

以多饮多尿为首发表现的朗格汉斯细胞组织 细胞增生症 1 例

王永萍¹, 王倩¹, 公义宁¹, 刘亚平^{2,3,4}, 石书龙², 荆振丽², 何晓彤²

1. 济宁医学院临床医学院, 山东 济宁 272013; 2. 济宁市第一人民医院内分泌科, 山东 济宁 272002;

3. 山东大学药学院, 山东 济南 250012; 4. 辰欣药业股份有限公司, 山东 济宁 272000

关键词: 朗格汉斯细胞组织细胞增生症; 垂体柄增粗; 中枢性尿崩症

中图分类号: R584.3 **文献标识码:** D **文章编号:** 1674-8182(2024)02-0303-04

垂体柄增粗(pituitary stalk thickening, PST)的病因主要包括肿瘤性疾病、自身免疫性疾病、先天性疾病、感染性疾病四大类,每大类中又包含不同的疾病^[1-2]。研究指出朗格汉斯细胞组织细胞增生症(Langerhans cell histiocytosis, LCH)是一种炎症性髓系肿瘤性疾病,可影响不同的器官或组织,其临床表现和生物学行为具有很大的变异性,可能会模仿不同的疾病^[3-4],LCH包含在PST病因类别中,属于罕见病,临床容易被漏诊或误诊。本文报道1例以多饮多尿为首发表现,最终确诊为LCH患者的诊治过程。

1 病例资料

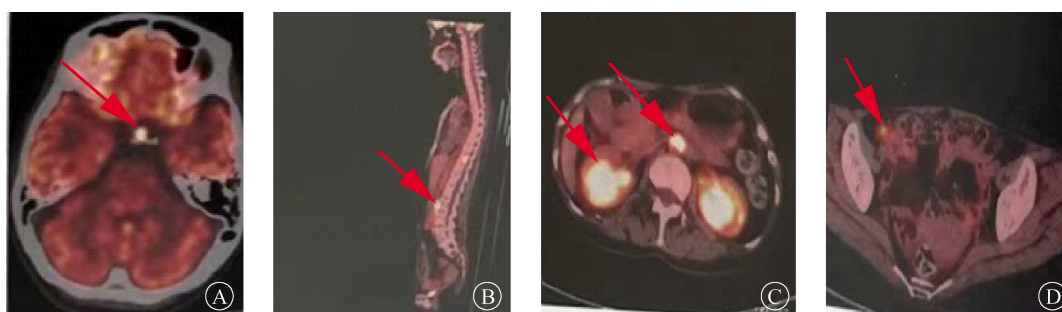
患者,女性,56岁,因“口干、多饮、多尿、体重下降1周”于2023年2月7日就诊于济宁市第一人民医院内分泌科。患者入院前1周无明显诱因出现口干、多饮、多尿,夜尿平均每小时1次,约80 mL,尿液呈淡黄色,伴夜间饮水,每次50~100 mL,2~3次,体重近1周下降约3 kg,伴头晕、纳差,无头痛、恶心、呕吐、腹痛、腰痛等症状。既往输卵管结扎术后二十余年,无传染病史。月经史、家族史无特殊。体格检查:血压121/79 mmHg,身高158 cm,体重45 kg,身体质量指数(BMI)18.02 kg/m²,心肺腹查体无明显阳性体征。查电解质:钠161.20 mmol/L,氯119.7 mmol/L,钾3.69 mmol/L,钙2.39 mmol/L。血常规:白细胞计数 $9.86 \times 10^9/L$,中性粒细胞绝对值 $7.72 \times 10^9/L$,淋巴细胞绝对值 $1.34 \times 10^9/L$,单核细胞绝对值 $0.73 \times 10^9/L$,嗜酸性粒细胞绝对值 $0.02 \times 10^9/L$,嗜碱性粒细胞绝

对值 $0.05 \times 10^9/L$,血红蛋白143 g/L,血小板 $374 \times 10^9/L$,血沉47 mm/h。尿比重1.008。血糖7.31 mmol/L,糖化血红蛋白5.4%。口服葡萄糖耐量试验(OGTT)及胰岛素、C肽释放试验示:0、1、2、3 h血糖分别为7.04、24.92、18.34、9.83 mmol/L,C肽分别为0.55、2.20、3.50、2.32 nmol/L,胰岛素分别为69.14、372.73、430.44、144.92 mmol/L,考虑分型为2型糖尿病。皮质醇节律:8:00 649.56 nmol/L,16:00 668.18 nmol/L,24:00 436.32 nmol/L,促肾上腺皮质激素8:00 16.30 pmol/L,16:00 15.70 pmol/L,24:00 7.75 pmol/L,提示节律紊乱,且水平高于正常值。午夜1 mg地塞米松抑制试验:次日晨8:00皮质醇513.41 nmol/L,8:00促肾上腺皮质激素10.90 pmol/L,提示未被抑制。24:00 8 mg地塞米松抑制试验:次日晨8:00皮质醇73.87 nmol/L,8:00促肾上腺皮质激素 <1.11 pmol/L,抑制率达到88%。IgG4 0.6 g/L。性激素:泌乳素24.63 ng/mL,促卵泡生成素69.93 mIU/mL,促黄体生成素38.88 mIU/mL,雌二醇36.32 pmol/L,孕酮 <0.32 nmol/L,睾酮 <0.35 nmol/L。甲状旁腺激素34.00 pg/mL,生长激素0.21 ng/mL,胰岛素样生长因子-1 89.10 ng/mL。完善禁水加压素试验:禁水2 h,患者出现烦躁,电解质监测血钠升至160.90 mmol/L,给予皮下注射垂体后叶素6 u,患者烦躁症状减轻,排尿量减少,1 h后复测血钠降至145.0 mmol/L。垂体MRI示:PST,宽径约5 mm,呈稍长T1、稍长T2异常信号,垂体高度约7.7 mm,垂体后叶T1WI未见明确显示,前叶形态及信号可。垂体MRI:IgG4相关性垂体炎或淋巴细

胞性漏斗神经垂体炎不排除。颅脑 MRI 示:脑少许缺血变性灶、左侧颞部蛛网膜囊肿、轻度脑动脉硬化。颈椎 MRI 示:颈椎退变并颈 3~7 椎间盘轻度突出。颈部血管彩超示:双侧颈动脉内中膜增厚。胸部 CT 示:支气管肺炎、左肺上叶钙化灶。腹部彩超示:肝内强回声,钙化灶可能。肾上腺 CT 大致正常。甲状腺及颈部淋巴结彩超、心脏彩超、泌尿系彩超、妇科彩超均未见异常。初步诊断为 PST、中枢性尿崩症、2 型糖尿病。给予泼尼松每次 10 mg,每日 2 次;阿卡波糖每次 50 mg,每日 3 次;抗利尿激素每次 0.05 mg,每隔 8 h 口服治疗;之后患者尿量较前减少,烦渴症状减轻,复查血电解质:钠降至 140.10 mmol/L,血氯降至 104.1 mmol/L,钾 4.35 mmol/L。尿比重 1.009,较前上升。

出院后患者就诊于上海复旦大学附属华山医院内分泌科,骨密度:腰椎正位和左股骨颈骨密度减低,T 值-2.5~-1.3,血钙 2.35 mmol/L,骨钙素 7.01 ng/mL,25 羟基维生素 D 49.76 nmol/L,偏低,考虑骨质疏松症。肿瘤标记物、血 IgG4、血管紧张素转换酶(ACE)、结核杆菌斑点试验(T-SPOT)、免疫相关指标如抗可提取核抗原(ENA)等均未见异常。巨泌乳素

筛查示泌乳素单体 33.0 ng/mL,泌乳素 44.10 ng/mL,偏高。甲状腺彩超示甲状腺右叶结节, TI-RADS 3 类。行 PET-CT 检查见蝶鞍内 PST 伴摄取增高,全身多发性病灶(肱骨近端、心包、大动脉多发、双肾、右侧髂窝、第 11 胸椎椎体)伴摄取增高,考虑血液系统疾病 LCH 可能(图 1)。请骨科医师会诊后行胸椎椎体病灶处穿刺活检,病理提示:(胸椎) LCH。免疫组化结果:K167(40%+), CD20(-), CD68(+), CD163(+), CD1a(+), S100(+), Langerin(个别+)。检查结论为 BRAFV600E 野生型。并请血液科会诊,最终考虑 LCH 合并多系统受累。根据临床表现、实验室检查及病理学检查结果,患者最终诊断为 LCH(多系统累及)、2 型糖尿病、骨质疏松、甲状腺结节。给予阿糖胞苷 100 mg/m² 连续化疗 5 d,每月 1 次,共行 12 次化疗;去氨加压素片于每天 8:00 口服 0.05 mg, 16:00 口服 0.05 mg, 24:00 口服 0.1 mg;阿卡波糖每次 50 mg,每天 3 次;阿法骨化醇胶囊每次 1 粒,每天 1 次;碳酸钙 D3 片每次 1 粒,每天 1 次。嘱患者出院后每月入院行 1 次化疗,每 3 个月评估垂体功能,复查垂体强化 MRI、胸部 CT、肝脏 MR、全身扁骨摄片等评估病灶变化,半年至 1 年左右复查 PET-CT。



注:A 为蝶鞍内垂体柄受累伴摄取增高;B 为胸椎椎体受累伴摄取增高;C 上箭头所指为大动脉受累、下箭头所指为双肾受累并伴摄取增高;D 为右侧髂窝受累伴摄取增高。

图 1 患者 PET-CT 影像检查图像

Fig. 1 PET-CT image examination of the patient

2 讨论

多尿是指 24 h 总尿量大于 2 500 mL。许多病因可引起多尿,包括中枢性多尿、肾性多尿、原发性醛固酮增多症、慢性肾衰竭早期、渗透性利尿、糖尿病、精神性烦渴、高钙血症等,其中常见病因为中枢性多尿,因为下丘脑分泌的精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP)又称抗利尿激素(antidiuretic hormone, ADH),是唯一主要影响肾小管重吸收水的激素。考虑本例中的患者存在口干、多饮、多尿,但肾功、血钙、肾素血管紧

张素醛固酮系统均正常,无利尿剂用药史,无精神异常及明显情绪波动,进一步行 OGTT、胰岛素-C 肽释放试验、禁水加压素试验及垂体等检查后,初步诊断为 PST、中枢性尿崩症、2 型糖尿病。垂体柄作为下丘脑和垂体的重要连接结构,下丘脑除了分泌 ADH 外,还分泌催产素以及各种调节垂体前叶的促激素释放激素或抑制激素并且经过垂体作用于相应的靶腺,因此,PST 会引发相关的功能障碍,如中枢性尿崩症、高催乳素血症、垂体前叶功能减低等。而 PST 的病因纷杂多样,主要包括肿瘤性疾病、自身免疫性疾病、先

天性疾病、感染性疾病四大类^[1],结合该患者病史及体格检查,需全面评估垂体及靶腺功能,如下丘脑—垂体—肾上腺(HPA)轴、下丘脑—垂体—甲状腺(HPT)轴、下丘脑—垂体—生长(HPG)轴、生长激素—胰岛素样生长因子—I轴,并完善全血细胞分析、血管紧张素转换酶、肝肾功能、肿瘤标志物(AFP、 β -HCG、CEA等)、免疫相关指标、血IgG4、感染相关指标、结核杆菌斑点试验、胸部CT、颅脑及垂体MRI、PET-CT等检查。从而与其他疾病相鉴别:(1)肿瘤性疾病中需鉴别垂体腺瘤、脑膜瘤、颅咽管瘤、生殖细胞瘤及 Erdheim-Chester病(ECD)等^[1],从颅脑及垂体影像学来看,结合肿瘤标志物等检查均无阳性提示,并且ECD病理免疫组化通常CD68+,CD1a-,该患者与之不符合。(2)自身免疫性疾病中需与IgG4相关疾病、系统结缔组织病如血管炎、系统性红斑狼疮等鉴别^[1]。IgG4相关疾病常见于中老年男性,通常有泪腺、下颌腺受累,IgG4值常高于正常。而该患者无上述表现,IgG4值正常,免疫相关指标ANA、抗ANCA、抗dsDNA等均阴性,不考虑自身免疫性疾病。(3)Rathke囊肿、垂体柄异位等先天发育异常均可表现为PST^[1],该患者完善垂体MRI检查无上述异常。(4)该患者血沉偏快,但降钙素原、C反应蛋白均正常,无感染症状,不考虑存在感染性疾病。排除以上疾病后,进一步行PET-CT检查见蝶鞍内PST伴摄取增高,全身多发性病灶伴摄取增高,考虑LCH可能。最终病理穿刺提示LCH,并且合并多系统受累。

LCH是一种以朗格汉斯细胞功能异常和增殖为特征的疾病。LCH的发病率极低,据估计,每年LCH的发病率约为每百万儿童5~10例,每百万成人1~2例,男女比例为1.2:1^[3]。LCH可发生于各年龄段,但成人LCH通常在40岁后出现,约2/3的患者在诊断时多系统受累^[5]。目前LCH的发病机制尚未明确。Badalian-Very等^[6]率先报道在57%的LCH个体中检测到BRAFV600E突变。RAF是MAPK通路的一个中心激酶,其转导调节关键细胞功能的细胞外信号。研究表明,BRAFV600E或其他激活MAPK通路的基因突变在LCH中几乎是普遍存在的,比如MAP2K1(编码MEK1)突变^[7-8]。

LCH几乎可累及所有的器官和组织,包括皮肤、骨骼、淋巴结、肺、甲状腺、胸腺、中枢神经系统等^[9],当累及中枢神经系统时病变最常见于下丘脑—垂体区,常伴PST^[4]。目前LCH是基于其病变部位、累及部位数量以及疾病是否累及危险器官(造血系统、肝脏或脾脏)来分型的^[9]。Cao等^[10]通过对2001年1

月至2020年6月在北京协和医院诊断为LCH的266例成年患者进行回顾性分析研究,首次提出危险器官(造血系统、肝脏或脾脏)受累则成人LCH预后不良。成人LCH临床分型为以下4种亚型:单系统单灶性疾病(SS-s)、单系统多灶性疾病(SS-m)、多系统疾病(MS)和单系统肺部疾病(PLCH)^[11]。LCH临床表现多样,如皮疹、皮肤瘙痒、溶骨性骨病变、肺囊肿、结节病、造血功能障碍、肝脾肿大等^[12]。中枢神经系统LCH分为局灶性肿块病变和与进行性神经变性相关的病变^[13]。中枢神经系统LCH可表现为下丘脑—垂体失调、头痛、癫痫发作或局灶性症状,轻微震颤、步态困难、构音障碍、行为障碍和认知功能障碍^[14-15]。据估计,长期神经退行性变的发生率在1.9%~11%,并且在多系统疾病、尿崩症、颅底骨和眶骨受累以及BRAFV600E突变的LCH患者中似乎更高^[16]。尿崩症是累及中枢神经系统最常见的表现,其中60%的患者并发垂体前叶内分泌病变^[14]。据报道,尿崩症是LCH的初始征兆^[17],该患者最初也表现为尿崩症,并伴泌乳素增高。中枢性尿崩症可能先于或紧随LCH的发展。在Prosch等^[17]的回顾性研究中,43%的尿崩症患者早于LCH的诊断,其中51%的患者可在发生尿崩症后1年内诊断出LCH。对于中枢尿崩症或PST患者,尤其是合并多系统受累者应注意排除LCH。

明确LCH的诊断需要对最容易获得的病变进行活检,通过组织学检查和免疫组织化学进行确认。病理性朗格汉斯细胞表达CD1a、S100和CD207(langerin),并与巨噬细胞、淋巴细胞和嗜酸性粒细胞的炎性肉芽肿浸润有关,LCH最特异性的标记物是CD1a和CD207,但它也可由其他单个核前体细胞表达^[11]。在电子显微镜下,可以观察到长度为(200~400)nm \times 33nm长的拉链状细胞质结构,称为Birbeck颗粒^[18]。本例患者PET-CT示全身多发性病灶(肱骨近端、心包、大动脉多发、双肾、右侧髂窝、第11胸椎椎体),选取比较容易获取的胸椎椎体病灶处穿刺活检,病理检查提示符合LCH,K167(40%+),CD20(-),CD68(+),CD163(+),CD1a(+),S100(+),Langerin(个别+),BRAFV600E(+)

成人LCH的治疗策略主要取决于疾病的程度和受累部位。LCH的治疗包括手术、放疗或联合治疗。常用的化疗方案有VP(长春碱联合泼尼松)、MA(甲氨蝶呤联合阿糖胞苷)。大多数患有SS-s的成年人可以通过局部治疗如手术切除治愈,而PLCH的一线治疗仍然是戒烟,对于这些治疗无效或无反应

的患者和(或)患有多病灶和多系统疾病的患者,建议进行全身治疗^[11]。目前全身性 LCH 的一线治疗是化疗,其首选方案是克拉屈滨或阿糖胞苷化疗,因为其总体缓解率相对较高,且治疗周期有限,具有长期缓解的潜力^[11]。由于本例患者合并糖尿病及多系统受累,不考虑使用激素类药物,最终选择阿糖胞苷化疗,每月 1 次,共 12 次。目前患者已行 3 次化疗,无明显不适。另外,基于 LCH 发病机制的认识,目前已有研究证明 BRAFV600E 抑制剂(维莫非尼、达拉菲尼等)对难治复发 LCH 的治疗有效^[19]。Gao 等^[20]通过对 LCH 信号通路和靶向治疗的综述,表明 MAPK 抑制剂(曲美替尼、考比替尼)为 LCH 患者的治疗提供了选择,特别是对于一线治疗后复发的患者。但是这些新的靶向药物需要进一步临床试验来评估其疗效。

PST 的病因复杂多样,临床上对于病因不明的 PST 患者,全面评估排除其他可能的疾病后,要关注多系统受累患者,警惕 LCH 的可能,避免漏诊或误诊。准确的诊断至关重要,可为患者选择最佳的治疗途径。

利益冲突 无

参考文献

- [1] 周翔,姚勇,朱惠娟.垂体柄增粗相关疾病——北京协和医院诊疗经验[J].中华内分泌代谢杂志,2020,36(7):563-566.
Zhou X, Yao Y, Zhu HJ. Diagnosis and treatment of pituitary stalk thickening-related diseases; Peking Union Medical College Hospital experience[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2020, 36(7): 563-566.
- [2] Rupp D, Molitch M. Pituitary stalk lesions [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2008, 15(4): 339-345.
- [3] Gulati N, Allen CE. Langerhans cell Histiocytosis: version 2021 [J]. Hematol Oncol, 2021, 39 Suppl 1: 15-23.
- [4] Astigarraga I, García-Obregón S, Pérez-Martínez A, et al. Langerhans cell Histiocytosis. Advances in pathogenesis and clinical practice[J]. An De Pediatrfa Engl Ed, 2022, 97(2): 130.e1-130.e7.
- [5] Aricò M, Girschikofsky M, Génereau T, et al. Langerhans cell Histiocytosis in adults. Report from the international registry of the histiocyte society[J]. Eur J Cancer, 2003, 39(16): 2341-2348.
- [6] Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell Histiocytosis [J]. Blood, 2010, 116(11): 1919-1923.
- [7] Chakraborty R, Hampton OA, Shen XY, et al. Mutually exclusive recurrent somatic mutations in MAP2K1 and BRAF support a central role for ERK activation in LCH pathogenesis[J]. Blood, 2014, 124(19): 3007-3015.
- [8] Héritier S, Hélias-Rodzewicz Z, Chakraborty R, et al. New somatic BRAF splicing mutation in Langerhans cell Histiocytosis [J]. Mol Cancer, 2017, 16(1): 115.
- [9] Rodriguez-Galindo C, Allen CE. Langerhans cell Histiocytosis [J]. Blood, 2020, 135(16): 1319-1331.
- [10] Cao XX, Duan MH, Zhao AL, et al. Treatment outcomes and prognostic factors of patients with adult Langerhans cell Histiocytosis [J]. Am J Hematol, 2022, 97(2): 203-208.
- [11] Goyal G, Tazi A, Go RS, et al. International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell Histiocytosis in adults [J]. Blood, 2022, 139(17): 2601-2621.
- [12] Allen CE, Merad M, McClain KL. Langerhans-cell Histiocytosis [J]. N Engl J Med, 2018, 379(9): 856-868.
- [13] Rodriguez-Galindo C. Clinical features and treatment of Langerhans cell Histiocytosis [J]. Acta Paediatr, 2021, 110(11): 2892-2902.
- [14] Grois N, Fahrner B, Arceci RJ, et al. Central nervous system disease in Langerhans cell Histiocytosis [J]. J Pediatr, 2010, 156(6): 873-881.e1.
- [15] Van't Hooft I, Gavhed D, Laurencikas E, et al. Neuropsychological sequelae in patients with neurodegenerative Langerhans cell Histiocytosis [J]. Pediatr Blood Cancer, 2008, 51(5): 669-674.
- [16] Héritier S, Barkaoui MA, Miron J, et al. Incidence and risk factors for clinical neurodegenerative Langerhans cell Histiocytosis: a longitudinal cohort study [J]. Br J Haematol, 2018, 183(4): 608-617.
- [17] Prosch H, Grois N, Prayer D, et al. Central diabetes insipidus as presenting symptom of Langerhans cell Histiocytosis [J]. Pediatr Blood Cancer, 2004, 43(5): 594-599.
- [18] St Claire K, Bunney R, Ashack KA, et al. Langerhans cell Histiocytosis: a great imitator [J]. Clin Dermatol, 2020, 38(2): 223-234.
- [19] Wang D, Chen XH, Wei A, et al. Clinical features and treatment outcomes of pediatric Langerhans cell Histiocytosis with macrophage activation syndrome-hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Orphanet J Rare Dis, 2022, 17(1): 151.
- [20] Gao XM, Li J, Cao XX. Signaling pathways, microenvironment, and targeted treatments in Langerhans cell histiocytosis [J]. Cell Commun Signal, 2022, 20(1): 195.

收稿日期:2023-06-21 修回日期:2023-07-28 编辑:王宇