

· 病例报告 ·

确诊朗格汉斯细胞组织细胞增生症一例及文献复习

纵书芳 孙浩淼

朗格汉斯细胞组织细胞增生症 (Langerhans cell histiocytosis, LCH) 是一组以朗格汉斯组织细胞 (Langerhans cell, LC) 异常增生为特点的疾病, 为一组病因不明, 临床表现多样, 多发于小儿的疾病。由于临床表现多样, 复杂且不典型, 易误诊和漏诊, 现对本科近期收治的 1 例 LCH 病例的临床资料进行总结, 并结合文献探讨 LCH 的临床特点、诊断及治疗等, 现报道如下。

一、病例资料

患儿, 女, 3 岁零 1 个月, 因“间断发热 1 月余, 咳嗽 5 d”, 于 2013 年 8 月 3 日入院。患儿 1 个月前无明显诱因出现发热, 热峰 39.5 °C, 热性不规则, 无肢体抖动及抽搐, 无寒战, 病初无流涕, 无咳嗽, 于当地医院输液治疗, 具体用药不详, 期间体温正常最长不超过 48 h, 患儿仍反复发热, 5 d 前出现咳嗽, 呈阵发性非痉挛性咳嗽, 无鸡鸣样及犬吠咳嗽, 伴有气喘, 为求进一步治疗来本院, 病程中患儿反应一般, 无呕吐, 纳入一般, 无腹泻, 二便外观尚可。既往反复患有“皮炎”, 否认外伤手术及输血史, 无药物、食物过敏史。

二、入院查体

体温 37.4 °C, 脉搏 108 次/min, 呼吸 22 次/min, 神清, 精神反应一般, 全身散在粟粒样皮疹, 双足底发红, 脱皮, 渗出 (见图 1A~B), 浅表淋巴结未触及肿大, 口唇红润, 颈软, 两肺呼吸音粗, 两下肺可及湿罗音及喘鸣音, 心音有力, 未及病理性杂音, 腹软, 肝肋下 2 cm, 质软, 未触及包块, 无压痛, 四肢肌张力可, 神经系统未及异常。

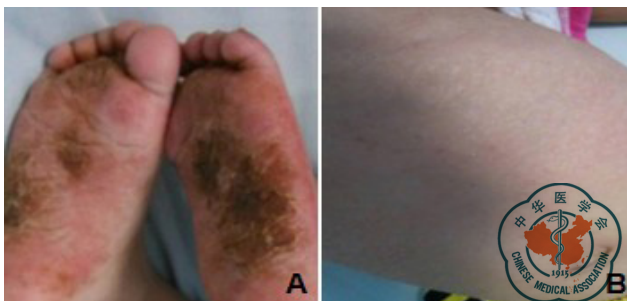
三、诊疗经过

患儿入院后查血常规: 白细胞 $8.0 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 0.81, 淋巴细胞 0.15, 血红蛋白 105 g/L, 血小板 $272 \times 10^9/L$ hsCRP 85.3 mg/L, 2013 年 8 月 7 日复查 hsCRP 为 63.2 mg/L。予以头孢唑肟 0.45 g/次, 2 次/d, 阿莫西林克拉维酸钾 0.3 g/次, 2 次/d 联合抗感染, 雾化吸入等对症处理, 8 月 4 日血生化指标检测结果提示, TP 67.4 g/L, 白蛋白 35.6 g/L, ALT 211 U/L, AST 184 U/L, 碱性磷酸酶 293 U/L, 加用还原型谷胱甘肽保肝治疗, 于 8 月 10 日复查提示 ALT 9 U/L, AST 21 U/L, 血沉 49 mm/h, 尿常规提示未见明显异常,

大便常规提示未见明显异常, 血培养提示未见细菌生长; 肝炎标志物均阴性, 梅毒、艾滋病抗体阴性, 肺炎支原体抗体阴性, 抗-EBV 阴性, 抗-柯萨奇病毒 B 组病毒-IgM 阴性, 降钙素原提示 0.013 ng/ml, 总 T 细胞亚群提示 28.27% (参考值 62~76), 辅助/诱导 T 细胞亚群 21.20%, 外周血涂片提示红细胞大小轻度不一, 部分红细胞中心淡染区扩大, 白细胞形态观察, 部分中性粒细胞胞浆内可见中毒颗粒, 血小板散在及成簇易见。8 月 6 日查胸部 CT 提示两肺可见多发小斑点状高密度影, 左肺上叶及下叶见斑片状低密度影 (见图 2), 垂体磁共振提示垂体后叶 T1 高信号未见显示。患儿于 8 月 10 日右上腹皮疹密集处, 取横向梭形 0.5 cm × 1 cm 大小皮肤, 深及皮下脂肪层, 腹部组织活检免疫组化提示, 肿瘤细胞, S100⁺, 提示朗格汉斯组织细胞增生症。病理检验结果显示: 表皮下成锥形肿瘤细胞, 核仁明显, 间质内可见淋巴细胞浸润 (见图 3A~B)。

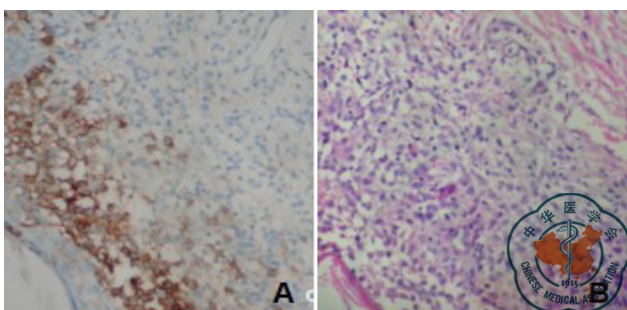
讨论 朗格汉斯细胞组织细胞增生症 (LCH) 是一组以朗格汉斯组织细胞 (LC) 异常增生为特点的疾病, 是一组病因不明, 临床表现多样, 多发于小儿的疾病, 男多于女, 发病率约 0.0002% ~ 0.0004%, 在成人 0.01% ~ 0.02%^[1], 比例约 3.7 : 1, 临床少见, 是一组罕见的、以单核细胞系统的特定树突细胞和网状细胞增生为共同特点的疾病^[2], 根据临床表现主要包括勒雪病、韩薛科病和骨嗜酸细胞肉芽肿, 此种分法已经不用^[3], 该病以骨骼侵犯最常见, 多见于扁平骨, 颅骨, 骨盆, 肋骨受侵率超过 50%, 其次是长骨, 和脊柱^[4]; 目前认为 LC 是指树突状细胞发育过程中的不成熟阶段。其特征性 CD1a 的表达会逐渐消失, 而 CD1a 表达逐渐消失与树突状细胞情况相似^[5], LC 细胞是一种抗原递呈细胞, 静止的 LC 细胞可因抗原和受病理刺激, 有高度迁移性, 提示 LC 的增生演变。已经有研究表明, LC 呈克隆性增生, 因细胞突变, 导致其他器官 LC 或其前体呈克隆性增殖^[6]。此病亦可见于成人, 患者临床表现多样, 成人可见腰腿疼痛, 麻木, 全身多发结节等^[7], 也有患者仅表现为皮肤损害, 有报道 1 例, 患者为 39 岁男性, 双上肢斑丘疹伴瘙痒 7 年, 最后确诊为朗格汉斯细胞组织细胞增生症^[8]。另外以多饮、多尿为首发症状的 19 岁男性, 同时合并颈椎病变, 最后也确诊为此病^[9]。

本例为 3 岁零 1 个月女孩, 患儿反复发热, 皮疹, 咳嗽, 皮疹分布在躯干, 发际、耳后和皮肤皱褶处,



注: A: 双足底可见溃烂和结痂; B: 躯干部可见红色斑丘疹

图1 患儿外周皮损表现

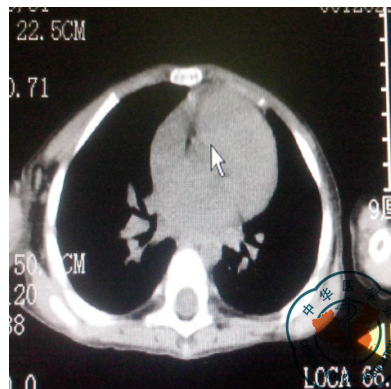


注: A: SP 染色(免疫组化, ×100); B: HE 染色(×400)

图3 患儿皮损组织病理及免疫组化及组织病理像

皮疹呈多样性, 皱褶处的皮疹可见溃烂和结痂。肺部CT见炎症浸润, 肝大, 白细胞正常, 血红蛋白轻度下降, 血小板正常, 皮疹压片和病灶活体组织检查发现LC。发病特点为发热, 皮疹, 咳嗽, 皮疹分布在躯干, 发际、耳后和皮肤皱褶处, 皮疹呈多样性, 皱褶处的皮疹可见溃烂和结痂, 本例患儿反复发热, 热型不规则, 病程中有咳嗽, 查体肝大, 肺部CT见炎症浸润, 腹部活检免疫组化提示, 肿瘤细胞, S100⁺、Langerin⁺、HMB45⁻、CKAD68⁺、CD1a⁺。病理检验结果显示: 表皮下成圆锥形肿瘤细胞, 核仁明显, 间质内可见淋巴细胞浸润, 确诊为LCH。此病临床分为5种类型, 常见勒雪病、韩-薛-科病、骨嗜酸性粒细胞肉芽肿、混合型、单一器官损害型。该病血常规检查可见不同程度的贫血, 白细胞正常、减少、或增多, 血小板正常或减少, X线检查是必不可少的, 肺部是最容易受累的器官, 其次是骨骼, 骨骼改变成虫蚀样至巨大缺损; 可做皮疹、淋巴结等病理检查, 发现CD31是S100、CD1a、CD40/CD40和趋化因子CCR6表达增加, 电镜下找到Bribeck颗粒确诊。需要鉴别的疾病包括注意与以下疾病鉴别: ①婴幼儿湿疹; ②脂溢性皮炎; ③传染性单核细胞增多症; ④幼年特发性关节炎; ⑤恶性组织细胞增生症; ⑥败血症; ⑦结节病。本病预后与发病年龄、受累器官多少、器官功能

纵书芳, 孙浩淼. 确诊朗格汉斯细胞组织细胞增生症一例及文献复习[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8(4): 566-567.



注: 可见多发小斑点状高密度影

图2 患儿胸部CT

损害及初期治疗反应有关; 一项关于LCH的随访研究显示, 6.4%的患者平均4年后死亡^[10]。该例患儿确诊后, 家长放弃治疗, 仍需进一步的跟踪随访。目前治疗包括: 药物治疗, 放射治疗和手术治疗; 因此, 对于儿童, 出现原因不明的发热, 不典型的湿疹, 脂溢性皮炎, 及贫血, 肝脾大, 反复肺部感染等, 应警惕LCH可能, 应积极完善相关检查, 以免误诊、漏诊。目前该患儿仍在定期随访之中。

参考文献

- 1 Ng-Cheng-Hin B, O'Hanlon-Brown C, Alifrangis C, et al. Langerhans cell histiocytosis: old disease new treatment[J]. QJM, 2011, 104(5): 89-96.
- 2 Arico M, Nichols K, Whitlck JA, et al. Familial clustering of Langerhans cell histiocytosis[J]. Br J Haemat, 1999, 107(1): 883-888.
- 3 高举, 袁粒星. 朗格汉斯细胞组织细胞增生症的诊断与治疗[J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(15): 1037-1040.
- 4 Beltran J, Aparisin F, Bonmati LM, et al. Eosinophilic granuloma: MRI manifestations[J]. Skeletal Radiol, 2008, 22(3): 157-161.
- 5 Barbu AR, Bodin B, Welsh M, et al. A perfusion protocol for highly efficient transduction of intact pancreatic islets of Langerhans[J]. Diabetologia, 2006, 49(10): 2388-2391.
- 6 奚郑君, 吴旭, 张忠德, 等. 朗格汉斯细胞组织细胞增生症108例临床病理分析[J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(3): 206-208.
- 7 杨雪良, 王志红, 曹永彬, 等. 成人朗格汉斯细胞组织细胞增生症3例并文献复习[J]. 军医进修学院学报, 2012, 33(3): 288-290.
- 8 刘艳, 张文燕, 王婷婷, 等. 成人皮肤朗格汉斯细胞组织细胞增生症[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2010, 24(9): 790-793.
- 9 侯文芳, 田勃, 肖文华, 等. 表现为中枢性尿崩症和颈椎病变的朗格汉斯细胞组织细胞增生症的临床应对[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(6): 531-534.
- 10 Stocksehlaeder M, Sucker C. Adult Langerhans cell histiocytosis[J]. Eur J Haematol, 2006, 76(3): 363-368.

(收稿日期: 2013-12-30)

(本文编辑: 孙荣华)