

# 误诊为脑膜炎的朗格汉斯细胞组织细胞增生症 1 例报道并文献复习

黄华生

【中图分类号】 R742    【文献标识码】 A    【文章编号】 1007-0478(2019)01-0112-03  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.01.028

朗格汉斯细胞组织细胞增生症(LCH)是一种少见的原因不明的朗格汉斯细胞异常增殖性疾病。LCH可发生于任何年龄,儿童发病率为0.1~1.0/10万。本病可表现为单一系统受累及良性病灶,或多个系统病变,并构成生命威胁。下丘脑—垂体区域是LHC累及中枢神经系统最常见部位,常因发生尿崩症而被发现。本研究报道1例持续性头痛、发热伴颈项强直的LCH患者,被误诊为脑膜炎5个月以上,从发病至8个月后才得以确诊,据文献复习所知,这可能是表现极似脑膜炎的LCH的第1例。本研究通过总结本例患者的临床特点,并复习相关文献,探讨本病的临床、影像学及病理特点。

## 1 临床资料

患者,男,16岁。因“头痛伴发热、呕吐14 d”于2013年8月14日第1次入院。患者约于14 d前无明显诱因出现头痛、发热伴呕吐,神经系统查体除存在颈项强直及双侧克尼格征阳性外,无其他阳性体征。辅助检查:血常规示白细胞 $20.4 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞89%,血结核抗体(±),血沉46.40 mm/H,腰椎穿刺示颅内压力 $>330 \text{ mmHg}$ ,有核细胞数 $1 \times 10^6/L$ ,蛋白626.2 mg/L,糖2.8 mmol/L(同期血糖4.33 mmol/L),氯116.9 mmol/L;胸部CT示支气管炎。肝肾功能、心肌酶、凝血4项、血检4项、甲状腺功能、抗核抗体全套、血管炎4项、腹部+心脏B超等均未见异常,PPD试验(-)。头颅MRI平扫+增强扫描未见异常(图1)。入院后诊断考虑病毒性脑膜炎、支气管炎,给予阿昔洛韦抗病毒、头孢呋辛抗感染等治疗,患者头痛及发热未改善,因不排除结核性感染,遂予异烟肼、利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺抗结核治疗,同时甲泼尼龙0.5 g冲击治疗。经上述治疗后患者头痛及发热得到控制,经复查颅内压及脑脊液常规生化均正常后出院,嘱继续服用抗结核治疗,患者出院后服药不规律,于2013年12月12日患者头痛、发热再发,复查头部MRI平扫及增强和脑脊液检查未见异常,考虑结核感染复发,但加用抗结核药和甲泼尼龙冲击治疗后患者发热及头痛并未缓解,直至2014年2月查体发现患者头皮下多发结节肿块,随后的头部CT三维成像示颅骨多发性虫蚀样溶骨性病变(图1)。脑核磁共振示多发性颅骨病变,累及邻近硬脑膜(图1)。放射性核素骨扫描(图1)示颅盖骨、颅底、上颌骨、下颌骨、脊椎骨、胸骨、锁骨和肱骨等多个骨代谢活性异常病变。

外科切除左顶叶1个病灶送病理活检,病理检查提示嗜酸性肉芽肿,再次激素冲击治疗被证明是无效的。随后外送活检组织至某医科大学病理检查提示慢性化脓性炎症。经加强抗感染后患者病情仍未能得到缓解。

于2014年4月(发病约8个月后)到北京上一级医院进一步诊治,经3家上一级医院会诊后再次取另一处病灶活检,病理检查镜下特点:病灶呈片状,有组织细胞样细胞,与之有关的反应性成分包括嗜酸性粒细胞、嗜中性白细胞、巨噬细胞、小淋巴细胞、浆细胞,偶见多核巨细胞(图2);增殖的组织细胞多为大而圆,无明显异型性,有丰富清晰的嗜酸性胞浆及齿状或卷曲的核;另1个特征是反应性炎症浸润,主要为嗜酸性粒细胞。免疫组化:组织样细胞对CD68和S-100蛋白反应(+),CD1a及GFAP反应(-)(图2)。证实其源于朗格汉斯细胞。最终确诊为朗格汉斯细胞组织增生症。随后转肿瘤科,经多次化疗(阿糖胞苷+长春新碱+泼尼松方案),患者病情逐渐缓解,2018年1月回访患者无不适表现,已外出务工,因经济条件限制未能复查影像学检查。

## 2 讨论

LCH是一种以大量朗格汉斯细胞增生、浸润和肉芽肿形成并导致局限性或广泛性组织器官功能障碍为特征的罕见疾病,年发病率为2~5/100万,且以儿童多见。目前本病病因仍未明确。国外有研究报道半数LCH患者存在BRAF基因突变,并认为本病可能是肿瘤性疾病。LCH侵犯骨骼系统最为常见,累及中枢神经系统少见,Howarth等报道314例LCH患者中累及中枢神经系统者为5%;许霞等报道160例LCH患者,3.1%累及中枢神经系统。LCH累及中枢神经系统最常见部位为下丘脑垂体,多表现为尿崩征,而本研究所报道的LCH却极似脑膜炎表现,目前尚未见有类似报道。可见LCH累及中枢神经系统表现多样,易误诊误治,而LCH在临床表现、影像学及病理特点上均有一定特征性。

### 2.1 临床表现

LCH的临床表现多样与患者受累的组织器官有关,其可累及单一系统到多系统。如累及骨骼系统,多为局部疼痛、肿胀表现;累及肺部可出现咳嗽、呼吸困难;累及皮肤时多见呈湿疹样皮肤改变。LCH累及中枢神经系统时病变在起源上可分为原发性和继发性,部位上分为轴内及轴外,可为独立性或多灶性。轴外无血脑屏障组织是LCH最易侵犯的区域如垂体、脑膜、松果体及脉络丛等,而下丘脑垂体是最常受累部位,亦是最早受累部位。Prayer等报道163例颅脑

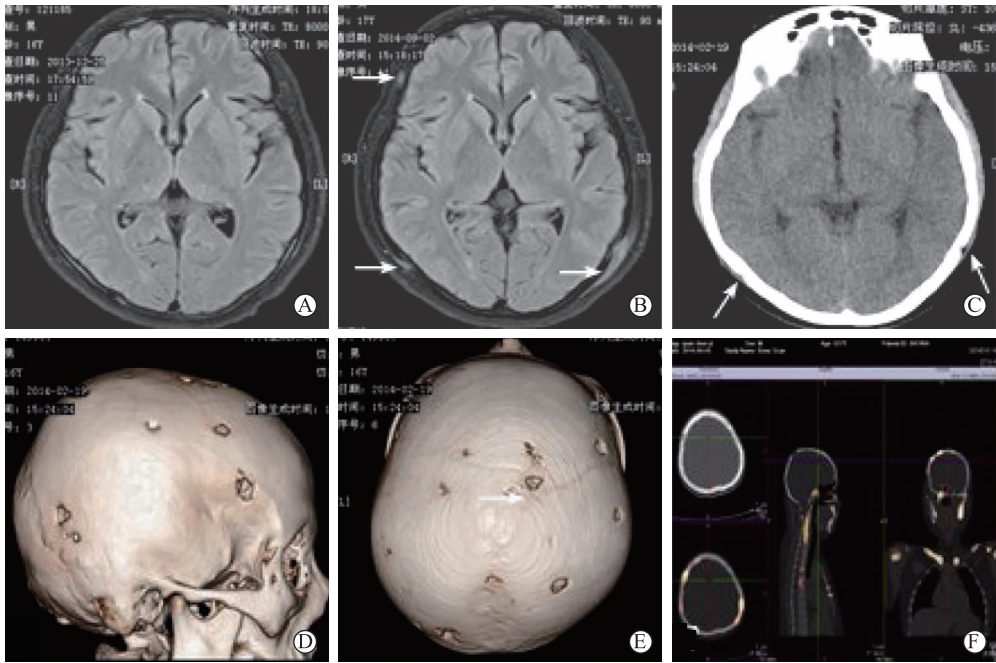


图 1 2013 年 12 月的头颅 MRI 显示无异常(A);2014 年 2 月的头颅 MRI 显示多发颅骨病变,累及邻近脑硬膜(B);头颅 CT 及三维成像显示多个穿孔、圆形、椭圆形或纽扣样溶骨性病变(C、D、E);放射性核素骨扫描显示多个骨代谢活性异常病变颅盖骨、颅底、上颌骨、下颌骨、脊椎骨、胸骨、锁骨和肱骨(F)

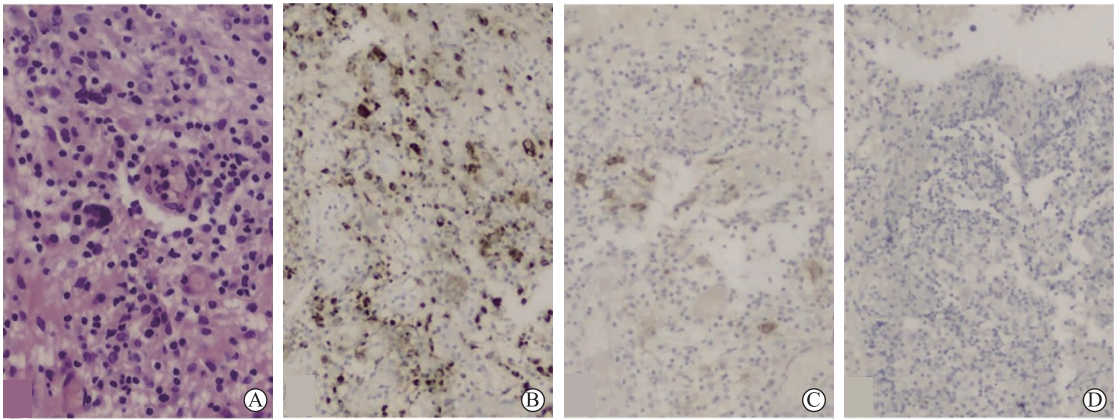


图 2 颅骨病变的苏木精-曙红染色(×40 倍)病理表现为大量的朗格汉斯细胞,伴散在嗜酸性粒细胞、嗜中性白细胞、巨噬细胞和小淋巴细胞(A);特征性的组织细胞有大的卵球形核,细胞浆呈弱嗜酸性,更多见;免疫组化染色朗格汉斯细胞对 CD68 和 S-100 呈阳性反应(B、C)(×40 倍),CD1a 呈阴性反应(D)(×40 倍)

LCH 患者在累及下丘脑-垂体中漏斗增厚发生 50%,下丘脑病变 10%,29%漏斗萎缩,28%松果体囊性变,14%出现松果体增大(10 mm)。曾洪武等报道下丘脑-垂体受累高达 68%(17/25)。累及下丘脑-垂体时特征性的表现是中枢性尿崩症,且是 LCH 病情活动的标志;其次是腺垂体激素水平下降,生长激素缺乏者约占 LCH 患者的 10%;其他如高泌乳素血症及促甲状腺激素、促性腺激素水平下降等均不常见。轴外组织中脑膜和脉络丛也可受累,多表现为肿块样病变,多引起头痛和脑室系统阻塞表现。LCH 患者的脑脊液亦会出现相应改变,Gavhed 等发现 9 例 LCH 患者的脑脊液神经丝蛋白轻链、脑质纤维酸性蛋白和总 tau 蛋白水平升高。本

研究所报道的本例患者出现颈抵抗及颅内压增高,脑脊蛋白含量偏高,推测本例患者的脑膜及脑室脉络丛受到浸润性损害所致,从而表现类似于颅内感染,后期 MRI 证实硬脑膜受累。轴内受累时多以灰质最为常见,以小脑齿状核、桥脑、基底节对称性分布多见,临床表现因损害部位不同而多变。LCH 会导致神经退行性变,其多发于小脑-脑桥,是 CNS-LCH 特异性非肿瘤性表现,临床表现为眼球震颤、步态不稳、构音障碍等,甚至出现精神异常。LCH 脑白质病变主要包括脑白质病变型和血管型,脑白质病变多位于脑室周围,且多为较严重病例,临床表现与灰质病变者相同,血管型

(下转第 115 页)

3 个胚层的组织或器官。

结节性硬化症的诊断主要依靠临床表现。TSC 累及多个器官,其中最常见是中枢神经病变;癫痫是神经系统最常见的临床表现,超过 80% 患者于 3 岁之前发病,且发病时间越早,对患者智力影响越大。除癫痫外,TSC 还会引起认知功能障碍及精神症状。其病理变化是神经胶质增生性硬化结节,多发生于大脑皮质、白质及室管膜下,其中室管膜下结节为结节性硬化症特征性表现。TSC 可合并室管膜下巨细胞星形细胞瘤,从而导致梗阻而造成脑积水。皮肤病变:可表现为皮肤色素脱失斑、面部血管纤维瘤、指(趾)甲纤维瘤、咖啡斑及鲨皮斑等,其中皮肤色素脱失斑发病早且发生率可高达 90%,应注意与白癜风相鉴别,而面部血管纤维瘤最具特征,多呈对称分布。肾脏病变:血管平滑肌脂肪瘤(肾错构瘤)最常见,多发生于双侧肾脏,发病率高达 50%~70%,肾囊肿次之,肾癌、嗜酸性细胞瘤罕见。双肾多发性囊肿伴错构瘤是结节性硬化症的 1 个特征性表现。肺部病变:肺淋巴管平滑肌瘤比较罕见,多表现为非钙化结节。心脏病变:可合并心脏横纹肌瘤,其可发生于心室、心房、心包及胸腔,

对可疑的 TSC 患者应尽早进行心脏彩超检查。眼部病变:视网膜错构瘤、视网膜色素减退斑,但症状不明显。TSC 还可累及其他器官组织如形成肝脏错构瘤、错构瘤性直肠息肉、多发性牙釉质小凹、结节性骨质硬化灶等。

综合病史、症状、体征及辅助检查,可发现本例患者就诊时已经多个器官受累,颅脑、皮肤、肾脏、肺脏、肝脏、牙齿均符合 TSC 特征性的临床表现。该病进展缓慢,但是常累及多个脏器如神经系统、皮肤、内脏及其他(眼部、骨骼、口腔等)多个器官且临床表现复杂,因此经常被误诊、漏诊。作为临床医生,应该详细地采集病史,仔细地进行体格检查,系统地完善相关检查,综合各个方面的因素准确的诊断。目前,关于 TSC 尚无有效的特异性治疗手段,近年来有研究表明哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路的过度激活在结节性硬化中起到了重要的作用。因此,mTOR 的抑制剂可能成为逆转该病的关键,备受临床医生的关注。另外,对于结节性硬化的患者还应当长期随访,观察病情进展,并予以对症治疗。

(2018-07-26 收稿)

(上接第 113 页)

LCH 病变主要为 VRS 扩大,目前该征像在 LCH 病理生理意义仍未明确,其原因可能为中枢神经系统免疫反应或继发于脑萎缩。

## 2.2 影像学特点

LCH 以骨骼系统受累最常见,CT 及 MRI 是诊断 LCH 最有效及最敏感的影像手段,特别是 MRI 在显示脑组织及病变组织方面更具优势,更能突出本病的影像学特点。CNS-LCH 病灶在 CT 上主要表现为肿块样占位及病变组织的低信号表现,特别是下丘脑-垂体的病变有一定特异性,当同时发现骨骼病灶呈单个或多个边界清晰的虫蚀样、膨胀性的溶骨性损害,类似“钮扣”样改变,则高度提示本病。有多项研究提示面骨、颅前窝、颅中窝等处骨质破坏是中枢神经系统受累的高危标志,此类患者出现中枢神经系统受损的发生率是其他部位受损的 3 倍以上。CNS-LCH 主要表现为占位效应及神经退行性变,其影像学诊断主要依赖于 MRI,占位性病变主要位于轴外如垂体、脑膜及脉络丛等。LCH 累及下丘脑-垂体区最主要的表现为垂体后叶 T<sub>1</sub>WI 高信号的缺失,其次为垂体柄的增粗(>3 mm)并下丘脑占位性病变,松果体增大(囊变或实性)亦有一定的特异性,其与垂体柄增粗有一定的相关性。LCH 累及脑膜、脉络丛、脑室系统、脑实质等多表现为肉芽肿样表现,MRI 常常表现为 T<sub>2</sub>WI 呈高信号,T<sub>1</sub>WI 低信号,FLAIR 呈高信号,病灶周围可见水肿,病灶呈明显均匀强化,水肿区无强化。神经退行性变在 MRI 表现上为 T<sub>2</sub>WI 高信号,T<sub>1</sub>WI 稍高或低信号,这种改变多为小脑、基底核及脑桥的对称性病变,常有小脑萎缩。

## 2.3 病理特点

LCH 为单核巨噬细胞系统和树突状细胞系统增生的一组疾病,其以朗格汉斯细胞系统的异常组织细胞增生为主要

病理特点。既往研究显示,在组织学上关键之一是识别朗格汉斯(LC)细胞,LC 细胞直径约 10~12 μm,胞体呈圆形或卵圆形,细胞核不规则,有核沟,呈沟槽状、卷曲状或分叶状,核膜薄,染色质细,呈线性凝聚;核仁不清楚,核分裂像少见,细胞核的特征表现可以用来区分 LC 细胞与其他类型的组织细胞;胞质宽,胞质中等丰富,略嗜酸性;LC 细胞常弥漫排列,疏密不一,多呈串簇样、成片状或网状,背景可见大量炎症细胞浸润,以嗜酸性粒细胞为主,少许伴有嗜酸性脓肿形成,同时有较多淋巴细胞、中性粒细胞和多核裂巨细胞混杂一起。电镜下在 LCH 细胞中可见到 Birbeck 颗粒,其本质上为质膜的内陷,是 LC 细胞的特异性结构,也是病理确诊 LCH 的标准之一,但该结构仅在 2%~69% 的 Langerhans 细胞中可见到。免疫组化主要表现为 S-100 蛋白阳性、CD1a(冷冻切片)(+)或 MABO10(+)为其特征表现,CD74、CD68、CD45 等可为(+). CD1a 具有很高的敏感性和特异性,是目前诊断 LCH 最有用的标志物,S-100 蛋白阳性率较高,其阳性表达在 LCH 中具有初步诊断价值,但 S-100 及 CD68 缺乏特异性。有研究报道 LCH 中 CD1a、Langerin、S-100、CD68 的表达率分别为 100%、100%、95.6% 和 90.5%。本研究的患者虽然 CD1a 阴性表现,但患者典型的骨病变,病理检查可见大量的朗格汉斯细胞,伴散在嗜酸性粒细胞、嗜中性白细胞、巨噬细胞和小淋巴细胞等,特征性的组织细胞有大的卵球形核,细胞浆呈弱嗜酸性。免疫组化染色朗格汉斯细胞 CD68 和 S-100 呈阳性反应,从而做出最终诊断 LCH。

总之,本研究描述了 1 例年轻患者以持续性头痛、发热及颈项强直为表现的 LCH,临床表现极似脑膜炎,结合文献复习,LCH 早期诊断并不容易,但其具有一定特异性临床表现、影像学特点及病理学特征,确诊需病理学检查,本病大部分对化疗敏感。

(2018-04-06 收稿)