

成人胸腺朗格罕细胞组织细胞增生症 1 例报告

吴维栋 黄 麟 郑剑滔 朱 勇*

(福建医科大学附属协和医院胸外科, 福州 350001)

文献标识:D

文章编号:1009-6604(2019)11-1050-04

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2019.11.024

朗格罕细胞组织细胞增生症(Langerhans cell histiocytosis, LCH)是一组未成熟树突细胞增生紊乱性疾病,也是一种网状内皮组织疾病,发病机制复杂,至今尚未明确。该病可累及全身多个系统,临床表现多样,如疼痛、脾大、发热、咳嗽、多饮多尿、头疼、突眼、淋巴结肿大、走路不稳,甚至出现神经精神症状等,发病率低,可见于任何年龄组,小儿多见,成人多成隐袭性,常为慢性病程,具体治疗方式不明确。2017 年 6 月我科收治 1 例成人胸腺 LCH,报道如下。

1 临床资料

男,33 岁,因体检胸部薄层 CT 发现前纵隔肿物 19 d 入院。无明显特殊不适,无特殊既往病史。入院查体:生命体征平稳,神志清,精神可,营养中等,查体合作,对答切题。双侧锁骨上淋巴结未触及肿大,双侧呼吸动度匀称,双侧触觉语颤正常,叩诊音清,双肺呼吸音清,未闻及干湿啰音、胸膜摩擦音等,心音清晰,心律齐,无杂音。腹平软,无压痛、反跳痛。双下肢无浮肿。

入院后血常规、生化、凝血功能、甲状腺功能、输血免疫普查、多肿瘤标志物、抗骨骼肌抗体等结果正常。心电图、心脏彩超、肺功能检查结果均正常。胸部 CT:前纵隔软组织密度 0.8 cm 结节灶,性质不确定,余无特殊(图 1)。

术前诊断前纵隔肿物性质待查,与患者充分沟通后,行剑突下切口人工气胸胸腔镜下前纵隔肿物切除术(图 2)。双腔气管插管麻醉。取平卧位,剑突下正中取长约 2.0 cm 横切口为观察孔,双侧锁骨中线肋缘下靠内侧分别做一长约 0.5 cm 切口为操作孔,置入 trocar 建立人工气胸,游离胸骨后间隙至前上纵隔,打开右侧纵隔胸膜,超声刀逐步沿肿物及胸腺周围分离组织,完整切除肿物及周围胸腺、双侧纵隔脂肪组织,观察无明显活动性出血,逐层缝合关胸。手术时间 1 h,出血量 10 ml,术后住院 2 d。病理诊断:(前纵隔肿物)LCH,周围找到淋巴结 6 枚均

呈反应性增生,未见肿瘤(图 3)。免疫组化:S-100、CD1a、Langerin 阳性,抗酸染色阴性,结核分枝杆菌 PCR 检测阴性。经院内多学科综合治疗后,复查胸部 CT(图 4)、全身骨骼显像、头颅 MRI、甲状腺彩超等,均无异常。出院后每 6 个月返院复查一次,随访 24 个月,无病生存。

2 讨论

LCH 包括嗜酸性肉芽肿、韩-薛-柯病和勒-雪病,是朗格罕细胞寡克隆性聚集的一种疾病,但在组织病理学上均表现为大量的 Langerhans 细胞增生伴嗜酸性细胞、淋巴细胞和浆细胞浸润。Glottzbecker 等^[1]认为该病有克隆性、侵袭性增生的特点,应称为恶性疾病;Ng-Cheng-Hin 等^[2]认为该病是一种反应性非肿瘤增殖性疾病,并不伴有肯定的感染因素和脂肪代谢异常。因此,该病良恶性存在争议。

LCH 在儿童发病率为 4 人/100 万~5 人/100 万,成人发病率仅为 1 人/100 万~2 人/100 万,男性多于女性。临床表现因受累器官及系统的不同而异,在首诊科室上以骨科最为多见,其次是呼吸科、皮肤科、肾内科、血液科,也有可能就诊于口腔科、妇产科、内分泌科、肿瘤科等。因此,临床上漏诊、误诊率较高。根据以上情况,国际组织细胞学会将 LCH 分为单系统病变(single-system LCH, SS-LCH)和多系统病变(multi-system LCH, MS-LCH),其中 SS-LCH 又分为单病灶性和多病灶性病变,MS-LCH 又分为高危组和低危组。嗜酸性肉芽肿亚型多为 SS-LCH,韩-薛-柯病和勒-雪病亚型多为 MS-LCH。SS-LCH 发病率明显高于 MS-LCH^[3]。国际组织细胞学会还报道成人 LCH 患者从发现到初诊的中位时间约为 4 个月^[4]。

因该病本身无特异性临床表现,辅助检查也无特异性表现。局部病变可以通过 CT、MRI、彩超、ECT、X 线等检查发现,全身性病变可以通过 PET-CT

* 通讯作者, E-mail: dr. zhuyong@163.com

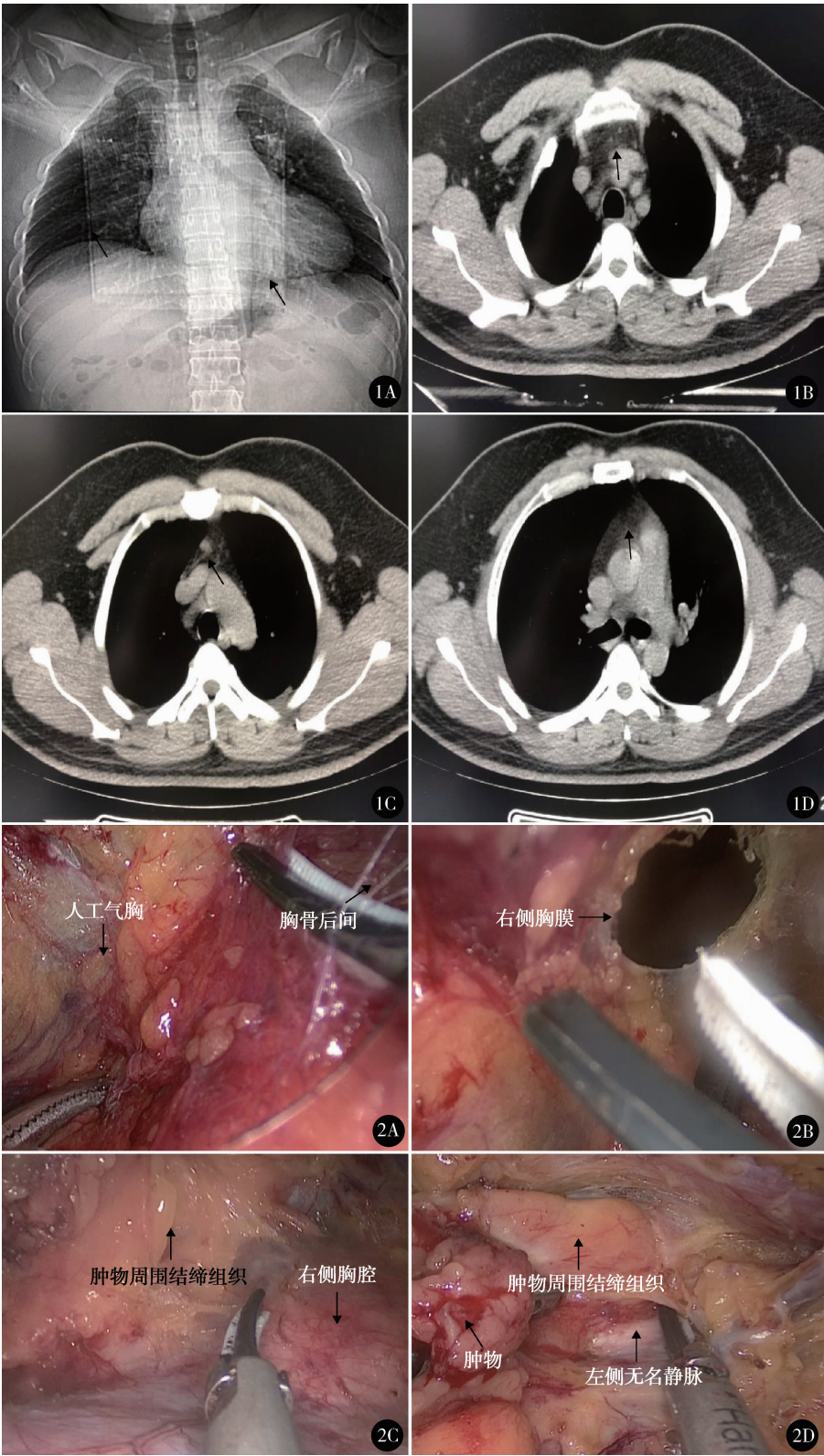


图 1 术前胸部 CT 示前纵隔一直径约 0.8 cm 结节软组织灶, 双肺纹理清晰, 未见明显实质性病变, 气管及支气管通畅, 余纵隔内未见明显肿大淋巴结影, 未见胸水征 A. 胸部 CT 肺窗冠状面显示双肺纹理清晰, 心影大小正常; B. 胸部 CT 纵隔窗横断面前纵隔肿物上极; C. 胸部 CT 纵隔窗横断面前纵隔肿物主要瘤体; D. 胸部 CT 纵隔窗横断面前纵隔肿物下极 图 2 A. 建立人工气胸, 游离胸骨后间隙; B. 打开右侧纵隔胸膜; C. 右侧胸腔无明显粘连、积液, 胸膜光滑、无结节; D. 前纵隔于左无名静脉水平见一实性结节, 直径约 1.0 cm, 边界清楚

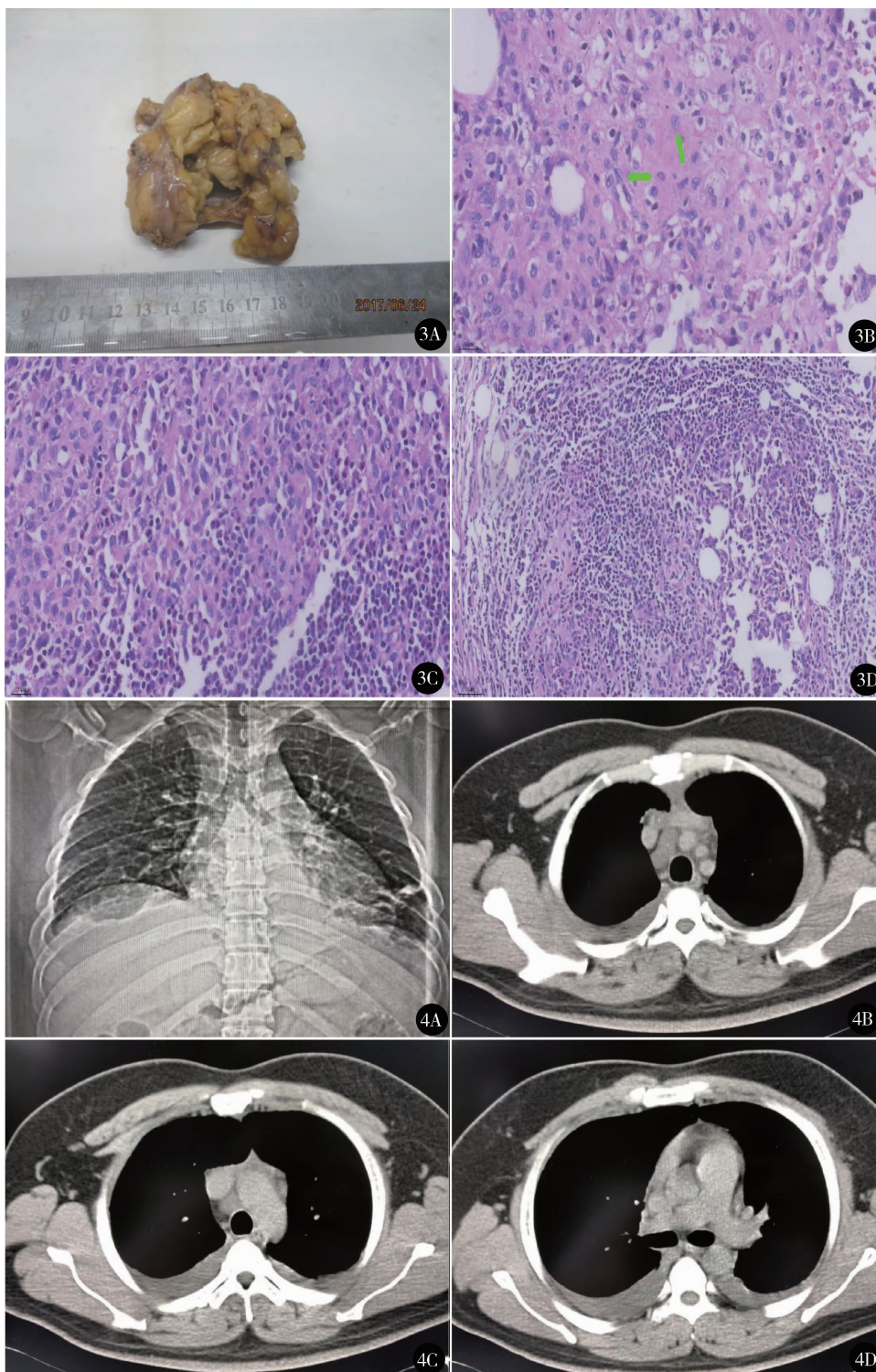


图3 实体标本及组织病理学 A. 病理实体标本; B. 箭头所指为朗格罕细胞, 细胞胞浆丰富, 嗜酸性, 核呈椭圆形或短梭形, 核沟明显, 呈类似咖啡豆样形态 (HE 染色 $\times 400$); C. 嗜酸性粒细胞 (细胞呈现圆形或者椭圆形, 细胞体较大, 胞质内含有嗜酸性颗粒)、增生炎症细胞 (炎症区细胞出现再生和增殖, 可见细胞变性, 部分渗出, 甚至坏死)、腺体组织及周围脂肪组织 (可见腺体镜下结构及脂肪球) (HE 染色 $\times 100$); D. 朗格罕细胞形态较温和, 异型性不明显或轻度异型, 核分裂像罕见, 弥漫性分布在嗜酸性粒细胞和淋巴细胞背景中 (HE 染色 $\times 100$) 图4 术后胸部 CT 示纵隔呈术后改变, 未见明显肿大淋巴结影, 双肺纹理稍增粗, 气管及支气管通畅, 双侧胸腔少量胸水 A. 双肺纹理稍增粗; B. 未见明显肿大淋巴结影, 纵隔脂肪组织切除后; C. 肿物及周围胸腺、双侧纵隔脂肪组织切除后; D. 纵隔脂肪组织切除后 (与图1相对应)

进行早诊断、早评估。LCH 的常规确诊依据以病理形态学和免疫组化为主。于病变部位找到典型的 LCH 细胞,呈圆形,中间可见凹陷,性质较活跃,表现出与正常细胞完全不同的抗原标记。免疫组化 S-100 阳性通常是特征性表现,诊断的必要条件是 CD1a 或 Langerin (CD207) 阳性或电镜下发现 Birbeck 颗粒。但是目前诊断的金标准有所改变^[5],因为免疫组化细胞 CD207 阳性即可肯定 Birbeck 颗粒的存在。本病需与霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、慢性肉芽肿性炎、胸腺瘤、胸腺囊肿、白血病等相鉴别。

目前,LCH 的治疗标准尚无统一,治疗方法包括手术、放疗、化疗、免疫治疗等。一般认为纵隔肿物的胸腔镜手术适应证为直径 < 6 cm,增强 CT 检查示肿物与纵隔大血管分界清楚,有较为完整的包膜,术前经内科治疗症状控制稳定的重症肌无力的非外浸润性胸腺瘤 (Masaoka 分期为 I、II 期)。手术治疗主要适用于 SS-LCH 或者伴有压迫症状的患者^[6],必要时辅助化疗。对于 SS-LCH 患者还可以予以局部病灶放疗,联合或单用激素治疗^[7,8],在激素治疗失效后,也可以予以挽救性化疗^[9,10]。MS-LCH 主要有化疗、放疗、免疫治疗^[11-13],对 BRAF 基因阳性者行靶向治疗,但效果仍在探索^[14]。Le 等^[15]报道肺部 LCH 治疗后 1、3、5 年总生存期 (overall survival, OS) 分别为 96%、92% 和 73%。虽然国内外尚未有明确的数据表明 LCH 治疗与不治疗的关系如何,但是数据表明如果进展为有危险器官受累或者复发时有危险器官受累,2 年 OS 从 92% 或 97% 降至 40% 或 48%^[16]。

检索中国知网、万方数据、维普中文科技期刊数据库、中国生物医学文献服务系统、中国生物医学期刊引文数据库、Pubmed 等数据库关于“成人胸腺朗格罕细胞组织细胞增生症”的相关研究,剔除重复报道病例、未行活检患者及缺少免疫组化证据支持的病例。1986~2017 年共 79 例资料完整的成人患者被报道,其中疾病累及“胸腺”4 例,但均为多器官或系统累及,鲜有单系统病变。

本例术前结合相关辅助检查及病史、查体,考虑前纵隔肿物为胸腺瘤或淋巴瘤可能性大,且术前 CT 考虑该处淋巴结影未考虑明显炎性或其他原因肿大,仅仅是可在影像图所见,与病例自身个体差异性及组织发生发展有关,并未确诊或者疑诊胸腺 LCH,我们考虑与该病发病率较低,临床症状无特征,相关疾病认识不足,往往确诊需要病理结果有关。术中见肿物及周围组织情况与常规前纵隔肿物无明显差异,予以完整切除,包括前纵隔肿物及周围结缔组织,并未目标性地切除 R2、R4 组淋巴结,有部分切除考虑与肿物周围脂肪组织粘连紧密,符合诊疗规范。术后心电监护、吸氧、止咳、化痰等常规处理后,恢复良好,无并发症,其他器官或系统也无转移灶或多原发病灶。术后复查胸部 CT 残余部分 R2 和 R4 组淋巴结会出现代偿性增大,此后也自行

消退。现定期随访 2 年,仍无病健康存活。

综上所述,我们认为虽然 LCH 存在较多的漏诊、误诊,针对该病的系统性回顾临床研究较少,随着对 LCH 的研究报道不断增多,疾病认识的不断深入及治疗方法的不断改进,根据不同分型,不同病灶部位,采取个体化的治疗模式,才是提高本病的治愈率、生存率,降低死亡率、复发率,改善生活质量的关键。

参考文献

- 1 Glotzbecker MP, Carpentieri DF, Dormans JP. Langerhans cell histiocytosis: a primary viral infection of bone? Human herpes virus 6 latent protein detected in lymphocytes from tissues of children. *J Pediatr Orthop*, 2004, 24 (1): 123-129.
- 2 Ng-Cheng-Hin B, O'hanlon-Brown C, Alifrangis C, et al. Langerhans cell histiocytosis: old disease new treatment. *QJM*, 2011, 104 (2): 89-96.
- 3 许霞, 刘卫平, 杨群培, 等. Langerhans 细胞组织细胞增生症 258 例临床病理特征和免疫表型分析. *中华病理学杂志*, 2012, 41 (2): 91-96.
- 4 Arico M, Girschikofsky M, Genereau T, et al. Langerhans cell histiocytosis in adults report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer*, 2003, 39 (16): 2341-2348.
- 5 Valladeau J, Ravel O, Dezutter-Dambuyant C, et al. Langerin, a novel C-type lectin specific to Langerhans cells, is an endocytic receptor that induces the formation of Birbeck granules. *Immunity*, 2000, 12 (1): 71-81.
- 6 Cantu MA, Lupo PJ, Bilgi M, et al. Optimal therapy for adults with Langerhans cell histiocytosis bone lesions. *PLoS One*, 2012, 7 (8): e43257.
- 7 Elia D, Tollre O, Cassandro R, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: A comprehensive analysis of 40 patients and literature review. *Eur J Inter Med*, 2015, 26 (5): 351-356.
- 8 Chang JC, Blake DG, Leung BV, et al. Langerhans cell histiocytosis associated with lichen sclerosus of the vulva: case report and review of the literature. *J Cutan Pathol*, 2013, 40 (2): 279-283.
- 9 张爱妹. 成人肺朗格罕细胞组织细胞增生症一例. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2010, 9 (1): 92-93.
- 10 王雪萍, 刘辉. 女性生殖系统朗格罕氏组织细胞增生症 4 例临床分析. *四川大学学报 (医学版)*, 2014, 45 (3): 536-538.
- 11 Egeler RM, de Kraker J, Voute PA. Cytosine-arabinoside, vincristine, and prednisolone in the treatment of children with disseminated Langerhans cell histiocytosis with organ dysfunction: experience at a single institution. *Med Pediatr Oncol*, 1993, 21 (4): 265-270.
- 12 Kilpatrick SE, Wenger DE, Gilchrist GS, et al. Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X) of bone. A clinicopathologic analysis of 263 pediatric and adult cases. *Cancer*, 1995, 76 (12): 2471-2484.
- 13 Szurz P, Adam Z, Rehak Z, et al. Lenalidomide proved effective in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Acta Oncol*, 2012, 51 (3): 412-415.
- 14 Berres ML, Lim KP, Peters T, et al. BRAF V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. *J Exp Med*, 2014, 211 (4): 669-683.
- 15 Le PJ, Lorillon G, Jais X, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis-associated pulmonary hypertension: clinical characteristics and impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Chest*, 2012, 142 (5): 1150-1157.
- 16 Weizman S, Braier J, Donadieu J, et al. 2'-Chlorodeoxyadenosine (2-CdA) as salvage therapy for Langerhans cell histiocytosis (LCH): results of the LCH-S-98 protocol of the Histiocyte Society. *Pediatric Blood Cancer*, 2009, 53 (7): 1271-1276.

(收稿日期: 2019-04-11)

(修回日期: 2019-08-29)

(责任编辑: 李贺琼)