

累及脊柱的 Rosai Dorfman 病 3 例报告

Rosai Dorfman disease in the spine: 3 cases report

王 军¹, 孙亦雯², 曲华毅¹, 汤小东¹, 杨 毅¹, 梁海杰¹, 沈丹华², 郭 卫¹

(1 北京大学人民医院骨与软组织肿瘤治疗中心; 2 病理科 100044 北京市西城区)

doi:10.3969/j.issn.1004-406X.2019.01.15

中图分类号: R738.1 文献标识码: B 文章编号: 1004-406X(2019)-01-0091-06

Rosai-Dorfman 病 (Rosai-Dorfman disease, RDD) 又称伴巨大淋巴结病性窦组织细胞增生症, 1961 年由 Lennert 首先报道, 1969 年 Rosai 和 Dorfman 对该病进行了详细描述, 并将其正式命名。本病是一种病因不明的特发性组织细胞增生性疾病, 患者通常表现为颈部无痛性巨大淋巴结肿大、发热及炎症性指标上升^[1-2]; 好发部位为皮肤及皮下组织, 常见于四肢、头面部及躯干等部位的皮下组织^[3]。结外 RDD 不常见, 多累及皮肤及中枢神经系统, 单独累及骨骼系统者少见, 累及脊柱者罕见。2011 年 1 月~2017 年 12 月我院收治 3 例累及脊柱的 RDD 患者, 报道如下。

病例 1, 34 岁, 男性, 无明显诱因出现左下肢麻木疼痛 2 年, 加重 2 周。查体: 患者自行步入病房, 营养良好, 全身浅表淋巴结未触及肿大, 腰部有轻度压痛及叩击痛, 左下肢放射痛, 双下肢肌力正常, 会阴区感觉正常, 双侧膝腱反射及踝反射正常, 病理征未引出。大小便力量正常。腰椎正侧位 X 线片未见明显椎体及附件成骨或溶骨性改变, MRI 示 L3 椎体异常信号, L3~L5 椎管内可见异常软组织影 (图 1a、b)。全身骨扫描示 L3 椎体及 L3~L5 椎管内病变、顶骨、右侧髌臼及坐骨放射性浓聚, 其他部位未见明显放射性异常浓聚。初步诊断: L3 椎体、顶骨、右侧髌臼及坐骨多发骨破坏, 不排除恶性肿瘤骨转移可能。因患者存在下肢放射痛, 行 L3~L5 后路病灶刮除、减压内固定术, 其他部位未给予手术干预。刮除病变组织病理检查可见弥漫浸润的淋巴细胞及浆细胞, 浆细胞分化成熟, 可见吞噬现象 (图 1c、d); 免疫组化染色: S-100(+) (图 1e), CD68(+) (图 1f), CD3、CD20、CD138、CD38、Kappa、Lambda 部分细胞 (+)。CD21(FDC+), Ki-67(10%+)。病理科医生会诊认为该患者全身骨显像显示多发骨质破坏, 但年轻且无恶性肿瘤

病史, 结合病理学特点符合 RDD, 侵及骨骼表现, 暂不考虑转移瘤可能, 诊断为多发 RDD。术后患者症状缓解明显, 随访期间未见手术部位肿瘤复发表现, 术后 3.4 年拆除腰椎内固定 (1g~j), 同时其他部位未见病变进展。

病例 2, 61 岁, 男性, 健康体检时发现骶骨异常信号 2 个月。查体: 患者自行步入病房, 营养良好, 全身浅表淋巴结未触及肿大, 腰骶部表面皮肤无红肿, 皮温不高, 有轻度压痛及叩击痛, 无双下肢放射痛, 双下肢感觉运动正常, 会阴区感觉正常, 双侧膝腱反射及踝反射正常, 病理征未引出。大小便力量正常。骶骨 MRI 可见 S2、S3 椎体异常信号, T1 加权低信号, T2 加权高信号, 病变局限于椎体内, 周边未见明显软组织包块, 无明显炎症反应区 (图 2a、b)。实验室检查: 血、尿常规正常, 红细胞沉降率及 C 反应蛋白 (CRP) 正常。诊断: 良性病变可能性大, S2~S3 血管瘤可能性大, II 型糖尿病。行局部病灶刮除骨水泥填充 (图 2c), 术后恢复良好, 无相关并发症发生。病灶刮除病变组织病理结果示骨小梁间可见淋巴细胞、浆细胞浸润, 其间可见泡沫状组织细胞样细胞, 部分细胞内可见吞噬的淋巴细胞成分; 免疫组化染色结果: 血管: CD31(局灶+), CD34(局灶+), ERG(局灶+); 淋巴细胞: CD3(局灶+), CD20(局灶+); 浆细胞: CD38(局灶+); 泡沫样细胞: S100(+), CD68(弱+), CD163(+), CD1a(-)。病理科医生会诊意见考虑 RDD 可能性大。随访 1 年未见病变复发。

病例 3, 44 岁, 男性, 无明显诱因出现右侧腰背部疼痛 1 年半, 加重 1 月余。查体: L2、L3 棘突处压痛明显, 腰部活动受限不明显。腰椎正侧位 X 线片示 L2~L3 椎体附件硬化性改变 (图 3a)。腰椎增强 CT 示 L2、L3 椎体右侧上、下关节突可见膨胀性骨质破坏, 其内可见软组织低密度影, 增强扫描可见强化, 椎管内未见明显异常密度软组织占位表现 (图 3b、c)。PET-CT 示 L2、L3 椎体右侧椎弓根处可见结节样 FDG 代谢增高影, CT 于相应部位可见膨胀性骨质破坏影, 病灶周围未见软组织密度影, 其他部位未见明显放射性异常浓聚。初步诊断: L2~L3 关节突关节及附件恶性肿瘤可能性大。行 L2~L3 椎板及附件切除、后路内固定术 (图 3d~f), 术后腰背部疼痛症状明显缓解。病灶刮除病变组织病理结果示: 骨小梁间可见呈巢片状分布的

基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目 (项目批准号: 81702657)

第一作者简介: 男 (1986-), 主治医师, 医学博士; 研究方向: 骨与软组织肿瘤的基础与临床研究

电话: (010)88326150 E-mail: pkuwj2010@163.com

共同第一作者 孙亦雯 E-mail: dingshigengxin@126.com

通讯作者: 郭卫 E-mail: bonetumor@163.com

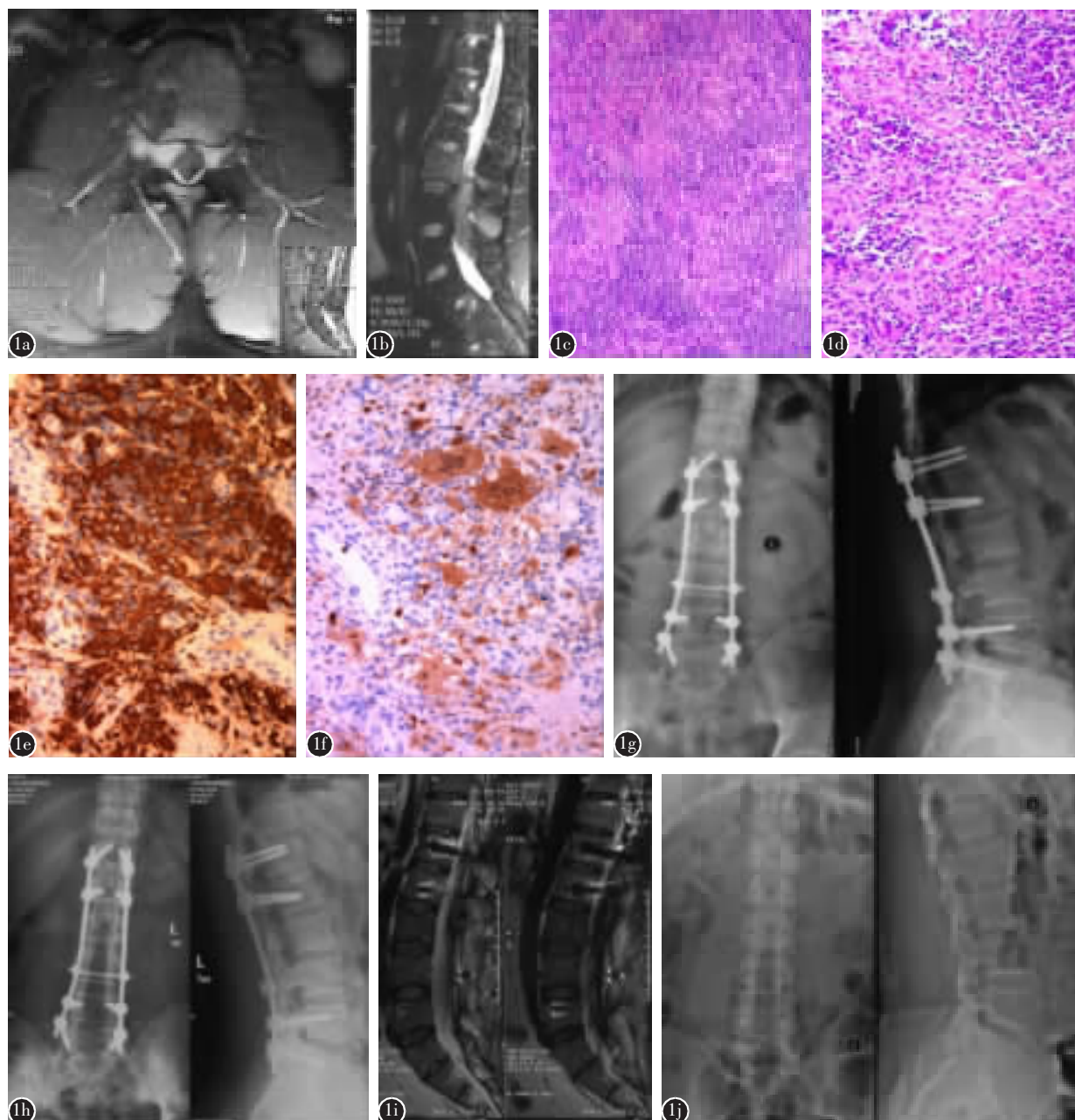


图 1 病例 1 a、b 术前腰椎 MRI 轴位/矢状位显示 L3 椎体异常信号表现, L3~L5 椎管内可见异常软组织影 c、d 病理检查显示病变组织内不规则结节状结构, 结节间纤维组织增生、炎细胞浸润(HE 染色, $\times 200$), 部分组织细胞胞浆内吞噬有单个或多个形态完整的淋巴细胞、浆细胞、中性粒细胞或红细胞, 这种组织细胞吞噬现象(HE 染色, $\times 400$) e 免疫组织化学检查显示组织细胞 S-100 表达阳性 f 免疫组织化学检查显示组织细胞 CD68 表达阳性 g 术后腰椎正侧位 X 线片示内固定良好 h 术后半年复查腰椎正侧位 X 线片示内固定完好, 无复发表现 i 术后半年复查腰椎 MRI 示无复发表现 j 术后 3.4 年内固定取出后腰椎 X 线片示无复发表现

Figure 1 Case 1 a, b The preoperative lumbar MRI showed L3 abnormal signal and protrusion of soft tumor in the L3-L5 vertebral canal c, d The formation of characteristic irregular nodular structure, proliferation of fibrous tissue and inflammatory cell infiltration among the nodules(HE staining, $\times 200$); some cytoplasm of histiocytic cells seen containing single or multiple lymphocytes, plasma cells, neutrophils or red blood cells and this phagocytosis of histiocytic cells had the significant diagnosis for RDD(HE staining, $\times 400$) e S-100 positive expression in the histiocytic cells as found by the immunohistochemistry analysis f CD68 positive expression in the histiocytic cells as found by the immunohistochemistry analysis g Postoperative X-ray showed that fixation was intact h Lumbar X-ray taken at 6 months postoperation showed that fixation devices were intact and no sign of recurrence i MRI taken at 6 months postoperation showed no sign of recurrence j Lumbar X-ray taken at 3.4 years postoperation showed no sign of recurrence after removal all fixational devices

组织细胞样肿瘤细胞,胞浆丰富,背景可见淋巴细胞及中性粒细胞,散在多核巨细胞,少数细胞胞浆内可见吞噬中性白细胞及淋巴细胞,免疫组化染色结果:CK(-), Vimentin(+),SMA(部分+),desmin(-),S-100(+),CD34(-),SATB-2(-),LCA(-),CD1a(-),Langerin(-),Sox-10(-),CD68(+),HMB45(-),MelanA(-),EMA(灶+),KP-1(灶+),CD30(-),ALK(-),CD20(-),PAX-5(-),CD15(-),CD2(-),CD3(-),CD5(-),CD7(-),CD4(-),CD163(灶+),Lysozyme(灶+),CD43(-),Ki-67(5%+);原位杂交:EBER(-)。病理科医生会诊意见:符合组织细胞增生性病变,考虑为 RDD。随访 9 个月未见病变复发。

讨论 目前认为 RDD 的发病机制可能为:病原体感染致病,病毒(如 EB、HHV-6、HHV-8)或微生物(如克雷伯菌)感染,遗传易感性或机体细胞免疫功能障碍缺陷,部分患者伴有低白蛋白血症、高丙种球蛋白血症、恶性组织

细胞肿瘤、自身免疫性疾病如溶血性贫血、自身免疫性淋巴组织增生、类风湿关节炎,因此推断可能同免疫功能异常相关;细胞因子调节异常^[2,3]。该病主要发生在淋巴结内,43%的患者可发生于淋巴结外,其好发部位依次为皮肤、上呼吸道、软组织、眼眶、骨、唾液腺、乳腺和中枢神经系统^[4]。RDD 可以分为单发和多发,有 2 处及以上病变,每个病变在位置上彼此不紧邻,各处病变同时发病或陆续发病,陆续发病者后发病的部位不在初发部位及附近,各处病变的病理组织学表现及免疫表型相似,且符合 RDD 的特征,即可考虑为多发 RDD^[5]。黄海建等^[3]报道 7 例多发性 RDD 患者,肿块分别位于左手臂皮下、甲状腺、气管旁;左上颌皮下、右颊皮下;左胸壁皮下、右腹股沟皮下;双侧颈部皮下;有胫骨上段、右大腿皮肤;右额叶、大脑镰旁;双侧颈部淋巴,前 6 例均位于淋巴结外组织,而第 7 例位于淋巴结内。我们收治的 3 例患者中,病例 1 为原发于骨的多发 RDD,

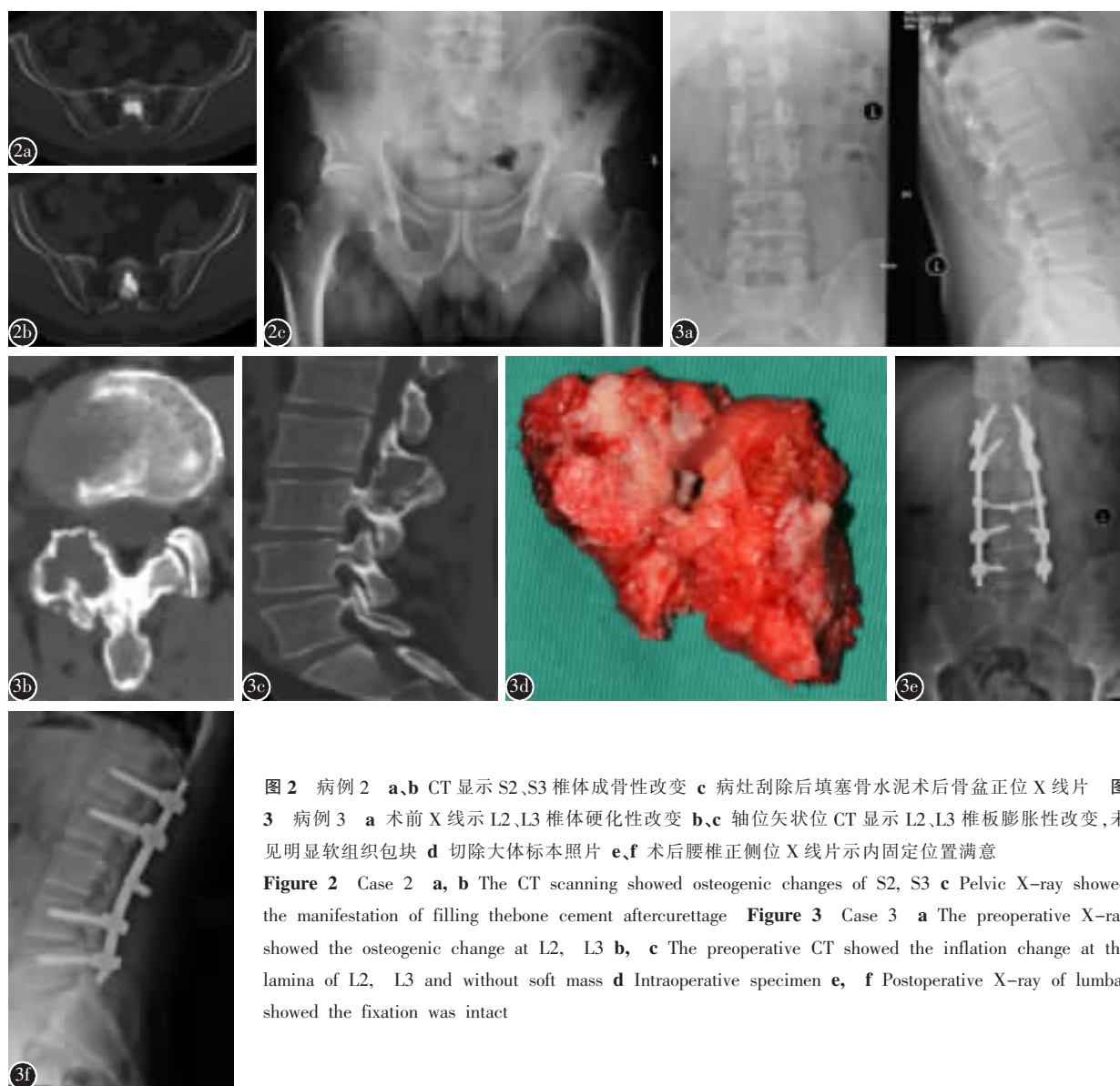


图 2 病例 2 **a、b** CT 显示 S2、S3 椎体成骨性改变 **c** 病灶刮除后填充骨水泥术后骨盆正位 X 线片 **图 3** 病例 3 **a** 术前 X 线示 L2、L3 椎体硬化性改变 **b、c** 轴位矢状位 CT 显示 L2、L3 椎板膨胀性改变,未见明显软组织包块 **d** 切除大体标本照片 **e、f** 术后腰椎正侧位 X 线片示内固定位置满意

Figure 2 Case 2 **a, b** The CT scanning showed osteogenic changes of S2, S3 **c** Pelvic X-ray showed the manifestation of filling the bone cement after curettage **Figure 3** Case 3 **a** The preoperative X-ray showed the osteogenic change at L2, L3 **b, c** The preoperative CT showed the inflation change at the lamina of L2, L3 and without soft mass **d** Intraoperative specimen **e, f** Postoperative X-ray of lumbar showed the fixation was intact

累及 L3 附件、顶骨、右侧髌臼及坐骨等部位。对于多发 RDD, 有学者建议行 ^{18}F -FDG PET-CT 明确病灶累及范围, 可能对治疗的选择有一定的帮助^[9]。

累及骨骼系统的 RDD 好发于 20~30 岁年轻人, 男性多见, 常表现为颈部无痛性淋巴结肿大, 90% 患者可出现血沉加快, 白球比倒置, 部分患者可出现体重减轻、中性粒细胞、类风湿因子和抗核抗体升高, 正细胞性贫血等表现, 部分患者伴有低白蛋白血症、高丙种球蛋白血症、恶性组织细胞肿瘤、自身免疫性疾病如溶血性贫血、自身免疫性淋巴组织增生、类风湿关节炎等^[9]。但本组 3 例患者未见上述指标的改变。以累及骨骼为首发症状的 RDD 患者伴局部淋巴结肿大、发热等临床表现并不多见。结合本中心报道的 3 例累及脊柱及骶骨的 RDD 和文献回顾结果, 累及肢体的 RDD 患者多数可出现肢体肿胀疼痛症状, 累及脊柱的 RDD 患者可表现为腰背部疼痛及下肢神经根放射症状, 部分病变可发生于椎管内, 累及脊髓神经系统, 少数患者可无明显的局部症状^[6]。回顾以往文献发现, 骨 RDD 好发于年轻人, 儿童及老年患者少见。临床表现多种多样, 包括骨痛、肿胀、活动障碍等表现; 影像学提示病灶处呈溶骨性骨质破坏, 部分患者可伴病理性骨折, 因此在初诊时大部分患者易被误诊为骨肿瘤^[7]。本组病例患者平均年龄同文献报道相比较较大。同时病例 2 患者无明显临床症状, 仅在体检时发现, 轴位 CT 表现为“蜂窝状”改变, 易被误诊为血管瘤。在术中病灶刮除时, 发现病灶血供情况明显不如血管瘤丰富, 此表现也不符合典型血管瘤的术中表现, 说明部分骨 RDD 可发生于中老年患者且可无明显临床症状。

由于骨 RDD 临床症状及影像学表现不具有特征性, 经常误诊为肿瘤或其他炎症性病变, RDD 的确诊主要依靠细胞形态学及免疫组织化学标记。组织学形态及免疫组织化学检查是确诊的唯一依据。RDD 镜下特征为组织细胞表现为经典的“伸入运动 (emperipolesis)”, 该特征通常不明显, 易被其他炎症性改变掩盖。其特征性形成不规则结节状结构, 结节间纤维组织增生和炎症细胞浸润, 部分纤维组织呈束状或编织状排列。病变中央区是簇状或弥漫片状分布的增生的组织细胞; 细胞呈椭圆形或多角形, 体积较大, 胞浆丰富, 胞浆内可见嗜酸性颗粒或空亮表现, 有圆形或卵圆形泡状核, 可见嗜碱性小核仁; 部分组织细胞胞浆内可见吞噬有单个或多个形态完整的淋巴细胞、浆细胞、中性粒细胞或红细胞, 这种组织细胞吞噬现象对于 RDD 的诊断具有重要价值。病变周边区域为数量不等的成熟浆细胞、淋巴细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞, 部分病例中性粒细胞丰富可形成微脓肿。RDD 具有以下组织学特点: 吞噬炎症细胞的组织细胞数量少, 吞噬现象不显著, 故不易被看见; 增生的组织细胞可为梭形, 常呈模糊的编织状或席纹状排列, 伴散在的淋巴细胞和浆细胞浸润; 骨 RDD 的间质纤维化反应明显; 免疫组化结果主要表现为组织细胞 S-100、vimentin 及 CD68 表达阳性, CD1a、

EMA、SMA 及 CD34 呈阴性表现^[3,8-10]。病例 2 患者轴位 CT 表现为“蜂窝状”改变, 易被误诊为血管瘤, 因此注意同血管瘤进行鉴别。对于多发病变患者, 需同转移癌和多发骨髓瘤相鉴别。

RDD 的病因尚未明确, 一般呈良性经过, 但容易局部复发, 甚至发生转移。其预后较好, 大多数患者呈良性病程, 部分患者症状可自行消退或自愈。目前对于 RDD 的治疗仍存在争议。有文献进行总结报道: 对于大部分无明显症状的患者可不需要相关治疗, 对于症状明显者可考虑手术干预。对于局部病灶且有症状患者, 采取手术治疗, 若手术后存在残留病变, 无症状者可进行随访观察, 有症状者可采取放疗, 如放疗后仍出现疾病进展, 可给予药物治疗, 包括激素、利妥昔单抗、伊马替尼、干扰素、长春新碱、甲氨蝶呤等; 全身病变或侵袭性病变且有症状者, 可给予药物治疗, 包括激素、利妥昔单抗、伊马替尼、干扰素、长春新碱、甲氨蝶呤等; 局部病灶、全身病变或侵袭性病变且无症状者, 若累及重要器官有威胁生命者, 可采取手术治疗, 否则可考虑随访观察 (图 4)^[2]。Rivera 等^[11]对 2 例颅内 RDD 手术治疗后复发患者采用化疗 CHOP 方案, 2 例患者 7 年内肿瘤无进展。Pulsoni 等^[12]对 80 例 Rosai-Dorfman 病进行对比研究, 结果显示未接受治疗或只接受激素治疗的患者治愈率高于接受手术、放疗或化疗的患者, 因此认为对于未形成巨大肿块或未威胁到重要器官的 Rosai-Dorfman 病患者无需治疗。病例 2 患者在术中仅将病灶刮除后用于病理学检测, 未进行其他手术处理, 术后 1 年复查未见复发表现。回顾以往文献发现, 对于有明显症状的患者, 多采用手术治疗, 而对于无明显症状者, 手术以获取标本明确病理诊断作为主要目的, 即切开活检手术。虽然化疗对于部分患者有效, 但仍缺乏大样本临床试验数据的支持^[11]。对

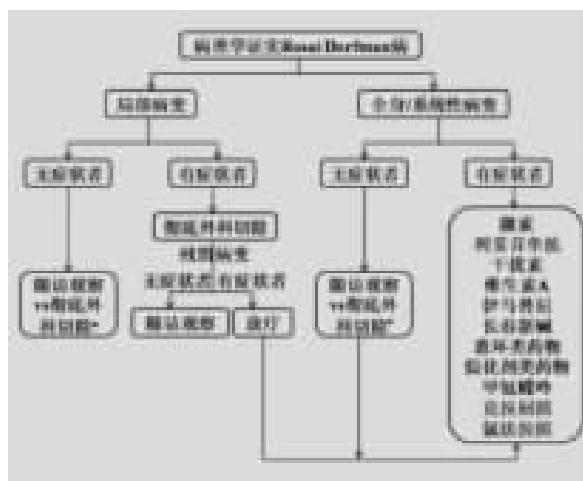


图 4 RDD 治疗流程[a: 部分可累及或影响重要脏器的病灶 (例如疾病进展造成呼吸道梗阻); b: 在特殊解剖部位病灶包块进展造成晚期脏器功能障碍风险较高的病变^[2]]

Figure 4 The chart of RDD treatment[a, lesions that can compromise important organ (eg. those may cause the airway obstruction); b, Lesions may increase the risk of organ dysfunction]

于部分病例,激素治疗、放疗及化疗可能有效。免疫学研究显示,免疫系统紊乱可导致该疾病,皮质类固醇疗法对其有较好的疗效。治疗包括应用抗生素、类固醇激素、外科手术切除、放疗和化疗等,但尚无系统的治疗方法。

骨 RDD 预后较好,大多数患者呈良性病程,少数可自行消退。既往文献报道对于有症状的患者行手术切除后,复发率较低。因此对于该病的治疗,明确病理诊断至关重要。王蔚等^[7]报道 2 例 RDD 患者,分别累及右胫骨近端和甲状软骨,手术切除后分别随访 3.3 和 2.5 个月,未见病灶复发。Lewin 等^[13]报道 1 例 7 岁男性患者,右掌骨溶骨性病变伴病理性骨折,经病理活检证实为 RDD,行病灶刮除内固定术,复查 2 年未见复发表现。Hamels 等^[14]报道 1 例 1.5 岁男性左桡骨远端溶骨性病变并伴病变周围骨膜反应,活检证实为 RDD,手术切除后复查 3 年未见复发。Pavlovskaja 等^[15]报道 3 例累及骨的 RDD,病变部位分别为股骨、髌骨和胫骨,经病灶刮除后定期复查,其中一例患者 9 年后出现淋巴结受累表现,但原发病灶未见复发征象。由此可见,骨 RDD 经病灶刮除后复发率确实较低,本组病例也证实此结论。但骨外 RDD 较累及骨的 RDD,复发率明显升高。有文献回顾性分析了 13 例 RDD 患者,其中 10 例为淋巴结外病变,2 例淋巴结内外均存在病变,1 例为淋巴结内病变。10 例结外病变中 6 例位于中枢神经系统,3 例位于鼻腔和鼻窦,1 例位于皮肤,13 例患者接受手术治疗后,10 例(77%)患者未见复发,3 例(23%)患者出现复发,2 例患者复发后出现局部转移^[16]。因此 RDD 手术治疗后仍有复发及转移可能,因此长期随访是十分必要的。

综上所述,累及骨的 RDD 发病率较低,通常为良性病变或自限性病程,但其自然病程尚不明确。对于有明显临床症状的患者,建议采用手术治疗,而对于无明显症状者,手术获取病理标本明确诊断应作为主要目的。

参考文献

- 李涤臣. Rosai-Dorfman 病[J]. 临床与实验病理学杂志, 2002, 18(6): 645-647.
- Dalia S, Sagatys E, Sokol L, et al. Rosai-Dorfman disease: tumor biology, clinical features, pathology, and treatment[J]. Cancer Control, 2014, 21(4): 322-327.
- 黄海建, 陈小岩, 郑智勇. 多发性 Rosai-Dorfman 病七例临床病理分析[J]. 中华病理学杂志, 2014, 43(10): 690-694.
- Foucar E, Rosai J, Dorfman R. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): review of the entity[J]. Semin Diagn Pathol, 1990, 7(1): 19-73.
- Dhull VS, Passah A, Rana N, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT of widespread Rosai-Dorfman disease[J]. Clin Nucl Med, 2016, 41(1): 57-59.
- Huang BY, Zhang H, Zong WJ, et al. Rosai-Dorfman disease of rare isolated spinal involvement: report of 4 cases and literature review[J]. World Neurosurg, 2016, 85: 367 e311-366.
- 王蔚, 陈炳旭, 陈晓东, 等. 累及骨和软骨 Rosai-Dorfman 病 2 例报告并文献复习[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2012, 32(2): 124-129.
- 张良运, 莉郭, 罗小平, 等. 颅骨 Rosai-Dorfman 病的病理诊断临床分析[J]. 中南医学科学杂志, 2014, 42(4): 367-369.
- Griaudze J, Lieberman AP, McKean E, et al. Radiology-pathology case report: isolated extranodal Rosai-Dorfman disease of the skull base[J]. Clin Imaging, 2013, 37(6): 1146-1148.
- 于建渤, 刘卫平, 左卓, 等. Rosai-Dorfman 病的临床病理、免疫表型和病原学观察[J]. 中华病理学杂志, 2007, 36(1): 33-37.
- Rivera D, Pérez-Castillo M, Fernández B, et al. Long-term follow-up in two cases of intracranial Rosai-Dorfman disease complicated by incomplete resection and recurrence[J]. Surg Neurol Int, 2014, 5: 30.
- Pulsoni A, Anghel G, Falcucci P, et al. Treatment of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): report of a case and literature review [J]. Am J Hematol, 2002, 69(1): 67-71.
- Lewin JR, Das SK, Blumenthal BI, et al. Osseous pseudotumor: the sole manifestation of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy[J]. Am J Clin Pathol, 1985, 84(4): 547-550.
- Hamels J, Fiasse L, Thiery J. Atypical lymphohistiocytic bone tumour (osseous variant of Rosai-Dorfman disease)[J]. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol, 1985, 408(2-3): 183-189.
- Pavlovskaja AI, Solov'ev IuN. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy(Rosai-Dorfman disease): bone manifestation[J]. Arkh Patol, 1997, 59(3): 62-66.
- Zhu F, Zhang JT, Xing XW, et al. Rosai-Dorfman disease: a retrospective analysis of 13 cases[J]. Am J Med Sci, 2013, 345(3): 200-210.

(收稿日期:2018-02-25 末次修回日期:2018-10-14)

(本文编辑 卢庆霞)