

第 9 章 组织细胞增生症

组织细胞增生症起源于骨髓造血干细胞。后者在多种细胞生长因子的驱动下逐步分化为成熟单核-巨噬细胞及树突状细胞。完全分化成熟的组织细胞分布于全身各脏器组织中发挥它们的生理功能,位于不同部位的组织细胞被冠以各自特定的名称,如在外周血中称单核细胞,肝中称为库普弗细胞,在骨髓中称为巨噬细胞,在皮肤中称为朗格汉斯细胞。单核-巨噬细胞的主要功能为吞噬及杀灭入侵的微生物及处理衰老和变性的组织细胞成分,而树突状细胞多作为抗原呈递细胞,在主要组织相容性抗原参与下,将抗原表位提呈给 T、B 淋巴细胞,激发体内特异性细胞及体液免疫反应。

儿童组织细胞增生症是一组临床表现差异极大、发病率又较低的疾病,临床诊断及治疗较为困难,其中大部分为非肿瘤性疾病。

根据疾病与相关细胞亚型的关系,国际组织细胞协会以病理细胞形态为基础,对儿童组织细胞性疾病进行了重新分类。该分类将组织细胞增生症分为 3 型(I~Ⅲ型),I 型为朗格汉斯组织细胞增生症(Langerhans cell histiocytosis, LCH),病变中的组织细胞主要为朗格汉斯细胞;组织细胞增生症 II 型中的组织细胞主要是噬血性巨噬细胞,又称为噬血淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH),包括家族性(原发性)和感染相关性两大类;组织细胞增生症 III 型为恶性组织细胞疾病,包括急性单核细胞白血病、恶性组织细胞增生症、组织细胞肉瘤和罕见的恶性朗格汉斯细胞组织细胞增生症。

第一节 朗格汉斯细胞组织细胞增生症

朗格汉斯细胞组织细胞增生症(Langerhans cell histiocytosis, LCH)为组织细胞增生症 I 型。1953 年, Lichtenstein 将一组以组织细胞浸润为主的疾病命名为组织细胞增生症 X, 由于该病当时原因未明,加 X 的含义是“不知原因”之意。因其共同病理特点为朗格汉斯组织细胞浸润,故重新命名为朗格汉斯细胞组织细胞增生症(LCH)。

一、LC 的病理生理及 LCH 的发病机制

(一) LC 细胞的病理生理

朗格汉斯组织细胞(Langerhans cell, LC)是存在于皮肤、黏膜、淋巴结和脾的抗原呈递细胞。4%~5%的表皮细胞为 LC。树突状细胞为抗原呈递细胞的一个分支,它来源于骨髓造血干细胞,作为单核巨噬细胞(也称网状内皮细胞)的一部分,LC 与树突状细胞(dendritic cells, DC)、肠道树突状细胞、滤泡树突状细胞、胸腺树突状细胞均有关联。尽管这些细胞的相互关系并不完全明了,皮肤树突状细胞来自 LC。LC 的吞噬功能有限,它的主要作用为抗原呈递,

第 14 章 肾 肿 瘤

儿童肾肿瘤以肾母细胞瘤(nephroblastoma)为主,肾母细胞瘤又称威尔姆斯瘤(Wilm's tumor,简称 WT),是婴幼儿最常见的恶性实体瘤之一,发病高峰为 3 岁。它是应用现代综合治疗技术(化疗、手术、放疗等)最早且疗效最好的恶性实体瘤之一,生存率已从 20 世纪 30 年代的 30%飞跃到如今超过 85%。其他尚有肾透明细胞肉瘤、肾横纹肌样肉瘤、肾源性停滞(nephrogenic rests)、中胚层肾瘤和肾癌等。本章节主要介绍肾母细胞瘤。

一、病因及流行病学

15 岁以下肾母细胞瘤年发病率约为 7.6/100 万,占儿童肿瘤的 6%。在部分儿童中肾母细胞瘤是先天性畸形的一部分,如由于胚系染色体 11p 缺失而导致的 WAGR 综合征(虹膜缺损、泌尿生殖系统畸形、精神发育迟缓综合征)、位于染色体 11p 片段的 WT_1 基因突变而导致的 Denys-Drash 综合征(假性半身肥大、退行性肾病、肾母细胞瘤)和合并有半身肥大的 Beckwith-Wiedemann 综合征。儿童肾母细胞瘤的发病机制可能与二次打击相关, WT_1 突变是重要的第一次打击靶点,它编码的蛋白能够抑制某些细胞增殖因子的表达,已确认 WT_1 基因为肾母细胞瘤的抑癌基因。有研究表明把含有 WT_1 基因的片段导入 WT 缺失的肾母细胞瘤细胞中,能使致瘤性消失。除此之外,在肾母细胞瘤中发现 16q、1q 区等的杂合性丢失。根据美国儿童肾母细胞瘤协作组(National Wilm's Tumor Study Group,成立于 1969 年,简称 NWTSG)第 5 期研究,病理为预后良好型(FH)的 I、II 期存在 16q 杂合性丢失或 1q 杂合性丢失或两者均丢失或 16q、1q 均正常时,4 年的 RFS 分别为 82.5%、80.4%、74.9%、91.2%, $P < 0.05$,说明这两种丢失能够增加复发的风险。

二、病理分型

病理诊断及分型、分期对指导治疗的选择极为重要,包括病理标本的完整性、取材的正确性均可影响精确的病理诊断,因此需特别加以重视。病理诊断原则如下。

1. 病理标本要求 ①外科手术标本需完整,固定于有足够容量的中性甲醛溶液中,送往病理科。切除缘、活检组织及淋巴结需分别标记清楚。②用手术刀将标本剖为两瓣,剖面应能良好显示肿瘤与肾的关系。包膜不应从皮质表面剥下来。沿所切平面将标本剖成 2cm 左右的厚片,以观察包膜及周围浸润状况。③取材部位,肿瘤及病变周边组织切面显示肿瘤与肾包膜、标本表面、肾实质和肾窦的关系。仔细观察肾实质有无显著改变。仔细寻找肾门淋巴结。④除了取肾实质及周缘组织做切片外,推荐每 1cm 肿瘤直径至少取 1 块组织。多灶性肿瘤,每一病灶均需取材。

2. 分型 WT 是起源于原始后肾胚基的恶性混合瘤,主要含有胚基、间质和上皮 3 种主

予患者实行脾部分切除术、减少放射治疗的剂量试图减轻不良反应,近年来设计的更为强烈的、但相对短程的治疗方案不知最终对骨髓造血和机体免疫功能的恢复有何影响。

第十一节 第二肿瘤

与同年龄儿童相比,长期生存的儿童肿瘤患者发生第二肿瘤的概率是正常儿童的 10~20 倍。目前尚未对第二肿瘤下一个确切的定义,但有研究发现,距首次肿瘤 20 年内发生第二肿瘤的概率高达 3%~12%。第二肿瘤的高发人群包括霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、视网膜母细胞瘤、卵巢肿瘤患者,接受过大剂量放疗、烷化剂等药物治疗的患者及免疫缺陷患者。

第二肿瘤以继发性 AML、NHL、腮腺肿瘤、甲状腺肿瘤、脑瘤及软组织肉瘤多见。在发生时间上也有一定特点,继发性 AML 一般发生在较早阶段,平均为化疗后 3 年左右。因肿瘤患儿的随访时间比较有限,一般的资料都是随访期小于 20 年的结果。St. Jude 儿童研究医院的 Pui 等在对一组接受放射治疗的儿童急性淋巴细胞性白血病患者中随访长达 30 年之久,结果发现第二肿瘤的发生率竟高达 30%,不过略感幸运的是晚期发生的第二肿瘤均为良性或低度恶性。

非血液系统第二肿瘤的发生与放射治疗密切相关,且一般发生在放射野内,多为骨、软组织肉瘤、皮肤及甲状腺癌等,常发生在接受放射治疗后 9~12 年,在一组随访了 12 年的患者中发现发生率为 1%。女性霍奇金淋巴瘤患者接受放射治疗后易患乳腺癌,在一组 885 例 30 岁前接受过放疗的女性霍奇金淋巴瘤患者中随访发现 25 例继发了乳腺癌,其乳腺癌的发生率是正常人群的 15 倍,尤其是<15 岁接受放疗的患者继发乳腺癌的概率更高。

霍奇金淋巴瘤患者是最容易导致第二肿瘤的人群,在接受了 MOPP 等治疗后 3 个月到 21 年(平均 5 年半)3%~7%的患者发生了急性非淋巴细胞性白血病。目前尚不知化疗、放疗导致第二肿瘤的相对危险性各为多少,但有资料显示,单独放疗很少导致 AML,单独 MOPP 治疗与 MOPP 与放疗联合治疗发生 AML 的概率无明显差异,从而提示 MOPP 是导致霍奇金淋巴瘤发生第二肿瘤的主要原因。非霍奇金淋巴瘤患者随访 12 年后也有 1% 发生第二肿瘤。研究发现,VP-16、VM-26 等也是导致儿童继发性肿瘤的主要药物,常为单核细胞性白血病或粒、单细胞性白血病,且常使染色体 11q23 位点受累,柔红霉素等蒽环类药物则易产生继发性 AML,最近来自丹麦的研究又发现阿糖胞苷在导致第二肿瘤的过程中可能与烷化剂、顺铂有协同作用。尚不知一些目前干细胞移植中普遍采用的更强的化疗方案,包括全身放疗将会对第二肿瘤的产生带来多大的影响,这需要更长期的随访。

但最近从 CCG Bhatia 等的报道情况来看,第二肿瘤的发生似乎与化疗强度无明显相关。利用日益发展的分子生物学技术 Pui 等发现,许多化疗药物代谢酶的基因多态性与第二肿瘤发生率相关,如巯基嘌呤甲基转移酶(TPMT)、谷胱甘肽-S-转移酶(GSTP1)、NADPH、P₄₅₀3A4 等,可能因患者药物代谢酶的基因差异导致酶活性不同,使得患者对化疗药物的代谢、排泄不同,导致机体承受不同的不良反应。对一些白血病患者的 DNA 基因芯片的研究更是发现,一些未知基因在第二肿瘤的发生中可能起了相当的作用。这些迹象似乎提示第二肿瘤的发生与机体自身遗传素质关系更大。

1. 第四脑室囊尾蚴摘除术

(1) 切口:正中切口,上起枕外隆突,下至第5~6颈椎棘突,依次而入直至硬脑膜。

(2) 显露正中孔并取虫:星状切开硬脑膜,并向四周翻转显露小脑蚓部及正中孔。如发现囊尾蚴,取出。如被嵌顿于正中孔,可轻柔分开正中孔或向侧脑室注入生理盐水迫使囊尾蚴排出。否则囊尾蚴破裂会引起浆液性脑膜炎。

(3) 显露第四脑室并取虫:如正中孔未发现囊尾蚴,则可纵行切开小脑蚓部,显露第四脑室。如发现有囊尾蚴,取出。如囊尾蚴与四脑室粘连可抽出囊尾蚴囊液再取出头节与被膜。不必强调被膜完整切除。

(4) 关颅:清洗创面,将硬脑膜复位缝合。创面止血后分层缝合切口。不需放置引流。

2. 经皮下脑室小脑延髓池分流术

(1) 切口:作两个,第一个切口同第四脑室囊尾蚴摘除术,第二个切口在枕外隆突上3~4cm旁开2cm处。

(2) 开颅:两切口依次而入直至硬脑膜。

(3) 形成隧道:在切口之间从帽状筋膜下用软组织剥离子分离形成隧道,以备导管通过。或用咬骨钳在两骨孔间咬出一骨沟,使通过的导管正好埋在骨沟内。

(4) 放置导管:将内径3mm的硅胶管的两端分别剪数个侧孔。然后用脑针穿入右侧室枕角,并循针置入导管一端于侧脑室,直到脑脊液通畅引出。并引入隧道中,固定此管于骨膜处。另一孔尖刀刺破小脑延髓池之蛛网膜,把导管另一端置于延髓池内,固定于硬脑膜切口边缘,保证侧孔完全位于蛛网膜下腔内。缝合硬脑膜。不需放置引流。

(5) 关颅。

六、预防

囊虫病的预防同猪带绦虫病。尤应注意预防经污染的水源、蔬菜等途径误食虫卵。虫苗接种将有望成为预防囊虫病的有力手段。用各种虫体抗原作预防接种,均能保护猪抗猪囊尾蚴的感染。然而,直接从虫体生产抗原,其数量和质量不易得到保证,限制了这种疫苗的应用。从其他绦虫虫种制备抗原,有可能成为提供大量疫苗抗原的一种替代方法。重组抗原的应用克服了抗原来源的困难。而在大肠杆菌中克隆和高效表达的猪囊尾蚴抗原将为猪的囊虫病的疫苗研制提供更好的基础。

(吾拉木·马木提 吐尔干艾力·阿吉)

第四节 子宫发育异常

病例 15 双子宫畸形合并妊娠

(pregnancy in uterus didelphys)

【病历摘要】

患者 31 岁, $G_4P_1^{+2}$, 停经 43d 于本院就诊。停经 33d 时诊断为早孕, 于第 1 天晚给予米非司酮 50mg 口服, 第 2、3 天早晚各给予 25mg 口服, 第 4 天给予米索前列醇 $600\mu\text{g}$ 口服, 第 5 天阴道未排出妊娠组织, 遂行清宫术, 手术只能进入右侧宫腔, 刮出物中未见绒毛组织。6d 后, 患者于超声下再次清宫, 但仍无法进入左侧子宫。妇科检查见单阴道, 单宫颈, 左侧子宫较大, 右侧子宫正常, 左侧子宫与右侧子宫之间明显分叉。超声检查见双子宫图像, 右侧子宫前位, 左侧子宫前位, 宫腔内查见 $1.9\text{cm} \times 1.2\text{cm} \times 1.1\text{cm}$ 不规则稍强回声。血 $\beta\text{-HCG}$ 为 $5\ 334\text{mU/ml}$ 。患者 12 年前, 曾因左侧子宫足月妊娠而行剖宫产术; 6 年前和 5 年前分别曾因右侧子宫足月妊娠而行药物流产。平素月经规律, 经期腹痛明显, 经血流出后腹痛减轻。临床诊断: ①早孕(药流及清宫失败后); ②双子宫畸形。在抗感染的同时行左侧子宫切除术, 术中见左侧子宫丰满, 右侧子宫正常, 双侧子宫之间呈“八”字形。左侧有一实体宫颈, 未见宫颈管, 左侧子宫有一针眼大小的孔通向右侧宫颈管, 右侧子宫与宫颈管相通, 左侧子宫前壁见一 $2.5\text{cm} \times 1.5\text{cm}$ 的带蒂孕囊。术后随访 3 个月, 月经规律不再有经期腹痛症状。

【讨论】

基于 Buttram 和 Gibbons 之前的研究工作, 美国生殖学会 (AFS) 将女性生殖道发育异常按照程度、临床表现、治疗以及预后进行了系统分类, 其中将子宫发育异常按照解剖特征分为了 6 大类。I 类: 子宫发育不良; II 类: 单角子宫 (II_A 伴有一相通的残角

型高热（39~40℃或以上）、盗汗、肝区剧烈胀痛、白细胞及分类显著升高等。

4. 慢性脓肿期 脓肿壁渐变薄，回声更高。内壁往往平整，外周肝组织炎症反应区渐模糊、消失。囊壁可完全钙化，呈现亮弧面及其后方清晰声影，内部回声不能清晰显示（图2-6B）。此期临床症状常不明显。

【鉴别诊断】

1. 肝癌 肝脓肿早期未液化时呈实质性回声，与肝细胞癌（图2-7）的表现类似。但后者外周可有完整的低回声晕环绕，CDFI检出动脉血流（彩图2）。肝脓肿形成后应与转移性肝肿瘤相区别，肝脏转移灶多呈“牛眼征”（图2-8），液化区后方回声不增高或出现衰减。

2. 其他肝占位性病变 肝脓肿液化完全、浓液稀薄者需与肝囊肿鉴别。肝囊肿壁光滑，侧壁回声失落（图2-9）；肝包虫囊肿内有条状分隔及子囊，边缘可见钙化的强回声及声影。肝脓肿壁较厚，内壁不规整，声束散射回声无方向依赖，囊壁显示清晰。

3. 胰腺假性囊肿 较大的胰腺假性囊肿可使肝左叶向上移位，易误为肝脓肿。应多切面扫查，以判断囊肿与周围脏器的关系。

【临床价值】

超声显像能清晰地显示脓肿的形态、大小、数目、内容物是否稠厚以及增厚的腔壁等，尤其对定位诊断有重要价值。超声探测可引导对病灶穿刺抽脓、做细菌培养和涂片检验及抽吸引流和注射抗生素进行介入性治疗。

三、急性肝炎

【病理与临床】

急性肝炎是甲型和戊型肝炎病毒感染发病的主要形式，乙型和丙型肝炎病毒感染也可以有急性肝炎的表现。病理改变为肝细胞变性、坏死和再生。临床上分急性黄疸型和急性无黄疸型。急性黄疸型肝炎在黄疸前期，常需要与其他热性病区别；在黄疸期，要与梗阻性黄疸鉴别。超声检查的价值是排除肝外梗阻性黄疸。

【声像图表现】

1. 肝体积增大，各径线测值均增加，形态饱满，肝角圆钝。

2. 肝实质回声光点弱，分布稀疏，血管壁回声相对增强。肝内结构显示可有较清晰明朗的感觉。

【鉴别诊断】

1. 与胰腺癌鉴别

(1) 局限性胰腺癌：局限性肿大的急性胰腺炎与局限性胰腺癌的声像图均可表现为低回声型，但前者胰腺边缘规则、肿胀和饱满，上腹部加压检查出现明显的压痛反应，超声动态观察胰腺大小及回声，大多数能逐渐恢复正常。而后者癌肿边缘不规则，向外突起或向周围浸润，后方组织回声可衰减。结合临床表现和实验室检查一般可做出鉴别。但是，有时两者的鉴别很困难，应进一步进行胰腺超声引导下穿刺活检（必须在急性炎症期过后穿刺）或其他影像学检查等明确诊断。

(2) 弥漫性胰腺癌（图 2-39）：弥漫性肿大的急性胰腺炎与弥漫性胰腺癌均可显示高回声型或混合回声型，有时需要根据声像图的动态变化和临床资料予以鉴别。

2. 与胰腺囊肿鉴别 少数水肿严重、重度肿大的胰腺炎表现为无回声，呈球形或椭圆形，其后方组织回声增强，酷似胰腺囊肿。超声检查前者无囊壁，局部压痛反应明显，动态观察肿大胰腺逐渐恢复正常，内部回声也逐渐增多、增强，结合临床资料较易与后者鉴别。彩色多普勒可用于鉴别胰腺囊肿和动静脉畸形、动静脉瘘。

3. 与慢性胰腺炎鉴别 慢性复发性胰腺炎急性发作期超声表现可与急性胰腺炎的强回声型和混合回声型相似，根据声像图很难鉴别。必须通过观察其动态变化，并结合临床表现加以鉴别。

4. 与胃穿孔、肠梗阻等急腹症鉴别 急性胰腺炎可引起胃肠道内积气，超声可出现上腹部气体全反射现象，而使胰腺显示不清。消化性溃疡急性穿孔有较典型的溃疡病史，腹痛突然加剧，腹肌紧张，肝浊音界消失，X线透视见膈下有游离气体，结合淀粉酶、X线腹部透视等有助于两者的鉴别。

5. 与局灶性淋巴组织增生鉴别 本病为胰腺周围非肿瘤性淋巴细胞聚集，大多集中在胰头附近，在门静脉和脾静脉的下方，呈现单发或多发低回声区，一般与胰头容易区分，以此作鉴别。有人称其为假性淋巴瘤（图2-40 A、B）。

6. 与淋巴瘤鉴别 急性胰腺炎的局限性胰腺肿大与腹膜后淋巴瘤都可显示为低回声。但是后者位于胰腺外部，大多由多发的圆形低回声结节融合成分叶状的肿块，与胰腺之间的分界较清楚，可使胰腺及邻近的脾静脉和肠系膜上动、静脉等血管向前移位或抬高，并常有其他部位的转移性病灶和脾