

1 例首诊为泪囊炎的 NK/T 细胞淋巴瘤报道及文献复习

刘小银, 周 畅, 袁容娣, 杨 梅[△]

(陆军军医大学第二附属医院眼科, 重庆 400038)

[中图法分类号] R777.2+3 [文献标识码] C [文章编号] 1671-8348(2018)25-3359-04

NK/T 细胞淋巴瘤是一种罕见的非霍奇金淋巴瘤, 病因及发病机制不明^[1]。NK/T 细胞淋巴瘤主要发生在淋巴结外, 按照发病部位可分为上呼吸-消化道型(UNKTL)及上呼吸-消化道外型(EUNKTL)。UNKTL 原发部位为鼻、鼻腔、上呼吸或上消化道; EUNKTL 的原发部位在上消化道和上呼吸道外, 主要累及淋巴结外的其他部位, 如软组织、皮肤、睾丸、中枢神经系统和脾脏等^[2]。NK/T 细胞淋巴瘤占恶性淋巴瘤的 2%~10%, 好发于成年男性, 中位发病年龄约 46 岁, 男女发病率之比为 2:1~4:1。虽然 NK/T 细胞淋巴瘤的发病率不是太高, 但我国 NK/T 细胞淋巴瘤的发病率远远高于欧美等发达国家^[3]。NK/T 细胞淋巴瘤恶性程度高, 呈侵袭性生长, 发展迅猛, 对化疗不敏感, 愈后差。研究表明, 在 NK/T 细胞淋巴瘤的早期, 积极采取放射疗法加化学疗法治疗, 可有效提高患者的完全缓解率和 5 年生存率^[4-5]。但 NK/T 细胞淋巴瘤早期临床表现不典型, 诊断难度大, 容易误诊和漏诊, 为了提高对该疾病的诊疗和认识水平, 现将本科住院治疗的 1 例 NK/T 细胞淋巴瘤首诊为泪囊炎的病例报道如下。

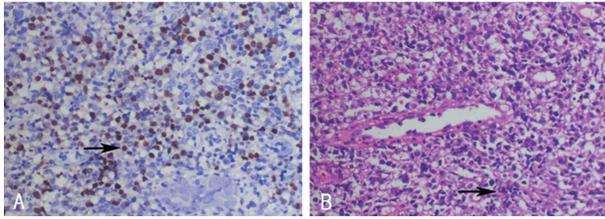
1 临床资料

患者, 男, 30 岁, 身高 166 cm, 体质量 52 kg。3 个月前无明显诱因发生左眼流泪、胀痛不适, 不伴视物模糊, 有眼红, 在当地医院行泪道冲洗检查后诊断为“左眼泪道阻塞”, 行鼻腔活检术提示慢性炎症, 后未在进行特殊检查和治疗, 因症状进一步加重, 伴流脓, 2017 年 3 月 6 日来本院就治, 门诊检查后以“左眼急性泪囊炎”收住入院。否认传染病史, 无疫水、疫源接触史, 偶有吸烟, 无饮酒史。入院时查体: 双眼泪腺区无肿块, 右眼泪囊区无压痛, 左眼泪囊区皮肤红肿, 压痛明显, 左眼轻压泪囊区有黄白色分泌物溢出, 无泪囊皮肤瘘, 上下睑近内眦部皮肤明显红肿, 伴压痛。入院后给予 0.9% 生理盐水 100 mL+头孢唑林粉针 1.0 g 静脉滴注, 每天 2 次; 妥布霉素滴眼液 0.04 mL 点左眼, 每天 6 次, 分别全身和眼局部抗生素抗感染治疗, 患者眼部病情有所好转, 但每晚不规则发热, 经物理降温或药物降温后, 体温能恢复正常, 但易反复。

3 月 8 日耳鼻喉科会诊后, 建议行鼻腔冲洗, 取组织行活检, 高度怀疑淋巴瘤。3 月 9 日停头孢唑林组抗生素静脉滴注, 改为 0.9% 生理盐水 250 mL+注射用青霉素钠 400 万单位静脉滴注(每天 4 次)和 0.9% 生理盐水 500 mL+注射用盐酸万古霉素 500 mg 静脉滴注(每天 2 次); 加替沙星眼液 0.04 mL 点左眼, 每小时 1 次。眼部症状逐渐缓解, 但发热时有反复。3 月 16 日患者因进食牛奶后食物从鼻腔里流出, 情绪崩溃, 欲跳楼自杀, 被值班人员劝阻后, 拒绝再进饮食。查体见软腭与硬腭交界处有 0.5 cm 大小糜烂穿孔, 由于活检报告未归, 请肿瘤科、血液科等会诊后考虑淋巴瘤, 暂时予以物理降温+赛来昔布对症降温, 安抚患者情绪, 后患者未再有过激行为, 但情绪低落。3 月 18 日, 鼻腔新生物活检报告示: 小灶细胞异型, NK/T 细胞淋巴瘤。患者及家属一致放弃治疗, 于 3 月 20 日自动出院。

静脉血检测示: 白细胞 $11.12 \times 10^9/L \uparrow$, 以中性粒细胞升高为主, 红细胞沉降率 51.0 mm/h \uparrow , C 反应蛋白 79.8 mg/L \uparrow , EB 病毒衣壳抗体 27.18 AU/mL \uparrow , 凝血功能和肝肾功基本正常, 血培养无细菌及真菌生长。眼部分泌物细菌培养检测到革兰阳性球菌, 呈双或短链状, 位于白细胞内; 前鼻镜下见鼻腔内大量干痂皮, 臭味明显, 软腭与硬腭交界处可见 0.5 cm 大小糜烂穿孔。鼻窦 CT 示: 鼻窦内软组织影, 下鼻甲缺如。眼眶 MRI 提示: 左侧泪囊较对侧增大, 可见结节状长 T_1 长 T_2 信号影, 大小约 1.1 cm \times 0.9 cm, 左侧上颌窦内可见 T_2 信号影填充, 左侧下鼻甲未见确切显示, 右侧上颌窦、双侧筛窦、左侧乳突内少量 T_1 长 T_2 信号影。肿瘤标志物检测示: 糖原抗原 CA724 为 10.30 $\mu/mL \uparrow$ 、胃蛋白酶原 I 为 30.20 ng/mL \downarrow 。淋巴结超声检查示: 双侧颈部淋巴结肿大, 双侧腋窝、腹股沟淋巴结稍大。鼻腔新生物活检+免疫组织化学结果示: 黏膜慢性炎性坏死, 炎性肉芽组织增生, 小灶细胞异型, CD2(+), CD3(+), CD4(散在+), CD7(+), CD10(+), Ki-67(60%+), TIA-1(+), EEER(+), 诊断为 NK/T 细胞淋巴瘤。EB 病毒在部分细胞胞浆阳性表达, 成深棕色或棕黑色(黑

色箭头所指);小灶细胞异型,部分细胞核型稍显怪异(黑色箭头所指),见图 1。



A:鼻腔新生物 EB 病毒免疫组织化学染色;B:鼻腔新生物 HE 病理染色

图 1 患者鼻腔新生物免疫组织化学染色及 HE 病理染色($\times 200$)

2 讨论

1997 年 WHO 第 1 次提出结外 NK/T 细胞淋巴瘤的概念,2001 年将其作为一种独立的临床病理分型并正式列入 WHO 关于恶性淋巴瘤的新分类。在 2008 版的 WHO 分类中为避免混淆把发生在鼻腔及鼻腔以外的部位者统称为结外 NK/T 细胞淋巴瘤,鼻型^[6]。鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤大部分来源于成熟的 NK 细胞,少部分来源于 NK 样 T 细胞,因此称之为 NK/T 细胞淋巴瘤。

目前,NK/T 细胞淋巴瘤的具体发病机制不明确。文献报道 NK/T 细胞淋巴瘤的发生和 EB 病毒感染关系密切,且 EBV DNA 的拷贝数与疾病严重程度正相关^[7]。分子遗传学方面的研究发现,最常见的遗传学异常是 6q21-25 缺失或 6p10 插入,2 个经常发生的断裂位点也已确认,即 Xp21-pter 和 8p23^[8]。NK/T 细胞淋巴瘤的发病部位除鼻腔外,鼻咽部、皮肤、软组织、胃肠道、脾、肺、睾丸等也可以发生。在流行病学上具有典型的人群差异和地域差异,男女发病率之比为 2:1~4:1,多发于亚洲地区,尤其是我国南部及东南亚等国家,较少发生在西方国家^[9]。NK/T 细胞淋巴瘤的临床表现分为早期及晚期,早期临床表现不典型,多为鼻塞、流涕及涕中带血等鼻部非特异性症状;晚期的主要表现以中线部位损毁性病变为主要特点,多出现流脓血涕、鼻腔大量坏死性干痂、反复发热、颈部包块、硬腭溃烂、牙痛、颌面部肿胀、眼球肿胀、视力下降等^[10]。NK/T 细胞淋巴瘤恶性程度高,疗效和预后差,早期诊治可有效提高患者的完全缓解率和 5 年生存率^[4-5]。但 NK/T 细胞淋巴瘤早期临床表现不典型,诊断难度大,容易漏诊和误诊为鼻部炎症、鼻息肉、鼻腔鼻窦良性肿瘤及其他恶性肿瘤等,将 NK/T 细胞淋巴瘤首诊或误诊为泪囊炎的病例十分罕见,偶有文献报道^[11-12]。

回顾文中病例,患者疾病最初的症状不明显,以眼部不适为主,左眼泪道阻塞,第一次鼻腔组织活检在外院进行,结果显示慢性炎症,后未在进行特殊检查

和治疗。3 个月后因症状加重来本院就诊,也是主诉眼部不适,考虑到左眼泪囊区有皮肤红肿、流脓、压痛等典型炎症症状,再结合之前的活检结果,首诊为“左眼急性泪囊炎”。急性泪囊炎是泪道系统常见的急性细菌感染性疾病,表现为溢泪、流脓、泪囊区皮肤红肿压痛、体温升高等,使用抗菌药物抗感染和手术引流后症状控制好^[13]。而本文中病例在使用广谱抗生素后,眼部症状缓解,但依然反复高热,这和急性泪囊炎的临床表现不符。再次行鼻腔新生物活检,直到 10 d 后才发回活检报告,诊断为 NK/T 细胞淋巴瘤,这期间患者反复发热,身心疲惫,在出现“食物从鼻腔流出”后,情绪崩溃,意图自杀。整个病程历时约 4 个月,进行性加重,但却没有达到患者和医护所期望的诊断效率,病情不断恶化。更是因为没有确诊而不能及时采取激素治疗、放疗或者化疗等治疗手段,高热降温处理效果欠佳且抗癌治疗时机被延误。分析误诊漏诊的原因如下^[14-15]:(1)发病率不高,临床医生对该病认识不足,鼻腔检查不仔细;(2)疾病早期缺乏特异性表现,临床症状不典型;(3)普通病理染色也缺乏特异性表现;(4)病变部位在黏膜下,被大量坏死组织覆盖,活检时不易正确、准确取材。

NK/T 细胞淋巴瘤的确诊主要依赖于组织活检和免疫组织化学实验,免疫组织化学实验结果是确诊的基石^[16-17]。本病例免疫组织化学结果中 CD3、CD10、EER、CD2 等均(+),Ki-67(60%+),这和多例典型的 NK/T 细胞淋巴瘤报道结果相似^[15,18],因此本例患者确诊为 NK/T 细胞淋巴瘤的病理证据充足。NK/T 细胞淋巴瘤实验室的血清检测不具有特异性,但 EB 病毒衣壳抗体的升高和疾病具有高度相关性,可以协助诊断 NK/T 细胞淋巴瘤^[19]。本病例中,患者的血 EB 病毒衣壳抗体显著升高,免疫组织化学结果 EB 病毒也有阳性表达,和绝大多数病例报道的情况相似^[20-21]。高分辨率的 CT 和 MRI 在 NK/T 细胞淋巴瘤中也无特异性表现,与炎症难以鉴别。但近年来研究发现,CT 可用于检测 NK/T 细胞淋巴瘤在治疗过程中对放疗的反应性,也可用于对预后的分析;MRI 可以用于判断疾病的范围,为 NK/T 细胞淋巴瘤的临床分期提供依据^[22]。鉴于 NK/T 细胞淋巴瘤早期确诊的困难性,应该提高对该疾病的认识和警惕性。对于经一般治疗无效,涕中带血,长期反复发热等患者要考虑淋巴瘤的可能;对于鼻腔的检查要仔细,发现鼻腔黏膜坏死或新生物者,活检时应多部位、深层次活检,同时避免组织受压,对于可疑病例需多次活检^[23-24]。

NK/T 细胞淋巴瘤是一种少见疾病,目前大多数研究为回顾性研究和小样本前瞻性研究。没有大宗的随机临床实验比较不同方案的疗效,因此对 NK/T

细胞淋巴瘤没有标准的治疗方案。本病治疗方法包括单独放疗、单独化疗、放疗联合治疗及造血干细胞移植^[25]。大量研究表明,单独放疗及放疗联合化疗的方式明显优于单独化疗者,临床大部分患者采取放疗联合化疗的治疗方式^[26]。在疾病早期采取放疗联合化疗的治疗方式可有效提高患者的完全缓解率和 5 年生存率^[4-5]。本文中患者已发展为 NK/T 细胞淋巴瘤晚期,在确诊为 NK/T 细胞淋巴瘤后,即放弃治疗,自动出院,无法追踪到病情的后续发展,这是该病例报道的不足之处。

该病例提示 NK/T 细胞淋巴瘤病情发展快,对化疗不敏感,预后差。早期诊断对疾病的预后和改善生存率十分重要,但是该病早期临床表现无特异性,容易误诊和漏诊,以至于延误病情、影响预后。因此要提高警惕,加强对该病的认识,当眼部症状与反复高热等全身症状不相符时应高度警惕,对疑似病例尽早、反反复活,以排查或确诊,才能把握住疾病的最佳治疗时机。

参考文献

[1] 何佳骏,何珩,熊霞. 结外 NK/T 细胞淋巴瘤 2 例并文献复习[J]. 中国皮肤性病学杂志,2016(8):817-819.

[2] 黄慧强,白冰. NK/T 细胞淋巴瘤的治疗[J]. 临床内科杂志,2015,14(3):155-158.

[3] 冯帆,李志铭. 结外 NK/T 细胞淋巴瘤,鼻型的诊断与治疗进展[J]. 中国肿瘤临床,2016,43(14):603-606.

[4] AU W Y, WEISENBURGER D D, INTRAGUMTORN-CHAI T, et al. Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project[J]. *Blood*, 2009, 113(17):3931-3937.

[5] CHAUCHET A, MICHALLET A S, BERGER F, et al. Complete remission after first-line radio-chemotherapy as predictor of survival in extranodal NK/T cell lymphoma [J]. *J Hematol Oncol*, 2012, 5(1):27.

[6] CHAN J K, QUINTANILLA-MARTINEZ L, FERRY J A, et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type // Swerdlows H, Campo E, Harris NL, ed. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. Lyon, France: IARC, 2008:285-288.

[7] KIDWAI S M, PARASHER A K, LIN F Y. An unusual presentation of NK/T-cell lymphoma, nasal-type in the United States[J]. *Am J Otolaryngol*, 2015, 36(1):80-83.

[8] SUN H S, SU L J, LIN Y C, et al. A 2 center dot 6 Mb interval on chromosome 6q25. 2-q25. 3 is commonly deleted in human nasal natural killer/T-cell lymphoma[J]. *Brit J Haematol*, 2003, 122(4):590-599.

[9] ZHANG S S, WEI M, YU L. Advances of treatment for extranodal NK/T-cell lymphoma review[J]. *J Exp Hematol*, 2011, 19(4):1075-1078.

[10] 陈芳,申聪香,王会刚,等. 结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤临床特征分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017, 31(5):327-332.

[11] 郭玲,张磊,杨永兴,等. 以泪囊炎为首诊症状的鼻部 NK/T 细胞淋巴瘤 1 例[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2006,20(8):384.

[12] 张瑜,陶晨,李佩玲. 眼睑内眦 NK/T 细胞淋巴瘤 1 例[J]. 临床眼科杂志,2012,20(2):148.

[13] PORNANICH K, LUEMSAMRAN P, LEELAPORN A, et al. Microbiology of primary acquired nasolacrimal duct obstruction: simple epiphora, acute dacryocystitis, and chronic dacryocystitis[J]. *Clin Ophthalmol*, 2016, 10(1):337-342.

[14] 朱丽平,方平,刘业海,等. 鼻腔鼻窦恶性淋巴瘤临床诊断分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2015,29(3):255-257.

[15] JABBARI A F, DELAVARIAN Z, HATAMI M, et al. Extranodal NK/T Cell Lymphoma with Destruction of the Uvulae: A Case Report[J]. *Iran J Otorhinolaryngol*, 2017, 29(2):101-108.

[16] BHATT V R, KOIRALA B, TERJANIAN T. Extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal type presenting as a palatal perforation and naso-oral fistula [J]. *Case Reports*, 2011, pii:bcr1120103511.

[17] VASILE D, VLADAREANU A M, BUMBEA H. Peripheral T and NK Cell Non-Hodgkin Lymphoma a Challenge for Diagnosis [J]. *Maedica (Buchar)*, 2014, 9(1):104-108.

[18] ZHENG Y, JIA J, WENSHENG L I, et al. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type, involving the skin, misdiagnosed as nasosinusitis and a fungal infection: A case report and literature review [J]. *Oncology Letters*, 2014, 8(5):2253-2262.

[19] SEISHIMA M, YUGE M, KOSUGI H, et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, possibly arising from chronic Epstein-Barr virus infection[J]. *Acta Derm Venereol*, 2010, 90(1):102-103.

[20] AOZASA K, ZAKI M A. Epidemiology and pathogenesis of nasal NK/T-cell lymphoma: a mini-review [J]. *Sci World J*, 2014, 11(11):422-428.

[21] ASANO N, KATO S, NAKAMURA S. Epstein-Barr virus-associated natural killer/T-cell lymphomas [J]. *Best Practice Res Clin Haematol*, 2013, 26(1):15-21.

[22] CASULO C, SCHÖDER H, FEENEY J, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging and prognosis of T cell lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(10):2163-2167.

[23] TSE E, KWONG Y L. The diagnosis and management of NK/T-cell lymphomas [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1):85-90.

[24] TAN B, ABDELMALEK C, O'DONNELL J E, et al. A case report of primary nasal natural killer (NK)/T-cell

lymphoma in an african american patient presenting with hemophagocytic syndrome[J]. Am J Case Reports, 2017, 18:160-165.

[25] TOBINAI K. Disease-oriented treatment of T/NK-cell lymphomas[J]. J Clin Hematol, 2016, 57(8):1044-1051.

[26] YANG Y, ZHU Y, CAO J Z, et al. Risk-adapted therapy

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.25.033

for early-stage extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma: analysis from a multicenter study[J]. Blood, 2015, 126(12):1424-1432.

(收稿日期:2018-03-18 修回日期:2018-05-23)

以腹水为主要症状的十二指肠淋巴瘤 1 例报道并文献复习

方年富, 杨卫生, 丁元军

(江西省景德镇市第二人民医院消化科 333000)

[中图分类号] R733.4

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2018)25-3362-03

十二指肠淋巴瘤是胃肠道一种罕见的肿瘤, 临床早期症状及体征缺乏特异性表现, 临床医师对该病认识不足, 易误诊和漏诊。本院收治 1 例以腹水为主要症状的十二指肠淋巴瘤患者, 本文通过对该患者的诊治过程进行分析并复习相关文献, 以提高临床医师对该病的认识。

1 临床资料

患者, 男, 52 岁。因“腹部胀满不适、腹围增大 20 余天”于 2015 年 11 月 15 日入院。患者于 20 余天前无明显诱因出现全腹部持续性胀满不适, 腹围增大, 伴纳差、乏力。无发热、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、黄疸等症状。于 2015 年 11 月 12 日福建某医院住院。血生化示总清蛋白 57.8 g/L, 尿酸 515.3 $\mu\text{mol/L}$, 乳酸脱氢酶 1 757 U/L。肝肾功能、电解质、血糖、血脂正常。结核抗体示阴性。甲状腺激素示游离 FT3 2.21 pmol/L, FT4、TSH 均正常。肿瘤标志物示 CA125 299.50 U/mL, AFP、CEA、CA724、CA199、CA153 均正常。胸腹盆腔 CT 示肺气肿、肺大泡, 右肺上叶陈旧性结核, 两肺慢性炎症; 腹腔积液; 肝内低密度灶性质待定; 大量腹水, 网膜弥漫结节(转移? 感染?); 乙状结肠、直肠近肛门管壁欠规则。腹水常规示微混, 黄色, 李凡他试验阳性, 白细胞计数 $1\ 650 \times 10^6/\text{L}$ 。腹水生化示腺苷脱氨酶 79.7 U/L, 乳酸脱氢酶 5 160.9 U/L, 清蛋白 26.4 g/L; 腹水未检出抗酸杆菌, 未见肿瘤细胞。腹水肿瘤标志物示 CA153 35.38 U/mL, CA125 706.8 U/mL, AFP、CA199 正常。予消炎、抑酸、营养支持治疗, 腹胀无缓解, 转入本院。既往体健, 否认“肝炎、结核”等传染病史, 无烟酒等不良嗜好。

入院查体: 体温 36.6 $^{\circ}\text{C}$, 脉搏 98 次/分, 呼吸 20 次/分, 血压 125/80 mm Hg, 神志清楚, 全身皮肤巩膜无黄染, 浅表淋巴结未触及肿大, 双肺无啰音, 心率 98 次/分, 律齐, 无杂音。腹部稍膨隆, 腹肌软, 全腹无压痛及反跳痛, 肝脾肋下未触及, Murphy 征阴性; 双肾

及肝区无叩击痛, 移动性浊音阳性, 肠鸣音正常。初步诊断: 腹水原因待查, 结核性腹膜炎? 网膜恶性肿瘤? 入院后进一步完善相关检查: 血常规示正常; CRP 示 35.8 mg/L; 生化示总蛋白 53 g/L、清蛋白 30 g/L、尿酸 524 $\mu\text{mol/L}$ 、肌酸激酶 176 IU/L、乳酸脱氢酶 2 028 IU/L、三酰甘油 1.96 mmol/L, 肝功能、电解质、血糖正常; 大小便常规示正常。腹部 MRI 增强示: 肝门部及十二指肠球部占位(红色箭头), 考虑十二指肠来源恶性肿瘤可能, 肝尾叶占位, 转移瘤可能, 建议进一步检查; 大网膜及腹膜转移, 左侧腹壁转移; 大量腹水, 见图 1。

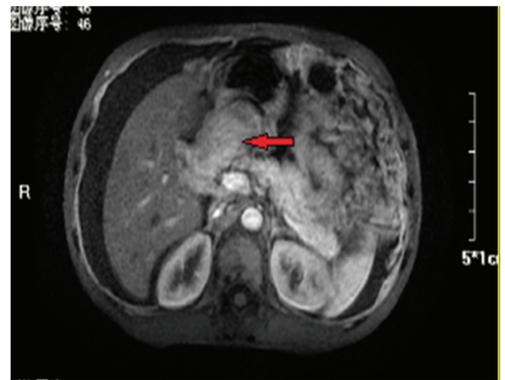


图 1 腹部 MRI 增强扫描



图 2 胃镜图像