

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

许霞 聂秀 熊文 潘华雄 王威亚 杨群培 廖殿英 刘卫平

【摘要】目的 观察成人朗格汉斯细胞组织细胞增生症(LCH)患者的临床特征,以提高其早期诊断与治疗水平。**方法** 对1992年1月至2013年12月间年龄 ≥ 18 岁的160例LCH患者资料进行回顾性分析。**结果** 160例患者中男110例,女50例(男、女比例为2.2:1),中位年龄33(18~73)岁。160例患者共有222个病变部位,包括骨骼172处(77.5%),淋巴结13处(5.8%),口腔8处(3.6%),皮肤及肝脏各5处(2.2%),眼眶及肺各4处(1.8%),胸锁关节3处(1.4%),消化道、耳及甲状腺各2处(0.9%),肾上腺及舌下腺各1处(0.5%)。1个脏器受累150例(93.8%),2个以上脏器受累10例(6.2%)。外院临床误诊77例(48.1%),其中骨肿瘤(包括骨巨细胞瘤、纤维结构不良、软骨母细胞瘤、骨母细胞瘤及骨肉瘤)28例,肺结核13例,脑膜瘤9例,骨囊肿、慢性骨髓炎及尿崩症各5例,皮肤病及恶性淋巴瘤各4例,皮肤慢性溃疡、慢性中耳炎、肺癌及口腔癌各1例。**结论** 成人LCH患者以男性居多,以单系统病灶占绝对优势,多发生于骨骼系统。成人LCH临床表现多样化,易于延误诊断。

【关键词】 组织细胞增多症; 郎格汉斯细胞; 成年人; 误诊; 临床特征

A clinicopathological analysis of 160 cases of adult Langerhans cell histiocytosis Xu Xia, Nie Xiu, Xiong Wen, Pan Huaxiong, Wang Weiya, Yang Qunpei, Liao Dianying, Liu Weiping*. *Pathology Department of West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China*
Corresponding author: Liu Weiping, Email: liuweiping2001@vip.sina.com

【Abstract】 Objectives To observe the clinical features of Langerhans cell histiocytosis (LCH), and to improve its early diagnosis and treatment. **Methods** Retrospective analysis of 160 cases of adult LCH from pathology department, West China Hospital of Sichuan University and Union Hospital of Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology from January 1992 to December 2013 were performed, and their clinical features were analyzed. **Results** Of 160 cases, there were 110 male and 50 female, the male to female ratio was 2.2:1. The mean age was 35 (18–73) years. There were total 222 lesion sites, including 172 (77.5%) osteal lesions, followed by 13 (5.8%) lymph nodes and 8 (3.6%) oral cavity lesions. The other involved organs were skin (5, 2.2%), liver (5, 2.2%), fossa orbitalis (4, 1.8%), lungs (4, 1.8%), sternoclavicular joint (3, 1.4%), gastrointestinal (2, 0.9%), ear (2, 0.9%), and thyroid (2, 0.9%), adrenal gland (1, 0.5%) and sublingual gland (1, 0.5%). Of 160 cases, 150 (93.8%) had one organ involved while 10 (6.2%) had two or more organs involved. Clinically, 77 cases (48.1%) were misdiagnosed as bone tumors (28 cases, including giant cell tumor, fibrous dysplasia, chondroblastoma, osteoblastoma and osteosarcoma), bone tuberculosis (13 cases), meningioma (9 cases), bone cysts (5 cases), chronic osteomyelitis (5 cases) and diabetes insipidus (5 cases), skin (4 cases) diseases malignant lymphoma (4 cases), chronic skin ulcers (4 cases), chronic otitis media (1 case), lung (1 case) and oral cancer (1 case). **Conclusions** In this group of the adult cases, the ratio of the male patients is higher. Adult LCH occurs predominantly in bone and presents mainly as unisystem single-focal disease, but multi-organ lesion and skin involvement are lower than that reported in the literatures. Just as LCH in children, adult LCH is also easy to be misdiagnosed. We should raise awareness of the disease and pathological examination is helpful for early diagnosis.

【Key words】 Histiocytosis, Langerhans-cell; Adult; Misdiagnosis; Clinical features

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.02.011

基金项目: 迈新病理基金(m1107)

作者单位: 610041 成都, 四川大学华西医院病理科(许霞、王威亚、杨群培、廖殿英、刘卫平); 华中科技大学同济医学院附属协和医院病理科(聂秀、潘华雄); 武汉市普爱医院骨科(熊文)

通信作者: 刘卫平, Email: liuweiping2001@vip.sina.com

朗格汉斯细胞组织细胞增生症(Langerhans cell histiocytosis, LCH)是一种以抗原提呈细胞(朗格汉斯细胞)在一个器官或多个器官增生为特点的疾病^[1]。过去,人们一直认为LCH是一种炎症或因机体免疫调节紊乱而出现的反应性病变。20世纪90年代以来,有研究者采用与X染色体相关的DNA探针对LCH患者细胞进行检测,发现无论患者病情轻重、病程长短,CD1a⁺朗格汉斯细胞均呈克隆性生长,故提示LCH是一种肿瘤性疾病^[2-3]。临床上,由于LCH患者病变范围大小不等、临床表现复杂,容易导致漏诊或误诊、误治,且LCH多见于儿童,因此在成人中更容易忽视对该病的诊治。在本文中我们对成人(年龄≥18岁)LCH患者进行回顾性研究,旨在观察成人LCH患者的临床特征,提高对该病的认识,有利于患者的早期诊断与治疗。

病例和方法

1. 病例:四川大学华西医院及华中科技大学同济医学院附属协和医院病理科1992年1月至2013年12月间患者年龄≥18岁的LCH病例共160例(其中119例患者资料曾在以往报道中涉及^[4])。所有病例均行病理学检查,并经免疫组织化学染色证实其诊断(其肿瘤细胞的免疫表型分别为CD1a⁺/Langerin⁺/S-100⁻或CD1a⁺/Langerin⁻/S-100⁺)。参照Lahey^[5](1975)推荐的LCH的器官功能异常(只考虑肝、骨髓及肺功能异常)判定标准及法国LCH研究组(1996)提出的器官受累标准^[6]进行器官受累判断。

2. 方法:对纳入研究的160例成人LCH患者资料进行回顾性分析,包括年龄、性别、病变部位、病变范围、影像学资料及治疗情况等。LCH的临床分类见图1。

结 果

1. 人口学特征:本组患者的年龄范围为18~73岁,平均年龄35岁,中位年龄33岁。160例患者中男110例,女50例,男、女比例为2.2:1。中位病程45 d(1 d~8年)。

2. 病变部位:160例LCH患者共有222处病变部位,包括骨骼172处(77.5%),淋巴结13处(5.8%),口腔8处(3.6%),皮肤及肝脏各5处(2.2%),眼眶及肺各4处(1.8%),胸锁关节3处(1.4%),消化道、耳及甲状腺各2处(0.9%),肾上腺

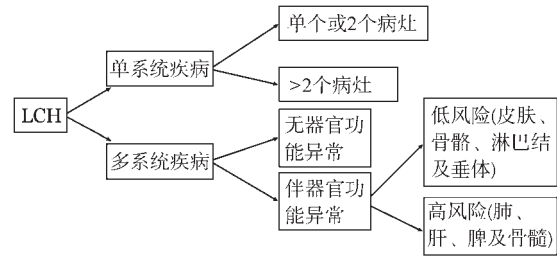


图1 朗格汉斯细胞组织细胞增生症(LCH)临床分类示意图

及舌下腺各1处(0.5%)。临床表现与肿瘤的病变部位有关,局部骨痛119例(74.4%),在本组患者中最常见,其次为病理性骨折14例(8.8%),淋巴结肿大13例(8.1%),尿崩症8例(5.0%),皮疹、口腔溃疡及肝肿大各5例(3.1%);患者的一般临床症状所占比例较低,分别为乏力7例(4.4%),体重减轻6例(3.8%),发热4例(2.5%);此外,10例患者有局部外伤史,4例患者有呼吸困难、气胸及咳嗽的症状,2例患者先后患有甲状腺乳头状癌。

骨骼病变中以颅骨最多见,为71处(41.3%),其次依次为椎骨19处(11.0%)、股骨17处(9.9%)、肋骨13处(7.6%)。LCH累及骨骼的影像学改变据病变部位和病变时期的不同而异。CT扫描:病变常呈类圆形穿凿状骨缺损,可见突向颅骨内外形成软组织肿块影,骨损边缘清楚,破坏病灶内见残留骨及死骨(图2A、B)。LCH累及脊柱的病变中,16例为单发,1例累及相邻3个椎体,椎弓及附件均可受累,多不累及椎间盘(图2C)。肋骨病变者形成软组织肿块及骨膜增生(图2D)。发生于肩胛骨的LCH呈单房溶骨性破坏,边缘较清楚。

3. 临床分类:160例患者中134例(83.8%)为单系统、单病灶;14例(8.8%)为单系统、多病灶(Hand-Schuller-Christian病);10例(6.2%)为多系统、多病灶(Letter-Siwe病);2例(1.2%)为肺LCH。10例系统性LCH患者中7例有重要器官(肝脏5例、肺脏2例)受累,为高风险患者。

4. 临床误诊情况:160例患者中77例(48.1%)误诊,其中骨肿瘤(包括骨巨细胞瘤、纤维结构不良、软骨母细胞瘤、骨母细胞瘤及骨肉瘤)28例,骨结核13例,脑膜瘤9例,骨囊肿、慢性骨髓炎及尿崩症各5例,皮肤病及恶性淋巴瘤各4例,皮肤慢性溃疡、慢性中耳炎、肺癌及口腔癌各1例。误诊3年者3例,1年者14例,8个月者11例,6个月者8例,5个月者5例,3个月者6例,2个月者5例,1个月者3例,2周者22例。

5. 病理学特点:①骨病变:活检组织多为含不等量骨质的红褐色碎组织;病灶较完整者可见肿块与周围组织界限不清,切面呈暗红色、鱼肉状,多有不同程度的出血和坏死。②淋巴结病变:病变淋巴结的体积从5 cm×4 cm×3 cm至0.5 cm×0.5 cm×0.5 cm不等,切面呈灰白或灰红色、鱼肉状,有的可见灶性出血或坏死。③皮肤及其他部位病变:部分病例为穿刺活检标本,另外一部分病例为局部切除标本,切面呈土黄色或灰红色,质中。④显微镜观察:160例患者病理组织标本中均见朗格汉斯细胞增生(图3A),此外还可见不等量的嗜酸粒细胞及中性粒细胞浸润,部分病例见多核巨细胞、坏死及死骨。

采用免疫组织化学染色法对160例LCH患者标本进行3种抗原检测,所有患者CD1a表达阳性(图3B);156例患者Langerin表达阳性(图3C);159例患者S-100表达阳性。在电子显微镜下观察3例患者的新鲜病理组织标本,均查见不等量的Birbeck小体(图3D),Birbeck小体呈杆状的管状结构,中央有纵行条纹,形似一条小拉链,有时一端有泡状膨大似网球拍状。朗格汉斯细胞核形不规则,细胞质内见数量不等的溶酶体,未见细胞连接。

6. 治疗及随访:160例患者中134例行手术切除治疗,26例行病灶活检。10例患者行局部放射治疗,8例在术后接受了化疗,如VP(长春新碱+泼尼

松)或COP(环磷酰胺+长春新碱+泼尼松)方案。45例患者获得完整随访资料,随访率为28.1%。43例患者存活,生存时间为12~144个月;3例死亡(1例肺LCH患者诊断时已发展为蜂窝肺,生存时间为42 d;1例肺LCH者因未及时接受治疗发展为肺纤维化,生存时间为9个月;1例肛周LCH患者肿瘤溃疡侵蚀大血管致死,生存时间为48个月)。

讨 论

LCH可发生于任何年龄,主要见于儿童,发病高峰年龄为1~3岁,而成人患者相对少见。由于LCH的临床表现复杂,以及缺乏全国性的登记,其精确发病率很难确定,成人发生率约为30%^[7]。

LCH最常见的累及部位是骨骼系统,在骨骼系统中最常见的是颅骨,其次依次为四肢骨、脊柱、肋骨、骨盆等。发生在颌骨、骨盆、肋骨及肩胛骨的LCH常与其他骨骼病变并发。除手、足骨外,可发生于其他任何骨骼。患者一般无明显症状,如病灶破坏骨膜可引起疼痛、肿胀(最初这些症状仅在夜间出现),有时可出现软组织的浸润。LCH也可发生在皮肤、淋巴结、肝脏、脾脏、骨髓、肺、生殖器、肾脏及胸腺等。Howarth等^[8]对314例LCH患者资料进行分析,发现最常见的临床症状为局部骨痛(41%),其次为呼吸困难(14%)、不适(9%)、异常的

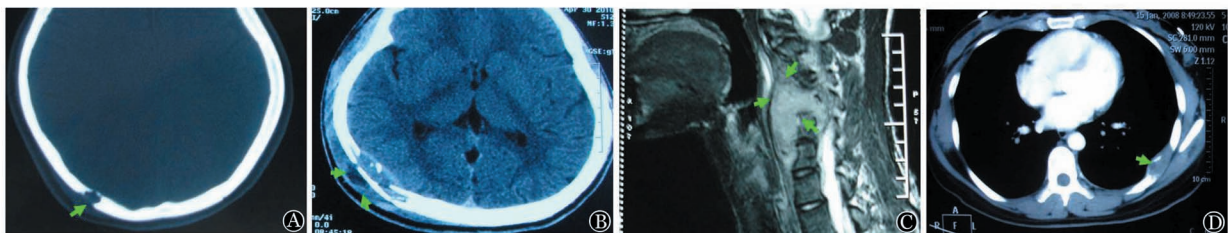


图2 CT及MRI检查示朗格汉斯细胞组织细胞增生症患者骨骼病变(箭头所示)

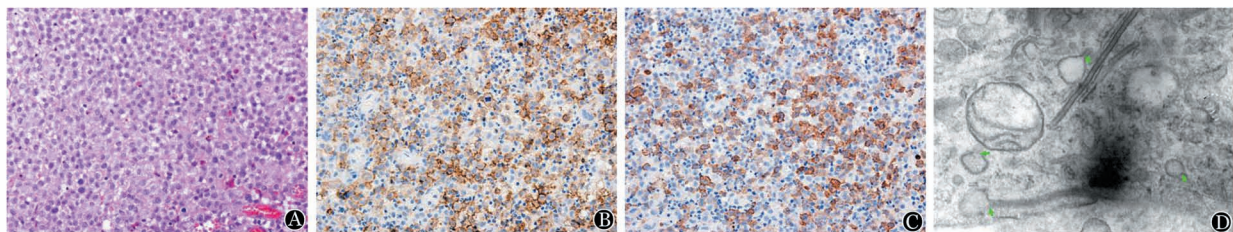


图3 显微镜下观察朗格汉斯细胞组织细胞增生症患者病理组织细胞形态

胸部X线影像(9%)、头颈部疼痛性头皮肿块(7%)、气胸(6%)、尿崩症(5%)、头皮皮疹(3%)、躯干皮疹(3%)、颈部淋巴结肿大(2%)、中耳炎(2%)、黏膜溃疡(2%)、突眼(2%)、慢性咳嗽(1%),此外还可出现发热、体重减轻、牙齿松动、阴囊肿块、病理性骨折以及肺源性心脏病等。而本组患者最常见的临床症状为局部疼痛(74.4%),所占的比例远远高于Howarth等^[8]报道的41%,但低于葛荣等^[9]报道的82.6%(19/23);其次为病理性骨折(8.8%)及淋巴结肿大(8.1%),其比例亦高于Howarth等^[8]报道的比例,但低于葛荣等报道的15.4%;本组患者的一般临床症状所占比例较低:发热4例(2.5%),远远低于韩潇等^[10]报道的27.5%(11/40)。在本研究中我们的结果与上述报道存在不一致,其可能原因在于:Howarth等报道的对象为非成人患者,所表述的症状精确性有差异;葛荣等报道的病例数较少;韩潇等报道的结果与其患者所属地域、饮食习惯或样本量较小等因素有关。

约50%以上的LCH患者有皮肤受累,单系统皮肤病变者约占10%。朱里等^[11]综述了1994年至2007年国内期刊上发表的个案报道及回顾性分析文章共88篇,共918例(包括作者报道的2例),其中有皮肤损害者510例(55.5%)。而本组病例中有皮肤损害者仅5例(3.1%),明显低于文献报道的比例。Stefanato等^[12]认为皮肤病变型LCH在成人中的真正发病率不清楚,有些患者可能由于病损较轻或为早期病变而难以识别,因而易被漏诊或误诊。

由于成人LCH患者的临床特征无特异性,并且该病多发生于儿童,如无病理检查结果,很容易被临床医师误诊、误治,误诊率介于7.5%~59.1%^[9-10,13]。本组患者的误诊率为48.1%,略低于张孔等^[13]报道的59.1%(26/44)。分析其误诊或延误诊断的可能原因为:该病多发生于儿童,成人相对少见,导致了临床医师未将该病列为优先考虑的诊断中;患者临床表现复杂、多样化及无特异性,导致了该病易被延误诊断;病变早期患者临床症状较轻,难以识别;以往LCH被认为是一种炎症或因机体免疫调节紊乱而出现的反应性病变。常被误诊或延误诊断主要存在下面几种情况:病变发生于皮肤时常被误诊为皮肤病(如皮炎、湿疹等);当患者有发热、淋巴结及肝、脾肿大时易被误诊为淋巴瘤;当有骨骼侵犯时易被误诊为骨肿瘤、慢性骨髓炎及骨结核等;当位于颅骨且紧贴脑膜时易被误诊为脑膜瘤;当患者以多饮、多尿为首发症状时易被误诊

为单纯性尿崩症等。因此,当临床诊断上述疾病时,应高度重视与LCH的鉴别。

成人LCH与儿童LCH治疗方法一样,包括手术治疗、放疗、化疗,或几种方法的联合治疗。单发或孤立性病灶一般只需要手术治疗。对单个骨骼受累患者,刮除病灶,若手术无法完全刮除者可行局部放疗;特殊部位的病灶,如脊椎,一般不行手术治疗(手术反而易致脊柱畸形),可随访观察,或在病变局部注入皮质类固醇,或小剂量、分次局部放疗(300~600 cGy)。皮肤病变,局部氮芥治疗效果较好。对于慢性复发性、急性顽固性、进展性患者,以及伴中枢神经系统、肝和肺受累的慢性期患者,目前尚无统一治疗方案。Gadner等^[14]报道的LCH-Ⅲ期临床试验结果表明:长春新碱联合甲泼尼龙方案可作为LCH多系统疾病者的一线治疗方案。Girschikofsky等^[15]报道成人LCH的化疗药物还包括克拉屈滨(cladribine)、氯法拉滨(clofarabine)、阿糖胞苷、依托泊苷。Nagarajan等^[16]对少量严重的顽固性LCH患者采取自体或同种异基因骨髓移植序贯高剂量化疗及放疗,患者可从中获益。最近有文献报道25%~69%的LCH患者存在BRAFV600E基因突变,将针对该突变的靶向药物威罗菲尼(vemurafenib)用于伴BRAFV600E基因突变阳性的Erdheim-Chester病(又称脂质肉芽肿病)和LCH患者,取得了较好的疗效^[17-21]。

Maia等^[22]报道成人LCH与儿童LCH患者的10年生存率相似,约70%。LCH患者在治疗后病情趋于稳定或治愈,可出现尿崩症、生长激素不足、长期肝脏和肺脏功能异常、不伴有肝功能异常的胆管炎、脊柱或肢体的畸形等并发症。遗憾的是本组患者的随访率较低,这可能与人们对LCH的认识过程有关,即以前LCH被认为是一种炎症或因机体免疫调节紊乱而出现的反应性病变,因此很多患者未引起重视而没有定期到医院复查。

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] Egeler RM, D'Argio GJ. Langerhans cell histiocytosis [J]. J Pediatr, 1995, 127(1): 1-11.
- [3] Willman CL. Detection of clonal histiocytes in Langerhans cell histiocytosis: biology and clinical significance [J]. Br J Cancer, 1994, 23 Suppl: S29-33.
- [4] 许霞, 刘卫平, 杨群培, 等. Langerhans 细胞组织细胞增生症

- 258例的临床病理特征和免疫表型分析[J]. 中华病理学杂志, 2012, 41(8): 1-6.
- [5] Lahey E. Histiocytosis X-an analysis of prognostic factors[J]. J Pediatr, 1975, 87(2): 184-189.
- [6] The French Langerhans' Cell Histiocytosis Study Group. A multicentre retrospective survey of Langerhans' cell histiocytosis: 348 cases observed between 1983 and 1993. The French Langerhans' Cell Histiocytosis Study Group [J]. Arch Dis Child, 1996, 75(1): 17-24.
- [7] Malpas JS. Langerhans cell histiocytosis in adults[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 1998, 12(2): 259-268.
- [8] Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, et al. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome[J]. Cancer, 1999, 85(10): 2278-2290.
- [9] 葛荣, 殷宪刚, 刘创峰, 等. 成人朗格汉斯细胞组织细胞增生症的临床病理学分析[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(42): 2995-2997.
- [10] 韩潇, 周道斌, 焦力, 等. 成人朗格罕斯细胞组织细胞增生症40例临床表现分析[J]. 中华血液学杂志, 2010, 31(10): 699-701.
- [11] 朱里, 黄长征, 陈思远, 等. 朗格汉斯细胞组织细胞增生症皮肤损害临床分析[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2008, 24(10): 787-791.
- [12] Stefanato CM, Andersen WK, Calonje E, et al. Langerhans cell histiocytosis in the elderly: a report of three cases [J]. J Am Acad Dermatol, 1998, 39(2): 375-378.
- [13] 张孔, 曾辉, 陈伟琪. 朗格罕细胞组织细胞增生症的临床特征与诊断[J]. 癌症, 2006, 25(1): 88-91.
- [14] Gardner H, Minkov M, Grois N, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis [J]. Blood, 2013, 121(25): 5006-5014.
- [15] 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-HistioNet[J]. Orphanet J Rare Dis, 2013, 8:72.
- [16] Nagarajan R, Neglia J, Ramsay N, et al. Successful treatment of refractory Langerhans cell histiocytosis with unrelated cord blood transplantation [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2001, 23(9): 629-632.
- [17] Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis[J]. Blood, 2010, 116(11): 1919-1923.
- [18] Satoh T, Smith A, Sarde A, et al. B-RAF mutant alleles associated with Langerhans cell histiocytosis, a granulomatous pediatric disease [J]. PLoS One, 2012, 7(4): e33891.
- [19] Sahn F, Capper D, Preusser M, et al. BRAFV600E mutant protein is expressed in cells of variable maturation in Langerhans cell histiocytosis[J]. Blood, 2012, 120(12): e28-34.
- [20] Go H, Jeon YK, Huh J, et al. Frequent detection of BRAF (V600E) mutations in histiocytic and dendritic cell neoplasms [J]. Histopathology, 2014, 65(2):261-272.
- [21] Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, et al. Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation[J]. Blood, 2013, 121(9): 1495-1500.
- [22] Maia RC, de Rezende LM, Robaina M, et al. Langerhans cell histiocytosis: Differences and similarities in long-term outcome of paediatric and adult patients at a single institutional centre [J]. Hematology, 2014, [Epub ahead of print].

(收稿日期:2014-08-16)

(本文编辑:刘志红)