

儿童骨嗜酸性肉芽肿 34 例诊疗分析



徐宏文 李敬春 黎艺强 于凌佳

【摘要】 目的 讨论儿童骨嗜酸性肉芽肿的影像学特点及临床表现,提高对骨嗜酸性肉芽肿的诊断与治疗水平。**方法** 回顾性分析 2003 年至 2013 年我们收治的 34 例儿童骨嗜酸性肉芽肿患儿的影像学、临床、病理资料及随访结果,所有病例均经病理检查证实为嗜酸性肉芽肿,患儿平均年龄 6.3 岁。**结果** 全部病例均获随访,随访时间 6 个月至 10 年,平均随访 6 年 8 个月,其中孤立性病变 21 例,多骨病变 5 例,多系统病变 8 例,免疫组化检查结果显示 CD1a、S-100 protein 和 CD68 阳性率分别为 100% (34/34)、94.1% (32/34) 和 85.2% (29/34);保守治疗 18 例,手术治疗 16 例,其中复发 1 例,予加强化疗后治愈,所有患儿在最后一次随访时均获得良好的结果。**结论** 儿童骨嗜酸性肉芽肿的临床及影像学表现多样,容易与其它病变混淆而致误诊,综合临床及影像学检查资料可以提高诊断准确率,但确诊需要病理学检查,治疗多选择保守治疗。

【关键词】 嗜酸细胞肉芽肿; 诊断; 治疗; 儿童

The diagnosis and treatment of bone Eosinophilic Granuloma in children. XU Hong-wen, LI Jing-chun, LI Yi-qiang, et al. Guangzhou Women And Children's Medical Center, Guangzhou 510623, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical characteristics and imaging features of eosinophilic granuloma of bone in children and improve the diagnosis. **Methods** 34 cases of eosinophilic granuloma of bone in children from 2003 to 2013 were admitted, their clinical characteristics, radiographs, pathological data, outcomes and prognosis were reviewed, all cases had been confirmed eosinophilic granuloma by pathological data. **Results** The time of follow-up ranged from 6 months to 10 years (6.8 years in average). 23 boys and 11 girls with an average age of 6.3 years. 21 cases had a solitary bone lesion, 5 cases had multiple bone lesions and 8 cases involved multi-systems. Immunohistochemistry showed that CD1a, S-100 protein and CD68 positive were 100% (34/34), 94.1% (32/34) and 85.2% (29/34); 18 patients received conservative treatment, 16 patients had surgical treatment, one case relapsed, had been cured after strengthened chemotherapy. All patients were alive and well at the time of the most recent follow-up. **Conclusions** The clinical behavior and imaging feature of eosinophilic granuloma of bone is often various; however, comprehensive analysis of examination can get comparatively accurate diagnosis and reduce the rate of misdiagnosis. The final diagnosis requires a biopsy. Most patients can choose conservative treatment.

【Key words】 Eosinophilic Granuloma; Diagnosis; Therapy; Child

骨嗜酸性肉芽肿 (Eosinophilic granuloma of bone, EG) 是局限于骨的一种特殊类型的朗格汉斯细胞增生症的良性疾病^[1,2]。占朗格汉斯细胞增生症的 60%, 多发生于 5~10 岁儿童, 病理表现以朗格汉斯细胞增生和嗜酸性粒细胞浸润、局限肉芽肿形成为主要特点^[3]。现将我们于 2003~2013 年收治的 34 例患儿临床资料进行整理, 报道如下。

材料与方法

一、临床资料

34 例中, 男性 23 例, 女性 11 例, 年龄 6.3 岁, 其中单发病灶 21 例, 多处病灶 5 例, 多系统病灶 8 例; 涉及脊椎 15 例, 四肢骨骼 17 例。主要临床表现: 局部疼痛 20 例, 主动活动受限 8 例, 姿势异常 2 例, 神经压迫症状 1 例, 1 例出现皮疹, 3 例有发热史。实验室检查红细胞沉降率增高 15 例, 在多系统多处病灶的病例中为 100%, 碱性磷酸酶升高 15 例, 嗜酸性粒细胞升高 20 例。

二、影像学与病理检查

所有患儿均行 X 线检查,选择性进行计算机断层扫描 (Computerized Tomographic scanning, CT) 或磁共振 (Magnetic Resonance Imaging, MRI) 检查,以进一步了解病变详细情况。对于诊断困难者同时行

CT 及 MRI 检查,所有病例均行病理学检查。

三、治疗方法

7 例行病灶刮除及植骨术,15 例行病灶刮除、植骨术加化疗,10 例活检术后行化疗,2 例仅作病灶活检术。病例资料详见表 1。

表 1 病例基本信息

病例	性别	诊断年龄(岁)	部位	初始症状	内脏受累	治疗
1	女	1.8	肱骨	疼痛	无	活检
2	男	4	L3	疼痛,跛行	无	病灶刮除+植骨
3	男	1.2	肋骨,顶骨	疼痛,肿胀	无	活检
4	男	1.3	C1,肱骨,股骨	活动受限	无	活检
5	男	2.3	T4、L3	疼痛	无	活检+化疗
6	男	1.5	锁骨	肿胀	无	活检
7	男	10	锁骨	肿胀	无	病灶刮除+植骨
8	男	2.3	C4	疼痛,活动受限	无	病灶刮除+植骨
9	男	0.3	指骨	肿胀	无	病灶刮除+植骨
10	男	0.3	L3	后凸畸形	无	病灶刮除+植骨
11	女	6	T3	疼痛	无	病灶刮除+植骨
12	男	2	胫骨	疼痛	无	病灶刮除+植骨+化疗
13	女	1.1	颅骨,肱骨	疼痛	有	活检
14	男	4.8	C5	疼痛,活动受限	无	活检
15	女	7.8	T10,肱骨,骨盆	疼痛	无	病灶刮除+植骨
16	男	1.6	桡骨	疼痛	无	病灶刮除+植骨
17	男	8	T11	疼痛	无	病灶刮除+植骨
18	女	3.9	骨盆	跛行,发热	无	活检
19	男	0.7	骨盆	发热	有	活检+化疗
20	女	6	C4	疼痛,活动受限	无	活检+化疗
21	男	4	胸骨	疼痛,肿胀	无	活检+化疗
22	女	3.7	颅骨	疼痛	无	活检+化疗
23	男	1.3	C1	疼痛	无	活检+化疗
24	男	4	肱骨,颅骨,胫骨	疼痛,活动受限	无	病灶刮除+植骨+化疗
25	男	3	骨盆	疼痛,跛行	无	活检+化疗
26	男	4	T12	后凸畸形	无	病灶刮除+植骨
27	男	3	L3	疼痛	有	病灶刮除+植骨+化疗
28	男	2	肩胛骨	活动受限	无	病灶刮除+植骨
29	男	2.8	T5、T8	疼痛,神经压迫	有	病灶刮除+植骨
30	男	6	颅骨,C5	疼痛	有	病灶刮除+植骨
31	男	3.2	骨盆,颅骨	皮疹,发热	无	活检+化疗
32	男	5	脊椎,肋骨,肩胛骨,胸骨	后凸畸形	无	活检+化疗
33	女	2	股骨	疼痛,跛行	无	活检+化疗
34	女	10	骨盆	疼痛	无	病灶刮除+植骨

注: C:颈椎(cervical vertebra),T:胸椎(thoracic vertebra),L:腰椎(lumbar vertebra)

结 果

本组病例均获随访,随访时间 6 个月至 10 年,

平均 6 年 8 个月。34 例患儿中,脊椎病变 15 处,其中胸椎 7 处,腰椎 4 处,颈椎 4 处。X 线表现均为不同程度的椎体骨质破坏,边缘清楚,轻度硬化;病椎呈楔形或平板状压缩,密度增高,横径及前后径均大

于相邻正常椎体,10 处呈典型扁平椎表现(图 1A),相邻椎间隙基本正常(图 1B);3 例出现轻度脊柱后突畸形。13 例 CT 扫描显示破坏区内饼干碎粒状死骨 3 处;局部硬膜受压内陷 9 处,3 处椎弓根受累;周围软组织轻度肿胀 11 处。10 例 MRI 检查显示病变较平片和 CT 清晰,椎体中央破坏,T1WI 为略低信号,T2WI 为高信号,周边为低信号,T2WI 压脂呈高信号(图 1C 和 D)。颅骨病灶 4 处。X 线表现为圆形或椭圆形穿凿样骨质缺损,边界清楚,边缘无硬

化或轻度硬化。肢体骨病灶 17 处,X 线表现为膨胀性、溶骨性骨质破坏,部分骨皮质断裂,有轻微骨膜反应(图 2)。全部病例均获得病理活检,6 例穿刺活检,27 例开放手术活检,1 例皮肤病灶活检,免疫组化显示 CD1a,S-100 protein 和 CD68 阳性率分别为 100% (34/34),94.1% (32/34) 和 85.2% (29/34),见图 3。1 例多系统多病灶患儿经病灶刮除、植骨术加化疗后复发,给予加强化疗后治愈。其余病例均获得良好的缓解(图 4)。

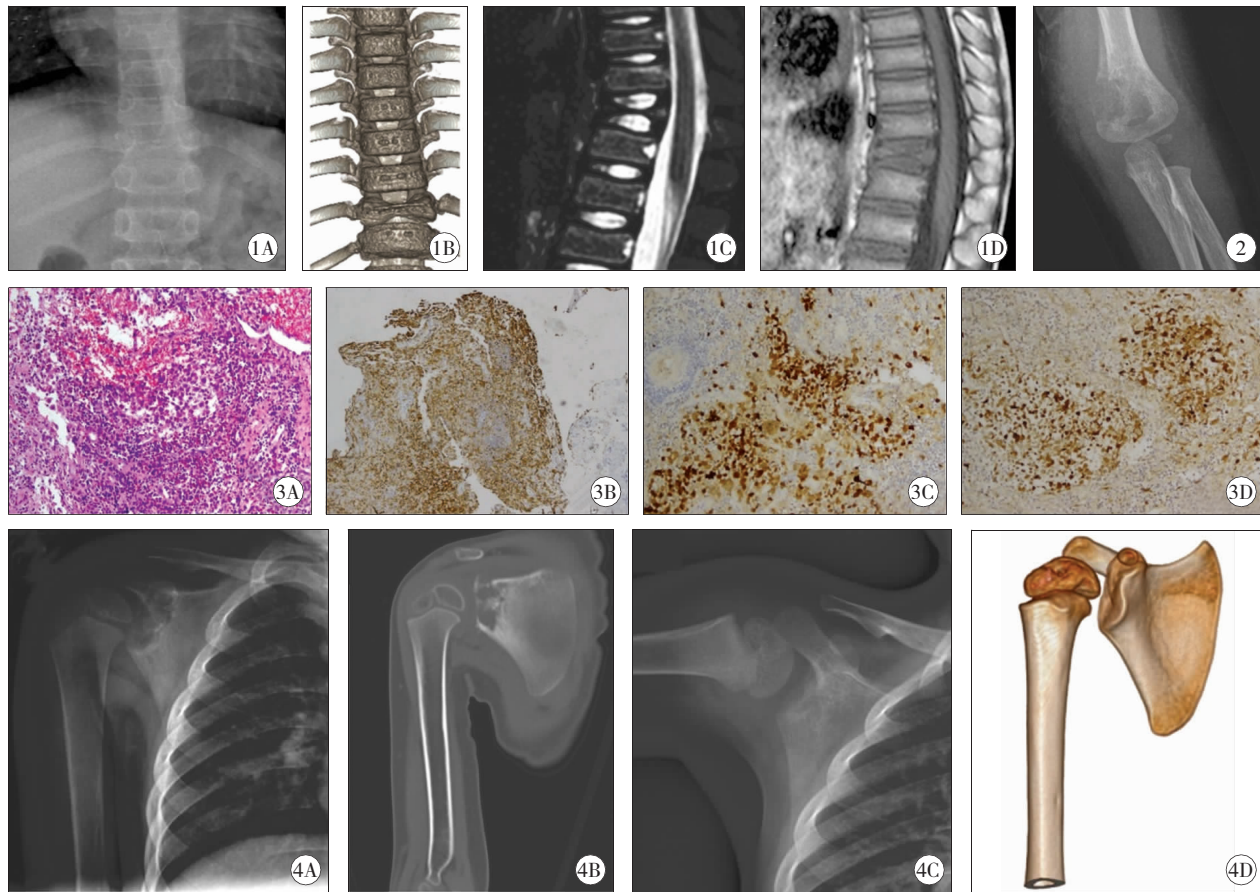


图 1 男 8 岁 A,X 线平片显示扁平椎;B,CT 重建显示椎体压缩;C 和 D,MRI 显示 T1WI 呈低或等信号,T2WI 呈高信号,椎间盘无侵犯;图 2 女,1 岁 9 个月,X 线片显示骨质破坏、骨膜反应;图 3 病理学检查 HE 染色可见朗格汉斯细胞,免疫组化显示 CD1a,S-100 protein、CD68 阳性;图 4 男,2 岁,A,B:X 线平片 CT 显示骨质破坏;C、D:观察半年后,X 线平片 CT 重建显示病灶修复良好

讨论

朗格汉斯细胞增生症又称组织细胞增生症,1940 年首先由 Jaffe 报道,当时被认为是一种不明原因的特殊性炎症^[4];此病包括 3 种类型:急性播散型(勒雪氏病,Letterer-Siwe 病)、慢性播散型(韩-薛-柯病,Hand-Schuller-Christian 病)和骨嗜酸性肉芽肿。骨嗜酸性肉芽肿是三型中发展最慢的一型,局限于骨骼,全身症状较轻。近年来也有学者认为朗

格汉斯细胞病的三型其实是同一系统疾病的不同发展阶段,骨嗜酸性肉芽肿是朗格汉斯细胞增生症的开始阶段^[5]。

骨嗜酸性肉芽肿发病率较低,约为 1/1 500 000,好发于儿童与青少年,以男性多见,男女比例约 2~5:1,全身骨骼均可受累,但好发于颅骨、脊椎等扁骨,长骨近端的干骺端和骨干也是好发部位,脊椎发病率 6.5%~25%^[4]。病因尚不清楚,多认为是一种原发免疫缺陷性疾病。病变多为单发,亦可多发,单发病灶以局部肿胀、疼痛等症状为主,

并有局部功能障碍;本组病例临床症状以局部疼痛为主。多发病灶或多系统骨病灶除局部症状外,还表现为发热、食欲不振、皮疹等;实验室检查可有白细胞计数增高或嗜酸性白细胞分类增高,有些患儿血沉增快^[1]。

影像学上,X线片一般表现为骨质破坏,不同部位、不同病变时期的X线片呈现多样性和易变性,长骨可见溶解性骨质破坏,呈圆形、卵圆形或不规则形。早期病灶边界分明,周围骨质一般无异常;病灶累及骨干和干骺端,极少累及骨髓,骨皮质呈受压改变,髓腔局部膨胀,常呈卵圆形或多房状轮廓,可形成洞套洞征,其长轴与骨干一致,边缘清晰,常见硬化边及骨膜反应,大多超越骨破坏范围,部分病例可见软组织肿胀。在颅骨病灶多呈圆形或地图样的骨破坏区,常可形成软组织肿块,增生新骨形成“半岛状”或存有钮扣样死骨,由颅板障骨向内外方向浸润破坏,但一般不侵犯硬膜^[6]。在扁骨病灶呈多囊状破坏,脊椎骨的病变可显示椎体中心区骨质破坏,呈现局灶性溶骨或囊性病损;由于承重原因,很快出现进行性椎体压缩、塌陷,形成特征性“扁平椎”表现,约70%的扁平椎由骨嗜酸性肉芽肿引起^[7]。CT检查分辨率高,可显示骨髓酸性肉芽肿的病灶为溶骨性改变,皮质骨完整或不完整,部分病灶周围显示有硬化带和新生骨,相对X线片能更好地显示病灶内结构、骨质破坏和软组织受累情况,尤其适用于脊椎病变,可以显示受累椎体不规则溶骨性破坏区内残存的小碎骨片,附件骨质破坏,椎间隙略变窄,椎旁软组织肿胀等。MRI检查与CT检查一样可敏感显示微小病灶,但MRI对软组织分辨率高,还能使用增强的MRA显示病灶血供特点,这是CT检查无法做到的。骨嗜酸性肉芽肿MRI表现:在T1WI像中呈低或中等信号,T2WI像中呈高信号,STIR像中呈高信号,进行增强扫描时有强化,于T2WI及STIR像中在病灶周围正常骨髓内可见高信号的水肿带,在高信号的病灶和水肿带之间可见稍低信号影;在脊椎病灶中,MRI不仅能显示椎体病灶的骨质破坏、附件受累、椎间盘与椎旁软组织等形态改变,还能显示病灶周围正常骨髓的反应性水肿和椎管内脊髓受压情况,MRI是鉴别诊断中重要的检查^[8]。骨扫描特异性不高,但具有较强的敏感性,能够发现微小病变区骨组织与正常骨组织的差别,对于筛查及是否为多发病灶具有重要诊断意义^[1]。

骨嗜酸性肉芽肿临床表现无明显特异性,实验

室检查及影像学检查也无明显特异性,诊断本病需要结合临床症状及影像学表现;但确诊此病需要病理检查,病理检查需做免疫组化鉴别,CD1a、S-100 protein和CD68一般为阳性,活检可以行穿刺活检,也可以行开放活检,但对于儿童来说,由于不能很好配合操作,且穿刺活检获得的病理组织量较少,所以多数情况需要开放活检^[9]。本研究中,5例采取穿刺活检的部位为长骨,且是在全麻下进行,术中进行冰冻病理活检,一方面是初步做出诊断,另一方面确保足够组织量进行石蜡切片、免疫组化检查;1例穿刺活检的部位为寰椎,应用全身麻醉在CT引导下进行细穿刺活检,但是每次穿刺组织量较少,术中穿刺3次才获得诊断需要的组织量,考虑由于多次穿刺损伤较大,并且CT的射线辐射量较多(特别是对于儿童,射线的危害影响较大),所以本研究中其他单发于脊椎的病例均采取后路切开活检或前后路联合切开活检,如果合并其他部位病灶,则选择较容易取到足够组织量病灶的部位进行切开活检,为防止脊椎不稳定,选择脊椎病灶进行切开活检时均采用后路椎弓钉内固定,一般不进行异体骨植骨融合。由于活检有创伤,如果活检操作不当,可以造成肿瘤扩散,所以在活检前需进行必要的鉴别诊断^[10]。骨嗜酸性肉芽肿主要的鉴别诊断有^[1,5,11]:①骨髓炎:急性骨髓炎软组织肿胀明显,病变进展快,骨质破坏明显,可有废用性骨质疏松,骨膜反应明显,亦可破坏。临床上红、肿、热、痛,白细胞升高明显;慢性骨髓炎病灶骨质破坏和骨质增生硬化可同时存在,可有大片状死骨、骨包壳形成,局部软组织肿胀。骨囊肿:单纯性骨囊肿X线片提示干骺端呈中心性溶骨性透亮区,边缘清楚,有骨质硬化环,皮质完整呈膨胀性改变,除病理性骨折外,一般无明显症状和骨膜反应,穿刺病灶可以抽出血清样液体。③尤文氏肉瘤:主要症状为疼痛,初为间歇性疼痛,迅速发展成为持续性剧痛,骨性破坏;并且有癌性高热,骨膜反应呈葱皮样改变,边缘毛糙,可有细短放射状骨针,肿瘤早期即可穿出骨皮质而形成软组织肿块。④结核:脊柱嗜酸性肉芽肿病灶表现为X线片上椎体的破坏,呈楔形变,相邻的椎间隙略变窄,并伴有椎旁软组织的肿块影,这种表现与椎体结核相似,但是MRI可显示骨嗜酸性肉芽肿的椎间盘信号正常,而结核常常有椎间盘的破坏。⑤骨纤维异常增殖症:囊性膨胀改变,囊内外常见有少许纵行索条或斑点致密影。典型者呈毛玻璃样改变,易发生骨骼畸形、病理骨折。⑥溶骨性骨肉瘤:也可表现为溶骨性病

损,但骨肉瘤局部症状和全身症状都较本病严重,在 X 线上骨膜增生表现为放射状,而骨嗜酸性肉芽肿表现为均匀层状骨膜反应。

治疗方面,目前还没统一的结论,有些学者认为对孤立性病灶除活检外,不需要治疗。国际组织细胞学会也建议单系统单病灶的病变可以观察;本组有 2 例孤立性病灶未做治疗,病灶自行缓解,但也有学者认为刮除病灶、植骨填充不仅清除了病变组织对周围组织的浸润,还可缩短病程,疗效肯定;对于复发病例给予化疗^[12,13]。结合文献分析及我们的研究结果,我们认为应根据患儿的具体情况选择治疗方法。无症状的孤立性骨病灶可以随访观察;有症状的孤立性骨病灶,如有病理骨折风险,导致肢体畸形加重或压迫脊髓或神经根的病灶,需要手术治疗;单系统多骨病灶与多系统全身性及复发的朗格汉斯细胞增生症需要化疗^[9,14,15]。一般来说,对于骨嗜酸性肉芽肿而言,各种治疗方法均能取得较好的预后。因此,在未做活检之前需要综合分析临床表现、影像学检查、实验室检查,做出比较正确的诊断,避免误诊及漏诊,最大限度的减少过度治疗和避免治疗不充分。

参考文献

- 1 Azouz EM, Saigal G, Rodriguez MM, et al. Langerhans' cell histiocytosis: pathology, imaging and treatment of skeletal involvement[J]. *Pediatr Radiol*, 2005, 35(2):103-115.
- 2 覃佳强, 易贵祥, 王忠良, 等. 儿童骨嗜酸性肉芽肿[J]. *临床小儿外科杂志*, 2003, 2(4):266-268.
- 3 Nezelof C, Basset F. Langerhans cell histiocytosis research. Past, present, and future[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1998, 12(2):385-406.
- 4 Arkader A, Glotzbecker M, Hosalkar HS, et al. Primary musculoskeletal Langerhans cell histiocytosis in children: an analysis for a 3-decade period[J]. *J Pediatr Orthop*, 2009, 29(2):201-207.

- 5 Meyer JS, Harty MP, Mahboubi S, et al. Langerhans cell histiocytosis: presentation and evolution of radiologic findings with clinical correlation[J]. *Radiographics*, 1995, 15(5):1135-1146.
- 6 Golla SK, Kavanagh EC. scintigraphic and histological features of a vanishing scapular eosinophilic granuloma[J]. *Ir J Med Sci*, 2009, 178(1):107-110.
- 7 Greenlee, JD, Fenoy AJ, Donovan KA, et al. Eosinophilic granuloma in the pediatric spine[J]. *Pediatr Neurosurg*, 2007, 43(4):285-292.
- 8 Knoeller, SM, Uhl M, Adler CP, et al. Differential diagnosis of benign tumors and tumor-like lesions in the spine. Own cases and review of the literature[J]. *Neoplasma*, 2004, 51(2):117-126.
- 9 Ruggieri P, Angelini A, Montalti M, et al. Tumours and tumour-like lesions of the hip in the paediatric age: a review of the Rizzoli experience[J]. *Hip Int*, 2009, 19 Suppl 6:S35-45.
- 10 张颖, 李洪秋, 赵群, 等. 儿童骨嗜酸细胞性肉芽肿的诊断与治疗[J]. *临床小儿外科杂志*, 2007, 6(1):23-25.
- 11 Garg S, Mehta S, Dormans JP. Langerhans cell histiocytosis of the spine in children. Long-term follow-up[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2004, 86-A(8):1740-1750.
- 12 Kitsoulis PV, Georgios P, Aristidis V, et al. A case of eosinophilic granuloma of the skull in an adult man: a case report[J]. *Cases J*, 2009, 2:9144.
- 13 王达辉, 陈秋, 马瑞雪, 等. 化疗治疗儿童骨嗜酸性肉芽肿的临床疗效观察[J]. *临床小儿外科杂志*, 2005, 4(1):14-17.
- 14 Han I, Suh ES, Lee SH, et al. Management of eosinophilic granuloma occurring in the appendicular skeleton in children[J]. *Clin Orthop Surg*, 2009, 1(2):63-67.
- 15 Putters TF, de Visscher JG, van Veen A, et al. Intralesional infiltration of corticosteroids in the treatment of localised langerhans' cell histiocytosis of the mandible Report of known cases and three new cases[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2005, 34(5):571-575.

(上接第 289 页)

- 5 Lascombes P, Prevot J, Metaizeau JP. Elastic stable intramedullary nailing in forearm shaft fractures in children: 85 cases[J]. *J Pediatr Orthop*, 1990, 10(2):167-171.
- 6 郑钧正. 医疗照射防护述评[J]. *医学研究通讯*, 2003, 32(10):2-4.
- 7 许世豪, 李慧敏. 高频超声诊断新生儿锁骨骨折的探讨[J]. *实用医学杂志*, 2008, 24(24):4245-4245.

- 8 Hübner U, Schlicht W. Ultrasound in the diagnosis of fractures in children[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2000, 82(8):1170-1173.
- 9 王海, 张敬东, 等. 儿童肱骨外髁骨折的超声诊断价值[J]. *中华超声影像学杂志*, 2004, 13(11):878-879.
- 10 肖传沛, 赖维, 杨玲. 超声在诊断四肢长骨骨骺损伤的价值[J]. *实用医技杂志*, 2013, 20(12):1292-1293.