

# 以肝硬化为首发表现的婴幼儿朗格汉斯细胞组织细胞增生症 1 例报告并文献复习

高路路 李希 于洁\*

重庆医科大学附属儿童医院 重庆 400000

**摘要:** 朗格汉斯细胞组织细胞增生症 (Langerhans cell histiocytosis, LCH) 是一种以 CD1a+/CD207+ 的树突状细胞异常增生为特点的炎性髓系肿瘤。LCH 的临床表现多变, 可能局限于单个系统, 亦可能侵犯多器官, 如肝脏、脾脏及造血系统等。由于 LCH 的症状缺乏特异性, 临床诊断过程中常面临误诊和延迟诊断的风险。因此早期识别和明确诊断对于 LCH 的治疗及预后至关重要。现报道 1 例以肝硬化为首发表现的 LCH 的诊疗经过, 并结合相关文献进行复习。

**关键词:** 朗格汉斯细胞组织细胞增生症; 婴幼儿; 肝硬化; 病例报告

## 1. 临床资料

患儿赵格琪, 女, 1岁9月, 因“乏力伴发育倒退3+月, 腹胀1+月”于2023年9月28日收入我院。3+月前患儿无明显诱因出现乏力, 伴运动及语言发育倒退, 未予特殊处理。1+月前, 患儿出现腹胀, 于贵州某三甲医院完善腹部影像学提示肝脏增大, 进一步行肝脏活检提示“肝小叶结构紊乱, 汇管区纤维及小胆管增生, 炎细胞浸润”, 予以抗感染及保肝等对症处理后无明显好转, 为进一步诊治来我院就诊。个人史无特殊, 母亲有可疑智力障碍。

入院查体: 生命体征平稳, 体重 7.5Kg, 头围 40cm, 胸围 39cm, 最大腹围 48cm, 过脐腹围 42cm, 身长 70cm。发育迟滞, 营养不良, 无皮肤、巩膜黄疸, 无瘀斑瘀点, 无皮疹。腹软, 肝脏肋下 5.5cm, 质地中、边缘锐, 剑突下 3cm, 脾脏肋下未触及, 病理征阴性。余查体未见特殊。

血常规: 白细胞 (11.24~20.17) × 10<sup>9</sup>/L, 血红蛋白 80~92g/L, 血小板 (106 ~ 852) × 10<sup>9</sup>/L, 尿常规: 胆红素 (—+), 大便常规未见异常。肝脏生化功能如表 1 所示。凝血功能、贫血相关检查、遗传代谢性疾病筛查、肿瘤标志物未见异常。肝炎病毒、巨细胞病毒及 EB 病毒检测均未提示感染状态。

肝脏穿刺活检: 纤维组织及小胆管增生, 散在淋巴细胞浸润 (图 1)。骨髓细胞学及活检、骨髓细胞培养染色体检查: 未见明显异常。皮肤活检: 可见肿瘤细胞及嗜酸性粒

细胞浸润。免疫组化结果: 1. 肿瘤细胞 SMA(-), CD1a(+), ki-67 (+; 约 10%~20%), Langerin (+), CD68 (+), S100 (+), Lyso (+), 特殊染色结果: 1.PAS (-), VG (+), 网状纤维 (+), MASSON (+)。

外周血全外显子组基因检测结果: 患儿样本 X 染色体短臂 Xp22.12p21.3 存在大小约 6.27Mb 的拷贝数缺失, 患儿母亲该区域杂合缺失, 该变异为致病性变异。肝活检组织 LCH 基因测序检测结果: 未检出有意义变异。

腹部 CT: 沿肝内 Glisson 系统周围见增厚软组织影, 伴肝内多发小囊肿, 肝内胆管扩张, 肝脏肿大, 少量腹腔积液 (图 2)。肝纤维化弹性测定杨氏模量值: 21KPa (SIEMENS ACUSON SEQUOIA; 正常 < 5 < 纤维化 < 17 < 肝硬化)。胸部 CT: 双肺下叶片状浅淡模糊影, 右心隔角区结节影。肺功能: 呼吸流率环呈轻-中度阻塞性通气功能障碍状, 激发实验阳性。全身骨 X 线摄片、心脏及淋巴结超声、头颅及垂体 MRI 未见明显异常。

表 1 肝脏生化功能

时间 指标	入院时	初始治疗前	6周初始治疗后	2次强化治疗后
TBil (μmol/L)	30	131.5	109.8	145.5
DBil (μmol/L)	20.6	58.8	38.3	145
ALT (U/L)	73	73	94	74
AST (U/L)	107	162	97	182
ALP (U/L)	964	622	496	705
GGT (U/L)	471	352	571	838
胆汁酸 (μmol/L)	58.9	—	—	106.1

注: 总胆红素(TBil), 直接胆红素(DBil), 碱性磷酸酶(ALP),  $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(GGT), 丙氨酸氨基转移酶(ALT), 天冬氨酸氨基转移酶(AST)。

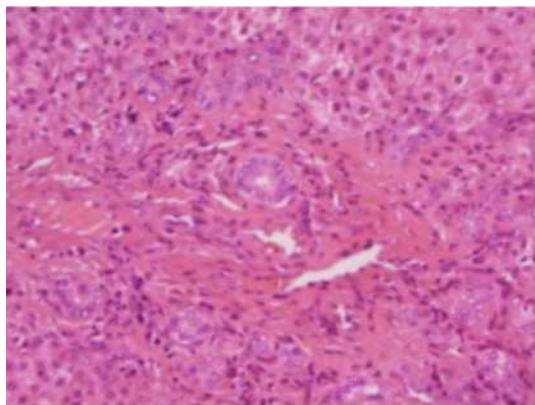


图1 肝脏病变组织 HE 染色( $\times 200$ )可见大量纤维组织增生, 散在淋巴细胞浸润

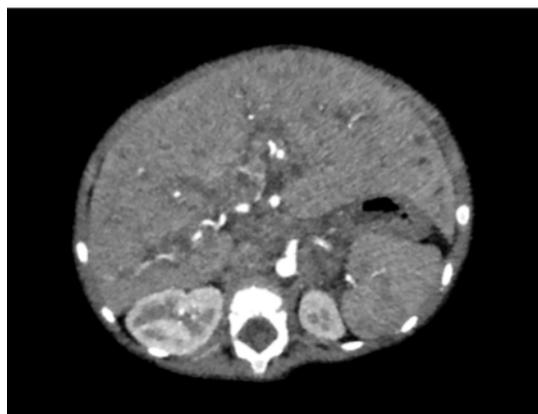


图2 腹部 CT 检查 肝脏肿大, 肝内胆管呈大小不等的囊状、柱状扩张, 伴肝内胆管扩张, 沿肝内 Glisson 系统周围广泛异常信号

过程: 入院后患儿出现发热、皮疹, 仍有乏力、腹胀, 完善腹部 CT 后提示沿肝内 Glisson 系统周围见增厚软组织影, 进一步完善相关筛查后 LCH 不能除外, 计划继续完善皮肤活检以明确诊断, 患儿家属拒绝并要求出院。出院后患儿出现巩膜、皮肤黄染, 皮疹反复, 后于上海某三甲医院就诊, 期间完善皮肤活检, 结果提示有肿瘤细胞浸润, 免疫组化提示 CD1a(+), Langerin(+), CD68(+), S100(+), 明确诊断为 LCH。住院期间患儿黄疸进行性加重, 家属要求出院后再次于我院就诊, 入院后评估肝脏影像学及生化功能提示肝衰竭, 同时有脾脏、肺脏及皮肤受累, 诊断为多系统伴有危险器官受累的朗格汉斯细胞组织细胞增

生症, 经血液肿瘤科及肝胆外科等多学科会诊评估后建议化疗后行肝移植手术。患儿于 2023 年 12 月 10 日开始参照改良 LCH-III 试验方案<sup>[1]</sup>进行初始化疗, 长春地辛(3mg/m<sup>2</sup>/次, 静脉滴注, 每周 1 次, 共 6 次)联合泼尼松(40mg/m<sup>2</sup>/d 口服 28 天, 后 2 周减停), 6 周后患儿评估检查, 结果提示肝硬化持续加重, 疾病状态为进展, 遂参照 JLSG-96/02 方案<sup>[2]</sup>和 LCH-S-2005 方案的强化方案<sup>[3]</sup>, 采用阿糖胞苷(100mg/m<sup>2</sup>/天, 连用 5 天)联合长春地辛(3mg/m<sup>2</sup>/天)及地塞米松(6mg/m<sup>2</sup>/天, 连用 5 天)的方案行挽救治疗, 间隔 3 周后行第二次强化治疗。第二次强化治疗结束后患儿家属因个人原因未行评估检查并停止所有治疗。随访至今患儿仍有腹胀、黄疸, 体重不增, 皮疹无新发。

## 2. 讨论

LCH 是儿童组织细胞疾病中最常见的类型。该病在儿童中的发病率约为 4.46/106。LCH 的常见受累部位包括骨骼、皮肤、垂体、肝脏、骨髓、淋巴结等。诊断 LCH 需综合考虑患者的临床表现、组织病理学和免疫组织化学标志物<sup>[4]</sup>。本例患儿起病年龄小, 以肝脏病变为首发表现, 结合肝活检及肝纤维化弹性测定结果, 提示存在明确的肝硬化。针对肝硬化的病因, 经过筛查排除了感染、先天性结构异常和遗传代谢疾病等儿童肝硬化常见原因<sup>[5]</sup>, 临床上高度怀疑 LCH。后通过对患儿皮疹部位的组织活检和免疫组化染色证实了 CD1a、Langerin、CD68 和 S100 等标记物的表达, 从而确诊为 LCH。然而, 最初的肝穿刺活检并未检测到肿瘤细胞以及相关的基因突变。其原因可能是病变在肝脏内分布不均, 加之穿刺样本的局限性, 导致阳性发现的几率降低。曾有研究发现即使反复进行肝穿刺活检, 也未能够发现典型的朗格汉斯细胞, 最终通过切除肝脏部分组织行病理学检查才最终确认了阳性结果<sup>[6]</sup>。

随着分子基因组分析技术的进步, 研究者们对 LCH 的发病机制有了更深入的理解。目前研究显示, 约有 75% 的儿童 LCH 患者呈现出丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路的激活, 其中以 BRAF V600E 和 MAP2K1 突变尤为常见<sup>[7]</sup>。本病例中的患儿是目前有肝脏受累的 LCH 患者中伴有最大片段染色体缺失的患者, 该缺失片段内含有 CNKSR2 和 SM 等单倍剂量敏感基因。其中, CNKSR2 基因作为 RAS-2 激酶抑制剂的结合增强子, 能够与丝氨酸/苏氨酸激酶 RAF 家族成员 RAF1 (CRAF) 形成稳定的复合体, CNKSR2 的过

表达能够抑制 ERK 的激活, 而 ERK 的激活可能是 LCH 发病的关键动因<sup>[8,9]</sup>。此外, CNKSR2 被认为是 Hougé 型 X 连锁综合征性智力低下 (MRXHG) 的致病基因, 既往有研究报道过伴携带 Xp22.12 区域缺失的四名患儿, 其缺失片段均包含了 CNKSR2 基因, 这些患儿均表现出不同程度的癫痫症状、智力发育迟缓、语言发展迟滞或失语, 该基因片段缺失均来源于母亲。然而, 这些因 CNKSR2 基因缺失而受到影响的人员均未患有 LCH<sup>[9]</sup>。与上述病例相似的是, 本例患儿的基因缺失片段同样来源于母亲, 且母亲有可疑智力缺陷, 但患儿除运动及语言发育倒退外无癫痫表现。故该病症的发生可能涉及其他因素, 例如 LCH 累及中枢神经系统。据研究数据显示, 约 5%~20% 的 LCH 患儿会有中枢神经系统的累及, 而神经退行性变是中枢神经系统受累的主要表现形式之一。临床上可出现共济失调、构音障碍和精神疾病等表现<sup>[10]</sup>。结合患儿病史, LCH 累及中枢神经系统不能完全除外, 但证据尚不充分, 需进一步随访患儿病情变化。除 CNKSR2 外, SM 基因的表达与 MAPK 信号传导通路以及磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K/Akt/mTOR) 信号通路的抑制密切相关, 有研究者在 LCH 患者样本中鉴定出 PIK3CA 基因的体细胞突变 p.E542K。这一发现揭示了 PI3K-Akt 信号通路可能与 LCH 的发病机制存在潜在的关联性<sup>[11]</sup>。综上, 患儿 LCH 的发生机制尚不明确, 仍有待进一步研究。

LCH 的治疗方案依据临床分型而有所差异。单系统累及的 LCH 在治疗上多倾向于应用局部治疗, 而多系统累及的 LCH 则通常采取系统性化疗。除此之外, 靶向治疗、造血干细胞移植及免疫治疗的有效性也在一些报道中被证实<sup>[4]</sup>。本病例中的患儿先后累及皮肤、肝脏、脾脏、肺脏在内的多个系统, 其中肝、脾为危险器官, 故评估为 MS-RO+ LCH, 经过初始的 6 周化疗后, 疾病呈现进展趋势, 随即进行了 2 次挽救化疗, 但治疗效果并不显著。已有研究表明, 早期实施全身化疗对于肝脏受累的 LCH 患者可能带来较为满意的效果。然而一旦发展为肝硬化, 肝移植可能成为患者唯一的希望<sup>[12]</sup>。

综上所述, 本研究详细阐述了 1 例以肝硬化为初始症状的婴幼儿 LCH 患者的诊疗过程。LCH 作为一种罕见的组织细胞疾病, 其以肝硬化为初始症状的婴幼儿病例在国内外医学文献中极为罕见。肝硬化可成为 LCH 患者的首发症状, 有时与儿童肝硬化其他病因难以鉴别, 因此在诊断过程中,

尤其是在儿童患者中考虑到 LCH 的可能性显得尤为关键。通过本病例的学习, 有助于丰富临床医师的诊疗经验, 也为早期诊断和规范化治疗提供了参考, 进而有望改善患者的临床转归。

#### 参考文献:

- [1].Gadner H, Minkov M, Grois N, Pötschger U, Thiem E, Aricò M, et al. Therapy Prolongation Improves Outcome in Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis. *Blood* (2013) 121(25):5006-14. Epub 2013/04/17.
- [2].Sakamoto K, Morimoto A, Shioda Y, Imamura T, Imashuku S. Long-Term Complications in Uniformly Treated Paediatric Langerhans Histiocytosis Patients Disclosed by 12 Years of Follow-up of the Jls9-96/02 Studies. *Br J Haematol* (2021) 192(3):615-20. Epub 2020/11/26.
- [3].Donadieu J, Bernard F, van Noesel M, Barkaoui M, Bardet O, Mura R, et al. Cladribine and Cytarabine in Refractory Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis: Results of an International Phase 2 Study. *Blood* (2015) 126(12):1415-23. Epub 2015/07/22.
- [4].高怡瑾. 朗格罕斯细胞组织细胞增生症现代临床研究进展 [J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志* 2014, 19 (05): 225-229.
- [5].王中林 朱. 小儿肝硬化 [J]. *临床肝胆病杂志* (2005) (04):250-1.
- [6].欧阳文献, 唐莲, 曹敏, 陈卫坚, 姜涛, 康楨, et al. 以肝脏病变为首发表现的婴幼儿朗格汉斯细胞组织细胞增生症 1 例报告并文献复习 [J]. *临床肝胆病杂志* (2016) 32(08):1592-5.
- [7].龚西驩. 朗格汉斯细胞组织细胞增生症的病理与临床 [J]. *临床与实验病理学杂志* 2000, (02): 149-153.
- [8].Baiocchi RA. Driving toward Targeted Therapy for Lch. *Blood* (2014) 124(10):1546-8. Epub 2014/09/06.
- [9].Ito H, Nagata KI. Functions of Cnksr2 and Its Association with Neurodevelopmental Disorders. *Cells* (2022) 11(2). Epub 2022/01/22.
- [10].张莉 马, 贾晨光. 儿童朗格罕斯细胞组织细胞增生症合并中枢神经系统侵犯临床研究 (附 98 例分析) [J]. *中国实用儿科杂志* (2010) 25(09):698-701.
- [11].Héritier S, Saffroy R, Radosevic-Robin N, Pothin Y,

Pacquement H, Peuchmaur M, et al. Common Cancer-Associated Pik3ca Activating Mutations Rarely Occur in Langerhans Cell Histiocytosis. *Blood* (2015) 125(15):2448-9. Epub 2015/04/11.

[12].Fu Z, Li H, Arslan ME, Ells PF, Lee H. Hepatic Langerhans Cell Histiocytosis: A Review. *World J Clin Oncol* (2021) 12(5):335-41. Epub 2021/06/17.

**作者简介:**

高路路（1999—），女，汉族，山西省吕梁市，硕士

研究生，重庆医科大学附属儿童医院，住院医师，小儿血液肿瘤学方向

李希（1997—），女，汉族，汉族，重庆市，硕士研究生，重庆医科大学附属儿童医院，住院医师，小儿血液肿瘤学方向

通讯作者：于洁，女，重庆医科大学附属儿童医院，血液肿瘤科