

## 临床研究报告

# 小儿恶性组织细胞病 27 例报告

曹励之, 胡尔林

**[摘要]** 回顾该科 13 年来经尸解(17 例)、病理活检(3 例)及骨髓穿刺检查(7 例)确诊的 27 例小儿恶性组织细胞病的临床资料。该病主要的病理改变是骨髓及其他组织、器官出现大量的异型组织细胞和噬血性组织细胞浸润。临床主要表现为难以控制的高热, 进行性贫血和全血细胞减少, 淋巴结、肝、脾肿大, 骨髓检查组织细胞或吞噬细胞增加及出现异型组织细胞。非典型的恶组常以受浸润器官的相应症状为主要临床特征。

**[关键词]** 儿童; 恶性组织细胞病; 临床

**[中图分类号]** R733.1 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1008-8830(2000)02-0103-02

儿童时期组织细胞增生症(chilchood histiocytosis)是一组以单核-巨噬细胞增生为共同特征的疾病。近年来, 国际组织细胞协会将其分为三种类型即: 郎格罕组织细胞增生症; 家族性噬血性淋巴组织增生症和感染合并噬血细胞综合征; 恶性组织细胞病和急性单核细胞白血病<sup>[1]</sup>。本文总结 1985~1998 年我院临床诊断恶性组织细胞病(简称恶组) 39 例, 将其中经尸解、病理活检及骨髓穿刺检查确诊的 27 例报告如下:

## 1 临床资料

### 1.1 一般资料

尸解诊断 17 例, 病理活检诊断 3 例(胸水、皮肤、淋巴结各 1 例), 骨髓穿刺检查诊断 7 例。男性 18 例, 女 9 例, 男女之比为 2:1; 年龄最小 50 d, ~1 岁 3 例, ~3 岁 5 例, ~7 岁 4 例, ~14 岁 15 例; 从发病到确诊时间: 5~270 d, 平均 48 d。经活检、骨髓诊断的 10 例中, 9 例放弃治疗短期内死亡, 1 例化疗 11 个月后死亡。

### 1.2 临床表现

发热 19 例, 多为难以控制的高热, 7 例伴有畏寒。1 例热程仅 5d, 经骨髓确诊, 其肝、脾、淋巴结不大, 外周血 WBC  $23 \times 10^9/L$ 。黄疸 12 例, 均有肝脏肿大, 肝功能损害, 其中 1 例病程中一直不发烧, 因皮肤黄染 2 个月, 面色苍白、皮肤出血点半个月入院, 外院诊断“肝炎后再障”, 在我院住院 1 个月, 全血细胞减少, 3 次骨穿提示增生低下, 尸解发现异型组织细胞侵犯脾、肝、肠及肺, 肝细胞灶性坏死、出

血。肝大者 21 例, 多为轻、中度肿大, 最甚者平脐, 脾大 15 例, 其中 3 例 > 4cm, 最大者肋下 6 cm。淋巴结肿大 15 例, 14 例表现为全身多个浅淋巴结肿大直径约 1 cm, 质软、光滑, 无粘连压痛, 仅 1 例颈淋巴结肿大 2.5 cm, 骨髓增生低下, 外院疑为“淋巴瘤”, 在我院经淋巴结活检确诊。血性胸水 2 例, 腹水 1 例, 胸腹水 1 例。

### 1.3 实验室检查

外周血全血细胞减少 13 例, 单纯贫血 4 例(Hb < 80g/L)。骨髓检查 20 例, 4 例正常, 12 例骨髓增生活跃, 9 例有组织细胞和单核细胞的比值增加或有吞噬现象, 经骨髓确诊的 7 例均有明显的组织细胞增生, 并见异型的组织细胞; 骨髓检查 1 次即确诊者 5 例, 两次者 1 例, 1 例 10 天内 3 次多部位骨髓穿刺后确诊, 首次骨穿粒系增生偏低, 组织细胞及吞噬细胞比值增加, 诊断嗜血细胞增多症, 4 天后复查骨髓, 网状细胞及吞噬细胞比值增加, 全片吞噬细胞 > 200 个, 最多一个吞噬细胞吞噬了 20 个红细胞, 因临床黄疸、肝功能破坏、全血细胞下降进行性加重, 高度怀疑“恶网”, 终于第 10 天取胸骨穿刺发现典型的异型组织细胞确诊。所有的骨髓中性粒细胞碱性磷酸酶积分(NAP)均为阴性。

### 1.4 尸解及活检受累器官情况

肝脾 17 例, 淋巴结 9 例, 胃肠道 8 例, 肺 6 例, 骨髓 4 例, 胆囊、胸膜、皮肤各 3 例, 肾脏、脑、腹膜各 2 例, 心脏、胸腺各 1 例。

### 1.5 典型病例摘要

[作者简介] 曹励之, 女, 1950 年出生, 大学, 副教授, 儿科副主任。

[作者单位] 410008 长沙, 湖南医科大学湘雅医院儿科(曹励之); 湖南省长沙市二医院儿科(胡尔林)

例1,女,50 d,因皮肤黄染10 d,抽搐2 d入院,住院4 h死亡。生前CT报告有颅内血肿,临床诊断:婴儿肝综合征,颅内出血。尸解显示:肝、脾、脑、胸腺内有异型组织细胞浸润,脑组织浸润致颅内出血,血肿形成。

例2,男,9岁,因头部被击后头痛、消瘦2个月入院,当地诊断“外伤性颅内出血”,我院CT诊断颅内占位病变,B超发现肝内多个黄、绿豆大小的结节,肝穿刺病理诊断为分化差的小细胞肿瘤,死后尸解才得以确诊。

例3,女,5岁,因皮肤结节性红斑半个月,发热2 d,例4因发热,面部疖肿13 d入院,前者经皮肤活检确诊,后者入院前在当地行疖肿切开术,排出血样物,此后出现皮肤多处水疱并有感染,临床诊断脓毒败血症,尸解除肺、肝脾、淋巴结、肾、肠等内脏广泛组织细胞浸润,全身多发性皮肤浸润及继发感染。

例5,男,9岁,腰痛3个月,面色苍白1个月,静脉肾盂造影发现左侧输尿管上段扩张,左肾少量积水,收住泌尿外科,因重度贫血请儿科会诊,经骨髓穿刺确诊恶组。

例6,男,7岁,因贫血、血性胸水查因入院,2次骨穿仅有红系增生降低,5次胸水检查未获阳性结果,临床呈进行性贫血,1月内先后输血2 700 ml,仍为重度贫血,最终尸解确诊。

例7,男,13岁,为本组病程最长者,反复发热、畏寒9个月,伴水样泻,曾多家医院就诊未能确诊,骨髓检查增生活跃,无特异性,淋巴结、肝活检均阴性,尸解为肠型恶组,食道、胃、大、小肠、肺、肝、脾、肠系膜淋巴结恶性组织细胞浸润,食道下端坏死穿孔。

## 2 讨论

恶组好发于青壮年,但儿科临床并不少见,在我科住院的血液系统恶性疾病中列第3位,仅次于白血病、再障。其主要的病理特点是:脾、肝、骨髓、淋巴结等器官组织中出现广泛或灶性的异常或分化较高的大量组织细胞增生,并有吞噬血细胞现象。典型的临床表现为:发热、出汗,淋巴结、肝、脾肿大,胸腔积液,黄疸,体重减轻,进行性衰竭及全血细胞减少,如果骨髓受累并有典型改变,诊断并不困难。但单核-巨噬细胞系统遍布全身,恶组细胞侵犯部位及范围可有较大差异,临床则可表现多样化,缺乏特征。某些病例可先孤立地发生于某一组织和器官,

使局部征象突出,以至临床表现特殊而误诊,本资料12/27例经尸解方获确诊就说明了这一问题。注重恶组细胞浸润组织所产生的相应临床表现,是诊断本病的重要思路,当某些症状不能用一个疾病完全解释时,结合发热等全身症状,应考虑本病。但本组非典型病例(4/7例)一直无发热,给临床诊断带来一定困难,需仔细观察、分析病情的变化和发展,才能逐步确立诊断。恶组的诊断依赖于临床表现与细胞形态学检查二者的结合,临床表现是诊断的基础,确诊则需要细胞形态学的检查,这其中,重要依据的不是恶性细胞的数量,而是组织细胞的异型性<sup>[2]</sup>。国内曾报道成人恶组46例尸解,43%不表现淋巴结肿大,但镜下可见异型组织细胞浸润。本组资料的淋巴结肿大均无特异性,但镜下浸润8例,也说明了这个问题。在骨髓中,异型组织细胞有5种形式:异常组织细胞(恶组细胞)、淋巴样组织细胞、单核样组织细胞、多核巨组织细胞、吞噬型组织细胞;其中对诊断更有意义。如果临床上高度怀疑而无细胞形态学支持,则不能排除本病。此时应反复多部位尤其是胸骨的骨髓穿刺检查以及尽可能地进行活组织病理检查。强调细胞形态学检查是很重要的,否则只能追踪观察。误诊的病人往往是反应性组织细胞增多症,多由感染或过敏反应所引起,骨髓常表现吞噬细胞增多,但无异型的组织细胞,组织细胞明显的噬血活性,常常是反应性而不是恶性的特点,外周血若能找到异常的组织细胞,对诊断有肯定的帮助,惟本资料27例均未找到。血液中的NAP积分明显低于正常值有助于感染性疾病引起的反应性组织细胞增多症的鉴别<sup>[3]</sup>。本组资料全部为阴性,也证实了这点。Wilson等<sup>[4]</sup>研究了15例过去诊断为恶组的病例,证实9例属T细胞性,2例属B细胞性,3例未显示系列特征。免疫组织化学有助于本病的诊断和鉴别, $\alpha$ -胰蛋白酶、 $\alpha$ -糜蛋白酶、溶菌酶及房肽素是恶组的标志酶<sup>[5]</sup>。近年来,我院的某些病例免疫病理检查也发现恶组细胞有T细胞抗原表达,这些是否意味着恶组将归属恶性淋巴瘤的范畴,尚待进一步研究。

一般的说,恶组是一种预后很差的肿瘤性疾病,大多数在发病后几个月内死亡。但近年也有较好疗效的报道,国外有报道32例恶组,采用COPAD治疗的27例中,22例完全缓解,1例部分缓解。8例复发后用CCNU、长春新碱、博莱霉素治疗,其中7

(下转第106页)

附表 PS 治疗前后 TcSaO<sub>2</sub> ,PaO<sub>2</sub> ,PaCO<sub>2</sub> 及 pH 变化 (n = 12)

|         | TcSaO <sub>2</sub> ( %) | PaO <sub>2</sub> (kPa) | PaCO <sub>2</sub> (kPa) | pH           |
|---------|-------------------------|------------------------|-------------------------|--------------|
| 用药前     | 72 ±6                   | 4. 63 ±1. 03           | 7. 62 ±1. 23            | 7. 17 ±0. 08 |
| 用药后 1 h | 91 ±3                   | 8. 21 ±1. 05           | 6. 25 ±1. 05            | 7. 27 ±0. 06 |
| 6 h     | 93 ±3                   | 8. 31 ±1. 07           | 5. 95 ±0. 70            | 7. 29 ±0. 05 |
| 12 h    | 93 ±2                   | 8. 67 ±1. 01           | 5. 51 ±0. 61            | 7. 32 ±0. 04 |
| 24 h    | 95 ±2                   | 8. 80 ±1. 08           | 5. 38 ±0. 52            | 7. 35 ±0. 03 |

注 :用药后的 TcSaO<sub>2</sub> ,PaO<sub>2</sub> ,PaCO<sub>2</sub> ,pH 与用药前相比 ,均 P < 0. 01

### 3 讨论

HMD 在早产儿是一种常见病、危重病,是由于肺泡 Ⅱ型上皮细胞分泌 PS 不足,患儿出现肺泡塌陷,通气功能障碍。表现为进行性呼吸困难,三凹征,发绀,临床上已使用外源性 PS 治疗 HMD<sup>[2,3]</sup>,由于 PS 具有降低肺表面张力,抗粘液粘合,促纤毛运动等作用<sup>[3]</sup>,HMD 患儿的病死率下降。我们从 1999 年 1 月起,用 PS 治疗 HMD 患儿 12 例,效果确切,用药 1 h 后,患儿气促减轻,发绀、三凹征减轻以至消失,PaO<sub>2</sub> ,TcSaO<sub>2</sub> ,pH 升高而 PaCO<sub>2</sub> 渐下降,用药 6 h 后 PaO<sub>2</sub> ,TcSaO<sub>2</sub> ,pH 及 PaCO<sub>2</sub> 已达正常,用药后 24 h,胸片结果是肺野较用药前清晰,有 2 例病人因病情重需第 2 次用药,2 例可能因未吸净呼吸道分泌物及生后 12 h 才用药,用药效果不佳,需机械通气。我们的体会是:患儿入院后尽快诊断,一旦

确诊,即予用药。用药前应尽可能吸净呼吸道分泌物,注入药液时要快,用复苏囊将药液均匀吹入肺内,同时轻轻摇晃患儿身体,分几种体位,使药液在肺内分布均匀;治疗过程注意无菌操作。

#### [参 考 文 献]

- [1] 金汉珍,黄德珉,官希吉. 实用新生儿学 [M]. 第 2 版,北京:人民卫生出版社,1997, 350 ~ 356.
- [2] Horbar JD, Wright LL, Soll RF, et al, Amulticenter randomized trial comparing two shrfactants for the treatment of neonatal respiratory distress syndrome [J]. J Pediatr, 1993, 123(11): 757 ~ 756.
- [3] 周晓光,何乃强. 超未成熟儿肺透明膜病的肺表面活性物质替代治疗 [J]. 新生儿科杂志,1998, 13(5): 213 ~ 215.
- [4] 封志纯,陈一方,林敬明,等. 肺表面活性物质研究进展[J]. 国外医学生理·病理科学与临床分册,1997, 17(2): 165 ~ 168.  
(收稿日期:1999 - 10 - 08 修回日期:2000 - 01 - 20)  
(本文编辑:吉耕中)

(上接第 104 页)

例再次缓解,无病存活率达 54. 5 %<sup>[6]</sup>。本资料病例确诊后一般放弃治疗,追踪均在短期内死亡。仅 1 例采用 VP 方案治疗存活 11 个月。

#### [参 考 文 献]

- [1] 吴瑞平,胡亚美,江载芳. 实用儿科学 [M]. 第 6 版. 北京:人民卫生出版社,1996, 2459 ~ 2467.
- [2] 张家华,黄平. 现代血液病治疗学 [M]. 北京:人民军医出版社,1997, 423 ~ 426.
- [3] Lin Mao - Fang. Estimation of neutrophil alkaline phosphatase in malignant histiocytosis [J]. Chin Med J, 1984, 97(2): 119 ~

120.

- [4] Wilson MS, Weiss LM, Gatter KC, et al. Malignant histiocytosis. A reassessment of cases previously reported e in 1975 based on paraffin section immunophenotyping studies [J]. Cancer, 1990, Aug 1; 66(3): 530 ~ 536.
- [5] Sasou S, Nakamura SI, Habano W, et al. True malignant histiocytosis developed during chemotherapy for mediastinal immature teratoma [J]. Hum Pathol, 1996, 27(10): 1099 ~ 1103.
- [6] Lejeunne C, Degos L, Pol S, et al. Malignant histiocytosis. Remission for more than 5 years [J]. Presse Medicale, 1990, 19(5): 218.  
(收稿日期:1999 - 12 - 31 修回日期:2000 - 01 - 20)  
(本文编辑:吉耕中)