

# 朗格汉斯细胞组织细胞增生症研究进展

史智超

赤峰市医院 内蒙古 赤峰市 024000

**摘要:** 朗格汉斯细胞组织细胞增生症就是指很多朗格汉斯细胞复制增殖并在一个或几个系统错误堆积的肿瘤疾病。因其异方差性,临床医学治疗多元化,也限制了治疗进度。现阶段,LCH采用归类、等级分类、分区的对策,在治疗层面获得了非常大进步。本次研究就LCH的特征和治疗开展具体描述,以求为此病临床诊断和治疗提供借鉴。

**关键词:** 朗格汉斯; 细胞组织; 细胞增生症; 研究进展

## 引言:

朗格汉斯细胞组织细胞增生症是一种罕见的疾病,多发于儿人群。其病理特征为单核心吞噬系统非特异小胶质细胞出现异常繁殖和汇聚。其发病机理尚不太清楚。研究发现,可能和克隆繁殖、免疫紊乱等有一定关系。现阶段朗格汉斯细胞组织细胞增生症临床诊断重要依据朗格汉斯细胞组织细胞增生症的常见临床症状和病理学体细胞。朗格汉斯细胞组织细胞增生症的临床症状因累及人体器官医生与患者年纪不一样而不同,在其中人体骨骼、肌肤、淋巴结和肺脏是很敏感部位。由于现在欠缺规范化的临床医学随机对照试验,中国欠缺规范化的统一计划方案。治疗关键遵照分析、等级分类、治疗对策,治疗目的在于减少致死率、避免再活性、降低并发症。长春碱、类固醇激素等药是治疗朗格汉斯细胞组织细胞增生症的主要方式,但一个新的缓聚剂在临床研究中显现出较好的功效。

## 1 病因及发病机制

有关朗格汉斯细胞组织细胞增生症的病症核心是恶性肿瘤或是发炎,在学术界还存在一定的争议。LCH细胞免疫基因型与皮肤朗格汉斯细胞同样,曾被称之为来源于皮肤朗格汉斯细胞的恶化。但LCH细胞基因表达特点与皮肤朗格汉斯细胞完全不一样,与髓质小胶质细胞相仿。现阶段,LCH的发病原因可能和免疫神经功能紊乱、免疫细胞受体、病毒性感染、抽烟和基因遗传相关。原癌基因BRAF-V600E基因突变存在LCH病人的LC中,说明这类LCH的高度适用是一种复制性肿瘤疾病。该基因变异结构域的发现对LCH病人的体外诊断、靶向药物治疗和愈后评定起着至关重要的作用。有关研究表明,BRAF-V600E基因变异阳性的LCH少年儿童易出现医治不成功和发作。因而,BRAF-V600E基因变异能不能做为预测分析少年儿童LCH风险与愈后指标还有异议。

## 2 朗格汉斯细胞组织细胞增生症疾病的特点

### 2.1 流行病学

朗格汉斯细胞组织细胞增生症是一种罕见性疾病,发生的在所有人,多见于在1至3岁之间,男性高于女性。朗格汉斯细胞组织细胞增生症多见于少年儿童,少年儿童患病率4~8ppm,成人1~2ppm。成人朗格汉斯细胞组织细胞增生症少见,最常见危害位置为肌肤、人体骨骼、肺脏。在其中30%~80%的朗格汉斯细胞组织细胞增生症患者出现皮肤受损,可以通过肌肤病理活检诊断。累及单独肌肤器官组织朗格汉斯细胞组织细胞增生症病人,除少数危重症除外,约2%能够痊愈,无需用药。

朗格汉斯细胞组织细胞增生症可发生于任何年龄,1~4岁为发病高峰,男性较多见,好发部位为骨骼,尤其是颅骨、股骨及椎骨等,其次为淋巴结、皮肤,也见于肺、肝、脾脏等内脏器官。朗格汉斯细胞组织细胞增生症多数为单系统发病,少数病例为系统性疾病,文献报道系统性LCH常见的累及部位有皮肤、骨、肝、脾和骨髓等,其他少见的累及部位有生殖器、肾和胸腺等。

### 2.2 病理特点

朗格汉斯细胞组织细胞增生症的特点病变由病理性朗格汉斯细胞、吞噬细胞、网织红细胞、嗜酸细胞等构成。伴随着病变成熟情况的变化,病变周边常汇聚比较多网织红细胞。病理性朗格汉斯细胞形状上和淋巴细胞吞噬细胞类似,其细胞核里面含有特征杆状细胞结构贝克颗粒,中间有中缝核,尾端有羽毛球拍状或囊状扩大。但病理性朗格汉斯细胞无法预料多疾病性病变,也无法用以引导临床医学愈后。除此之外,LCH免疫力细胞损伤特点为CD1a呈阳性和S-100蛋白质呈阳性。S-100蛋白质常见于多种多样细胞表面,在LCH确诊中具有较高的敏感度和低非特异。现阶段探索与发现的Langerin与Birbeck密切相关,集中在病理性朗格汉斯细胞,具备相对高度敏感度和非特异,适合于取代Birbeck颗粒。

### 3 病理诊断

病理诊断是LCH诊断的金标准,镜下可见病灶边界不清,病灶内均见特征性增生的朗格汉斯细胞,大部分病例可见多少不等的嗜酸性粒细胞浸润,一般情况下病变早期嗜酸性粒细胞较多,甚至可形成嗜酸性脓肿,而病变晚期减少直至缺如,部分病例还可见淋巴细胞、中性粒细胞、多核巨细胞及泡沫样组织细胞(多见于病变晚期)浸润。朗格汉斯细胞中等大小,胞质丰富,透明或嗜酸性,细胞核为椭圆形或不规则,可见核沟(咖啡豆样)、折叠或凹陷,染色质细腻,核仁不明显或无核仁、核膜薄,异型性不明显,有时可见核分裂象,但无病理性核分裂。

### 4 临床表现

朗格汉斯细胞组织细胞增多症的临床症状会根据患者的器官和年龄而有一定的差异。骨骼、皮肤、淋巴结和肺等组织是最敏感的区域。其中以骨为多见,骨病变患者年龄越大,个体骨病变越多,多见,主要表现为局部关节活动障碍、疼痛肿胀,或病理性骨折及影像学检查。表现形式是一种“类似拳打脚踢”的现象。皮肤症状:皮疹通常是首发症状,最常见于身体和四肢,呈褐色淡紫色丘疹或皮疹,数月后皮疹消失或在不同阶段再次出现。淋巴结和胸腺最常累及颈部淋巴结,约20%的患者有淋巴结肿大和局部压迫症状。胃肠道疾病可能表现为胃肠道和消化腺受累 肝脏病变多发生于多系统LCH 胃肠道受累很少见。只有2%的患者会出现腹泻和吸收不良,偶尔会出现消化道疾病。好发于十二指肠、直肠等部位,需要内镜检查和活检才能确诊,因此胃肠道受累的诊断较困难。

### 5 治疗原则

SS-LCH的治疗主要取决于病变的位置,MS-LCH实施较多的是全身化疗,LCH患者需要长期随访。对于全身治疗,通常在6周、12周后开始一线治疗,维持治疗(每3个月一次)、停药后3个月、6个月、1年以及怀疑疾病进展时,如果疾病进展,二线治疗根据具体情况进行治疗、骨髓移植等治疗。但由于个体差异较大,LCH尚无完整的随访计划。

### 6 朗格汉斯细胞组织细胞增生症的治疗方式

#### 6.1 免疫治疗

TNF- $\alpha$ 是LCH中重要的炎症细胞因子,且血清水平可与LCH疾病进展有密切相关。TNF- $\alpha$ 抑制剂能够明显减少血液循环中TNF- $\alpha$ 的含量,并可以同时减少IL-6和IL-1水平。通过抑制细胞TNF- $\alpha$ 水平取得较好的临床效果。然而,环孢素(CSA)可以选择性抑制T淋巴细胞分泌的

IL-2、干扰素- $\gamma$ 等,但仅给予环孢素单药治疗,或给予环孢素与长春新碱、依托泊苷、泼尼松和/或抗胸腺细胞球蛋白联合治疗,仅有小部分患者获得缓解<sup>[1]</sup>。另有研究报道,阿糖胞苷联合克拉屈滨治疗高危多系统LCH其有效率92%5年生存率82%,且甲氨蝶呤、阿霉素、环磷酰胺、长春新碱、强的松和博来霉素对难治性LCH的短期化疗效果尚可。

#### 6.2 靶向治疗

近年来,在LCH病变中发现了与MAPK信号通路相关的突变基因,如BRAF-V600E、MAP2K1和BRAF抑制剂(如vemurafenib、dabrafenib)和MAP2K1抑制剂(如trametinib)在治疗具有相同基因突变的黑色素瘤方面疗效显著。两类药物在MAPK信号通路中的作用位点不同,应根据不同的突变基因选择相应的抑制剂。目前尚无威罗非尼与达拉非尼治疗LCH的差异对比研究。总的来说,两者都有很好的疗效。关于副作用,威罗非尼主要是关节疼痛和皮疹。Dabrafenib副作用的发生率低于此。威罗非尼,主要表现为皮肤角化和脱发。有研究人员发现,LCH患者外周血中BRAF-V600E突变基因在接受威罗非尼治疗时明显降低,但并非完全阴性,提示停药后BRAF突变基因水平可能再次升高。它还表明,BRAF-V600E突变是疾病复发的独立预测因子,可用于估计该基因突变在外周血中的百分比,并可用于监测疾病活动<sup>[2]</sup>。基于此,BRAF抑制剂联合其他方法(如化疗等)是未来治疗的方向。目前,BRAF抑制剂单药治疗研究对象多为初始阶段接受过化疗药物治疗且疗效良好的难治性LCH患者。据有关研究显示,BRAF-V600E突变与LCH患者的难治性复发风险相关,有BRAF突变的患者对一线治疗的反应率低于没有突变的患者(78% vs. 97%),因此需要更多的补救治疗(19%对4%)。RO+MS-LCH、MS-LCH和SS-LCH的患者分别有88%、69%和44%存在BRAF-V600E突变,提示其与患者的风险分层相关;分别有75%和73%的患者出现不可逆的神经系统和垂体后遗症,提示其与患者预后密切相关。BRAF抑制剂于2017年被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗ECD<sup>[4]</sup>。BRAF抑制剂具有快速缓解和深度缓解的优势,可能成为需要快速逆转器官损伤患者的首选,然而,患者一旦停止用药,疾病复发率较高。

#### 6.3 干细胞移植造血

干细胞移植(hematopoieticstemcelltransplantation, HSCT)已开展用于治疗高危型LCH患者。有研究曾报道了难治性LCH患者在接受HSCT治疗后无病生存,且10年生存率较高。此外,有类似研究也报道高危复发性LCH

患者接受HSCT治疗后获得较好的疗效。然而,在治疗过程中出现移植相关死亡率也较高,但其是与大剂量的化疗药物的细胞毒作用有关,还是和移植抗LCH效应有关,仍需进行进一步深入验证<sup>[3]</sup>。目前发现非清髓性造血干细胞移植,即为减低预处理剂量的骨髓造血干细胞移植能够改善难治性LCH预后的重要治疗方式,有相关研究表明,清髓性造血干细胞移植后高危LCH患儿的无病生存率明显高于清髓方案,其无病生存率明显高于清髓方案,但RIC-SC对LCH患者的治疗效果,仍有待进一步研究。

## 7 治疗进展

针对单一系统阻碍中低风险的患者,一般是人体骨骼系统阻碍。四肢偏平骨累及,常切除手术疾病,依据病况融合术后放疗,能降低复发性。头骨、脊椎骨有伤害时,可以根据病损水平开展适度治疗,降低并发症的产生。研究发现,内服唑来膦酸和羟基脲有可能是治疗多系统LCH合并多灶性骨的损害合理药品。针对伤害多系统的高危患者而言,病损始终都是关键人体器官(造血功能系统、肝、脾),病况进度快速,预后差。现阶段参照世界各国一线治疗计划方案,常用药有唑来膦酸、长春碱、依托泊苷、泼尼松片、6-巯基嘌呤等。单一系统损害的中低风险患者经传统式治疗后,绝大多数可放任不管,但多系统损害的高危患者仍有很高的复发性,5年发病率为27%~55%,5年生存率为80%上下。因而,多系统多灶性LCH,特别是高危内脏器官危害患者<sup>[5]</sup>,位于风险情况,必须积极主动治疗。

干细胞移植后难治性LCH患者的生存率,难治性LCH患者移植后的生存率(55%)(难治性LCH患者的总体生存率)远高于(20%),说明清髓性和非清髓性干细胞治疗患者的总体生存率差别不大。现阶段,干细胞移植可以作为难治性LCH治疗失败之后的一种防范

措施<sup>[6]</sup>。中国试着根据干细胞移植治疗LCH。但LCH是临床医学罕见病症,列入临床实验的病案总数偏少,很多高危患者的救护计划方案尚需进一步科学研究。

## 结束语:

综上所述,朗格汉斯细胞组织细胞增生症(LCH)是一组以朗格汉斯细胞(LCs)繁殖为主要特征病理学实体线。其临床表现较为特殊,一般涉及到好几个脏器和系统。根据国家脏器与年龄的差异,此病的临床表现和愈后有非常大的差异。现阶段LCH的发病原因尚不清楚,可能和基因变异、病毒性感染和肿瘤微环境产生的影响相关,发病机制差异比较大。争执焦点是病损是否为小胶质细胞恶变转换(DC)或发炎浸润。

## 参考文献:

- [1]刘春平,陈朱城,顾莹莹.肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症14例临床病理特征[J].临床与实验病理学杂志,2021,37(7):848-851.
- [2]黄伟华,王春燕,罗群,等.36例肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症临床分析[J].结核与肺部疾病杂志,2021,2(2):131-138.
- [3]张鼎,赵斌.朗格汉斯组织细胞增生症的诊治进展[J].医学信息,2019,32(19):35-38.
- [4]黄海建,钟定荣. Erdheim-Chester病合并朗格汉斯细胞组织细胞增生症临床病理学及分子学特征[J].中华病理学杂志,2019,48(3):220-224.
- [5]孙浩然,李霄,李涛,等.骨原发性朗格汉斯组织细胞增生症中CyclinD1的表达及临床意义[J].临床与实验病理学杂志,2020,36(8):916-919.
- [6]马雁南,涂彩霞,王傲雪.朗格汉斯细胞组织细胞增生症治疗进展[J].中国皮肤性病学杂志,2018,32(2):218-222.