

# 组织细胞增生性病变病理学特点与鉴别要点

于士柱

**【摘要】** 组织细胞增生性病变分为组织细胞增生症 X(朗格汉斯细胞组织细胞增生症)和非朗格汉斯细胞组织细胞增生症。前者好发于淋巴造血系统,常累及中枢神经系统。后者包括累及淋巴造血系统和(或)中枢神经系统的 Rosai-Dorfman 病、噬血细胞性淋巴组织细胞增生症、欧迪海姆-奇斯特病、幼年性黄色肉芽肿和播散性黄色瘤、脉络丛黄色肉芽肿、脉络丛黄色瘤。本文简要介绍上述组织细胞增生性病变的临床病理学特点与鉴别要点。由于其中枢神经系统的发病率低,未能引起神经外科和病理科医师的足够重视,易造成误诊和误治。因此,了解此类疾病的临床和病理学特征有助于提高其诊断与治疗水平。

**【关键词】** 组织细胞增生症; 朗格汉斯细胞; 非朗格汉斯组织细胞; 病理学; 诊断,鉴别

## The clinicopathological characteristics and differential diagnosis of histiocytosis

YU Shi-zhu

Department of Neuropathology, Tianjin Medical University General Hospital; Tianjin Neurological Institute; Tianjin Key Laboratory of Injury, Variation and Regeneration of Nervous System; Key Laboratory of Post-trauma Neuro-repair and Regeneration in Central Nervous System, Ministry of Education, Tianjin 300052, China (Email: tjyushizhu@yahoo.com)

**【Abstract】** The histiocytosis is divided into Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X) and non-Langerhans' cell histiocytosis (NLCH). The former mainly occurs in lymphatic hematopoietic tissue and often involves central nervous system (CNS). The latter includes Rosai - Dorfman disease (RDD), hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), Erdheim - Chester disease (ECD), juvenile xanthogranuloma (JXG) and xanthoma disseminatum (XD), choroid plexus xanthogranuloma (CPXG), choroid plexus xanthoma (CPX), which may occur in lymphatic hematopoietic tissue and (or) CNS. This review has briefly introduced the clinicopathological characteristics and differential diagnosis of the above lesions. The incidence of these diseases is low in CNS, so they are often ignored, misdiagnosed and impertinently treated by neurosurgeons and pathologists. Therefore, understanding their clinical and pathological characteristics is conducive to improve the diagnosis and therapy.

**【Key words】** Histiocytosis; Langerhans cells; Non - Langerhans histiocytes; Pathology; Diagnosis, differential

This project was supported by Grants from the National Basic Research Program of China (973 Program, No. 2010CB529405), the National Natural Science Foundation of China (No. 81202102 and 81402050), the Science and Technology Commission Foundation of Tianjin Municipality (No. 12ZCDZSY17400 and 13JCQNJC12100), the Education Commission Foundation of Tianjin Municipality (No. 2004ZD06 and 20110102), the Foundation of Chinese Society of Neuro - Oncology (No. CSNO-2013-MSD010) and the Foundation of Tianjin Medical University (No. 2013KYQ02 and 2014KYQ02).

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2015.04.002

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(项目编号:2010CB529405);国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81202102);国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81402050);天津市科技支撑计划项目(项目编号:12ZCDZSY17400);天津市应用基础及前沿技术研究计划项目(项目编号:13JCQNJC12100);天津市高等学校科技发展基金资助项目(项目编号:2004ZD06);天津市高等学校科技发展基金资助项目(项目编号:20110102);中国抗癌协会神经肿瘤专业委员会科研项目(项目编号:CSNO-2013-MSD010);天津医科大学青年基金资助项目(项目编号:2013KYQ02);天津医科大学青年基金资助项目(项目编号:2014KYQ02)

作者单位:300052 天津医科大学总医院 天津市神经病学研究所 天津市神经损伤变异与再生重点实验室 教育部中枢创伤修复与再生重点实验室,Email:tjyushizhu@yahoo.com

组织细胞增生性病变包括组织细胞增生症 X [HX, 也称朗格汉斯细胞组织细胞增生症(LCH)] 和非朗格汉斯组织细胞增生症(NLCH)。前者好发于淋巴造血系统,常累及中枢神经系统。后者包括发生于淋巴造血系统和(或)中枢神经系统的 Rosai-Dorfman 病(RDD)、噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)、欧迪海姆-奇斯特病(ECD)、幼年性黄色肉芽肿(JXG)和播散性黄色瘤(XD)、脉络丛黄色肉芽肿(CPXG)及脉络丛黄色瘤(CPX)。由于上述病变在中枢神经系统相对少见或罕见,易与其他肿瘤或非肿瘤性疾病相混淆,本文简要介绍组织细胞增生性病变的临床病理学特点和鉴别要点,供参考。

### 一、组织细胞增生症 X

组织细胞增生症 X 是一组原因不明的树突状朗格汉斯细胞(dendritic Langerhans' cells)增生性疾病,故又称朗格汉斯细胞组织细胞增生症(LCH)或朗格汉斯细胞肉芽肿。组织细胞增生症 X 包括嗜酸性肉芽肿(EG)、韩-薛-柯病(HSCD)和勒-雪病(LSD)。以嗜酸性肉芽肿形式累及下丘脑和神经垂体时称下丘脑肉芽肿、Gagel 肉芽肿或 Ayala 病。

在 15 岁以下儿童中,组织细胞增生症 X 的年发病率为(0.20~0.50)/10 万,以嗜酸性肉芽肿最为常见。嗜酸性肉芽肿可以发生于任何年龄段,以儿童和青少年多见,其中 20 岁以下者占 62%;韩-薛-柯病的发病年龄较嗜酸性肉芽肿小,常见于 5 岁以下儿童;勒-雪病一般发生于 3 岁以下婴幼儿。均无明显性别差异<sup>[1-2]</sup>。

嗜酸性肉芽肿呈单发,好发于颅骨(颅底、眶区多见)和脊椎,可突破骨皮质侵入颅内或椎管内;部分原发于中枢神经系统,无骨病变,常见于下丘脑和(或)神经垂体(即下丘脑肉芽肿、Gagel 肉芽肿或 Ayala 病),偶见于脉络丛和脑叶。韩-薛-柯病呈多发,通常为多骨受累,可累及颅骨、下丘脑和(或)神经垂体。勒-雪病呈全身播散,广泛累及皮肤、淋巴结、肝、脾等,少数累及中枢神经系统,病变主要位于骨外,也可出现溶骨性病灶。

1. 临床表现 嗜酸性肉芽肿和韩-薛-柯病多出现受累骨局部疼痛。25%的韩-薛-柯病和勒-雪病患者存在尿崩症,并可伴下丘脑功能异常表现,如肥胖、性腺功能减退和生长迟缓。韩-薛-柯病可出现颅骨多发性溶骨、尿崩症、突眼(同时有眶内病变时)“三联征”。组织细胞增生症 X 累及中枢神经系统时,还可出现颅内压升高症状与体征、颅神经瘫

疾、癫痫发作、视觉异常(视野缺损和视神经萎缩)、共济失调,偶见进行性加重的四肢瘫痪或下肢瘫痪。组织细胞增生症 X 颅内病变的 CT 和 MRI 表现为:脑实质外实性肿块;灰白质内界限清楚的多发性病变;白质内境界不清的病变;垂体柄增粗;小脑脱髓鞘改变<sup>[2]</sup>。

2. 肉眼观 组织细胞增生症 X 颅内病变常呈黄色或白色,可以是位于硬脑膜的散在结节,也可呈颗粒状浸润脑实质,病变界限清楚,也可模糊不清。

3. 组织学形态<sup>[3]</sup> 嗜酸性肉芽肿由朗格汉斯细胞、巨噬细胞及其衍变的泡沫细胞和多核巨细胞,以及淋巴细胞、浆细胞和不定量的嗜酸性粒细胞组成(图 1a)。增生的朗格汉斯细胞无异型性,直径为 15~25  $\mu\text{m}$ ,胞质丰富红染、淡粉染或较清亮,边界不清;胞核稍偏位,呈卵圆形、肾形或不规则褶皱,染色质均匀纤细呈空泡状,可见纵形核沟,呈“咖啡豆”样表现,核仁不明显,核分裂象不常见;胞质可含有吞噬的含铁血黄素和红细胞,也可含有胆固醇(形成泡沫细胞)。同时亦可见继发性纤维化和坏死,形成由嗜酸性粒细胞聚集而成的嗜酸性小脓肿(图 1b)。疾病晚期以泡沫细胞和(或)纤维化为主。韩-薛-柯病的组织学形态与嗜酸性肉芽肿相同,勒-雪病则以朗格汉斯细胞增生为主,炎性细胞浸润不明显,多核巨细胞、纤维化和坏死少见。个别呈现脱髓鞘的组织形态学表现,且病变内无或仅有散在的朗格汉斯细胞浸润。

4. 超微结构 朗格汉斯颗粒(也称 Birbeck 颗粒)是朗格汉斯细胞中具有诊断意义的超微结构标志。该颗粒位于胞质内,可能源于细胞膜和(或)高尔基复合体,直径 34 nm,长度不等,呈杆状或一端膨大的“网球拍”状,有横纹及与其长轴平行的中心线,使其杆状部分呈“拉链”样(图 1c)。

5. 免疫组织化学与分子遗传学 朗格汉斯细胞表达 S-100 蛋白(S-100)、波形蛋白(Vim)及组织细胞标志物人类白细胞抗原组织相容性 DR 抗原(HLA-DR)、 $\beta$ 2-微球蛋白( $\beta$ 2-MG)和 CD1a,部分表达 CD68,很少表达巨噬细胞标志物抗体 MAC387,不表达溶菌酶(lysozyme)、白细胞共同抗原(LCA)和 CD15(表 1)。CD1a 是朗格汉斯细胞具有诊断价值的相对特异性标志物。采用聚合酶链反应(PCR)对组织细胞增生症 X 女性患者组织标本进行 X 染色体失活分析,为组织细胞增生症 X 朗格汉斯细胞呈肿瘤性单克隆增生提供了初步证据。

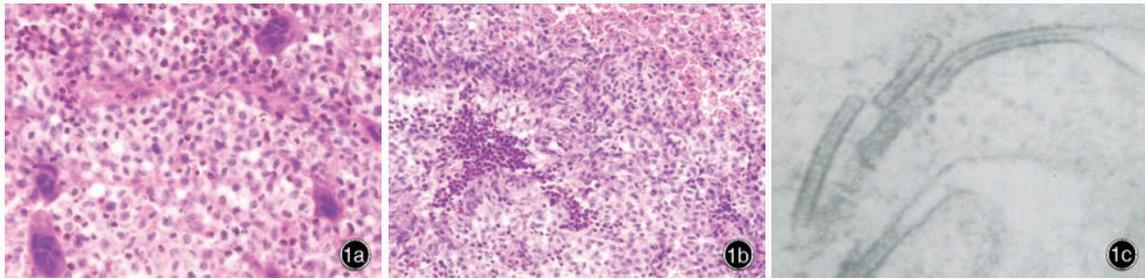


图1 嗜酸性肉芽肿的组织学形态和超微结构所见 1a 朗格汉斯细胞、巨噬细胞和泡沫细胞背景下可见多核巨细胞、淋巴细胞、浆细胞和数目不定的嗜酸性粒细胞 HE染色 低倍放大 1b 可见由嗜酸性粒细胞聚集而成的嗜酸性小脓肿 HE染色 低倍放大 1c 电子显微镜观察可见朗格汉斯颗粒位于胞质内,杆状部分呈“拉链”样<sup>[1]</sup> 高倍放大

**Figure 1** Histological morphology and ultrastructure of eosinophilic granuloma. Under the background of Langerhans' cells, macrophagocytes and foam cells, we could see multinuclear giant cells, lymphocytes, plasmocytes and a variable number of eosinophilic granulocytes (Panel 1a). HE staining low power magnified Eosinophilic small abscess was composed of eosinophilic granulocytes (Panel 1b). HE staining low power magnified Electron microscope found that Langerhans' granules were located in cytoplasm, and rod-shaped part presented "zipper" pattern (Panel 1c)<sup>[1]</sup>. high power magnified

6. 鉴别诊断 (1)嗜酸性肉芽肿、韩-薛-柯病、勒-雪病的鉴别:三者病变基本相同,鉴别诊断需密切结合临床和影像学表现。单就组织学形态而言,嗜酸性肉芽肿和韩-薛-柯病一般由增生的朗格汉斯细胞及其内大量浸润的炎性细胞组成,可见多核巨细胞、纤维化和坏死;勒-雪病主要表现为朗格汉斯细胞增生,而其他细胞成分、纤维化和坏死均少见。(2)与Rosai-Dorfman病的鉴别:Rosai-Dorfman病主要由泡沫样巨噬细胞组成,无多核巨细胞,可见有诊断意义的特征性大“吞噬性”组织细胞,其泡沫样胞质内含多个形态保存完好的淋巴细胞和浆细胞,有时可见红细胞;免疫学表型的鉴别参见表1。(3)与噬血细胞性淋巴组织细胞增生症的鉴别:噬血细胞性淋巴组织细胞增生症为脑膜和脑实质内弥漫性巨噬细胞和淋巴细胞浸润,无多核巨细胞,多发性坏死常见;巨噬细胞胞质内含较多被吞噬的红细胞,亦可含白细胞,免疫学表型的鉴别参见表1。(4)与霍奇金淋巴瘤(HL)的鉴别:霍奇金淋巴瘤可见典型具有诊断意义的R-S细胞,R-S细胞表达CD15(Leu M1)和CD30(Ki-1),不表达CD1a、CD68、HLA-DR、 $\beta$ 2-MG、S-100和Vim。(5)与非霍奇金淋巴瘤(NHL)的鉴别:非霍奇金淋巴瘤主要由处于不同分化阶段的肿瘤性淋巴细胞(LCA和相应淋巴细胞相关抗原表达阳性)组成,并形成血管周围“袖套”样结构,B细胞性非霍奇金淋巴瘤表达单克隆性( $\kappa$ 或 $\lambda$ 型)分泌型免疫球蛋白(sIg)或细胞内型免疫球蛋白(cIg);非霍奇金淋巴瘤细胞不表达CD1a、CD68、HLA-DR、 $\beta$ 2-MG、S-100和Vim。(6)颅内嗜酸性肉芽肿与淋巴瘤样肉芽肿病的鉴别:淋巴

瘤样肉芽肿病以血管为中心,可见异形淋巴样细胞浸润、破坏血管壁和继发动脉瘤形成。病变区内以异形淋巴样细胞浸润为主,可见浆细胞、组织细胞和丛状肿瘤性大细胞灶形成,偶见嗜酸性粒细胞。(7)嗜酸性肉芽肿、韩-薛-柯病与浆细胞瘤的鉴别:三者均可发生溶骨性改变,但后者由表达单克隆性( $\kappa$ 或 $\lambda$ 型)cIg的肿瘤性浆细胞组成,无表达CD1a的朗格汉斯细胞。(8)颅内嗜酸性肉芽肿与浆细胞性肉芽肿(PCG)的鉴别:后者以肉芽组织为背景,其中浸润成熟的多克隆性浆细胞( $\kappa$ 和 $\lambda$ 型cIg表达阳性),并混杂不定量的中间型浆细胞样淋巴细胞和散在的炎性细胞和组织细胞;无朗格汉斯细胞和多核巨细胞。(9)部分组织细胞增生症X颅内病变的组织学形态呈脱髓鞘改变,应注意与其他脱髓鞘疾病相鉴别:组织学和免疫组织化学检测到CD1a阳性朗格汉斯细胞是鉴别诊断的关键。若组织细胞增生症X病变中无朗格汉斯细胞,需密切结合临床和影像学表现以资鉴别。

7. 生物学行为与预后 关于组织细胞增生症X病变性质和生物学行为尚存争议,目前认为,嗜酸性肉芽肿多数是反应性病变,少数可能为交界性病变(进展为韩-薛-柯病和勒-雪病者);韩-薛-柯病多为交界性病变,少数可能呈恶性(进展为勒-雪病者);勒-雪病为恶性病变。组织细胞增生症X的细胞异型性和核分裂象无预测预后的价值。组织细胞增生症X患者5、15、20年总生存率分别为88%、88%、77%,其中韩-薛-柯病和勒-雪病总病死率约为40%。部分嗜酸性肉芽肿可自愈,多数患者经手术和(或)适当放射治疗可治愈,少数进展为韩-薛-柯

**表 1** 不同类型组织细胞增生性病变的免疫学表型特征  
**Table 1.** The immunophenotype features of different histiocytic lesions

Marker	HX	RDD	HLH	ECD	JXG and XD
CD1a	+	-	±	-	-
CD11c	-	+	+	-	+
CD68	±	+	+	+	+
MAC387	-	+	-	-	±
Lysozyme	-	±	-	-	-
HLA-DR	+	-	-	-	-
β2-MG	+	-	-	-	-
F X III a	-	-	-	-	+
S-100	+	+	±	-	-
Vim	+	-	-	-	-

+, positive in all cases, 所有病例均表达; ±, positive in part of cases, 部分病例表达; -, negative in all cases, 所有病例均不表达。HX, histiocytosis X, 组织细胞增生症 X; RDD, Rosai-Dorfman disease, Rosai - Dorfman 病; HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis, 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症; ECD, Erdheim - Chester disease, 欧迪海姆 - 奇斯特病; JXG, juvenile xanthogranuloma, 幼年性黄色肉芽肿; XD, xanthoma disseminatum, 播散性黄色瘤; HLA-DR, human leukocyte antigen histocompatibility-DR antigen, 人类白细胞抗原组织相容性 DR 抗原; β2-MG, β2-microglobulin, β2-微球蛋白; F X III a, blood coagulation factor X III a, 凝血因子 X III a; S-100, S-100 protein, S-100 蛋白; Vim, vimentin, 波形蛋白

病或勒-雪病;部分韩-薛-柯病也可自愈,多数患者经适当药物化疗可治愈,少数进展为勒-雪病;6个月以内的勒-雪患儿,一般于诊断后6个月内死亡,年龄稍大者接受适当药物化疗可延长生存期,偶可达1~2年。64%的组织细胞增生症X患者可出现后遗症,包括骨缺损畸形(42%)、尿崩症(25%)、生长迟缓或停滞(20%)、听力丧失(16%)及其他中枢神经系统功能障碍(14%)。

## 二、非朗格汉斯细胞组织细胞增生症

非朗格汉斯细胞组织细胞增生症与组织细胞增生症X不同,并不起源于树突状朗格汉斯细胞,而是一组巨噬细胞增生性病变,其中累及中枢神经系统的主要有以下疾病。

1. Rosai-Dorfman病 也称为伴巨大淋巴结病的窦组织细胞增生(sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy)或特发性窦组织细胞增生性巨淋巴结(idiopathic sinus histiocytosis with massive lymphonodi)。Rosai-Dorfman病是病因不明的巨噬细胞增生性病变,其发生可能与感染或免疫功能缺陷有关。分子生物学分析证实其巨噬细胞呈多克隆性增生,提示该病可能是一种非肿瘤性病变。

Rosai和Dorfman于1969年首先报告4例患者,于1972年又报告30例,此后不断有文献报道<sup>[4]</sup>,我国也可见零星报道。发生于淋巴结的Rosai-Dorfman病主要见于儿童和青年人,以10岁以下者常见,发生于颅内者几乎均为成年人。男女发病比例相近。该病最好发于颈部淋巴结,但有1/4~1/3者累及包括中枢神经系统在内的淋巴结外组织或器官;颅内典型病变为位于硬脑膜的基底部单发性或多发性肿块,病变也可位于鞍内或蛛网膜;发生于眶内者可侵入颅内<sup>[4]</sup>。(1)临床表现:Rosai-Dorfman病常表现出颅内占位效应,如头痛、癫痫发作等。约67%发生于颅内者无颈部淋巴结肿大、发热、消瘦、外周血中性粒细胞计数增加、红细胞沉降率增快、多克隆性高球蛋白血症等发生于淋巴结者的典型临床表现。颅内Rosai-Dorfman病的影像学表现与脑膜瘤相似<sup>[4-5]</sup>。(2)肉眼观和组织学形态<sup>[1,5]</sup>:大体标本观察,病变切面呈均匀黄色,质地较韧。显微镜观察,病变由大片状或结节状分布的组织细胞(巨噬细胞)组成,体积较大,胞质丰富呈泡沫样(含脂质)或嗜酸性,胞核圆形或卵圆形,染色质散在,可见偏位核仁(图2a)。组织细胞间可见灶性淋巴细胞和浆细胞浸润和纤维化(图2b)。部分组织细胞体积明显增大,胞质多呈泡沫样,含多个形态保存完好的淋巴细胞和浆细胞(为主动进入,该现象称为伸入运动),有时含红细胞,这些“被吞噬”的细胞周围常包绕空晕,呈“花环”状排列于组织细胞周边部(图2c),这种特征性的大“吞噬性”组织细胞具有诊断意义。(3)免疫组织化学:大“吞噬性”组织细胞表达CD11c、CD68、MAC387和S-100,溶菌酶可呈阳性或阴性,CD1a表达阴性(表1)。(4)鉴别诊断:①噬血细胞性淋巴组织细胞增生症。病变中无特征性大“吞噬性”组织细胞,主要为弥漫浸润的巨噬细胞和淋巴细胞,多发性坏死常见;巨噬细胞胞质内主要含“被吞噬”的红细胞,较少含白细胞。免疫学表型的鉴别参见表1。②欧迪海姆-奇斯特病。病变由组织细胞、Touton巨细胞、少量淋巴细胞和嗜酸性粒细胞组成,可见纤维化;组织细胞胞质呈泡沫样,胞核小圆形,不吞噬淋巴细胞、浆细胞或红细胞。免疫学表型的鉴别参见表1。③幼年性黄色肉芽肿和播散性黄色瘤。二者组织学形态相同,均由泡沫样细胞、散在Touton巨细胞、淋巴细胞和嗜酸性粒细胞组成;无组织细胞吞噬淋巴细胞、浆细胞或红细胞现象。免疫学表型的鉴别参见表1。④组

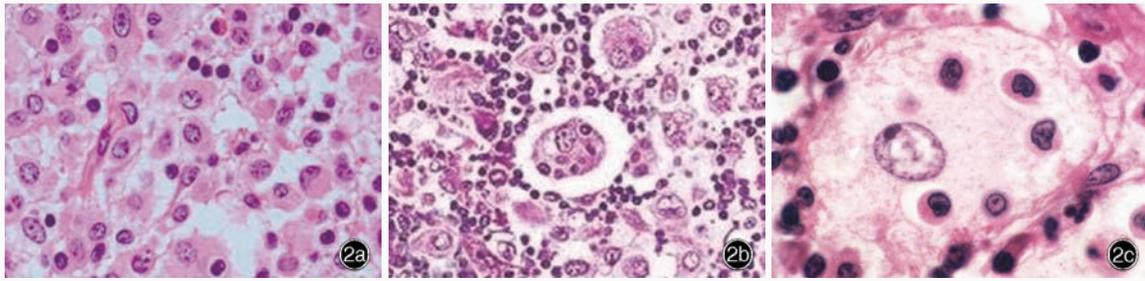


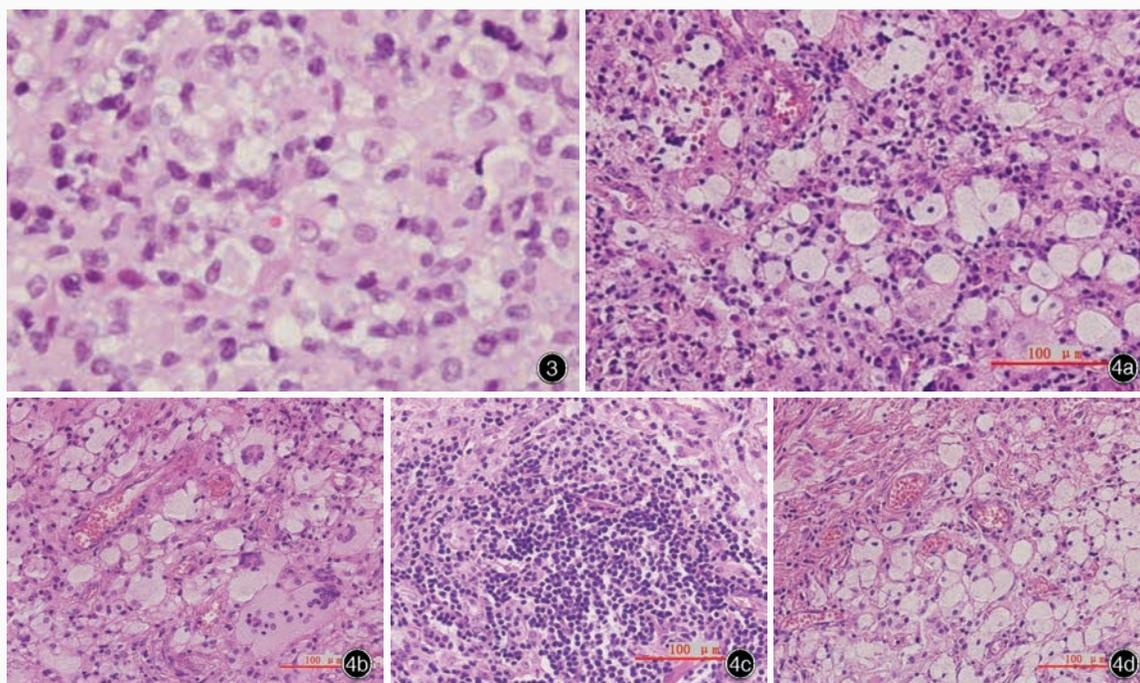
图 2 Rosai-Dorfman 病的组织学形态所见<sup>[1,5]</sup> HE 染色 2a 增生的组织细胞(巨噬细胞)呈片状分布,胞质丰富呈泡沫样或嗜酸性,胞核圆形或卵圆形,染色质散在,可见偏位核仁 中倍放大 2b 组织细胞间可见灶性淋巴细胞和浆细胞浸润 中倍放大 2c 位于大“吞噬性”组织细胞内的淋巴细胞和浆细胞周围常包绕空晕,呈“花环”状排列于组织细胞的周边部 高倍放大

Figure 2 Histological findings of Rosai-Dorfman disease<sup>[1,5]</sup>. HE staining Hyperplastic histiocytes (macrophagocytes) were arranged in flaky pattern, with abundant foamy or eosinophilic cytoplasm, round or oval nuclei, scattered chromatin and deviated nucleoli (Panel 2a). medium power magnified Intercellular focal lymphocytes and infiltrated plasmocytes could be seen (Panel 2b). medium power magnified Lymphocytes and plasmocytes, which were located in the giant "cytophagic" histiocytes, were often surrounded by halo, and were arranged in "garland" pattern around the histiocytes (Panel 2c). high power magnified

组织细胞增生症 X。主要由朗格汉斯细胞组成、有较突出的嗜酸性粒细胞浸润(可形成嗜酸性小脓肿),泡沫样巨噬细胞、淋巴细胞和浆细胞数目较少,并可见多核巨细胞、继发性纤维化和坏死。朗格汉斯细胞可吞噬少量红细胞,但不吞噬淋巴细胞和浆细胞。电子显微镜观察,胞质内可见朗格汉斯颗粒。免疫学表型的鉴别参见表 1。⑤间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)。可见肿瘤性大淋巴细胞、畸形多核瘤巨细胞和 R-S 细胞,核分裂象多见;肿瘤细胞可吞噬少量红细胞,不吞噬淋巴细胞和浆细胞;肿瘤性淋巴细胞表达 CD30(Ki-1)、CD3、CD45RO,部分表达上皮膜抗原(EMA)和 LCA,不表达 CD11c、CD68、MAC387、溶菌酶和 S-100。(5)生物学行为与预后:Rosai-Dorfman 病为自限性疾病,多数可在数月至数年内自行消退,但也有少数患者可因多器官受累而死亡。

2. 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 多数为常染色体隐性遗传性疾病,亦有部分为获得性<sup>[6]</sup>。几乎所有患者均有中枢神经系统受累,有 73% 的患者在明确诊断时已有中枢神经系统损害,多于婴儿早期发病(平均出生后 3 个月),无性别差异,可弥漫性浸润软脑膜,在脑实质内形成多发性病灶<sup>[6-7]</sup>。(1)临床表现:全身表现包括发热、红细胞减少、高甘油三酯血症和肝脾大。神经系统表现包括兴奋性亢进、卤门膨出、颈项强直、癫痫发作、脑神经瘫痪、共济失调和偏瘫<sup>[7]</sup>。影像学显示,白质和灰质内局灶性高密度影,白质内弥漫性异常 T<sub>2</sub> 信号,髓鞘形成迟缓,

脑实质萎缩<sup>[7]</sup>。(2)组织学形态和免疫组织化学:脑膜和脑实质内弥漫性巨噬细胞和淋巴细胞浸润,巨噬细胞胞质内含“被吞噬”的红细胞和白细胞,可见多发性坏死(图 3)<sup>[7]</sup>。增生的巨噬细胞表达 CD11c 和 CD68,CD1a 和 S-100 呈阳性或阴性(表 1)。(3)细胞遗传学和分子遗传学:与噬血细胞性淋巴组织细胞增生症发病相关的基因分别定位于第 9 号染色体 q21.3 ~ 22 和第 10 号染色体 q21 ~ 22 [穿孔素(perforin)基因],组织细胞中可见单克隆性 T 淋巴细胞受体(TCR)基因重排<sup>[6]</sup>。(4)鉴别诊断:①Rosai-Dorfman 病。主要由泡沫样巨噬细胞组成,可见具有诊断意义的特征性大“吞噬性”组织细胞,泡沫样胞质内含多个形态保存完好的淋巴细胞和浆细胞,有时含红细胞;免疫学表型的鉴别参见表 1。②欧迪海姆-奇斯特病。由组织细胞、Touton 巨细胞、少量淋巴细胞和嗜酸性粒细胞组成,可见纤维化。组织细胞胞核呈小圆形,胞质呈泡沫样,不吞噬淋巴细胞、浆细胞或红细胞;免疫学表型的鉴别参见表 1。③幼年性黄色肉芽肿和播散性黄色瘤。二者组织学形态相同,均由泡沫样组织细胞和散在 Touton 巨细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞组成,组织细胞不吞噬淋巴细胞、浆细胞或红细胞;免疫学表型的鉴别参见表 1。④组织细胞增生症 X。主要由朗格汉斯细胞组成,有较突出的嗜酸性粒细胞浸润(可形成嗜酸性小脓肿),泡沫样巨噬细胞、淋巴细胞和浆细胞数目较少,并可见多核巨细胞、继发性纤维化和坏死;有些朗格汉斯细胞可吞噬少量红细胞,但



**图 3** 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症的组织学形态显示,病变由弥漫性增生的巨噬细胞和浸润其内的淋巴细胞构成,巨噬细胞胞质含吞噬的红细胞<sup>[7]</sup> HE 染色 高倍放大 **图 4** 欧迪海姆-奇斯特病的组织学形态所见 HE 染色 中倍放大 4a 增生的组织细胞胞质呈泡沫样或均匀粉染,胞核呈小圆形 4b 可见不典型 Touton 巨细胞(胞核呈“花蕾”样排列)和多核巨细胞 4c 可见淋巴细胞浸润灶,其内可见少量嗜酸性粒细胞 4d 可见以泡沫样组织细胞(胞质富含脂质)为主的区域

**Figure 3** The histology of hemophagocytic lymphohistiocytosis showed the lesion was composed of diffusively proliferated macrophagocytes and infiltrated lymphocytes. Red cells were contained in the cytoplasm of macrophagocytes<sup>[7]</sup>. HE staining high power magnified **Figure 4** Histological findings of Erdheim-Chester disease. HE staining medium power magnified Proliferated histiocytes showed foamy or evenly pink cytoplasm and small round nuclei (Panel 4a). Atypical Touton giant cells with "flower bud" arranged nuclei and multinuclear giant cells (Panel 4b). Infiltrated lymphocytes with a small number of eosinophilic granulocytes could be seen (Panel 4c). Regions mainly containing foamy histiocytes (with lipid-rich cytoplasm) could be seen (Panel 4d).

不吞噬淋巴细胞和浆细胞。电子显微镜观察,胞质内可见朗格汉斯颗粒。免疫学表型的鉴别参见表 1。⑤间变性大细胞淋巴瘤。可见肿瘤性大淋巴细胞、畸形多核瘤巨细胞和 R-S 细胞,核分裂象多见;肿瘤细胞可吞噬少量红细胞、不吞噬淋巴细胞和浆细胞;肿瘤性淋巴细胞表达 CD30(Ki-1)、CD3、CD45RO,部分表达 EMA 和 HLA,不表达 CD1a、CD11c、CD68 和 S-100。(5)生物学行为与预后:预后极差,若不行骨髓移植即死亡。

3. 欧迪海姆-奇斯特病 为临床少见疾病,典型病例均为成人,平均发病年龄为 55 岁,目前尚无性别分布的流行病学资料<sup>[8]</sup>。欧迪海姆-奇斯特病系广泛累及骨骼、内脏、脂肪、中枢神经系统和眶内的全身性疾病,颅内病变位于脑实质(以小脑常见)、脑膜和垂体,椎管内病变累及脊髓和脊膜<sup>[8-9]</sup>。(1)临床表现:除全身性症状与体征外,最常见的神经系统表现为尿崩症和进行性加重的小脑功能障碍,也

可出现垂体功能异常和脊髓受累的症状与体征。个别患者仅表现出非特异性神经系统症状与体征,而无全身性表现。典型病例的 MRI 钆强化影像可持续数天是其突出的影像学特征<sup>[8-9]</sup>。(2)组织学形态与免疫组织化学:病变主要由组织细胞(图 4a)及胞核呈“花蕾”样排列的不典型 Touton 巨细胞和多核巨细胞组成(图 4b),其内可见淋巴细胞和嗜酸性粒细胞浸润(图 4c),并可见纤维化。组织细胞胞质内充满脂质(呈泡沫样),胞核小圆形,仅表达 CD68(图 4d,表 1)。(3)鉴别诊断:①幼年性黄色肉芽肿和播散性黄色瘤。三者组织学形态相似,均由组织细胞和散在的多核巨细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞组成,其中,欧迪海姆-奇斯特病仅见胞核呈“花蕾”样排列的不典型 Touton 巨细胞,后两者均可见胞核呈“花环”样排列的典型 Touton 巨细胞;免疫学表型的鉴别参见表 1。②组织细胞增生症 X。主要由朗格汉斯细胞组成,有较突出的嗜酸性粒细胞浸润

(可形成嗜酸性小脓肿),巨噬细胞、淋巴细胞和浆细胞数目较少,并可见多核巨细胞、继发性纤维化和坏死;朗格汉斯细胞可吞噬少量红细胞。电子显微镜观察,胞质内可见朗格汉斯颗粒。免疫学表型及鉴别参见表 1。(4)生物学行为与预后:通常为全身多系统、多器官受累,预后较差。

4. 幼年性黄色肉芽肿和播散性黄色瘤 幼年性黄色肉芽肿是一种常以单发性或多发性皮肤结节发生于婴幼儿(约 2/3 发生于出生后 6 个月内)的巨噬细胞增生性病变,也可发生于脑实质或脑膜,颅内病变可单独存在或与皮肤病变同时存在。播散性黄色瘤是一种巨噬细胞增生性病变,好发于青年人,可累及皮肤、眼、口腔、呼吸道黏膜,也可累及下丘脑、垂体和硬脑膜。除中枢神经系统以外受累的临床表现外,40%以上患者可表现出下丘脑和垂体功能障碍症状与体征。二者组织学形态相同,均由组织细胞和散在 Touton 巨细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞组成。组织细胞表达 CD11c、CD68、凝血因子 X III a、MAC387 可呈阳性或阴性,CD1a、溶菌酶和 S-100 表达阴性(表 1)。应注意与欧迪海姆-奇斯特病和组织细胞增生症 X 相鉴别。单纯位于脑膜或脑实质而不累及下丘脑和垂体者,若能手术切除预后较好,反之则出现不同程度内分泌功能紊乱后遗症,甚至死亡。

5. 脉络丛黄色肉芽肿 脉络丛黄色肉芽肿是一种退行性变,发病率随年龄增长而增加,好发于侧脑室,发生于第三脑室者罕见。一般无临床症状,仅极少数患者因堵塞脑脊液循环通路而出现脑积水症状与体征。大体标本观察可见位于脑室内的结节状、部分呈囊性的灰色肿物,切面呈颗粒状,有灶性黄色区域。显微镜观察可见由泡沫细胞(吞噬脂质的组织细胞)和异物巨细胞组成的肉芽肿巢,并可见淋巴细胞和浆细胞浸润,以及胆固醇结晶裂隙、含铁血黄素沉积、钙化和被埋陷的脉络丛上皮细胞。应注意与脉络丛黄色瘤相鉴别。无症状者无需治疗,发生脑积水者经手术切除可治愈。

6. 脉络丛黄色瘤 脉络丛黄色瘤是一种通常无

临床症状、仅在尸检时偶然发现的退行性变。尸检结果显示,脉络丛黄色肉芽肿和脉络丛黄色瘤的发生率为 1.60%~7%<sup>[1]</sup>。脉络丛黄色瘤与高胆固醇血症、动脉粥样硬化和糖尿病密切相关。应注意与脉络丛黄色肉芽肿的鉴别诊断,二者发生部位、发病年龄、肉眼观完全相同,不同点在于,脉络丛黄色瘤仅可见聚集的泡沫细胞,而无其他成分。无需特殊治疗。

## 参 考 文 献

- [1] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO classification of tumors of the central nervous system. Lyon: IARC Press, 2007: 193-196.
- [2] Martin-Duverneuil N, Idbaih A, Hoang-Xuan K, Donadieu J, Genereau T, Guillemin R, Chiras J; French Langerhans Cell Histiocytosis Study Group. MRI features of neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis. *Eur Radiol*, 2006, 16:2074-2082.
- [3] Grois N, Prayer D, Prosch H, Lassmann H; CNS LCH Co-operative Group. Neuropathology of CNS disease in Langerhans cell histiocytosis. *Brain*, 2005, 128(Pt 4):829-838.
- [4] Tomio R, Katayama M, Takenaka N, Imanishi T. Complications of surgical treatment of Rosai-Dorfman disease: a case report and review. *Surg Neurol Int*, 2012, 3:1.
- [5] Fukushima T, Yachi K, Ogino A, Ohta T, Watanabe T, Yoshino A, Katayama Y. Isolated intracranial Rosai-Dorfman disease without dural attachment: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2011, 51:136-140.
- [6] Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Med*, 2012, 63:233-246.
- [7] Horne A, Trottestam H, Aricò M, Egeler RM, Filipovich AH, Gardner H, Imashuku S, Ladisch S, Webb D, Janka G, Henter JI; Histiocyte Society. Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol*, 2008, 140: 327-335.
- [8] Haroche J, Arnaud L, Cohen-Aubart F, Hervier B, Charlotte F, Emile JF, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. *Rheum Dis Clin North Am*, 2013, 39:299-311.
- [9] Arnaud L, Hervier B, Néel A, Hamidou MA, Kahn JE, Wechsler B, Pérez - Pastor G, Blomberg B, Fuzibet JG, Dubourguet F, Marinho A, Magnette C, Noel V, Pavic M, Casper J, Beucher AB, Costedoat - Chalumeau N, Aaron L, Salvatierra J, Graux C, Cacoub P, Delcey V, Dechant C, Bindi P, Herbaut C, Graziani G, Amoura Z, Haroche J. CNS involvement and treatment with interferon- $\alpha$  are independent prognostic factors in Erdheim - Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. *Blood*, 2011, 117:2778-2782.

(收稿日期:2015-02-06)