

以尿崩症为首发表现的朗格汉斯细胞组织细胞增生症一例报告及文献复习

王燎 侯淑玲 王刚刚 张巧花

Diabetes insipidus as the first manifestation of Langerhans cell histiocytosis: a case report and literatures review

Wang Liao, Hou Shuling, Wang Ganggang, Zhang Qiaohua

Corresponding author: Hou Shuling, Department of Oncology III (lymphoma), Shanxi Academy of Medical Sciences Shanxi Dayi Hospital, Taiyuan 030032, China, Email: 13834134457@139.com

朗格汉斯细胞组织细胞增生症(Langerhans cell histiocytosis, LCH)是以单核-巨噬细胞系统的朗格汉斯细胞(抗原提呈细胞)在一个器官或多个器官增殖为特点的疾病^[1],临床少见。LCH多发生于儿童,成人罕见。LCH临床表现复杂,常与受累部位或器官的范围、多少有关,早期诊断困难。近日,我们收治1例以尿崩症为首发表现的LCH患者,现报道如下并进行文献复习。

病例资料

患者,女,53岁,2015年5月26日主因“中枢性尿崩症半年,LCH1个月余”就诊于我院。2014年11月初患者无明显诱因出现烦渴、多尿,24h尿最多8000ml,夜尿6~7次,伴乏力、纳差、消瘦、失眠等不适。于外院行头颅MRI检查示:垂体柄增粗,约4.6mm,垂体后叶T1高信号消失,不排除LCH(图1A)。多次检查血清Na⁺为152~158mmol/L,尿比重1.010,禁水试验(+),符合中枢性尿崩症。给予醋酸去氨加压素片口服(每次0.15mg,每日3次),烦渴多尿症状缓解,患者未进一步治疗。2015年3月患者出现颈部双侧淋巴结无痛性肿大,以左侧为著,伴间断发热,体温最高39℃,无咳嗽、咳痰等不适。于当地医院行“消炎、降温”等对症治疗(具体不详),症状无缓解,颈部淋巴结进行性肿大且数量增多。转诊我院,彩超检查示:颈部、锁骨上、腋下、腹股沟多发性肿大淋巴结,颈部左侧可见一类圆形等低回声结节,较大者3.0cm×2.0cm,边界清,内可见血流信号,性质待定。头颅MRI与2014年12月外院检查对比未见明显变化。多次取颈部淋巴结组织活检,病理学检查考虑为慢性肉芽肿性疾病。2015年4月24日于解放军三〇七医院行颈部左侧淋巴结活检并送北京大学病理学系血液病理学研究室会诊,诊断为

(颈部)淋巴结LCH(图2)。免疫组化:CD20(-)、CD1α(+),CD3(-)、S-100(+),CD21(+),FDC(+),CD123(-)、Ki-67阳性指数60%、CD163(+)。骨髓活检病理学检查示造血组织与脂肪组织之比约5:5,三系增生尚可,巨细胞可见,未见异型性细胞,免疫组化:CD20(-)、CD1α(-)、CD3(-)、CD34(血管+)、CD68(散在+)、Ki-67阳性指数60%、MPO(+),S-100(-)、CD163(+)。PET/CT检查示:①垂体柄增粗并代谢增高(SUVmax=5.59);颈部双侧、双侧盆内壁多发肿大并代谢增高淋巴结,较大者长径2.7cm(SUVmax=8.77);脾大并弥漫性、不均匀性代谢增高;胸10、腰1、4左侧肋骨体及左侧耻骨上支骨质破坏并代谢增高(SUVmax=6.66);综合分析,不排除LCH。②左肺门及腔静脉气管间隙钙盐沉积并代谢增高淋巴结(SUVmax=3.06),多系非特异性淋巴结。明确诊断为:①LCH IV期(累及垂体柄、颈部、腋窝、腹股沟、盆内壁、脾、胸10、腰1、腰4、肋骨体、耻骨);②中枢性尿崩症。给予TCOD(替尼泊昔0.1g/d第1~3天,环磷酰胺800mg/d第1天,长春地辛3mg/d第1天,地塞米松15mg/d第1~5天)方案化疗,治疗6个周期后复查MRI,示垂体后叶未显影、垂体柄轻度增粗,直径约3.3cm。PET/CT检查示:①颈部双侧多发淋巴结影,较大者长径1.0cm,部分糖代谢增高(SUVmax=1.05);胸10、腰1、腰4椎体及双侧肋骨、左侧耻骨上支多发骨质密度减低,部分糖代谢增高(SUVmax=2.37);考虑为LCH化疗后改变。②纵隔及双侧肺门钙盐沉积及多发淋巴结影,部分糖代谢增高(SUVmax=3.04),考虑为炎性或反应性增生性改变。参考2015年版NCCN非霍奇金淋巴瘤诊疗指南,疗效评估为接近完全缓解,继续原方案巩固治疗。2016年2月完成7个周期化疗后,患者尿量减少,醋酸去氨加压素片减量为0.05mg每日3次。MRI检查:脑实质平扫及加权成像均未见明显异常(图1B)。全身CT及骨扫描未见明显异常。达完全缓解。截止到2016年3月22日,患者病情稳定,已停用醋酸去氨加压素片,尿量控制尚可。

讨论及文献复习

Girschikofsky等^[2]报道LCH患者中29.6%患中枢性尿崩症,中枢性尿崩症表现可出现在疾病确诊前或确诊后数月甚至数十年。国内报道合并中枢性尿崩症者占5%^[3],明显低于欧洲组织细胞协会资料。LCH病变部位广,临床表现异质性大,典型症状者罕见。按病损范围分为单系统LCH和多系统LCH。多系统LCH侵犯多种器官。累及肝、肺、脾或造血系统者为高危患者。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.022

作者单位:030001 太原,山西医科大学(王燎);山西大医院(侯淑玲、王刚刚、张巧花)

通信作者:侯淑玲,Email:13834134457@139.com

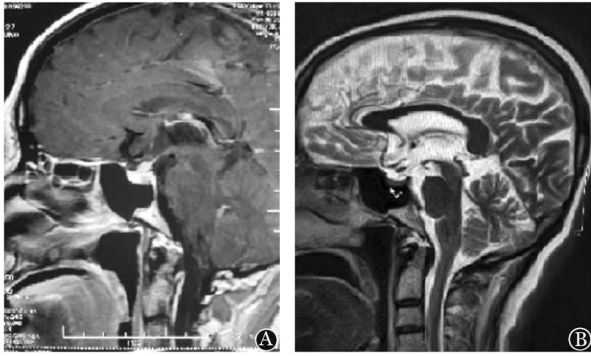
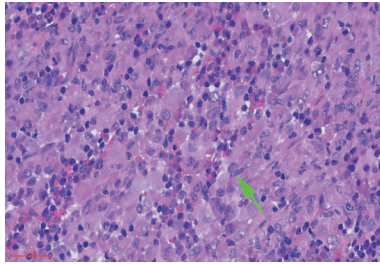


图1 患者治疗前(A)和治疗后(B)头颅MRI影像



箭头示朗格汉斯细胞,背景可见大量嗜酸粒细胞

图2 患者颈部淋巴结组织活检病例结果(HE染色,×400)

欧洲指南中指出LCH确诊主要依靠组织病理活检,光镜下可见典型的朗格汉斯细胞,电子显微镜下细胞内的Birbeck颗粒是诊断的“金标准”^[4]。免疫组化检查中见S-100和CD1a阳性表达的细胞。大多数报道认为MRI检查垂体柄增粗(大于3 mm)、垂体后叶高信号消失是中枢性尿崩症的特征^[5],结合禁水加压素试验与肾性尿崩症等鉴别。该患者初期仅有垂体柄增粗,无法通过手术活检等方式明确病因,因此早期诊断非常困难,确诊时已为LCH IV期,延误了早期治疗。该患者诊断为LCH IV期的依据为:①免疫组织化学检查结果符合LCH。②PET/CT提示累及垂体柄、颈部、腋窝、腹股沟、盆内壁、脾、胸10、腰1、腰4、髌骨体、耻骨。③中枢性尿崩症(禁水试验阳性及MRI检查示垂体柄增粗、垂体后叶T1高信号消失)。

对于成人多系统LCH缺乏统一的有效治疗方案。国内多参照欧洲组织学会^[4]推荐的6个周期泼尼松和(或)长春碱为基础的一线方案治疗多系统LCH。Gadner等^[6]研究表明,约有一半儿童患者用该方法无法治愈,需延长或更换方案。国外文献曾报道将依托泊苷作为多系统LCH治疗首选药物^[7]。替尼泊苷是一种中性亲脂性的拓扑异构酶II抑制剂,能透过血脑屏障,适用于中枢神经系统肿瘤、淋巴瘤等。Sonneveld^[8]将替尼泊苷用于儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)、成人难治性ALL和急性单核细胞白血病均获得不错的疗效。2012年中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗专家共识推荐将COATD(替尼泊苷联合环磷酰胺、长春新碱、阿糖胞苷、地塞米松)方案应用于晚期ALL患者强化阶段治疗^[9]。Derenzini等^[10]采用治疗侵袭性非霍奇金淋巴瘤

的MACOP-B(环磷酰胺、多柔比星、甲酰四氢叶酸钙、甲氨蝶呤、长春新碱、泼尼松、博来霉素)方案治疗11例成人LCH,总反应率为100%(完全缓解率为73%),总体无进展生存率为64%,6.7年的中位随访期中总生存率为82%。LCH患者对化疗有反应者存活率为88%~91%。多系统LCH高危患者的病死率较非高危者大大增加,病死率为30%~40%^[11]。该例患者为多系统高危器官受累者,采用TCOD方案治疗7个周期后获得完全缓解。

参考文献

- [1] Steven H, Nancy LH, Stefano AP, et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues [M]. IARC press: Lyon, 2008: 358-360.
- [2] Girschikofsky M, Arico M, Castillo D, et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net [J]. Orphanet J Rare Dis, 2013, 8: 72. doi: 10.1186/1750-1172-8-72.
- [3] 许霞, 聂秀, 熊文等. 160例成人朗格汉斯细胞组织细胞增生症患者临床特征分析[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(2): 135-139. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.02.011.
- [4] Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years [J]. Pediatr Blood Cancer, 2013, 60(2): 175-184 doi: 10.1002/pbc.24367.
- [5] 张丹奎, 张建民. 中枢神经系统郎格罕细胞组织细胞增生症 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2007, 34(1): 61-64. doi: 10.3969/j.issn.1673-2642.2007.01.018.
- [6] Gadner H, Minkov M, Grois N, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis [J]. Blood, 2013, 121(25): 5006-5014. doi: 10.1182/blood-2012-09-455774.
- [7] Smith PJ, Souès S. Multilevel therapeutic targeting by topoisomerase inhibitors [J]. Br J Cancer Suppl, 1994, 23: S47-51.
- [8] Sonneveld P. Teniposide in lymphomas and leukemias [J]. Semin Oncol, 1992, 19(2 Suppl 6): 59-64.
- [9] 中华医学会血液学分会, 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗专家共识 [J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(9): 789-792. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.09.028.
- [10] Derenzini E, Stefoni V, Pellegrini C, et al. High efficacy of the MACOP-B regimen in the treatment of adult Langerhans cell histiocytosis, a 20 year experience [J]. BMC Cancer, 2015, 15: 879. doi: 10.1186/s12885-015-1903-8.
- [11] Satter EK, High WA. Langerhans cell histiocytosis: a review of the current recommendations of the Histiocyte Society [J]. Pediatr Dermatol, 2008, 25(3): 291-295. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00669.x.

(收稿日期:2016-03-23)

(本文编辑:刘志红)