

## · 病例报告 ·

## 髌骨朗格汉斯细胞组织细胞增生症 1 例

苏日力格, 冯卫, 刘旭, 宋亚, 徐哲, 刘建国  
(吉林大学白求恩第一医院骨关节外科, 吉林 长春 130021)

关键词 髌骨; 细胞增生; 病例报告

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2018.07.016

Iliac langerhans cell histiocytosis: a case report SU Ri-Li-ge, FENG Wei, LIU Xu, SONG Ya, XU Zhe, and LIU Jian-guo.

Department of Bone and Joint Surgery, the First Hospital of Bethune, Jilin University, Changchun 130021, Jilin, China

KEYWORDS Ilium; Cellular proliferation; Case report

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2018, 31(7): 671-673 www.zggszz.com

患者,男,24岁,因右髌关节疼痛3个月入院。患者自诉3个月前无明显诱因出现右髌关节疼痛,疼痛呈锐性,沿右大腿后侧向膝关节放射痛,间断性发作,活动后加重,休息可缓解。曾就诊于当地医院,拍片后考虑“右髌骨骨肿瘤”,因症状较轻,患者未接受系统治疗。近3个月患者自觉疼痛逐渐加重,为求进一步诊治于2016年5月收住我院。入院查体:右侧髌关节周围皮肤无发红,局部无肿胀,皮温正常。右侧腹股沟中点处压痛阴性,右侧股骨大转子处叩击痛阴性,Faber试验阴性,Thomas征阴性。右侧髌关节活动范围:伸0°,屈曲100°,内收35°,外展45°,内旋35°,外旋45°。右侧股四头肌肌力V级。双下肢无短缩,双侧踝关节及足趾活动度良好,双下肢皮肤感觉及血运正常。辅助检查:血沉22 mm/h,C-反应蛋白21.70 mg/L。髌关节MRI见右侧髌骨团片状异常信号影,大小约4.1 cm×1.3 cm,边界清楚,T1W1呈低信号而T2W1呈高信号。影像诊断考虑动脉瘤样骨囊肿或骨巨细胞瘤可能,并右侧髌骨、髌臼骨髓水肿,待除外炎性病变(图1a,1b)。全身骨显像示:右髌骨局部放射性增高伴骨质破坏,余未见明显异常。

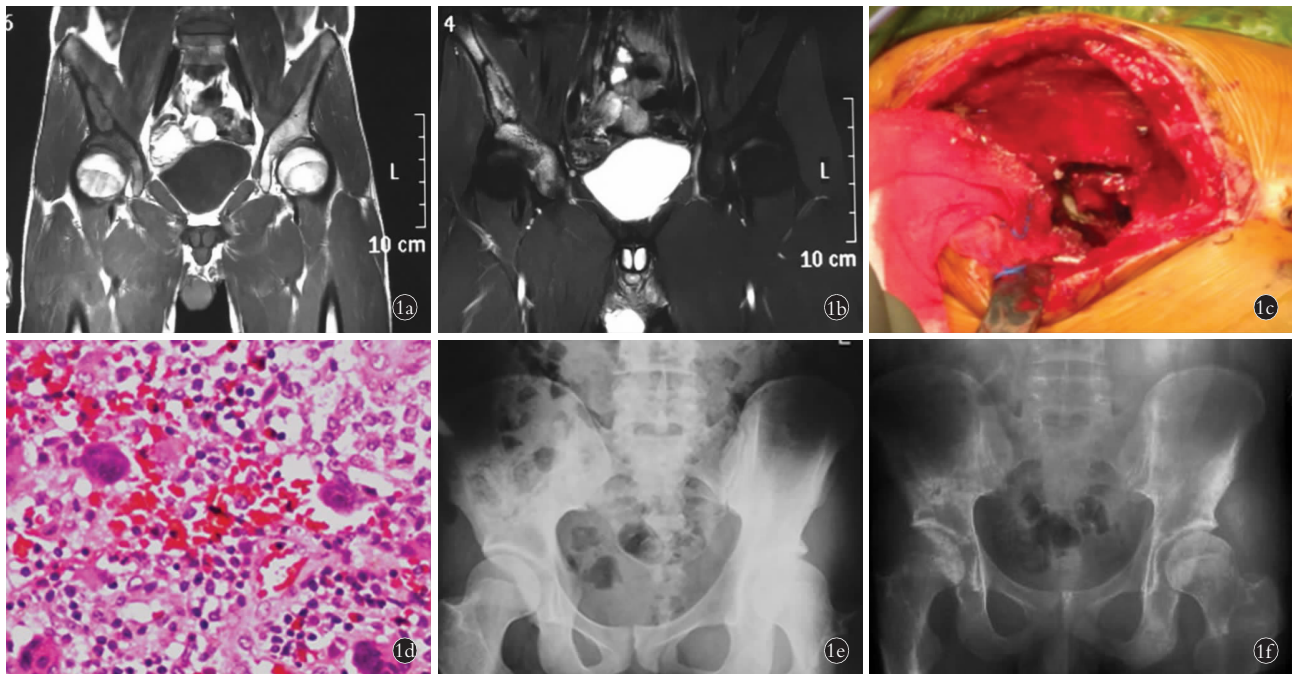
完善术前准备后先行右髌骨骨肿瘤切开探查取病理术,术中见右髌骨内骨质破坏严重,其内含大量暗红色软组织(图1c)。取部分组织送检病理,术后病理回报:右髌骨骨肿瘤,郎格罕细胞组织细胞增生症(langerhans cell histiocytosis, LCH),免疫组化结果:Ki-67(+20%),CD1a(+),S-100(+),CD68(+),CK-pan(-),LCA(-)(图1d)。明确临床诊断为:右髌骨朗格汉斯细胞组织细胞增生症。综合考虑后,选择行病灶刮除局部植骨手术治疗。术中使用刮匙将病

灶彻底刮除,电烧烧灼瘤腔内壁,磨钻反复打磨后,蒸馏水浸泡20 min,再用脉冲反复冲洗,最后在瘤腔内使用同种异体骨进行颗粒性植骨,刮除组织送检病理。术后嘱患者绝对卧床,适当功能锻炼。术后第5天疼痛症状明显缓解,可下地行走,复查X线片示右髌骨局部植骨确实,未见病理性骨折(图1e)。病理结果回报与前次一致。术后18个月随访患者诉右髌部剧烈活动后间断隐痛,无其他不适,X线片未见复发(图1f)。

## 讨论

一般特点:LCH是一组病因及发病机制未明的罕见病,近来发现BRAF基因的突变与该病活跃期改变及预后有关,这提示LCH可能是一种肿瘤疾病<sup>[1]</sup>。本病好发于儿童,15岁以下常见,男性多于女性,年发病率0.05~0.06/万<sup>[2]</sup>。有报道称该病存在家族聚集倾向,有待进一步研究证实<sup>[3]</sup>。LCH可单发或多发于骨、肺、皮肤等多种组织,根据其侵及组织数量可分为单系统LCH(single-system langerhans cell histiocytosis, SS-LCH)和多系统LCH(multi-system langerhans cell histiocytosis, MS-LCH)<sup>[4]</sup>。发生在骨组织的病例占80%以上<sup>[2]</sup>,儿童多以脊柱、长管状骨及下颌骨受累<sup>[5]</sup>,成人则多见于颅骨及肋骨<sup>[6]</sup>。本病例系发病于髌骨的成人单系统LCH,无相关家族病史,临床少见,成为初诊时的盲区。

临床特点:LCH根据所累及组织不同可有多种临床表现,如局部疼痛、肿物、发热、皮疹等,一般均较轻且缺乏特异性。少部分病例若侵及垂体、甲状腺、肺、皮肤等组织还可产生相应的多尿、嗜睡、肺囊肿、特发性湿疹等神经内分泌症状,容易被漏诊<sup>[7]</sup>。单发于骨组织的LCH一般表现为无痛或局部轻度疼痛,本例患者所表现的长期进行性加重的疼痛症状及轻度的髌关节屈曲受限体征之前未有过报道,



**图 1** 患者,男,24 岁,右髂骨朗格汉斯细胞增生症 **1a,1b.** 术前 MRI 示右侧髂骨团片状影,T1W1 呈低信号而 T2W1 呈高信号 **1c.** 术中见髂骨内骨质破坏严重,其内可见大量暗红色软组织 **1d.** 术后病理 HE 染色(HE×400)肿瘤组织内可见朗格汉斯细胞增生。免疫组化结果显示:Ki-67(+20%),CD1a(+),S-100(+),CD68(+),CK-pan(-),LCA(-) **1e.** 术后第 5 天复查 X 线片示右髂骨局部植骨,未见病理性骨折 **1f.** 术后 18 个月复查 X 线片示未见复发

**Fig.1** A 24-year-old male patient with right iliac langerhans cell histiocytosis **1a,1b.** Preoperative MRI showed roundish and sheetlike imge on right iliac bone with low signal on T1W1 and high signal on T2W2 **1c.** Serious destruction of bone was found in iliac bone,and a large amount of dark red soft tissue could seen during operation **1d.** Postoperative pathology (HE×400) showed langerhans cell proliferation in tumor tissue. Immunohistochemistry results showed Ki-67(+20%),CD1a(+),S-100(+),CD68(+),CK-pan(-),LCA(-) **1e.** Postoperative X-ray on the fifth day showed good local graft of right iliac bone and no pathological fracture **1f.** Postoperative X-ray at 18 months showed no recurrence

这可能与病变处于活跃期致局部骨质破坏较重,同时周围炎症反应累及肌肉组织有关。

LCH 的辅助检查多用于判断是否有其他组织器官受累、病变活跃程度及治疗效果。白细胞计数、血沉与超敏 C-反应蛋白主要用于判断是否合并感染或化脓性炎症。Samet 等<sup>[8]</sup>统计 21 例患者后报道其平均血沉及 C-反应蛋白为 40 mm/h 和 2.8 mg/dl,与本例基本相符合。Anastasilakis 等<sup>[9]</sup>近来发现处于活跃期的成人 LCH 患者的血清骨膜蛋白水平显著低于非活跃期者,使其有望成为判断疾病活跃程度的生物标志物。骨组织的 SS-LCH 在影像学检查上缺乏特征性表现,MRI/CT 的诊断价值优于 DR,主要在于与良、恶性骨肿瘤的鉴别诊断<sup>[10]</sup>。Moon 等<sup>[11]</sup>指出活跃期病变因细胞成分较多而表现为 T1 低信号及 T2 高信号,非活跃期病变因纤维成分较多 T1 及 T2 均为低信号。部分研究发现 PET-CT 在 LCH 的疗效评估方面可能优于其他辅助检查<sup>[12]</sup>。尽管本例患者术前检查完整,但在活组织检查后方可判断其为单系统活跃期病变,早期难与骨髓炎、骨巨细胞瘤、尤文氏肉瘤等进行有效鉴别<sup>[13]</sup>。

组织病理学特征:朗格汉斯细胞的异常增生是 LCH 的主要病理特点,可伴嗜酸性粒细胞、淋巴细胞和巨噬细胞浸润<sup>[7]</sup>。光学倍镜下特征性朗格汉斯细胞的增生与电镜下找到伯贝克颗粒是该病的特征表现,免疫组化上 CD207、CD1a 及 S-100 蛋白阳性结果对于该病的诊断具有重要意义。Carrera Silva 等<sup>[14]</sup>发现在血清水平监测前两种蛋白还有助于判断疾病预后。LCH 需要活组织检查进行确诊,骨组织 SS-LCH 由于取材不便,切开探查手术是其必要手段。本例最终通过病理及免疫组化结果确诊,Ki-67(+20%)代表局部病变增生活跃,结合术中所见及辅助检查判断其为活跃期 SS-LCH。

治疗及预后:本病的治疗手段多样,包括单纯观察、非甾体类药物、激素、化疗、放疗和手术治疗等,各方法均有成功报道案例<sup>[15]</sup>,目前多以局部保守治疗为主,但仍缺乏统一标准。对于 SS-LCH,一般建议单纯观察或病灶内注射激素治疗,早期进行彻底的病灶清除手术因可能造成无法修复的骨缺损而不被推荐。MS-LCH 因预后相对较差,两种以上方式结合的综合治疗方案是必需的<sup>[16]</sup>。在预后方面, Maria

等<sup>[17]</sup>曾报道本病总生存率为 93%，其中单发与多发病灶分别为 100% 与 71%。Arkader 等<sup>[18]</sup>总结发现低发病年龄及多发病灶是本病预后的两大不利因素。LCH 虽然一般预后较好，但复发率较高，成人患者为 25%~38%<sup>[19]</sup>。因此本病的治疗效果需要长期随访进行确认，Girschikofsky 等<sup>[16]</sup>认为应至少随访 3~12 个月。结合文献分析认为本例患者的预后良好，可选择保守治疗方案。但结合临床资料来看，患者的症状明显，并出现轻度肢体活动受限，辅助检查提示病变活跃且伴有明显炎症反应，探查见局部骨质缺损严重，病程若进一步发展，很可能发生骨髓炎、病理性骨折等严重并发症，故行积极手术治疗以期得到早期治愈。术后症状迅速缓解，18 个月随访结果良好，未见复发，疗效确切。

经验总结：本例患者的人口因素及临床特点不符合 LCH 的一般表现，辅助检查难于早期进行鉴别诊断，使术前出现误诊。临床医生若缺乏对本病的认识，很可能忽略该病侵犯其他组织造成的各种临床表现而造成漏诊，致后期出现治疗不彻底的情况。因此对于单发占位性骨病，应提高警惕，全面的检查与早期行活组织检查尤为重要，必要时应进行切开探查手术，以免延误治疗。LCH 的早期诊断困难，易于误诊及漏诊，同时缺少标准的治疗方案及病情评估手段。因此对该病诊疗的关键在于密切观察随访，根据病程变化具体分析，及时调整治疗方案。骨缺损较重 SS-LCH，推荐使用病灶清除配合颗粒性植骨的手术治疗方案，有助于快速缓解症状并阻止病程进展。

#### 参考文献

- [1] Héritier S, Hélias-Rodzewicz Z, Chakraborty R, et al. New somatic BRAF, splicing mutation in Langerhans cell histiocytosis [J]. *Molecular Cancer*, 2017, 16(1):115.
- [2] Badalian - Very G, Vergilio JA, Fleming M, et al. Pathogenesis of langerhans cell histiocytosis [J]. *Annu Rev Pathol*, 2013, 8(8):1.
- [3] Aricò M, Nichols K, Whitlock JA, et al. Familial clustering of langerhans cell histiocytosis [J]. *Br J Haematol*, 1999, 107(4):883-888.
- [4] Donadieu J, Chalard F, Jeziorski E. Medical management of langerhans cell histiocytosis from diagnosis to treatment [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, 13(9):1309-1322.
- [5] Merglová V, Hrušák D, Boudová L, et al. Langerhans cell histiocytosis in childhood-review, symptoms in the oral cavity, differential diagnosis and report of two cases [J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2014, 42(2):93-100.
- [6] Ghanem I, Tolo V T, D'Ambra P, et al. Langerhans cell histiocytosis of bone in children and adolescents [J]. *J Pediatric Orthop*, 2003, 23(1):124-130.
- [7] Dicaprio MR, Roberts TT. Diagnosis and management of langerhans cell histiocytosis [J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2014, 22(10):643-652.
- [8] Samet J, Weinstein J, Fayad L M. MRI and clinical features of Langerhans cell histiocytosis (LCH) in the pelvis and extremities: can LCH really look like anything [J]. *Skeletal Radiol*, 2016, 45(5):607-613.
- [9] Anastasilakis AD, Polyzos SA, Tsoli M, et al. Low periostin levels in adult patients with Langerhans cell histiocytosis are independently associated with the disease activity [J]. *Metabolism*, 2017, 71:198-201.
- [10] 宋高业. DR、CT 和 MRI 应用在原发性良恶性骨肿瘤患者诊断中的临床研究 [J]. *影像技术*, 2017(6):39-40, 45.
- [11] Moon TY, Lee J, Lee IS, et al. MRI and histopathologic classification of langerhans cell histiocytosis [J]. *Current Med Imag Rev*, 2009, 5(1):14-18.
- [12] Garcia JR, Riera E, Bassa P, et al. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in follow-up evaluation in pediatric patients with Langerhans histiocytosis [J]. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mo*, 2017, 36(5):325-358.
- [13] 李洪涛, 李董董, 杨晓笛, 等. 尤文氏肉瘤误诊为非骨化性纤维瘤 1 例 [J]. *中国骨伤*, 2017, 30(1):68-70.
- [14] LI HT, LI DD, YANG XD, et al. Ewing's sarcoma misdiagnosed as nonossifying fibroma: a case report [J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2017, 30(1):68-70. Chinese.
- [15] Carrera Silva EA, Nowak W, Tessone L, et al. CD207<sup>+</sup>CD1a<sup>+</sup> cells circulate in pediatric patients with active Langerhans cell histiocytosis [J]. *Blood*, 2017, 130(17):1898-1902.
- [16] 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.
- [17] WANG T, SU BB, HAN DW, et al. Clinical analysis of 122 cases of langerhans cell histiocytosis [J]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 2017, 39(2):206-210. Chinese.
- [18] 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 Journal Rare Dis*, 2013, 8(1):72.
- [19] Maria Ppstini A, del Prever AB, Pagano M, et al. Langerhans cell histiocytosis: 40 years' experience [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2012, 34(5):353.
- [20] Arkader A, Glotzbecker M, Hosalkar HS, et al. Primary musculoskeletal Langerhans cell histiocytosis in children: an analysis for a 3-decade period [J]. *J Pediatr Orthop*, 2009, 29(2):201-207.
- [21] Cantu MA, Lupo PJ, Mrinalini B, et al. Optimal therapy for adults with langerhans cell histiocytosis bone lesions [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8):e43257.

(收稿日期:2018-01-21 本文编辑:李宜)