

脊柱嗜酸性肉芽肿的诊断和治疗

孙 武, 仇建国

(中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院骨科 100730 北京市)

doi:10.3969/j.issn.1004-406X.2009.04.16

中图分类号:R738.1 文献标识码:A 文章编号:1004-406X(2009)-04-0307-03

嗜酸性肉芽肿(eosinophilic granuloma, EG)是临床少见病,通常认为其与 Letterer-Siwe(LS)病、Hand-Schüller-Christian(HSC)病是一种疾病在不同年龄、不同系统的不同表现,各型间可转化或重叠。其共同的病理学特点为光学显微镜下病变组织中有大量郎格罕斯细胞增生伴嗜酸性粒细胞、淋巴细胞浸润。1953年, Lichtenstein 提出了“组织细胞增多症-X”的概念,使得 EG 与 LS 病、SHC 的临床病理病种得到统一。因为这些病种都是由于郎格罕斯细胞的增生和播散造成的。1973年, Nezelof 提出用郎格罕斯细胞组织细胞增生症(Langerhans' cell histiocytosis, LCH)这一名词来替代组织细胞增多症-X。目前该病的病因尚不十分明确,有学者认为该病是组织细胞对炎症或感染的继发反应^[1],或是一种原发性免疫缺陷性疾病。Alice 等^[2]发现在 LCH 患者中粒-巨噬细胞集落刺激因子升高和细胞黏附分子的异常表达。William 等^[3]认为该病是一种克隆增殖性疾病,其重要证据在于通过 X 染色体连锁的探针研究证实病变组织中郎格罕斯细胞均为单克隆性 CD1a 阳性的组织细胞,而病变组织中的 T 细胞则为多克隆性。提示本病是由于单克隆性郎格罕斯细胞增生所致克隆增殖性疾病。异常增生的郎格罕斯细胞与其他免疫细胞相互作用,产生大量各种细胞因子,导致全身和病灶局部免疫调节异常,是决定 LCH 病变类型、临床表型和预后的重要因素。笔者回顾近年文献,对脊柱 EG 的临床表现、诊断和治疗作一综述。

1 临床表现

EG 发病率低,约为 1/1,500,000。多发于 5~15 岁的儿童,男性多见,男女比例约为 2~5:1。发生于脊柱者约占 6.5%~25%^[4]。其中,又以胸椎发病率最高(54%),其次是腰椎(35%),颈椎最少(11%)^[5]。患者最初的临床表现往往缺乏特异性。Azouz 等^[6]指出当病变导致脊柱出现不同程度的畸形,累及脊髓或神经根时可出现不同程度的瘫痪或放射痛。Bertram 等^[7]回顾文献报道的 53 例脊柱 EG 病例,指出颈椎 EG 患者主要表现为颈椎活动受限和斜颈,神经症状的发生率约为 33%;胸腰椎的首发症状为局部疼痛,神经

症状的发生率(胸椎 64%,腰椎 75%)要高于颈椎。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,有些患者血沉增快,但均无特异性。

2 影像学检查

影像学检查是诊断脊柱 EG 最常用的方法。文献报道脊柱 EG 病变主要累及椎体,附件很少受累,相邻椎间盘一般不受累^[6-8]。X 线平片显示椎体中心区骨质破坏,呈现局灶性溶骨性或囊性病损,这种影像学表现持续时间不长,很快出现进行性椎体压缩、塌陷,最终形成扁平椎。扁平椎是脊柱 EG 特征性影像学表现,它表现为对称性椎体扁平塌陷,多见于年轻患者。EG 是造成扁平椎最常见的原因(70%),其中,颈、胸、腰椎 EG 病变扁平椎的发生率分别为 18%、84%和 40%^[1];大部分病变椎体表现为不同程度的椎体塌陷和局灶性溶骨性病灶。Hoover 等^[9]认为具有诊断意义的 X 线表现是:①病损仅累及 1 个椎体的扁平椎;②受累椎体的椎间盘完整不受累;③受累椎体比上下相邻的正常椎体增宽;④受累椎体骨密度与正常椎体相同。CT 显示 EG 椎体病损为溶骨性改变,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。桂斌捷等^[9]发现脊柱 EG 的 MRI 影像在青少年和成人不尽相同,T1 加权像上青少年和成人 EG 病损大都显示为均匀等信号病损区,部分成人显示为低信号病损区;青少年 T2 加权像显示等信号或中等程度信号增高;而成人 T2 加权像显示均匀的高信号区。MRI 同样可以显示邻近组织和椎管中浸润的 EG 组织。骨扫描特异性不高,但是具有较强的敏感性,能够发现微小病变区骨组织与正常骨组织的差别^[8],对于脊柱 EG 的早期筛查具有一定意义。

3 病理检查

对于可疑病例应采用活检的方法最终明确诊断。活检分为穿刺活检与切开取材活检两种。Fernando 等^[10]报道穿刺活检的阳性率低于 50%。Knoeller 等^[8]则指出在 CT 引导下穿刺活检阳性率可达 80%。因此建议条件允许可先行 CT 引导下穿刺活检,若穿刺活检阴性,而强烈疑诊为 EG 的患者,应行切开活检最终明确诊断。EG 组织典型的病理学表现为:病灶内容物柔软似肉芽组织,有韧性,呈灰黄至褐色,可见灶状出血并伴囊性变,镜下可见大量郎格罕斯

细胞伴嗜酸性粒细胞、淋巴细胞浸润,分布于组织细胞间,坏死区边缘可见破骨样多核巨细胞及新生骨小梁。出血、坏死、囊变及病理性骨折是常见的继发病变,此时常见有含铁血黄素沉着或有吞噬含铁血黄素的吞噬细胞小灶,可见反应性新生骨形成。免疫组化检查郎格罕斯细胞 S-100 蛋白、溶菌酶、CD68 等染色阳性率高;电镜下可见郎格罕斯细胞呈特征性的网球拍状或杆状的 Birbeck 颗粒^[7]。

4 治疗

脊柱 EG 发病率低,病例较少,对于该病的治疗方法尚不统一,目前还缺少临床、随机、前瞻性的研究来评价各种治疗方法的效果。文献报道常用的治疗方法有保守治疗、手术治疗和联合治疗等多种方法,具体治疗方法及相关适应证如下。

4.1 保守治疗

EG 具有自限性,对于无脊髓受压症状和脊柱不稳的患者,可采用保守治疗。

4.1.1 制动 主要采用卧床、支具治疗。但也有学者指出自愈后复发的几率较高,为 31%^[11]。Mammano 等^[12]报道 9 例 EG 患者,行制动治疗后随访 10 年,5 例患者症状缓解,椎体高度恢复。Sohn 等^[13]报道 38 例无神经压迫症状的脊柱 EG 患者在早期有疼痛症状时卧床,部分患者疼痛仍不能缓解时牵引治疗。待疼痛症状减轻后,行支具固定治疗(1~74 个月,多数患者在 3 个月内)后症状均可缓解,复查 X 线片发现病变椎体高度均有不同程度恢复,椎体高度平均为相邻正常椎体的 76%。Raab 等^[14]报道 14 例患者,行制动治疗后随访 10 年,有 10 例患者随访期间再次出现症状,6 例行放疗,4 例行化疗后缓解,14 例患者病变椎体高度均明显恢复,治疗前患椎高度与相邻正常椎体高度比为 18.2%~63.8%,治疗后为 72.2%~97%。Bavbek 等^[15]也报道 1 例腰椎 EG 患者行单纯支具治疗,3 个月后症状缓解,复查 MRI 示病变腰椎高度恢复,随访 8 年该患者未出现神经压迫症状。上述文献报道制动治疗可获得满意的疗效。但应注意行制动治疗后 4 周需复查一次 CT 或 MRI,明确 EG 是否进一步发展,若影像学发现病变发展,则不论是否有临床症状,均需行放疗等进一步处理^[13],若制动治疗过程中出现神经压迫症状,则应立即手术治疗^[10]。

4.1.2 放射治疗与化疗 EG 对放射线中度敏感,剂量 20Gy~30Gy,对制动治疗失败、局部复发或出现新病灶,仍可获得较满意疗效。Bertram 等^[16]指出对于制动治疗不能缓解症状或病变进展者,可选放射治疗。唐曦等^[16]报道对 12 例经病理证实的骨 EG 患者行放射治疗,具体为 6Mv X 线或 6Mev~12Mev 电子线,放射野包括病灶外 1.5cm;常规分割,每周 5 次,每次 2Gy,总量均为 30Gy,随访 1.5~6 年,11 例患者治愈,1 例复发后再行放疗治愈。但是也有学者指出放疗有可能发生放射性骨炎,放疗后骨缺损难以修复,且易破坏脊柱生长的潜能^[13]甚至出现恶变。对于多部位骨损患者,徐西华等^[17]建议采用长春新碱+泼尼松(VP)、

长春新碱+环磷酰胺+泼尼松(VCP)、足叶乙甙+阿糖胞苷(EA)或改良 LCH-1 方案(长春新碱+泼尼松或足叶乙甙+泼尼松)化疗,治愈率和好转率达 91.2%。Azouz 等^[6]也认为针对多部位骨病损化疗在减少复发等方面效果显著,化疗药物以 VP-16、泼尼松等为主。但是该类药物的全身应用会有一些副作用。因此,对脊柱 EG 是否能采用放化疗仍存在争议^[11,17]。

4.1.3 局部注射激素治疗 适用于孤立性 EG 患者。有学者^[11]认为组织细胞增生是对炎症或感染的继发反应,皮质激素能减少组织胺、5-羟色胺及其他活性物质的形成和释放,从而能减轻炎症反应引起的充血水肿,抑制炎症浸润和渗出;到后期该药能抑制毛细血管和成纤维细胞增生,从而能进一步抑制肉芽组织形成,因此可用于 EG 的治疗。杨忠汉等^[18]报道 9 例经病理确诊的孤立性 EG(股骨 4 例,胫骨 2 例,肱骨 2 例,髌骨 1 例),在透视导向下局部注射醋酸氢化泼尼松混悬液 4~5ml(100~125mg),每月 1 次,共 2~4 次,依病灶大小及其修复程度增减用药剂量和注药次数。全部病例注药后 1 周内疼痛缓解,6~20 个月后骨破坏修复,随访 1 年~4 年 5 个月,无复发及并发症。

4.2 手术治疗

4.2.1 经皮穿刺椎体成形术 由于脊柱 EG 病变呈溶骨性改变,对于单一部位的病例,可考虑行 CT 引导下经皮穿刺椎体成形术。向病变椎体中注入骨水泥,重建椎体的生物机械强度、恢复脊柱的稳定性和预防截瘫发生。文献^[19]报道使用该技术治疗孤立性脊柱 EG,术后症状缓解,病变椎体高度恢复,术后 6 个月复查 X 线示椎体高度无丢失。

4.2.2 病灶清除术 手术治疗的目的是清除病灶,解除压迫,重建脊柱的稳定性。对于手术适应证,不同的文献有不同的报道。Ngu 等^[7]认为有脊柱不稳或者有神经症状或者针刺活组织检查不能确诊者应行手术治疗。Floman 等^[20]认为有下列表现之一者宜手术治疗:相邻或不相邻多节段椎体受损;有脊髓压迫症状;活组织检查不能确诊,有可能恶变者。手术方法的选择:①单纯病灶清除术不影响脊柱稳定性者,可仅行单纯病灶清除术;影响脊柱稳定性者,则宜行病灶清除,器械内固定+植骨融合术。②由于脊柱 EG 的病变范围主要是椎体前方,附件及相邻椎间盘较少受累,手术应以前方入路为主,对于病变累及中柱及后柱的患者,为了更好地暴露术野及获得坚强的固定效果,可选择后方入路^[10]。

4.3 综合治疗

鉴于上述多种治疗均有其优点及局限性,可结合具体病例特点进行综合治疗,如对单一病灶的患者行小剂量放疗后予以石膏或支具外固定,对手术不易彻底清除病灶的患者行手术治疗加术后小剂量放疗等,均可取得较单一疗法更好的治疗效果。

脊柱 EG 是一种病因未明、具有一定自限性的骨肿瘤样疾病,由于它的病变部位特殊,常可导致严重的功能障碍。随着检测手段的提高,脊柱 EG 的早期发现率已显著

提高;在治疗方面,随着对脊柱 EG 发病机制的进一步认识,出现了越来越多的治疗方法可供选择,如病灶局部注射激素等,并且取得了较为满意的结果。随着手术技术及内固定器械的发展,脊柱 EG 的外科治疗不仅能够清除病灶,恢复或重建脊柱的稳定性,并且能做到完美矫形。需要强调的是脊柱 EG 的治疗应该是多科协作的综合治疗,只有这样,才能取得更好的治疗效果,才能最大程度地提高患者的生活质量。

5 参考文献

1. Bertram C, Madert J, Eggers C. Eosinophilic granuloma of the cervical spine[J]. Spine, 2002, 27(13): 1408-1413.
2. Alice S, Thomas J, Sander D. Treatment of recurrent eosinophilic granuloma with systemic therapy[J]. Ophthal Plast Reconstr Surg, 2003, 19(2): 140-144.
3. William CL, Busque L, Giffith BB, et al. Langerhans cell histiocytosis (Histiocytosis X): a clonal proliferative disease [J]. N Engl J Med, 1994, 331(3): 154-160.
4. Albert JF, Jeremy DWG, Arnold HM, et al. Primary bone tumors of the spine in children [J]. J Neurosurg, 2006, 105(4): 252-260.
5. Hoover KB, Rosenthal DI, Mankin H. Langerhans cell histiocytosis[J]. Skeletal Radiol, 2007, 36(2): 95-104.
6. 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.
7. Ngu BB, Khanna AJ, Pak SS, et al. Eosinophilic granuloma of the atlas presenting as torticollis in a child[J]. Spine, 2004, 29(5): E98-E100.
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. 桂斌捷, 魏海峰, 肖建如, 等. 青少年和成人脊柱嗜酸性肉芽肿的影像学表现[J]. 临床骨科杂志, 2005, 8(5): 385-387.
10. Fernando UL, Cabezedo JM, Porras LF, et al. Solitary eosinophilic granuloma of the cervicothoracic junction causing neurological deficit[J]. Br J Neurosurg, 2003(2), 17: 178-181.
11. Rawlings CE, Wilkins RH. Solitary eosinophilic granuloma of the skull[J]. Neurosurg, 1984, 15(2): 155-161.
12. Mammano S, Candiotti S, Balsano M. Cast and brace treatment of eosinophilic granuloma of the spine: long-term follow-up [J]. J Pediatr Orthop, 1997, 17(4): 821-827.
13. Sohn MJ, Park HC, Park HS, et al. Anterior cervical corpectomy and fusion using miniplate and screws in a 7-year-old child with eosinophilic granuloma of the cervical spine [J]. Spine, 2001, 26(10): 1193-1196.
14. Raab P, Hohmann F, Kuhl J, et al. Vertebral remodeling in eosinophilic granuloma of spine: a long-term follow-up [J]. Spine, 1998, 23(11): 1351-1354.
15. Bavbek M, Atalay B, Altinors N, et al. Spontaneous resolution of lumbar vertebral eosinophilic granuloma [J]. Acta Neurochir (Wien), 2004, 146(6): 165-167.
16. 唐曦, 潘险峰, 徐炎华, 等. 嗜酸性肉芽肿放射治疗临床分析 [J]. 现代生物医学进展, 2006, 6(4): 48-54.
17. 徐西华, 苏庸春, 刘筱梅. 郎格罕细胞组织细胞增生症 46 例临床研究 [J]. 重庆医学, 2002, 31(11): 1059-1060.
18. 杨忠汉, 黄纲, 廖威明, 等. 局部注射醋酸氢化泼尼松治疗儿童孤立性嗜酸性肉芽肿 (附 9 例报告) [J]. 中国矫形外科杂志, 2001, 8(7): 637-639.
19. Tan HQ, Li MH, Wu CG. Percutaneous vertebroplasty for eosinophilic granuloma of the cervical spine in a child [J]. Pediatr Radiol, 2007, 37(10): 1053-1057.
20. Floman Y, Bar-On E, Mosheiff R, et al. Eosinophilic granuloma of the spine [J]. J Pediatr Orthop (Br), 1997, 6(4): 260-265.

(收稿日期: 2008-11-24 修回日期: 2009-02-01)

(本文编辑 卢庆霞)

消息

第七届全国带锁髓内钉及骨科新技术学习班通知

20 世纪 80 年代开始,带锁髓内钉技术开始在国内推广使用,逐渐得到广泛认可,成为四肢骨干骨折内固定治疗的常用技术。北京友谊医院在中华创伤学会的支持下曾举办过六届全国带锁髓内钉学习班,推动了带锁髓内钉技术在国内的普及和发展。随着科学技术的迅猛发展,以及多学科相互渗透,髓内钉技术在基础理论、材料选择、产品设计、制造工艺等方面发展很快。同时在髓内钉的临床应用上还存在着各种各样的问题,包括是否扩髓、闭合穿钉还是开放穿钉、术后断钉或骨折不愈合等并发症,以及髓内钉在肢体延长、病理性骨折、骨质疏松性骨折、儿童骨折的特殊应用。为了总结以往的经验,介绍新型髓内钉技术,由《中华骨科杂志》和首都医科大学附属北京友谊医院主办,首都医科大学附属北京友谊医院承办的“第七届全国带锁髓内钉及新技术学习班”将于 2009 年 7 月 24 日至 26 日在北京举办。学习班将邀请经验丰富的国内知名专家授课。学员将获国家级 I 类继续医学教育学分。

日程安排:2009 年 7 月 24 日报到,25 日、26 日授课。会议地点:首都医科大学附属北京友谊医院报告厅。住宿地点:新北纬饭店(北京友谊医院西门)。注册费:800 元(包含餐费)。联系方式:北京市宣武区永安路 95 号 北京友谊医院骨科。邮编:100050。联系人:刘振宇,高化。电话:(010)63138353,63138755,13811830808。E-mail:ghorthop@yahoo.com.cn。