

· 临床经验 ·

儿童颅脑朗格罕斯细胞组织细胞增生症 13例手术治疗体会

沈沉浮¹ 袁贤瑞¹ 刘景平¹ 余小河²

(中南大学湘雅医院 1. 神经外科; 2. 儿科 湖南 长沙 410008)

[中图分类号] R72 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2010)08-0670-03

朗格罕斯细胞组织细胞增生症(Langerhan cell histiocytosis, LCH)是以树突状细胞和网状细胞系统增生为特征的一组疾病,缺乏恶性病变的组织学特征,但行为上表现为侵袭性生长。Langerhan 细胞在体内分布较广,儿童多发。本研究对 13 例儿童颅脑 LCH 的临床表现、影像学改变、病理特征进行总结,为儿童颅脑 LCH 诊治及预后判断提供经验。

1 对象与方法

1.1 研究对象

1999 年 6 月至 2009 年 8 月间,中南大学湘雅医院神经外科共收治颅脑 LCH 患儿 13 例,均接受手术治疗。免疫组化标本取自手术切除病灶。

1.2 试验方法及材料

标本常规行固定、脱水、石蜡包埋、切片、脱腊、热修复、常规染色(苏木精-伊红染色及 SP 法免疫组化染色)、阅片。S-100、CD1α、CD68、GFAP 一抗抗体均购自晶美生物技术有限公司,免疫组化试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

2 结果

2.1 临床资料

13 例颅脑 LCH 患儿均接受手术治疗,其中男 10 例,女 3 例,中位年龄为 5 岁。年龄及病变部位分布见表 1。临床表现为:局部头皮下痛性肿块 11 例次,头痛、头晕 4 例次,视力、视野改变 2 例次,尿崩 1 例次,生长发育迟缓 1 例次。实验室检查示:GH、PRL、T3、T4、TSH 升高 1 例。

2.2 头颅影像学改变

穹窿骨 LCH 在 CT 上表现为穿凿样或地图样改变,边缘无骨质增生现象,MRI 显示穹窿骨病变 T1 像上为等信号、或略低信号,T2 像上多为明显高信号,注射 Gd-DTPA 后病灶呈显著均一强化(图 1A,B);鞍区 LCH 在 CT 片上表现为软组织信号,鞍区骨质无明显破坏。MRI 显示鞍区 LCH 位于鞍上区,居中,或偏于一侧,视神经及视交叉受压上台与垂体分界清楚,T1 像表现与穹窿骨病变基本一致,T2 像上均为等信号或略高信号,同样显著均匀强化(图 1C,D)。

表 1 13 例 LCH 患儿临床资料

序号	性别	年龄	部位	治疗方式	复发	随访
1	女	8 岁	顶骨	手术	否	85 月
2	男	1 岁	顶骨 + 顶叶	手术	否	60 月
3	男	3 岁	顶骨	手术	否	37 月
4	男	7 岁	右颈静脉孔区	手术	否	22 月
5	男	7 岁	颞骨	手术 + 放疗	是	21 月
6	男	4 岁	鞍区及颞骨	手术 + 化疗	否	20 月
7	女	2 岁	枕骨	手术	否	18 月
8	男	4 岁	枕骨	手术	否	7 月
9	男	9 岁	鞍区	手术	否	26 月
10	男	13 岁	额骨	手术	否	30 月
11	女	5 岁	颞骨	手术	否	19 月
12	男	12 岁	颞、顶骨及颈 4 锥体	手术 + 放、化疗	是	5 月
13	男	11 月	额颞骨	手术	否	2 月

2.3 手术及术中所见

对于单纯颅骨病变者,常规在病变处作直切口,分离皮瓣后切除病灶及受累骨质。对于鞍区病变者,作右侧额下硬膜内入路,牵开额叶底面见病灶位于视交叉与垂体之间,于第一间隙分离后分块全切病灶。而颈静脉孔区病变,则经远外侧入路显露病灶,分离保护好后组颅神经,分块切除病灶。

[收稿日期]2009-12-25;[修回日期]2010-03-03
[作者简介]沈沉浮,男,博士,主治医师。

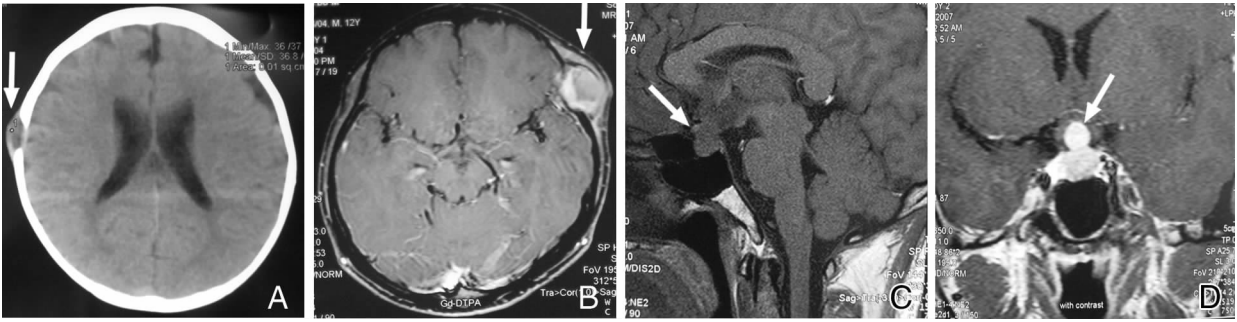


图1 患儿头颅影像学改变 A:CT平扫示右颞部皮下软组织病变并侵犯颞骨,导致骨质少许缺损(病例5); B:MRI增强像,左颞部皮下软组织病灶明显强化,局部骨质影中断,额颞叶略受压(病例12); C:矢状位MRI,病灶位于鞍上区,与垂体、视交叉及下丘脑界线不清,提示有粘连可能,信号强度与脑组织相似(病例9); D:冠状位MRI增强像,显著强化病灶位于垂体与视交叉之间,视交叉受压上抬(病例9)。

大部分颅骨病变呈结节状,有包膜,表面光滑,灰红色或暗红色,质地韧或硬,边界清楚,血供一般,周围骨质无异常改变。3例颅骨病变包膜不完整,浸入周围板障,CT像表现为地图样改变。1例鞍区病变与前床突、鞍结节关系密切,压迫视神经、视交叉垂体,并均与周围结构明显粘连。1例颈静脉孔区病变围绕枕骨髁呈半圆形生长,相邻枕骨、颈1椎体右侧附件遭破坏。

2.4 病理特征

苏木精-伊红染色显示病变主要由 Langerhan 组织细胞构成,其次还有嗜酸性粒细胞及淋巴细胞,少许泡沫状巨细胞。Langerhan 细胞特征为沟状、折叠状或分叶状,染色质细,核仁不明显,核膜薄,胞质丰富,CD1α 蛋白表达于细胞膜上(图2A),检测12例均为阳性(100%)。而 S-100 蛋白则表达于细胞浆及细胞膜上(图2B),检测12例,其中10例为阳性(83%);2例颅内病灶 GFAP 免疫组化染色组均为阴性。

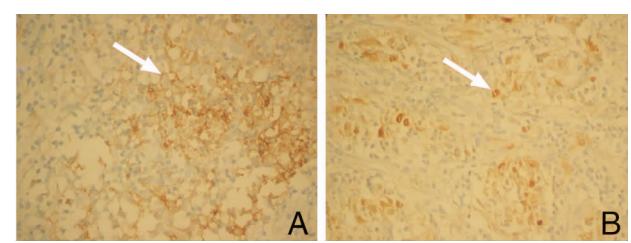


图2 免疫组化染色(×200) A:CD1α 抗原表达于 Langerhan 细胞胞膜上; B: Langerhan 细胞胞浆及胞膜均表达 S-100 蛋白(箭头所示)。

3 讨论

Langerhan 细胞属单核巨噬细胞系统,分布于骨、淋巴结、皮肤、黏膜及内脏等部位,是一种抗原递

呈细胞。LCH 是一组少见的树突状 Langerhan 细胞疾病,虽然缺乏恶性肿瘤的组织学特征,但具有侵袭性。发病机制未明,可能与免疫失调、癌基因机制、病毒感染及抑制性 T 细胞缺陷等^[1-2]有关。发病率为 4~5/100 000,儿童患者的高发年龄为 1~3 岁,常见于男性,本组病例中男女比例为 10:3,高于文献报道的 1.6~2:1^[3-4]。低危部位有皮肤、骨、淋巴结、垂体,高危部位是肺、肝、脾和骨髓^[5-8],本组病例中患儿的病灶均位于颅骨及颅内,属低危部位。LCH 曾被命名为嗜酸性肉芽肿、Langerhan 细胞肉芽肿病、组织细胞增生 X、Hand-Schuler-Christian 病、Letterer-Siwe 病^[9],1985 年,将此类具有相同组织病理特征的疾病称之为 LCH。

国际组织细胞协会编写组 1994 年制定了 LCH 的诊断标准^[10]。初诊:根据压片、皮肤活检、淋巴结及肿物穿刺或手术标本发现组织细胞浸润;拟诊:在初诊结果上,且具下述 4 项指标的 2 项或 2 项以上:(1)ATP 酶阳性;(2)CD31/100 阳性表达;(3)α-D 甘露糖酶阳性;(4)花生凝集素结合试验阳性。确诊:初诊及拟诊结果加上:(1) Birbeck 颗粒阳性;(2)CD1α 抗原阳性。CD1α 抗原特异性高,成为病理性 Langerhan 细胞的重要标志物。S-100 蛋白可表达于其他大量细胞表面,本研究受检病例 CD1α 抗原阳性率为 100%,高于 S-100 蛋白的阳性率。

颅骨病变表现为头皮下肿块,伴局部疼痛及相应的压迫症状(视力下降、癫痫、肌力减退等)。本组病例中除 1 例颈静脉孔区病变及 1 例鞍区病变外,其他均表现为头皮下痛性肿块,因病变大小关系,均未出现视力及肌力改变,也无癫痫症状。文献报道颞骨病变 40% 可并发中耳炎^[11],本组未见并发中耳炎病例,可能与本专科就诊患者来源有关,未将耳鼻喉科病例加以总结。颅骨 LCH 定位诊断较易,但需与其他颅骨破坏性病变鉴别^[12]。(1)骨瘤:

是一类起源于膜内化骨的常见良性肿瘤,与邻近颅骨以宽基底相连的山丘状、圆形或分叶状骨性突起,在 MRI T1、T2 像上为极低信号;(2)表皮样骨囊肿:起源于颅骨板障内异位的上皮残余,病灶内可见死骨样高密度影或出现骨性分隔的多房性病灶,在 X 线或 CT 上表现为边缘硬化、锐利的圆形、卵圆形或分叶状骨质破坏区;(3)骨髓瘤的单发灶:影像学上表现为颅骨穿凿样改变,需结合尿本周氏蛋白、骨髓穿刺加以鉴别,随病情进展可发展成为多个病灶。

颅内 LCH 应与其他病因所致的相应部位病变进行鉴别。鞍区为 LCH 多发部位,LCH 起源于鞍区骨质,位于鞍上,MRI 显示多为等信号、低信号或略高信号,在 MRI 冠状位及矢状位上可见垂体及视交叉;而垂体瘤起源于垂体,位于鞍内及鞍上,MRI 显示垂体瘤在 T2 像上为高信号,若有坏死,则信号强度更高;垂体瘤多伴有激素系统异常,临床表现有相应特征,如停经、泌乳、肢端肥大症等。本组虽有 1 例鞍区病变患者激素水平异常,但通过 MRI 可见病灶位于视交叉与垂体之间,故可鉴别。术前应将鞍区 LCH 纳入鞍区病变的常规鉴别诊断。

对于单发于颅骨的病变,治疗的重点是争取全切病灶及周围可疑病变颅骨,切除范围必须达到正常骨质,否则容易复发,且复发后再手术难度极大。本研究 10 例单发颅骨病灶行手术切除,9 例全切、随访未见复发;1 例患儿病变位于颞骨,病变边界欠清,邻近骨质(包括内、外板)疏松,未能完全清除可疑颅骨,且术后未进行放疗及化疗,术后 21 个月复发,后来接受了放疗。对于术后颅骨缺损,可根据缺损区域的大小、部位及患儿家长的要求决定是否行颅骨修补。

颅内病变因对颅内神经、血管的压迫,可导致明显的症状及体征,应首选手术治疗。根据病灶位置采用相应的手术入路,鞍区病灶常规采用额下入路,颈静脉孔区病变可选远外侧入路。显露后需仔细分离病灶与周围结构,可能因病灶性质不同,鞍区 LCH 与周围结构粘连紧密,质地较硬,故分离时需耐心、谨慎,且尽量行锐性分离,必要时分块切除病灶,以减轻对视神经、视交叉及垂体柄或其他神经的

损伤。本研究有 1 例患儿术后双目失明,须引以为戒。切除颈静脉孔区病变时,后组颅神经的保护尤为重要,并注意颅颈交界区的稳定性,术后常规予以颈托固定,必要时可请脊柱外科会诊行内固定术。

总之,对于颅脑 LCH 患儿,应尽早术前诊断,争取全切病灶,减少复发,对无法手术全切的病灶、或累及多系统者应予以综合治疗。

[参 考 文 献]

[1] Senechal B, Elain G, Jezierski E, Grondin V, Patey-Mariaud de Serre N, Jaubert F, et al. Expansion of regulatory T cells in patients with Langerhans cell histiocytosis [J]. *PLoS Med*, 2007, 4 (8):253-256.

[2] Mataix J, Betlloch I. Langerhans cell histiocytosis: an update [J]. *G Ital Dermatol Venereol*, 2009, 144(2):119-134.

[3] Cochrane LA, Prince M, Clarke K. Langerhans' cell histiocytosis in the pediatric population: presentation and treatment of head and neck manifestations[J]. *J Otolaryngol*, 2003, 32(1):33-37.

[4] Nicholson HS, Egeler RM, Nesbit ME. The epidemiology of Langerhans cell histiocytosis[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1998, 12(2):379-384.

[5] Lipton JM, Arceci RJ. Histiocytic disorders[M]// Hoffman. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 4th ed. London, Churchill Living-ston, 2005: 857-866.

[6] Harris GJ. Langerhans cell histiocytosis of the orbit: a need for interdisciplinary dialogue[J]. *Am J Ophthalmol*, 2006, 141(2): 374-378.

[7] Ben Slama L, Ruhin B, Zoghban A. Langerhans' cell histiocytosis. [J]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*, 2009, 110(5):287-289.

[8] Imashuku S, Kinugawa N, Matsuzaki A, Kitoh T, Ohki K, Shioda Y, et al. Langerhans cell histiocytosis with multifocal bone lesions: comparative clinical features between single and multi-systems[J]. *Int J Hematol*, 2009, 90(4):506-512.

[9] Margo CE, Goldman DR. Langerhans cell histiocytosis[J]. *Surv Ophthalmol*, 2008, 53(4):332-358.

[10] Chu T, Jaffe R. The normal Langerhans cell and the LCH cell [J]. *Br J Cancer*, 1994, 23(Suppl):S4-10.

[11] Saliba I, Sidani K, El Fata F, Arcand P, Quintal MC, Abela A. Langerhans' cell histiocytosis of the temporal bone in children[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryn*, 2008, 72(6):775-786.

[12] 杨娟,徐山淡,白建军,魏龙晓,卓振河. 颅骨原发性骨肿瘤和肿瘤样病变的影像学诊断(附 47 例分析)[J]. *实用放射学杂志*, 2008, 24(5):674-678.

(本文编辑:黄 榕)