

儿童郎格罕斯细胞组织细胞增生症 83 例临床分析

吴 鹏,方拥军*,何璐璐,芮耀耀,周 莉,黄 婕,王亚萍

(南京医科大学附属南京儿童医院血液肿瘤科,江苏 南京 210008)

[摘要] 目的:了解儿童郎格罕斯细胞组织细胞增生症临床特点及预后。方法:回顾性分析了 83 例儿童郎格罕斯细胞组织细胞增生症临床特点及治疗经过,并进行了随访。结果:83 例儿童郎格罕斯细胞组织细胞增生症中男女比例为 1.6:1,年龄小于 2 岁 41 例,多器官受累 34 例,受累器官功能(主要指肝功能、肺功能、骨髓功能)损害者共 27 例,中位随访时间为 39 个月,失访 2 例,死亡 7 例。分组治疗中 A、B 两组(无脏器功能异常)未发生死亡病例,而 C 组(有脏器功能异常)共死亡 7 例;A、B 两组的无事件生存率亦高于 C 组($P < 0.05$)。结论:按照临床特征分组治疗可大大改善儿童郎格罕斯细胞组织细胞增生症的预后,但多脏器功能损害的疗效还有待提高。

[关键词] 郎格罕斯细胞组织细胞增生症;儿童;临床分析

[中图分类号] R733.1

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2015)01-086-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20150121

郎格罕斯细胞组织细胞增生症(Langerhans cell histiocytosis, LCH), 是郎格罕斯细胞(Langerhans cell, LC)克隆性增生和聚集,导致脏器浸润所致,是具有多种临床表现及相同病理学特征的一组疾病。本病多发生于儿童时期,尤以婴幼儿时期多见,其发病率低,部分病例会造成器官功能受损,甚至死亡。国内尚无流行病学资料,英国和爱尔兰每年发病率为 4.2/1 000 000^[1]。由于临床特征的多样性,其预后相差较大,因此治疗的选择也相差较大。本文收集我院 7 年来收治的 83 例患儿,并分析如下。

1 对象方法

1.1 对象

2006 年 8 月~2013 年 12 月在本院血液肿瘤科收治的 83 例初发 LCH,其中男 51 例,女 32 例,男女比例为 1.6:1。最小年龄 2 个月,最大年龄 13 岁 6 个月,中位年龄 25 个月,其中 2 岁以下发病 41 例,占 49.4%。所有患者均行病理检查或皮疹印片确诊,并进行血常规、血生化、腹部 B 超、胸部 X 线片/CT、全身骨骼 X 线片/CT 及骨髓细胞形态学检查。

1.2 方法

1.2.1 诊断

参照《血液病诊断及疗效标准》(第 3 版)国内

诊断标准^[2]所有病例均经形态学证实,其中 74 例行病理活检或切除物病理检查,见组织细胞及嗜酸细胞浸润,免疫组化示:S100 阳性者 73 例,CD1a 阳性者 70 例,二者均阳性者 69 例,9 例行皮疹印片见大量组织细胞。根据完整病史、体检、实验室检查(完整血象、肝肾功能)、影像学检查(X 线、CT、B 型超声)、骨髓等检查进行器官功能评估,作为分组依据,将所有病例分成以下 3 组^[3-5]。A 组:患儿具有多灶性骨病变,但无脏器功能障碍;B 组:软组织受累伴骨病变,但无脏器功能障碍;C 组:患儿具有肝脏、肺或造血系统任何一个功能异常者。

1.2.2 治疗方法

采用改良的 DAL-HX83/90 方案,分诱导治疗及维持治疗。3 组均先进行 6 周诱导治疗,然后维持治疗至 52 周,之后停药观察,治疗如下:①诱导期治疗:6 周,A、B、C 3 组均用强的松(PDN)、长春新碱(VCR)和足叶乙甙(VP16)。②持续治疗:第 7~52 周,A 组予强的松、长春新碱和 6 巯基嘌呤(6-MP);B 组予强的松、长春新碱、6 巯基嘌呤和足叶乙甙;C 组予强的松、长春新碱、6 巯基嘌呤、足叶乙甙和甲氨喋呤(MTX)。

1.2.3 疗效判断

按照国际组织细胞协会 1990 年疗效标准^[4-5]。①痊愈:症状和(或)客观检查征象完全消失;②好转:症状和(或)客观检查征象消退,无新病灶出现;③稳定:症状和(或)客观检查征象持续存在,但无新病灶出现;④进展或恶化:症状和(或)客观检查征象较确诊时有进展和(或)出现新病灶,或旧病灶

[基金项目] 南京市卫生局重点项目(201208031)南京市青年人才基金资助(ZKX12031)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: dryjfang@gmail.com

复发;⑤混合性治疗反应:原有病灶好转或消失,却又有新病灶出现者。

1.2.3 随访

随访终点为 2014 年 2 月或患儿死亡,随访期最短 1 个月最长 86 个月,中位随访时间 39 个月,其中 2 例治疗中复发,家长放弃治疗后失随访。

1.3 统计学方法

使用 SPSS13.0 统计软件行卡方检验和 log-rank 生存曲线分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 初诊时临床表现

包块 34 例,其中头部包块 32 例,肢体包块 2 例;皮疹 27 例;肝或脾肿大 25 例,其中单纯肝肿大 3 例,单纯脾肿大 2 例,肝脾都肿大 20 例;肢体疼痛 11 例;发热 8 例;浅表淋巴结肿大 8 例;外耳道脓性分泌物 7 例;咳嗽 4 例;凸眼 2 例;多饮多尿 2 例,牙龈肿胀 1 例。

2.2 器官受累及功能损害

骨骼受累 64 例 (77.1%),X 线片/CT 显示主要表现为虫蚀样溶骨性损害,其中单部位骨骼损害 23 例,2 个及 2 个以上部位骨骼损害 41 例,损害部位如下:颅面部骨骼 50 例,四肢长骨 11 例,骨盆及肩胛骨 8 例,肋骨及锁骨 4 例,脊柱 3 例。

皮肤受累 27 例 (32.5%),皮疹主要呈红色小丘状,触之有棘手感,脱落后有色素脱失斑,主要分布在腹部、胸背部及头面部。

肝脏受累 23 例 (27.7%),体检及腹部 B 超示肝肿大,均超过右锁骨中线肋下 3 cm,肝功能受损 7 例,丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 均大于 100 U/L,其中 3 例直接胆红素 (DBIL) 明显升高,3 例白蛋白降低。

肺受累 11 例 (13.3%),胸片/CT 大部分显示肺部间质性病变,部分有肺气肿、肺大疱或皮下气肿。

脾脏受累 22 例 (26.5%),体检及腹部 B 超示脾肿大,均超过左锁骨中线肋下 2 cm。

淋巴结受累 10 例 (12.1%),体检发现浅表淋巴结肿大 8 例,B 超/CT 示腹膜后淋巴结肿大 1 例,纵隔淋巴结肿大 1 例。

耳受累 8 例,眼受累 2 例,垂体受累 2 例,口腔受累 1 例,胸腺受累 1 例。

骨髓功能受损 19 例 (22.9%),血常规示 20 例患儿均有血红蛋白 (Hb) < 100 g/L,最低值 57 g/L,血小板 (Plt) < 100×10^9 个/L 共 5 例,白细胞 (WBC) 降低者 2 例,上述患儿中三系降低者 1 例,

血小板、血红蛋白降低者 4 例,白细胞、血红蛋白降低者 1 例。骨髓细胞形态学检查示:1 例表现为增生性贫血,1 例有粒细胞系及巨核细胞系增生减低,红系增生尚活跃,仅 1 例骨髓中发现郎格罕斯组织细胞,80 例骨髓象未见明显异常。

多器官受累 (即受累器官或系统数 ≥ 2 个) 患儿共 34 例 (41%),其中年龄 ≤ 2 岁者 27 例,年龄 > 2 岁的患儿 7 例;单器官受累 (即受累器官或系统数 < 2 个) 患儿 49 例 (59%),其中年龄 ≤ 2 岁者 14 例,年龄 > 2 岁的患儿 35 例。把 83 例患儿分为多器官受累和单器官受累 2 组,以年龄是否 ≤ 2 岁为因数行卡方检验, $P < 0.001$,两组间差异显著。

受累器官功能 (主要指肝功能、肺功能、骨髓功能) 损害者共 27 例 (表 1),年龄 ≤ 2 岁者 20 例,年龄 > 2 岁者 7 例;无受累器官功能损害者共 56 例,年龄 ≤ 2 岁者 21 例,年龄 > 2 岁者 35 例。把 83 例患儿分为有脏器功能损害和无器官功能损害 2 组,以年龄是否 ≤ 2 岁为因数行卡方检验, $P = 0.002$,两组间差异显著。

表 1 受累器官功能损害和预后 (n)

观察指标	骨髓	肺	肝	骨髓/肺	骨髓/肝	骨髓/肝/肺
病例数	10	4	4	6	2	1
死亡数	0	1	1	2	2	1

2.3 随访结果

有 2 例分别在治疗第 2 个月和第 5 个月疾病复发,家长放弃治疗后失随访,6 例疗程中因疾病进展死亡,1 例于初诊后第 60 个月死于肺功能衰竭,余 74 例均接受化疗并随访至 2014 年 2 月,中位随访时间 39 个月,A 组与 B 组 56 例患儿全部存活,C 组 27 例患儿中 7 例死亡,1 例死于肺功能衰竭,2 例死于感染,1 例死于肝功能衰竭,3 例疾病复发或进展家长放弃治疗死于家中 (直接死因不详),此 7 例患儿死亡均与持续治疗中加用中等剂量 (即 500 mg/m^2) MTX 无关。

2.4 疗效分析

至随访截止期,A 组 7 例患儿均无复发,5 例痊愈,2 例好转,有效率 100%。B 组 49 例患儿中,3 例复发,予重新诱导后,换用 C 组方案维持,疗程结束均达好转;1 例原有病灶好转,反复出现新病灶,予多次重新诱导,换用 C 组方案维持并加用胸腺肽后好转;余 45 例疗程顺利,其中 18 例痊愈,27 例好转。C 组 27 例患儿中 22 例 (81.5%) 诱导后缓解或好转,其中 8 例在疗程中复发,3 例在疗程结束后复发,复发率 50.0%,复发患儿中 4 例经重新诱导后好转,继予维持治疗至随访截止期仍处好转状态;2 例复发后失

随访;2 例复发后虽经反复诱导治疗并加用胸腺肽等,但疗效不佳,其中 1 例死于肺功能衰竭,1 例死于肝功能衰竭;3 例经重新诱导后病情稳定未再进展。5 例患儿诱导无效,其中 3 例诱导无效后放弃治疗死亡,2 例诱导无效疾病进展伴感染死亡。

初诊年龄 ≤2 岁者死亡 5 例, >2 岁者死亡 2 例, $P = 0.20$, 两组间无明显差异。受累器官数 ≥2 个者死亡 7 例, <2 个者死亡 0 例, $P = 0.001$, 两组间差异显著。有受累脏器功能损害组死亡 7 例, 无受累脏器功能损害组死亡 0 例, $P = 0.001$, 两组间差异

显著(表 2)。

2.5 生存曲线分析

因 A 组、B 组患儿均完全生存, 故把此两组合为一组(即 AB 组)与 C 组做生存曲线分析, 结果提示 AB 组与 C 组间有明显差异, $P < 0.001$ (图 2)。

因部分患儿在疗程中或疗程结束后出现原有病灶复发、进展及新病灶出现等情况, 对 3 组患儿行无事件(即无疗效评价 3、4、5 所属之状况及无死亡)生存曲线分析, 结果显示 A 组与 B 组无明显差异, A 组与 C 组、B 组与 C 组间差异明显($P < 0.05$, 图 3)。

表 2 重要临床指征与分组、预后 (n)

临床指征	A 组		B 组		C 组		合计		P 值
	存活	死亡	存活	死亡	存活	死亡	存活	死亡	
年龄									
≤2 岁	2	0	17	0	17	5	36	5	0.200
>2 岁	5	0	32	0	3	2	40	2	
受累器官数									
≥2 个	0	0	9	0	18	7	27	7	0.001
<2 个	7	0	40	0	2	0	49	0	
脏器功能损害									
有	0	0	0	0	20	7	20	7	0.001
无	7	0	49	0	0	0	56	0	

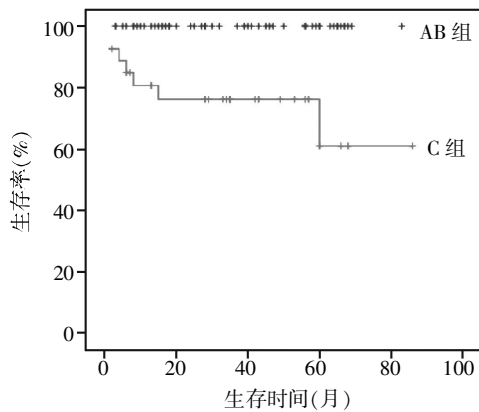


图 2 无受累器官功能损害 (AB 组) 和有受累器官功能损害 (C 组) 患儿生存曲线

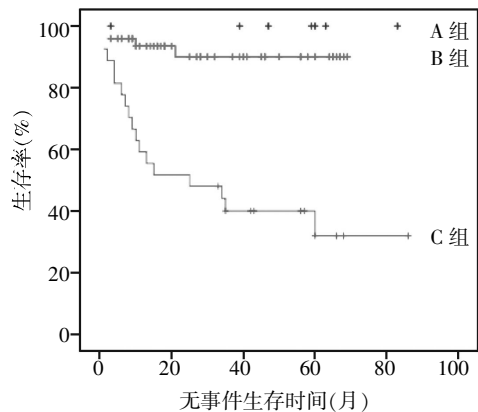


图 3 A、B、C 3 组患儿无事件生存曲线

3 讨论

LCH 男性发病多于女性, 可发生于任何年龄, 但以儿童多见^[6]。有报道 2 岁以下发病占 46.9%^[7]。从本组 83 例病例来看, 男性发病明显高于女性, 男女比例为 1.6:1, 发病年龄在 2 岁以下者占 49.4%, 与报道相符。LCH 累及器官众多部位广泛, 病理特征一致但临床表现多样, 本组 83 例 LCH, 累及器官达 13 种, 其中骨骼受累者 77.1%, 皮肤受累者 32.5%, 肝脏受累者 27.7%, 肺受累者 13.3%, 脾脏受累者 26.5%, 淋巴结受累者 12.1%, 此外还有耳、眼、垂

体、口腔、胸腺及骨髓等器官受累。以骨骼受累最多, 骨骼多部位受累明显多于单部位受累, 分别为 64.1%和 35.9%, 受累骨骼中以颅面骨最多占 60.2%, 其下依次为四肢长骨 13.3%, 骨盆肩胛骨 9.6%, 肋骨锁骨 4.8%, 脊柱 3.6%, 与相关报道中所述该病骨骼损害比较多见, 可见于任何骨骼, 尤其多见于扁平骨, 颅骨侵犯比较多见相符^[8]。

在年龄 ≤2 岁的 41 例患儿中, 多器官或系统受累者 27 例(65.9%), 而年龄 >2 岁的 42 例患儿, 多器官或系统受累者仅 7 例(17.1%), 前者明显多于后者, 结果分析中卡方检验也显示 $P = 0.001$, 表明年龄 ≤2

岁的患儿更易有多器官受累。在有器官功能损害和无器官功能损害两组的年龄因素比较中,卡方检验示 $P = 0.002$, 表明年龄 ≤ 2 岁比年龄 > 2 岁的患儿器官功能损害较多见。提示小年龄组患儿多器官受累及器官功能损害较多,病情相对较重,与相关报道一致^[7]。

目前用于 LCH 治疗的化疗方案很多,有代表性的是两个国际协作组方案:奥地利/德国协作组的 DAL-HX83/90 方案与国际组织细胞协会的 LCH-I 方案。资料显示予 DAL-HX83/90 方案患儿无脏器功能受损患者缓解率达 90%, 有脏器功能受损患者诱导缓解率 67%, 长期生存率 83%, 复发率为 36%^[3], 予 LCH-I 方案有脏器功能受损患者其诱导缓解率为 49%~57%, 复发率 55%~61%, 长期生存率 76%~80%^[5], 两项研究的病死率没有显著差异,但前者缓解率较后者高,复发率低于后者。本组 83 例患儿均用 DAL-HX83/90 方案治疗,其中 A 组诱导有效率 100%, B 组诱导有效率 93.9%。C 组患儿诱导有效率 81.5%, 复发率 50%, 生存率 74.1%, 提示该方案总体疗效较好,尤其是对 A、B 组患儿, C 组患儿诱导有效率较高,但复发率和病死率仍高,其死亡发生较早,4 例(57.1%) 在诊断后 3 个月内死亡,相关研究也反映伴器官功能损害的多器官/系统受累 LDH 死亡发生较早,约有一半发生在 12 周内^[9]。本组患儿病死率稍高,其原因除疾病本身外,也和少数家长在患儿疾病复发或进展时放弃治疗有关。

LCH 在原发病灶复发或出现新病灶后予 DAL-HX83/90 方案重新诱导并维持治疗,仍能取得较好效果。本研究中 B 组 LCH 中有 4 例复发,其中 1 例两次出现新病灶,重新诱导后均缓解或好转, C 组 11 例复发患儿中有 4 例重新诱导后好转, 2 例重新诱导后疾病未再进展处稳定状态。

在以年龄是否 ≤ 2 岁、受累器官数是否 ≥ 2 个、是否有受累器官功能损害等分组分析中显示,年龄 ≤ 2 岁和 > 2 岁两组间病死率无明显差异 ($P = 0.20$), 提示年龄 ≤ 2 岁不是决定预后的关键因素, Gadner 等^[9] 在一个多中心大样本的研究中也确认诊断时年龄不影响生存率。受累器官数 ≥ 2 个和 < 2 个两组间病死率差异明显 ($P = 0.001$), 有受累脏器功能损害和无受累脏器功能损害两组间病死率差异显著,提示多器官受累和受累器官功能损害对预后有明显影响。而组织细胞学会已在 2009 年的 LCH 评估和治疗指南中把多器官/系统受累及风险器官(肝、肺、骨髓、脾)累及作为 LDH 分层分组的关键因素。

随着对 LCH 的认识不断深入及治疗方法的改

进,本病病死率有明显下降,已从 20 世纪 80 年代初的 42.1%^[10], 降至现在的 16%^[9], 治疗的总有效率也在逐步提高,但无论是 DAL-HX83/90 方案还是 LCH-I/II 方案,其受累器官功能损害或风险脏器受累组复发率和病死率仍较高。国内在 LCH 的诊治中仍有一些问题需要解决,如现行的 LCH 评分、分级、分型等不能和治疗分组很好吻合,治疗也有待改进,组织细胞协会对 LCH-I/II/III 系列方案的多中心研究发现足叶乙甙和甲氨蝶呤并不能降低风险脏器受累组 LCH 的复发率及病死率,反而会增加治疗不良反应,特别是足叶乙甙有引起第二肿瘤的风险。LCH-III 方案予强的松、长春花碱诱导两疗程共 12 周,维持治疗中加 6-MP,维持至 12 个月,其 5 年生存率为 87%, 复发率 27%, 显示加强的诱导治疗和延长的疗程是降低 LCH 复发率、提高其生存率的重要措施^[9],这也是我们以后跟进的目标。

[参考文献]

- [1] Salotti JA, Nanduri V, Pearce MS, et al. Incidence and clinical features of Langerhans cell histiocytosis in the UK and Ireland[J]. Arch Dis Child, 2009, 94(5): 376-380
- [2] 张之南, 沈 梯. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版, 北京: 科学出版社, 2007: 248-254
- [3] Gadner H, Heitger A, Grois N, et al. Treatment strategy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. DAL HX-83 Study Group[J]. Med Pediatr Oncol, 1994, 23(2): 72-80
- [4] Minkov M, Grois N, Heitger A, et al. Treatment of multi-system Langerhans cell histiocytosis. Results of the DAL-HX 83 and DALHX 90 studies. DAL-HX Study Group [J]. Klin Padiatr, 2000, 212(4): 139-144
- [5] Gadner H, Grois N, Arico M, et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans cell histiocytosis [J]. J Pediatr, 2001, 138(5): 728-734
- [6] Jang KS, Jung YY, Kim SW. Langerhans cell histiocytosis causing cervical myelopathy in a child [J]. J Korean Neurosurg Soc, 2010, 47(6): 458-460
- [7] 张 孔, 曾 辉, 陈伟琪, 等. 郎格罕斯细胞组织细胞增生症的临床特征与诊断[J]. 癌症, 2006, 25(1): 88-91
- [8] Azouz EM, Saigal G, Rodriguez MM, et al. Langerhans' cell histiocytosis: pathology, imaging and treatment of skeletal involvement [J]. Pediatr Radiol, 2005, 35(2): 103-115
- [9] Gadner H, Minkov M. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis [J]. Blood, 2013, 121(25): 5006-5014
- [10] Favara BF, Jaffe R. Pathology of Langerhans cell histiocytosis [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 1987, 1(1): 75

[收稿日期] 2014-05-07