

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.06.0819

• 病例报告 •

单独肺受累的朗格汉斯细胞组织细胞增生症 1 例报告

杨叶琳, 胡蓉蕾, 王 洋*

第二军医大学长海医院病理科, 上海 200433

[关键词] 肺疾病; 朗格汉斯细胞组织细胞增生症; 病理学; 结节

[中图分类号] R 655.3

[文献标志码] B

[文章编号] 0258-879X(2017)06-0819-03

Isolated pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a case report

YANG Ye-lin, HU Rong-lei, WANG Yang*

Department of Pathology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Key words] lung diseases; Langerhans cell histiocytosis; pathology; nodules

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(6): 819-Inside back cover]

1 病例资料 患者,男,38岁。因“体检发现右肺结节 6 d”于 2016 年 1 月 8 日入住我院。患者于 2 年前因右侧胸痛于当地医院就诊,胸部 CT 提示双肺结节进行性增大,考虑肺部真菌感染,予以口服抗真菌药物治疗 2 个月,复查肺部结节无进一步发展,故每隔半年复查 1 次。2016 年 1 月 2 日于当地医院复查 CT 提示右中肺结节。2016 年 1 月 6 日至另一医院检查 CT 提示:肺窗示右肺中叶内侧段有一分叶状肿块,截面大小约 1.5 cm×1.6 cm,密度均匀,边缘呈毛刺状,纵隔窗示肿块平扫 CT 值 60 HU,病灶内下缘见血管影相连,灶内未见钙化灶,两肺同时见多发大小不一的小结节(图 1),诊断为右肺中叶周围型肺癌并两肺多发转移瘤。入我院后体格检查未见明显体表淋巴结肿大,未见皮肤红斑等异常体征。入院检查:血常规及肺功能均正常,B 超检查示肝脏、胆囊、胰腺、肾脏及肾上腺未见明显异常,头颅 CT 平扫未见明显异常。自发病以来,患者偶有胸痛、干咳,无咯血、胸闷、气急,精神状态良好,体力情况良好,食欲、食量及睡眠情况正常,体质量无明显变化,大、小便正常。自述无吸烟、饮酒史,无二手烟接触史,职业中有粉尘接触史。2016 年 1 月 12 日于全麻胸腔镜下行右肺中叶切除术。

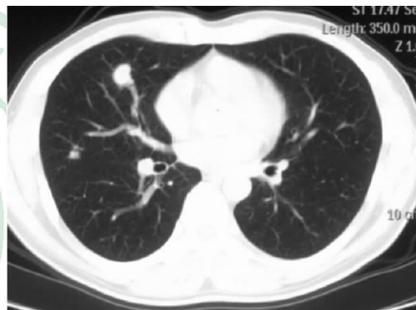


图 1 CT 扫描示双肺多发结节

术后病理检查:(1)大体观察见右肺中叶切除标本 1 个,大小 12 cm×7 cm×2 cm,距支气管断端 2 cm 紧邻胸膜下见一灰白色结节,直径 1.5 cm,另距支气管断端 3 cm、胸膜下 0.3 cm 处见另一灰白色结节,直径 0.6 cm,两结节切面均为灰白色、实性、质硬,与周围组织界限尚清。(2)H-E 染色镜下观察可见右肺中叶肺组织内界限尚清、呈结节状生长的肿瘤组织,肿瘤细胞中等大小,胞质丰富,微嗜酸性,细胞核扭曲,可见核沟、折叠、凹陷或呈分叶状,核膜较薄,染色质细腻,部分细胞可见小核仁,背景中可见嗜酸粒细胞、中性粒细胞、组织细胞、小淋巴细胞浸润,局部可见纤维化(图 2A、2B)。(3)免疫组织化学染色示肿瘤细胞 S-100(图 3A)、CD1 α (图 3B)、Langerin (CD207)、CD68、Lysozyme、CD11c、CD163 阳性,Ki-67 指数约 10%,细

[收稿日期] 2016-12-09 [接受日期] 2017-03-25

[基金项目] 第二军医大学长海医院“1255 学科计划建设”项目(CH125521106)。Supported by “1255 Plan for Discipline Construction” Project of Changhai Hospital of Second Military Medical University (CH125521106)。

[作者简介] 杨叶琳,硕士,住院医师。E-mail: yelinnyang@163.com

* 通信作者 (Corresponding author)。Tel: 021-31162260, E-mail: docwy@sina.com

胞角蛋白(CK)5/6、抗 CK 单克隆抗体(CAM)5. 2、上皮膜抗原(EMA)、甲状腺转录因子 1(TTF-1)、Chromogranin A、Synaptophysin、CD21、CD35 阴性。病理诊断:(右肺中叶)朗格汉斯细胞组织细胞增生症(Langerhans cell histiocytosis, LCH)。患者术后随访 12 个月,未发现复发与转移。

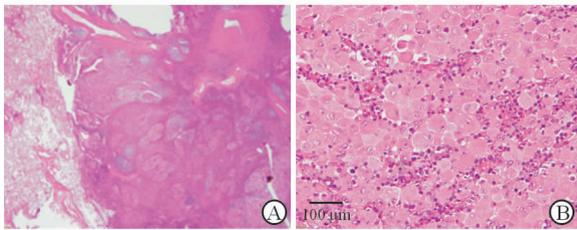


图 2 H-E 染色示肺部朗格汉斯细胞大量增殖并形成肉芽肿(A),部分朗格汉斯细胞核可见核沟(B)

Original magnification: $\times 20$ (A)

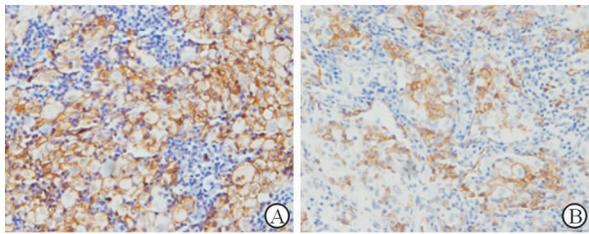


图 3 免疫组织化学染色结果显示肿瘤细胞 S-100(A)和 CD1 α (B)阳性(SP 法)

Original magnification: $\times 400$

2 讨论 1868 年, Langerhans 首先描述了在表皮中存在一种非色素性细胞,这种细胞来源于骨髓并在免疫反应中发挥重要作用,是一种树突状细胞^[1]。LCH 患者朗格汉斯细胞过度活化、异常增殖,可累及多个系统器官,包括骨、皮肤、肝、脾和淋巴结等^[2-3]。肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症(pulmonary Langerhans cell histiocytosis, PLCH)为 LCH 的一种类型,可以仅发生于肺部,也可是全身系统病变的一部分^[4]。迄今为止,我国单独肺受累 LCH 报道少见,患者多伴发其他系统相关损害^[5]。儿童及成年人均可发病,以儿童发病多见,发生在成人肺部的 LCH 发病高峰年龄段为 20~40 岁,约 90% 与吸烟有关^[6]。患者可有咳嗽、呼吸困难、胸痛、乏力、发热、消瘦等临床表现,常由于呼吸系统症状接受影像学检查,显示为肺部的囊腔及结节状病变。在本例中,患者为 38 岁男性,起病症状不甚典型,仅有干咳、胸痛的表现,以“肺部真菌感染”在外院治疗,无明显肺部体征,仅胸部有结节样的影像学表现,尚未发现其他脏器受累。患者自诉无吸烟及二手烟接触史,但职业有粉尘接触史。有研究认为吸烟相关性 PLCH 是一种对刺激的反应性增生性病变^[7],在此我们认为该患者对粉尘的接触可能是

导致其发病的重要因素之一。

PLCH 患者的影像学检查对其诊断有重要意义。有文献报道,在疾病的初期,影像学常显示为肺部的多发小结节,随着病变的进展,逐渐出现厚壁囊腔及薄壁囊腔,薄壁囊腔可相互融合,晚期肺组织内可发生纤维化或形成肺大泡,有时可呈肺气肿或蜂窝肺样表现,各期病变可同时存在^[8-10]。本例患者病程较长,影像学表现呈双肺多发结节,未见明显囊腔形成,易误诊为恶性肿瘤,需经病理活检确诊。

1983 年 Colby 等^[11]对该病的组织学特点作了详尽的描述,光镜发现朗格汉斯细胞大量增生并形成肉芽肿,是 PLCH 的特征性改变。光镜观察可将病变分为 3 期:富于细胞期、增生期、愈合或纤维化期。肉芽肿早期往往以细支气管为中心,并见多少不等的嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞、中性粒细胞浸润,部分病例可见合体多核巨细胞,甚至形成嗜酸性脓肿。随着疾病的进展,肉芽肿逐渐破坏细支气管壁,形成囊腔,朗格汉斯细胞减少,肺间质可见纤维化及慢性炎症细胞浸润,最终形成纤维瘢痕,朗格汉斯组织细胞少见,细支气管可以阻塞并继发性扩张形成囊腔,间质可有纤维化及肺气肿、肺大泡甚至形成蜂窝肺^[12-13]。在大多数 PLCH 病例中,细胞温和,具有不规则扭曲的细胞核,可见核沟或“咖啡豆样”核,免疫组织化学染色 CD1 α 、Langerin(CD207)、S-100 染色阳性可证实^[14-15],电镜下发现朗格汉斯细胞胞质内棒状、网球拍状 Birbeck 颗粒或冰冻切片 OKT6 抗原阳性,更能充实诊断^[16]。

本病需要与以下疾病相鉴别。(1)巨细胞癌(giant cell carcinoma):镜下肿瘤由多形性巨细胞组成,瘤细胞多巨大,胞质丰富、嗜酸性,核奇异,呈多核或多叶状,肿瘤细胞失去黏附性,可见大量的中性粒细胞浸润,常见白细胞伸入运动现象。免疫组化 CK、vimentin、癌胚抗原(CEA)阳性,TTF-1 也可阳性。(2)朗格汉斯细胞肉瘤(Langerhans cell sarcoma, LCS):可为原发,亦可由 LCH 进展而来,镜下可见明确恶性细胞学特征的大细胞,染色质显著异常,核仁清晰,偶可见 LCH 样的核沟。免疫表型与 LCH 一致,均表达 S-100 和 CD1 α ,Ki-67 指数为 10%~60%,较 LCH 表达高。(3)Rosai-Dorfman 病:镜下可见较多的 S-100 阳性的组织细胞,细胞有淡嗜酸性丰富的胞质,核圆形或卵圆形,核仁清楚,有时可见双核及异型核,胞质内常见淋巴细胞吞噬现象及伸入运动,嗜酸粒细胞少见。CD-1 α 阴性,电镜下无 Birbeck 颗粒。(4)嗜酸性肺炎(eosinophilic pneumonia, EP):镜下见肺泡腔内渗出物中含大量嗜酸粒细胞,间质内除嗜酸粒细胞浸润外还

可有淋巴细胞和浆细胞浸润。免疫组化染色嗜酸性肺炎巨噬细胞 S-100 阴性。(5) 脱屑性间质性肺炎 (desquamative interstitial pneumonia, DIP): 镜下见肺泡腔内巨噬细胞聚集, 呈弥漫均匀一致分布, 肺泡间隔轻-中度纤维性增厚, 炎症轻微, 仅有少量炎性细胞浸润并以淋巴细胞为主, II 型肺泡上皮增生, 沿增厚的肺泡间隔分布, 有时可见细支气管纤维化和轻度炎症。

对 PLCH 的治疗首先劝诫患者戒烟, 尽管个别文献报道部分患者在未戒烟的状态下 CT 检查显示其病变有所缓解^[17], 但大部分患者是在戒烟后症状趋于稳定或好转, 影像学示病变部分或完全缓解^[18-19]。肺部病变持续存在或病情进展者予以激素治疗, 激素治疗6个月后若病情进展者予以全身化疗^[20]。成人 PLCH 患者的生存率较正常人群降低, 经数年的病程进展, 最终发生呼吸衰竭死亡。

综上, PLCH 罕见, 当其胸部 CT 检查影像学不典型时容易误诊, 若见多发肺部结节及囊腔时, 应该引起足够的重视, 联想到本病的可能, 确诊本病需做病理学活组织检查, 结合组织学形态及免疫组织化学结果, 以早期诊断和给予患者适当的治疗。

[参考文献]

[1] LANGERHANS P. Uber die Nerven der menschlichen Haut[J]. Arch Pathol Anat, 1868, 44: 325-337.

[2] ARICÓ M, EGELER R M. Clinical aspects of Langerhans cell histiocytosis[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 1998, 12: 247-258.

[3] NÉEL A, ARTIFONI M, DONADIEU J, LORILLON G, HAMIDOU M, TAZI A. Langerhans cell histiocytosis in adults[J]. Rev Med Interne, 2015, 36: 658-667.

[4] ARICÓ M, GIRSCHIKOFSKY M, GÉNÉREAU T, KLERSY C, McCLAIN K, GROIS N, et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society[J]. Eur J Cancer, 2003, 39: 2341-2348.

[5] 魏建国, 赵芳, 孙爱静, 孟春琴. 单独肺受累的成人肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症 1 例[J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34: 635-636.

[6] VASSALLO R, RYU J H, SCHROEDER D R, DECKER P A, LIMPER A H. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults[J]. N Engl J Med, 2002, 346: 484-490.

[7] CAMINATI A, HARARI S. Smoking-related interstitial pneumonias and pulmonary Langerhans cell histiocytosis [J]. Proc Am Thorac Soc, 2006, 3: 299-306.

[8] 夏秀梅, 范丽, 张明贵. 肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症的 CT 表现并文献复习[J]. 临床放射学杂志, 2013, 32: 1830-1833.

[9] NAIR A, HANSELL D M. High-resolution computed tomography features of smoking-related interstitial lung disease[J]. Semin Ultrasound CT MR, 2014, 35: 59-71.

[10] CASTOLDI M C, VERRIOLI A, DE JULI E, VANZULLI A. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis; the many faces of presentation at initial CT scan[J]. Insights Imaging, 2014, 5: 483-492.

[11] COLBY T V, LOMBARD C. Histiocytosis X in the lung[J]. Hum Pathol, 1983, 14: 847-856.

[12] KAMBOUCHNER M, BASSET F, MARCHAL J, UHL J F, HANCE A J, SOLER P. Three-dimensional characterization of pathologic lesions in pulmonary Langerhans cell histiocytosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166: 1483-1490.

[13] SUNDAR K M, GOSSELIN M V, CHUNG H L, CAHILL B C. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis; emerging concepts in pathobiology, radiology, and clinical evolution of disease[J]. Chest, 2003, 123: 1673-1683.

[14] BEVERLEY P C, EGELER R M, ARCECI R J, PRITCHARD J. The Nikolas Symposia and histiocytosis[J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5: 488-494.

[15] SHOLL L M, HORNICK J L, PINKUS J L, PINKUS G S, PADERA R F. Immunohistochemical analysis of langerin in Langerhans cell histiocytosis and pulmonary inflammatory and infectious diseases[J]. Am J Surg Pathol, 2007, 31: 947-952.

[16] VALLADEAU J, DEZUTTER-DAMBUYANT C, SAELAND S. Langerin/CD207 sheds light on formation of birbeck granules and their possible function in Langerhans cells[J]. Immunol Res, 2003, 28: 93-107.

[17] SHTEINBERG M, YEREMEKNO D, ADIR Y. Spontaneous resolution of pulmonary Langerhans cell histiocytosis despite smoking[J]. Lung, 2016, 194: 331-332.

[18] MOGULKOC N, VERAL A, BISHOP P W, BAYINDIR U, PICKERING C A, EGAN J J. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis; radiologic resolution following smoking cessation [J]. Chest, 1999, 115: 1452-1455.

[19] TAZI A, DE MARGERIE C, NACCACHE J M, FRY S, DOMINIQUE S, JOUNEAU S, et al. The natural history of adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a prospective multicentre study [J]. Orphanet J Rare Dis, 2015, 14: 30.

[20] NG-CHENG-HIN B, O' HANLON-BROWN C, ALIFRANGIS C, WAXMAN J. Langerhans cell histiocytosis; old disease new treatment [J]. QJM, 2011, 104: 89-96.