

眼附属器黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的病因学研究进展

曾昌洪, 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, 博士, 研究方向: 眼眶病、眼肿瘤。
通讯作者: 罗清礼, 教授, 研究方向: 眼眶病、眼肿瘤及眼病理。
luo-qingli@263. net
收稿日期: 2010-11-01 修回日期: 2010-11-26

Progress in etiology of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in ocular adnexa

Chang-Hong Zeng, Qing-Li Luo

Department of Ophthalmology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China
Correspondence to: Qing-Li Luo. Department of Ophthalmology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. luo-qingli@263. net
Received: 2010-11-01 Accepted: 2010-11-26

Abstract

• A growing body of evidence shows infectious factors are related to the occurrence and development of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma in ocular adnexa. But there is controversy on its pathogenesis. Now the research concentrates upon helicobacter pylori, chlamydia, HCV and so on, of which we will give a review.
• **KEYWORDS:** mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma; ocular adnexa; etiology; helicobacter pylori; chlamydia; HCV

Zeng CH, Luo QL. Progress in etiology of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in ocular adnexa. *Cuqi Yanke Zazhi (Int J Ophthalmol)* 2011;11(1):97-99

摘要

越来越多的证据表明感染因素与眼附属器黏膜相关淋巴组织 (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) 淋巴瘤的发生发展有关, 但对于具体的病因还存在争议, 目前的研究主要集中在幽门螺杆菌、衣原体、丙肝等方面, 现就对该问题作一综述。
关键词: 黏膜相关淋巴组织淋巴瘤; 眼附属器; 病因; 幽门螺杆菌; 衣原体; 丙肝

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5123. 2011. 01. 032

曾昌洪, 罗清礼. 眼附属器黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的病因学研究进展. 国际眼科杂志 2011;11(1):97-99

0 引言

黏膜相关淋巴组织 (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) 淋巴瘤是一种原发于结外的小 B 细胞淋巴瘤, 属于非霍奇金淋巴瘤, 在 B 细胞淋巴瘤中占 7% ~ 8%^[1]。

在眼附属器淋巴瘤中, 眼附属器 MALT 淋巴瘤 (ocular adnexal MALT lymphoma, OAML) 是最常见类型, 国外报道其占 50% ~ 70%^[2-5], 亚洲地区偏高, 国内报道高达 90%^[6]。现代医学的发展已经认识到感染因素在肿瘤的发生发展中起到重要的作用, 例如乙肝病毒与肝癌, 人类乳头状病毒与宫颈癌, 胃幽门螺杆菌与胃 MALT 淋巴瘤^[7]。眼作为一个与外界接触的器官, 在正常情况下, 结膜囊都可检出许多微生物^[8], 眼部也是感染的高发部位。眼附属器 MALT 淋巴瘤跟感染有关, 已得到大多数学者的认可, 但具体到那一种微生物感染, 还存在争议。

1 幽门螺杆菌与眼附属器 MALT 淋巴瘤

幽门螺杆菌已被证实与胃十二指肠和胃腺癌有关, 并且在胃 MALT 淋巴瘤患者, 有大于 90% 的检出率^[9]。胃幽门螺杆菌的感染率, 在发展中国家是 70% ~ 90%, 在发达国家是 25% ~ 50%^[10]。虽然幽门螺杆菌患病率高, 但大多数患者不发生淋巴瘤, 可能与其它肿瘤形成的因素有关, 例如宿主反应或者基因易感性。针对胃 MALT 淋巴瘤与幽门螺杆菌的研究很多, 但有关眼附属器与幽门螺杆菌的研究却很少。Chan 等^[11]报道在 5 例结膜 MALT 淋巴瘤中, 4 例淋巴瘤病灶显示有幽门螺杆菌 DNA 存在, 而周围正常的结膜为阴性。但 Sjo 等^[12]报道了 13 例丹麦患者, 未检测出幽门螺杆菌 DNA 存在。类似的报道来自德国^[13], 47 例 OAML 患者, 无证据显示其与幽门螺杆菌有关。根治幽门螺杆菌治疗 OAML 的报道就更少。31 例 OAML 患者中, 10 例合并胃 MALT 淋巴瘤, 4 例采用根治幽门螺杆菌的方法, 但这些患者的 OAML 对此无反应^[14]。这些有争议的研究结果提示眼附属器淋巴瘤可能与幽门螺杆菌有关, 在得出肯定的结论前, 还需要做一些更进一步的研究, 例如幽门螺杆菌与眼 MALT 淋巴瘤病灶之间是否存在某种细胞因子的联系, 使来自胃幽门螺杆菌的抗原能不断刺激病灶, 导致 OAML 的产生; 另外, 大宗人群调查在正常结膜组织检测幽门螺杆菌存在率也是必需的。

2 衣原体感染与眼附属器 MALT 淋巴瘤

衣原体包括沙眼衣原体、肺炎衣原体、鹦鹉热衣原体, 在眼部引起感染的多是沙眼衣原体, 但鹦鹉热衣原体引起眼结膜炎的报道也有一定报道^[15,16]。肺炎衣原体通常造成肺部感染, 在普通人群, 其血清阳性率超过 50%^[17]。它是一种潜在的炎症因子前体的诱导物, 能诱导人单核细胞产生 TNF- α , IL-1 β 和 IL-6, 将感染传递到人体其它相关的部位^[18]。研究显示肺炎衣原体与肺癌^[19,20]及皮肤 T 细胞淋巴瘤^[21]有关。Shen 等^[22]首先报道了一例双眼眶 MALT 淋巴瘤的香港患者, 病灶的分子学标记显示其与肺炎衣原体有关。另一项研究显示 127 例眼附属器淋巴瘤患者中, 肺炎衣原体检出 17 例, 且这些病例来自英国、德国和中国南方, 而荷兰、美国及意大利病例均为阴性, 并且只有中国南方的病例肺炎衣原体患病率明显高于非 MALT 淋巴瘤病例, 但无显著性差异^[23], 其它的检出率为 0^[24-26]。鹦鹉热衣原体与眼附属器淋巴瘤的关系最早由 Ferreri 等^[24]报道, 他们在 32 例 (32/40) OAML 病灶中采用 TETR-PCR 法

检测出鹦鹉热衣原体 DNA,而肺炎衣原体及沙眼衣原体均为阴性,而对照的淋巴组织增生病例均为阴性;并且同时从 21 例患者采集血液标本,在外周血单核细胞中,检测出 9 例鹦鹉热衣原体 DNA,而未检测出肺炎衣原体及沙眼衣原体 DNA,而对照的正常人血液标本检测为阴性。外周血单核细胞中鹦鹉热衣原体 DNA 提示感染的持续状态或慢性抗原刺激。他们认为鹦鹉热衣原体感染与 OAML 有关。类似的研究有韩国^[27] 78% (26/33),澳大利亚^[25] 54% (7/13),但更多的研究显示检出率低,甚至为零^[26,28-32]。Chanudet 等^[23]对来自 6 个地区 142 例眼附属器淋巴瘤采用 TETR-PCR 检测,22% (31/142) 鹦鹉热衣原体 DNA 阳性,但各个地区之间有差异;德国 47% (9/19),美国东部 35% (6/17),荷兰 29% (6/21),意大利 13% (2/15),英国 12% (4/33),中国南方 11% (4/37),显示出很强的地域差别。Ferrerri 等^[33]针对鹦鹉热衣原体阳性的 9 例 OAML 患者,采用根治鹦鹉热衣原体(脱氧土霉素,100mg bid 使用 3wk)的方法,7 例患者淋巴瘤消退。在随后的多中心研究中^[34],11 例鹦鹉热衣原体阳性及 16 例鹦鹉热衣原体阴性的 OAML 患者均接受了根治鹦鹉热衣原体的治疗,11 例鹦鹉热衣原体阳性的患者有 7 例淋巴瘤出现了消退,有趣的是,16 例鹦鹉热衣原体阴性的患者中也有 6 例淋巴瘤出现了消退;这可能有对脱氧土霉素敏感的微生物也与眼附属器 MALT 发病有关,或者检测鹦鹉热衣原体的方法还不是很敏感。尽管上述研究支持鹦鹉热衣原体与 OAML 的关系,但也有与此相反的结果。Grunberger 等^[35]对澳大利亚的 11 例 OAML 患者,未检测鹦鹉热衣原体就采用脱氧土霉素治疗,随访 9mo,无 1 例患者淋巴瘤消退。但来自美国^[36]的报道显示 3 例结膜 MALT 淋巴瘤患者,在未检测鹦鹉热衣原体的情况下,采用根治鹦鹉热衣原体的治疗,2 例患者完全消退,1 例部分消退。这些不同的治疗结果,可能跟在不同的地域,与眼附属器淋巴瘤有关的感染因素不相同有关,或者不同地域的人群基因易感性有关。沙眼衣原体虽然是眼部的常见感染,但目前还未有相关的证据表明其与 OAML 有关。

3 丙肝与眼附属器 MALT 淋巴瘤

丙型肝炎是由丙肝病毒感染所致的一种血源性传染病,它很容易导致肝硬化、肝癌。丙肝患者在结外区域(肝、脾、唾液腺)发生 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的机率明显高于正常人群^[37]。Ferrerri 等^[38]分析了 55 例 OAML 患者,7 例患者丙肝阳性,并且这 7 例患者 MALT 淋巴瘤病灶均呈弥散分布或生物学上易侵犯周围组织。但 Arnaud 等^[39]对 40 例法国 OAML 患者检测,发现只有 1 例患者 HCV 血清阳性,这同血清阳性的眼附属器 MALT 患者,接受相应的抗病毒治疗无效的结果是一致的。但这两份研究均未作淋巴瘤病灶的 HCV RNA 检测。研究显示^[40],HCV 血清阳性在 B 细胞淋巴瘤的检出率高达 15%,而正常人群为 1.5%,其它血液方面的恶性肿瘤为 2.9%。以上研究的差异可能与不同地区 HCV 的感染流行率有关,或者是样本量太少。在确定 HCV 是否是 OAML 的病因之前,大宗的人群调查 HCV 的流行率及在 OAML 病灶找到分子学证据是必需的。

4 自身抗原与眼附属器 MALT 淋巴瘤

MALT 淋巴瘤的发生部位多与慢性抗原刺激有关,这种抗原刺激可以是自身免疫疾病,如干燥综合征^[41],桥本甲状腺炎^[42],也可以是慢性感染,如幽门螺杆菌所致的慢性胃炎。来自感染因子的抗原对 MALT 淋巴瘤的发生、发

展有重要的作用,根除感染因子可作为 MALT 淋巴瘤的一种治疗手段。慢性炎症刺激假说认为某些特殊的感染因子作为抗原触发了眼附属器反应性淋巴浸润,随后导致了 B 细胞克隆及增殖,最终产生了恶性克隆(基因异常),肿瘤的生长不再依赖抗原的刺激^[43]。其次,感染因子本身也可选择性激活 B 细胞的 NF- κ B 途径,可能促使 B 细胞获得恶性潜能^[44]。

综上所述,感染因素与人类肿瘤在一些疾病已得到证实,如幽门螺杆菌与胃 MALT 淋巴瘤。与 OAML 有关的微生物感染还不是很明确,上述的研究结果表明,多种感染因素可能与 OAML 的发生有关,OAML 也可能是多种感染共同的结果,在最终确定相关的感染因素还需要做很多的工作,同时还要考虑环境及基因的个体差异对此的影响。

参考文献

- 1 Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-1392
- 2 Lee JL, Kim MK, Lee KH, et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue-type of the orbit and ocular adnexa. *Ann Hematol* 2005;84:13-18
- 3 Coupland SE, Hummel M, Stein H. Ocular adnexal lymphomas: five case presentations and a review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2002;47:470-490
- 4 Izambart C, Robert PY, Petellat F, et al. Extraocular muscle involvement in marginal zone B-cell lymphomas of the orbit. *Orbit* 2008;27:345-349
- 5 Lagoo AS, Haggerty C, Kim Y, et al. Morphologic features of 115 lymphomas of the orbit and ocular adnexa categorized according to the World Health Organization classification are marginal zone lymphomas in the orbit mucosa-associated lymphoid tissue-type lymphomas? *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1405-1416
- 6 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
- 7 Kanavos P. The rising burden of cancer in the developing world. *Ann Oncol* 2006;17(Suppl 8):15-23
- 8 曾树森,吴晓梅,宋建,等. 正常结膜囊细菌培养 397 例分析. *国际眼科杂志* 2007;7(1):117-120
- 9 Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, et al. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991;338:1175-1176
- 10 Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. Helicobacter pylori. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:720-741
- 11 Chan CC, Smith JA, Shen DF, et al. Helicobacter pylori (H. pylori) molecular signature in conjunctival mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Histol Histopathol* 2004;19:1219-1226
- 12 Sjo NC, Foege P, Juhl BR, et al. Role of Helicobacter pylori in conjunctival mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Ophthalmology* 2007;114:182-186
- 13 Goebel N, Serr A, Mittelviehaus H, et al. Chlamydia psittaci, Helicobacter pylori and ocular adnexal lymphomas: is there an association? The German experience. *Leuk Res* 2007;31:1450-1452
- 14 Ferreri AJ, Ponzoni M, Viale E, et al. Association between Helicobacter pylori infection and MALT-type lymphoma of the ocular adnexa: clinical and therapeutic implications. *Hematol Oncol* 2006;24:33-37
- 15 Lietman T, Brooks D, Moncada J, et al. Chronic follicular conjunctivitis associated with Chlamydia psittaci or Chlamydia pneumoniae. *Clin Infect Dis* 1998;26:1335-1340
- 16 Lietman T, Dawson C, Osaki S. Ocular chlamydial infections. *Int Ophthalmol Clin* 1998;38:125-135
- 17 Geng Y, Shane RB, Berencsi K, et al. Chlamydia pneumoniae inhibits apoptosis in human peripheral blood mononuclear cells through

- induction of IL-10. *J Immunol* 2000;164:5522-5529
- 18 Heinemann M, Susa M, Simmacher U, *et al.* Growth of Chlamydia pneumoniae induces cytokine production and expression of CD14 in a human monocytic cell line. *Infect Immun* 1996;64:4872-4875
- 19 Kocazeybek B. Chronic Chlamydia pneumoniae infection in lung cancer, a risk factor; a case-control study. *J Med Microbiol* 2003;52:721-726
- 20 Littman AJ, Jackson LA, Vaughan TL. Chlamydia pneumoniae and lung cancer: epidemiologic evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:773-778
- 21 Abrams JT, Balin BJ, Vonderheid EC. Association between Sezary T cell-activating factor, Chlamydia pneumoniae, and cutaneous T cell lymphoma. *Ann NY Acad Sci* 2001;941:69-85
- 22 Shen D, Yuen HK, Galita DA, *et al.* Detection of Chlamydia pneumoniae in a bilateral orbital mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Am J Ophthalmol* 2006;141:1162-1163
- 23 Chanudet E, Zhou Y, Bacon CM, *et al.* Chlamydia psittaci is variably associated with ocular adnexal MALT lymphoma in different geographical regions. *J Pathol* 2006;209:344-351
- 24 Ferreri AJ, Guidoboni M, Ponzoni M, *et al.* Evidence for an association between Chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphomas. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:586-594
- 25 Aigelsreiter A, Leitner E, Deutsch AJ, *et al.* Chlamydia psittaci in MALT lymphomas of ocular adnexals: the Austrian experience. *Leukemia Research* 2008;32(8):1292-1294
- 26 Rosado MF, Byrne GE, Ding F, *et al.* Ocular adnexal lymphoma: a clinicopathologic study of a large cohort of patients with no evidence for an association with Chlamydia psittaci. *Blood* 2006;107:467-472
- 27 Yoo C, Ryu MH, Huh J, *et al.* Chlamydia psittaci infection and clinicopathologic analysis of ocular adnexal lymphomas in Korea. *Am J Hematol* 2007;82:821-823
- 28 Mulder MM, Heddema ER, Pannekoek Y, *et al.* No evidence for an association of ocular adnexal lymphoma with Chlamydia psittaci in a cohort of patients from the Netherlands. *Leuk Res* 2006;30:1305-1307
- 29 Daibata M, Nemoto Y, Togitani K, *et al.* Absence of Chlamydia psittaci in ocular adnexal lymphoma from Japanese patients. *Br J Haematol* 2006;132:651-652
- 30 Vargas RL, Fallone E, Felgar RE, *et al.* Is there an association between ocular adnexal lymphoma and infection with Chlamydia psittaci? The University of Rochester experience. *Leuk Res* 2006;30:547-551
- 31 Gracia E, Froesch P, Mazzucchelli L, *et al.* Low prevalence of Chlamydia psittaci in ocular adnexal lymphomas from Cuban patients. *Leuk Lymphoma* 2007;48:104-108
- 32 de Cremoux P, Subtil A, Ferreri AJ, *et al.* Re: Evidence for an association between Chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphomas. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:365-366
- 33 Ferreri AJ, Ponzoni M, Guidoboni M, *et al.* Regression of ocular adnexal lymphoma after Chlamydia psittacieraadicating antibiotic therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:5067-5073
- 34 Ferreri AJ, Ponzoni M, Guidoboni M, *et al.* Bacteriaeradicating therapy with doxycycline in ocular adnexal MALT lymphoma: a multicenter prospective trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1375-1382
- 35 Grunberger B, Hauff W, Lukas J, *et al.* 'Blind' antibiotic treatment targeting Chlamydia is not effective in patients with MALT lymphoma of the ocular adnexa. *Ann Oncol* 2006;17:484-487
- 36 Abramson DH, Rollins I, Coleman M. Periocular mucosaassociated lymphoid/low grade lymphomas; treatment with antibiotics. *Am J Ophthalmol* 2005;140:729-730
- 37 De Vita S, Sacco C, Sansonno D, *et al.* Characterization of overt B-cell lymphomas in patients with hepatitis C virus infection. *Blood* 1997;90:776-782
- 38 Ferreri AJ, Viale E, Guidoboni M, *et al.* Clinical implications of hepatitis C virus infection in MALT-type lymphoma of the ocular adnexa. *Ann Oncol* 2006;17:769-772
- 39 Arnaud P, Escande MC, Lecuit M, *et al.* Hepatitis C virus infection and MALT-type ocular adnexal lymphoma. *Ann Oncol* 2007;18:400-401, author reply 401-403
- 40 Gisbert JP, García-Buey L, Pajares JM, *et al.* Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2003;125:1723-1732
- 41 Zulman J, Jaffe R, Talal N. Evidence that the malignant lymphoma of Sjögren's syndrome is a monoclonal B-cell neoplasm. *N Engl J Med* 1978;299:1215-1220
- 42 Hyjek E, Isaacson PG. Primary B cell lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol* 1988;19:1315-1326
- 43 Du MQ. Molecular biology of gastric MALT lymphoma: application in clinical management. *Hematology* 2002;7(6):339-344
- 44 Ohmae T, Hirata Y, Maeda S, *et al.* Helicobacter pylori activates NF-kappaB via the alternative pathway in B lymphocytes. *J Immunol* 2005;175(11):7162-7169