

表现为中枢性尿崩症和颈椎病变的朗格汉斯细胞组织细胞增生症的临床应对

侯文芳 田勃 肖文华 洪天配

【提要】 报道 1 例以多饮、多尿为主诉的 19 岁男性中枢性尿崩症患者,同时合并颈椎病变,经实验室和病理学检查明确诊断为朗格汉斯细胞组织细胞增生症。因此,对于中枢性尿崩症合并骨骼等多个系统损害的患者,要警惕朗格汉斯细胞组织细胞增生症的可能性。

【关键词】 中枢性尿崩症; 颈椎病变; 朗格汉斯细胞组织细胞增生症

Approach to the patient with Langerhans cell histiocytosis manifested as central diabetes insipidus and cervical lesions

HOU Wen-fang, TIAN Qing, XIAO Wen-hua, HONG Tian-pei. Department of Endocrinology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: HONG Tian-pei, Email: tpho66@bjmu.edu.cn

【Summary】 A 19-year-old male patient with central diabetes insipidus complained of polydipsia and polyuria and was found to be accompanied by cervical vertebra lesions. The diagnosis of Langerhans cell histiocytosis was confirmed by laboratory and pathological results. Therefore, it should be alert to consider the possibility of Langerhans cell histiocytosis in a patient with central diabetes insipidus coexisting with the signs of multisystem lesions such as bone disease.

【Key words】 Central diabetes insipidus; Cervical vertebra lesions; Langerhans cell histiocytosis

(Chin J Endocrinol Metab, 2013, 29; 531-533)

一、病例介绍

患者男性,19 岁,主因多饮、多尿 3 年于 2012 年 3 月 12 日入院。3 年前,无明显诱因出现多饮、多尿,每日饮水量约 10 L,尿量 10 L 左右,尿色呈淡黄色或清水样,伴乏力、烦渴、口干。症状持续 3 个月自服“蒙药”治疗,乏力较前好转,饮水量和尿量略有减少,每日饮水量和尿量均在 6 L 左右,夜尿量 1~2 L。1 年前,在外院诊断为“尿崩症”,自诉头颅 MRI 检查未见明显异常,未予特殊治疗。1 年来,上述症状无明显变化。自发病以来,无头痛、视力下降、视野缺损、复视、眼球运动障碍等,体重增加 20 kg。既往史:1 个月前,因肩背部不适,于外院行颈椎 CT 提示“C5 动脉瘤样骨囊肿”,在本院肿瘤放疗科先后已进行 4 次放射治疗。体格检查:体温 37℃,脉搏 60 次/min,呼吸 20 次/min,血压 120/70 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),体重指数 29.7 kg/m²。神志清,精神好,自主体位,腹部、双上臂及双下肢内侧皮肤可见细小白纹,浅表淋巴结未扪及,甲状腺未触及,双侧乳晕颜色正常,心肺腹查体无异常,双下肢不肿。

实验室检查:血常规、便常规、心肌酶及电解质未见明显异常。肝功示血清丙氨酸转氨酶 191 U/L(正常参考范围 5~40,下同)、天冬氨酸转氨酶 104 U/L(8~40)、总胆红素 5.4 μmol/L(3.4~20.5)、碱性磷酸酶 144 U/L(40~130)。肾功示血清肌酐 73 μmol/L(53~130)、血尿素氮 3.7 mmol/L(2.9~7.5)、尿酸 510 μmol/L(40~420)。血脂示总胆固醇 5.78

mmol/L(2.9~5.7)、甘油三酯 1.58 mmol/L(0.45~1.8)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)4.31 mmol/L(0~3.62)。血清超敏 C 反应蛋白 11.30 mg/L(0~3)。空腹血糖 5.6 mmol/L、HbA_{1c} 6.2%。甲状腺功能、垂体-性腺轴激素检查未见异常。皮质醇 8:00 为 15.1 μg/dl(5~25)、16:00 为 6.9 μg/dl、0:00 为 1.3 μg/dl,ACTH 8:00 为 49.9 pg/ml(7.2~63.3)。午夜 1 mg 地塞米松抑制试验后皮质醇 8:00 为 <1.0 μg/dl。尿常规示尿比重 1.005(1.010~1.030)。尿渗透压 112 mOsm/kg H₂O。血渗透压 328 mOsm/kg H₂O。禁水加压试验提示完全性中枢性尿崩症。

影像学资料:鞍区 MRI 检查示垂体漏斗部结节样增粗,增强扫描呈结节样强化,直径约 4.3 mm;余未见明显异常强化影(图 1)。MRI 诊断考虑垂体漏斗部结节样增粗,组织细胞增生症 X 不排除。胸部 X 线片和胸部 CT 未见异常。腹部 CT 示脂肪肝,左肾小囊肿,肠系膜区轻度肿大淋巴结。浅表淋巴结超声未见异常。颈椎 CT 示 C5 考虑动脉瘤样骨囊肿,巨细胞瘤不排除(图 2)。全身骨扫描示 C5 椎体右侧代谢活跃灶。行 CT 引导下 C5 颈椎病变处穿刺,病理切片的组织学检查示增生样改变,免疫组化染色显示 CD1a 个别阳性、S-100 阳性,考虑为朗格汉斯细胞组织细胞增生症(图 3)。骨髓穿刺和骨髓活检均未见明显异常。

二、朗格汉斯细胞组织细胞增生症的诊断、治疗及随访

根据临床表现、实验室检查及病理学检查结果,该患者诊断为完全性中枢性尿崩症、朗格汉斯细胞组织细胞增生症,同时还合并肥胖症、非酒精性脂肪肝、高脂血症、高尿酸血症等。

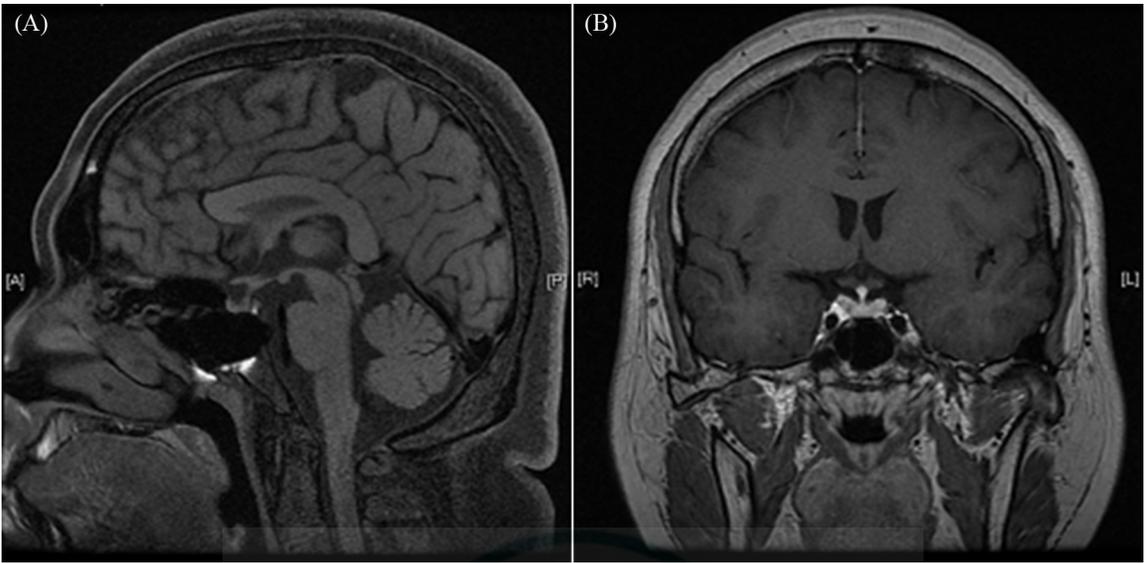


图 1 鞍区 MRI 示垂体柄明显增粗、垂体后叶高信号存在

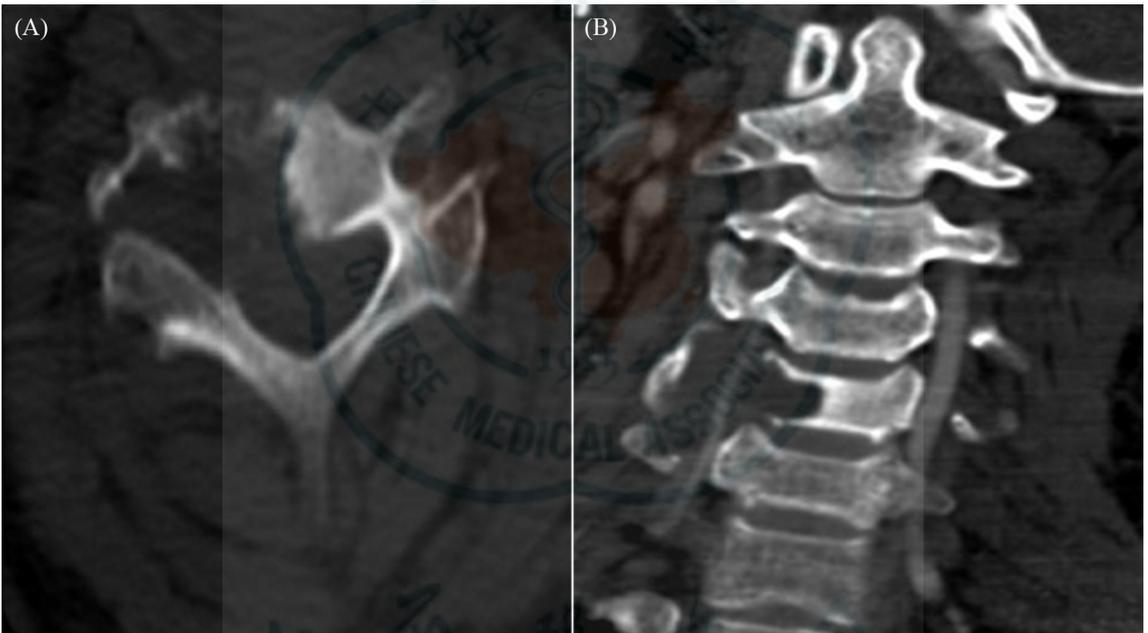


图 2 颈椎 CT 示 C5 椎体、附件可见溶骨性骨破坏

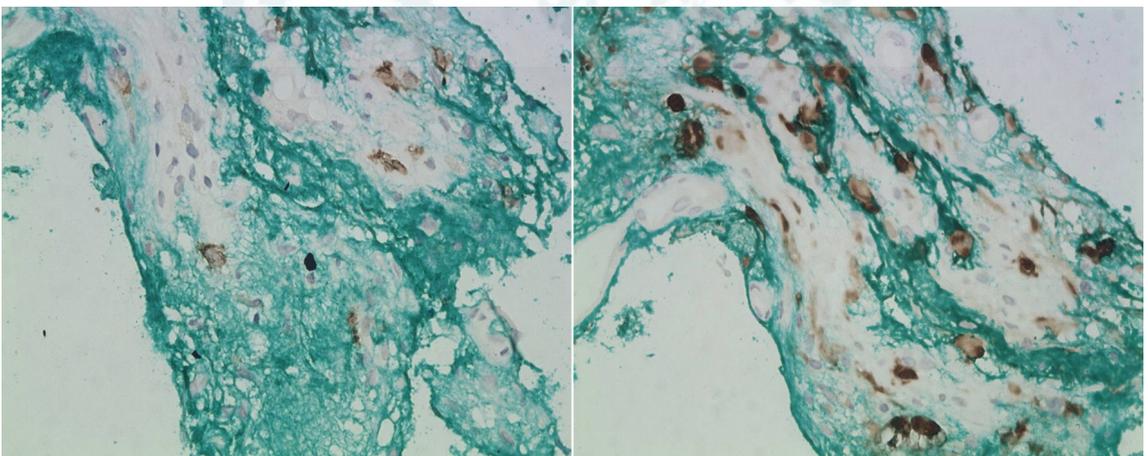


图 3 C5 椎体穿刺病理学检查示 CD1a 和 S-100 免疫组化染色均为阳性 (×400)

针对尿崩症,给予醋酸去氨加压素 0.1 mg,每日 2 次,尿量可控制在 2~3 L/d。治疗后复查血渗透压 319 mOsm/kg H₂O、尿渗

透压 386 mOsm/kg H₂O。血电解质正常。颈椎病变于本院肿瘤放疗科先后共完成 20 次局部放疗。明确病理学诊断后在血液

科给予 CHOP+VM-26 方案化疗共 3 次,具体方案为表阿霉素 120 mg(第 1 天),环磷酰胺 1.4 g(第 1 天),长春地辛 4 mg(第 1 天),泼尼松 100 mg(第 1~5 天),替尼泊苷(VM-26)100 mg(第 1~3 天),化疗后患者无不适。第 3 次化疗前复查颈椎 MRI 示病灶较前略缩小,腹部 CT 提示肠系膜多发淋巴结较前略有减少、缩小。但患者尚未能停用醋酸去氨加压素,停药后尿量及血、尿渗透压仍无改善。出院后患者定期随诊,目前醋酸去氨加压素仍为 0.1 mg,每日 2 次,患者病情稳定。

三、讨论

本例患者再次提示我们在临床上对于初诊为中枢性尿崩症的患者病因诊断的重要性,尤其是当中枢性尿崩症合并骨骼等多个系统损害的患者,要警惕朗格汉斯细胞组织细胞增生症的可能性。

朗格汉斯细胞组织细胞增生症(Langerhans cell histiocytosis, LCH)是一组罕见的、以单核细胞系统的特定树突细胞和网状细胞增生为共同特点的疾病^[1]。本病病变为朗格汉斯细胞(LC)在全身的网状内皮系统中广泛或局限的异常病理增生性改变,多见于儿童,其发病率为百万分之 2~4,在成人的发病率为百万分之 1~2^[2],男女比例约为 2:1。本病包括 3 种类型,即莱特勒-西韦病、汉-许-克病及嗜酸性肉芽肿三种严重程度不同的临床综合征^[3]。临床上根据病变损害范围把 LCH 分为局限型和广泛型。局限型是指单一皮肤病变、单骨或多骨损害,伴有或不伴有尿崩症;广泛型是指存在肝、脾、肺、造血系统等器官损害,或伴有骨髓或皮肤病变。合并内分泌和神经系统受累少见,中枢神经系统 LCH 则更为少见。最常侵犯的是下丘脑-垂体区域,垂体后叶受累在临床上可表现为尿崩症,尿崩症可以在其他组织或脏器损害出现之前、同时或之后发生。在本症所引起的中枢性尿崩症的患者中,MRI 对于发现垂体病变的敏感性和特异性都非常高。MRI 表现为垂体柄增粗(>3 mm),垂体后叶 T1WI 高信号的消失,还可以见到漏斗部呈线样狭窄,漏斗和下丘脑的肿块,部分性或完全性空泡蝶鞍。本例患者鞍区 MRI 检查示垂体漏斗部增粗,以上缘增粗尤为明显,大于 3 mm,这与既往报道相符,但该患者垂体后叶仍可见 T1WI 高信号存在,目前尚无法给予充分的解释。

LCH 常发生骨质破坏和骨髓异常,常见受累的部位为颅骨、肋骨、骶髂骨、椎体及长管状骨。椎体受累以胸椎最为多见(54%),其次为腰椎(35%),颈椎受累仅占 11%^[4]。张孔等^[5]的报道显示,骨骼侵犯的患者全部为小儿(共 32 例,年龄 6 个月~12 岁),其中颅骨最多见(19 例),其次是椎骨(3 例,其中 1 例为颈椎单部位受累)。骨骼病变在影像学上可以表现为骨质破坏、椎体压缩变扁,形成楔状或“线样征”改变,椎间盘一般不受累,少数病例出现椎弓根破坏。本例患者存在 C5 椎体破坏,

为少见部位的病变,影像学上可见溶骨性骨破坏,椎体轻度压缩,椎间隙未见明显狭窄,周围软组织肿块形成,增强扫描周围软组织肿块明显强化,其余椎体和骨髓未受累及。此外,LCH 尚可累及皮肤、肝、脾、肾等多个组织或器官,本例患者尚未出现相关的临床表现。

LCH 的确诊依赖于病理学检查,病灶内浸润的组织细胞中含有病理性的 LC 是确诊的依据。这些 LC 细胞的特点为在光镜下可见到有皱褶的不规则囊状核,在电镜下可见胞浆内 Birbeck 颗粒。免疫组化染色显示,膜表面 S-100 蛋白、CD68 抗原、CD1a 抗原、Ia 样抗原及膜结合的 ATP 酶等阳性^[6]。本例患者 C5 颈椎病变处穿刺病理切片的免疫组化染色结果示 CD1a 个别阳性、S-100 阳性,结合细胞学特征,符合 LCH 的病理学表现。

在治疗方面,目前国际上对于骨浸润的 LCH 统一推荐首选泼尼松联合长春新碱化疗。本例患者选用 CHOP+VM-26 方案进行化疗,治疗后无不适。LCH 的预后取决于患者的发病年龄、病变的累及范围以及受累器官的功能障碍程度,一项关于 LCH 的随访研究显示,6.4% 的患者平均 4 年后死亡^[7]。对于出现尿崩症的患者,虽经治疗后有部分患者疾病有所缓解,但是均需应用醋酸去氨加压素替代治疗^[8]。本例患者目前仍在定期随访之中。

参 考 文 献

- [1] Arico M, Nichols K, Whitlock JA, et al. Familial clustering of Langerhans' cell histiocytosis. *Br J Haematol*, 1999,107:883-888.
- [2] Ng-Cheng-Hin B, O'Hanlon-Brown C, Alifrangis C, et al. Langerhans cell histiocytosis: old disease new treatment. *QJM*, 2011,104:89-96.
- [3] Azouz EM, Saigal G, Rodriguez MM, et al. Langerhans' cell histiocytosis: pathology, imaging and treatment of skeletal involvement. *Pediatr Radiol*, 2005,35:103-115.
- [4] Bertram C, Madert J, Eggers C. Eosinophilic granuloma of the cervical spine. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2002,27:1408-1413.
- [5] 张孔,曾辉,陈伟琪. 朗格罕细胞组织细胞增生症的临床特征与诊断. *癌症*, 2006,25:88-91.
- [6] Aricò M, Girschikofsky M, Généreau T, et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer*, 2003,39:2341-2348.
- [7] Stocksclaeder M, Sucker C. Adult Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Haematol*, 2006,76:363-368.
- [8] Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, et al. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer*, 1999,85:2278-2290.

(收稿日期:2012-12-04)

(本文编辑:朱铭达)