

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.01.019

罕见见病例

原发性成人肋骨朗格汉斯细胞组织细胞增生症 3 例报道及文献复习

倪广生, 明润宇, 欧雅煊, 杨进



基金项目: 湖南省自然科学基金——医卫行业联合基金(2024JJ9431)

作者单位: 410007 长沙, 湖南中医药大学第一附属医院胸心大血管外科(倪广生、明润宇、杨进), 病理科(欧雅煊)

通信作者: 杨进, E-mail: 253867418@qq.com

【摘要】 报道 3 例原发性肋骨朗格汉斯细胞组织细胞增生症(RLCH)患者的临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 原发性肋骨朗格汉斯细胞组织细胞增生症; 临床特征; 病理学分析; 病例报道

【中图分类号】 R738.1

【文献标识码】 B

Primary adult rib Langerhans cell histiocytosis: Report of 3 cases and literature review Ni Guangsheng*, Ming

Runyu, Ou Yaxuan, Yang Jin. * Department of Thoracic Aortic Surgery, the First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Hunan, Changsha 410007, China

Funding program: Hunan Provincial Natural Science Foundation-Medical and Health Industry Joint Fund(2024JJ9431)

Corresponding author: Yang Jin, E-mail: 253867418@qq.com

【Abstract】 The clinical data of 3 patients with primary rib Langerhans cell histiocytosis (RLCH) were reported and the literature was reviewed.

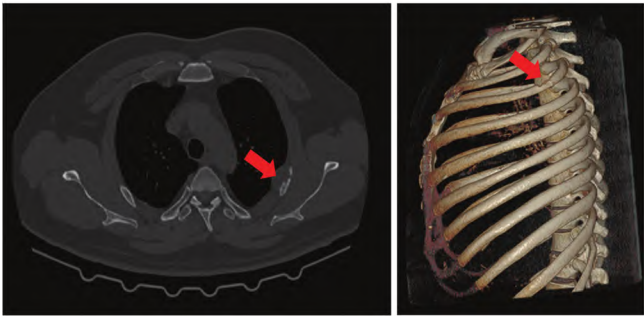
【Key words】 Primary rib Langerhans cell histiocytosis; Clinical features; Pathological analysis; Case report

病例 1. 男, 32 岁, 主因“左侧肩背部胀痛 1 周”于 2024 年 8 月 10 日由门诊以“肋骨肿物”收住入院。入院时诉偶有左侧肩背部胀痛, 疼痛程度可耐受, 深吸气疼痛未见明显加重, 双上肢活动尚可, 未诉恶寒、发热, 无胸闷、气促等不适。既往患者体健, 无高血压、冠心病、糖尿病等慢性病史, 吸烟 10 余年, 每日约 20 支, 未戒烟; 偶有饮酒。否认家族性肿瘤病史。查体见左侧肩胛骨内侧可触及质韧肿物, 固定, 直径 2~3 cm, 无明显压痛, 余正常。外院全身骨扫描: (1) 左侧第 3 后肋骨质代谢明显增高区, 性质待定; (2) 上下颌骨、双肩关节、双膝关节代谢增高区, 良性改变。入院后完善相关检查: 血常规、尿便常规、肝肾功能、电解质、心肌酶、凝血功能、D-二聚体等血液检查均正常; 12 导联心电图正常。消化系统 + 泌尿系统 + 下肢静脉彩色超声: 肝大, 脂肪肝; 胆囊壁稍毛糙; 双侧下肢静脉通畅。胸部 + 肋骨 CT 三维成像显示: 左侧第 3 后肋处胸膜占位, 伴左肋第 3 后肋骨质破坏(图 1), 胸膜间皮瘤? 双肺散在炎症反应; 胸部磁共振平扫 + 增强: 左侧胸膜增厚, 左侧第 3 后肋见肿块灶, 大小 29 mm × 25 mm, T1WI 呈等信号、T2WI 呈高信号, 增强扫描呈不均匀强化, 邻近肋骨形态欠规整(图 2)。左侧第 3 后肋处胸膜占位伴邻近肋骨骨质破坏, 考虑恶性肿瘤可能性大, 胸膜恶性间皮瘤? 处理: 行胸腔镜辅助下胸壁病损切除 + 肋骨部分切除术。术中冰冻快速病理回报: 冰冻切片(部分第 3 肋及胸壁肿瘤组织)考虑恶性肿瘤, 病理组织标本镜下可见朗格汉斯细胞呈片状分布, 并大量嗜酸性粒细胞浸润。骨组织及周围纤维组织破坏。免疫组化结果示 CD163(+), S-100(+), CD1a(+), Langerin(+), BRAFV600E(-), Ki-67(8%+)(图 3)。诊

断: 朗格汉斯细胞组织细胞增生症。患者术后继续随访, 目前生活状态尚可。

病例 2. 男, 42 岁, 主因“左侧胸肋部疼痛 20 余天”于 2022 年 9 月 23 日由门诊以“肋骨肿物”收住入院。入院时诉左侧胸肋部疼痛, 疼痛程度可耐受, 但咳嗽、改变体位时可加重。父亲有肺恶性肿瘤病史。查体: 左侧腋中线第 9 肋可触及质韧包块, 固定, 局部触诊有轻压痛, 余未见异常。外院肋骨 CT 三维成像示左侧第 9 肋骨质破坏。本院胸部 CT 成像示: 左侧第 9 肋见骨质破坏, 骨皮质变薄。胸部磁共振平扫 + 增强示: 左侧第 9 肋见骨质破坏, T1WI 低信号、T2WI 抑脂高信号改变, 增强扫描可见强化; 余胸部未见明显异常信号及强化灶。处理: 予患者行肋骨病损切除术。病理组织标本镜下可见反应性骨质增生, 并见多灶性组织细胞样细胞, 少量多核巨细胞反应伴嗜酸性粒细胞及淋巴细胞浸润, 结合免疫组化结果, 诊断: 骨嗜酸性肉芽肿(朗格汉斯细胞组织细胞增生症)。免疫组化结果示 S100(组织细胞样细胞+), CD1a(部分+), Langerin(部分+), BRAFV600E(+), Ki67(约 5+)。患者术后继续随访, 目前生活状态尚可。

病例 3. 男, 44 岁, 主因“右侧胸肋部疼痛半月余”于 2016 年 6 月 7 日由门诊以“肋骨肿物”收住入院。入院时诉右侧胸肋部疼痛, 疼痛程度可耐受, 咳嗽及右上肢抬举时疼痛可加重。查体见右侧胸肋部可触及质韧包块、固定, 余未见异常。肋骨 + 全腹部 CT 示: 右侧第 7 前肋腋段稍膨大, 并周围软组织影; 右侧第 6、7 后肋骨质破坏, 胸膜增厚; 左肾结石, 余腹部未见异常。颅脑 + 胸部磁共振(平扫 + 增强): 颅脑 MR 平扫 + 增



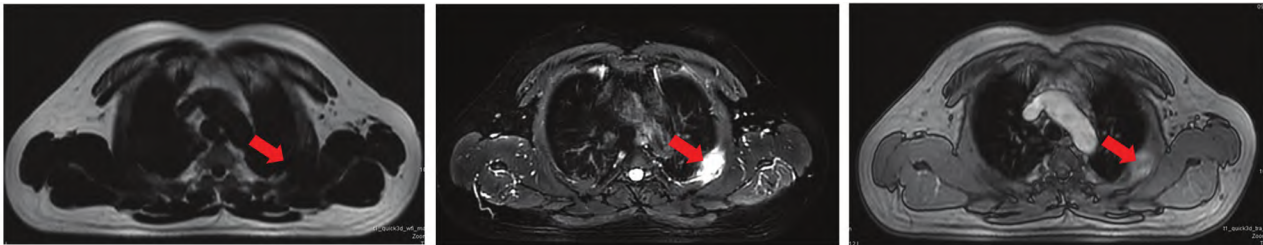
注:A. 胸部 CT 平扫见第 3 后肋胸膜占位及局限性骨质破坏;B. 肋骨三维成像见局限性骨质破坏及缺失

图 1 例 1 胸部 CT 平扫与肋骨三维成像
强脑实质未见明显异常信号。右侧第 7 前肋腋段不规则稍长 T1、T2 信号灶,T2WI 呈混杂高信号影,范围 22 mm × 14 mm;右侧第 6、7 后肋分别见 25 mm × 16 mm、18 mm × 12 mm 病灶,T1WI 呈等信号,T2WI 呈高信号,增强均可见明显强化。右侧第 7 前肋及右侧第 6、7 后肋处肋骨肿物,考虑恶性肿瘤? 转移? 全身骨扫描:右侧第 7 前肋及右侧第 6、7 后肋肿物并骨质代谢异常增高。处理:予患者行肋骨病损扩大切除术。病理组织标本镜下可见嗜酸性粒细胞及淋巴细胞浸润,诊断:朗格汉斯细胞组织细胞增生症。免疫组化结果示 S100(+)、CD1a(+)、Langerin(+),BRAFV600E(+),Ki67(约 10 +)。该患者术后予以甲氨蝶呤 + 阿糖胞苷(MA)方案行辅助化疗 6 周期后继续随访,目前生存状态良好。

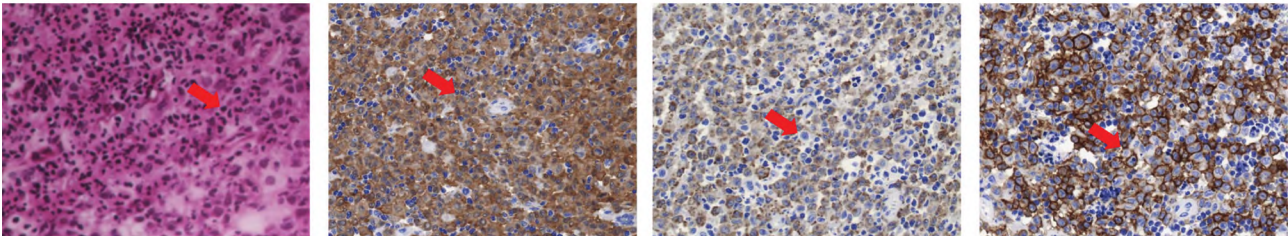
讨 论 朗格汉斯细胞组织细胞增生症(Langerhans cell histiocytosis, LCH)是一种罕见的组织细胞肿瘤,以朗格汉斯细

胞异常增生为特征,可在全身各器官、组织中浸润,从而产生一系列脏器损害。LCH 具体病因不明,可发生在任何年龄阶段,但以儿童多见,发病率为 1/100 万 ~ 2/100 万^[1-2]。临床根据 LCH 的病变受累器官及部位的数量,将 LCH 分为单系统性 LCH(single-system LCH, SS-LCH)和多系统性 LCH(multisystem LCH, MS-LCH)、单系统单灶型(single-system single site, SS-s LCH)及单系统多灶型(single-system multisites, SS-m LCH)^[3]。SS-s LCH 较 SS-m LCH 更为常见。LCH 全身各器官及系统均可受累,常见受累部位依次为骨骼(80%)、皮肤(33%)、垂体(25%)、肝脏(15%)、肺(15%)等^[4]。LCH 的发病机制尚不明确,有研究认为其发病与病毒感染、免疫失调、外伤、代谢异常以及遗传因素相关^[7]。因其发病率低、较为罕见,可侵犯多脏器及系统,所以临床表现复杂多变、诊断较为困难,常常容易出现误诊、漏诊^[5]。

传统的 LCH 分型,根据患者临床表现及严重程度将其分为 3 种临床类型:勒—雪综合征、韩—薛—柯综合征及骨嗜酸性肉芽肿。其中勒—雪综合征以内脏及皮肤病变为主,临床表现最严重,预后最差;韩—薛—柯综合征则以骨损害病变为主,病情迁延,病变新旧交替,多数患者可恢复;而骨嗜酸性肉芽肿为单纯骨损害型,是 LCH 预后最好的一种类型,具有自限性倾向,三者之间并无明确分界^[6]。LCH 的确诊依赖病理学诊断,其病理组织形态学表现主要包括病灶内浸润的淋巴细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、典型的朗格汉斯细胞以及肉芽肿形成。临床以骨骼为受累器官的 LCH 病例中,病理多可见朗格汉斯细胞片状分布及嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、中性粒细胞、组织细胞浸润并伴有骨皮质破坏,病程较长的病例可见广泛的纤维化组织形



注:A. T1WI 呈等信号;B. T2WI 呈高信号;C. 增强扫描呈不均匀强化,邻近肋骨形态欠规整
图 2 例 1 胸部 MR 表现



注:A. 常规镜检,嗜酸性粒细胞、朗格汉斯细胞成片增生(HE, ×100);B. 免疫组化 S-100 阳性(EnVision 法, ×40);C. 免疫组化 Langerin 阳性(EnVision 法, ×40);D. 免疫组化 CD1a 阳性(EnVision 法, ×60)

图 3 例 1 患者病理组织学镜检及免疫组化检查结果

成。免疫组化 CD1a、Langerin、S-100 蛋白免疫组化染色阳性是诊断 LCH 的金标准。其中 CD1a 和 Langerin 的灵敏度及特异性均较高^[8,9]。随着现代分子生物学检测方法及基因测序技术的发展,目前认为 MAPK 信号传导通路是 LCH 细胞内最重要的信号通路之一,该通路通过 RAS、RAF、有丝分裂原活化蛋白激酶(MRK)及细胞外信号调节激酶(ERK)的特征性级联磷酸化将信号由细胞外传入细胞核内。而 BRAF 基因是 MAPK 途径重要的组成部分,参与并调节细胞生长、分化、衰老及凋亡过程^[10]。目前,BRAF 突变是 LCH 诊断与预后的重要指标之一,同时也是 BRAF V600E 特异性抑制剂靶向治疗的重要依据。对病理组织进行 BRAF V600E 测定即二代测序检测则有助于对 LCH 进行诊断与鉴别诊断,并对单系统多病灶或多系统病变患者行靶向治疗有指导意义^[11]。

肋骨朗格汉斯细胞组织细胞增生症(RLCH)是 LCH 的一个亚型,在所有 LCH 病变中相对多见,临床表现多样,通常无症状或仅有轻微症状,其最常见的症状是骨痛,并以胀痛为主,或出现皮肤瘙痒及出现受累淋巴结肿大等症状。RLCH 并无特征性影像学表现,导致其通过影像诊断变得较为困难,结合已有文献报道及本研究总结发现,原发性 RLCH-CT 多表现为局限性骨质破坏,并伴有周围组织影。而 RLCH-MRI 则可更清晰地评估病灶范围大小及周围软组织受侵情况,在指导手术局部切除方面具有一定的优势。RLCH 在影像学诊断过程中需要与骨转移瘤、原发性骨恶性肿瘤及骨髓瘤等疾病相鉴别。本文报道 3 例患者行影像学评估均为原发性肋骨受累,并依据术后病理学检查诊断为 RLCH,其中例 1 和例 2 为单系统单病灶(SS-s RLCH)骨质破坏,例 3 为单系统多病灶(SS-m RLCH)骨质破坏。3 例 RLCH 患者入院时均出现不同程度受累肋骨区域疼痛,伴或不伴有胸膜刺激。RLCH-CT 影像学表现以局部占位及骨质破坏为主,伴或不伴有周围软组织侵犯。RLCH-MRI 在 T1WI 上呈等信号,T2WI 上呈高信号,增强扫描时均可见不同程度明显强化,其在区分与鉴别病灶范围大小及病灶是否侵犯周围软组织具有较大意义。3 例 RLCH 患者所获取的病理组织标本镜下均可见嗜酸性粒细胞浸润及朗格汉斯细胞成片增生。骨组织及周围纤维组织破坏。免疫组化结果,CD1a、Langerin、S-100 免疫组织化学染色均呈阳性。3 例 RLCH 患者中,2 例检出 BRAF V600E 基因突变。其中 Ki-67 百分数均小于 10%,总体预后尚可。

目前,LCH 尚无大宗病例报道,但近几年临床个案报道及基础研究逐渐增多,其与当前病理诊断以及分子检测技术的提高有着密切的关系。相信随着对该病临床特点、影像学表现及

病理学特征认识的日臻完善,LCH 的误诊、误治现象将得到改善。

参考文献

- [1] 黄巧娜,吴永和,王贻军,等. 肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症临床病理分析[J]. 诊断病理学杂志,2023,30(10):965-968. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8096.2023.10.008.
- [2] Allen CE, Merad M, McClain KL. Langerhans-cell histiocytosis[J]. N Engl Med, 2018, 379(9):856-868. DOI: 10.1056/NEJMr1607548.
- [3] 黄娟,付雨菲. 朗格汉斯细胞组织细胞增生症的分型及影像学表现[J]. 临床放射学杂志,2022,41(10):1977-1981. DOI: 10.13437/j.cnki.jcr.2022.10.019.
- [4] Papo M, Cohen-Aubart F, Trefond L, et al. Systemic histiocytosis (Langerhans cell histiocytosis, Erdheim-Chester disease, Destombes-Rosai-Dorfman disease): From oncogenic mutations to inflammatory disorders[J]. Curr Oncol Rep, 2019, 21(7):62. DOI: 10.1007/s11912-019-0810-6.
- [5] 许霞,聂秀. 朗格汉斯细胞组织细胞增生症发病机制的研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志,2015,31(12):1392-1395. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2015.12.017.
- [6] Kwon SH, Choi JW, Kim HJ, et al. Langerhans cell histiocytosis: A retrospective analysis in a Korean tertiary hospital from 2003 to 2012[J]. J Dermatol, 2013, 40(10):824-828. DOI: 10.1111/1346-8138.12232.
- [7] 王涛,苏蓓蓓,韩大伟,等. 122 例朗格汉斯细胞组织细胞增生症临床分析[J]. 中国医学科学院学报,2017,39(2):206-210. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2017.02.007.
- [8] 王翠玲,李开智,崔文,等. CD68、S100、CD1α 和 Langerin 在成人骨受累朗格汉斯细胞组织细胞增生症中的表达及临床意义[J]. 临床和实验医学杂志,2018,17(15):1612-1617. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2018.15.014.
- [9] 叶承祖,陆敏,胡君程. 朗格汉斯细胞组织细胞增生症临床病理分析并文献复习[J]. 诊断病理学杂志,2022,29(8):737-740. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8096.2022.08.014.
- [10] 朱丽华,金皎,高勤,等. 朗格汉斯细胞组织细胞增生症临床特点及其 BRAF V600E 基因突变与预后的相关性[J]. 贵州医科大学学报,2024,49(2):255-260. DOI: 10.19367/j.cnki.2096-8388.2024.02.014.
- [11] Bubolz AM, Weissinger SE, Stenzinger A, et al. Potential clinical implications of braf mutations in histiocytic proliferations[J]. Oncotarget, 2014, 5:4060-4070. DOI: 10.18632/oncotarget.2061.

(收稿日期:2024-10-29)