

·临床研究报道·

小儿全身型幼年黄色肉芽肿病 (1例报告并文献复习)

赵新民

(首都医科大学附属北京儿童医院血液中心,北京 100045)

【摘要】目的 幼年性黄色肉芽肿病(JXG)合并全身(皮肤外)受累是一种少见的组织细胞疾患,有时病情严重,甚而可致死。该文目的在于研究小儿JXG全身型病变的解剖特点,相关临床问题以及治疗对策。**方法** 对该文报告1例并结合文献中36例各种类型的全身型JXG进行综合分析。**结果** 该例的皮肤病变广泛而密集,主要分布在面部、躯干、会阴部和四肢;皮肤外脏器受累包括肝、脾、肺和骨骼。其中尤以肝内多发性占位性病变和多发性骨质破坏为本例的特殊表现。结合文献中病人的中位年龄为0.3岁(出生至12岁),症状常表现为广泛浸润性疾病。有20例病变在2个或2个以上部位。有皮肤病变的病人不足一半。最常见的皮肤外病变为皮下软组织、中枢神经系统、肝/脾、肺、眼/眶部、口咽部和肌肉。大多数病人采取病灶切除的治疗方法或病变自行消退。有12例病人接受放射治疗或化疗。大多可长期存活,仅2例死亡。本例在3年中未经任何治疗而病情逐渐缓解。**结论** 全身型JXG可能侵犯数量和组合不等的皮肤外脏器。在治疗上应采取保守方法或等待其自然痊愈。对合并复杂并发症者,有时需要采用攻击性治疗,但应选择毒性最小的药物。外科切除病变也可获得治愈。

【关键词】 黄色肉芽肿;幼年性;全身型

【中图分类号】 R725.5 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1008-8830(2001)06-0659-03

小儿幼年型黄色肉芽肿病(juvenile xanthogranuloma, JXG)通常是一种皮肤粘膜黄色瘤。在分类上属于非郎格罕细胞组织细胞增生症(Langerhans cell histiocytosis, LCH)的一种,和LCH同属于树突状细胞疾病^[1],临床很少见。我院于1998年收治1例,现报告如下,并复习文献,以期进一步了解本病诊断、治疗、预后及其与其他组织细胞增生症的关系。

1 临床资料与文献复习

1.1 病例报告

女孩,8个月,因肝脾肿大,皮疹进行性加重5个月于1998年1月15日住院。患儿于入院前5个月出现腹泻,于外院检查发现肝脾肿大,骨穿示骨髓中有幼稚组织细胞。同时前额发际处出现粟粒状至绿豆大小的黄色丘疹,高出皮面,表面光滑,不痒。腹泻经治疗后渐消失,但皮疹进行性加重,由绿豆大小至黄豆大小。头面部及双上肢不断有新疹出现,渐波及全身。血常规示贫血、血小板减少。再次骨

髓检查发现组织细胞占3.6%。未经治疗于3月前出院。其后间有咳嗽,皮疹继续增加,波及胸前及外阴部。面部皮疹增多增大,融合成片且色泽变暗,表面少许脱屑,与新皮疹相互掺杂。10天前于外院做腹部B超,示肝脾增大,肝内有多发性实质性占位性病变。遂转我院以“组织细胞增生症”收住院。

患儿病前曾有3次短暂发热。第2胎第1产,出生体重3700g。父母体健。

体格检查:发育营养尚可,面色红润。头面部,胸前,四肢,手背侧,臀部及外阴均可见较密集的粟粒至黄豆大小的结节性丘疹,新疹色泽色淡,旧疹色暗质硬或有少量脱屑。浅表淋巴结未及肿大。巩膜无黄染,咽红,心肺无殊。腹平软,肝右肋缘下8cm,剑突下5cm,质中等硬,边钝,无触痛,表面光滑;脾左肋缘下6cm,质软。四肢及神经系统未见异常。

实验室检查:血常规 Hb 112 g/L, WBC $9.8 \times 10^9/L$, PLT $35 \times 10^9/L$ 。ESR 24 mm/1 h, 50 mm/2 h, GPT 102 IU/L, 甘油三脂 357 mg/dl, 低密度脂蛋白 30.6 mg/dl, 高密度脂蛋白 30 mg/dl。

【收稿日期】 2001-07-31

【作者简介】 赵新民(1936-),男,大学,主任医师,教授。

脂蛋白电泳示低密度脂蛋白增加。T淋巴细胞亚群CD3 63%, CD4 35%, CD8 26%, CD4/CD8 = 1.35。腹部B超见肝内多发性实质性占位性病变,可见多数0.5~0.9 cm的低回声小结节。肝大,呈弥漫性肝病表现。脾明显增大。肺X线检查:双肺纹理粗糙,可见散在粗网点影。骨X线示额、额、顶骨、肩胛骨多个大小不等的低密度透亮区,形态不甚规则,边缘锐利。双下肢近干骺端处不规则透亮区,密度变薄,面积增大。第1次皮疹活检病理示真皮组织内可见大量增生的胞浆丰富且淡染的组织细胞,并可见多核巨细胞,同时可见较多梭形纤维细胞。S-100蛋白(-), CD68(-)。第2次皮疹活检示真皮乳头及浅层见大量核大、胞浆呈空泡状组织细胞浸润, CD68(+), 溶菌酶(+), $\alpha 1$ -胰蛋白酶(+), S-100蛋白(-)。电镜下见大多数肿瘤细胞内有较多溶酶体,提示为单核巨噬细胞。未见郎格罕细胞颗粒(Birbeck颗粒)。病毒检查:EB病毒IgG/VCA(1:20), IgM/VCA(1:5), 巨细胞病毒(CMV)IgM(-), 单纯疱疹病毒(HSV)IgG(1:100), 柯萨基病毒IgM(-)。诊断:全身型幼年黄色肉芽肿病。

临床经过:患儿于住院后经用西力欣、病毒唑等抗感染治疗,咳嗽等症状好转,体温正常。但胸部X线复查发现骨质破坏加重。曾建议给予化疗,未得家长同意。于1998年2月17日出院。出院后未经正规治疗,一直于门诊随访3年以上。3年来,虽偶患感冒,但患儿生长发育基本正常。皮疹范围及疹形有逐渐减少和缩小趋势,偶有新疹出现。出院后1年3个月复查B超肝内结节病灶消失,2年时B超检查示肝脾回缩。肝功能基本正常。X线复查头颈、肩胛骨和下肢骨破坏均消失,肺内仅有轻度的间质改变。出院后2年5个月时曾于美国辛辛那提儿童医院再次皮肤活检,发现新皮疹中仍有组织细胞浸润,并可见Touton细胞;免疫组化示Ⅷ因子阳性, fascin(肌动蛋白丝包裹蛋白)阳性, S-100蛋白阳性, 一些细胞CD68阳性但CD1a阴性。陈旧皮疹中组织细胞浸润已消失,进一步证实了JXG的诊断。本例的皮肤病变广泛而密集,主要分布在面部、躯干、会阴部和四肢;皮肤外脏器受累包括肝、脾、肺和骨骼。其中尤以肝内多发性占位性病变和多发性骨质破坏为本例的特殊表现。

1.2 文献复习

全身型幼年性黄色肉芽肿是指病人存在1个或1个以上的皮肤外病变。直到1996年,国外报道仅36例^[2],确诊的中位年龄为0.3岁(出生至12岁),症状常表现为广泛或浸润性疾病。有20例病变在

2个或2个以上部位。有皮肤病变的病人仅17例。最常见的皮肤外病变为皮下软组织(12例)、中枢神经系统(8例)、肝/脾(8例)、肺(6例)、眼/眶部、咽喉部和肌肉(各4例)。部分病变部位在2个以下的病例经做病灶切除而获得治愈,7例未做病灶切除者有5例接受了放射治疗。9例病灶在3个以上的病人中,7例接受了类似于治疗LCH的联合化疗。有2例多系统受累病人未接受化疗,结果病变自行消退。与LCH不同,骨骼受累在JXG少见。36例中有2例死于中枢神经系统疾病。

2 讨论

小儿JXG可分为单纯皮肤型和全身型2种亚型。二者均好发于生后或婴儿早期。皮肤型表现特有的小的、黄色的、蜡样的、丘疹结节样皮疹,主要分布在头颈和躯干。病变不产生LCH所特有的表皮改变。男孩比女孩患病高4倍以上。JXG的黄色瘤与原发高脂血症无关。其诊断依据为典型的丘疹结节样皮疹。组织学上,表现为单一型组织细胞浸润,波及或集中到网状真皮和扩展到皮下组织浅层。单核细胞有呈梭状或拉长倾向。可见数量和分布不同的多核巨细胞,嗜酸细胞常见。虽然形态上有时易与郎格罕细胞(Langerhans cell, LC)混淆。但与LC不同, JXG的组织细胞与S-100蛋白无反应,也不含Birbeck颗粒,特别是应用Ⅷ因子和肌动蛋白丝蛋白-fascin做特殊的免疫组织化学染色, JXG细胞呈强阳性而LCH细胞则为阴性^[3]。本例均与之相符合。

幼年性黄色肉芽肿病(JXG)合并全身(皮肤外)受累是一种少见的组织细胞疾患。全身型JXG是指存在1个或1个以上的皮外病变。文献中36例JXG全身型有皮肤病变的为17例,约一半无皮肤症状。36例有16例仅见1个脏器受累,有2例最多有5个脏器受累。所有病人最常见的受累部位除皮下组织外,还有中枢神经系统、肝、脾或二者兼之和肺。肝脾和肺部病变较少引起严重的临床后果。相反,中枢神经系统病变可能引起严重的并发症如惊厥、共济失调、硬膜下积液、颅内压增高、发育迟缓、尿崩症和其他神经症状。中枢神经系统疾病可在皮肤病变出现的数月或数年后发生。

组织细胞增生症代表了一组以包括郎格罕细胞在内的单核巨噬细胞即所谓抗原提呈细胞增殖为特点的相关疾病。随着新的试验方法的应用和对细胞超微结构、抗原性和功能细胞标志的鉴定,在最近几年已发展了生物学基本分类方法。组织细胞协会近

期设立了组织细胞疾患的统一分类,即I类为LCH,II类为不同形式的非LCH,其中包括JXG、播散性黄瘤病、多中心性网状组织细胞增生症、良性头部组织细胞增生症、丘疹性黄瘤病、进行性结节性组织细胞增生症、带有树突状细胞表型的单发组织细胞瘤和全身皮疹性组织细胞增生症等^[4,5]。因这些疾患的组织学和免疫组织化学的差异很小,故仍倾向于将其考虑为同样基础过程的不同临床变异型,很可能代表过程演变中的不同阶段。噬血细胞综合征和窦性组织细胞增生症亦属于II类组织细胞疾患。III类则为恶性组织细胞增生症和单核细胞白血病。

JXG全身型的治疗:大多数病人经采用病灶切除,可达到治愈目的,也可等待让其自行消退(包括一切脏器损害的病人)。本文病例病初有严重的皮肤和脏器损害,未经任何特殊治疗,历时2年后骨质破坏恢复,肝内占位性病变消失,患儿生长发育正常即为证明。少数病情严重者可采用放射治疗或全身化疗。总之,全身型JXG可能侵犯不同的部位或与皮肤外部位结合。对疑有全身疾病的病人应确定其疾病的广泛程度。与皮肤型病变相反,全身型JXG可能合并复杂的合并症,有时需采用攻击性治疗,但应选择毒性最小的药物。可能的话,外科切除病变

也可获得治愈。

(致谢:辛辛那提儿童医院 Arocci 教授和 Glod 博士为协助诊断做了大量工作,在此表示深切的谢意。)

参考文献

- [1] Lotze MT, Jaffe R. Dendritic cells [A]. In: Lotze MT, Henson AW Cancer[M]. San Diego: Academic Press, 1999. 332-333.
- [2] Freyer DR, Kennedy K, Bostrom BC, et al. Juvenile xanthogranuloma: forms of systemic disease and their clinical implications[J]. J Pediatr, 1996, 129(2): 227-237.
- [3] Favara BE, Feller AC, Pauli M, et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee on histiocytic/reticulum cell proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society [J]. Med Pediatr Oncol, 1997, 29(3): 157-166.
- [4] Caputo R, Veraldi S, Grimal R, et al. The various clinical patterns of xanthoma disseminatum. Considerations on seven cases and review of the literature [J]. Dermatology, 1995, 190(1): 19-24.
- [5] Jaffe R, De Vaughn D, Langhoff E. Fascin and the differential diagnosis of childhood histiocytic lesions [J]. Pediatr Dev Pathol, 1998, 1(3): 216-221.

(本文编辑:吉耕中)

全国脑血管疾病学术研讨会征文通知

为促进脑血管疾病的学术交流和提高临床医师脑血管疾病的诊治水平,《国外医学神经病学神经外科学分册》编辑部、中南大学神经病学研究所和全国脑血管疾病防治研究办公室拟于2002年10月中旬在湖南省张家界市慈利县召开全国脑血管疾病学术研讨会。现将会议有关事项通知如下:

一、会议内容:学术交流和学术讲座,邀请国内知名专家举行讲座。

二、征文内容:脑血管病的发病机制研究、脑血管病的遗传学、脑血管病的临床诊断、影像学诊断及电生理研究、脑血管病的临床治疗、药物疗效观察、脑血管病的康复、脑血管病的流行病学及脑血管病的预防、诊疗经验、护理经验及临床报道。

三、征文要求:尚未公开发表的文章。全文不超过3000字,摘要800字左右,摘要请按目的、方法、结果和结论书写。来稿请注明作者姓名、所在单位及科室、地址、邮政编码、联系电话、传真和E-mail地址。来稿请在信封的左下角注明“会议征文”。稿件恕不退回,请自留底稿。大会将出版论文集并颁发论文证书,授予国家级继续教育1类学分。论文请寄《国外医学神经病学神经外科学分册》编辑部石明收,截止日期2002年7月31日。

四、学习班:研讨会期间举办全国脑血管疾病防治研究新进展学习班。

五、会务联系地址:湖南省长沙市湘雅路141号 中南大学湘雅医院《国外医学神经病学神经外科学分册》编辑部,邮政编码:410008。联系人:杨期东 石明。电话:0731-4327401。E-mail:neurogxm@pub-lic.cs.hn.cn

《国外医学神经病学神经外科学分册》编辑部

中南大学神经病学研究所

全国脑血管疾病防治办公室

2001年10月18日