

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201802007

· 头颈专栏 ·

首发于头颈部的 Rosai-Dorfman 病临床分析

牛燕燕,王 剑,亓 放,吕 威,霍 红,查 洋,金晓峰,李五一

(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 耳鼻咽喉科,北京 100730)

摘要: **目的** 探讨首发于头颈部的 Rosai-Dorfman 病(Rosai-Dorfman disease, RDD)临床表现、治疗方法及预后。**方法** 回顾性分析 1986~2017 年收治的首发于头颈部的 RDD 患者 10 例,分析其一般情况、临床表现、病理特征、治疗经过及预后。**结果** 10 例首发于头颈部的 RDD 患者中男 6 例,女 4 例,确诊 RDD 时中位数年龄为 36.5 岁(22~77 岁)。病变累及最多的部位为鼻部(8 例)、喉部(6 例),其中 8 例为 ≥ 2 个部位受累。RDD 临床表现与病变累及的部位及范围有关。治疗多采用激素+手术切除。中位数随访时间 89 个月(3~384 个月),1 例失访,1 例治愈,其余 8 例带病生存。**结论** 确诊 RDD 的患者需进行耳鼻咽喉科详尽的检查。患者的临床表现及影像学检查缺乏特异性。病理及免疫组织化学检查可确诊。采用激素+手术治疗的方式患者全身情况及头颈部病变可基本稳定,但仍需长期随访。一般预后良好。

关键词: Rosai-Dorfman 病;窦组织细胞增生伴巨大淋巴结病;头颈部;治疗;预后

中图分类号:R739.91 文献标识码:A [中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2017,24(2):123-127]

Clinical analysis of Rosai-Dorfman disease in head and neck

NIU Yan-yan, WANG Jian, QI Fang, LYU Wei, HUO Hong, ZHA Yang, JIN Xiao-feng, LI Wu-yi

(Department of Otolaryngology, Peking Union Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100730, China)

Abstract: **Objective** To analyze the clinical manifestations, treatment method, and prognosis of Rosai-Dorfman disease (RDD) in head and neck. **Methods** Clinical data of 10 cases suffering from RDD in head and neck region between 1986 and 2017 were analyzed retrospectively. The data analyzed included clinical and pathological features, treatment and prognosis. **Results** Of the 10 patients, 6 were male and 4 were female. Their age ranged from 22 to 77 years old with a median age of 36.5. The lesions mostly involved nose (9 cases) and throat (6 cases). Eight cases had 2 or more regions involved. The clinical features were related to the locations and extent of the lesions. Glucocorticoid treatment combined with surgical resection was carried out for these patients. The median follow-up duration was 90 months (3 to 384 months). One case was lost to follow-up, one case was cured, and the remaining 8 cases were alive with disease. **Conclusions** All the patients diagnosed as RDD need a thorough examination of otolaryngology. The clinical characteristics and imaging features of RDD are nonspecific. The diagnosis for RDD relies on histopathologic examination of biopsy. The regimen of glucocorticoid therapy combined with surgical resection can stabilize the patients' condition with favourable prognosis. Regular follow-up is important in the management of this disease.

Key words: Rosai-Dorfman disease; Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy; Head and neck; Treatment; Prognosis

[Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery, 2017, 24(1):123-127]

Rosai-Dorfman 病 (Rosai-Dorfman disease, RDD) 是一种病因不明的良性组织细胞增生性疾病。1969 年由 Rosai 和 Dorfman 首先报道, 因此而得名^[1]。1972 年 Rosai 和 Dorfman 又复习了 34 例

具有相似临床病理特点的病历, 并将这类疾病命名为窦组织细胞增生伴巨大淋巴结病 (sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy, SMHL)^[2]。RDD 临床上多表现为无痛性淋巴结肿大, 伴低热、白细胞增多、血沉增快及高 γ 球蛋白血症^[3]; 亦可表现为结外受累, 约占 43%, 较常见的受累部位包括皮肤、中枢神经系统、上呼吸道和消化道等^[3-4]。由于头

作者简介:牛燕燕,女,博士,主治医师。
通信作者:王 剑,Email:wangjianent@126.com

颈部受累的 RDD 患者临床症状、实验室检查及影像学检查均不典型,易被漏诊误诊。本研究通过回顾分析我院收治的 10 例首发于头颈部的 RDD 病例,并行文献复习,希望能够提高对这种罕见病的诊断和治疗水平。

1 资料与方法

回顾性分析 1986~2017 年我院收治的 10 例首发于头颈部且经病理确诊为 RDD 的患者资料。10 例患者中,男 6 例,女 4 例;年龄 22~77 岁,确诊 RDD 时中位数年龄为 36.5 岁。具体资料见表 1。总结并分析患者的临床表现、病理、诊治经过及治疗效果。采用 SPSS 17.0 软件对一般资料进行描述性分析。

1.1 临床表现

首发症状包括:颈部淋巴结肿大、渐进性鼻塞、溢泪、鼻翼肿大、声嘶和憋气。病例 1~4 首发症状为颈部淋巴结肿大,在确诊 RDD 时未进行耳鼻咽喉科检查,因而未发现鼻咽部病变情况。在确诊 RDD 后 1 年以上出现鼻、咽、喉部症状才确诊头颈部结外 RDD。病例 5~10 是在耳鼻咽喉科首诊行电子鼻咽镜检查检查时发现病变。10 例患者中,鼻腔鼻窦受累 8 例,喉部受累 6 例,眼眶受累 2 例,咽、颅底、软组织和涎腺各 1 例。除病例 9、10 病变仅累及头颈部一个部位外,其余 8 例均有 2 个以上部位受累。除头颈部外,其他受累部位包括腋下淋巴结 3 例,腹股沟淋巴结 2 例,纵隔淋巴结和皮肤各 1 例。具体资料见表 1。

鼻部受累 RDD 患者,病变可累及鼻前庭、鼻中隔、鼻腔及鼻窦,其中 2 例患者病变突破眶纸板累及

眶内。病变可表现息肉样肿物,或结节状隆起,表面光滑,单发或多发。咽、喉部受累 RDD 患者,电子喉镜检查病变多累及声门区及声门下,尤其是声门下病变往往比声门区更明显,表现为光滑、结节状隆起、质地偏韧、不易出血;部分喉部肿瘤为囊实性,内含黏液。典型病例(病例 4)的电子鼻咽喉镜图见图 1。

1.2 影像学检查及病理学检查

头颈部 CT 及 MRI 检查均缺乏特异性。CT 多表现为实性占位,或黏膜增厚,可伴有骨质破坏,可伴有强化。病变在 MRI T2 加权像上可表现为特征性的低信号。典型病例影像学表现见图 2。

肿物病理均呈典型 RDD 特征(图 3)。病变集中在黏膜下,在低倍镜下成片增生的组织细胞形成淡染的结节状区,高倍镜下可见典型组织细胞,细胞体积异常大、核大、核分裂象少见,细胞质内可见到吞噬的淋巴细胞、浆细胞等。免疫组化显示细胞表达 S-100 蛋白、CD68 等。

1.3 治疗

除病例 9 确诊鼻腔 RDD 后因个人原因还在完善检查,因此未进行全身治疗外,其余 9 例患者均使用肾上腺糖皮质激素治疗;除病例 9 仅行鼻前庭肿物活检外,其余 9 例患者均行手术切除肿物;病例 4、5、7、8 手术切除后肿物再次复发行 2 次内镜肿物切除术;病例 3、4、5 行化学治疗;病例 3、5、7 行局部放射治疗。累及喉部的患者中,病例 1、2、5 行喉部手术的同时行气管切开术;病例 4 因喉部病变加重出现呼吸困难,于确诊 RDD 后 61 个月行气管切开术;病例 10 因首诊时憋气直接行气管切开术;病例 8 未行气管切开术。

所有患者的治疗经过及疗效具体见表 2。

表 1 首发于头颈部的 RDD 患者一般情况及临床表现

病例编号	确诊 RDD 年龄(岁)	性别	首发症状	头颈部受累部位	其他受累部位	病程(月)
1	27	男	颈淋巴结肿大	颈淋巴结;喉(声门、声门下)	腋下淋巴结;皮肤	394
2	34	女	颈淋巴结肿大	颈淋巴结;鼻(鼻腔、鼻窦);喉(声门下)	无	171
3	22	男	颈淋巴结肿大	颈淋巴结;鼻(鼻腔、鼻窦)	纵隔淋巴结;腹股沟淋巴结	266
4	39	男	颈淋巴结肿大、鼻塞	颈淋巴结;鼻(鼻中隔、鼻腔);咽(鼻咽、口咽);喉(声门、声门下);颌下腺	腋下淋巴结;腹股沟淋巴结	125
5	40	女	鼻塞	鼻(鼻腔、鼻窦);喉(声门、声门下);眼眶;颅底	无	85
6	35	男	鼻塞、溢泪	鼻(鼻窦);眼眶	无	49
7	77	女	鼻塞	鼻(鼻中隔、鼻腔);颊部软组织	无	78
8	38	男	颈淋巴结肿大	颈淋巴结;鼻(鼻腔、鼻窦);喉(声门、声门下)	腋下淋巴结	114
9	34	男	鼻翼肿大	鼻(鼻前庭)	无	9
10	45	女	憋气、声嘶	喉(声门、声门下)	无	9

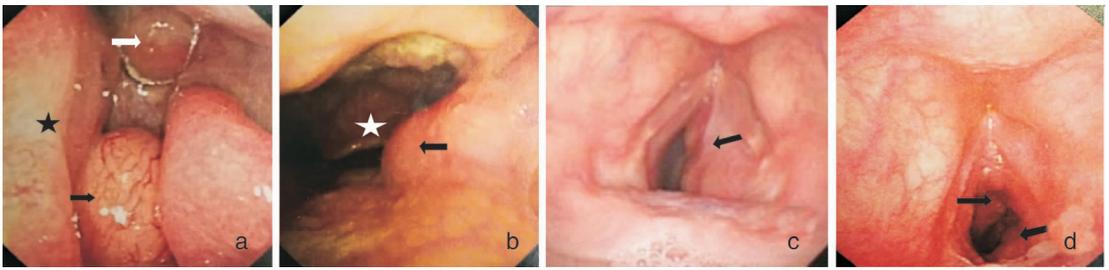


图1 病例4电子鼻咽喉镜图 a:黑色箭头为鼻腔病变,白色箭头为鼻咽部结节状病变,表面黏膜光滑,“★”所示为鼻中隔;b:黑色箭头所示为咽侧壁、后壁结节状隆起,黏膜光滑,“☆”所示为会厌;c:显示病变位于右侧声门及声门下全长,结节状,表面光滑,无溃疡等;d:喉内镜低温等离子辅助喉肿物切除术后,新发的声门下肿物。黑色箭头提示声门下多发病变,非对称性,结节状隆起,黏膜光滑

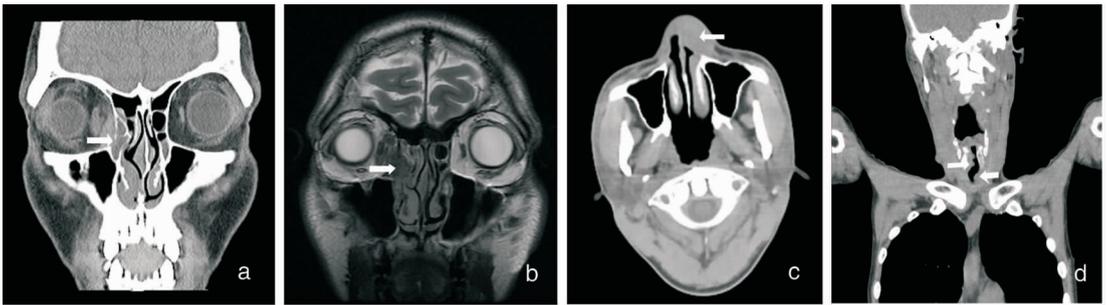


图2 典型病例影像学表现 a:病例6鼻窦CT示右侧筛窦及眶内异常软组织密度影,密度欠均匀,边界不清,纸样板少许骨质破坏;b:病例6鼻窦MRI示右侧筛窦及眶内软组织肿块影,在T2加权像上呈略低信号;c:病例9鼻窦CT示右侧鼻前庭软组织密度影,边界欠清;d:病例4喉CT示声门区右侧明显增厚,局部见结节样突起,凸向喉腔;声门下腔左侧壁局部增厚

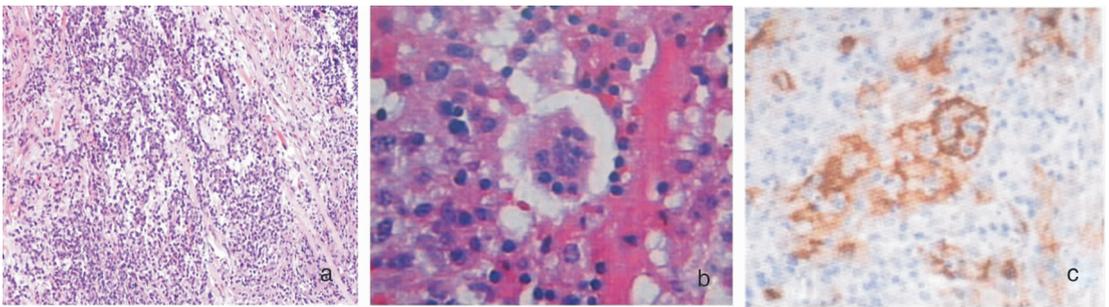


图3 头颈部RDD的典型病理图片 a:组织细胞样细胞聚集伴多量淋巴细胞、浆细胞浸润 (HE ×60);b:典型组织细胞,核大,核分裂象少见,细胞质内可见到吞噬的淋巴细胞 (HE ×300);c:免疫组化显示组织细胞表达S-100阳性

表2 首发于头颈部的RDD患者治疗及效果

病例编号	全身治疗方式	头颈部病变治疗方式	病变情况	随访时间(月)	结局
1	强的松 20 mg ×4 周	喉开放手术 + 气管切开术	稳定,已拔管	384	带病生存
2	强的松 30 mg ×2 周	喉开放手术 + 气管切开术	稳定,已拔管	165	带病生存/失访
3	强的松 20 mg ×2 周;化疗	鼻内镜手术;局部放疗	治愈	288	治愈
4	强的松 30 mg ×2 周;化疗(克拉屈滨 50 mg ×1 周)	鼻内镜手术;喉内镜手术 ×2 + 气管切开术	缓慢进展	101	带病生存
5	强的松 60 mg ×2 周;化疗	鼻内镜手术 ×2,喉内镜手术 ×2 + 气管切开术;局部放疗	稳定;已拔管	80	带病生存
6	强的松 30 mg ×2 周	鼻内镜 + 开放手术	稳定	29	带病生存
7	甲强龙 20 mg ×4 周	鼻内镜手术 ×2;颊部肿物切除术;局部放疗	稳定	70	带病生存
8	强的松 30 mg ×2 周	喉内镜手术 ×2	稳定	98	带病生存
9	无	鼻前庭肿物活检术	稳定	3	带病生存
10	强的松 30 mg ×4 周	喉内镜手术 + 气管切开术	稳定,已拔管	8	带病生存

2 结果

术后患者随访3~384个月,中位时间89个月,其中病例2随访165个月时带病生存,以后失访;其余病例随访至今。病例3治愈,其余全部带病生存,病情稳定。病例4经过2次手术及化疗,喉部病变仍有缓慢进展,5例行气管切开术的患者中病例4暂拒绝再次喉部手术,因此未拔管;患者治疗后均无呼吸困难而拔除气管套管,10例患者随访情况具体见表2。

3 讨论

RDD是一种罕见的非恶性组织细胞增多症,可发生于任何年龄组,多见于青少年,男性发病率略高于女性(1.4:1~3:1)^[5]。该病的病因尚不清楚,可能的病因包括慢性感染,如EB病毒、人类疱疹病毒6型(HHV-6)等,或免疫功能障碍,但均未被证实^[3-4]。Paulli等^[6](1995)用聚合酶链反应的方法克隆分析,提示RDD并非肿瘤性疾病,而更倾向于炎性疾病。根据病变累及的范围,RDD分为淋巴结型、结外型 and 混合型(淋巴结和结外器官同时受累)。结外RDD中以头颈部最常受累^[7],其中最易受累的部位依次为鼻腔、咽、鼻窦^[8],累及喉部的报道较少^[9-11]。本文中病例的发病年龄(36.5岁)均较一般RDD患者要大,与Duan等^[12]报道的鼻-鼻窦结外RDD(40.3岁)结果相似。发病的男女比例(3:2)和头颈部结外受累的部位(最常见鼻腔鼻窦,其次为喉)亦与国内外文献报道基本一致。

首发于头颈部的结外RDD临床表现缺乏特异性,与病变累及的部位及范围有关。本研究中,鼻腔鼻窦受累的患者多表现为鼻塞、鼻出血、溢泪等;喉部受累的患者多因声嘶和呼吸困难就诊。部分患者在头颈部结外受累及的早期并无明显的临床症状,至症状明显时才来就诊,通过电子鼻咽喉镜的检查均可发现病变。本组病例中,8例(8/10,80%)患者病变累及头颈部多个部位。部分患者经过仔细检查多能发现鼻、咽、喉等多处上呼吸道病变。部分患者在发病过程中陆续出现鼻腔、鼻窦、咽、喉、甚至颅底及面部软组织的病变,这提示我们如果不加控制,在疾病发展的不同时期可能会出现头颈部多处受累。鉴于RDD病程的复杂和多样性,对于确诊

RDD的患者,应详细进行耳鼻咽喉科检查,并且即使患者病情已稳定,仍需耳鼻咽喉科长期随诊,以尽早发现可能存在的头颈部病变。

由于头颈部RDD患者其临床表现、实验室及影像学检查均无明显特异性,目前主要依靠病理诊断确诊。虽然头颈部结外RDD与典型的淋巴结受累的患者在临床特点上具有明显差异,但病理表现还是符合典型RDD的特征。表现为结节状分布的组织细胞和炎细胞较密集浸润区在低倍镜下形成深、浅相间的分布,高倍镜下确定淡染区为增生的大组织细胞且常伴有吞噬淋巴细胞现象;免疫组化为S-100和CD68阳性,有助于和其他病变鉴别,如恶性淋巴瘤、Castleman病、朗格汉斯细胞组织细胞增生症等^[13]。

RDD的预后尚无定论,国内外大多数文献认为该病是良性自限性疾病。对于RDD的治疗目前并无非常理想的方法^[14-15]。据报道未经治疗的患者约有20%可以自行恢复^[16]。肾上腺糖皮质激素是最常用的药物,文献报道约有1/3淋巴结型及结外型RDD患者对激素治疗有反应^[17]。亦有放射治疗及化学疗法的报道^[18-19]。对于结外RDD累及重要器官或局部症状明显者,主张采用手术切除的方法,能够迅速改善患者症状^[11,15]。由于目前有关RDD治疗方面的数据有限,因此尚无统一的治疗标准。Shrirao等^[20]认为综合治疗对改善RDD的预后具有重要作用。从我们的结果看,尽管有4例患者术后复发,但亦在一段时间内减缓了患者的不适症状,并且恢复了器官的功能。尤其对于喉部受累的患者,因可能导致危及生命的呼吸困难,手术切除是十分必要的。本文中所有10例患者均获得长期生存,RDD在头颈部的病变基本稳定,术后无呼吸困难的患者可拔除气管套管,获得较好的生存质量。虽然经过综合治疗并不能完全消除疾病,但所有患者均未出现其他重要脏器受累,且能带病生存,提示头颈部受累的患者预后良好。

4 结论

头颈部受累的患者进行耳鼻咽喉科检查是十分必要的。患者的临床表现与病变累及的部位及范围有关,可单发或多发,病变的外观及影像学检查并无特异性。病理及免疫组化检查可确诊。采用激素+手术治疗的方

式患者全身情况及头颈部病变可基本稳定,但患者仍需长期随诊。一般预后良好。

参考文献:

- [1] Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: A newly recognized benign clinicopathological entity[J]. Arch Pathol, 1969, 87(1): 63 - 70.
- [2] Rosai J, Dorfman FR. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: A pseudolymphomatous benign disorder. Analysis of 34 cases[J]. Cancer, 1972, 30(5): 1174 - 1188.
- [3] 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.
- [4] Hashimoto K, Kariya S, Onoda T, et al. Rosai-dorfman disease with extranodal involvement[J]. Laryngoscope, 2014, 124(3): 701 - 704.
- [5] La Barge DV 3rd, Salzman KL, Harnsberger HR, et al. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): imaging manifestations in the head and neck[J]. AJR Am J Roentgenol, 2008, 191(6): W299 - 306.
- [6] Paulli M, Bergamaschi G, Tonon L, et al. Evidence for a polyclonal nature of the cell infiltrate in sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease) [J]. Br J Haematol, 1995, 91(2): 415 - 418.
- [7] Bist SS, Bisht M, Varshney S, et al. Rosai-Dorfman disease[J]. Ear Nose Throat, 2008, 87(1): 16 - 17.
- [8] Lai KL, Abdullah V, Ng KS, et al. Rosai-Dorfman disease: presentation, diagnosis and treatment [J]. Head Neck, 2013, 35(3): E85 - 88.
- [9] Hazarika P, Nayak DR, Balakrishnan R, et al. Rosai-Dorfman disease of the subglottis[J]. J Laryngol Otol, 2000, 114(12): 970 - 973.
- [10] Cossor F, Al-Khater AH, Doll DC. Laryngeal obstruction and hoarseness associated with Rosai-Dorfman disease[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(12): 1953 - 1955.
- [11] Niu YY, Li YJ, Wang J, et al. Laryngeal Rosai-Dorfman disease (Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy): A retrospective study of 5 cases[J]. Biomed Res Int, 2017: 8521818.
- [12] Duan HG, Zheng CQ, Wang DH, et al. Extranodal sinonasal Rosai-Dorfman disease: a clinical study of 10 cases [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2015, 272(9): 2313 - 2318.
- [13] Eisen RN, Buckley PJ, Rosai J. Immunophenotypic characterization of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease) [J]. Semin Diagn Pathol, 1990, 7(1): 74 - 82.
- [14] Carbone A, Passannante A, Gloghini A, et al. Review of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease) of head and neck [J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1999, 108(11 Pt 1): 1095 - 1104.
- [15] 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.
- [16] Lima FB, Barcelos PS, Constancio AP, et al. Rosai-Dorfman disease with spontaneous resolution: case report of a child [J]. Rev Bras Hematol Hemoter, 2011, 33(4): 312 - 314.
- [17] Paulli M, Feller AC, Boveri E, et al. Cathepsin D and E co-expression in sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease) and Langerhans' cell histiocytosis: further evidences of a phenotypic overlap between these histiocytotic disorders [J]. Virchows Arch, 1994, 424(6): 601 - 606.
- [18] Goodnight JW, Wang MB, Sercarz JA, et al. Extranodal Rosai-Dorfman disease of the head and neck [J]. Laryngoscope, 1996, 106(3 Pt 1): 253 - 256.
- [19] Toguri D, Louie AV, Rizkalla K, et al. Radiotherapy for steroid-resistant laryngeal Rosai-Dorfman disease [J]. Curr Oncol, 2011, 18(3): e158 - 162.
- [20] Shrirao N, Sethi A, Mukherjee B. Management strategies in Rosai-Dorfman disease: to do or not to do [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2016, 38(7): e248 - 250.

(收稿日期:2018 - 01 - 28)