

# 首发于鼻颅底的朗格汉斯细胞增生症临床分析

廖璨<sup>1</sup> 蒋卫红<sup>1</sup> 彭洲莹<sup>1</sup> 付依雯<sup>1</sup> 蒋思洁<sup>1</sup> 谢志海<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:总结首发于鼻颅底的朗格汉斯细胞增生症(LCH)的临床特点,探讨其诊断及治疗方案。方法:回顾性分析以鼻颅底症状为首发表现的10例LCH患儿的资料,总结其鼻部及颅底症状的特点,并分析累及其他系统的相关性,总结手术治疗的特点及手术联合化疗的转归。结果:10例患儿年龄1岁5个月~8岁,平均3岁。影像学表现主要为溶骨性改变及软组织侵犯,7例患儿为单灶性,3例患儿为多系统多灶性。对于局限性的病变患儿,采取彻底切除病变加后续化疗的方法;对于累及多系统并有明显全身症状的患儿,采取保守治疗。随访4~96个月,8例存活,2例死亡。结论:LCH好发于儿童,具有一定的临床特征,单系统单病灶的手术治疗效果较好,配合后续的化疗可获得较大的生存率。

**[关键词]** 朗格汉斯细胞增生症;鼻颅底;儿童;外科手术

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.09.020

**[中图分类号]** R765.9 **[文献标志码]** A

## Clinical analysis of Langerhans cell histiocytosis originating in the base of nasal skull

LIAO Can JIANG Weihong PENG Zhouying FU Yiwen JIANG Sijie XIE Zhihai  
(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Key Laboratory of Otolaryngology Major Disease Research of Hunan Province, Changsha, 410008, China)

Corresponding author: XIE Zhihai, E-mail: xiedoctor@126.com

**Abstract Objective:** To summarize the clinical features, diagnosis and treatment of Langerhans histiocytosis (LCH) which first appeared in the nasal skull base. **Method:** Ten cases of LCH with nasal and skull base symptoms were analyzed retrospectively. The clinical characteristics of LCH with nasal and skull base symptoms were summarized. The correlation of other systems involved in LCH was analyzed. **Result:** Among the 10 patients, the youngest was 1 year and 5 months, and the oldest was 8 years, the average age was 3 years. The main imaging manifestations were osteolytic changes and soft tissue invasion. Seven patients were monofocal and three patients were multifocal. For localized lesions, radical resection and follow-up chemotherapy were performed, and conservative treatment was performed for patients with multiple system involvement and obvious systemic symptoms. Eight patients survived, 2 died. **Conclusion:** LCH occurs frequently in children and has certain clinical characteristics. Single system and single lesion surgery have a better therapeutic effect, and can achieve a greater survival rate with follow-up chemotherapy.

**Key words** Langerhans histiocytosis; nasal skull base; child; surgical procedures, operative

朗格汉斯细胞增生症(Langerhans cell histiocytosis, LCH)是朗格汉斯细胞异位增殖产生的一类疾病的集合,多见于儿童,其中4岁以下尤为多见<sup>[1]</sup>。其临床表现多样,可从孤立的、自愈性皮肤和骨损害到危及生命的多系统疾病,因此在短时间内作出正确的判断是一个挑战。其复杂多变的症状学与各组织和器官被病理性的树突状细胞浸润有关,这些树突状细胞跟表皮朗格汉斯细胞的形态相似<sup>[2]</sup>。根据其病变累及的范围,可分为3种类型:单灶性疾病、单系统多灶性疾病和多系统多灶性疾病。LCH好发于颅骨,病变累及的范围不同其临床表现也不同,大多数有鼻塞、头痛、脓涕等,

累及眶纸板常常表现为眼球突出、侵犯视神经有视力下降甚至失明,若病变累及到中枢神经系统可引起相应的中枢神经系统症状。影像学特点主要表现为颅骨溶骨性改变及软组织肿块,取鼻腔病理活检见大量朗格汉斯细胞增生即可确诊。本研究回顾性总结我科以鼻颅底症状为主要表现的10例患儿的临床表现、诊断、治疗和预后情况,以期提高对该病的认识,防止漏诊误诊。

### 1 资料和方法

#### 1.1 临床资料

选择2010-01—2018-09中南大学湘雅医院耳鼻咽喉头颈外科以鼻颅底症状为主要表现的LCH患儿10例,均经病理学证实,且都有完整的病例资料及影像学检查结果。10例患儿随访4~96个月,中位随访时间36个月。

<sup>1</sup>中南大学湘雅医院耳鼻咽喉头颈外科 耳鼻咽喉科重大疾病研究湖南省重点实验室(长沙,410008)  
通信作者:谢志海, E-mail: xiedoctor@126.com

## 1.2 研究方法

采用回顾性研究,分析鼻颅底 LCH 发病情况、临床表现、诊断方法、治疗及预后等。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

10 例患儿中男 6 例,女 4 例;年龄 1 岁 5 个月~8 岁,平均 3 岁。临床表现主要为头痛(8 例),眼球突出(5 例),鼻塞(6 例),脓涕(5 例),其他症状有咳嗽(2 例),涕中带血(3 例),其中眼球突出的患儿中 2 例伴同侧视力下降;全身症状主要有发热(3 例),肝脾肿大(2 例),皮疹(1 例),耳流脓(1 例),听力下降(1 例)。

### 2.2 影像学检查及实验室检查

所有患儿入院后均行心电图、胸片、三大常规、凝血功能、激素全套等检查,3 例患儿肋骨有骨质破坏,疑为转移灶。4 例白细胞稍高,3 例淋巴细胞增高伴嗜酸粒细胞降低,4 例谷丙转氨酶增高,2 例凝血酶原时间增高,8 例泌乳素轻度增高。9 例患儿在我院行鼻腔鼻窦 HRCT 平扫及颅底 MRI 增强平扫,其中 7 例蝶骨受累,主要表现为鞍区占位,CT 主要表现为蝶窦及蝶鞍的多发骨质破坏,可见骨质呈“斜坡状”溶骨性改变,并不同程度累及眶尖、海绵窦、翼腭窝、筛窦及视神经管等周围结构;MRI 显示肿块为等 T1,等或稍长 T2 信号,增强后 T1 明显强化,肿块边界不清。1 例外院 CT 示上颌窦不规则影并上颌窦骨质破坏和双侧脑膜结节。还有 3 例为多病灶,不仅侵犯颞骨和蝶骨,而且还有肋骨受累。

### 2.3 病理学检查结果

所有患儿均行病理学检查,肉眼可见肿瘤为淡红色质地较脆的物质,与周围组织边界不清,肿瘤所在之处均有骨质破坏。光镜下可见大量数目不等的泡沫细胞和多核巨细胞。朗格汉斯细胞多呈灶状、片状聚集,细胞体积较大,细胞核呈椭圆形或不规则分叶状,具有特征性的核沟和凹陷,核仁明显。特异性的免疫组织化学标记物 CD1a(+)和 S-100(+),电镜下见到 Birbeck 颗粒可确诊。

### 2.4 治疗与预后

3 例为多病灶,其中 2 例伴有严重肝肾功能受损,1 例累及血液系统,手术不耐受,仅行鼻腔病理活检后转至儿科治疗;其余 7 例鞍区占位均行鼻内镜下颅底肿瘤切除术。手术采取前颅底入路,依次切除鼻腔-鼻窦-鞍底-斜坡肿瘤,彻底去除肿瘤侵犯的黏膜和骨质,破坏的骨质用磨钻磨至可见正常骨质,术后将蝶窦填塞浸有甲泼尼龙的明胶海绵,其余术腔再填塞纳吸绵。术后予以头孢曲松预防感染,用药量根据患儿体重计算。术后 3 d 复查头颅 CT 和磁共振,鼻腔、鼻窦及中颅窝的肿瘤均显示切除干净后予以出院。出院后嘱患儿至小儿血液专

科化疗,方案采用长春花碱+泼尼松。

仅取鼻腔鼻窦活检后化疗 3 例,行鼻颅底肿瘤全切后化疗 7 例。有 2 例死亡,1 例复发,均为有多系统多病灶的患儿。随访 4~96 个月,7 例行鼻颅底肿瘤全切并化疗的患儿均存活,且达到了 LCH 非活动状态。

## 3 典型病例报告

患儿,男,2 岁 5 个月,因头痛、反复低热 1 月余入院,伴轻微的鼻塞和涕中带血。既往体健。入院后查体:T 38.6℃,P 95 次/min,R 18 次/min,BP 92/60 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);双眼突出,右眼明显;右侧鼻前庭可见血痂,双侧中鼻道可见较多脓涕,双侧嗅裂窥视不清。术前鼻腔鼻窦 HRCT 示:双侧额窦、筛窦、上颌窦、鼻腔内见片状密度增高灶填充,后筛、蝶鞍内可见多发骨质破坏,筛窦、蝶窦壁不完整,鼻腔畅通,鼻中隔基本居中,双侧中下鼻甲未见明显形态及密度改变。磁共振颅脑平扫增强示双侧筛窦-蝶窦-鼻咽腔、鼻腔内异常强化灶并骨质破坏:LCH? 淋巴瘤?(图 1)。

入院 3 d 后行鼻内镜下鼻腔肿瘤切除术,术中用等离子刀切除左侧钩突、筛泡、中鼻甲至其眶纸板附着,打开前筛,切除中鼻甲以显露后筛肿瘤,再切除眶纸板,沿眶筋膜平面剥离累及后筛的肿瘤左侧外界,切除部分鼻中隔后段,显露对侧鼻腔,同样切除右侧前筛及眶纸板,沿眶筋膜平面小心剥离肿瘤右侧外界。于眶筋膜与颅底交界处确定筛前、后动脉,凝断后咬除前颅底骨质与内侧眶顶壁,游离前颅底,沿前颅底硬膜外层面将前颅底受累骨质及肿瘤向后剥离,经过蝶骨平台至鞍区,向后到斜坡,再从两侧向后剥离受累的蝶窦、蝶骨体、斜坡及咽鼓管上方的肿瘤,最后沿视神经管吸除视神经管孔、视上隐窝的残余瘤变骨质及肿瘤。等离子刀术腔妥善止血完毕后,填塞激素浸润的明胶海绵,再予以鼻腔填塞纳吸绵 1 根压迫止血。手术出血约 400 ml,术后予以头孢曲松抗感染。术后 3 d 复查颅底 HRCT 及 MRI 示:原双侧筛窦-蝶窦-上颌窦、鼻腔不规则肿块全切(图 2)。病理检查报告:(鼻颅底)考虑 LCH(嗜酸性肉芽肿)(图 3)。免疫组织化学结果 Langerin(+),CD1a(+),S-100(+),Ki67(+5%),CD68(+). 术后 1 周转至小儿血液科行化疗,化疗方案为长春地辛+泼尼松,出院后继续予以长春花碱+泼尼松化疗并规律复查,现术后 1 年无复发。

## 4 讨论

LCH 是单核-巨噬细胞系统的一种罕见的克隆性疾病,其特征是 CD1a/CD 207 树突状细胞的增殖和积聚不受控制,连续免疫刺激的结果<sup>[3]</sup>。LCH 的发病机制尚不清楚,LCH 是恶性肿瘤还是免疫紊乱尚有争议,肿瘤和免疫功能紊乱已经成为

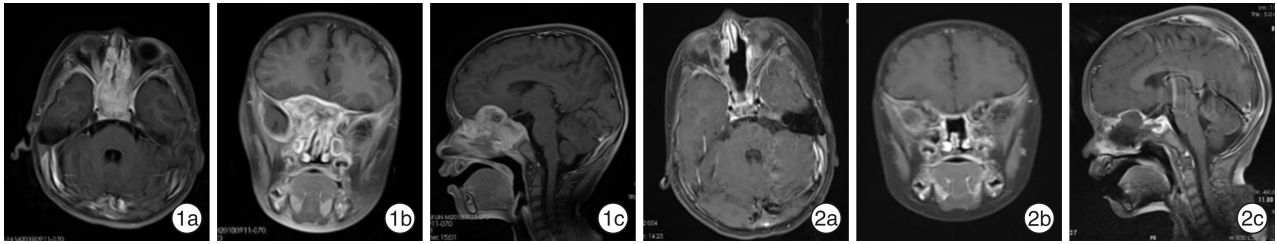


图1 术前磁共振颅脑平扫增强 1a:水平位见病变累及双侧鼻腔、筛窦;1b:冠状位见病变累及额窦,且有骨质破坏;1c:矢状位见病变累及鞍区,增强后不均匀明显强化; 图2 术后3d磁共振颅脑平扫增强 2a:水平位示原双侧鼻腔、筛窦肿物已切除;2b:冠状位示额窦、双侧筛窦不规则肿物已切除;2c:矢状位示累及鞍区的病变已切除。

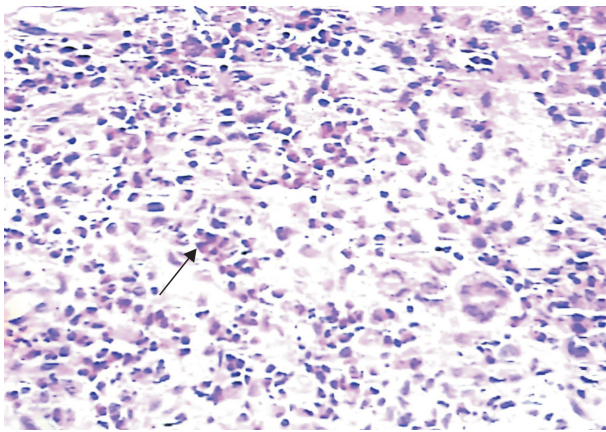


图3 病理检查可见大量增生的朗格汉斯细胞浸润

2个主要的有争议的假说。BRAF 基因 V600 突变在大多数 LCH 患者中存在,为其治疗提供了合适的靶点<sup>[4-5]</sup>。其病灶可见大量的朗格汉斯细胞增生,常伴随嗜酸粒细胞、嗜中性粒细胞、单核细胞、浆细胞等浸润。朗格汉斯细胞胞质呈弱嗜伊红染色,有明显的沟状核膜。电镜下可见5层棒状特殊结构,称为 Birbeck 颗粒,其细胞表面的 CD1a 和胞质中的 S-100 呈阳性。

过去根据病变范围和严重程度将 LCH 分为 Letterer-Siwe 病、Hand-Schüller-Christian 病、骨嗜酸性肉芽肿3种类型。新近提出的观点将 LCH 分为2类:非恶性疾病(例如单灶性或多灶性嗜酸性肉芽肿)和恶性疾病(包括 Letterer-Siwe 病和组织细胞淋巴瘤变体<sup>[6]</sup>)。本文10例患儿均为非恶性,其中多灶性3例,单灶性7例。LCH 好发于儿童,4岁以下更常见,其病变可累及全身各个器官,其中骨骼受损常见,60%~70%可累及头颈部,其中19%~25%累及颞骨<sup>[7]</sup>。患者常常因为耳流脓、听力下降、耳痛、外耳道肉芽肿就诊于耳鼻喉科,病理组织活检可确诊。发生鼻腔鼻窦的 LCH 少见,其中又以蝶窦和鞍区为好发部位。

鼻颅底 LCH 的临床表现根据其侵犯的部位不同而不一,最常见的症状有头痛、头晕、鼻塞、涕中带血、眼球突出等,其中汉-许-克病还可出现颅骨缺失、眼球突出和尿崩的典型三联征。LCH 的骨灶

是溶解性的。X光通常表现为溶骨性病灶,边缘锐利,显示髓腔呈圆形或卵圆形,边界清楚,放射状缺损,是诊断和分期的黄金标准。CT 和(或)MRI 能显示骨质破坏或骨髓和软组织受累的程度,CT 显示病灶硬化边缘高密度,T2WI 显示环形高密度<sup>[7]</sup>。病理学活检可确诊。

LCH 的治疗主要根据病变累及的范围和严重程度,可单独行手术切除、放疗或化疗,也可联合治疗。国内有文献报道局部放疗对患者的无事件生存时间(EPS)和总生存时间(OS)均无显著影响,而系统性化疗的 EPS 和 OS 显著大于未化疗者,手术治疗的 OS 显著大于未手术治疗者,因为缺乏前瞻性研究并不能明确证实系统性化疗较放疗和手术治疗更能改善预后<sup>[8]</sup>。小儿颅底病变的处理需要了解颅底的发育解剖结构、儿童不同的组织病理诊断、特殊的外科考虑因素,还需要认识该疾病及其治疗可能带来的长期发病率和并发症。对于生存时间较长的患儿来说,保守的“观察”或良性病变的放疗可能不合适<sup>[9]</sup>。有文献指出发生于鼻颅底单病灶 LCH 的治疗首选手术加术后化疗。当病变小于2cm、且不涉及软组织时,可以尝试单独手术<sup>[10]</sup>。

人类颅骨在出生后前四年里生长迅速,出生时的最大增长率在青春期前下降到最小,在青春期恢复到较小的第2个高峰,12~15岁时融合,成年早期才骨化。因此成人与儿童在颅底的形态方面存在较大差异。儿童颅底和颌面复合体较小,颅骨较薄,前、中颅窝的底部可能较窄。与成人相比,儿童的神经血管成分更薄、更脆弱。从一般颅底病变发生部位来看,儿童单纯的前、中颅底缺损及病变(42%)较成人高,后颅窝病变率(8%)较低<sup>[11]</sup>。儿童鼻颅底的 LCH 又以蝶鞍区最为好发,在绝大多数情况下,经蝶窦入路是最常用的手术方式。蝶鞍区的解剖结构特殊,包含和毗邻许多重要的解剖结构,如蝶窦、颈内动脉、视交叉、垂体、海绵窦等,术中一旦损伤会造成严重的术后并发症,因此尤应注意保护周围重要结构,避免损伤。我科对于发生于前、中颅底的 LCH 的手术均采取导航辅助鼻内镜

下肿块切除术。近年来,由于鼻内镜颅底外科技术的发展、解剖研究的深入及手术经验的积累,经鼻内镜手术已成为前颅底肿瘤外科治疗的选项之一<sup>[12-14]</sup>。鼻内镜颅底外科相对于显微外科有视觉效果好、方法简便、可迅速到达手术区域、手术时间短、减少对脑组织的牵拉、微创<sup>[15]</sup>等优点。LCH 对于骨质的破坏,使术中常常难以找到确切的解剖标志,影像导航引导鼻内镜手术可在术中准确识别瘤体边界和毗邻结构,能最大限度地切除肿瘤,减少术后复发和并发症的发生<sup>[16]</sup>。儿童颅底手术面临着一些特殊的要求,需要细致和周全的术前评估和术前准备。在术中和术后阶段,血液和液体容量的有效管理、电解质和温度的管理以及血氧都是影响愈后的重要因素。在婴儿和幼儿中,尤应注意监测失血情况。血容量损失超过 10% 者可引起明显的血流动力学不稳定<sup>[9]</sup>。此外鼻颅底 LCH 通常破坏颅底骨质,手术切除后常常有骨质和硬脑膜的缺损。但带蒂鼻黏膜皮瓣在 <10 岁的患儿中很难存活,在 10~13 岁患儿中能否存活也是个问题,如果脑脊液漏的风险高,可能会限制颅底重建的方式<sup>[17]</sup>。本文 7 例手术切除的患儿术后再行化疗,目前无一例复发。而多病灶受累预后较差,尤其年龄 <2 岁伴造血系统、肝、脾受累者病情往往进展快,且十分凶险。本文 2 例死亡患儿均伴有多器官受损,最终死于器官衰竭。

总之以鼻颅底症状为主要表现的 LCH 较罕见,其好发于蝶窦,其次为筛窦,单病灶手术联合化疗的疗效往往较好,但由于本研究病例数较少,缺乏多因素分析,得出的结论有一定的局限性,还需要进一步扩大病例数进行分析。

#### 参考文献

- [1] LIANG C, LIANG Q, DU C, et al. Langerhans' cell histiocytosis of the temporal fossa: A case report[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11: 2625-2628.
- [2] JEZERSKA M, STEFANOWICZ J, ROMANOWICZ G, et al. Langerhans cell histiocytosis in children—a disease with many faces. Recent advances in pathogenesis, diagnostic examinations and treatment [J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2018, 35: 6-17.
- [3] EMILE J F, ABLA O, FRAITAG S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages [J]. *Blood*, 2016, 127: 2672-2681.
- [4] BATES S V, LAKSHMANAN A, GREEN A L, et al. BRAF V600E-positive multisite Langerhans cell histiocytosis in a preterm neonate [J]. *AJP Rep*, 2013, 3: 63-69.
- [5] RIZZO F M, CIVES M, SIMONE V, et al. New insights into the molecular pathogenesis of langerhans cell histiocytosis [J]. *Oncologist*, 2014, 19: 151-163.
- [6] BANASAL M, SRIVASTAVA V K, BANASAL R, et al. Severe periodontal disease manifested in chronic disseminated type of langerhans cell histiocytosis in a 3-year old child [J]. *Int J Clin Pediatr Dent*, 2014, 7: 217-219.
- [7] IMASHUKU S, ARCECI R J. Strategies for the Prevention of Central Nervous System Complications in Patients with Langerhans Cell Histiocytosis: The Problem of Neurodegenerative Syndrome [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2015, 29: 875-893.
- [8] 韩晓丹, 周健, 喻凤宽, 等. 朗格汉斯细胞增多症 111 例预后分析 [J]. *中国实用内科学杂志*, 2015, 35(12): 1022-1026.
- [9] KAZAHAYA K. Lateral Skull Base Approaches in Pediatric Skull Base Surgery [J]. *J Neurol Surg B Skull Base*, 2018, 79: 47-57.
- [10] HAUPT R, MINKOV M, ASTIGARRAGA I, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60: 175-184.
- [11] PERRY A, GRAFFIEO C S, MACCELLINO C, et al. Pediatric Pituitary Adenoma: Case Series, Review of the Literature, and a Skull Base Treatment Paradigm [J]. *J Neurol Surg B Skull Base*, 2018, 79: 91-114.
- [12] CHOBY G W, MATTOS J L, HUGHES M A, et al. Delayed Nasoseptal Flaps for Endoscopic Skull Base Reconstruction: Proof of Concept and Evaluation of Outcomes [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 152: 255-259.
- [13] CASLER J D, DOOLITTLE A M, MAIR E A. Endoscopic surgery of the anterior skull base [J]. *Laryngoscope*, 2005, 115: 16-24.
- [14] MCCOUL E D, ANAND V K, SCHWARTZ T H. Improvements in site-specific quality of life 6 months after endoscopic anterior skull base surgery: a prospective study [J]. *J Neurosurg*, 2012, 117: 498-506.
- [15] 张秋航. 鼻内镜颅底外科的适应症 [J]. *中国医学文摘 (耳鼻咽喉科学)*, 2006, 21(2): 76-78.
- [16] 李大伟, 张庆丰, 李梅. 影像导航引导经鼻内镜在鼻颅底肿瘤切除中的应用 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 29(3): 249-251.
- [17] LOCATELLI D, MASSIMI L, RIGANTE M, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for sellar tumors in children [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2010, 74: 1298-1302.

(收稿日期: 2019-03-19)