

下颌骨朗格汉斯细胞组织细胞增生症1例

吴家顺 张伟龙 李竹凤 王浩帆 杨肖 张美 杨名仲 陈宇 汤亚玲
口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心
四川大学华西口腔医院病理科, 成都 610041

[摘要] 朗格汉斯细胞组织细胞增生症在临床上以颅骨多见, 较少发生于下颌骨。本文报道1例下颌骨朗格汉斯细胞组织细胞增生症, 并结合文献探讨朗格汉斯细胞组织细胞增生症的病因、临床病理表现、诊断及治疗。

[关键词] 朗格汉斯细胞组织细胞增生症; 下颌骨; 临床病理

[中图分类号] R 739.8 **[文献标志码]** B **[doi]** 10.7518/hxkq.2020.02.019



开放科学(资源服务)
标识码(OSID)

Mandibular Langerhans cell histiocytosis: a case report Wu Jiashun, Zhang Weilong, Li Zhufeng, Wang Haofan, Yang Xiao, Zhang Mei, Yang Mingzhong, Chen Yu, Tang Yaling. (State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Pathology, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Correspondence: Tang Yaling, E-mail: tangyaling@scu.edu.cn.

[Abstract] Langerhans cell histiocytosis is commonly found in cranial bones and rarely found in the mandible. This article presents a case of mandibular Langerhans cell histiocytosis and discusses its pathogeny, clinical features, diagnosis, and treatment.

[Key words] Langerhans cell histiocytosis; mandible; clinicopathology

朗格汉斯细胞组织细胞增生症(Langerhans cell histiocytosis, LCH)在各年龄段均可发生, 以儿童及青少年多见, 临床表现多样, 可为从单一脏器病变至危及生命的多脏器损害, 最易累及颅骨等骨组织, 较少发生于下颌骨。本文报道下颌骨朗格汉斯细胞组织细胞增生症1例, 并结合文献探讨朗格汉斯细胞组织细胞增生症的病因、临床病理表现、诊断及治疗。

1 病例报道

患者, 男, 5岁, 2018年2月以左侧下颌后牙疼痛1月、面部肿痛2周就诊。患者1月前自觉左侧下颌后牙疼痛就诊于成都市某诊所, 口服消炎药(具体药名及剂量不详), 自觉疼痛略好转。2周前患者疼痛反复发作, 于当地诊所行冲洗治疗, 症状无好转, 左侧面部开始肿胀。3 d前于外院行输液治疗, 无明显改善, 肿胀疼痛加重。患者2018年2月28日就

诊于四川大学华西口腔医院急诊, 螺旋CT提示“左侧下颌骨骨质溶解破坏”, 以“左侧下颌骨包块(骨髓炎?)”收治入院。患者一般情况尚可, 饮食睡眠佳, 体重无明显改变。

体格检查: 体温36.9℃, 呼吸19次·min⁻¹, 脉搏112次·min⁻¹, 血压14.67/10.53 kPa。患者发育正常, 营养中等, 神志清楚, 皮肤及巩膜无黄染, 头颅正常, 耳鼻未见明显异常, 气管居中, 胸廓对称无畸形, 两肺呼吸音清, 心律齐, 腹部平软, 肝脏脾脏未触及肿大, 肠鸣音正常, 脊柱四肢查体未见特殊。

专科检查: 患者面部不对称, 左侧面颊部明显肿胀, 累及腮腺咬肌区(图1A), 皮肤紧张, 质硬, 按压疼痛。口内见覆胎覆盖正常, 55、65、75、85牙龋坏, 开口度小于一横指(图1B), 开口型正常。双侧面部及颈部未扪及淋巴结肿大。

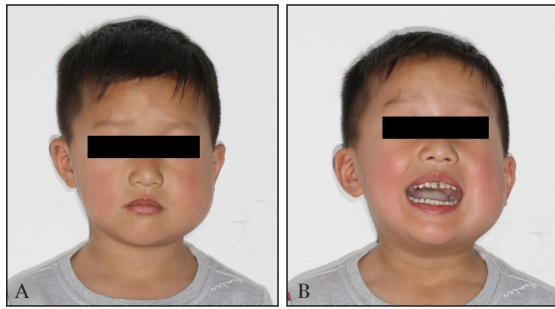
曲面断层片及螺旋CT示: 左下颌角及升支骨质见类圆形透射区, 边界不清, 边缘粗糙, 波及D6牙胚, 牙囊壁不完整, D6牙根似有吸收, D7牙胚向远中移位, 左下颌神经管影像局部消失。左下颌骨下后缘密质骨未见确切骨膜反应征象。影像诊断:

[收稿日期] 2019-09-11; **[修回日期]** 2019-12-19

[作者简介] 吴家顺, 博士, E-mail: wujashun@163.com

[通信作者] 汤亚玲, 教授, 博士, E-mail: tangyaling@scu.edu.cn

左下颌骨破坏征象，考虑骨髓炎改变，不排除嗜酸性肉芽肿，请结合临床（图2）。

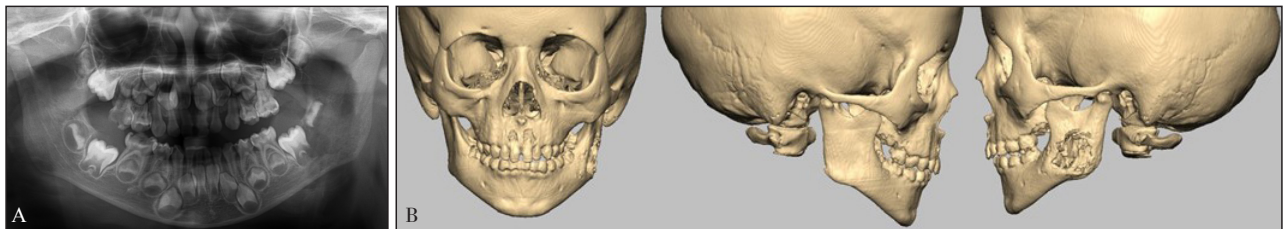


A: 患者面部不对称，左侧面颊部明显肿胀，累及腮腺咬肌区。

B: 患者开口度小于一横指，开口型正常。

图1 术前面部观

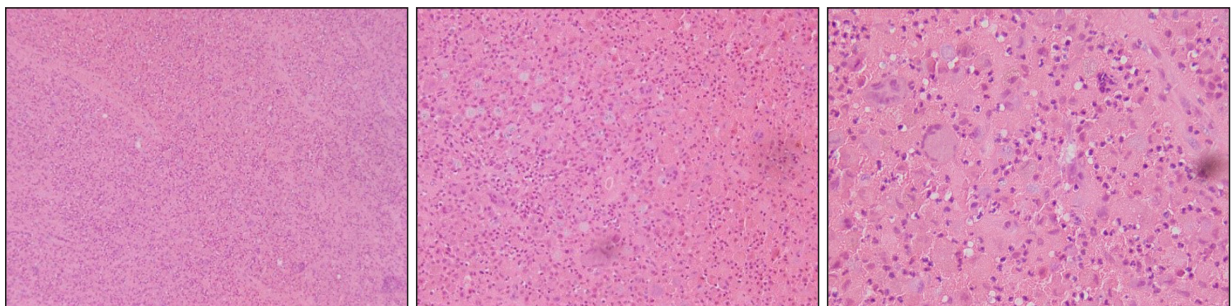
Fig 1 Preoperative facial view



A: 全景片；B: 颅面部CBCT，左下颌角及升支骨质见类圆形透射区，边界不清，边缘粗糙，波及D6、D7牙胚。

图2 术前全景片及CT

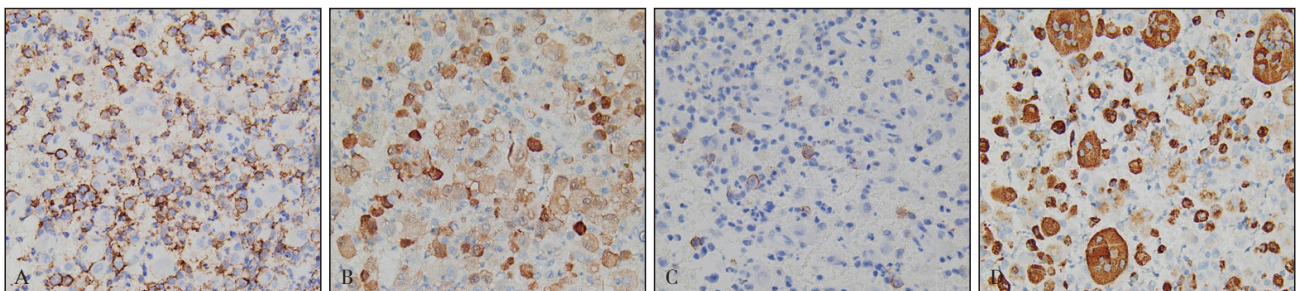
Fig 2 Preoperative panoramic radiograph and CT



从左到右的放大倍数分别为100、200、400倍，可见大量的组织细胞呈肿瘤样增生，细胞核呈不规则扭曲状、牙瓣状、肾形和胚胎形等，胞质较宽，呈淡粉染或透明状。

图3 术后病理 苏木精-伊红

Fig 3 Postoperative pathology hematoxylin-eosin



A: CD1a（定位于细胞膜，部分+）；B: S-100（定位于细胞核，少数在细胞浆，+）；C: Langerin/CD207（定位于细胞浆或者细胞膜，少数+）；D: CD68/PGM-1（定位于细胞浆或者细胞膜，+）。

图4 术后病理 免疫组织化学 ×400

Fig 4 Postoperative pathology immunocytochemistry staining ×400

治疗：在全身麻醉下行“左侧下颌骨病灶清除活检术”，术中刮除病变区组织，术后给予抗感染、消肿及支持治疗，之后转至四川大学华西医院肿瘤科行放射治疗。

术后组织病理学检查示：左下颌骨富含巨细胞的增生性病变，多核巨细胞及嗜酸性粒细胞呈灶性浸润，倾向LCH，建议进行免疫组织化学染色后进一步确诊（图3）。免疫组织化学染色：CD68/磷酸葡萄糖变位酶1（phosphoglucomutase 1, PGM-1）（+）、S-100（+）、CD1a（部分+）、朗格汉斯细胞特异性凝集素Langerin（少数+）。BRAF基因突变检测：15号外显子点突变（V600E）（图4）。诊断：左下颌LCH。

2 讨论

LCH, 原称组织细胞增生症X, 世界卫生组织分类(2016版)中将LCH划归为造血与淋巴组织肿瘤中的组织细胞和树突细胞肿瘤范畴^[1]。根据病变累及范围和临床表现, LCH可分为3种基本类型: 单灶性LCH、单系统多灶性LCH、多系统多灶性LCH。

LCH的病因尚不清楚, 多认为与吸烟、免疫功能异常、病毒感染、代谢性紊乱性疾病有关, 也有研究^[2-3]表明LCH中细胞呈克隆性生长, 认为LCH为肿瘤性起源。LCH中BRAF癌基因突变频率高, 其突变率为48.5%^[4], 该基因突变被认为在LCH发病中发挥着重要的作用。BRAF是一种由RAS偶联的受体酪氨酸激酶活化的蛋白激酶, 在RAS-RAF-MEK-ERK信号通路中发挥着重要作用, 参与细胞分裂周期、增殖及凋亡等生物学功能的调节。研究^[5]发现, BRAF癌基因的突变多位于第15和11外显子上, 其中80%~90%突变是发生在第15外显子1799位的核苷酸。多种良恶性肿瘤(痣、甲状腺乳头状癌、毛细胞星形细胞瘤、恶性黑色素瘤等)中均存在高频率的BRAF V600E突变^[6]。在临床上, BRAF抑制剂作为治疗LCH的靶向药物开始应用^[7]。但关于BRAF激酶抑制剂靶向治疗LCH的研究较少, 因此尚需要大样本数据进一步支持其治疗的有效性及其安全性。

LCH的组织病理学特点是朗格汉斯细胞异常增生, 伴嗜酸性粒细胞和其他炎细胞浸润。不同病变类型中, 各细胞数量不等, 也可出现泡沫细胞和多核巨细胞。异常增生的朗格汉斯细胞呈圆形或卵圆形, 体积较大, 不具备树突状凸起, 核呈圆形或不规则, 有核沟凹痕或分叶。LCH的诊断常需结合临床表现、影像学检查及病理学检测进行, 美国组织细胞学会协作组提出了LCH三级诊断标准, 即初步诊断、明确诊断和最终诊断^[8]。最终诊断是在前面诊断的基础上, 电镜查到朗格汉斯细胞中的Birbeck颗粒或CD1a阳性、Langerin (CD207) 阳性。目前分子病理学及超微结构病理学的诊断技术在LCH的最终诊断中占有重要地位。Birbeck小体是朗格汉斯细胞独特的细胞超微结构, 具有很重要的诊断价值。该颗粒在电镜下为长度不一的小管状或网球拍状结构, 本质为细胞膜内陷, 功能尚不清楚。但即使在电镜下典型的朗格汉斯细胞也并非全部都能够查见Birbeck小体, 研究显示仅2%~69%的朗格汉斯细胞查见典型的Birbeck小体^[9]。因此, 即使电镜下未查见Birbeck小体, 只要表现出典型的苏木精-伊红染色表现及免疫表型仍可诊断为LCH。由于电镜检测阳

性率不高、费用高昂、需要特殊仪器、容易出现组织固定欠佳等问题, 在临床上应用并未广泛开展。

目前用于LCH诊断的主要标志物包括: Langerin、CD1a、S-100、CD68/PGM-1等。Langerin是朗格汉斯细胞产生的特异性凝集素, 是选择性表达于表皮内朗格汉斯细胞的分子, 通过与细胞膜甘露醇结合, 诱导细胞内Birbeck颗粒形成, 属于高度特异的朗格汉斯细胞标志物^[10]。正常情况下Langerin表达于朗格汉斯细胞聚集的组织, 包括表皮、支气管黏膜、淋巴结等, 位于细胞膜和细胞质^[11]。Langerin可能只表达于未成熟的朗格汉斯细胞, 但在非朗格汉斯细胞也有表达^[12]。CD1a抗原是一种糖蛋白, 可以在朗格汉斯细胞、真皮的树突细胞和皮质胸腺细胞等中表达, 定位于细胞膜。CD1a可以在不同部位及不同阶段的LCH被检测到, 被认为最具有诊断特异性, 但其也存在一定的假阴性率^[13]。S-100属于钙结合蛋白, 定位于细胞浆和细胞核, 其阳性的朗格汉斯细胞往往呈灶状或片状分布, 阳性率高, 敏感性接近100%, 但由于特异性差, 其他细胞亦可呈阳性表达, 因此仅仅S-100阳性并不能诊断为LCH, 因此仅具有初步诊断价值, 尚需结合其他标志物分析。CD68/PGM-1 (+) 属于I型跨膜糖蛋白, 位于吞噬体或溶酶体中, 在细胞表面较少表达。CD68是髓单核细胞标志, 在单核细胞和巨噬细胞表达, 朗格汉斯细胞中可表达于细胞质或细胞膜, CD68可起到辅助LCH的诊断^[14]。

根据LCH的临床表现、组织病理特征, 结合电镜及免疫组织化学技术, 可以对口腔颌面部的LCH做出诊断, 但仍需要注意与相关颌面部疾病进行鉴别。骨LCH在影像学及临床表现上应与骨髓炎、原发性骨肿瘤以及其他类型的组织细胞增生性疾病相鉴别。1) 骨髓炎与LCH在临床及影像学表现上较难以区分, 在病理学上骨髓炎表现为炎症细胞浸润, 常可见死骨成分, 嗜酸性粒细胞及典型的朗格汉斯细胞少见, 而LCH的死骨并不多见。本文病例在入院时曾诊断为颌骨骨髓炎, 术后病理确诊为LCH。2) 原发性骨肿瘤。原发性骨肿瘤在X线片上可以表现出骨质破坏及骨膜反应等, 有时与骨LCH难以区分, 但通过组织病理学及特异的免疫组化检查可将二者鉴别。LCH镜下常有多少不等的多核巨细胞, 因此须与颌骨的巨细胞病加以鉴别诊断。1) 巨细胞肉芽肿。巨细胞肉芽肿好发于20~30岁, 女性稍多, 下颌骨前牙区多见。X线表现为界限清楚的密度减低区。镜下可有多个出血坏死灶或新骨形成区, 周围聚集多核巨细胞, 巨细胞较小, 但无典型的朗格汉斯细胞。2) 骨巨细胞瘤。骨巨细胞瘤少

见,好发于25岁以上成年人,表现为生长迅速的肿块,伴疼痛或下唇麻木。X线多为多囊性骨破坏。组织病理特征为体积较大的巨细胞,分布均匀,但细胞核向中心聚集。3) 甲状旁腺机能亢进。颌骨肿大、牙松动移位、肾病为诊断甲状旁腺机能亢进的重要三组表现,同时血清学检查可见血清钙和血清碱性磷酸酶增加。镜下见较多的多核巨细胞、血管外细胞聚集和含铁血黄素沉积,吸收区可见反应性新骨形成。

目前LCH的治疗手段主要包括手术、放疗及化疗,主要依据病变部位及受累范围选择不同的治疗手段^[15]。单骨LCH的预后良好,可有自愈倾向,病灶可以手术刮除或局部放疗;骨多病灶损害的LCH患者,可采用放疗、局部化疗或联合使用;累及多脏器者可行全身化疗,对于顽固性病变可采用骨髓移植辅以高剂量放疗及化疗的方法^[14]。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

[参考文献]

[1] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2391-2405.

[2] Willman CL, Busque L, Griffith BB, et al. Langerhans'-cell histiocytosis (histiocytosis X): a clonal proliferative disease [J]. *N Engl J Med*, 1994, 331(3): 154-160.

[3] Allen CE, Li LN, Peters TL, et al. Cell-specific gene expression in Langerhans cell Histiocytosis lesions reveals a distinct profile compared with epidermal Langerhans cells [J]. *J Immunol*, 2010, 184(8): 4557-4567.

[4] Bubolz AM, Weissinger SE, Stenzinger A, et al. Potential clinical implications of BRAF mutations in histiocytic proliferations[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(12): 4060-4070.

[5] 许霞, 聂秀. 朗格汉斯细胞组织细胞增生症发病机制的研究进展[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2015, 31(12): 1392-1395.

Xu X, Nie X. Progress on the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis[J]. *Chin J Clin Exp Pathol*, 2015, 31(12): 1392-1395.

[6] Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF

gene in human cancer[J]. *Nature*, 2002, 417(6892): 949-954.

[7] Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, et al. Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell Histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation[J]. *Blood*, 2013, 121(9): 1495-1500.

[8] Chou T, D'Angio GJ, Favara BE, et al. Histiocytosis syndromes in children. Writing group of the histiocyte society [J]. *Lancet*, 1987, 1(8526): 208-209.

[9] Brabencova E, Tazi A, Lorenzato M, et al. Langerhans cells in Langerhans cell granulomatosis are not actively proliferating cells[J]. *Am J Pathol*, 1998, 152(5): 1143-1149.

[10] Valladeau J, Ravel O, Dezutter-Dambuyant C, et al. Langerin, a novel C-type lectin specific to Langerhans cells, is an endocytic receptor that induces the formation of Birbeck granules[J]. *Immunity*, 2000, 12(1): 71-81.

[11] Chikwava K, Jaffe R. Langerin (CD207) staining in normal pediatric tissues, reactive lymph nodes, and childhood histiocytic disorders[J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2004, 7(6): 607-614.

[12] Lau SK, Chu PG, Weiss LM. Immunohistochemical expression of Langerin in Langerhans cell histiocytosis and non-Langerhans cell histiocytic disorders[J]. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32(4): 615-619.

[13] Krooks J, Minkov M, Weatherall AG. Langerhans cell histiocytosis in children: diagnosis, differential diagnosis, treatment, sequelae, and standardized follow-up[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 78(6): 1047-1056.

[14] Krooks J, Minkov M, Weatherall AG. Langerhans cell histiocytosis in children: history, classification, pathobiology, clinical manifestations, and prognosis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 78(6): 1035-1044.

[15] 周云, 刘秋玲. 朗格汉斯细胞组织细胞增生症的发病机制及诊治进展[J]. *中华灾害救援医学*, 2017, 5(2): 106-110.

Zhou Y, Liu QL. Progress on Langerhans cell Histiocytosis: pathogenesis, diagnosis and treatment[J]. *Chin J Disaster Med*, 2017, 5(2): 106-110.

(本文编辑 李彩)