

全国第十届儿科病理学术会议

论文汇编



中华医学会病理学分会 主办
儿科病理学会
川北医学院 承办
四川·南充 2005年9月

中华医学会病理学分会
全国第十届儿科病理学术会议

论
文
汇
编

中华医学会病理学分会儿科病理学会
川北医学院 承办

目 录

一 专题讲座

外科病理学进展	陈 杰(1)
儿童的常见淋巴造血系统肿瘤:鉴别诊断的重要性	李甘地(2)
再论胆管闭锁症(EHBA)	陈光华(9)
小儿横纹肌肉瘤	张忠德(12)
儿童囊性肾脏病变的病理诊断及鉴别诊断	何乐健(15)

二 儿童肿瘤及瘤样病变

儿童 Ki-1 阳性间变性大细胞淋巴瘤临床及病理特征	庞 芸,罗冰清,史 青,等(17)
儿童卵巢肿瘤临床病理分析	伍四春,林善平(19)
66 例小儿横纹肌肉瘤临床病理分析	张忠德,奚政君,吴湘如,等(22)
大鼠原位移植性骨肉瘤模型及生物学行为观察	李 艳,向理科,罗 娟,等(27)
儿童母细胞瘤的病因和病理进展	周伶俐,王宗敏,张海燕(32)
后肾间质肿瘤病理诊断标准研究:附 3 例病例报告	殷敏智,张忠德,周中和(37)
横纹肌肉瘤 PAX3 - FKHR 和 PAX7 - FKHR 融合基因的检测	伏利兵,何乐健(42)
小儿 Langerhans 细胞组织细胞增生症免疫组化表达及临床意义	谢小志,张忠德,奚政君,等(47)
中期因子、一氧化氮合酶和微血管密度在内胚窦瘤的表达意义	刘 钧,赵永年,王 琼,等(50)
Midkine(MK)在婴幼儿血管瘤组织中的表达及其意义	王 琼,赵永年,刘 钧(54)
小儿性腺外生殖细胞肿瘤(摘要)	武海燕,唐英姿,何利丽,等(57)
儿童蕈样霉菌病临床病理分析	史 青,庞 芸,罗冰清,等(58)
儿童间变性大细胞淋巴瘤临床病理分析	张哉根,叶明福,刁鑫伟,等(60)
神经母细胞瘤中 hTR、hTERT 基因的表达	杨文萍,钟华生,邹 音,等(62)
小儿纤维瘤病的临床病理及治疗	李跃荣(67)
小儿肝母细胞瘤手术治疗体会	张 颖,张晓伦,闫 风,等(70)
儿童特殊类型的肾母细胞瘤	鲁建生,鲁 巍(72)

肾上腺生殖综合征的睾丸肿瘤	汤宏峰,林 隆,顾伟忠,等(76)
肾母细胞瘤介入治疗后的病理学研究	汤宏峰,李民驹,林 隆,等(79)
中耳和颞骨郎格汉斯细胞组织细胞增生症的临床病理研究	何乐健(83)
15 例小儿葡萄状横纹肌肉瘤临床病理观察	张美德,陈峥嵘,王凤华,等(85)
胃癌组织中 PTEN、PI3K 和 Akt 的蛋白表达及意义	周诗琼,鲁建生,刁路明(87)
幼儿骨肉瘤	孙 岚(90)
小儿外周原始神经外胚层瘤免疫组化表达意义	奚政君,张忠德,吴湘如,等(91)
以儿童颈部肿块首次就诊的一家两代 3 人家族性鼻咽癌	曹桃英(95)
脑胚胎发育障碍性神经上皮瘤一例临床病理学观察并文献复习	宗阳如,刘红朝,车东媛(97)
婴儿色素性神经外胚瘤 1 例报道并文献复习	林 隆,汤宏峰,肖凤春,等(101)
儿童软组织恶性黑色素瘤 2 例报告	邹继珍,蔡玲玲,吴 莎,等(105)
腹膜后神经母细胞瘤二例临床病理报告	宗阳如(106)
婴幼儿纤维性错构瘤三例	杜金荣,石 岩,吴丽华(108)
心脏横纹肌瘤病一例	杜金荣,石 岩,吴丽华(110)
皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤 1 例报道及文献复习	王学文,胡晓丽,宋兰云,等(111)
腹腔内梭形细胞血管内皮瘤 1 例报道及文献复习	沈无名,张忠德,梁 鑫(115)
罕见的婴幼儿脑膜瘤一例报告	吴 莎,邹继珍,蔡玲玲,等(117)
婴儿骨化性肾瘤一例报道及文献复习	何乐健(118)
川崎病巨大冠状动脉瘤 1 例	王凤华,张美德(119)
恶性混合组织型生殖细胞瘤 1 例报告	邹 音,杨文萍,张淑正(121)
三 非肿瘤性疾病	
上海地区历年小儿尸检数分析	张忠德,王进进,庞 芸,等(123)
70 例尸检所见神经管畸形的病理学分析	邹继珍,高宝英,高明伟,等(126)
神经标记物在先天性巨结肠诊断中的意义	徐建华(131)
先天性肝纤维化临床及病理特征分析	汤宏峰,王丽君,金 梅,等(133)
肾上腺皮质异位临床病理观察	牛会林,张美德(134)
小儿肺炎常见的病理形态学分型与病原学分类关系的探讨	张美德(136)
慢性胃炎患儿胃窦组织胃泌素与生长抑素、增殖与凋亡免疫组化研究	谢小志,王宗敏,张海燕(139)
重症联合免疫缺陷病临床病理分析(附 6 例尸检报告) ...	王凤华,张美德,夏健清(143)
猫抓病性淋巴结炎三例	宋兰云(147)
围产儿 Turner 综合征 28 例临床病理分析	谢希锦,莫 云,王 勇,等(149)

小儿神经节细胞减少症肠壁肌间神经丛形态定量研究	… 朱雪明,顾志成,王兴东(150)
婴幼儿先天性心脏病 15 例病理解剖分析	…………… 张小君,蒋允凯(154)
左心房内二尖瓣上环形袋状隔膜形成	
——功能性重度二尖瓣狭窄及关闭不全 1 例报告	……………
……………	邹继珍,吴 莎,蔡玲玲,等(156)
婴儿先天性半心畸形的临床病理分析	
——附 16 例解剖资料	…………… 邹继珍,吴 莎,蔡玲玲,等(158)
同种带瓣大动脉超低温保存及病理学研究	…………… 段栩飞,鲁建生,刁路明(165)
儿童胃黏膜肠上皮化生病理组织学特点	…………… 汤宏峰,陈烜平,顾伟忠,等(171)

四 其它

儿科病理活体组织检查应用系统升级及展望	…………… 王竞春,冯 亭,鲁建生(174)
正常与宫内缺氧致 IUGR 胎盘呼吸结构形态计量学研究	…………… 李宝珠,朱 力(176)
825 份乳汁早期巨细胞病毒(CMV-EA)检测	…………… 冯 亭,王竞春,鲁建生(178)
尘螨过敏性哮喘小鼠模型的建立与评估	…………… 李孟荣,郭 伟,谢丽薇,等(180)
一种快速的抗酸染色方法	…………… 夏健清,王凤华,张美德,等(181)
喘息患儿鼻咽分泌物中嗜酸细胞计数染色方法的比较分析	……………
……………	蔡玲玲,吴 莎,邹继珍(182)
芯针刺活检在儿科肿块性疾病病理诊断中的应用	…………… 汤宏峰,唐达星,林 隆(185)
瑞氏综合症尸检病理报告一例	…………… 徐建华(190)

外科病理学进展

陈 杰

(中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院, 北京 100730)

自二十世纪九十年代以来,外科病理学亦如同其他学科一样取得了巨大的进步,对疾病的认识也步入了一个新的历史阶段,许多新兴学科的发展也大大促进了外科病理学的进步。下面仅就近年来的外科病理学进展加以简要概述。

一、技术的不断进步,催生疾病新的分类

在这方面,肿瘤领域尤为突出。自 WHO 在上个世纪七十年代开始出版全身各系统肿瘤分类以来,大部分系统已进行了重新分类。进入二十一世纪以来,WHO 对各系统的肿瘤结合遗传学进行了再次新分类。现已出版消化系统、神经系统、骨及软组织系统、淋巴造血系统、乳腺和女性生殖系统等各脏器肿瘤的分类。新分类在明确各种肿瘤的形态学特点外,还强调很多肿瘤的遗传学改变特点以及分子特征。使我们对每种肿瘤的认识不仅基于形态学特点,遗传学或分子生物学改变特点也同样重要,这些改变有时甚至成为疾病的诊断及鉴别诊断的主要方面。

二、研究的深入,使我们对疾病的认识不断深化

以肿瘤为例,传统上仅以良性、恶性来分类和界定。良性肿瘤一般具有良性的生物学行为,恶性肿瘤一般具有浸润性生长和转移的能力,因而具有恶性的生物学行为。随着研究的进展,尤其是大量随访工作的结果证实,某些肿瘤,既不能完全属于良性,也不能简单地归类于恶性,因而总结出一类介于良性与恶性之间的交界性肿瘤。在不同系统的肿瘤中,交界性具有不很一致的表现形式。在上皮性肿瘤中,交界性肿瘤一般指上皮有中一重度异型增生,但尚未到癌的阶段。在软组织或骨肿瘤以及其它系统的间叶性肿瘤中,则意味着易局部复发,而很少转移的一类肿瘤。交界性的概念的提出,使我们对疾病的理解逐渐全面、客观,更加符合疾病的自然规律。使病理学工作者在诊断中更有可操作性。

在上皮性肿瘤中,其浸润期前的病变正在由 IN 的概念来取代,如大家都熟悉的 CIN, VIN, PIN, 其它也出现了诸如 EIN, DIN, PanIN, 等新的概念。

在儿科常见的遗传性疾病中,很多致病基因已经鉴定出来,其发病机制的理解也有了长足的进步,如囊性纤维化, Wilson's 病等。针对遗传缺陷的基因治疗也有了很大的进步。

三、疾病的分子改变,揭示疾病的分子标志

随着对疾病研究的深入,目前已进入到对疾病分子检测的阶段。对于一个疾病不仅要熟悉其临床特点、形态学改变,而且要不断熟悉其分子改变特点。随着人类基因组工程的完成和功能基因组学的启动,越来越多的对某个具体疾病具有特殊标记意义的分子已被发现。如大细胞间变性淋巴瘤中的融合基因产物 ALK, 套细胞淋巴瘤中的 Cyclin D1, 滑膜肉瘤中的 SSX、前列腺癌中的 P504S 等。这些标志基因或标志基因产物的检测,极大地帮助病理医生在日常

诊断中解决疑难问题。使诊断更具科学性和准确性。

四、面对飞速发展的现代外科病理学,我们应清醒认识到我国在这些领域的差距

近年来,我国外科病理学也有长足的进步和发展,在某些领域的研究工作也接近国际先进水平,但从总体来说,我们的工作尚有很大的差距,表现在外科病理的整体上不够深入,对每个病例的研究深度差距尤为明显。比较美国外科病理杂志的文章和我国病理杂志的文章很容易发现我们的差距。

儿童的常见淋巴造血系统肿瘤:鉴别诊断的重要性

李甘地

(四川大学华西医院,四川 成都 610041)

提 要:儿童恶性肿瘤大致可分为实体瘤(solid tumor)与非实体瘤。非实体瘤即淋巴造血系统肿瘤。儿童的多数恶性肿瘤,包括实体瘤与非实体瘤,在组织病理学大多表现为一致性小细胞(母细胞)组成的肉瘤,以往曾经被称为“small blue cell sarcoma”,其病理诊断有时十分困难。近年来由于免疫组织化学、流式细胞术和基因重排、染色体易位检测技术的发展。儿童的小细胞肉瘤的诊断与鉴别诊断有了巨大的进展,同时带来的是治疗上的进步。可以说,儿童淋巴瘤/白血病的诊断与治疗目前领先于成人肿瘤,尤其是实体瘤。

儿童的恶性肿瘤中,白血病与淋巴瘤分别占前两位。从发病率和重要性上来讲,儿童淋巴瘤中最常见的是淋巴母细胞性淋巴瘤/急性淋巴母细胞性白血病、Burkitt 淋巴瘤和髓外髓样肿瘤。三者均为高度侵袭性的恶性肿瘤,如不能得到及时的诊断与治疗,患儿可能在数周内死亡,而及时的诊断与治疗,可能使得患儿的五年存活率达到 80% 以上,甚至治愈。因此,在儿科肿瘤病理学中,对于淋巴瘤与白血病的诊断和鉴别诊断是极其重要的内容。

儿童淋巴瘤的鉴别诊断中,最重要的是淋巴母细胞淋巴瘤误诊为低度恶性的淋巴瘤,胚胎性横纹肌肉瘤, Kikuchi 病。Burkitt 淋巴瘤误诊为淋巴母细胞淋巴瘤或者大 B 细胞淋巴瘤、传染性单核细胞增多症。髓外髓样肿瘤误诊为淋巴母细胞淋巴瘤/白血病。对于淋巴母细胞性淋巴瘤/白血病的免疫表型分型在治疗上具有决定性的意义。在病理诊断和鉴别诊断时,由于形态学上各种儿童造血系统肿瘤十分相似,所以临床表现,尤其是骨髓和周围血的检查资料,对于诊断具有重要的,甚至是决定性的作用。近年发展起来的免疫组织化学、基因重排、染色体易位和流式细胞术等新技术检查,不仅在诊断中已不可取代,而且对于临床治疗有极大的指导意义。

本文介绍儿童淋巴瘤/白血病几种常见类型的组织病理学、细胞学、免疫表型、分子遗传学特点和鉴别诊断,重点在于前体淋巴母细胞性淋巴瘤/白血病、Burkitt 淋巴瘤和类似肿瘤,以及髓外髓样肿瘤(extramedullary myeloid tumor),即粒细胞肉瘤。儿童和青少年的霍奇金淋巴瘤

将在其他文章中介绍。

一、前体淋巴母细胞性淋巴瘤/白血病 (precursor lymphoblastic lymphoma/leukemia)

【定义】 前体淋巴母细胞性淋巴瘤/白血病是一类高度侵袭性的肿瘤,来源于中央淋巴器官,是幼稚细胞的肿瘤。在 WHO 分类中,将淋巴母细胞性淋巴瘤列入急性淋巴母细胞性白血病中。使用淋巴母细胞性淋巴瘤或者淋巴母细胞性白血病的命名可根据临床表现,如果病变局限于肿块,没有或者只有最少的骨髓和外周血累及,命名为淋巴母细胞淋巴瘤;如果有广泛地骨髓和外周血受累,则诊断为急性淋巴母细胞白血病;如病人存在肿块和骨髓中母细胞不超过 25%,命名为淋巴瘤较好。

【临床特点】 淋巴母细胞性淋巴瘤占有非霍奇金淋巴瘤的比例各家报告不一, Feller 等估计为占全部非霍奇金淋巴瘤的 5%, 华西医科大学的统计占有非霍奇金淋巴瘤的 8.5%。但在儿童可占全部非霍奇金淋巴瘤的 40% ~ 50%。

前体 T 细胞性淋巴母细胞淋巴瘤平均发病为 6 ~ 10 岁。发生于成人的平均年龄在 40 岁以下。男女之比为 2:1。它具有独特的临床表现:约一半病人有胸腺区的纵膈包块。可出现上腔静脉综合征和胸水。淋巴结肿大可见于浅淋巴结,尤其是颈部、腋窝和锁骨上。未加治疗的病人的病程发展极快,迅速出现多系统播散,倾向于侵犯骨髓和中枢神经系统,有白血性血相。在几个月内死亡。30 岁以上病人的纵膈包块少见,发展成白血病也少见。在淋巴瘤诊断中对淋巴母细胞性淋巴瘤的认识极为重要,因为肿瘤虽然发展极快,但现代强化化疗对部分病人可达到治愈。随访表明,前体 T 细胞性淋巴母细胞性淋巴瘤临床上呈高度侵袭性过程,是预后最差的淋巴瘤之一(表 1)。

前体 B 淋巴母细胞白血病主要发生在儿童,75% 的患者为六岁以下。病儿 100% 有骨髓累及。髓外受累在中枢神经系统、淋巴结、脾脏和肝脏尤为多见。绝大多数病人在临床上有骨髓衰竭的表现:血小板减少、贫血、粒细胞减少。外周血白细胞计数可以减少、正常或者增多。浅淋巴结肿大、肝脾大常见,骨痛和关节痛可为显著表现。

前体 B 淋巴母细胞淋巴瘤相对少见,占有淋巴母细胞淋巴瘤的 10% 左右,75% 的病人年龄在 18 岁以下。累及部位以皮肤、骨、软组织和淋巴结多见,纵膈肿块少见。

【肉眼所见】 在病理学诊断中,经常收到的材料有淋巴结、骨髓、皮肤等。肉眼见肿瘤呈灰白色,质地软,常可见灶性出血和坏死。

【镜下所见】 淋巴结镜下特点为弥漫性致密的相对单一性的中等大小淋巴样细胞浸润(中等大小指瘤细胞核与组织细胞或者内皮细胞的核大小相似)。原有淋巴结结构大致存在,但原有的细胞为淋巴母细胞取代。有的病例可见“星空现象”。肿瘤常浸及淋巴结或结外脂肪组织。在结缔组织中可形成单兵样排列。另一特点是瘤细胞侵犯血管壁,形成“靶形”。

瘤细胞核膜薄,染色质细,核仁不明显,分裂像多,胞浆稀少。淋巴母细胞性淋巴瘤可分为脑回状核(曲核)和非脑回状核(非曲核)性的。

曲核细胞核圆形,在制作良好的薄切片和油镜下可见瘤细胞核有精致的脑回状小突起,脑回状核可以只出现在部分瘤细胞。淋巴母细胞性淋巴瘤的脑回状核应与蕈样霉菌病的脑样细胞(cerebroid cells)相区别。脑回状瘤细胞的核膜更薄,染色质更分散,核膜上的突起更为精致。但两者临床表现上差别很大,蕈样霉菌病见于成人,为皮肤原发的惰性淋巴瘤。

在非曲核性病例中,细胞核的脑回状改变并不明显。这些病例的其他形态学改变以及临

床特点和典型的曲核细胞淋巴瘤相同,因此区别曲核和非曲核的意义已经不大。淋巴母细胞性淋巴瘤中还有约占 10% 左右的非典型性或大细胞性亚型。

【免疫组化和遗传学研究】 在考虑细胞来源时,免疫组织化学和分子生物学技术已成为不可替代的手段。

前体 T 淋巴母细胞性淋巴瘤/白血病的母细胞呈 TdT 核阳性,并程度不等的表达 CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 和 CD8, 其中胞浆型 CD3、CD7 阳性率最高。CD3 阳性对于确定 T 细胞分化最为重要。部分髓细胞标记,如 CD13, CD33 也可以表达,但不能因此排除前体 T 淋巴母细胞性淋巴瘤/白血病。尤为有用的是所有的病例表达 CD71(转铁蛋白受体抗原), 20% 表达 HLA-DR, 20% 表达自然杀伤细胞标记,如 CD16 和 CD57。值得注意的是相当部分淋巴母细胞淋巴瘤缺乏 LCA。在石蜡切片 T 淋巴母细胞性淋巴瘤 CD3 多抗通常阳性,是目前推荐标记。对于 CD3 阴性的病例,可使用 CD7、CD2 和 LAT。CD43 由于不具有特异性,不推荐使用。

表 1 鉴别淋巴母细胞性淋巴瘤的细胞来源的重要性

	T 淋巴母细胞性	B 淋巴母细胞性
常见的临床表现形式	淋巴瘤	白血病
以淋巴瘤形式发病的最常见部位	前纵隔伴有或不伴有锁骨上淋巴结累及	皮肤、骨、淋巴结
预后	差	较好,缓解率高,尤其是早期病例

表 2 T 淋巴母细胞性淋巴瘤与 B 淋巴母细胞性淋巴瘤的免疫表型

T 淋巴母细胞性	B 淋巴母细胞性
CD3 + 具有肯定诊断意义	CD20 - 常见
如 CD3 -, 可用 CD7, CD2 或 LAT 证实 T 细胞来源	CD43 + 常见
CD43 +, 但 CD45RO -	CD19 通常 +, 但需要新鲜或冰冻组织
少数病例可能为 CD79a +	PAX-5 为新的可信赖的 B 细胞标记

15% ~ 20% 的前体淋巴母细胞性淋巴瘤/白血病病例瘤细胞表达 B 淋巴细胞标记。包括 CD19、CD20、CD21 和 CD24。HLA-DR 阳性,也表达 CD10(CALLA)和 TdT(细胞核阳性!)。但是瘤细胞一般不表达膜表面免疫球蛋白,所以将不表达胞浆免疫球蛋白的称为前-前-B 细胞表型,而将含有胞浆免疫球蛋白的称为前-B 细胞表型。在石蜡切片,除了 B 细胞标记阳性外,CD43 也可表达。对于前体 B 细胞性淋巴母细胞性淋巴瘤,目前最好的石蜡切片标记为 PAX-5(核阳性),CD79a 优于 CD20。CD20 阴性反应相当常见。而 CD43 常阳性,因此可能误诊为 T 细胞性淋巴母细胞性淋巴瘤。前体 T 和前体 B 细胞性淋巴母细胞性淋巴瘤/白血病的鉴别在化疗方案和预后上有很大不同,其免疫组化鉴别见表 2。

在分子遗传学水平,T 淋巴母细胞性淋巴瘤一般显示 T 细胞受体(链基因重排。细胞遗传学研究未发现恒定的染色体异位,但 30% 的病例有染色体 14q11 或者 7q35 的改变。14q11 和 7q35 分别是 T 细胞受体(和(链基因定位处。B 淋巴母细胞为 IgH 重链基因克隆性重排。

【鉴别诊断】 ①急性淋巴母细胞白血病(ALL):淋巴母细胞性淋巴瘤和急性淋巴母细胞性白血病(特别是 T 细胞性)在临床、免疫学和形态学上的密切联系已经有广泛地讨论,但是还没有完全解释清楚。因为二者在形态学上可以是完全一致的,有学者提出以骨髓的母细胞少于或者大于 25% 作为二者的区分点,但是并未得到一致的认同。总的来讲,80% 以上的淋

巴母细胞性淋巴瘤和少于 20% 的 ALL 是 T 细胞性的。淋巴母细胞性淋巴瘤的瘤细胞一般来说是更为分化的胸腺细胞(II/III 期),而 T-ALL 一般为较幼稚的胸腺细胞(I/II 期)。但二者存在重叠。②粒细胞肉瘤或粒细胞白血病:粒细胞肉瘤形态上可以密切类似淋巴母细胞性淋巴瘤,应当用氯醋酸酯酶组织化学或髓过氧化酶免疫组化染色鉴别。在诊断淋巴母细胞淋巴瘤时,以下特点提示要排除粒细胞肉瘤或粒细胞白血病:a. 淋巴结部分累及。b. 核仁不一般的明显。c. 许多细胞核呈肾形。d. 散在个别不成熟的嗜酸性粒细胞。e. 染色质较一般的更为疏松。f. 胞浆出现细小颗粒。③小淋巴细胞性淋巴瘤/慢性淋巴细胞白血病:在固定不良的组织,淋巴母细胞可皱缩,深染,类似小淋巴细胞。这时病人年轻、容易找到核分裂,以及有“单兵”排列支持淋巴母细胞性淋巴瘤的诊断。在 HE 切片染色不良时,改用 PAS 染色可能使染色质显示更为清楚,有助于判断淋巴母细胞的形态特点为细致的染色质和细胞核的细小突起。而 B 细胞性慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤的病人发病在 40 岁以后,镜下可见假滤泡,有副免疫母细胞以及分裂像少见。④胸腺瘤:在淋巴母细胞性淋巴瘤的纵膈肿块中可发现残余的胸腺组织,可能误诊为淋巴细胞性胸腺瘤。胸腺瘤在儿童是非常少见的。瘤细胞为小淋巴细胞或活化淋巴细胞,但没有脑回状细胞核。胸腺瘤有明显的纤维束分隔现象。胸腺 T 细胞为 TdT 阳性,在胸腺瘤也可见 TdT 阳性,不要误诊为淋巴母细胞性淋巴瘤。⑤套细胞淋巴瘤,尤其是母细胞性套细胞淋巴瘤。在考虑一位老年人是否为 B 细胞性淋巴母细胞性淋巴瘤时,一定要排除母细胞性套细胞性淋巴瘤,后者较 B 细胞性淋巴母细胞性淋巴瘤远远多见于老年人。⑥滤泡型淋巴瘤:淋巴母细胞性淋巴瘤和急性淋巴母细胞白血病侵犯淋巴结对有时可形成结节,可能被误诊为滤泡型淋巴瘤。但是前者的模糊结节大,由红染的纤维隔或者血管围绕的,与滤泡型淋巴瘤不同。单一的细胞和分裂像多见也支持淋巴母细胞淋巴瘤。病人的年龄也可以帮助区别。免疫组织化学染色是最好的区别手段。⑦伯基特淋巴瘤:见表 3。

淋巴母细胞性淋巴瘤诊断中的注意事项:

需要特别强调的是,儿童的淋巴瘤与成人在种类和谱系上完全不同。

单纯从形态学的角度,淋巴母细胞性淋巴瘤与母细胞性 NK 细胞淋巴瘤、母细胞样套细胞淋巴瘤(blastoid mantle cell lymphoma),以及母细胞转化的滤泡性淋巴瘤是难以区别的。要避免出错,要点之一就是在诊断淋巴母细胞性淋巴瘤时总是要排除以上几种鉴别诊断的可能性。此时免疫组织化学十分重要。

对于众所周知的淋巴母细胞标记 TdT,也可以在部分的母细胞性 NK 细胞淋巴瘤和母细胞性滤泡性淋巴瘤病例为阳性,但在套细胞淋巴瘤一定为阴性。而 cyclin D1 阳性可以帮助肯定诊断。CD56 阳性反应支持母细胞性 NK 细胞淋巴瘤的诊断,同时后者也一般表达 CD4。外周 T 细胞淋巴瘤如果以中等大小细胞为主时,有时会误以为是淋巴母细胞性淋巴瘤,TdT 阴性可帮助。

不要将淋巴母细胞性淋巴瘤误诊为惰性淋巴瘤,这在淋巴母细胞较小,制片收缩较大时容易出现。由于淋巴母细胞性淋巴瘤是高度侵袭性的,病儿需要立即强力化疗,而惰性淋巴瘤的治疗则要缓和的多。记住儿童一般很难发生惰性淋巴瘤。

二、Burkitt 淋巴瘤/白血病

【定义】 Burkitt 淋巴瘤(BL)是一种高度侵袭性的淋巴瘤,通常侵犯结外或表现为急性

白血病。瘤细胞为单形性的中等大小的 B 细胞,有嗜碱性胞浆和众多的核分裂像。累及 Myc 基因的染色体易位是恒定的遗传学特点,比例不等的病例有 EBV 感染的证据。

【临床特点】 Burkitt 淋巴瘤占有非霍奇金淋巴瘤的 1% 以下。华西医科大学的统计占 1.8%。Burkitt 淋巴瘤的三种临床变种具有不同的临床表现、形态学和生物学行为:①地方性 BL:发生于赤道非洲,为该地区最常见的儿童恶性肿瘤,发病年龄高峰在 4-7 岁,男女之比为 2:1。BL 也见于巴布亚和新几内亚。地理环境和气候因素(如多雨、海拔等)可能与当地的疟疾流行有关。而疟疾造成的免疫功能失常和 EBV 感染是地方性 BL 发病的重要因素。最常见的累及部位为颌骨和其他面骨(眼眶),占 50%。其他部位有远端回肠、盲肠、大网膜、卵巢、肾和乳腺。②散发性 BL:见于全世界,少见,主要累及儿童和青年,在西欧和美国占有所有淋巴瘤的 1%-2%。男女之比为 2-3:1。散发病人和 EB 病毒关系较为不密切。颌骨受累不常见,大部分病例表现为腹腔肿瘤,回盲部为最容易累及的部位。卵巢、肾和乳腺(双侧)也容易受累。淋巴结肿大在成人较儿童多见。在肿瘤巨大时,可以出现白血病相,但是表现为单纯的 L3 的病例少见(Burkitt 白血病);③免疫缺陷相关 BL:与 HIV 感染相关,常作为 AIDS 的首发表现。EBV 感染见于 25%~40% 病例。主要累及淋巴结和骨髓。各变种的 Burkitt 淋巴瘤均生长迅速,诊断时为 I 期和 II 期的仅占 30%,III 期和 IV 期占 70%。骨髓受累在晚期可见,但是白血病相非常少见。如不治疗,这种肿瘤是高度致死性的。

【肉眼改变】 肿块为鱼肉状,伴有出血和坏死,并推挤周围组织。淋巴结累及在地方性和散发性 BL 少见,甚至可见淋巴结周围累及而淋巴结幸免。

【镜下改变】 可分为典型 BL、伴有浆细胞分化的 BL 和不典型 Burkitt/Burkitt 样三种变种。

典型 BL:见于地方性 BL 和散发性 BL 中的部分病例(尤其是儿童)。中等大小的瘤细胞弥漫性一致性浸润。但早期病变可优先侵犯生发中心。低倍镜下可见有显著的“星空现象”(由散在于成片瘤细胞中的散在吞噬核固缩物质的可染小体巨噬细胞构成,但并不是伯基特淋巴瘤独有的)。瘤细胞特点为单一性中等大小(10~25(m)圆细胞。细胞核圆形或卵圆形,有 2 个~5 个明显的嗜碱性的核仁,染色质粗糙,核膜相对较厚。胞浆在 H&E 染色为嗜碱性。在印片上可见含有脂肪小滴的胞浆空泡。核分裂像极其多见。有时大片坏死和/或上皮样组织细胞反应会造成诊断困难。

伴有浆细胞分化 BL:此变种中,部分瘤细胞胞浆偏位,嗜碱性加深,出现浆细胞分化,核仁中位单个。可出现瘤细胞核的轻度不规则和大小上的差别。免疫组化染色可显示胞浆内的 Ig。此变种主要见于免疫缺陷相关 BL。

不典型 BL/Burkitt 样:Burkitt-like 淋巴瘤是一个相对松弛的概念,用于多种细胞中等大小的 B 细胞淋巴瘤。近来对其使用加以限制,只能用于与 Burkitt 淋巴瘤相关的 B 细胞肿瘤,即具有 MYC 基因转位的 B 细胞肿瘤。

形态学改变上,类似于 Burkitt 淋巴瘤,但细胞更为多形性,核仁更为明显,数量更少。

诊断时需要作流式细胞术或者 Ki-67,生长分数或者增殖活性应当接近 100%。不典型 Burkitt 样淋巴瘤与典型的 BL 在形态学区别困难时,以下几点可有帮助:①Burkitt 样淋巴瘤病人年龄较大(34 岁~56 岁)。②结外侵犯少见(25%),而骨髓侵犯较典型 BL 多见。③外周浅淋巴结受累多见。④胃肠道侵犯较少。⑤c-myc 基因重排非常多见(可用 FISH)。⑥偶尔有

bcl-2 基因重排。

【免疫表型和遗传学分析】 瘤细胞表达细胞膜 IgM, 有轻链限制性。表达 B 细胞标记 CD19, CD20, CD22。还表达 CD10, bcl-6。CD5-, CD23-, TdT-。不表达 bcl-2。地方性病例表达 CD21, 而散发性病例通常为阴性。伴有浆细胞分化的 BL 可查见 CIg。细胞增殖标记 Ki-67 阳性率接近 100%。Burkitt 白血病的母细胞表达成熟 B 细胞标记, CD19, CD20, CD22 和 CD79a。还表达 CD45。CD34-, TdT-。

肿瘤细胞有克隆性 Ig 基因重链和轻链的重排和 Ig 基因可变区的体细胞突变, 提示瘤细胞处于生发中心分化阶段。所有病例均有与 8q24 上的 myc 基因相关的染色体易位, 如最常见的 t(8;14)(q24;q32) 为 myc 基因与 14 号染色体的 IgH 基因拼接, 较为少见的 t(2;8)(q11;q24) 为 myc 与 2 号染色体上的 Igκ 基因拼接, t(8;22)(q24;q11) 为 myc 与 22 号染色体上的 Igλ 基因拼接。

【病理鉴别诊断】 ①淋巴母细胞性淋巴瘤/急性淋巴母细胞性白血病, TdT 阳性(表 3); ②大细胞淋巴瘤: 大细胞淋巴瘤有时以中等大小细胞为主, 并且也可有“星空现象”。以下是不支持大细胞淋巴瘤的几点: a. 非常多见的核分裂像和核固缩小体(凋亡小体)。b. 细胞核和胞浆的致密排列, 形成铺地方转样(squaring off)。c. 增殖系数(Ki-67 指数)大于或等于 80%。d. CD10 阳性。e. Leu-8 染色阴性。③粒细胞肉瘤和急性粒细胞白血病: MPO 阳性。

三、髓外髓样肿瘤(extramedullary myeloid tumor)

【定义】 髓外髓样肿瘤(extramedullary myeloid tumor), 即粒细胞肉瘤(granulocytic sarcoma), 又称髓肉瘤(myelosarcoma), 是一种局限性的原始粒细胞肿瘤。髓外髓样肿瘤是原始髓样细胞组成的局部肿瘤, 可发生在身体任何部位。可以发生在急性粒细胞性白血病之前、同时或者诊断之后。对于在诊断时临床全面检查未发现白血病的病例, 如果未进行系统性治疗, 急性粒细胞性白血病可以发生在粒细胞肉瘤诊断后数周至数年。

表 3 淋巴母细胞性淋巴瘤与 Burkitt 淋巴瘤的鉴别

	淋巴母细胞性淋巴瘤	Burkitt 淋巴瘤
细胞核	圆形或脑回状, 通常无 molding(成型)	圆形, 偶尔有突起, 核的成型明显, 有“马赛克”现象
染色质	细致, 粉尘状	粗颗粒状
核仁	不明显	清晰, 2-5 个, 通常不与核膜相连
胞浆	稀少, 在常规 HE 切片上难以界定。Giemsa 染色印片上胞浆清楚, 仅围绕在核周	胞浆嗜碱性, 有“马赛克”现象。在 Giemsa 染色印片嗜碱性胞浆中可见小空泡(脂滴)
细胞起源	通常 T 细胞性, 有时为 B 或者 NK 细胞	总是 B 细胞性
TdT	阳性	阴性
CD99	阳性, 在 TdT 阴性时尤为有用	阴性
CD10	B 细胞性为阳性	阴性
CD45RB(LCA)	可能为阴性	阳性
Ki67 阳性率	高, 但一般小于 80%	~100%

【临床表现】 粒细胞肉瘤可发生在任何部位, 如骨、皮肤、淋巴结、乳腺、眼眶、心脏、鼻咽部、胃肠道、前列腺、睾丸和女性生殖道等处。肿瘤可以出现于骨髓的急性粒细胞白血病诊断

之前、诊断时或诊断之后。在粒细胞肉瘤诊断时经过详尽地检查未发现白血病患者,如果不给以系统性的治疗,一般在几周或几年后发展为粒细胞白血病。在罕见的病例粒细胞肉瘤也可以作为骨髓异常增生综合征(MDS)或髓性增生性疾病发生母细胞转化的第一个信号。症状有包块、疼痛、以及肿块引起的症状(如麻痹)。作者在最近几年中曾见到10余例,大多为年轻女性或者儿童。

【镜下所见】 粒细胞肉瘤又称为“绿色瘤”(chloroma),因为新鲜的肿瘤组织呈绿色。淋巴结的改变在低倍镜下类似于淋巴母细胞性淋巴瘤。肿瘤为弥漫型单一性的中等大小或大细胞组成,瘤细胞的核圆形、不规则形甚至分叶状,染色质细,核仁清晰,胞浆中等。有散在有单个的不成熟的嗜酸性粒细胞(早、中幼粒细胞),胞浆内可见粗大的嗜酸性颗粒。淋巴结的受累通常是在滤泡间区和髓窦,在被膜中可见单个瘤细胞呈列兵样排列,结外组织中可以呈脂膜炎样浸润。形态学上提示粒细胞分化的线索有:瘤细胞中等大小,主要侵犯副皮质区,可见残留的滤泡;瘤细胞侵犯淋巴窦,在纤维组织中常形成“Indian - file”;肿瘤看起来不像通常的淋巴瘤,分类十分困难,有点“四不像”;胞浆嗜酸性;个别瘤细胞胞浆内的嗜酸性颗粒(在Giemsa染色为嗜天青颗粒);在HE切片上,仔细地寻找具有胞浆内嗜酸性颗粒的不成熟粒细胞(原粒细胞、早幼粒细胞和中幼粒细胞),尤其是在肿瘤的边缘和血管附近。免疫组织化学染色结果为CD43 + CD3 - CD20 -。

【鉴别诊断】 ①粒细胞肉瘤和急性粒细胞白血病的髓外浸润在形态学上无法区别的,要靠临床的骨髓、周围血检查来区别。在确定粒细胞来源的肿瘤后,应查血和骨髓排除急性粒细胞白血病。②粒细胞肉瘤和淋巴母细胞性淋巴瘤,以及大细胞淋巴瘤有时会引起鉴别问题,尤其在病人缺乏白血病历史时。粒细胞肉瘤在形态学上极其类似于淋巴瘤,尤其是淋巴母细胞性淋巴瘤。由于CD43阳性,更容易误诊为T细胞性淋巴母细胞性淋巴瘤。瘤细胞胞浆的颗粒在印片姬姆萨染色时最容易识别。在石蜡切片上粒细胞肉瘤的诊断可以经氯醋酸酯酶和/或溶菌酶免疫组化染色证实。CD15和CD68作为粒单核细胞和组织细胞的标记也可帮助诊断。髓过氧化物酶是目前最敏感和特异的在石蜡切片工作的粒细胞分化的标记。偶尔个别结外髓样肿瘤可以为TdT阳性,这时MPO或者中性粒细胞弹力酶阳性具有诊断价值。将髓外髓样肿瘤误诊为淋巴瘤带来的后果是严重的,因为粒细胞肉瘤(急性粒细胞白血病)的化疗方案与淋巴瘤不同,误诊可能使患儿失去最佳的治疗时机。正确的诊断取决于病理学家在看到“不典型”的淋巴瘤和在见到不成熟的嗜酸性粒细胞时应想到粒细胞肉瘤的可能。③慢性粒细胞白血病也可浸润淋巴结,此时的浸润由粒细胞系统的各阶段细胞组成,不仅仅是幼稚的粒细胞。同时缺乏红细胞和巨核细胞系统的成分。慢性粒细胞白血病的病人有时发生髓外急变(急性粒细胞白血病),此时MPO染色可能为阴性,如何证实呢?CD43 + ,CD34 + ,CD117 + ,同时B细胞和T细胞标记阴性。慢性粒细胞白血病也可发生急淋变,此时TdT阳性。④骨髓增生症时发生在淋巴结的髓外造血,有时也可能误诊为粒细胞肉瘤,但髓外造血应当见到粒细胞、红细胞和巨核细胞系统中至少两个系统的细胞,而且有从不成熟到成熟的分化系列存在。不能确定时,可用红细胞标记glycophorin A和巨核细胞标记platelet glycoprotein证实。

再论胆管闭锁症(EHBA)

陈光华

(广州市儿童医院病理科, 广州 510120)

摘 要:肝外胆管闭塞(EHBA)是累及肝外、肝内胆道系统的炎症纤维化过程,其结果为肝外胆道纤维性闭塞。EHBA分为可纤正性及不可纤正性两型,前者有灶性开放,后者完全没有胆道开放。EHBA又分为胚胎型或胎儿型及常见的多的围产期型或后天获得型,后者小儿在出生后数周期间出现黄疸,并且没有先天畸形,形态学显示炎症和纤维化过程导致肝外胆道完全闭塞,其特征为肝巨细胞形成、门管区扩张,纤维与胆管增生,后来,管数量减少,胆汁性肝硬化形成,EHBA应和 $\alpha-1$ -antitrypsin缺乏,全非肠道营养,胆道囊肿及肝小动脉发育不良等作鉴别,在胎儿组,各种基因失常起关键作用,胆管架发育不良其次(ductal plate malformation)。EHBA有多种病因:基因影响、血管因素、毒素、及轮状病毒 reovirus 感染。发病机制相当复杂,EHBA是异源性疾病(heterogeneous disease),是多种因素合并作用所致:基因、损害、免疫机制均有参与,EHBA通过手术在胆道与肠道间制造人工瘘管治疗(corictale type),对不可矫正型采用门脉肠道吻合术(HPE)治疗,HPE属暂时的,能允许小儿生长发育;而最终采取肝移植术根治。

本文自J. BURKE于1871年首先报导EHBA至今,该病的概念大部改观,本综述试述本病的诊断、形态学、临床表现、病因、发病机制及处理、为理解本病在免疫的进展(对本病发病机制有所帮助,对治疗更富针对性),本文亦有所探讨。

定 义:肝外胆道全部或局部完全性纤维性阻塞,且无结石、肿瘤或破裂发生,此一动能、炎性与纤维化过程,致使肝外、肝内胆道受侵,导致闭塞、胆汁性肝硬化,及胆管缺如。

形态学:本病可侵犯胆道各个节段,解剖学可分为可纤正性与不可纤正性EHBA两大型。可纤正型特征为有开放的肝胆管连接肝门。但和12指肠没有联系,此型EHBA又分A、B2型:A型阻塞总胆管,B型阻塞肝胆管,A型又分为a、b2型,a型阻塞总胆管近端,b型阻塞远端。B型又分 α 、 β 、 γ 型; α 型闭塞,肝总管近端扩张; β 型闭塞,近端残留2-mm直径且无胆汁的废管; γ 型则在肝门处出现囊肿样结构,可纤正型仅占EHBA的10-15%。

不能纤正型则不具备开放的管,因此不能和肠道行吻合术,根据肝门脉区与闭塞胆道的距离,此型又分A、B、C3型:A型:左右肝胆纤维性闭塞;B型:左右肝胆管形成直径小于1mm的分支,在肝门根部已无管存在,只见纤维性物质。

发病率:8000-18000新生儿占1例,男女机会均等,约1/3新生儿胆汁郁滞者属本病,也是儿科肝移植最常见的适应症。本病很少有家族性,有1报告指出高龄母亲,多产妇,早产及体重偏低正常儿发病率较高。

诊 断:肝穿刺仍然属黄金标准诊断手段,诊断正确率达到96~98%。活检提供5~7个门脉区足矣,临床历史无益于诊断,大多数胆汁郁滞肝病均有下列表现:肝大、白色大便、黄疸、直肠胆红色阳性、酸性磷酸酶高、GGT增高,影像学可提供闭塞部位参考,但仍有误诊危险(如Alagille综合征-肝内胆管缺乏、肝外胆道畸形,对照剂亦进不去)。

临床分型： 当今 EHBA 的概念与以往不同。以往认为是先天性畸形，而后来认为属获得性(后天性)疾病占优势，现在则认为 EHBA 是不同损害导致的单一实体的表型表达，且多数学者公认有两种不同型的 EHBA：胎儿型(fetal type)，围产期型(prematal type)或称胚胎型，约 10~25 病例属此型，第 2 型最常见，名围产儿型(peinatal type)。2 种型的比较见表 1：

表 1 胎儿型和围产儿型 EHBA 对比：发生率、前驱因素、联合表现、及表达时间

EHBA 型	发生率	损害	先天畸形	发作
胎儿型	10~25%	围产后期	有	早
围产儿型	常见	围产期	无	生后一周后

EHBA 的肝外胆道闭塞

形态学：Witleben 首先描述肝外胆道的形态学变化，开放的胆管上皮损害，炎症及造成管腔堵塞，证实胆道闭塞是一个运动的胆道闭塞的本质，胆囊常是收缩或闭塞，但形态改变不如胆管严重。

肝内病变：早期 3 个月的病变特征：非特殊性小叶改变及诊断性门管区病变，其中有巨细胞改变、郁胆、髓外造血及 kupka 细胞吞噬含铁血黄素，门管区因纤维增生扩大，并有明显的小叶间胆管增生，可出现门管区周围(puiportal)纤维化，及门管区之间桥式纤维化，免疫组化 AE1/AE3、CKT 或 CK19 单克隆抗体证实胆管上皮增生，增生的胆道上皮囊源于门管区周围肝细胞。这些肝细胞首先变扁平，形成单细胞行列(管蝶)；然后转变成双细胞行列；继而在双细胞行列中形成腔，并伸向门管区，最后管蝶分割成段，形成许多独立门管区小胆管。此种改变见妊娠第 8 周，CK19、18 及 CK8 呈阳性，AE1/AE3 阳性，上述单克隆见于妊娠期之肝细胞和管蝶双向反应。上述胆管形成和管蝶消退的现象专业上称之为管蝶重建(duct plate momodeling)，图 6 显示许多增生的门管区胆管 AE1/AE3 免疫组化阳性，CK8，CK18 及 AE1/AE3 阳性，说明该胆管上皮具有肝细胞表型，即源自肝细胞。

3 个月以后，纤维化进一步进展，从门管区纤维化包围、分割肝小叶，形成胆汁性硬化，至 5 岁，肝内门脉区胆管数量减少，此一过程见于绝大多数手术后病人及未做手术者，纤维化程度与胆管缺乏的程度取决于肝节段之间及大叶之间的异源性，学者们亦注意到门脉区第 3 型与第 4 型胶原纤维增生，而胆管周围则呈肌纤维母细胞增生。肝小叶内类突周围以第 4 型胶原纤维增生为主，上述现象也许具发病机制与治疗上的意义。

胎儿型及围产儿型 EHBA 肝内组织学所见无差异。

鉴别诊断：应考察下列疾病： α -1 抗胰蛋白酶缺乏，全输液营养(total paremteral nutrition)，胆管囊肿阻塞、肝动脉发育不良，家族性进展性肝内郁胆症(FPIC)

病因学：胎儿型和围产儿型病因因素不同，此型发生在下列基因突变基础上，inversion bene (inrG = 反向基因)、kartagenerg、CFC1、JAG1 及 HLAclass II gene 各种基因突变。InvG 突变仅见于小白鼠，其他 Gene 引起的 EHBA 均合并其他畸形。

Karatagene gene：坏性窦炎、支气管扩张、反向窦。

CFC1 gene：多脾症、先天性、肺异构，胃右移。

JAG1 gene：Alagille Ayndreme (肝内胆管缺乏、肝外胆管畸形)29% 此型病例有对称性形态缺陷，如无脾、多脾、下腔 V 畸形、门静脉移在 12 指肠前、内脏反向位，59% 病例有心脏畸形(如房室缺损)，胃肠道畸形，如肠管闭锁，肠旋转及肾泌尿道畸形，18、21 对染色体 3 条

CTURNER 氏综合征(性机能延迟发育)。

表 2 围产儿型 EHBA:被认为前驱因素

遗传:基因缺陷 反向基因 kartagene9 CFC1 JAG HLA class II gene
毒素:胆酸 酒精 环境因素
血管:动脉导管开放 肝动脉病
感染:C 肝炎病毒 风疹病毒 CMV EBV 人类乳头瘤病毒 Reovirus Rotavirus(呼吸病毒及轮状病毒)

围产儿型: 表 2 列出前驱因素,遗传因素见于家族性,姐妹行及少数病例基因突变因素,而本型 EHBA 多数病例是综合性因素。基因因素以 HLA 最多见(尤多见于日本)。

毒素,尤以环境毒物污染,经常性流产,药物中毒均可能造成宫内损害;作为综合因素,血管因素:文献中报导肝动脉肝内外分支扩张、肥厚;属于综合因素。病毒感染,大量文献报导 EHBA 与病毒感染因素密切关系,多产、高龄产、早产与低重新生儿产均属母方易感因素,用以解释病毒感染对 EHBA 的重要性。

CMV 抗体高发率见于 EHBA 婴儿之母(38%);另一报告 50% EHBA 肝癌发现 CMVDNA (PCR)。许多文献报导集中于呼吸病毒及轮状病毒(Reovirus Rotavirus)。68% EHBA 婴儿血清呼吸病毒 3 型抗体阳性。有一病例电镜检查肝门脉区找到 Reovirus 3 型颗粒;用 PCR 检查肝细胞和胆管上皮细胞均找到 Reov 序列;也有找到肝细胞及胆管组织 Reovirus RNA。Rota v 与 EHBA 的关系多见于动物实验。学者强调,perinatal type EHBA 发生关键是新生婴病毒感染的时间,关键时间极短促。

本文仅介绍围产儿型 EHBA 的发病机制, 表 3 发病机制:不同型 EHBA 相关的因素
胎儿型的发病机制请参阅表 3。

肝细胞和胆管上皮均有 Fas,Fas/FasL 结合造成细胞凋亡,持续二者结合表达示预后不良。

CD68 + 巨噬细胞激活后,产生 $TNF - \alpha$, $TNF - \alpha$ 使肝细胞坏死,凋亡与坏死亦可因厌水性胆酸中毒引起。

胎儿型	围产儿型
基因突变	感染
管蝶发育不良	细胞凋亡和坏死
	炎症
	纤维化

炎症:严重的 EHBA 病例,炎症和纤维化极重,其中 Osteopontin 和 $IFN - \alpha$ 调节细胞媒介性 T 淋巴细胞免疫力起相当作用;同时干扰素诱导 Protein10(IP - 10)血清中浓度越高,炎症与纤维化亦越重。IP - 10 使单核细胞和纤维母细胞释出多量的 $IFN - \gamma$ 和 $INF - \alpha$,IP - 10 亦有吸引白细胞游出的化学趋向性,它可以解释为什么 EHBA 晚期小动脉壁增厚的机制(IP10 对血管平滑肌细胞亦有趋向性 chemotaxis)。

抑制免疫球蛋白有时奏效。

纤维化:激活巨噬细胞出现纤维化,EHBA 肝内 Kuoffer 细胞激活,血清内 IL - 18 增加,IL - 18 促使 T - 细胞激活产生 $INF - \gamma$,增加 FasL - 媒介的细胞毒性。它增加导致肝纤维化的 ICMA - 1 强表达。激活的巨噬细胞亦产生 cytokin,例如产生 TGF(变异生长因子),TGF 能刺激产生胶原的 HSC,HSC 促使 1 型胶原纤维产生,并向肌纤维母细胞转化。HSC 也表达胞激素受体(cytatine seceptor),例如转变性生长因子 β (TGF - β),属于原始纤维原的胞激素(psofi-inogenic cycokine),TGF - β 亦可产生于郁胆的胆管、肝细胞,而被激活的 HSC 反过来导致围管性纤维化。TGF - β 维持 HSC 的活力。肝门及门脉区均证实 TGF - β 存在。

抗 IL-18 抗体治疗可终止疾病发展,血清中 IL-18 的浓度可预测疾病预后。

治疗:

预后和合并症:下列表现预后不良:年龄大于 2 个月、白种人、活检证实肝硬化、肝外胆管完全闭塞、肝门区胆道阻塞、多囊性扩张、门静脉高压、合并有其他畸形,然而,上述看法有些改变,认为肝门区胆管完全闭塞为唯一预后恶兆。学者指出 HPE 时(肝-肠吻合术)若管蝶发育不良则预后不良。

总之,EHBA 是不同损害在宫内发育时期及围产时期造成的表型表达。绝大多数病例出现胆管增生(EHBA 的标记),但在初次活检时亦可不出现。必须在极小年龄阶段确诊,可纠正的病例作 HPE,肝移植为最好的最彻底的治疗。虽然至今为止 EHBA 的病因和发病机制仍不太确定,基因和免疫机制的发展,使本病获得初步了解的好一些,希望将来能彻底预防和治疗本病。

小儿横纹肌肉瘤

张忠德

(上海第二医科大学附属新华医院,上海 200062)

当代横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma, RMS)的病理学先导 Stout 1946 年公布的 RMS 有 20% 年龄小于 19 岁,但他没有指出年轻人与成年人形态及解剖学上的重要区别。1967 年,Stout 和 Lattes 复习了他们 60 年的 RMS 病例,发现其中 50% 为儿童,而且儿童与成人的 RMS 有重要的区别:肿瘤的原发部位及病理学亚型有很大差别。成人大多数为多形型 RMS,发生于躯干及四肢的大骨骼肌;而儿童 RMS 不常发生于以上这些部位,而好发于很少或没有骨骼肌的部位,2/3 发生于头颈、眼眶和泌尿生殖道。大部分为胚胎型,其余为腺泡状。成人常见的多形型 RMS,在小儿十分罕见。当时 RMS 存活率很差,疾病的转归总是死亡,除了少数存活者,没有任何组织学亚型示存活率较高。流行病学调查,其他组的研究报告为相似的不良临床结果。Stout 和 Lattes 1967 年已注意到“泌尿生殖道葡萄状肿瘤较少转移”这一点。

国际儿童肿瘤协会(SIOP)在 IRS-III 中将小儿 RMS 的 5 年存活率提高到 65%。组织学亚型作为一个预后的重要因素。葡萄状比非葡萄状胚横临床预后好,腺泡状 RMS 无病生存率最低。

Tsokos 等提出了“实性腺泡状横纹肌肉瘤”,其预后相似于腺泡状横纹肌肉瘤。差不多同时,有作者提出了主要发生于附睾的由分化好的梭形细胞组成的 RMS,其预后较好。

RMS 是小儿最常见的软组织肉瘤,约占所有小儿实体瘤的 5-8%。美国每年有 250-600 例的新发病例,我国尚缺乏 RMS 的发病率报告,相信每年有千余例的新发病例。RMS 是小儿和青春期的疾病。80% AFIP 病例诊断时年龄小于 20 岁,60-70% 的小儿病例诊断时小