

以双眼葡萄膜炎为首发表现的 NK/T 细胞淋巴瘤 1 例

Extranodal Natural Killer/T-cell Lymphoma with Uveitis as the Initial Symptom: A Case Report // DIAO Jian-ping, LIANG Shen-ju, LIU Chong-yang

刁建萍¹, 梁申菊², 刘重阳¹

(1. 重庆医科大学附属第三医院(捷尔医院), 重庆 400000;

2. 中国人民解放军陆军军医大学第三附属医院, 重庆 400000)

关键词: NK/T 细胞淋巴瘤; 肉芽肿性多血管炎; 葡萄膜炎; 误诊
中图分类号: R733 文献标识码: B
文章编号: 1671-170X(2018)12-1230-03
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.12.B019

NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻型的临床发病率较低, 以葡萄膜炎为首发表现的更加少见, 本病进展迅速, 临床表现不特异, 当出现多系统损害时易与肉芽肿性多血管炎相混淆。组织病理、免疫组化分析有助于尽早确诊。现就我科收治的一例以双眼葡萄膜炎为首发表现的 NK/T 细胞淋巴瘤报道如下。

1 临床资料

患者, 男性, 51 岁, 双眼反复红痛、视力下降 2 月余, 逐渐出现胸背部片状大小不等散在圆形或椭圆形不规则形态红色及暗红色斑或斑块, 继而左眼睑不能闭合, 左侧鼻唇沟变浅。多次就诊, 诊断“双眼葡萄膜炎、左侧面瘫”, 抗炎、抗病毒治疗无效。疾病进一步加重, 先后出现蛋白尿, 右眼不能内收, 左眼不能外展, 双眼球上下视受限, 四肢麻木疼痛, 吞咽困难, 饮水呛咳, 鼻通气不畅, 鼻咽部少量脓性分泌物。患者多系统损害, 双眼葡萄膜炎考虑为全身疾病眼部表现, 不排除肉芽肿性多血管炎可能, 遂入我科进一步诊治。病来无发热, 体重下降 14kg。眼科专科检查: 右眼视力眼前手动, 左眼 0.05; 双结膜充血, 右侧角膜透明, 左侧角膜上皮弥漫剥脱, 双侧角膜后尘状 KP, 前房深, TYN+++ , 双侧虹膜纹理不清, 周边膨隆, 双侧瞳孔对光反射迟钝, 晶体轻度混浊, 玻璃体混浊, 眼底模糊。眼压: 右眼 7.7mmHg, 左眼 10.1mmHg。一般体格检查: 声音嘶哑, 双眼轻度外突, 右眼不能内收, 上下视受限, 左眼球固定, 双眼瞳

孔等大, 对光反射迟钝, 左侧眼睑不能闭合, 左侧鼻唇沟变浅, 示齿右歪, 伸舌居中。鼻面轻微肿胀, 上颌窦压痛。双上肢肌力 4~5 级, 双下肢肌力 5 级, 双侧鱼际肌、骨间肌、腓肠肌萎缩, 腱反射上肢(++), 下肢未引出。双手小指、手掌尺侧面左侧膝关节以下, 右侧踝关节以下痛温触、震动觉减退, 双侧病理征未引出。四肢关节未见肿胀。胸背部可见小片状暗红斑。未扪及浅表肿大淋巴结。实验室检查: 血常规、肝肾功能正常。血沉: 20mm/h, CRP: 14.6mg/L, IL-6: 7.03pg/ml。抗核抗体谱阴性。补体、免疫球蛋白正常。血管炎相关抗体(第 1 次): c-ANCA 弱阳性; 血管炎相关抗体: (第 2 次): p-ANCA、c-ANCA、PR3、MPO 均阴性。EB 病毒 DNA 阳性。脑脊液检查: 总蛋白: 0.87g/L, 三大染色阴性。尿常规: 潜血+, 蛋白+。24 小时尿蛋白定量: 2.04g。遂取肾活检, 病理结果提示肾小球轻微病变, 未见血管炎表现。外院皮肤病理结果示“真皮全层内血管及附属器周围灶性混合性炎性细胞浸润, 免疫组化 CD68 散在+, LCA+, 抗酸染色阴性”。眼眶增强 MRI: 左侧眼环后外侧局限性增厚, 考虑炎症, 双侧乳突、上颌窦及筛窦慢性炎症。头颅及全脊髓 MRI 未见异常。胸腹部增强 CT: 右肺中叶支气管扩张伴感染, 右下肺少许感染灶, 双侧胸膜增厚; 左侧输尿管上段狭窄, 左侧肾盂肾盏扩张。咽喉镜: 咽部黏膜充血, 咽后壁及舌根部淋巴滤泡增生, 左侧声带固定。鼻咽镜见鼻腔少量分泌物, 鼻咽部黏膜充血肿胀, 未见明显新生物。皮肤及肾脏病理未见典型肉芽肿性多血管炎改变, 为明确诊断, 故取鼻咽部黏膜活检, 病理结果提示“结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤”(Figure 1~6)。进一步行 PET-CT 评价全身情况: 右侧鼻咽部及双侧上颌窦、左侧筛窦黏膜明显增厚密度不均, 见团块状放射性摄取增高; 眼球眶周结构显影清晰, 眼球及眼眶内均未见放射性摄取异常增高灶; 心包、肺部、腹腔内多处转移。最终确诊: NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻型(IVB 期); 双眼葡萄膜炎; 多组颅神经麻痹(Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ、Ⅶ、Ⅸ); 肿瘤相关微小病

通讯作者: 刁建萍, 主治医师, 硕士; 重庆医科大学附属第三医院(捷尔医院)风湿免疫科, 重庆市渝北区回兴街道双湖支路 1 号(400000); E-mail: 363514177@qq.com
收稿日期: 2017-01-24; 修回日期: 2018-04-06

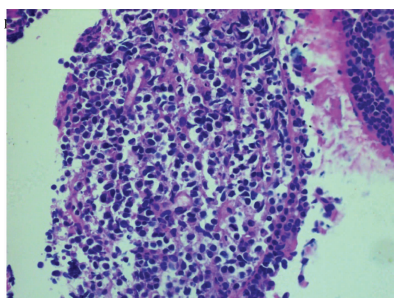


Figure 1 Hematoxylin-eosin stain of right nasopharynx biopsy demonstrating atypical lymphoid cells in filtration and adjacent tissue necrosis(×400)

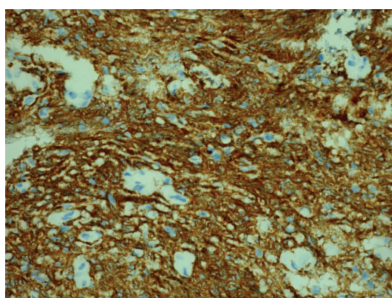


Figure 2 Positive expression of CD3(×400)

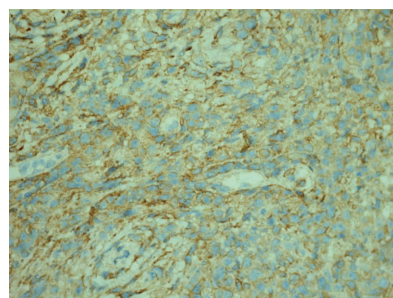


Figure 3 Positive expression of CD56(×400)

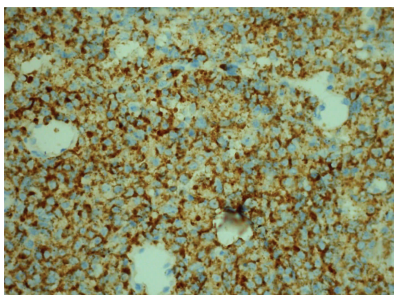


Figure 4 Positive expression of TIA-1(×400)

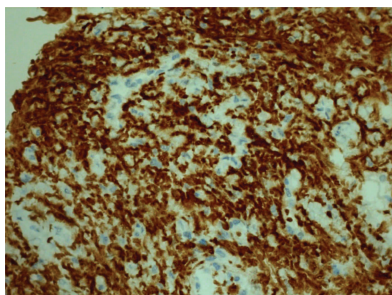


Figure 5 Ki-67 positive cells, 80% (×400)

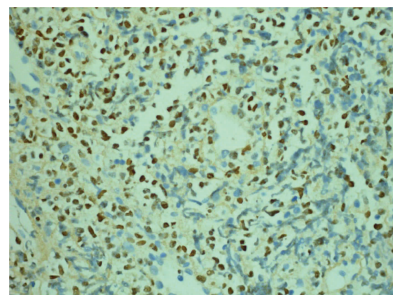


Figure 6 In situ hybridization of the nasopharyngeal lesion with diffuse Epstein-Barr virus-encoded mRNA positivity(×400)

变肾病;副癌性周围神经血管炎。患者转至血液科,给予 CHOP-L 方案化疗两次,确诊后 3 个月去世。

2 讨 论

结外 NK/T 细胞淋巴瘤,鼻型(extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type, ENKL)是非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)的一种少见亚型^[1],约占 NHL 病例总数的 5%~10%。发病通常和 EB 病毒感染有关,多数原发于鼻腔、副鼻窦和韦氏环,少数病例原发于皮肤、消化道、脾脏、腮腺等^[2,3]。ENKL 患者无特异性临床症状,早期常表现为鼻塞、鼻出血、脓性分泌物增多,当肿瘤侵袭面部、咽部、眼眶等部位可导致鼻面部肿胀,咽痛,声音嘶哑,眼球运动障碍以及视力下降等^[2-4]。疾病确诊主要依靠多次、多部位的病理检查和免疫组化分析。组织学典型特征为多形性淋巴样细胞浸润,可侵袭血管壁,导致缺血坏死;免疫表型分析中存在 NK/T 细胞标志物(通常为 CD2+、CD34+、CD56+、胞浆 CD3+、表面 CD3-、perforin、granzyme B)并存在 EBV 编码的 RNA(EBER)是诊断的关键^[4]。

以双眼葡萄膜炎为首发症状的 ENKL 非常少见,有少量报道确诊 ENKL 的患者在疾病过程中可以出现慢性或难治性葡萄膜炎,累及眼及附属器的 ENKL 多进展迅速^[5,6]。本例患者 2 个月内出现皮肤、肾脏、颅神经、外周神经系统损害,病程中曾检测到抗中性粒细胞抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)阳性,血沉增快及 CRP 升高,这就很容易误诊为肉芽肿性多血管炎(granulomatosis with polyangiitis, GPA)。GPA 是与 ANCA 相关的全身性、血管坏死性肉芽肿疾病,上下呼吸道炎症及肾血管炎是典型临床三联征,有 8%~16% 的 GPA 患者以眼部症状为首发表现,出现结膜炎、角膜溃疡、巩膜炎、葡萄膜炎、视神经病变、眼球突出等^[7];关节、皮肤、神经系统损害也很常见。病理特点是坏死性小血管炎、血管壁炎性细胞浸润、血管周围组织坏死性肉芽肿。因 ENKL 具有嗜血管性,可以出现类似系统性血管炎的临床症状,本例患者皮肤及肾脏病理结果并不符合 GPA 的病理特点,再次复查血管炎相关抗体均为阴性。GPA 和 ENKL 均可有鼻部和鼻窦的改变,但鼻窦、眼眶部 CT 和 MRI 很难将 GPA 与 ENKL 做出有效鉴别^[8]。患者逐渐出现鼻塞症状,头颅

MRI 可见鼻窦黏膜明显增厚 (Figure 7), 因此行鼻黏膜的活检, 最终依靠鼻咽黏膜病理明确了诊断。

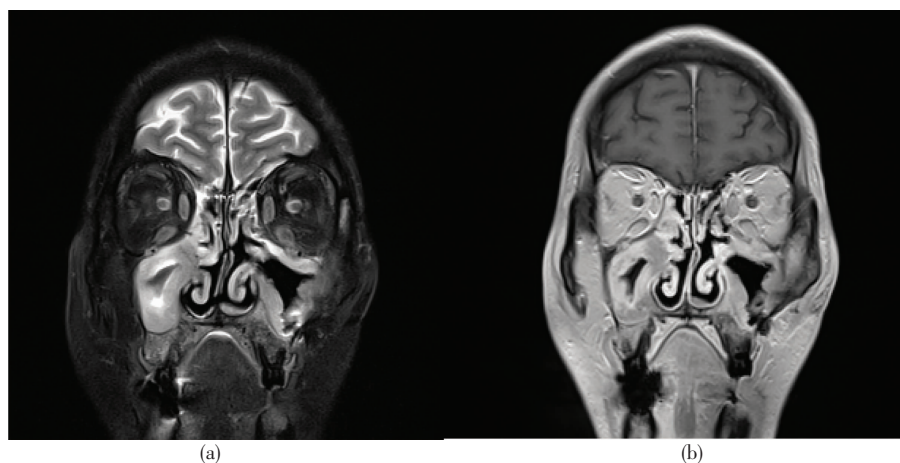
虽然该例患者葡萄膜炎症状突出, 且先于全身症状出现, 但是发病时眼眶 MRI 已经可见鼻窦黏膜增厚, 从 PET-CT 可以确定肿瘤原于鼻咽部。有报道认为确诊为 ENKL 的患者在病程中出现难治性葡萄膜炎或眶周炎性假瘤, 则是肿瘤细胞侵袭眼及眼眶

的表现^[6,12], 眼科检查发现玻璃体内有斑片影, 虹膜周围有结节, 房水检查可发现大量异型淋巴细胞^[9]。本例患者眼科专科检查及眼眶 MRI 均未见明显结节及占位性病变, PET-CT 也并未见眼球及眼眶内放射性摄取异常增高灶。对其葡萄膜炎有两种假设: (1) 可能是因为眼内病变比较小且与示踪剂生理性提取较高的大脑邻近有关, PET-CT 难以显示眼部肿瘤性病变^[10]。(2) 眼部葡萄膜炎与 EB 病毒感染有关, 有报道一例葡萄膜炎患者的玻璃体液中检测出高载量 EB 病毒 DNA 而缺乏淋巴细胞, 随访 4 年后经活检确诊神经系统 NK-T 细胞淋巴瘤, 鼻型^[11]。抽房水进行免疫组化检查可能有助于诊断, 但本例患者未做相关检查。

以眼科首诊 ENKL 在临床中少见, 如遇难治性葡萄膜炎的可疑病例, 应注意鉴别。该病常伴发鼻部和鼻窦的改变, 应注意鼻部问诊及查体, 及早行鼻窦影像学检查和血管炎相关抗体检测及鼻黏膜的活检, 以便早期诊断, 改善预后。

参考文献:

- [1] Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997[J]. *Histopathology*, 2000, 36(1): 69-86.
- [2] Chen DG, Yang Y, Chen G, et al. Clinical characteristics and prognostic analysis of 107 cases of nasal NK/T-cell lymphoma [J]. *Cancer Research on Prevention and Treatment*, 2013, 40(9): 873-876. [陈道光, 杨瑜, 陈刚, 等. 107 例鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤临床特点和预后分析[J]. *肿瘤防治研究*, 2013, 40(9): 873-876.]
- [3] Hung LY, Chang PH, Lee TJ, et al. Extranodal natural



(T2WI fat-suppression (a) and T1WI enhancement (b) demonstrating the thickened mucosa of the paranasal sinus)

Figure 7 MRI images of the orbits, coronal view

- killer/T-cell lymphoma, nasal type: clinical and computed tomography findings in the head and neck region [J]. *Laryngoscope*, 2012, 122(12): 2632-2639.
- [4] Harabuchi Y, Takahara M, Kishibe K, et al. Nasal natural killer(NK)/T-cell lymphoma: clinical, histological, virological, and genetic features[J]. *Int J Clin Oncol*, 2009, 14(3): 181-190.
- [5] Yoo JH, Kim SY, Jung KB, et al. Intraocular involvement of a nasal natural killer T-cell lymphoma: a case report[J]. *Korean J Ophthalmol*, 2012, 26(1): 54-57.
- [6] Woog JJ, Kim YD, Yeatts RP, et al. Natural killer/T-cell lymphoma with ocular and adnexal involvement [J]. *Ophthalmology*, 2006, 113: 140-147.
- [7] Jiang B, Zhao YY, Wei SH. Wegener's granulomatosis: ophthalmic manifestations and accompanying nasal conditions[J]. *Chinese Journal of Otolaryngology*, 2009, 7(4): 311-315. [江冰, 赵燕燕, 魏世辉. Wegener 肉芽肿病的眼部表现及其与鼻部的关系[J]. *中华耳科学杂志*, 2009, 7(4): 311-315.]
- [8] Qi L, Li F, Wang RF, et al. Diagnosis of nasal NK/T-cell lymphoma with CT and MRI [J]. *Radiologic Practice*, 2011, 26(2): 164-167. [祁良, 李锋, 王仁法, 等. 鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤的 CT 和 MRI 表现[J]. *放射学实践*, 2011, 26(2): 164-167.]
- [9] Yoo JH, Kim SY, Jung KB, et al. Intraocular involvement of a nasal natural killer /T-cell lymphoma: a case report[J]. *Korean J Ophthalmol*, 2012, 26(1): 54-57.
- [10] Even-Sapir E, Lievshitz G, Perry C, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/CT patterns of extranodal involvement in patients with Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin's disease[J]. *Radiol Clin North Am*, 2007, 45(4): 697-709.
- [11] Imai A, Takase H, Imadome KI, et al. Development of extranodal NK/T-cell lymphoma nasal type in cerebrum following Epstein-Barr virus-positive uveitis [J]. *Intern Med*, 2017, 56(11): 1409-1414.
- [12] Liu L, Zhao YL, Wang J, et al. Nasal NK/T cell lymphoma with outstanding performance of ocular symptoms[J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2012, 26(17): 786-788. [刘蕾, 赵玉林, 王佳, 等. 以眼部症状为突出表现的鼻 NK/T 细胞淋巴瘤[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012, 26(17): 786-788.]