

# 儿童颅面部朗格汉斯细胞组织细胞增生症的临床特点分析

杨素娜<sup>1△</sup> 姚红兵<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨儿童颅面部朗格汉斯细胞组织细胞增生症(LCH)的临床特点。方法:回顾性分析11例经手术组织病理证实为颅面部LCH患儿的临床资料,分析其临床特点。结果:11例颅面部LCH患儿均有门诊误诊误治病史。10例发病年龄为1~4岁。9例发生于颞骨的LCH均有耳漏及中度至极重度的听力损失,6例为双耳受累。7例患儿的原发灶部位的局部CT有明显的较大范围骨质破坏。死亡2例(均为多发危险器官受累患儿),存活8例,失访1例。结论:儿童颅面部LCH主要发生于4岁以内儿童,颞骨LCH多为双耳受累,多有耳漏及严重的听力损失,由于局部的临床症状多不具有特异性,临床工作中有较高的误诊率,影像学检查及全身系统检查具有重要的诊断价值,危险器官受累患儿死亡率较高,化疗对病灶局限的患儿有较好的临床效果。

**[关键词]** 颅面部;朗格汉斯细胞组织细胞增生症;儿童

doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.11.009

**[中图分类号]** R551.1 **[文献标志码]** A

## Analysis of clinical features of Craniofacial Langerhans cell histiocytosis in children

YANG Suna YAO Hongbing

(Department of Otolaryngology, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders; China International Science and Technology Cooperation base of Child Development and Critical Disorders; Children's Hospital of Chongqing Medical University; Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing, 400014, China)

Corresponding author: YAO Hongbing, E-mail: 2463399367@qq.com

**Abstract Objective:** To investigate the clinical features of craniofacial Langerhans cell histiocytosis(LCH) in children. **Method:** The clinical data of 11 children with craniofacial LCH confirmed by surgical histopathology were analyzed retrospectively, and their clinical characteristics were compared. **Result:** Eleven children with craniofacial LCH had a history of misdiagnosis and mistreatment. There were 10 cases aged 1-4 years. 9 cases of LCH occurred in the temporal bone with otorrhea and moderate to severe hearing loss, while 6 cases were binaural involvement. CT of the primary lesions in 7 children showed obvious extensive bone destruction. 2 cases died(both with multiple dangerous organs involved) and 8 cases survived. **Conclusion:** The craniofacial LCH in children mainly occurs in children under 4 years old, Most of the temporal bone LCH is involved in both ears with otorrhea and severe hearing loss. There is a high rate of misdiagnosis in clinical work due to lack of specific clinical symptoms. Imaging examinations and systemic examinations have important diagnostic value. The cases with dangerous organs involved have a higher mortality rate, while chemotherapy has better clinical effect for children with localized lesions.

**Key words** craniofacial; Langerhans cell histiocytosis; child

朗格汉斯细胞组织细胞增生症(Langerhans cell histiocytosis, LCH)是一组原因不明的组织细胞增生性疾病,临床上因其发病部位不同,其临床表现和体征、治疗反应及预后存在明显的差异,发病率较低,临床较少见,多见于婴幼儿,可累及多个不同系统、脏器,首发症状表现多样且不具有特异性,早期不易诊断,若临床医师对该病的认识不足,

则首诊确诊率比较低,大多被误诊误治,不能得到及时的规范化治疗。本文旨在探讨总结发生于颅面部的儿童LCH的临床特征,积累临床病例资料,以提高临床医生对该病的认识和诊疗水平,达到早期的诊断和治疗。

### 1 资料与方法

#### 1.1 临床资料

收治的11例颅面部LCH患儿,9例发生于颞骨,2例发生于鼻部。其中男3例,女8例,男女之比1:2.67;年龄1岁5个月~7岁2个月,平均2岁6个月,中位年龄2岁2个月,其中1~4岁者10例;病程6~120 d,平均59 d。所有患儿经病理检

<sup>1</sup>重庆医科大学附属儿童医院耳鼻咽喉科 儿童发育疾病研究教育部重点实验室 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地 儿科学重庆市重点实验室(重庆,400014)

<sup>△</sup>现在苏州大学附属儿童医院耳鼻咽喉科(苏州,215025)

通信作者:姚红兵, E-mail:2463399367@qq.com

查确诊后,均进行详细的全身检查,包括全身骨骼 X 线、心肺 X 线或 CT、腹部 B 超、头颅 CT 或 MRI、血液系统检查,对病情进行评估,转入血液科进一步治疗。

## 1.2 方法

采用回顾性研究方法收集并分析 11 例发生于颅面部并且经病理活检证实为 LCH 患儿的病历资料,归纳总结该疾病的临床特点。

## 2 结果

### 2.1 首发症状及既往诊治情况

10 例为就诊于耳鼻咽喉科的首次发作病例,1 例为皮肤 LCH 化疗中出现新发病灶的 LCH 进展病例。8 例患儿临床表现为耳流脓,门诊曾诊断为中耳炎;1 例耳流血,临床曾诊断为外耳道肉芽;1 例面部包块误诊为面部蜂窝织炎;1 例脓血涕伴鼻腔臭味临床误诊为鼻腔异物。

### 2.2 系统受累情况

9 例发生于颞骨,其中双耳 6 例,右耳 2 例,左耳 1 例;2 例发生于鼻部,分别发生于右侧颌面部和右鼻腔。单系统骨受损 7 例,其中单病灶 2 例,多病灶 5 例;多系统合并危险系统受损 4 例,其中肝脏受累 3 例,脾受累 3 例,肺受累 3 例,皮疹 2 例。淋巴结肿大 5 例,贫血 5 例。

### 2.3 影像学检查

原发灶部位局部 CT:5 例提示溶骨性破坏,2 例提示肿瘤性病变(图 1、2)。检出异常多病灶情况:全身长骨 X 线检出 4 例,胸腹部 X 线或 CT 检出 3 例,腹部 B 超检出 4 例。头颅 CT 或 MRI 均未发现异常病灶。

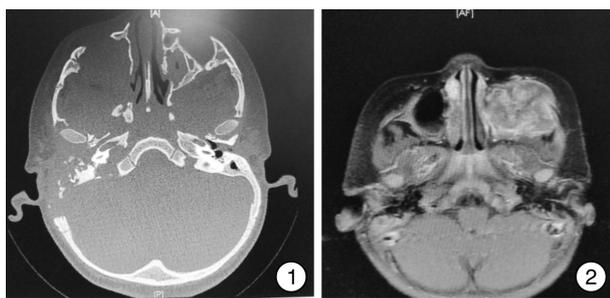


图 1 耳部 CT 所示 双侧上颌骨、颞骨、中颅窝底部及左侧额骨广泛破坏,右侧耳部多发骨质破坏及软组织肿块影; 图 2 鼻部 MRI 所示 左侧颞窝部分软组织可见类似信号,左侧上颌窦区占位病变,肿瘤性病变。

### 2.4 听力学检查

9 例发生于颞骨的 LCH 患儿全部伴有严重的听力下降,根据世界卫生组织(WHO,1997)听力障碍分级标准:中度听力损失(41~60 dB)5 例(传导性 4 例,混合性 1 例);重度听力损失(61~80 dB)2

例,均为传导性听力损失;极重度听力损失(>81 dB)2 例(传导性 1 例,感音神经性 1 例)。

### 2.5 治疗及转归

6 例行局部新生物活检术;3 例行局部新生物部分切除+活检术;2 例行乳突根治术,清除病变组织。所有患儿经病检证实后均转入血液科进一步化疗。随访截至 2019 年 12 月,随访 5 个月~7 年,7 例单系统受累患儿中,6 例无症状生存,1 例出现尿崩症;4 例多系统合并危险器官受累的患儿,2 例化疗治疗失败死亡,1 例失访,1 例无症状生存。

## 3 讨论

LCH 是一组发病机制不明的临床罕见病,小儿多见,儿童患者中 1~15 岁发病>50%,发病高峰期 1~4 岁,骨骼是 LCH 最常受累和复发的部位,其中颅骨最多见<sup>[1]</sup>。本组 11 例颅面部 LCH 患儿中,发病年龄 1~4 岁者 10 例(91%);男 3 例,女 8 例,男女之比 1:2.67,与资料报道的男性患者居多不符,但由于样本量少,尚需要更多的多中心的临床病例资料的汇总和总结。

因为 LCH 发病率比较低,可累及单一系统或多个系统,临床表现因受累部位不同有较大差异,且症状缺乏特异性,因此给早期临床诊断造成一定的难度,容易与炎性疾病或肿瘤相混淆,造成误诊和漏诊。本组 11 例患儿均有门诊误诊误治病史,累及颞骨的 9 例 LCH 患者,病程 6~120 d,平均 67 d;累及双耳 6 例(66.7%),右耳 2 例,左耳 1 例,5 例伴有颞骨外骨损害,8 例表现为耳流脓(合并耳后包块 1 例),另 1 例表现为耳内出血伴外耳道新生物。均出现中度至极重度的听力下降,原发灶部位局部 CT:5 例提示溶骨性破坏。因此可见颞骨 LCH 临床特点大致为:大多双侧发病,多病灶受累,常常表现为耳漏、局部新生物、局部包块,并且伴有较严重的听力损失,原发灶部位局部 CT 多呈现溶骨性破坏,破坏程度较相同病程的胆脂瘤、外耳道肉芽等常见疾病患者广泛。可与乳突炎、慢性中耳炎、外耳道肉芽、胆脂瘤、耳后骨膜下脓肿等相鉴别。2 例鼻部 LCH 表现为局部包块及新生物,原发灶部位局部 CT 均提示肿瘤性病变,CT 检查有助于与炎性疾病相鉴别。本组 11 例患儿中,7 例术前检查病变部位局部 CT 均表现为溶骨性或肿瘤性骨质破坏,有较大的辅助诊断价值,本组 2 例耳流脓病例,颞骨 CT 均显示病变局限于中耳乳突区,考虑为胆脂瘤征象,术前临床诊断误诊为中耳炎(胆脂瘤型),均进行了乳突根治术。术中见鼓室听小骨及乳突破坏程度较术前 CT 所示严重,术后病理检查证实为 LCH,导致误诊原因是症状不具有特异性,早期病灶局限,并且病变进展较快,CT 检查时尚未出现大范围典型的溶骨性骨质破

坏,CT 难以区分 LCH 骨质破坏与炎症性骨质破坏。因此对于常规治疗不能改善症状或者容易反复发作的可疑患儿应进一步查找病因,尽早进行相应部位的 CT 检查,对于早期协助诊断有重要意义,但确诊仍需要进一步的病理检查。

目前根据国际组织细胞协会 2009 年的 LCH 评估与治疗指南的诊断标准<sup>[2]</sup>,按病变的范围和受累的器官数量分为累及单个器官或系统(如淋巴结、皮肤、骨骼等)的单系统 LCH 和累及 $\geq 2$ 个系统的多系统 LCH,其中造血系统、肝、脾和肺为危险器官,颞骨被归为可能累及中枢神经系统危险器官。在本组病例中单系统受损 7 例,其中单病灶 2 例,多病灶 5 例。多系统合并危险系统受损 4 例,其中肝脏受累 3 例,脾受累 3 例,肺受累 3 例,皮疹 2 例;淋巴结肿大 5 例,贫血 5 例。大部分 LCH 在以首发症状就诊时,尚没有其他系统受累的症状,但完善其他系统的检查后发现多有阳性受累结果,提示 LCH 患儿多系统检查的必要性。因此在确诊 LCH 后,应对患儿进行详细的全身其他各系统的检查,排查其他系统的病灶,以便评估疾病严重程度和制定合理的治疗方案。

该组患儿均为累及颅面骨的病例,长期颅骨受累可造成 CNS 受累和(或)垂体受累,其并发症和死亡风险也升高,故伴有颅面骨受累的患儿需要密切随访脑 MRI 并评估脑功能损害症状<sup>[3]</sup>。LCH 的治疗主要根据病变的范围和严重程度,可单独进行手术切除、放疗或化疗,也可联合治疗<sup>[4]</sup>。根据国际组织细胞协会建议,除了局灶性颅骨病变可进行手术刮除外,不建议大范围手术,需在组织活检确诊后进行全身系统治疗,其中药物化疗最为常用。针对本组病例不同的病变部位和范围选择不同的治疗方式,其中局部新生物活检术 6 例、新生物部分切除+活检术 3 例、新生物切除+活检术 2 例,原则为:对于病灶单一不涉及重要结构的局灶性颅骨病变病例,以手术治疗为主,术后辅以化疗;对于病变范围较大、手术无法切除的可疑 LCH 病例,在活检确诊后,可通过后续的化疗达到缩小病灶或治愈,不进行大范围手术,因为虽然局部手术切除具有一定的治疗作用并且可以加速愈合,但是扩大手术会增加手术创伤和并发症的风险<sup>[5]</sup>。

随访截至 2019 年 12 月,7 例单系统受累患儿中 6 例无症状生存,累积生存时间(即患儿确诊之日至死亡或最后随访的时间)5 个月~7 年 2 个月,1 例出现尿崩症,累积生存 5 个月;4 例多系统合并危险器官受累的患儿中,1 例失访,1 例无症状生存,累积生存 1 年 7 个月,2 例死亡,死亡率为 66.7%。2 例死亡的颞骨 LCH 患儿初发年龄为 10 个月和 1 岁 2 个月,病程分别为 2 个月和 3 个月,年龄较小,病情进展较快,且均有皮肤、肺、肝、脾的受累指征,表现为全身多系统受累,危险器官广泛

受累,考虑耳部病变侵犯范围较广泛,病变完全清除较困难,可能导致面神经损伤,引起面瘫,并且局部耳部病变清除相对于病变广泛的整体治疗无显著临床价值,因此未进行手术清除,化疗控制不佳,分别累计生存 2 个月和 8 个月后死亡。8 例存活患儿均在化疗 1~3 个月时,耳漏、局部包块消失,复查 CT 病灶较前明显吸收或全部吸收。可见化疗对 LCH 有较好的治疗效果,单系统 LCH 患儿预后较好,累及危险器官的多系统 LCH 患儿则预后较差。有资料显示初治反应不良、有危险器官受累的多系统 LCH 患儿死亡率高达 40%;无危险器官受累的多系统 LCH 虽致命概率小,但仍有相当比例的恶化、复发(复发率 20%~30%)和永久后遗症发生<sup>[6-10]</sup>,因此对于 LCH 患儿在早期诊断及规范化治疗的基础上进行长期的随访很有必要。

LCH 发病率较低,尚需要开展多中心的临床研究,积累临床病例资料,加强多学科合作,提高认识,积累经验,对该病的早期诊断、合理治疗和提高了生存率有重要意义。

#### 参考文献

- [1] Monsereenusorn C, Rodriguez-Galindo C. Clinical Characteristics and Treatment of Langerhans Cell Histiocytosis[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2015,29(5):853-873.
- [2] 吴升华. 朗格罕细胞组织细胞增生症评估与治疗指南介绍[J]. 中华儿科杂志, 2012,50(2):155-158.
- [3] Grois N, Pötschger U, Prosch H, et al. Risk factors for diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis [J]. Pediatr Blood Cancer, 2006,46(2):228-233.
- [4] 廖璨,蒋卫红,彭洲莹,等. 首发于鼻颅底的朗格汉斯细胞增生症临床分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019,33(9):883-886.
- [5] Mosnier I, Rondini-Gilli E, Crosara PT, et al. Langerhans' cell histiocytosis of the labyrinth in adults[J]. Otol Neurotol, 2004,25(1):27-32.
- [6] Haupt R, Nanduri V, Calevo MG, et al. Permanent consequences in Langerhans cell histiocytosis patients; a pilot study from the Histiocyte Society-Late Effects Study Group[J]. Pediatr Blood Cancer, 2004,42(5):438-444.
- [7] 王晓丽,刘伟,谢淑敏,等. 儿童颞骨朗格汉斯组织细胞增生症 7 例临床分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015,29(21):1898-1902.
- [8] 张振兴,袁晓军,谈珍,等. 儿童朗格汉斯细胞组织细胞增生症临床研究[J]. 现代生物医学进展, 2017,17(7):1259-1262.
- [9] 傅锦业,胡永杰,张陈平. 口腔颌面部朗格汉斯细胞组织细胞增生症 30 例临床分析[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2009,7(4):361-365.
- [10] 周长璐,夏忠芳. 儿童颞骨朗格汉斯组织细胞增生症临床特点分析[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2018,26(1):16-20.

(收稿日期:2020-02-03)