

# 幼兒黃色肉芽腫併雙眼侵犯 — 病例報告 —

王敦正 陳秀琴 陳立仁\* 蘇信義

馬偕紀念醫院 皮膚科 眼科\*

## Juvenile Xanthogranuloma with Binocular Involvement — A Case Report —

Tsun-cheng Wang Hsiu-chin Chen Lee-jen Chen\* Hsin-yi Su

A 7-month-old female baby presented with multiple cutaneous papules and haziness of the right eye. The result of skin biopsy was compatible with juvenile xanthogranuloma (JXG). The ophthalmologic examination revealed leucoma in the right eye, mild hyphema in the left eye, and bilateral glaucoma. Multiple cutaneous JXG with binocular involvement was diagnosed. Besides, the electro-encephalographic study showed abnormal waves and CT scan showed 2 calcified spots of unknown characters in the frontal lobe. The patient received acetazolamide (Diamox) and topical carteolol and flumetholon ophthalmic solution therapy, the intraocular pressure gradually turned to normal range and there was no recurrence of hyphema. We herein report the rare case and review the literature briefly. (*Dermatol Sinica* 15 : 181-185,1997)

**KEY WORDS:** JUVENILE XANTHOGRANULOMA, HYPHEMA, GLAUCOMA

一位七個月大的女嬰，因多發性皮膚丘疹及右眼白濁而來院檢查。其中，皮膚切片顯示出典型幼兒黃色肉芽腫 (juvenile xanthogranuloma, 簡稱 JXG) 的表現；而眼部檢查發現右眼有角膜白化 (leucoma)，左眼有輕度前房出血 (hyphema)，及兩側眼壓升高情形。我們診斷為 JXG 合併雙眼侵犯。此外，患者有略為異常的腦波且腦部斷層掃描出現性質不詳的小鈣化點於額葉。病患接受 diamox 及局部 carteolol 與 flumetholon 點眼劑治療後，眼壓恢復正常且無前房出血再復發。我們報告此一少見病例並做文獻回顧。(中華皮誌 15 : 181-185,1997)

From the Department of Dermatology and Ophthalmology\*, Mackay Memorial Hospital, Taipei, Taiwan, ROC

Accepted for publication : December 31, 1996

Reprint requests : Tsun-cheng Wang, MD. 92 Sec2 Chung-san N Rd, Taipei, Taiwan.

TEL : 5433535 ext 2210, FAX : 5433642

## 前言

幼兒黃色肉芽腫 (juvenile xanthogranuloma, 以下簡稱 JXG) 是一種好發於嬰幼兒時期的良性組織球腫瘤<sup>1</sup>。病灶主要在頭頸部, 其次為軀幹及四肢, 通常會在發生後 1 至 5 年內消退<sup>1</sup>。除了皮膚的表徵之外, 部份患者會有眼部及其他內臟器官侵犯情形; 而合併血癌, 神經纖維瘤, Niemann-Pick 氏症等病例亦有所記載<sup>2-4</sup>, 因此皮膚科醫師在面對 JXG 病患時, 仍需特別小心。對此, 我們報告一例皮膚 JXG 合併兩眼侵犯, 並伴隨中樞神經系統異常的少見病例, 並做相關文獻回顧。

## 病例報告

一位 7 個月大的女嬰, 因皮膚及眼睛異常而被帶至本院。據家長描述, 該女嬰出生時情況良好; 直到滿月之後, 才在臉、頸部出現一些小腫塊, 且陸續在四肢、軀幹等處發現類似病灶。另外, 偶爾也感覺到小孩雙眼較紅; 最近發現其右眼變白, 再加上皮膚小腫塊未消, 於是決定求醫。追溯其家族史, 並無類似情形或其他特殊疾病。

理學檢查可見於顏面 (包括眼瞼)、軀幹、及四肢等處有許多大小不一, 但未超過 1 公分的黃紅色平滑丘疹 (Fig. 1); 此外, 皮膚並無結痂、脫屑、潰瘍或紅腫等變化, 也未發現肝脾及淋巴結腫大。另一方面, 右眼角膜明顯白化 (Fig. 1), 左眼則有輕度

前房出血 (hyphema)。兩側角膜均顯得較大 (OD : 13 mm, OS : 12 mm) 且眼壓明顯上昇 (OD : 45 mmHg, OS : 42 mmHg)。家長否認有任何眼部外傷事件發生。電腦斷層掃描及超音波檢查並未發現在眼眶或眼球內部有明顯腫塊存在。

實驗室檢查方面: 血液值及凝血機能正常, 也無肝、腎功能或血脂肪代謝異常。由於病患在坐、爬動作上稍顯遲緩, 於是安排了腦部超音波檢查。結果發現兩側前腦室旁各有一高回音值 (hyperechogenicity) 的小結節存在, 在未加顯影劑之電腦斷層攝影下則呈現類似鈣化點的影像於兩邊腦室旁額葉白質內。腦波檢查出現不穩定的背景節律夾雜高波幅的慢波, 不過並未存在特殊之癲癇波。

從腹部皮膚取下的丘疹, 在組織學上可見從真皮上層到皮下組織均有緻密的細胞浸潤 (Fig. 2)。高倍下, 可見表皮正常, 真皮層有許多空泡狀或泡沫狀組織球聚集, 以及核呈花環狀 (wreath-like) 排列的 Touton 氏巨細胞存在 (Fig. 3)。另外, 局部亦可見到嗜伊紅性球和淋巴球散佈其中。S-100 染色結果為陰性。

由以上臨床及病理學資料, 我們診斷為多發性 JXG 合併兩眼虹彩 (iris) 侵犯, 及性質不詳的腦部鈣化點。

病患在分院眼科門診接受口服降壓劑 (Diamox, 即 acetazolamide), beta 阻斷劑

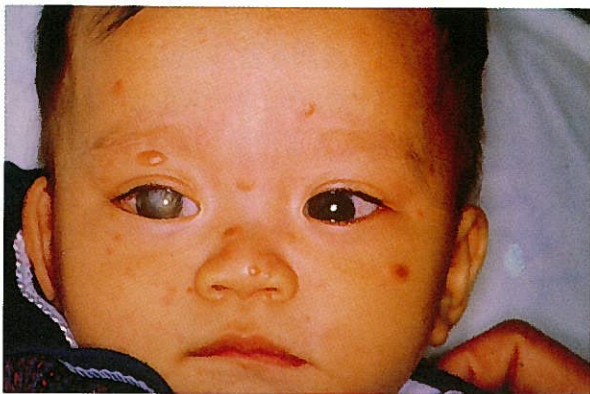
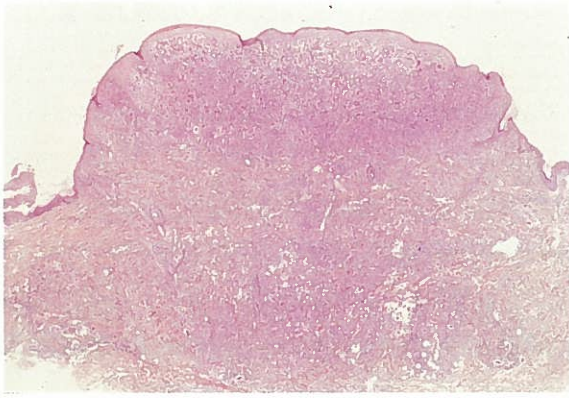


Fig.1. Opaque right cornea and multiple various-sized yellowish-red papules on the face and trunk.

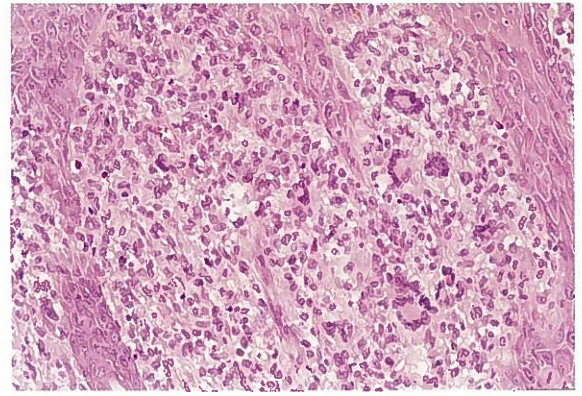


**Fig. 2.** Low power view showing a dense cellular infiltrate involving the entire dermis and extending into the subcutaneous tissue. (H&E 20X)

(arteoptic solution，即 carteolol) 及局部類固醇點眼液 (FML，含 flumetholon) 治療後，雙眼眼壓逐漸恢復正常，且無前房出血情形再生。後因病患隨母出國，因此無法對其皮膚及腦部做進一步之追蹤檢查。

## 討論

JXG 是好發於一歲以內嬰幼兒時期的良性皮膚組織球腫瘤，約 50% 的病例發生於六個月內的小嬰兒<sup>1</sup>。外觀可呈現單一至多個黃紅色的丘疹或結節。其中，丘疹型多見於幼年時期，而結節型以青壯年人為主<sup>5</sup>。至於如同本病例般出現多發性病灶者，在 JXG 患者群中並不多見，國外文獻中，多發性患者約佔整體之 1/3<sup>6</sup>。檢驗值方面，患者不會出現脂肪代謝異常情形，此點可做為與皮膚黃色瘤 (xanthoma) 鑑別診斷的依據<sup>1,5</sup>。組織病理學上，早期的病灶僅見真皮部有組織球聚集，偶有脂化 (lipidization) 現象，夾雜有少數淋巴球或嗜伊紅性球浸潤<sup>7</sup>。成熟的病灶可見到泡沫細胞，異物巨細胞，Touton 氏巨細胞及組織球，淋巴球，嗜伊紅性球等在真皮部呈肉芽狀 (granulomatous) 浸潤，最後可出現纖維組織<sup>1,7</sup>。其中，核呈花環狀排列的 Touton 氏巨細胞更為 JXG 的特徵<sup>1,7</sup>。我們可以此巨細胞及發炎細胞之有無，做為 JXG 與皮膚黃色瘤鑑別診斷的依據<sup>8</sup>。在免疫染色方面，JXG 對某些組織球標記，如：CD68，



**Fig. 3.** At higher magnification showing multiple vacuolated or foamy histiocytes and wreath-shaped Touton giant cells in the upper dermis. (H&E 200X)

HAM56，lysozyme，及 vimentin 呈陽性反應；對 S-100 則為陰性<sup>9,10</sup>。利用後面這項特點，可做為 JXG 對 histiocytosis-X 或先天自癒性網狀組織球增多症鑑別診斷的參考<sup>1,5,7</sup>。本病例不論就臨床外觀，分佈，發生的時間，實驗室檢查值及組織病理學，包括免疫染色結果，均吻合上述 JXG 的特徵。

眼部 JXG 的侵犯是一種少見，但已被確認的皮膚外 JXG 表徵之一，最早是由 Blank 等人於 1949 年提出<sup>11</sup>，之後陸續有病例報告。就整個眼部結構而言，從最外側的眼瞼、結膜到最內側的網膜、視神經及眼眶等均可產生<sup>12-16</sup>。雖然有報告指出眼部 JXG 的發生率為 10%<sup>17</sup>，不過其他作者的資料則未顯示如此高的發生率<sup>6,10,18</sup>。眼部 JXG 較易見於丘疹型皮膚 JXG 患者，其他臟器的 JXG 則好發於結節型皮膚 JXG 病患<sup>5</sup>。虹彩及睫狀體是整個眼部中最好發的部位，而合併症也最不容忽視<sup>18</sup>。典型的臨床表徵有：局部或彌散性虹彩腫併黃棕色變化，虹彩炎 (呈紅眼現象)，自發性前房出血，及次發性青光眼等<sup>12,19</sup>。其中，最常見者為前房出血及青光眼，如同本病例所示。而文獻更指出，對於一歲以內的嬰幼兒發生自發性前房出血時，不論有無皮膚病灶表現，首要考慮項目就是 JXG<sup>12,20</sup>。某些病患的眼部症狀甚至可比皮膚病灶早數星期至數月顯現出來<sup>12,19</sup>。至於引發前房出血及青光眼的的原因，有作者提出，分別是因為

在虹彩病灶部位有許多薄壁、彎曲且易破裂的血管存在，再加上脫落的組織球塞住隅角 (chamber angle) 所致<sup>12</sup>。本病例自滿月起就有紅眼現象，我們認為極可能就是虹彩炎表現；至於角膜白化，則推斷是由於慢性青光眼，造成角膜內皮細胞損傷，導致角膜水腫及結癥所致。其他會引起前房出血的疾病尚有：外傷、鐮刀型紅血球症、白血病、血小板低下症、histiocytosis X 及網膜芽細胞瘤 (retinoblastoma) 等<sup>20</sup>。我們的小病患並無眼部外傷之病史與表徵，血液檢查值正常，理學及影像檢查也未發現腫塊存在，因此，上述項目均可排除。配合患者皮膚之臨床及病理資料，在沒有眼部直接組織報告情況下，我們仍確信這是一例 JXG 侵犯虹彩的病例。事實上，有作者指出，若同時出現有皮膚及眼部表徵時，僅需皮膚之病理診斷即可，且直接做虹彩切片的話，有時會引起廣泛的前房出血，反而加重病情<sup>19,21</sup>。因此，正確的皮膚病灶診斷對患者是十分重要的。若無皮膚表徵時，可考慮採用前房抽水 (paracentesis) 來診斷<sup>19,22</sup>。

大多數虹彩 JXG 患者多屬單側性質，僅有極少數病例報告為兩側性<sup>19,21,23</sup>。文獻提及的病患表現可為一隻眼睛牛眼化 (buphthalmic) 及角膜混濁，而另一隻眼睛則顯現前房出血<sup>23</sup>，如同本病例一樣；或者是兩眼相繼出現角膜混濁與青光眼<sup>19,21</sup>。本病例另一特殊之處為同時有眼瞼與虹彩病灶發生，這和 Zimmerman 的說法不同，後者認為虹彩侵犯的病患不易有眼瞼病灶並存，反之亦然<sup>12</sup>。

由於虹彩病灶不似皮膚病灶般有自癒傾向，再加上其引起青光眼與繼發性失明的後果嚴重，因此，積極的治療是必須的<sup>18</sup>。通常可採用 acetazolamide (Diamox) 及局部類固醇點眼劑治療，有時療程需數月之久<sup>20</sup>。對於頑強的病例，可考慮放射線療法或局部結膜下類固醇注射<sup>24,25</sup>。

JXG 合併中樞神經系統侵犯的病例亦十分罕見。由於組織取得不易，再加上病患可能無神經學症狀，因此真正的發生率不得而知。就文獻記載，病患的臨床表現不一，可從不特定的“記憶喪失”到尿崩

症、硬腦膜下積水、小腦運動失調、複視、顏面神經麻痺、癲癇等<sup>26-29</sup>，甚至有致死情況發生<sup>26</sup>。至於皮膚病灶上，大多數為多發性，少數為單一腫瘤或無皮膚表徵存在<sup>29</sup>。除少數例子有直接組織證明外，其餘均藉由皮膚切片，輔以腦部斷層攝影、腦脊髓液細胞學檢驗或腦波檢查來獲得診斷。患者多半接受化學治療，放射線照射，或手術治療<sup>29</sup>。雖然本病例在腦部超音波、電腦斷層及腦波均有異常發現，不過我們認為無法因此就斷定患者的腦部亦受到侵犯。

雖然 JXG 在大多數情況下為良性、自癒性的疾病，但皮膚外的侵犯，尤其是眼部，是不容輕忽的。有鑑於此，部份作者甚至建議所有的皮膚 JXG 患者應同時接受眼科檢查<sup>18,20</sup>。最近 Chang 等人提到，凡屬多發性皮膚 JXG 病患，年齡在 2 歲以下，且為初次診斷時，即為眼部 JXG 之高危險群，宜接受眼科檢查<sup>30</sup>。由本例之經驗，我們驗證此一論點。另外，我們更要指出，面對這樣的患者，除了眼部之外，也應注意其他器官受侵犯之可能性，因此應施行詳細的理學及實驗室檢查，才能使患者得到最完善的治療。

## 參考文獻

1. Chu AC: Class II histiocytosis - mononuclear phagocytes other than Langerhans cells. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG eds., *Textbook of Dermatology*. 5th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publication, 2052-2053, 1992.
2. Garcia-Pena P, Mariscal A, Abellan C, et al.: Juvenile xanthogranuloma with extracutaneous lesions. *Pediatr Radiol* 22: 377-378, 1992.
3. Zvulunov A, Barak Y, Metzker A: Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis, and juvenile chronic myelogenous leukemia. World statistical analysis. *Arch Dermatol* 131: 904-908, 1995.
4. Sibulkin D, Olichney JJ: Juvenile xanthogranuloma in a patient with Niemann-Pick disease. *Arch dermatol* 108: 829-831, 1973.
5. Tanz WS, Schwartz RA, Janniger CK: Juvenile xanthogranuloma. *Cutis* 54: 241-245, 1994.
6. Cohen BA, Hood A: Xanthogranuloma: report on clinical and histologic findings in 64 patients. *Pediatr Dermatol* 6: 262-266, 1989.
7. Lever WF, Schaumburg-Lever G: *Histopathology of*

- the skin. 7th ed. Philadelphia : J B Lippincott Co, 442-443, 1990.
8. Mckee PH : Pathology of the skin with clinical correlations. 2nd ed. London : Mosby-Wolfe, 16.29-16.30, 1996.
  9. Sonada T, Hashimoto H, Enjoji M : Juvenile xanthogranuloma. Clinicopathologic analysis and immunohistochemical study of 57 patients. *Cancer* 56 : 2280-2286, 1985.
  10. Sanguenza OP, Salmon JK, White Jr. CR, et al. : Juvenile xanthogranuloma : a clinical, histopathologic and immunohistochemical study. *J Cutan Pathol* 22 : 327-335, 1995.
  11. Blank H, Eglick PG, Beerman H : Nevroxanthoendothelioma with ocular involvement. *Pediatrics* 4 : 349-354, 1949.
  12. Zimmerman LE : Ocular lesions of juvenile xanthogranuloma. *Am J Ophthalmol* 60 : 1011-1035, 1965.
  13. Yanoff M, Perry HD : Juvenile xanthogranuloma of the corneoscleral limbus. *Arch Ophthalmol* 113 : 915-917, 1995.
  14. DeBarge LR, Chan CC, Greenberg SC, et al. : Chorioretinal, iris, and ciliary body infiltration by juvenile xanthogranuloma masquerading as uveitis. *Surv Ophthalmol* 39 : 65-71, 1994.
  15. Shields CL, Shields JA, Buchanan HW : Solitary orbital involvement with juvenile xanthogranuloma. *Arch Ophthalmol* 108 : 1587-1589, 1990.
  16. Wertz FD, Zimmerman LE, Mc Keown CA, et al. : Juvenile xanthogranuloma of the optic nerve, disk, retina, and choroid. *Ophthalmology* 89 : 1331-1335, 1982.
  17. Roper SS, Spraker MK : Cutaneous histiocytosis syndromes. *Pediatr Dermatol* 3 : 19-30, 1985.
  18. Dapling RB, Nelson ME : Ocular lesions in patients with cutaneous juvenile xanthogranuloma. *Br J Dermatol* 130 : 260-261, 1994.
  19. Casteels I, Olver J, Malone M, et al. : Early treatment of juvenile xanthogranuloma of the iris with subconjunctival steroids. *Br J Ophthalmol* 77 : 57-60, 1993.
  20. Murdoch A, DosAnjos R, Parsons JM, et al. : Spontaneous hyphema in childhood. *Eur J Pediatr* 150 : 717-718, 1991.
  21. Smith JL, Ingram RM : Juvenile oculodermal xanthogranuloma. *Br J Ophthalmol* 52 : 696-703, 1968.
  22. Schwartz LW, Rodrigues MM, Hallett JW : Juvenile xanthogranuloma diagnosed by paracentesis. *Am J Ophthalmol* 77 : 243-246, 1974.
  23. Hadden OB : Bilateral juvenile xanthogranuloma of the iris. *Br J Ophthalmol* 59 : 699-702, 1975.
  24. MacLeod PM : Juvenile xanthogranuloma of the iris managed with superficial radiotherapy. *Clinic Radiol* 37 : 295-296, 1986.
  25. Treacy KW, Letson RD, Summers CG : Subconjunctival steroid in the management of uveal juvenile xanthogranuloma : a case report. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 27 : 126-128, 1990.
  26. Flach DB, Winkelmann RK : Juvenile xanthogranuloma with central nervous system lesions. *J Am Acad Dermatol* 14 : 405-411, 1986.
  27. Chu AC, Wells RS, MacDonald DM : Juvenile xanthogranuloma with recurrent subdural effusions. *Br J Dermatol* 105 : 97-101, 1981.
  28. Botella-Estrada R, Sanmartin O, Grau M, et al. : Juvenile xanthogranuloma with central nervous system involvement. *Pediatr Dermatol* 10 : 64-68, 1993.
  29. Okubo T, Okabe H, Kato G : Juvenile xanthogranuloma with cutaneous and cerebral manifestations in a young infant. *Acta Neuropathol* 90 : 87-92, 1995.
  30. Chang MW, Frieden IJ, Good W : The risk of intraocular juvenile xanthogranuloma : survey of current practices and assessment of risk. *J Am Acad Dermatol* 34 : 445-449, 1996.