

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.18.025

文章编号: 1005-8982 (2018) 18-0123-02

病例报告

伴中枢尿崩症的朗格罕组织细胞增生症 2 例

王璇¹, 罗晓红¹, 潘耀柱²

(兰州军区兰州总医院 1. 内分泌科, 2. 血液科, 甘肃 兰州 730050)

关键词: 中枢尿崩症; 朗格罕组织细胞增生症
中图分类号: R552

文献标识码: D

朗格罕组织细胞增生症 (Langerhans cell histiocytosis, LCH), 是儿童和青少年好发的多系统性疾病。LCH 少数可累及中枢神经系统, 特别是下丘脑-垂体区 (hypothalamus-pituitary region, HPR), 引起中枢性尿崩症 (central diabetes insipidus, CDI)。自 2012 年 2 月该院收治伴中枢性尿崩症 2 例, 报道如下。

1 临床资料

患者, 女性, 36 岁, 因多尿、多饮 9 年余, 间断胸闷、气短 7 年入院。缘于 2006 年初无诱因多尿、多饮, 2006 年 10 月行垂体 MRI 示: 垂体柄后方病灶, 诊断为垂体性尿崩症, 予氢氯噻嗪等药物控制尿量。2008 年 10 月患者上述症状加重, 且出现胸闷、气短, 于某医院就诊, 胸部 CT 提示: 右侧气胸形成, 双肺感染, 以间质为著。行垂体 MRI: 垂体柄后方病灶与 2006 年 10 月比较缩小, 松果体囊肿; 给予长效鞣酸加压素并抗感染治疗, 好转出院。2011 年 1 月胸闷、气短症状再次出现, 且进行性加重, 复查胸部 CT 提示: 双肺异常改变, 考虑组织细胞增生症并左侧气胸 (较前比较加重)。2012 年 3 月于当地医院行胸片检查提示: 右侧气胸、肺野压缩约 30%。3 月 20 日在全身麻醉下行左肺上叶楔形切除术, 病理片送该院阅片: 见大量朗格罕细胞伴嗜酸性粒细胞和小淋巴细胞浸润, 免疫组织化学染色: 增生细胞 S-100 (++) , CD1a (++) , CD68 (++) , HMB45 (-) , CKP (-) , EMA (-) , CD45 (++) , CD21 (-) , CD23 (-) , Ki-67 核阳性细胞指数 >20% (见图 1)。3 月 22 日以“LCH”收住该院, 行骨髓示大致正常。定期予多疗程联合化疗。自

2012 年 7 月维持化疗至今。

患儿, 女性, 4 岁, 因左下颌包块 2 年余, 多饮、多尿 8 月余, 于 2014 年 10 月 5 日入院。缘于 2012 年 5 月初头皮出现糠麸样脱屑, 并左下颌包块, 无发热等, 就诊于该院, 行左下颌骨骨质活检提示 LCH (见图 2)。免疫组织化学染色: CK (-) , LCA (弱阳性) , S100 (+) , CD68 (++) , CD1a (+) , Vim (-) , Ki-67 9%; X 射线检查提示, 颅骨多发骨破坏, 诊断 LCH, 受累器官骨、皮肤, 给予 LCH-III-Group 1 方案 (长春花碱 + 甲氨蝶呤 + 6MP 方案) 联合化疗 6 疗程, 皮疹好转, 左下颌包块缩小于 2013 年 5 月遵医嘱停药。2014 年 1 月患儿无诱因出现烦渴、多饮、多尿, 进行性加重, 于 2014 年 3 月 19 日再来该院就诊, 入院后查垂体激素: 垂体泌乳素 31.4 $\mu\text{g/L}$; 尿常规示: 尿比重 1.005,

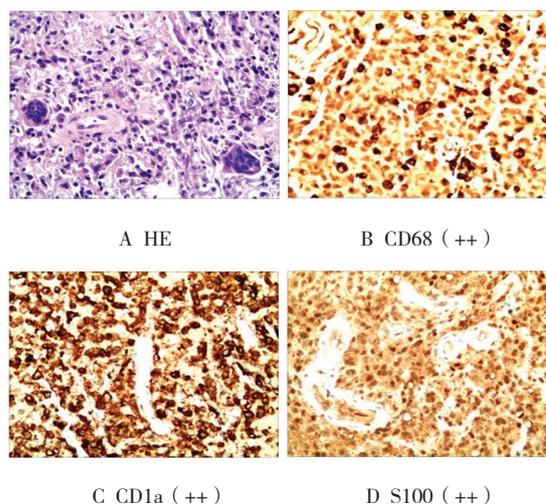


图 1 36 岁患者肺部病灶病理 (×200)

收稿日期: 2017-02-13

[通信作者] 潘耀柱, E-mail: panyaozhu@163.com

行头颅核磁检查示：垂体高约 5.3 mm，垂体柄较前增粗；全身骨 X 射线示：左侧下颌骨密度欠均匀，余头颅骨及双侧上肢诸骨未见骨质破坏；胸部 CT 示：两肺支气管血管束增多，肺内未见实质浸润。诊断考虑 LCH 复发，垂体受累，中枢性尿崩症，给予联合化疗多次，症状缓解，目前维持化疗中。

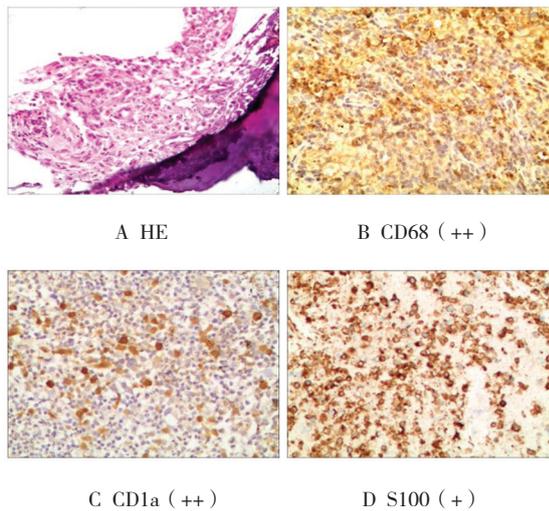


图 2 4 岁患儿下颌骨病灶病理 (×200)

2 讨论

LCH 儿童多见，发病率约为 2 ~ 10/100 万。病理诊断为确诊金标准。免疫组织化学 S100、CD207 及 CD1a 阳性，电镜下可见 Birbeck 小体为典型病理表现。近年研究发现^[1]，50% ~ 60% LCH 病理标本中 BRAF 基因 V600E 点突变，该突变与 LCH 疾病阶段或何种器官浸润无相关。不论是否有 BRAF V600E 突变，几乎所有病变组织都检测到 BRAF 下游信号 ERK 的活化；同时在 BRAF V600E 突变阴性病理标本中检测到其他 RAS、MEK 基因突变，RAS-RAF-MEK-ERK 信号通路在 LCH 的发生、发展中具有重要地位^[2]。细胞起源方面，朗格罕细胞起源于骨髓造血干细胞分化成的髓系树突状细胞^[2]，表达 CD1a、CD207 等。

LCH 治疗药物（包括激素、克拉屈滨、沙利度胺及联合化疗等）。近年来报道 BRAF V600E 突变可用

BRAF 抑制剂靶向性治疗，靶向药已被美国食品药品监督管理局批准用于成人黑色素瘤，但 BRAF 抑制剂治疗 LCH 仅见少量病例或个案报道^[3]，疗效佳。

尿崩症常由 LCH 损害分泌抗利尿激素的垂体后叶细胞，是 LCH 最常见内分泌表现。有儿童患者研究表明^[4]，特发性尿崩症有 19% 最终进展为 LCH；大约 50% 以尿崩症为首表现 LCH 患者诊断时即有垂体前叶功能不足，或在此后 10 年内会发展到垂体前叶功能不足^[5]（包括继发性闭经、垂体功能减退、生长激素缺乏症、肾上腺功能减退及异常的促性腺激素）。

CDI 继发于 LCH 患者 50% ~ 80% 出现尿崩症 1 年内发展出其他部位病灶（包括骨、肺及皮肤）。诊断时多系统或头面部受累的 LCH 患者^[6]（特别是眼眶、乳突及颞骨受累者），病程中进展为 CDI 机率增加，而 75% 伴 CDI 患者有眼眶、乳突及颞骨受累者。36 岁患者在 CDI 后 1 年余进展为肺部 LCH，4 岁患儿则是多器官受累，先出现 LCH 后伴发 CDI。

参考文献：

- [1] CHAKRABORTY R, HAMPTON O A, SHEN X, et al. Mutually exclusive recurrent somatic mutations in MAP2K1 and BRAF support a central role for ERK activation in LCH pathogenesis[J]. *Blood*, 2014, 124(19): 3007-3015.
- [2] GINHOUX F, MERAD M: Ontogeny and homeostasis of Langerhans cells[J]. *Immunol Cell Biol*, 2010, 88(4): 387-392.
- [3] HYMAN D M, 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.
- [4] RICHARDS G E, THOMSETT M J, BOSTON B A, et al. Natural history of idiopathic diabetes insipidus[J]. *J Pediatr*, 2011, 159(4): 566-570.
- [5] MARCHAND I, BARKAOUI M A, GAREL C, et al. Central diabetes insipidus as the inaugural manifestation of Langerhans cell histiocytosis: natural history and medical evaluation of 26 children and adolescents[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(9): E1352-1360.
- [6] GROIS N, PÖTSCHGER U, PROSCH H, et al. Risk factors for diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cance*, 2006, 46(2): 228-233.

(王荣兵 编辑)