

- after a stroke with task-oriented training[J/OL]. *BMJ Case Rep*, 2017, 2017: ber2017219250 [2023-12-30]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28314812>. DOI: 10.1136/ber-2017-219250.
- [20] Berrigan D, Liu A, Belcher BR, et al. Physical activity, step counts, and grip strength in the Chinese children and families cohort study[J/OL]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(17): 6202 [2023-12-30]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32859094>. DOI: 10.3390/ijerph17176202.
- [21] Flatters I, Mushtaq F, Hill LJ, et al. The relationship between a child's postural stability and manual dexterity [J]. *Exp Brain Res*, 2014, 232(9): 2907-2917. DOI: 10.1007/s00221-014-3947-4.
- [22] Norman K, Stobäus N, Gonzalez MC, et al. Hand grip strength: outcome predictor and marker of nutritional status[J]. *Clin Nutr*, 2011, 30(2): 135-142. DOI: 10.1016/j.clnu.2010.09.010.

(收稿日期:2024-01-22 修回日期:2024-08-24)

(本文编辑:张宇)

· 病例报告 ·

基因重排辅助诊断眼内淋巴瘤一例

耿玉欣 郝玉华 安建斌 赵可人

河北医科大学第二医院眼科, 石家庄 050000

通信作者:耿玉欣, Email: 181164437@qq.com

Gene rearrangement in diagnosis of intraocular lymphoma: a case report

Geng Yuxin, Hao Yuhua, An Jianbin, Zhao Keren

Department of Ophthalmology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: Geng Yuxin, Email: 181164437@qq.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20211120-00635

患者,男,68岁,因左眼视物不清半年于2020年5月就诊于河北医科大学第二医院。既往史:高血压10余年,目前口服药物血压控制可,否认糖尿病、冠心病,否认手术史。患者半年前无明显诱因出现左眼视物不清,并缓慢加重,1周前就诊当地医院发现左眼球内占位。眼科查体:视力左眼0.04,右眼0.5;眼压左眼10 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),右眼10 mmHg;双眼晶状体轻度混浊,余眼前节正常;左眼玻璃体轻度混浊,以后部为甚,右眼玻璃体透明。眼底检查显示,左眼眼底后极部及周边视网膜下广泛弥漫扁平隆起,无色素,可见斑点状色素沉积,呈“豹斑”状,全视网膜未见出血及渗出,黄斑中心凹反光不见,右眼眼底未见异常(图1)。红外自发荧光检查显示,左眼后极部斑点状弱荧光,右眼未见明显异常(图2)。荧光素眼底血管造影(fundus fluorescence angiography, FFA)检查显示,左眼后极部弥漫隆起病灶,病变区弥漫高荧光,其间密集斑片状低荧光,黄斑结构破坏,晚期未见渗漏(图3),右眼未见明显异常荧光。吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)检查显示,左眼病灶斑片状低荧光(图4)。光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查显示,左眼后极部视网膜脉络膜水肿,层间大量颗粒状高反射信号(图5A)。眼部彩色超声检查显示,左眼玻璃体后部可见点状、絮状弱回声,球壁回声广泛增厚,球内及眶内可探及低回声病变,包绕球壁、视神经。彩色多普勒血流成像显示,病变内可见丰富血流信号(图6),右眼未见异常。超声造影检查显示,病变完全被造影剂填充,为快进快出型。眼眶MRI检查显示,左侧眼眶增厚欠光整,以后部为著,其后方可见小条片状T1高、T2低信号,DWI呈高信号,增强扫描延迟期强化,冠状位视神经似见包绕,双眼眼球大小对称,右眼未见异常。全身查体:全身未触及肿大浅表淋巴结,心、肺、腹部查体未见异常。诊断如下:1.左

眼球内占位(性质待查);2.双眼白内障;3.高血压病。入院后多学科会诊,逐步完善肺脏、腹部、盆腔CT及增强CT检查,甲状腺、腹部、泌尿系统、睾丸超声检查,结果均提示未见淋巴瘤及其他肿瘤指征。血、尿、凝血常规,术前四项未见异常。男性肿瘤芯片检查显示,甲胎蛋白(AFP)、甲胎蛋白异质体(AFP-L13)、ALP-13/AFP、癌胚抗原(CEA)、糖基类抗原(CA)-125、CA-199、CA-153、CA72-4、非小细胞肺癌相关抗原(C211)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、铁蛋白(FER)、游离前列腺特异抗原(FPSA)、总前列腺特异抗原(TPSA)、FPSA/TPSA均阴性。

遂行左眼玻璃体腔抽取玻璃体液送至北京智德医学检验所行B细胞淋巴瘤组合检验。细胞因子检查结果显示:白细胞介素(interleukin, IL)-6为5.0 pg/ml、IL-10为0 pg/ml、IL-10/IL-6<1。IgH/IgK基因重排为阳性,IgL基因重排为阴性。最终诊断:左眼眼内淋巴瘤。患者自行至北京同仁医院,头颅核磁共振扫描显示双侧额、顶叶皮层下及侧脑室旁白质缺血性脱髓鞘改变。结合患者B细胞淋巴瘤组合检验,确诊左眼眼内淋巴瘤,并予以玻璃体腔甲氨蝶呤局部注射治疗,经治疗后病情好转(图5B)。

讨论:淋巴瘤是一组起源于淋巴结或者其他淋巴组织的恶性肿瘤,首发于眼内者称为原发性眼内淋巴瘤(primary intraocular lymphoma, PIOL),是一种高分化淋巴瘤,多为非霍奇金淋巴瘤,大部分为B细胞来源,约占眼内及眼眶肿瘤的0.8/100 000^[1]。PIOL临床表现复杂多样,常与葡萄膜炎、血管炎等表现相同或相似,误诊率较高。为明确诊断,首选诊断性玻璃体切割术或玻璃体、视网膜、脉络膜穿刺活检术^[2],进行病理诊断,但由于此类型活检操作难度大、风险高、标本量相对较少等原因,实际临床工作中较少应用。利用玻璃体液及房水

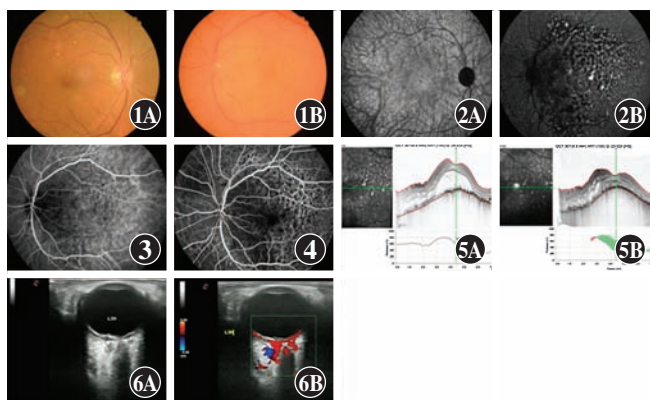


图 1 双眼眼底照相 A:右眼眼底未见异常 B:左眼后极部及周边视网膜下广泛弥漫扁平隆起,无色素,可见斑点状色素沉积,呈“豹斑”状,全视网膜未见出血及渗出,黄斑中心凹反光不见 图 2 双眼红外观自发荧光 A:右眼未见明显异常 B:左眼后极部斑点状弱荧光 图 3 左眼 FFA 图像 后极部弥漫隆起病灶,FFA 病变区弥漫高荧光,其间密集斑片状低荧光,黄斑结构破坏,晚期未见渗漏 图 4 左眼 ICGA 图像 病灶区呈斑片状低荧光 图 5 左眼治疗前后 OCT 图像 A:治疗前 后极部脉络膜隆起病灶,其内可见中低反射信号,视网膜色素上皮上方大量颗粒状高反射信号,视网膜下液伴视网膜水肿 B:甲氨蝶呤玻璃体腔注射治疗后 病情好转,视网膜下液吸收 图 6 左眼 B 型超声及彩色多普勒超声检查图像 A:B 型超声 玻璃体后部可见点状、絮状弱回声,球壁回声广泛增厚,球内及眶内可探及低回声病变,包绕球壁、视神经 B:彩色多普勒血流成像可见丰富血流信号

中淋巴细胞抗原受体基因重排、细胞因子检测、免疫细胞学等辅助检查对诊断 PIOL 有重要意义。

PIOL 患者的房水、玻璃体和脑脊液细胞因子中多种细胞因子水平上升,其中 IL-10 多由 B 细胞分泌,在淋巴瘤恶性发展中扮演重要角色,IL-6 由炎症细胞分泌,与淋巴细胞异常增生紧密关联^[3-4]。将房水中 IL-10>50 ng/L 作为 PIOL 诊断标准,其特异度达 93%,灵敏度达 89%^[5]。Wolf 等^[6]研究显示,以玻璃体标本中 IL-10/IL-6>1 作为 PIOL 诊断标准,其准确率可达 74.7%,特异度达 75%,灵敏度达 74%。但本例 PIOL 患者的 IL-10、IL-6 及 IL-10/IL-6 值与以往文献均不符合,提示单一 IL-10、IL-6 等细胞因子作为 PIOL 的诊断性生物标志物存在局限性。

在正常的淋巴细胞发育过程中,免疫球蛋白基因经过复杂的重排过程产生出不同的抗体编码序列,因此, B 淋巴细胞的多细胞株包含免疫球蛋白重链(immunoglobulin heavy chain, IgH)的基因重排。T 淋巴细胞的多细胞株包含 T 细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)的基因重排。在肿瘤特异性抗体或肿瘤相关抗原刺激下,淋巴细胞某一个或某几个 TCR 或 IgH 基因家族发生针对性或选择性的重排,使淋巴细胞呈现克隆性增殖。重排起源于第 14 号染色体编码 IgH 的基因、免疫球蛋白轻链 Kappa(immunoglobulin light chains Kappa, IgK)基因和免疫球蛋白轻链 Lambda(immunoglobulin light chains Lambda, IgL)基因^[7]。

基因重排可用于辅助诊断淋巴瘤、鉴定淋巴瘤细胞谱系和

监测淋巴瘤患者的治疗情况^[8]。IgH 基因重排诊断 B 细胞淋巴瘤的敏感性为 65%^[9],有研究指出,淋巴瘤常由于体细胞高突变使免疫球蛋白基因扩增出现假阴性^[10],IgK 和 IgL 两轻链的引入,可进一步提高对成熟 B 细胞性恶性肿瘤的检出率,而其中 IgL 的检出率较低^[11]。本例患者 IgH、IgK 基因重排为阳性, IgL 为阴性,与陈玥等^[11]研究结果相符。故结合患者病史及影像学资料,IL-6 及 IL-10 及其比值虽无明显异常,但基因重排结果为阳性,且局部化疗有效,故可明确诊断为左眼眼内淋巴瘤。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Dixon BR, Basta IK, Kubiicka-Trzaska A. Primary intraocular lymphoma and flow cytometry analysis of the vitreous - a case report [J]. Acta Ophthalmologica, 2016, 94 (S256) : 1755 - 1768. DOI: 10. 1111/j. 1755-3768. 2016. 0482.
- [2] Fend F, Ferreri AJ, Coupland SE. How we diagnose and treat vitreoretinal lymphoma [J]. Br J Haematol, 2016, 173 (5) : 680 - 692. DOI: 10. 1111/bjh. 14025.
- [3] Kuiper J, Ten Dam-van Loon N, Domanian A, et al. Correlation between measurement of IL-10 and IL-6 in paired aqueous humour and vitreous fluid in primary vitreoretinal lymphoma [J/OL]. Acta Ophthalmol, 2015, 93(8) : e680 - e681 [2024 - 01 - 18]. http://www. ncbi. nlm. nih. gov/pubmed/25833228. DOI: 10. 1111/aos. 12733.
- [4] Higuchi Y, Yasunaga JI, Yu M, et al. HTLV-1 dysregulates IL-6 and IL-10-JAK/STAT signaling and induces leukemia/lymphoma of mature CD4+ T cells with regulatory T-cell-like signatures [J]. Blood, 2019, 134(Supplement_1) : 1516. DOI: 10. 1182/blood-2019-125546.
- [5] Cassoux N, Giron A, Bodaghi B, et al. IL-10 measurement in aqueous humor for screening patients with suspicion of primary intraocular lymphoma [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48(7) : 3253 - 3259. DOI: 10. 1167/iovs. 06-0031.
- [6] Wolf LA, Reed GF, Buggage RR, et al. Vitreous cytokine levels [J]. Ophthalmology, 2003, 110(8) : 1671 - 1672. DOI: 10. 1016/S0161-6420(03)00811-X.
- [7] Dawson AC, Williams KA, Appukuttan B, et al. Emerging diagnostic tests for vitreoretinal lymphoma: a review [J]. Clin Exp Ophthalmol, 2018, 46(8) : 945 - 954. DOI: 10. 1111/ceo. 13304.
- [8] 石燕红,陶勇,汪东生.原发性玻璃体视网膜淋巴瘤的过去、现在和未来 [J]. 中华眼科医学杂志(电子版), 2021, 11(1) : 54 - 59. DOI: 10. 3877/cma. j. issn. 2095-2007. 2021. 01. 009. Shi YH, Tao Y, Wang DS. Past, present and future of primary vitreoretinal lymphoma [J]. Chin J Ophthalmol Med (Electronic Edition), 2021, 11(1) : 54 - 59. DOI: 10. 3877/cma. j. issn. 2095-2007. 2021. 01. 009.
- [9] Ohta K, Sano K, Imai H, et al. Cytokine and molecular analyses of intraocular lymphoma [J]. Ocul Immunol Inflamm, 2009, 17(3) : 142 - 147. DOI: 10. 1080/0927394 0802702553.
- [10] Küppers R, Klein U, Hansmann ML, et al. Cellular origin of human B-cell lymphomas [J]. N Engl J Med, 1999, 341(20) : 1520 - 1529. DOI: 10. 1056/NEJM19991113412007.
- [11] 陈玥,王丽,潘鑫艳,等. Ig 基因重排检测在 B 细胞性淋巴瘤诊断中的应用 [J]. 诊断病理学杂志, 2011, 18(3) : 186 - 189. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-8096. 2011. 03. 007. Chen Y, Wang L, Pan XY, et al. Analysis of Ig gene rearrangements for diagnosis of B-cell lymphomas [J]. Chin J Diagn Pathol, 2011, 18(3) : 186 - 189. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-8096. 2011. 03. 007.

(收稿日期:2024-01-29 修回日期:2024-08-23)

(本文编辑:张宇 骆世平)