

· 老年人血液疾病专栏 ·

VPE方案治疗成人弥散性朗格汉斯细胞组织细胞增生症3例及文献复习

范 锦^{1,3}, 陈 峰^{1*}, 任 军^{1*}, 纪春岩², 王 文², 叶静静², 张伟京¹

(¹首都医科大学附属北京世纪坛医院肿瘤内科, 北京 100038; ²山东大学附属齐鲁医院血液内科, 济南 250012; ³菏泽医学专科学校内科, 菏泽 274000)

【关键词】朗格汉斯细胞组织细胞增生症; 临床特征; 治疗

【中图分类号】R551.1

【文献标识码】B

【DOI】10.11915/j.issn.1671-5403.2015.11.192

朗格汉斯细胞组织细胞增生症 (Langerhans cell histiocytosis, LCH) 是病理性朗格汉斯细胞在组织器官内增生聚集造成的组织细胞和(或)网状细胞增殖性疾病, 其发病机制不清、生物学行为多样。目前国内外文献报道主要为儿童病例; 成人LCH由于发病率低, 临床报道较少, 导致对该病认识不足。本文回顾性分析山东大学附属齐鲁医院血液内科自2007年以来收治的3例经VPE方案(长春新碱, vincristine, VCR; 依托泊苷, etoposide, E; 泼尼松, prednisone, P)治疗的成人LCH并复习相关文献, 以期提高对本病的认识。现报道如下。

1 病例资料

患者1, 男, 40岁, 2013年1月因“左腋窝淋巴结肿大3个月”于外院行淋巴结活检, 诊断为LCH。免疫组化示: CD68(+), CD1a(+), S100(+), CK(-), CD34(-), CD3(-), CD20(-)。2013年5月因活检切口不愈合就诊于我院。查体: 双颈部可触及黄豆粒大小多发肿大淋巴结, 质韧、无压痛; 左侧腋窝处可见多处破溃, 无出血, 可触及多个肿大淋巴结, 质韧、无压痛。患者既往有肺纤维化、慢性中耳炎、尿崩症病史。入院后进行相关检查。血常规白细胞计数(white blood count, WBC) $9.7 \times 10^9/L$ 、红细胞计数(red blood count, RBC) $3.65 \times 10^{12}/L$ 、血红蛋白(hemoglobin, Hb) 108g/L、血小板计数(platelet count, PLT) $299 \times 10^9/L$ 、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR) 61mm/L。T细胞亚群: CD3⁺和CD4⁺所占百分比为20.63%, CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺的比值为0.82。自然杀伤(natural killer, NK)细胞0.08%; 乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH) 306U/L; 肝肾功能正常。肺功能示: 轻度限制性通气功能障碍, 轻度弥散功能障碍。甲状腺功能: 游离三碘甲腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)正常, 血清游离甲状腺素(free

thyroxine, FT4)升高至9.91pmol/L, 促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)升高至4.49μIU/ml; 促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)正常。胸腹部CT: 双肺纹理增多, 散在囊状影、条索状影, 肺内见网状、小结节样高密度影; 左腋窝淋巴结略肿大, 双侧胸膜增厚, 未见胸腔积液征象, 肺动脉高压; 腰椎(lumbar, L)第2椎体(L₂)脂肪堆积, 出现许莫式结节。颅脑MRI示: 垂体柄近下丘脑处见类圆形结节, 右侧顶骨、颞骨见多发不规则骨质破坏区, 邻近硬膜增厚。骨髓象: 片尾端组织细胞较易见, 偶见分化较差的组织细胞, 嗜酸性粒细胞偏多。给予VPE(VCR, 2mg, 1次/周; E, 第1~3d, 0.1g/d; P, 60mg/d, 1次/d, 后2周逐渐减量, 每4周1个疗程)方案化疗3周期后腋窝淋巴结缩小, 皮肤破溃愈合, 胸部CT无明显改善。末次化疗时间为2013年9月。目前定期门诊复查, 疾病无进展。

患者2, 男, 57岁, 2009年9月因“颈部淋巴结肿大1月余”于外院行淋巴结活检, 病理诊断为LCH。免疫组化示: CD68(+), CD1a(+), S100(+), CK(-)少许散在, LCA(+)弱。患者曾有尿崩症病史2年。2009年10月入住我院, 超声提示双侧腹股沟淋巴结肿大、左锁骨上淋巴结肿大、双侧腋窝淋巴结肿大。后分别于我院和当地医院给予VPE方案化疗6个周期, 治疗过程中淋巴结明显缩小, 尿崩症症状好转, 2010年3月化疗结束后复查影像学显示症状部分缓解。疾病无进展生存期为13个月。2011年4月因颈部淋巴结肿大再次入住我院, 考虑疾病复发。PET-CT示双侧颈部、颌下及双侧腹股沟淋巴结肿大, 其余器官未见明显异常, 给予CHOP(环磷酰胺, cyclophosphamide, C; 多柔比星, hydrochloride, H; 长春新碱; 泼尼松)方案化疗2个周期后淋巴结缩小, 好转后出院。目前院外随访病情稳定。

患者3, 男, 45岁, 因“持续性腰痛伴夜间盗汗1个

收稿日期: 2015-08-18; 修回日期: 2015-09-16

基金项目: 国家自然科学基金(81470139); 教育部留学回国人员科研启动基金(2012170715); 首都医科大学基础-临床科研合作基金(14JL85)

通信作者: 陈 峰, E-mail: chenpeng406@sina.com; 任 军, E-mail: renjun9688@yahoo.com

月”于当地医院行腰椎MRI示L₁、L₂椎体Schmorl结节、L₄椎体左侧塌陷。以“腰椎结核”治疗后无缓解,于2012年12月就诊于我院骨科,查血常规、肝肾功能、胸部CT、腹部B超均正常。于局部麻醉下行腰椎穿刺活检术,术后病理诊断为LCH,免疫组化示:CD68(+),CD1a(+),S100(+),CK(-),CK19(-)。2013年1月9日在全身麻醉下行腰椎后路病变刮出髂骨取骨植骨融合内固定术,术后行发射型CT(emission computed tomography,ECT)示L₄与右侧髂骨术后病变,左侧颅骨顶骨与第九肋骨后缘局限性骨代谢轻度增高。后转入我科,给予VPE方案化疗2个周期,并予以唑来膦酸(zoledronate)预防骨质破坏。现患者化疗结束,随访2年病情平稳。

2 讨论

LCH是发生在全身骨骼、皮肤和淋巴结等器官的朗格汉斯细胞系统的异常组织细胞增生,为克隆性增殖性疾病。其病理基础是免疫表型和功能均不成熟的病理性朗格汉斯细胞异常增生,伴有数量不等的中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞、多核巨细胞浸润所引起的组织破坏。LCH可见于任何年龄,>50%发生在1~15岁的儿童。成人发病率约为1~2/100万^[1,2],男性略高于女性。由于该病易被漏诊误诊,其真正的发病率难以明确^[3]。LCH可广泛累及全身多器官系统,临床表现随受累器官数目和部位而不同,病程既可自然缓解也可复发。目前国际上将其分为单系统(single-system,SS)和多系统(multi-system,MS),单系统又分为单灶性(single-system unifocal,SS-U)和多灶性(single-system multifocal,SS-M),习惯上将单系统多灶性和多系统称为弥散性LCH。

成人LCH最常见的受累部位为骨骼系统^[4],病变主要为溶骨性损害,以扁骨为主,其次为皮肤。其他可能累及的部位包括淋巴结、肝、脾、肺、中枢神经系统、消化道、耳和乳突以及甲状腺等。与发热、消瘦、体质量减轻等类似非霍奇金淋巴瘤的B症状较少出现于成人LCH患者,但若出现则提示疾病恶性度高,预后不良^[5]。

1987年国际组织细胞协会将LCH确诊的可信度分为3级:A级,光镜下发现朗格汉斯细胞浸润可疑诊;B级,光镜检查加免疫组化染色有ATP酶、S-100蛋白、 α -D-甘露糖酶、花生凝集素中 ≥ 2 种阳性可拟诊;C级,在初步诊断的基础上经超微结构检查发现Birbeck颗粒或CD1a(+)可确诊。

目前对LCH的诊断主要是在临床表现、病理学检查及其他辅助检查的基础上作出综合判断。LCH的发病率很低且生物学行为多样,临床表现和相关辅助检查结果缺乏特异性,且部分患者临床表现隐匿,症状不明显,这些原因造成临床医师对其早期诊断和治疗的巨大障碍,容易造成漏诊与误诊。当患者以某器官受损为首发症状时,常被误诊为该器官的其他疾病,如皮肤损害误诊为顽固性湿疹、脂溢性皮炎等;骨质破坏被误诊为骨

肿瘤、多发性骨髓瘤、骨结核;因肝功能损害被误诊为肝炎;因胸闷气促被误诊为肺纤维化;因多饮多尿误诊为垂体瘤、糖尿病等;因突眼误诊为弥漫性毒性甲状腺肿;因耳溢误诊为中耳炎等。

目前关于LCH的治疗有化疗、放疗、外科手术及几种方法的联合应用。用于LCH化疗的药物主要有糖皮质激素、长春新碱类、依托泊苷、甲氨蝶呤、6-巯基嘌呤等。LCH治疗主要根据受累部位和范围而定,SS-LCH预后良好,经手术切除或局部放疗可治愈;MS-LCH后遗症发生率及死亡率高,需要进行全身性化疗。有研究认为BRAF V600基因突变与该病发病相关,Hyman等^[6]观察了针对BRAF V600的靶向药物维罗非尼的临床疗效,治疗71例Erdheim-Chester综合征和(或)LCH,反应率为43%,所有患者均未发现疾病进展,故认为该药物对部分BRAF V600突变患者治疗有效。

弥散性LCH患者因其复发率高,病灶具有侵袭性和进展性,应该全身联合化疗,以提高患者的长期存活率。化疗对肝、脾、淋巴结、皮肤病变的疗效较好,而对肺部病变、中枢性尿崩症、骨损害的疗效较差^[7]。LCH-II临床试验儿童标准治疗方案为VPE。应用VPE方案治疗成人LCH的LCH-A1临床试验于2008年启动^[3],结果显示其毒副反应较儿童为重。复习文献共21例LCH患者应用联合化疗,分别给予2~10个疗程不等的化疗,以VPE、COP、CHOP方案为主,结果显示好转11例、疾病进展1例、复发4例、放弃治疗2例、死亡3例。我们采用VPE为主的化疗方案治疗3例弥散性LCH,其中患者1和患者3在分别接受2~4个周期VPE方案化疗后均获得临床缓解,患者2病变累及全身多处淋巴结,给予6个周期VPE方案化疗后淋巴结亦明显缩小,但停药13个月后复发,给予CHOP方案治疗后疾病好转,目前仍在进一步治疗观察中。由此可见,VPE方案治疗成人弥散性LCH疗效确定,毒副反应可以耐受。鉴于本病的高度异质性,该方案远期疗效及预后尚有待进一步的随访观察,临床建议对患者实行个体化治疗。

对难治性或疾病进行性进展的LCH患者,有条件可考虑异基因造血干细胞移植^[8,9]。国外有研究采用CD1a单克隆抗体或抗CD52单克隆抗体治疗难治性LCH取得一定疗效,Donadieu等^[10-12]开展国际性II期临床研究,采用克拉屈滨(cladribine)联合阿糖胞苷治疗难治性LCH患者共27例,虽毒副反应较重,但总反应率92%,5年生存率可达85%,为该病的治疗提供了新的治疗思路。

【参考文献】

- [1] Stocksclaeder M, Sucker C. Adult Langerhans cell histiocytosis[J]. Eur J Haematol, 2006, 76(5): 363-368.
- [2] Ng-Cheng-Hin B, O'Hanlon-Brown C, Alifrangis C, et al. Langerhans cell histiocytosis: old disease new treatment[J]. Q J Med, 2011, 104(2): 89-96.
- [3] Kenneth K, Liehtman MA, Beutler E, et al. Williams Hematology[M]. 8th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing House, 2010: 72.

- [4] MalPas JS. Langerhans cell histiocytosis in adults[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 1998, 12(2): 259-268.
- [5] 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.
- [6] Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, *et al.* Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations[J]. N Engl J Med, 2015, 373(8): 726-736.
- [7] Bai Y, Li LY, Liu HR, *et al.* Clinical and pathological features of 5 adult patients with Langerhans cell histiocytosis[J]. Chin J Intern Med, 2002, 41(2): 98-101. [白彦, 李龙芸, 刘鸿瑞, 等. 郎格罕组织细胞增生症五例临床分析[J]. 中华内科杂志, 2002, 41(2): 98-101.]
- [8] Decoster L, De Braekeleer K, Bourgain C, *et al.* Langerhans cell histiocytosis: two-case report in adults and review of the literature[J]. Acta Clin Belg, 2010, 65(5): 345-349.
- [9] Schwarz T. Biological effects of UV radiation on keratinocytes and Langerhans cells[J]. Exp Dermatol, 2005, 14(10): 788-789.
- [10] Murray S, Rowlinson-Busza G, Morris JF, *et al.* Diagnostic and therapeutic evaluation of an anti-Langerhans cell histiocytosis monoclonal antibody (NA1/34) in a new xenograft model[J]. J Invest Dermatol, 2000, 114(1): 127-134.
- [11] Jordan MB, McClain KL, Yan X, *et al.* Anti-CD52 antibody, alemtuzumab, binds to Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis[J]. Pediatr Blood Cancer, 2005, 44(3): 251.
- [12] Donadieu J, Bernard F, van Noesel M, *et al.* Cladribine and cytarabine in refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis: results of an international phase 2 study[J]. Blood, 2015, 126(12): 1415-1423.

(编辑: 刘子琪)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》关于录用稿件优先数字出版的启事

为缩短学术论文发表周期,提高学术成果的传播和利用价值,争取科研成果的首发权,《中华老年多器官疾病杂志》已于2015年6月正式启用优先数字出版(online first)平台。

编辑部会将已被录用并完成排版校对的论文先于印刷版在杂志网站优先数字出版。同时,印刷版一经确定卷、期、页码,将上传至网络出版平台并取代优先出版的数字版。若有作者参阅本刊优先数字出版文献并引为参考文献的,请务必在其引用格式中标注数字出版的时间和网址,以确认该文的首发权。若有不同意优先数字出版的作者,请投稿时特别说明。

地址: 100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: <http://www.mode301.cn>

E-mail: zhldnqg@mode301.cn