 3.3 IgG4相关眼病

作为近几年新发现的一类疾病, IgG4相关眼病在既往的临床诊断中被归类于LH病变。随着检测技术的发展以及医学研究者的探索, 归纳总结此类累及全身多处器官的纤维炎性疾病的特性, 形成新的疾病分支。2012年国际上对于IgG4疾病的临床及病理诊断形成了初步共识: 病理下的淋巴细胞、浆细胞密集浸润、层状纤维化、闭塞性静脉炎, 以及非闭塞性静脉炎和嗜酸粒细胞增多, 镜下可见IgG4+/IgG+细胞>40%, 以及高倍镜下可见>10个IgG4+浆细胞; 血清IgG4浓度>135 mg/dL<sup>[28-29]</sup>。淋巴细胞以T细胞为主, 少数B细胞, 此外并不要求满足所有诊断条件<sup>[30]</sup>。需要注意的是, 眼部IgG4相关病变与全身其他部位相比似乎较少发生闭塞性静脉炎<sup>[30-32]</sup>。2015年日本提出了一项专门针对眼部IgG4相关病变的诊断标准, 该标准更详细地描述了眼部组织的病变情况, 强调镜下生发中心增多, 并且将每高倍镜下IgG4+浆细胞的数量提高至50及以上<sup>[33]</sup>。

IgG4相关眼病的T细胞标志物CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8, 以及其他细胞表面标志物如CD10、CD23、CD38和CD138的阳性率普遍较高; CD25、CD19呈低表达<sup>[21,34]</sup>; 此外其B细胞标志物CD79a也呈现阳性<sup>[35]</sup>。

需注意血清IgG4的增高并非其特异性表现, 部分MALT淋巴瘤、眼眶炎性假瘤、Castleman病等均可能出现血清IgG4的增高<sup>[29,36-37]</sup>。因此在诊断IgG4相关眼病时, 不建议单独使用该指标, 应结合镜下IgG4阳性表达的浆细胞数量情况; 此外, IgH、IgK基因克隆性检测亦可用于辅助鉴别

IgG4相关眼病与淋巴瘤。有研究<sup>[38]</sup>表示IgG4相关疾病可能与恶性肿瘤患病率增高有关, 但是也有研究<sup>[39]</sup>提出一些患者在患有IgG4相关疾病之前即存在恶性肿瘤的病史。笔者之前报道过1例双眼分别发生IgG4相关眼病以及DLBCL的案例, 推测该DLBCL可能是由IgG4相关眼病转化而来, 但目前仍需进一步研究来加以证实IgG4相关眼病与恶性肿瘤之间的关系<sup>[40]</sup>。

### 3.4 淋巴瘤

在眼部发生的淋巴瘤中, B细胞来源占绝大多数, 仅少数为T细胞或T细胞与NK细胞混合来源<sup>[19]</sup>。在病理形态学上, 眼部的淋巴瘤与发生在其他部位的同类型淋巴瘤类似。

眼部淋巴瘤细胞的组成通常较为单一, 多数呈小至中等大小, 细胞异型性不明显, 罕见病理学核分裂。显微镜下的细胞形态学改变结合免疫组织化学等检测, 不难与RLH鉴别开来, 而ALH尽管具有少数类似于淋巴瘤的组织破坏改变, 但是结合其IgH基因单克隆或寡克隆的缺失也可有助于鉴别<sup>[27]</sup>。本文就以下几类常见眼部淋巴瘤的病理表现进行描述。

#### 3.4.1 EMZL/MALT淋巴瘤

在组织学上EMZL/MALT淋巴瘤表现为大量的B细胞来源的瘤细胞浸润滤泡外及滤泡边缘区, 可于边缘区形成的单一片状浸润, 或呈弥漫分布。细胞体积为小至中等, 以单核样淋巴细胞为主, 胞质中等量且淡染, 而淋巴滤泡具有较小的生发中心, 伴缩窄甚至消失的帽区, 甚至无滤泡结构的存在; 典型病变还具有淋巴上皮病变(即呈簇状分布的异型B淋巴细胞浸润破坏上皮组织)和滤泡克隆化(即肿瘤细胞浸润甚至替代原有的淋巴滤泡)<sup>[16,20,27,34,41]</sup>。

EMZL/MALT淋巴瘤缺乏特异性标记, 其B细胞相关抗原CD19、CD20、CD79a呈高表达, 提示了高度的B淋巴细胞的单克隆增殖, 表面免疫球蛋白IgM以及抗原CD25、bcl-2通常呈阳性表达; CD23及IgD阳性的淋巴滤泡少见; CD5以及CD10、CD45RO染色阴性<sup>[5,15-16,34,42]</sup>。病变有极大概率检测到P53蛋白阳性, Ki-67阳性表达可>10%, 且阳性率亦高于RLH及正常组织<sup>[20]</sup>。肿瘤组织通常表现为IgH或IgK基因单克隆改变。BIOMED-2抗原受体基因克隆性重排检测方法是国际公认的淋巴瘤检测手段, 对于淋巴瘤的诊断较为准确, 但

是由于该检测手段较为复杂,且碍于其高昂的成本无法在我国临床广泛应用<sup>[15]</sup>。

#### 3.4.2 弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)

在眼眶局部生长的DLBCL与其他部位的DLBCL有相似的病理及免疫组织化学表现<sup>[43]</sup>。镜下由体积大于小淋巴细胞2倍及以上的弥漫性增生的肿瘤细胞组成,形态相对单一,具有高度异质性以及侵袭性。其形态可类似于中心母细胞、间变大细胞、浆母细胞等,呈圆形或椭圆形,核为圆形或分叶样泡状,染色质边集且较细,有一到两个居中的核仁,细胞质中等或深染,呈嗜碱性或嗜双色性或透明<sup>[27,42,44]</sup>。

DLBCL免疫表型以B细胞表面抗原CD19、CD20、CD79a以及bcl-2、bcl-6阳性为主;CD10在部分病例中为阳性,CD21及CD23较为多变,CD5很少为阳性,CD3表型为阴性<sup>[43-44]</sup>。

#### 3.4.3 慢性淋巴细胞白血病/小细胞淋巴瘤(CLL/SLL)

作为一类惰性恶性肿瘤,CLL/SLL镜下表现以弥漫浸润的单形性大于正常淋巴细胞的小淋巴细胞增生为特点,期间穿插有散在分布的前淋巴细胞,可见淋巴结构破坏。具有特征性的表现是“假滤泡”的形成,即部分前淋巴细胞局部形成淡染的增殖中心,可有一定的诊断价值<sup>[42,45]</sup>。值得注意的是,由于FL也存在类似的滤泡结构,所以需要结合免疫染色来进一步鉴别,与CLL/SLL相比,FL不表达CD5、CD23、CD43,而CD10为阳性表达<sup>[46]</sup>。

作为B淋巴细胞起源的恶性肿瘤,其B细胞标志物(CD20以及CD79a等)、CD5、CD43、CD23、LEF-1通常呈阳性表达;此外,CD10与cyclinD1等通常不表达。具有两种阳性强度的CD5在反应性T细胞中强阳性的表达有助于临床明确诊断CLL/SLL<sup>[12,42,45-47]</sup>。

#### 3.4.4 滤泡性淋巴瘤(FL)

FL属于惰性B淋巴细胞肿瘤,在镜下由排列紧密、形态较为单一的淋巴滤泡组成,呈现结节状生长方式,硬化程度较低或无,淋巴结正常结构可完全消失,滤泡周边往往缺少明显的套区,病变组织内极少见到多核细胞。与RLH相比,滤泡细胞有丝分裂象较少。绝大多数FL的瘤细胞以中心细胞为主,体积稍大,核不规则,核仁不明显,有显著的锯齿状及线性皱褶。根据生发中心内的中心细胞与中心母细胞比例不同,可以分为三级:1级和2级FL以中心细胞为主,而3级FL的中

心母细胞数量占比最多,其恶性程度也最高,有向DLBCL转化的可能<sup>[25,42,44,48]</sup>。

B细胞标志物CD19、CD20、CD22染色阳性,CD10染色明显,绝大多数的FL其滤泡中心处bcl-2、bcl-6呈阳性。Ki-67染色部分均匀,且染色范围较RLH扩散,可有IgH与Bcl-2克隆性重排<sup>[12,25,44,46]</sup>。

#### 3.4.5 套细胞淋巴瘤(MCL)

MCL是生发中心外套层处B淋巴细胞起源的肿瘤;其内可见体积小至中等的肿瘤细胞增殖,呈结节样生长并侵犯正常淋巴结构,瘤细胞核不规则,边缘呈锯齿状,染色质较粗,核仁不明显,胞质较少,整体形态类似中心细胞。瘤体内往往可见透明变性的小血管,滤泡内结构被破坏,其内部可见多个大小不一的结节,主要分布于皮质区,生发中心可存在或萎缩或增生,结节间区分布有正常小淋巴细胞<sup>[42,48-49]</sup>。

套细胞瘤中往往可检测到CD5、CD19、CD20、CD22、CD79a、FMC7、bcl-2阳性表达,此外细胞周期蛋白D1为其特征性表达,主要由基因易位t(11;14)引起。Bcl-6、CD10以及CD23通常呈阴性<sup>[5,42,49-50]</sup>。

### 3.5 鉴别诊断之“炎性假瘤”

炎性假瘤作为眼部较常见的占位性病变之一,属于慢性非特异性炎性增生性疾病,由于其淋巴细胞浸润型的病理表现包括大量的淋巴细胞浸润,临床诊断时需与淋巴组织增生性疾病仔细鉴别。目前根据病理表现将其分为淋巴细胞浸润型、硬化型及混合型3类,病变可累及泪腺、眼外肌、巩膜、视神经鞘等多处结构<sup>[37,51]</sup>。炎性假瘤的大体表现可根据其亚型的不同呈现为息肉状、结节状或小叶状,少见坏死及出血,切面由灰白色至棕褐色不等<sup>[52]</sup>。典型的淋巴细胞浸润型镜下可表现为大量成熟淋巴细胞的浸润,其间分布有浆细胞、粒细胞、巨噬细胞等炎症细胞;硬化型炎性假瘤相对有较多的纤维结缔组织增生,而炎症细胞浸润减少;混合型病理表现则介于二者之间,总体而言,有丝分裂象较少见<sup>[37,53]</sup>。

对病变标本进行免疫组织化学检测,其内的非淋巴细胞组成成分可显示P53、AE1/AE3、desmin、calponin、 $\alpha$ -SMA阳性。而对于淋巴细胞浸润型的炎性假瘤,根据其淋巴细胞的组成成分,可有较多CD3、CD20等阳性的T细胞和B细胞表面

抗原表达, 然而S-100、CD34、CD35、CD117通常为阴性。因此与淋巴瘤相比, 淋巴细胞浸润型炎性假瘤的细胞成熟度较高, 且病理分裂像少见, 罕有恶性肿瘤证据, 再结合镜下的细胞学形态以及各类淋巴瘤特异性的免疫组织化学结果能够鉴别二者<sup>[52,54]</sup>。

## 4 分期、治疗及预后

### 4.1 眼部淋巴瘤的分期

肿瘤性疾病的分期在临床工作中往往有着重要的意义, 不仅可以帮助患者治疗方式的决策, 患者的预后情况也与疾病的分期相关。对于眼部附属器的原发性淋巴瘤, 目前可采取专用的TNM分期表进行相应的分期: 肿瘤侵袭部位从范围不明确至颅内侵犯可分为TX-T4d, 淋巴结的累及与否以及累及部位分为NX-N4, 根据肿瘤是否远处转移及转移部位分为MX-M1c<sup>[55]</sup>。

### 4.2 病理类型对治疗和预后的影响

手术切除作为OALD, 尤其是淋巴瘤的首选治疗方式之一, 已经被广泛应用于临床工作中; 由于多数OALD病变呈浸润性生长, 故手术可能无法彻底清除病灶, 术后的放疗、化疗以及其他新型的辅助治疗方式也被逐渐应用在临床工作当中, 而患者后续采取何种治疗方式极大程度上取决于术后的病理结果, 若为RLH及ALH, 术后可嘱患者门诊定期随访, 而极少部分恶性程度较高的淋巴瘤, 其残留的病变组织可能会导致转移及恶性复发, 故可以根据患者具体情况选择放疗或化疗等后续治疗方式<sup>[56]</sup>。此外对于IgG4相关疾病, 糖皮质激素也被推荐为一线治疗<sup>[57]</sup>。因此准确的病理诊断对于患者的治疗方式选择以及预后的评估有至关重要的作用。

LH作为一种非恶性的疾病, 相对淋巴瘤而言预后较好, 临床转归以复发为主, 有报道发现极少数眼眶处的RLH在后期可发展为全身多部位的RLH病灶, 此外RLH罕有转变为淋巴瘤的可能<sup>[25]</sup>。而临床中IgG4相关眼病的复发也并不少见<sup>[18]</sup>。淋巴瘤有不同程度的全身性病变进展的风险, 此外生存时间也会因淋巴瘤亚型和分期不同呈现差异, 高级别淋巴瘤预后差于低级别淋巴瘤, 但总体预后差于LH<sup>[4,13,25]</sup>。

## 5 结语

综上所述, OALD种类繁多, 病理表现复杂, 将临床及影像学表现与病理、免疫组织化学以及FISH检测等相结合, 才能得到可靠的诊断结果。由于淋巴组织增生性疾病的良恶性以及种类差异, 其预后也截然不同, 因此选择恰当的免疫组织化学指标以及病理检测手段有助于获得准确的病理诊断, 指导对患者的有效治疗。因此熟知OALD的临床病理特点, 将会极大提高临床诊疗效率。

## 开放获取声明

本文适用于知识共享许可协议(Creative Commons), 允许第三方用户按照署名(BY)-非商业性使用(NC)-禁止演绎(ND)(CC BY-NC-ND)的方式共享, 即允许第三方对本刊发表的文章进行复制、发行、展览、表演、放映、广播或通过信息网络向公众传播, 但在这些过程中必须保留作者署名、仅限于非商业性目的、不得进行演绎创作。详情请访问: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>。

## 参考文献

1. Verdijk RM. An update of ocular adnexal lymphomas[J]. *Diagn Histopathol*, 2015, 21(1): 26-33.
2. Knop N, Knop E, et al. Conjunctiva-associated lymphoid tissue in the human eye[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41(6): 1270-1279.
3. Wieczorek R, Jakobiec FA, Sacks EH, et al. The immunoarchitecture of the normal human lacrimal gland. Relevancy for understanding pathologic conditions[J]. *Ophthalmology*, 1988, 95(1): 100-109.
4. Andrew NH, Coupland SE, Pirbhai A, et al. Lymphoid hyperplasia of the orbit and ocular adnexa: A clinical pathologic review[J]. *Surv Ophthalmol*, 2016, 61(6): 778-790.
5. Farmer JP, Lamba M, Lamba WR, et al. Lymphoproliferative lesions of the lacrimal gland: clinicopathological, immunohistochemical and molecular genetic analysis[J]. *Can J Ophthalmol*, 2005, 40(2): 151-160.
6. Ferreri AJ, Govi S, Pasini E, et al. Chlamydomphila psittaci eradication with doxycycline as first-line targeted therapy for ocular adnexae lymphoma: final results of an international phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(24): 2988-2994.

7. Yoo C, Ryu MH, Huh J, et al. Chlamydia psittaci infection and clinicopathologic analysis of ocular adnexal lymphomas in Korea[J]. *Am J Hematol*, 2007, 82(9): 821-823.
8. Cai JP, Cheng JW, Ma XY, et al. Lack of association of conjunctival MALT lymphoma with Chlamydiae or *Helicobacter pylori* in a cohort of Chinese patients[J]. *Med Sci Monit*, 2012, 18(2): BR84-BR88.
9. Chen XY, Liu WZ, Shi Y, et al. Helicobacter pylori associated gastric diseases and lymphoid tissue hyperplasia in gastric antral mucosa[J]. *J Clin Pathol*, 2002, 55(2): 133-137.
10. Usui Y, Rao NA, Takase H, et al. Comprehensive polymerase chain reaction assay for detection of pathogenic DNA in lymphoproliferative disorders of the ocular adnexa[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36621.
11. Verdijk RM. Lymphoproliferative tumors of the ocular adnexa[J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2017, 6(2): 132-142.
12. Asadi-Amoli F, Nozarian Z, Bonaki HN, et al. Clinicopathologic assessment of ocular adnexal lymphoproliferative lesions at a tertiary eye hospital in Iran[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(8): 3727-3731.
13. McKelvie PA, McNab A, Francis IC, et al. Ocular adnexal lymphoproliferative disease: a series of 73 cases[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2001, 29(6): 387-393.
14. 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.
15. 渠晓黎. CD23和IgD在眼附属器淋巴组织增生性疾病的表达及意义[D]. 青岛: 青岛大学, 2016.  
QU Xiaoli. Establishment of a combination scoring method for diagnosis of ocular adnexal lymphoproliferative disease[D]. Qingdao: Qingdao University, 2016.
16. Qu XL, Hei Y, Kang L, et al. Establishment of a combination scoring method for diagnosis of ocular adnexal lymphoproliferative disease[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0160175.
17. Takahira M, Ozawa Y, Kawano M, et al. Clinical aspects of IgG4-related orbital inflammation in a case series of ocular adnexal lymphoproliferative disorders[J]. *Int J Rheumatol*, 2012, 2012: 635473.
18. Andrew N, Kearney D, Selva D, et al. IgG4-related orbital disease: a meta-analysis and review[J]. *Acta Ophthalmol*, 2013, 91(8): 694-700.
19. Olsen TG, Heegaard S, et al. Orbital lymphoma[J]. *Surv Ophthalmol*, 2019, 64(1): 45-66.
20. 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): 6-10.  
XU Qing, XIAO Lihua, HE Yanjin, et al. Study on differential diagnosis between T-type lymphoma and reactive lymphoid hyperplasia of the ocular adnexa[J]. *Chinese Journal of Ophthalmology*, 2004, 40(12): 6-10.
21. Suimon Y, Kase S, Miura I, et al. Alteration of cell surface markers CD38 and CD138 in lymphoproliferative disorders in the ocular adnexa[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(4): 2019-2023.
22. Takahashi H, Usui Y, Ueda S, et al. Genome-wide analysis of ocular adnexal lymphoproliferative disorders using high-resolution single nucleotide polymorphism array[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(6): 4156-4165.
23. 朱梅刚. 淋巴组织反应性增生的病理诊断与鉴别诊断[J]. *白血病.淋巴瘤*, 2018, 27(5): 303-304.  
ZHU Meigang. Pathological diagnosis and differential diagnosis of reactive hyperplasia in lymphoid tissues[J]. *Journal of Leukemia & Lymphoma*, 2018, 27(5): 303-304.
24. Amer A, Mafeld S, Saeed D, et al. Reactive lymphoid hyperplasia of the liver and pancreas. A report of two cases and a comprehensive review of the literature[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2012, 36(4): e71-e80.
25. Stacy RC, Jakobiec FA, Schoenfeld L, et al. Unifocal and multifocal reactive lymphoid hyperplasia vs follicular lymphoma of the ocular adnexa[J]. *Am J Ophthalmol*, 2010, 150(3): 412-426.e1.
26. 朱梅刚. 免疫组织化学在淋巴组织增生性病病理诊断中的应用[J]. *白血病.淋巴瘤*, 2017, 26(10): 629-630.  
ZHU Meigang. Application of immunohistochemistry in pathological diagnosis of lymphoproliferative lesions[J]. *Journal of Leukemia & Lymphoma*, 2017, 26(10): 629-630.
27. 游启生, 李彬, 周小鸽, 等. 112例眼附属器淋巴增生性病临床病理学初步分析[J]. *中华眼科杂志*, 2005, 41(10): 12-17.  
YOU Qisheng, LI Bin, ZHOU Xiaoge, et al. Clinical and pathological features of 112 cases with ocular adnexal lymphoproliferative lesions[J]. *Chinese Journal of Ophthalmology*, 2005, 41(10): 12-17.
28. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease[J]. *Mod Pathol*, 2012, 25(9): 1181-1192.
29. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011[J]. *Mod Rheumatol*, 2012, 22(1): 21-30.
30. Mulay K, Aggarwal E, Honavar SG, et al. Clinicopathologic features of orbital immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD): a case series and literature review[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015, 253(5): 803-809.
31. Reynolds GL, Norris JH, Aslam S, et al. IgG4-related disease presenting as posterior scleritis and vitritis, progressing to multifocal orbital involvement[J]. *BMJ Case Rep*, 2017, 2017: bcr-2017-219568.
32. Prayson RA. Immunoglobulin G4-related ophthalmic disease presenting as uveitis[J]. *J Clin Neurosci*, 2015, 22(11): 1848-1849.
33. Goto H, Takahira M, Azumi A, et al. Diagnostic criteria for IgG4-related ophthalmic disease[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2015, 59(1): 1-7.
34. Ueda S, Usui Y, Nagai T, et al. Immunophenotypic profiles for distinguishing orbital mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma

- from benign lymphoproliferative tumors[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2017, 61(4): 354-360.
35. Goto H, Ueda S, et al. Immunoglobulin G4-related ophthalmic disease involving the sclera misdiagnosed as intraocular tumor: report of one case[J]. *Ocul Oncol Pathol*, 2016, 2(4): 285-288.
36. Li J, Ma JM, Ge X, et al. Role of IgG4 serology in identifying common orbital lymphoproliferative disorders[J]. *Int J Ophthalmol*, 2016, 9(2): 275-277.
37. 赵莲, 陈建卓, 王红霞. 眼眶炎性假瘤的临床病理特征分析及治疗效果观察[J]. *眼科新进展*, 2015, 35(8): 759-761.  
ZHAO Lian, CHEN Jianzhuo, WANG Hongxia. Clinical pathologic analysis and therapeutic effects of orbital inflammatory pseudotumor[J]. *Recent Advances in Ophthalmology*, 2015, 35(8): 759-761.
38. Gupta R, Khosroshahi A, Shinagare S, et al. Does autoimmune pancreatitis increase the risk of pancreatic carcinoma?: a retrospective analysis of pancreatic resections[J]. *Pancreas*, 2013, 42(3): 506-510.
39. Wallace ZS, Wallace CJ, Lu N, et al. Association of IgG4-related disease with history of malignancy[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(9): 2283-2289.
40. Peng X, Jing H, He W, et al. Bilateral IgG4-related ophthalmic disease with diffuse large B-cell lymphoma of the right eye: a case report[J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2020, 36(4): e84-e85.
41. 陈乐真. 手术中病理诊断图鉴[M]. 2版. 北京: 科学技术文献出版社, 2015: 666-670.  
CEHN Lezhen. In-traoperative pathology diagnostic illustrations[M]. 2nd ed. Beijing: Science and Technology Literature Press, 2015: 666-670.
42. 陈莉, 周士东. 病理学[M]. 双语版, 3版. 北京: 科学出版社, 2016: 240-264.  
CHEN Li, ZHOU Shidong. Pathology[M]. Bilingual edition, 3rd ed. Beijing: Science Press, 2016: 240-264.
43. Norton AJ. Monoclonal antibodies in the diagnosis of lymphoproliferative diseases of the orbit and orbital adnexae[J]. *Eye (Lond)*, 2006, 20(10): 1186-1188.
44. 陈平圣, 冯振卿, 刘慧. 病理学[M]. 2版. 南京: 东南大学出版社, 2017: 186-197.  
CHEN Pingsheng, FENG Zhenqing, LIU Hui. Pathology[M]. 2nd ed. Nanjing: Southeast University Press, 2017: 186-197.
45. Yoshino T, Tanaka T, Sato Y, et al. Differential diagnosis of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and other indolent lymphomas, including mantle cell lymphoma[J]. *J Clin Exp Hematop*, 2020, 60(4): 124-129.
46. 何建芳, 韩安家, 吴秋良. 实用免疫组织化学病理诊断[M]. 北京: 科学出版社, 2018. 295-335.  
HE Jianfang, HAN Anjia, WU Qiuliang. Practical immunohistochemical pathological diagnosis[M]. Beijing: Science Press, 2018: 295-335.
47. Tees MT, Flinn IW. Chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: two faces of the same disease[J]. *Expert Rev Hematol*, 2017, 10(2): 137-146.
48. 王莉芬. 病理学(高级医师进阶副主任医师/主任医师)[M]. 2版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2020: 217-246.  
WANG Lifen. Pathology advanced senior physician associate chief physician/chief physician[M]. 2nd ed. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2020: 217-246.
49. Sander B. Mantle cell lymphoma: recent insights into pathogenesis, clinical variability, and new diagnostic markers[J]. *Semin Diagn Pathol*, 2011, 28(3): 245-255.
50. Vali Khojeini E, Durham BH, Chen M, et al. Mantle cell lymphoma and involvement of the orbit and ocular adnexa[J]. *Case Rep Pathol*, 2013, 2013: 581856.
51. Espinoza GM. Orbital inflammatory pseudotumors: etiology, differential diagnosis, and management[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2010, 12(6): 443-447.
52. Devaney KO, Lafeir DJ, Triantafyllou A, et al. Inflammatory myofibroblastic tumors of the head and neck: evaluation of clinicopathologic and prognostic features[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2012, 269(12): 2461-2465.
53. Swamy BN, McCluskey P, Nemet A, et al. Idiopathic orbital inflammatory syndrome: clinical features and treatment outcomes[J]. *Br J Ophthalmol*, 2007, 91(12): 1667-1670.
54. Kansara S, Bell D, Johnson J, et al. Head and neck inflammatory pseudotumor: Case series and review of the literature[J]. *Neuroradiol J*, 2016, 29(6): 440-446.
55. Rath S, Connors JM, Dolman PJ, et al. Comparison of American Joint Committee on Cancer TNM-based staging system (7th edition) and Ann Arbor classification for predicting outcome in ocular adnexal lymphoma [J]. *Orbit*, 2014, 33 (1): 23-28.
56. Dhakal B, Fenske TS, Ramalingam S, et al. Local disease control in ocular adnexal lymphoproliferative disorders: comparative outcomes of MALT versus non-MALT histologies[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017, 17(5): 305-311.e2.
57. Maritati F, Peyronel F, Vaglio A, et al. IgG4-related disease: a clinical perspective[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(Suppl 3): iii123-iii131.

本文引用: 何为民, 蹇欢, 王钰娇. 眼附属器淋巴组织增生性疾病的病理诊断[J]. *眼科学报*, 2021, 36(9): 676-683. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.09.10  
**Cite this article as:** HE Weimin, JIAN Huan, WANG Yujiao. Pathological diagnosis of ocular adnexal lymphoproliferative disease[J]. *Yan Ke Xue Bao*, 2021, 36(9): 676-683. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.09.10