

· 综述 ·

皮肤Rosai-Dorfman病的研究进展

北京大学深圳医院皮肤科 (广东 深圳 518035)

吴琳 刘小明 简杏玲 于波 徐宁

【关键词】皮肤; Rosai-Dorfman病; 诊断; 治疗

【中图分类号】R751

【文献标识码】A

DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2018.04.025

RDD也被称为巨淋巴结病性窦组织细胞增生症, 是一种罕见的良性组织细胞增生性疾病。组织细胞的增生伴有淋巴结肿大为此类疾病的主要临床表现^[1]。Rosai-Dorfman病最早于1965年由Destombes等报道^[2], 并于1969年首次由Rosai和Dorfman命名^[3]。此类疾病主要发病于淋巴结, 仅有不足20%的病例不累及淋巴结而表现为结外孤立型病变, 而在结外RDD中, CRDD最为常见, 约占所有RDD的3%^[4]。目前皮肤Rosai-Dorfman病的确切病因尚不明确, 临床少见且皮疹缺乏特异性, 容易误诊及漏诊, 同时因为该病发病率低, 缺少高级别循证医学证据, 目前尚没有统一的治疗规范。本文将对皮肤Rosai-Dorfman病的相关情况及研究进展进行综述。

1 CRDD的病因及发病机制

Rosai-Dorfman病目前病因尚不明确。根据目前国内研究其发病机制主要有以下三种假说^[5]: 1. 可能与某些病毒感染导致的免疫紊乱有关。如HHV6、EB病毒、细小病毒B19、HIV病毒、CMV等。有报道在某些RDD患者的活检组织内及体内, 曾检测到HHV-6抗体^[6], 提示RDD发病可能与HHV-6有关; 近3年有3例RDD合并HIV感染的病例报道, 两者的关联尚不明确^[7]。另外, HBV感染与Rosai-Dorfman病之间的关系近年来也备受关注^[7]。然而各种病毒感染与Rosai-Dorfman病发病之间的关系仍未明确证实, 也有在RDD患者组织中检测各类病毒均为阴性结果的报道, 因此还需进一步实验研究以明确。2. RDD可能与IgG-4相关硬化性疾病(IgG4-SD)有关^[7]。Rosai-Dorfman病的病理可以出现与IgG4-SD类似的纤维化

及浆细胞浸润, 并有学者在RDD患者的活检组织中检测到IgG4阳性的浆细胞浸润^[9], 然而IgG4阳性浆细胞与Ig-G4相关性疾病之间的关系并非必然的, 因此两者的相关性仍需进一步研究以明确^[5]。3. 研究发现RDD可能与SLC29A3基因突变有关。Morgan等^[10]发现SLC29A3突变与家族性RDD及H综合征密切相关, 然而该基因的突变与散发性RDD发病之间的关联目前也尚不明确, 仍有待进一步研究。

2 CRDD的临床表现

经典的RDD最常累及的部位为淋巴结, 主要以双侧颈项部淋巴结无痛性肿大伴有发热为主要临床表现, 可伴有丙种球蛋白血症、白细胞升高, 常见于年轻男性及儿童(平均发病年龄约为20.6岁)^[4]。约有40%RDD患者病变可累及结外组织, 如呼吸系统、肾脏、神经系统、骨骼、皮肤、鼻窦、眼等。仅有20%病例不累及淋巴结而为结外孤立型病变, 只累及皮肤的Rosai-Dorfman病更为罕见, 称为皮肤Rosai-Dorfman病(CRDD)。

CRDD常见于中年女性, 一般无发热等系统症状, 血象、血沉、丙种球蛋白等实验室检查一般均缺乏阳性结果^[5]。CRDD的皮损表现多样且常常缺乏特异性, 可表现为单发或者多发的暗红色斑疹、结节或者斑块, 全身各个部位均可发生, 以四肢、颜面最为常见^[11]。Kong等将皮肤型RDD分为3种基本类型: 丘疹结节型、斑块型以及肿瘤型^[4]。丘疹结节型主要表现为群集分布的丘疹或结节, 红色、紫红色或者褐色。随病情发展丘疹或者结节可融合形成紫红色疣状斑块。斑块型: 相对少见, 可表现为浸润性斑块, 边界清

晰,周围可有散在结节样卫星病灶。肿瘤型:主要表现为红色肿块,周围可见小结节样卫星灶,中央可有溃疡。单纯CRDD发展缓慢,部分可自行缓解。然而皮疹可能是系统性RDD的初表现,因此对于CRDD的患者建议完善CT以排除内脏器官累及。临床上CRDD需要和皮肤结核、孢子丝菌病等感染性疾病、结节病甚至淋巴瘤等疾病鉴别,病理及病原学检查有助于明确诊断。

3 CRDD的病理学特征

组织病理在CRDD的诊断中具有重要意义^[5]。CRDD病理表现与系统性RDD类似。皮肤病理表现为结节或弥漫皮炎模式。Rosai-Dorfman细胞(RDD细胞)及伸入运动是诊断关键,然而需要结合免疫组化及特殊染色等检查以排除其他疾病。RDD细胞是一种形态较大的组织细胞,胞体较圆,胞质丰富淡染,可呈泡沫状,边界不清,核大,核仁明显。伸入运动,即形态完整的淋巴细胞、浆细胞或中性粒细胞被组织细胞吞噬^[12],是RDD在组织学上最为特征性改变,对于RDD有一定诊断意义。然而伸入运动并非特异的^[13],还可能出现在B-细胞淋巴瘤或H综合征患者中^[5]。不同时期皮疹的组织学表现可能会有不同,早期皮疹血管扩张伴中性粒细胞浸润可为突出表现,而晚期皮疹则纤维结缔组织增生较为明显^[5]并可能出现泡沫细胞^[14],Wang等认为这种泡沫细胞是组织细胞老化后的表现^[15]。在缺乏典型伸入运动的情况下,浆细胞在血管及腺体周围呈群集或带状浸润可能是诊断线索之一^[4]。RDD细胞特征性表达S100抗原,同时可有CD68、CD163、 α 1-抗胰蛋白酶、 α 1-抗糜蛋白酶、HAM-56阳性,而朗格汉斯细胞的标志物如CD1a、Langerin等表达为阴性^[16]。找到RDD细胞可确诊Rosai-Dorfman病。

病理表现上,CRDD需要与其他组织细胞增生性疾病相鉴别,如朗格汉斯组织细胞增生症,其中的组织细胞相对RDD细胞而言较小,核呈肾型并有亲表皮现象,S100可为阳性,然而CD1a及Langerin等朗格汉斯细胞标记阳性可作为与CRDD鉴别的要点;网状组织细胞增生症,组织学上以组织细胞胞质玻璃样变为特点,S100标记为阴性,较少浆细胞浸润;在黄色肉芽肿中,则可见Touton巨细胞,表现为S100局灶阳性而XIII因子特征性阳性。恶性组织细胞增生症也可出现S100阳性的组织细胞,但是病理上一般缺乏伸入运动

而可见明显细胞异形及核分裂现象。

4 CRDD的治疗

本病是为良性过程,部分患者可自愈,在Kong^[4]等报道的22例CRDD中,有7例患者自发缓解,因此针对部分皮疹局限的患者可不积极治疗。但对于部分泛发或皮疹进展者则建议治疗。因缺乏较高级别的临床证据,目前没有统一的治疗策略^[17]。对于局限单一的皮疹可尝试用手术治疗,Kong^[4]等对9例CRDD患者予外科手术切除后7例患者痊愈并在随访期间无复发。相对面积较大的皮疹可尝试使用激素外用或局部封闭以及冷冻治疗,或系统使用沙利度胺、糖皮质激素、氨苯砞或者维A酸等药物进行治疗^[5]。多数学者认为沙利度胺(300mg/d)是对CRDD较有效且安全性较好的治疗方法。然而有部分患者皮疹顽固对治疗抵抗且容易复发,对这类患者有学者尝试使用甲氨蝶呤、长春新碱等治疗。Marion等^[18]报道一例CRDD,在应用沙利度胺、阿维A及局部激素治疗效果欠佳后,使用甲氨蝶呤(起始10mg/周,随后逐渐增加剂量至20mg/周),治疗一个月后起效,随访6个月期间皮疹仍持续改善。目前仅有少数使用甲氨蝶呤治疗CRDD的个案报道^[19-22],其安全性及有效性仍有待临床观察。另外有学者尝试对顽固性皮疹使用长春新碱治疗,初始剂量为1mg每周,3次治疗后皮疹开始改善,12次治疗后皮疹痊愈,此后逐渐延长治疗间隔并停药,随访六个月皮疹无复发。提示对于难治性CRDD,长春新碱可为治疗选择之一^[23]。CRDD目前缺乏统一治疗规范,需要根据病情制定治疗方案并定期随访治疗结果。

皮肤Rosai-Dorfman病目前确切的病因不明,是否和病毒感染、IgG-4相关硬化性疾病、SLC29A3基因突变等有关目前尚不明确,还需进一步研究。此类疾病临床少见且皮疹多样缺乏特异性,在临床上容易误诊及漏诊,需要结合病理及特殊检查排除其他疾病。组织学上如果发现RDD细胞及伸入运动,对于皮肤Rosai-Dorfman有重要的诊断意义。然而仍需结合免疫组化及病原学检查排除其他疾病。本病一般预后较好,部分患者可自行消退,针对单一、局限、顽固性皮疹可采取手术切除,泛发性皮疹一般采用沙利度胺治疗。然而仍有一部份皮疹对治疗抵抗,可能需要采取激素、免疫抑制剂等治疗。目前CRDD尚缺乏统一的治疗规范,甲氨蝶呤、长春新碱等药物对该病的有效性安全性还需进一步临床证据。

参考文献

- [1] 宋显利,柳曦光,李琛,等.皮肤Rosai-Dorfman病1例[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2017,16(1):71-72.
- [2] Destombes P. Adenitis with lipid excess, in children or young adults, seen in the Antilles and in Mali. (4 cases)[J]. Bull Soc Pathol Exot Filiales, 1965, 58(6):1169-1175.
- [3] Rosai J, Dorfman R F. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. A newly recognized benign clinicopathological entity[J]. Arch Pathol, 1969, 87(1):63-70.
- [4] Kong Y, Kong J, Shi D. Cutaneous Rosai-Dorfman disease, a clinical and histopathologic study of 25 cases in China[J]. 2007, 31(3):341-350.
- [5] Gameiro A, Gouveia M, Cardoso J C, et al. Histological variability and the importance of clinicopathological correlation in cutaneous Rosai-Dorfman disease[J]. An Bras Dermatol, 2016, 91(5):634-637.
- [6] 罗颖君,马寒. Rosai-Dorfman病发病机制的研究进展[J]. 国际皮肤性病学杂志, 2016, 42(4):247-249.
- [7] 刘旭,胡余昌,唐立华. Rosai-Dorfman病研究进展[J]. 中华病理学杂志, 2017, 46(6):443-446.
- [8] Ti K, Te C, Ly L. IgG4-positive plasma cells in cutaneous Rosai-Dorfman disease: an additional immunohistochemical feature and possible relationship to IgG4-related sclerosing disease[J]. 2009, 36(10):1069-1073.
- [9] 王秋鹏,甘梅富,翁寿向,等. IgG4在 Rosai-Dorfman 病组织中的表达及意义[J]. 中华病理学杂志, 2015(10):729-733.
- [10] Morgan N V, Morris M R, Cangul H, et al. Mutations in SLC29A3, encoding an equilibrative nucleoside transporter ENT3, cause a familial histiocytosis syndrome (Faisalabad histiocytosis) and familial Rosai-Dorfman disease[J]. PLoS Genet, 2010, 6(2):e1000833.
- [11] Ma H, Huang H, Li M, et al. Case for diagnosis. Cutaneous Rosai-Dorfman disease[J]. An Bras Dermatol, 2014, 89(1):171-172.
- [12] 苏向阳,许庆芳,万苗坚,等. 皮肤Rosai-Dorfman病的临床及病理学分析[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2010, 17(3):211-213.
- [13] Maia R C, de Meis E, Romano S, et al. Rosai-Dorfman disease: a report of eight cases in a tertiary care center and a review of the literature[J]. Braz J Med Biol Res, 2015, 48(1):6-12.
- [14] Wang K H, Cheng C J, Hu C H, et al. Coexistence of localized Langerhans cell histiocytosis and cutaneous Rosai-Dorfman disease[J]. Br J Dermatol, 2002, 147(4):770-774.
- [15] Wang F, Zhou H, Luo D Q, et al. Dermatoscopic findings in cutaneous Rosai-Dorfman disease and response to low-dose thalidomide[J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2014, 12(4):350-352.
- [16] Luder C M, Nordmann T M, Ramelyte E, et al. Histiocytosis - cutaneous manifestations of hematopoietic neoplasm and non-neoplastic histiocytic proliferations[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2018.
- [17] Classen C F, Minkov M, Lehrbecher T. The Non-Langerhans Cell Histiocytoses (Rare Histiocytoses)-Clinical Aspects and Therapeutic Approaches[J]. Klin Padiatr, 2016, 228(6-07):294-306.
- [18] Nadal M, Kervarrec T, Machet M C, et al. Cutaneous Rosai-Dorfman Disease Located on the Breast: Rapid Effectiveness of Methotrexate After Failure of Topical Corticosteroids, Acitretin and Thalidomide[J]. Acta Derm Venereol, 2015, 95(6):758-759.
- [19] Sun N Z, Galvin J, Cooper K D. Cutaneous Rosai-Dorfman disease successfully treated with low-dose methotrexate[J]. JAMA Dermatol, 2014, 150(7):787-788.
- [20] Nasser E, Belisle A, Funaro D. Rosai-Dorfman disease treated with methotrexate and low-dose prednisone: case report and review of the literature[J]. J Cutan Med Surg, 2012, 16(4):281-285.
- [21] 王小坡,孙建方. 甲氨蝶呤口服联合复方倍他米松注射液皮损内注射治疗皮肤Rosai-Dorfman病一例[J]. 中华皮肤科杂志, 2016, 49(9):662.
- [22] Nadal M, Kervarrec T, Machet M C, et al. Cutaneous Rosai-Dorfman Disease Located on the Breast: Rapid Effectiveness of Methotrexate After Failure of Topical Corticosteroids, Acitretin and Thalidomide[J]. Acta Derm Venereol, 2015, 95(6):758-759.
- [23] Liu P, Wang P, Du J, et al. Successful treatment of refractory cutaneous Rosai-Dorfman disease with vincristine[J]. J Dermatol, 2015, 42(1):97-98.
- [24] 钟玉敏,朱铭,陈树宝,等. 永存第五对主动脉弓[J]. 罕少疾病杂志, 2000, 7(1):1-2.
- [25] 王成林,林贵. 罕见病少见病的诊断与治疗[M]. 北京:人民卫生出版社, 1999, 215-216.

【收稿日期】 2018-03-24