

以突眼起病的儿童非霍奇金淋巴瘤 11 例

袁秀丽¹, 孙晓非², 甄子俊², 王娟², 李长钢¹, 文飞球¹

(1. 深圳市儿童医院血液肿瘤科, 广东 深圳 518026;

2. 中山大学肿瘤附属肿瘤医院儿童肿瘤科, 广东 广州 510000)

【摘要】 目的 了解以突眼起病儿童非霍奇金淋巴瘤的临床、病理、影像学特点及其疗效和预后。方法 对中山大学附属肿瘤防治中心儿童肿瘤科 2004 年 4 月至 2010 年 10 月收治的 11 例以突眼起病的非霍奇金淋巴瘤患儿资料进行临床分析。结果 11 例患儿首发症状为单眼眼球突出或双眼眼球突出, 有或无其他伴随症状。11 例患儿病变部位病理活检均符合淋巴瘤改变。经化疗、手术及放疗等综合治疗, 81.8% (9/11) 的患儿完全缓解并生存至今。中位随访 82 个月, 死亡 2 例, 均死于肿瘤进展, 1 例左眼失明, 2 例右眼失明。1 例原发颅内间变大细胞性淋巴瘤的患儿出现颅脑迟发性反射性损伤。结论 眼球突出是儿童非霍奇金淋巴瘤的特殊临床表现, 疾病早期容易误诊, 怀疑本病应尽早行病理活检以明确诊断, 如及早确诊并综合治疗, 预后良好。

【关键词】 儿童; 淋巴瘤; 眼球突出; 治疗

【中图分类号】 R729 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)20-3396-03

A study on children of non-Hodgkin lymphoma with onset as exophthalmos in eleven cases. YUAN Xiu-li¹, SUN Xiao-fei², ZHEN Zi-jun², WANG Juan², LI Chang-gang¹, WEN Fei-qiu¹. 1. Department of Hematology-Oncology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518026, Guangdong, CHINA; 2. Department of Children Oncology, Cancer Center of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510000, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To study clinical pathological and imaging characteristics as well as prognosis of children of non-Hodgkin lymphoma (NHL) with onset as exophthalmos. **Methods** The clinical data of eleven children of NHL with onset as exophthalmos who admitted to Cancer Center of Sun Yat-sen University from April 2004 to October 2010 were reviewed. **Results** The onset of the disease started with exophthalmos in the 11 children were either unilateral or bilateral protrusion of the eyes, with or without associated symptoms. Diagnoses with NHL were made via pathological biopsy. A median of 82 months follow-up revealed that 9 cases (81.8%) achieved complete remission and sustained survival, but there were 2 cases of dead for the progress of tumor, 1 case of blind left eye and 2 cases of blind right eye. There was delayed brain reflex injury existed in one case of children with primary intracranial large cell lymphoma. **Conclusion** Exophthalmos is a special clinical manifestation for children NHL, which is prone to be misdiagnosed in the early stages. Therefore, pathological biopsy should be performed as soon as possible when suspected. These diseases are associated with good prognosis after integrating treatment.

【Key words】 Children; Lymphoma; Exophthalmos; Treatment

淋巴瘤是儿童期较常见的恶性肿瘤, 约占儿童期肿瘤病例的 13%^[1]。眼球突出是儿童非霍奇金淋巴瘤的特殊临床表现, 早期症状不典型, 临床上容易被误诊。国内外关于以突眼起病的非霍奇金淋巴瘤, 目前仅有小样本的回顾性研究和病例报道, 其中包括 Burkitt 淋巴瘤、弥漫大 B 细胞淋巴瘤、淋巴瘤母细胞淋巴瘤、NK/T 细胞淋巴瘤及 MALT 淋巴瘤等^[2]。现将中山大学附属肿瘤防治中心儿童肿瘤科收治的 11 例以眼球突出起病的非霍奇金淋巴瘤进行临床分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集中山大学附属肿瘤防治中心儿童肿瘤科 2004 年 4 月至 2010 年 10 月收治的 11 例以眼球突出起病的非霍奇金淋巴瘤患儿的临床、病理、影像资料。

1.2 诊断方法 取眼周软组织肿块、颈部淋巴结

或其他伴随症状部位的肿块活检组织行病理切片检查。化疗前行头颅及眼部 CT 平扫+增强扫描和/或头颅及眼部 MRI 平扫+增强扫描、相关部位影像学检查、骨髓穿刺及活检等检查。根据病理结果、影像学、骨髓穿刺及活检结果, 按 St. Jude 分期系统进行临床分期。

1.3 治疗方案 患儿确诊后, 按照改良的 BFM-90 方案正规化疗。其中 B 淋巴瘤母细胞淋巴瘤 3 例按改良 BFM-90-LBL 方案化疗, 该方案类似急性淋巴细胞白血病的化疗方案, 包括诱导缓解、巩固治疗、再诱导、维持治疗, 见表 1。其余患儿均为其他类型的非霍奇金淋巴瘤 IV 期, 按照改良的 NHL-BFM-90 方案接受 V-AA-BB-CC-AA-BB-CC 化疗共 6 个疗程, 每疗程间隔 18~21 d, 具体方案见表 2。病例 1 及病例 2 在手术后先行颅脑放疗, 再行化疗。

基金项目: 广东省自然科学基金(编号: 2015A030313759); 广东省医学科学技术研究基金(编号: 2015128161235921)

通讯作者: 袁秀丽。E-mail: 18938690212@163.com

表1 改良BFM-90-LBL方案

| 药物 | 剂量 | 给药方法 |
|-------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 诱导缓解 I | | |
| 泼尼松 | 60 mg/m ² | 口服,第1~28天后减量,每3 d减半, |
| 长春新碱 | 1.5 mg/m ² (≤2 mg) | 9 d减完静脉推注,第8、15、22、29天 |
| 阿霉素 | 30 mg/m ² | 静脉推注,第8、15、22、29天 |
| 左旋门冬酰胺酶 | 6 000~10 000 IU/m ² | 静脉滴注,第12、15、18、21、24、27、30、33天 |
| 环磷酰胺 | 1 000 mg/m ² | 静脉滴注,第36、64天 |
| 阿糖胞苷 | 75 mg/m ² | 静脉滴注,第38~41、45~48、52~55、59~62天 |
| 6-巯基嘌呤 | 60 mg/m ² | 口服,第36~63天 |
| 甲氨蝶呤 | 按年龄调整鞘注剂量 ^b | 鞘内注射,第1、15、29、45、59天 |
| 方案 M | | |
| 6-巯基嘌呤 | 25 mg/m ² | 口服,第1~56天 |
| 甲氨蝶呤 ^a | 5 g/m ² | 静脉滴注,第8、22、36、50天 |
| 甲氨蝶呤 | 按年龄调整鞘注剂量 ^b | 鞘内注射,第8、22、36、50天 |
| 诱导缓解 II | | |
| 地塞米松 | 10 mg/m ² | 口服,第1~21天后减量,每3 d减半, |
| 长春新碱 | 1.5 mg/m ² (≤2 mg) | 9 d减完静脉推注,第8、15、22、29天 |
| 阿霉素 | 30 mg/m ² | 静脉推注,第8、15、22、29天 |
| 左旋门冬酰胺酶 | 10 000 IU/m ² | 静脉滴注,第8、11、15、18天 |
| 环磷酰胺 | 1 000 mg/m ² | 静脉滴注,第36天 |
| 阿糖胞苷 | 75 mg/m ² | 静脉滴注,第38~41、45~48天 |
| 6-巯基嘌呤 | 60 mg/m ² | 口服,第36~49天 |
| 甲氨蝶呤 | 按年龄调整鞘注剂量 ^b | 鞘内注射,第38、45天 |

注:^aHD-MTX总剂量的10%在0.5 h中滴注,90%在23.5 h中滴注,36 h甲酰四氢叶酸(CF)15 mg/m²静脉注射,6 h一次,根据血清MTX浓度调整CF用量和次数。^b不同年龄鞘注剂量:<1岁,MTX 6 mg,地塞米松(DXM) 2 mg;1~3岁,MTX 9 mg,DXM 2 mg;>3岁,MTX 12 mg,DXM 5 mg。

表2 改良NHL-BFM-90方案

| 药物 | 剂量 | 给药方法 |
|--------------------|-------------------------------|------------|
| 前期 V | | |
| 泼尼松 | 30 mg/m ² | 口服,第1~5天 |
| 环磷酰胺 | 200 mg/m ² | 静脉滴注,第1~2天 |
| 腰穿+鞘注 ^b | | 第1天 |
| Course AA | | |
| 地塞米松 | 10 mg/m ² | 静脉滴注,第1~5天 |
| 异环磷酰胺 | 800 mg/m ² | 静脉滴注,第1~5天 |
| 长春新碱 | 1.5 mg/m ² (≤2 mg) | 静脉滴注,第1天 |
| 甲氨蝶呤 ^a | 5 g/m ² | 静脉滴注,第1天 |
| 阿糖胞苷 | 150 mg/m ² Q12 h | 静脉滴注,第4~5天 |
| 依托泊苷 | 100 mg/m ² | 静脉滴注,第4~5天 |
| 腰穿+鞘注 ^b | | 第1天 |
| Course BB | | |
| 地塞米松 | 10 mg/m ² | 静脉滴注,第1~5天 |
| 环磷酰胺 | 200 mg/m ² | 静脉滴注,第1~5天 |
| 长春新碱 | 1.5 mg/m ² (≤2 mg) | 静脉滴注,第1天 |
| 甲氨蝶呤 ^a | 5 g/m ² | 静脉滴注,第1天 |
| 阿霉素 | 25 mg/m ² | 静脉滴注,第4~5天 |
| 腰穿+鞘注 ^b | | 第1天 |
| Course CC | | |
| 地塞米松 | 10 mg/m ² | 静脉滴注,第1~5天 |
| 长春地辛 | 3 mg/m ² (≤5 mg) | 静脉滴注,第1天 |
| 阿糖胞苷 | 2 g/m ² Q12 h | 静脉滴注,第1~2天 |
| 依托泊苷 | 100 mg/m ² | 静脉滴注,第3~5天 |
| 腰穿+鞘注 ^b | | 第1天 |

注:^aHD-MTX总剂量的10%在0.5 h中滴注,90%在23.5 h中滴注,36 h甲酰四氢叶酸(CF) 15 mg/m²静脉注射解救,6 h一次,根据血清MTX浓度调整CF用量和次数。^b不同年龄鞘注剂量:<1岁,MTX 6 mg,阿糖胞苷 12 mg,地塞米松(DXM) 2 mg;1~3岁,MTX 9 mg,阿糖胞苷 18 mg,DXM 2 mg;4~9岁,MTX 12 mg,阿糖胞苷 24 mg,DXM 4 mg;>9岁,MTX 15 mg,阿糖胞苷 30 mg,DXM 4 mg。

2 结果

2.1 临床结果 以眼球突出起病的非霍奇金淋巴瘤患儿占中山大学附属肿瘤防治中心儿童肿瘤科同期收治的非霍奇金淋巴瘤的4.89% (11/225)。本组11例患儿男性8例,女性3例,发病年龄最小的4个月,最大的12岁,均以眼球突出起病,单侧突眼为主,个别伴有眼睑下垂、畏光、流泪及头痛呕吐,部分患儿就诊时发现面部、枕部及颈部包块。病例10以左侧突眼起病,确诊时合并颈部淋巴结肿大,经眼眶肿物活检,诊断为B淋巴瘤母细胞淋巴瘤;其余患儿于肿瘤防治中心就诊时都有广泛腹腔淋巴结、内脏转移、骨髓受累或中枢受累,临床分期为IV期或高危,见表3。

表3 11例以突眼起病的非霍奇金淋巴瘤患儿临床资料

| 病例号 | 年龄(岁) | 性别 | 临床诊断 | 临床分期 |
|-----|-------|----|----------------|------|
| 1 | 12 | 男 | 颅内原发间变大细胞淋巴瘤 | IV期 |
| 2 | 7 | 男 | Burkitt淋巴瘤 | IV期 |
| 3 | 2 | 男 | B淋巴瘤母细胞淋巴瘤 | IV期 |
| 4 | 0.3 | 男 | 外周T细胞性非霍奇金淋巴瘤 | IV期 |
| 5 | 5 | 女 | B淋巴瘤母细胞淋巴瘤/白血病 | IV期 |
| 6 | 5 | 男 | Burkitt淋巴瘤 | IV期 |
| 7 | 5 | 女 | Burkitt淋巴瘤 | IV期 |
| 8 | 3 | 男 | Burkitt淋巴瘤 | IV期 |
| 9 | 9 | 女 | Burkitt淋巴瘤 | IV期 |
| 10 | 5 | 女 | B淋巴瘤母细胞淋巴瘤 | III期 |
| 11 | 8 | 男 | Burkitt淋巴瘤 | IV期 |

2.2 病理结果 经眼周肿块活检、淋巴结活检或颅内肿块切除获取病理组织,最终病理结果为:

Burkitt 淋巴瘤 6 例, 其中 1 例患儿(病例 11)在当地医院初步诊断为弥漫大 B 细胞淋巴瘤, 经中山大学附属肿瘤防治中心病理会诊考虑为 Burkitt 淋巴瘤; 原发颅内间变大细胞性淋巴瘤 1 例; 外周 T 细胞性非霍奇金淋巴瘤 1 例; B 淋巴瘤母细胞淋巴瘤 3 例, 其中 1 例患儿(病例 3)患病初在当地医院行左上颌骨前壁肿物活检示 Ewing's 肉瘤, 予化疗两个疗程后病情进展, 转诊至中山大学附属肿瘤防治中心儿童肿瘤科, 经两家三甲医院病理会诊确诊为 B 淋巴瘤母细胞淋巴瘤, 按 BFM-90-LBL 方案化疗。

2.3 影像学改变 11 例患儿均常规进行眼部及头颅 CT 平扫+增强扫描或同时做眼部及头颅 MRI 平扫+增强扫描。病例 10 眼部及头颅 CT 示左上眼睑软组织密度影, 增强扫描后较明显强化, 下颌骨左侧外缘骨质破坏, 局部软组织肿块形成, 增强后呈均匀强化。其余 10 例患儿除病例 1 病变局限在颅内及眼周外, 均有全身广泛转移。如病例 6 CT 平扫+增强扫描示左侧眼环增厚, 左眼内眦、左上睑见不规则软组织密度影, 边界不清, 增强扫描后较明显强化, 侵犯左额叶、左额骨和左额部皮下软组织, 双颈 I 区、II 区、V 区多发肿大淋巴结, 符合淋巴瘤; 双侧肾上腺、双肾多发异常密度影, 考虑淋巴瘤浸润; 平 T₄, 水平椎管后方软组织密度影, 平 L₁ 椎体水平(右侧)和 L₅ 椎体水平(左侧)神经根增粗, 考虑淋巴瘤椎管内浸润可能性大。

2.4 疗效及随访 所有患儿在维持治疗期间及停药后均于中山大学附属肿瘤防治中心儿童肿瘤科专科门诊规律随诊, 维持治疗期间每 4 周复诊 1 次, 停药后第 1 年每 3 个月复诊 1 次, 第 2 年每 6 个月复诊 1 次, 第 3 年起每 1 年复诊 1 次。本组 11 例患儿均随访至 2016 年 5 月。经化疗、手术及放疗等综合治疗, 9 例患儿完全缓解并生存至今, 其中病例 3 在治疗过程中出现睾丸复发, 经睾丸切除、放疗, 予复发方案化疗后再次完全缓解并生存至今。中位随访 82 个月, 死亡 2 例(病例 1 及病例 11), 均死于肿瘤进展, 1 例(病例 7)左眼失明, 2 例(病例 2 及病例 8)右眼失明, 1 例(病例 2)合并颅脑迟发性反射性损伤。

3 讨论

可引起眼球突出的疾病大致分为以下几类, 即肿瘤性、内分泌性、炎症性、外伤性、遗传性及发育性疾病导致的眼球突出以及其他疾病导致的眼球突出等。影响眼眶位置的因素较多, 眶内占位病变是主要原因之一, 当眶内病变时眶内容物体积增加或眶腔缩小时, 均可使眼球位置前移, 发生眼球突出。恶性淋巴瘤是来自造血系统的恶性实体肿瘤, 其发病率占小儿恶性肿瘤的第 3 位^[1]。恶性淋巴瘤大约 80% 原发于淋巴组织, 20% 起自淋巴结外。侵犯眼部恶性淋巴瘤较少见, 且多为非霍奇金淋巴瘤, 尤以 B 细胞者更多见^[4]。本组 11 例患儿均为非霍奇金淋巴瘤, 9 例是 B 细胞来源, 均为侵袭性高的 NHL。儿童 NHL 多为高度恶性, 因其细胞生物学特性, 病情发展较快, 易发生白血化和侵犯中枢神经系统。以眼球突起为首表现

的恶性淋巴瘤多数由邻近器官, 如泪腺、眼睑、结膜、鼻咽部及鼻窦等蔓延而来, 或者是全身恶性淋巴瘤在眼眶的局部表现^[5]。本组 11 例患儿中仅 1 例原发于眼眶, 其余患儿均为眼周组织或全身恶性淋巴瘤在眼眶的局部表现。侵犯眼眶的淋巴瘤引起眼部的表现最主要的是眼球突出^[5-6]。与眼部症状相比, 早期面部及鼻窦肿块的鼻部症状缺乏特异性, 易被忽视, 使早期诊断困难。遇到眼球突出的患者均需常规行影像学检查, 如眼眶 CT 或者 MRI, 以明确病变部位, 争取早期治疗。眼眶 CT 和 MRI 能清楚显示颅腔、眼眶及鼻窦肿瘤的位置、范围, 结合增强扫描, 区分囊性、实性或骨性肿块。影像学检查帮助区别病变原发于眶内、颅内或起源于鼻窦, 给继发性眶内病变的诊断和鉴别诊断提供依据, 同时为临床治疗和预后判断提供指导。

眼球突出由于病因众多, 涉及多个学科, 易误诊误治, 处置不当可对患儿造成致盲、致残等严重后果, 甚至导致生命丧失。因此, 临床医生应高度重视, 尽量完善各项相关检查, 尤其是 CT 和 MRI, 必要时行全身检查。眶内肿瘤的手术摘除与眼功能的恢复密切相关, 因此选择最佳的手术方案, 尽可能减少对眼功能的损害, 是临床医生普遍关注的问题^[7]。对于恶性淋巴瘤患儿来说, 肿物完整切除不是目的, 而是取得病理的手段, 根治性化疗才是至关重要的。因此, 对于有眼部占位性高度怀疑淋巴瘤的患儿, 应注意查找其他部位有无病变, 尽量采取对机体损伤较小的手术或活检方式取得病理组织标本, 并尽早确诊及化疗。

本组患儿 11 例中 2 例死亡, 其中病例 4 为 4 月龄外周 T 细胞性非霍奇金淋巴瘤 IV 期, 化疗后肿瘤进展死亡。病例 11 为伯基特淋巴瘤 IV 期伴颅内侵犯, 化疗后肿瘤进展死亡; 另有 3 例患儿合并单眼失明, 但长期存活。余 5 例患儿均获得长期无病生存。因此, 对于本组以突眼起病非霍奇金淋巴瘤患儿, 虽然多为高危患儿, 在起病初期经积极确诊并正规化疗, 总体治疗效果还是令人满意的。

参考文献

- [1] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学下册[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 2199-2225.
- [2] Chichua A, Chichua G, Jikurashvili T, et al. Orbital Burkitt lymphoma: a case presentation [J]. BMC Ophthalmology, 2014, 14(1): 109-112.
- [3] 高解春, 王耀平. 现代小儿肿瘤学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2003: 437-438.
- [4] Gupta R, Yadav JS, Yadav S, et al. Orbital involvement in nonendemic Burkitts lymphoma [J]. Orbit, 2012, 31(6): 441-445.
- [5] 梁炳莲, 王毅. 眼眶恶性淋巴瘤的 CT 表现及文献复习附 5 例报告 [J]. 实用放射学杂志, 2004, 20(10): 950-951.
- [6] Hervas-Ontiveros A, Espana-Gregoti E, Hernandez-Martinez P, et al. Orbital involvement by non-Hodgkin lymphoma NK T cells [J]. Arch Soc Esp Oftalmol, 2014, 89(11): 450-453.
- [7] Bozza F, Nisii A, Parziale G, et al. Transnasal endoscopic management of frontal sinus mucopyocele with orbital and frontal lobedisplacement as minimally invasive surgery [J]. J Neurosurg Sci, 2010, 54(1): 1-5.

(收稿日期: 2017-02-19)