

眼附属器黏膜相关淋巴组织淋巴瘤形态及免疫表型研究

曾昌洪, 郭波, 陈俊, 何为民, 罗清礼

作者单位: (610041) 中国四川省成都市, 四川大学华西医院眼科

作者简介: 曾昌洪, 医学博士, 副主任医师, 研究方向: 眼眶病。

通讯作者: 曾昌洪, changhong_zeng@163.com

收稿日期: 2015-10-28 修回日期: 2016-01-15

Study on morphology and immune phenotypic characteristics of lymphoma from the ocular adnexal mucosa - associated lymphoid tissue

Chang-Hong Zeng, Bo Guo, Jun Chen, Wei-Min He, Qing-Li Luo

Department of Ophthalmology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Correspondence to: Chang - Hong Zeng. Department of Ophthalmology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. changhong_zeng@163.com

Received: 2015-10-28 Accepted: 2016-01-15

Abstract

• **AIM:** To explore the morphology and immune phenotypic characteristics of lymphoma from ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue (OAML).

• **METHODS:** The characteristics of morphology, cytology and immune phenotype of the lymphoma were observed by light microscope and immunohistochemistry.

• **RESULTS:** Twenty - nine cases (33 eyes) with lymphoma including 23 cases (24 eyes) in phase I and 6 cases (9 eyes) in phase II. Small lymphocytes tumor cells were observed and took predominant place in all cases. The tumor cells, almost had the same size, diffused in the tissues, and the nuclei was almost round with dyed deep, while the cytoplasm was less with dyed pale. There were 29 cases with CD20 (+) and CD79a (+), 2 cases with CD5 (+) and 3 cases with CD43 (+); CD45RO, CyclinD1, CD10 and CD23 were found negative in all cases.

• **CONCLUSION:** Infiltration of small lymphocytes - like tumor cells is main type that we found in the lymphoma from MALT, with a few center - cell - like cells and mononuclear cells scattered. Plasma cells and Russell, Dutcher bodies are seen in some cases. The typical immune phenotype of lymphoma from OAML is CD20 (+), CD10 (-), CD5 (-), CD23 (-) and CyclinD1 (-). Some cases have CD5 (+) expression, which may be a signal of bad outcomes of OAML.

• **KEYWORDS:** ocular adnexal; mucosa - associated lymphoid tissue lymphoma; immunohistochemistry; morphology

Citation: Zeng CH, Guo B, Chen J, *et al.* Study on morphology and immune phenotypic characteristics of lymphoma from the ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(2):389-391

摘要

目的: 探讨眼附属器黏膜相关淋巴组织淋巴瘤 (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) 形态及免疫表型特点。

方法: 采用光镜观察和免疫组织化学分析 MALT 的形态学、细胞学、免疫表型的特点。

结果: 眼附属器 MALT 患者 29 例 33 眼中, I 期 23 例 24 眼, II 期 6 例 9 眼。29 例 33 眼均以小淋巴细胞样瘤细胞为主, 瘤细胞弥漫分布, 体积小, 大小较均一, 细胞核略呈圆形, 染色深, 细胞质少, 染色淡; 29 例 CD20 及 CD79a 均 (+), CD5 (+) 2 例, CD43 (+) 3 例; 所有患者 CD45RO、CyclinD1、CD10、CD23 均为 (-)。

结论: 眼附属器 MALT 主要以小淋巴细胞样瘤细胞浸润为主, 散在分布中心细胞样细胞及单核样细胞, 部分可见浆细胞及 Russel、Dutcher 小体。眼附属器 MALT 典型的免疫表型 CD20 (+)、CD10 (-)、CD5 (-)、CD23 (-)、CyclinD1 (-), 少数患者 CD5 (+), CD5 (+) 可能是眼附属器 MALT 预后不好的一个信号。

关键词: 眼附属器; 黏膜相关淋巴组织淋巴瘤; 免疫组织化学; 形态学

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.2.54

引用: 曾昌洪, 郭波, 陈俊, 等. 眼附属器黏膜相关淋巴组织淋巴瘤形态及免疫表型研究. 国际眼科杂志 2016;16(2):389-391

0 引言

结外边缘区黏膜相关淋巴组织淋巴瘤 (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) 是起源于边缘区小 B 细胞淋巴瘤, 在眼附属器淋巴瘤中发生率占第一, 最高可达 90%^[1-3]。MALT 的临床特点、形态学、细胞学及免疫表型特点随部位不同而有所不同, 虽然有一系列研究描述眼附属器 MALT 的这些特点, 但对于眼附属器具体部位的研究还不多。我们采用光镜检查及免疫组织化学方法, 具体分析了眼附属器 (结膜、泪腺、眼眶) 各部位形态学、细胞学及免疫表型的特点。

1 对象和方法

1.1 对象 收集四川大学华西医院眼科 2005-01-01/2009-12-31 诊断的眼附属器 MALT 患者 29 例 33 眼的石蜡标本, 所有患者均按 2001 年 WHO 的诊断标准, 诊断为 MALT。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学试剂 CD79a 和 Bcl-2 (DAKO 公司, 丹麦), Bcl-6、CD10、CD20、CD23、CD43、CD45RO (北京中杉金桥生物技术有限公司), CD5、Cyclin D1、Ig-κ、Ig-λ、Ki-67 (福州迈新生物技术开发有限公司)。

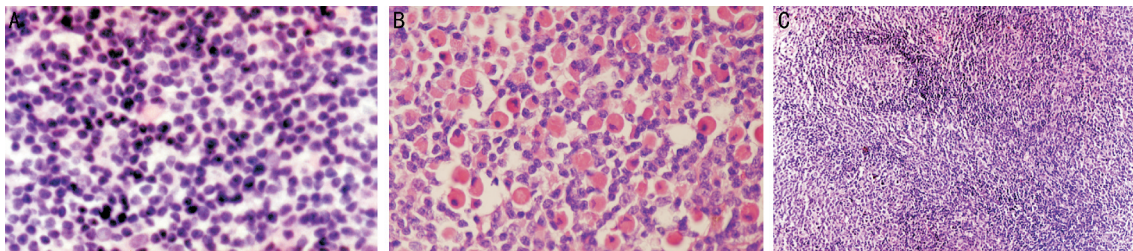


图1 眼附属器 MALT 的形态学特点 A:小淋巴细胞样瘤细胞弥漫分布,体积小,大小较均一,核小而圆、染色深,胞浆少细胞边界不清(HE×400);B:浆细胞及胞浆内包涵体(Russel body)(HE×400);C:病变内出现不典型的淋巴滤泡,外套和发生中心分界不明显(HE×400)。

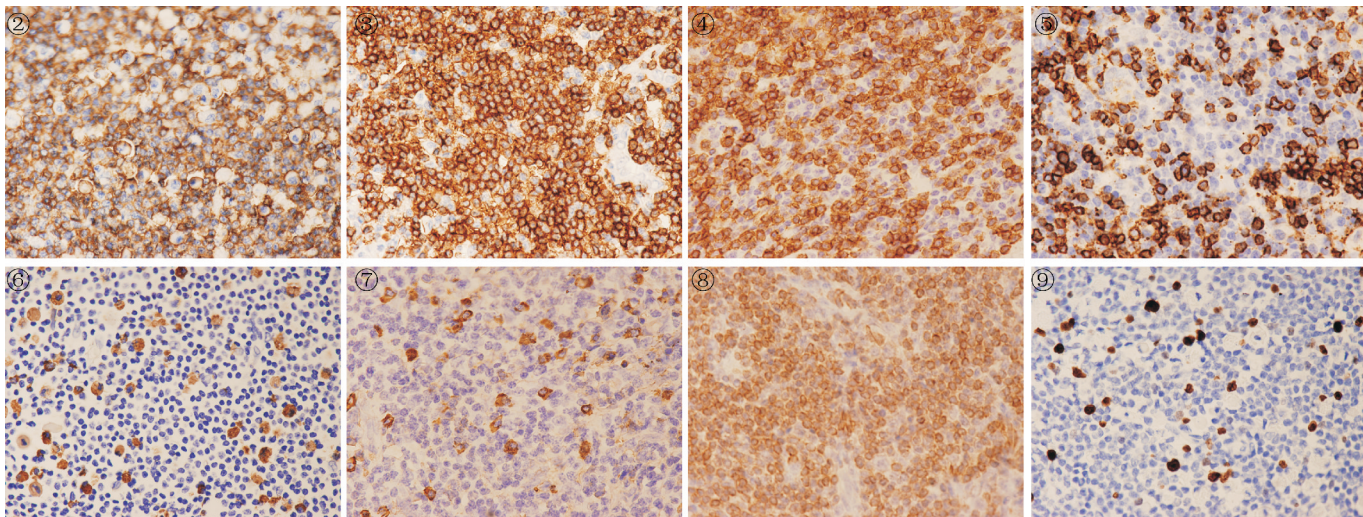


图2 免疫组化示细胞膜弥漫棕黄色着色(CD20+)(SP×400)。
 图3 免疫组化示细胞膜弥漫棕黄色着色(CD79a+)(SP×400)。
 图4 免疫组化示细胞膜弥漫棕黄色着色(CD5+)(SP×400)。
 图5 免疫组化示细胞膜弥漫棕黄色着色(CD43+)(SP×400)。
 图6 免疫组化示胞浆弥漫着色(λ阳性)(SP×400)。
 图7 免疫组化示胞浆弥漫着色(κ阳性)(SP×400)。
 图8 免疫组化示胞浆弥漫棕黄色着色(Bcl-2+)(SP×400)。
 图9 免疫组化示细胞核着色(Ki-67+)(SP×400)。

1.2.2 形态学诊断 石蜡包埋组织作4μm厚的组织切片,HE染色,光镜观察。

1.2.3 免疫组织化学方法 采用链霉卵白素法(streptavidin, SP)进行免疫组织化学染色,DAB显色,每种标记均用PBS代替一抗做阴性对照。染色结果判断:肿瘤细胞阳性判断标准为:当看到能与背景区分的肿瘤细胞的胞核、胞膜或胞浆着棕黄色即可判定为阳性^[4],其中Bcl-2、κ、λ以细胞浆呈弥漫棕黄色为阳性,CyclinD1、Bcl-6、Ki-67以细胞核呈棕黄色为阳性,CD20、CD10、CD5、CD23、CD43、CD45RO、CD79a以细胞膜呈棕黄色为阳性。Ki-67阳性细胞指数(%):随机选择5个高倍视野,每个高倍视野计数100个肿瘤细胞。阳性细胞<5%为(-),5%~20%为(+),21%~50%为(++),51%~70%为(+++),>70%为(++++)。

2 结果

2.1 眼附属器 MALT 的临床特点 MALT患者29例33眼中,男13例15眼,女16例18眼,年龄32~86(平均41.3±5.4)岁;其中结膜7例8眼,泪腺8例10眼,眼眶14例15眼;有2例3眼伴有耳前淋巴结肿大,1例1眼有桥本甲状腺炎,2例3眼伴有干燥综合症;左眼12例,右眼13例,双眼4例,其它部位未见波及;复发6例8眼。按照 Ann Arbor

分期, I期23例24眼, II期6例9眼。

2.2 眼附属器 MALT 的形态学特点 从细胞形态上看, MALT具有以下特点:29例33眼均以小淋巴细胞样瘤细胞为主,瘤细胞弥漫分布,体积小,大小较均一,细胞核略呈圆形,染色深,细胞质少,染色淡(图1A);14例16眼可见散在的生发中心细胞样细胞,转化的母细胞,10例11眼可见单核样B细胞;有4例4眼(结膜2例2眼,泪腺2例2眼,眼眶0例)可见肿瘤细胞侵犯邻近腺上皮,形成淋巴上皮病损;11例12眼(结膜2例2眼,泪腺3例3眼,眼眶6例7眼)可见浆细胞及胞浆内包涵体(Russel body)或核内包涵体(Dutcher小体)(图1B);9例10眼(结膜1例1眼,泪腺1例1眼,眼眶7例8眼)有反应性淋巴滤泡(图1C)。

2.3 眼附属器 MALT 的免疫组织化学结果 MALT患者29例33眼中,29例33眼CD20及CD79a均(+)(图2,3),CD5(+)+2例3眼(7%)(图4),CD43(+)+3例3眼(10%)(图5);所有患者CD45RO、CyclinD1、CD10、CD23均为(-);28例32眼显示有轻度限制性表达,其中κ阳性22例25眼(76%),λ阳性6例8眼(21%)(图6,7);Bcl-2阳性20例21眼(69%)(图8),Bcl-6阳性0例;Ki-67表达21例22眼为(-),2例3眼为(+),6例8眼为(++)(图9)。

3 讨论

MALT 为低度恶性的小 B 细胞淋巴瘤,是眼附属器淋巴瘤中最常见的类型,可高达 90%^[1-3]。MALT 的诊断主要靠临床特征并通过细胞形态学特点及免疫组织化学排除其它类型的淋巴瘤。它的临床进程惰性,多位于局部,极少发生系统性播散;许多患者有自身免疫性疾病或感染性疾病史^[5]。

MALT 的形态学特点:边缘区细胞(中心细胞样细胞)浸润,可伴有小淋巴样细胞、浆细胞、淋巴浆细胞、单核样 B 细胞或中心母细胞样细胞浸润;伴或不伴有 Dutcher 小体的浆细胞分化;瘤细胞浸润上皮或腺体,形成淋巴上皮病变;肿瘤细胞侵犯生发中心,将生发中心取代,形成肿瘤性结节^[5-6]。本组 29 例 33 眼患者,符合上述细胞学特点。但在不同解剖部位的 MALT,其形态学也有一定差异。例如,唾液腺 MALT 中单核样细胞出现较频繁;淋巴上皮样病损在甲状腺及胃 MALT 中多见,而在皮肤病变中少见^[7-8]。

在本组患者主要以小淋巴细胞样瘤细胞弥漫分布,可见积聚的生发中心细胞样细胞,散在转化的母细胞及单核样细胞。偶尔可见浆细胞及 Russel/Dutcher 小体。淋巴上皮病损出现在泪腺 MALT 25% (2/8) 及结膜 29% (2/7),眼部其它部位未见;淋巴上皮病损出现率低,可能当腺体被广泛累及破坏时,不易识别淋巴上皮病损,且未行角蛋白检查,无法标示淋巴上皮病损的残迹。这些形态学特点的不同也可能与不同部位接受的抗原刺激不同有关。9 例 10 眼可见散在的反应性淋巴滤泡,其中 7 例 8 眼位于眼眶(7/9)。反应性淋巴滤泡是诊断 MALT 的一个佐证。对于眼附属器 MALT 患者的部位而言,在正常生理上并不具备淋巴组织,而是在微生物或自身免疫性疾病引起的慢性炎症刺激下,形成获得性黏膜相关淋巴组织,继而边缘区细胞在炎性刺激下逐渐增生,出现反应性淋巴滤泡,并在环境因素和基因突变作用下,进而发展成 MALT。

在免疫组织化学上,MALT 表达所有的 B 细胞抗原,常见的免疫表型是 CD20(+),CD10(-),CD5(-),CD23(-),CyclinD1(-),并且存在免疫球蛋白或 Bcl-2 基因重排。在本组患者中,所有患者均表达全 B 细胞抗原,如 CD20(+),CD79a(+),所有患者 CD10(-),CyclinD1(-),CD23(-),基本符合 MALT 常见的免疫表型:CD20(+),CD10(-),CD5(-),CD23(-),CyclinD1(-);但有 2 例 3 眼表达 CD5(+)例外,3 例 3 眼表达 CD43(+)

CD43 是 T 淋巴细胞相关抗原,定位于细胞膜。CD43(+)在其他部位 MALT 表达有一些报道,Quintana 等^[9]在唾液腺 MALT 中 CD43(+)检出率是 70% (23/33),其具体原因不清楚,可能与不同部位或不同的抗原刺激有关。

CD5 是 T 淋巴细胞相关抗原,定位于细胞膜,一般情况下在 MALT 中检测为阴性。CD5(+)在 MALT 中阳性的机制还不清楚,但有散在的病例报道,CD5(+)的 MALT 多

伴有病灶弥散分布或复发,且都波及到了眼部。Jonathan 等报道了 1 例 CD5(+)CD43(+)的眼附属器 MALT 伴有胃部 MALT 的复发^[10];Ferry 等^[11]报道了 3 例 CD5(+)MALT 伴有弥散病灶的分布及复发。Wenzel 等^[12]报道了 1 例 CD5(+)结膜及咽部 MALT 复发的病例。在本组病例中,有 2 例 3 眼 CD5(+)阳性,且 2 例 3 眼都为复发患者(2/6)。提示 CD5(+)可作为判断眼附属器 MALT 预后的一个候选指标。CD5(+)可能是眼附属器 MALT 预后不良的信号。

Ki67 是增殖分数,与肿瘤细胞的增殖活性有关,在本组患者中,有 6 例 8 眼 Ki67 为(++),其余 21 例 22 眼为(-),2 例 3 眼为(+),这符合眼附属器 MALT 是一种惰性肿瘤的特点。

参考文献

- 1 Meunier J, Lumbroso - Le Rouic L, Vincent - Salomon A, *et al.* Ophthalmologic and intraocular non-Hodgkin's lymphoma: a large single centre study of initial characteristics, natural history, and prognostic factors. *Hematol Oncol* 2004;22(4):143-158
- 2 Coupland SE, Hummel M, Stein H. Ocular adnexal lymphomas: five case presentations and a review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2002;47(5):470-490
- 3 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. *中华实用眼科杂志* 2001;19(1):68-70
- 4 Coelho Siqueira SA, Ferreira Alves VA, Beitler B, *et al.* Contribution of immunohistochemistry to small B-cell lymphoma classification. *Appl Immunohistochem & Mol Morphol* 2006;14(1):1-6
- 5 Isaacson PG, Wright DH. Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa associated lymphoid tissue. *Cancer* 1984;53(11):2515-2524
- 6 Isaacson PG. Lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). *Histopathology* 1990;16(6):617-619
- 7 Burke JS. Are there site-specific differences among the MALT lymphomas - morphologic, clinical? *Am J Clin Pathol* 1999;111(1 suppl 1):S133-S143
- 8 Campo E, Chott A, Kinney MC, *et al.* Update on extranodal lymphomas. Conclusions of the Workshop held by the EAHP and the SH in Thessaloniki, Greece. *Histopathology* 2006;48(5):481-504
- 9 Quintana PG, Kapadia SB, Bahler DW, *et al.* Salivary gland lymphoid infiltrates associated with lymphoepithelial lesions: a clinicopathologic, immunophenotypic, and genotypic study. *Hum Pathol* 1997;28(7):850-861
- 10 Buscaglia JM, Parashette KR, Giday SA, *et al.* Gastric recurrence of an ocular mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Gastrointest Endosc* 2008;67(4):748-751
- 11 Ferry JA, Yang WI, Zukerberg LR, *et al.* CD5+ extranodal marginal zone B-cell (MALT) lymphoma. A low grade neoplasm with a propensity for bone marrow involvement and relapse. *Am J Clin Pathol* 1996;105(1):31-37
- 12 Wenzel C, Dieckmann K, Fiebigler W, *et al.* CD5 expression in a lymphoma of the mucosa associated lymphoid tissue (MALT) - type as a marker for early dissemination and aggressive clinical behaviour. *Leuk Lymphoma* 2001;42(4):823-829