

文章编号:1671-7554(2024)02-0083-07

DOI:10.6040/j.issn.1671-7554.0.2023.0961

成人多系统朗格汉斯细胞组织细胞增生症 1例并文献复习

刘焕君,郭树霞,石瑞平,张文邦,张晓娟

(河南中医药大学附属第五临床学院(郑州人民医院)血液科,河南 郑州 450003)

摘要:目的 对1例全身多系统受累的朗格汉斯细胞组织细胞增生症(Langerhans cell histiocytosis, LCH)患者的诊疗过程进行报道以及对相关文献进行复习,提高临床工作者对此病的认识,为疾病的治疗提供方案。方法 回顾性收集并分析1例LCH患者的临床资料,并对相关文献进行检索复习。结果 从颈椎棘突、淋巴结、结肠等部位组织中检测到CD1a(+),S100(+),Langerin(+),患者确诊为LCH。经过3周期“克拉屈滨+阿糖胞苷”、3周期“克拉屈滨”强化治疗、12周期“长春地辛+强的松”巩固治疗,以及后续“来那度胺”的维持治疗2年。院外随访2年,患者病变明显消退。结论 BRAF V600E突变阴性的患者使用“克拉屈滨+阿糖胞苷,长春地辛+强的松,以及后续来那度胺的维持治疗”是治疗难治性LCH患者的有效化疗方案。

关键词:朗格汉斯细胞组织细胞增生症;多系统;肝脏;克拉屈滨;长春地辛

中图分类号:R551.3

文献标志码:A

Multisystemic Langerhans cell histiocytosis in adults: a case report and literature review

LIU Huanjun, GUO Shuxia, SHI Ruiping, ZHANG Wenbang, ZHANG Xiaojuan

(Department of Hematology, The Fifth Clinical College Affiliated to Henan University of Chinese Medicine

(Zhengzhou People's Hospital), Zhengzhou 450003, Henan, China)

Abstract: Objective To report the diagnosis and treatment of a case of multisystemic Langerhans cell histiocytosis (LCH) and review relevant literature, so as to improve the knowledge of clinicians about this disease and provide treatment plans. **Methods** The clinical data of a LCH case were retrospectively analyzed, and relevant literature was reviewed. **Results** The diagnosis of LCH was confirmed through the detection of CD1a(+), S100(+), and Langerin(+) in cervical spine spinoprocess, lymph nodes and colon tissues. After 3 cycles of cladribine + cytarabine, followed by 3 cycles of intensive cladribine treatment, 12 cycles of vindesine + prednisone consolidation treatment, and 2-year maintenance treatment with lenalidomide, the lesions significantly subsided over a 2-year follow-up. **Conclusion** The regimen of cladribine + cytarabine, vindesine + prednisone, and subsequent lenalidomide maintenance therapy is an effective chemotherapy for refractory LCH patients with BRAF V600E negative mutation.

Key words: Langerhans cell histiocytosis; Multiple systems; Liver; Cladribine; Vindesine

朗格汉斯细胞组织细胞增生症(Langerhans cell histiocytosis, LCH)是一种以朗格汉斯细胞克隆性增殖为特点的炎性肿瘤性疾病,发生率极低,约为(4~8)/100万,多见于儿童,成人发病

率约为儿童的1/3,临床工作者对该病了解较少。本文通过对1例全身多系统受累患者的诊疗过程进行报道以及对相关文献进行复习,以期临床工作者提供借鉴。

收稿日期:2023-10-30

基金项目:河南省重点研发与推广专项(212102310791)

通信作者:郭树霞。E-mail:guosx118@126.com

1 临床资料

患者,女,57岁,因“间断发热2个月余”于2017年12月在郑州人民医院就诊。最高体温38.5℃,伴乏力、后颈部疼痛、口干、多饮,每日饮水量可达9000 mL,无畏寒、寒颤、盗汗及胸腹部疼痛等。抗感染治疗效果差。患病以来,饮食、睡眠一般,大、小便正常,体质量无明显减轻。既往史:2009年在外院因子宫肌瘤行子宫全切术。2017年5月因肿瘤压迫三叉神经,于外院行“三叉神经良性占位手术”,术后病理不详。体格检查显示颈部、腋窝及腹股沟可触及肿大淋巴结,最大者在左侧颈部,大小为3 cm×4 cm,质偏硬,与周围组织界限清楚。颈椎、腰椎压痛,活动受限,余未见明显异常。

1.1 实验室检查

全血细胞计数正常;肝功能:丙氨酸氨基转移酶28 IU/L,天门冬氨酸氨基转移酶21 IU/L,碱性磷酸酶279 IU/L,谷氨酰转肽酶205 IU/L,总蛋白64.9 g/L,白蛋白32.5 g/L;电解质:钾3.10 mmol/L,钠140.0 mmol/L,氯102.6 mmol/L,钙1.92 mmol/L;心肌酶谱:乳酸脱氢酶173 IU/L;红细胞沉降率79 mm/h;C-反应蛋白53.1 mg/L;肿瘤标志物:CA19-9 97.24 U/mL,余正常。补体C3 178 mg/dL, C4正常。类风湿因子809 IU/mL,唾液流量测定阳性,泪液分泌试验阴性。血脂、血糖、凝血功能、D-二聚体、降钙素原、甲状腺功能、术前八项、结核、肺炎支原体、ANCA、抗ENA抗体谱、抗dsDNA抗体、ANA、HLA-B27、CCP、AKA、RA33、抗O等均未见明显异常。免疫球蛋白三项正常。尿常规、粪便常规及潜血正常。

1.2 彩超

双侧颈部、腋窝及腹股沟淋巴结偏大;左侧腮腺

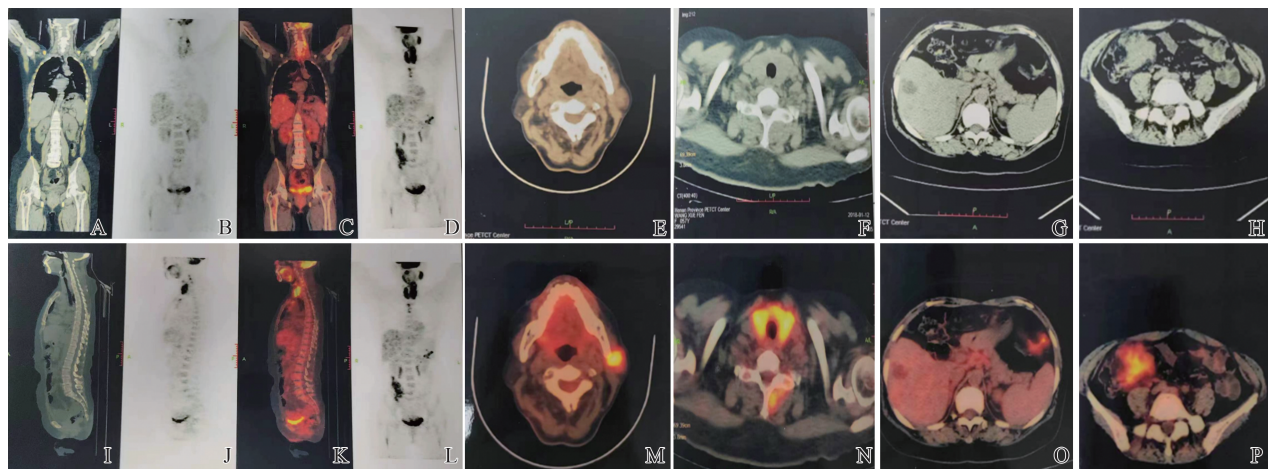
体积增大;肝实质回声稍增粗。颈部CT平扫+增强示:①齿状突,颈5、6、7椎体及棘突、甲状软骨多发异常密度影并部分骨质破坏,周围软组织肿块;②甲状腺左右叶弥漫结节影、左侧腮腺异常密度影;考虑肉芽肿性病变;③左侧下颌支内侧结节影,肉芽肿?④右侧枕骨异常密度影。PET-CT(2018.1.12)(见图1A~P)提示:①C3-7、T1局部代谢活跃灶,部分呈溶骨性骨质破坏(SUV最大值约11.6);双侧股骨上端椎管内代谢活跃灶(SUV最大值约4.5);②左上腹结肠脾区(SUV最大值7.0)、右下腹回肠末端(SUV最大值9.5)局部肠壁增厚,并其旁不规则软组织结节及肿块影(SUV最大值10.0),代谢活跃。③肝脏多发大小不一略低密度结节影,代谢活跃(SUV最大值4.9);④胃窦部局部胃壁增厚、局部代谢稍活跃(SUV最大值2.4);⑤前上纵隔多发软组织结节影,腹膜后多发软组织结节影,代谢活跃(SUV最大值8.1);⑥左侧腮腺内软组织结节影,代谢活跃(SUV最大值12.9);⑦甲状腺双叶增大,密度均匀减低,代谢活跃(SUV最大值约13.0);⑧左侧肾上腺增粗,代谢稍活跃(SUV最大值2.8)。

1.3 病理

骨髓活检结果示(见图1Q、R):骨髓增生大致正常。免疫组化结果显示:CD1a(-),S100(-),CD207(-)。左侧颈部肿大淋巴结(见图1S、T)、降结肠脾区(见图1U、V)、第四颈椎棘突(见图1W、X)穿刺,免疫组化结果显示:CD1a(+),S100(+),Langerin(+),Vimentin(+),CD21(-),CD68(灶+),LCA(-),Ki67(增殖指数约30%),CD117(-),Cyclin D1(-)。以上结果均提示,该患者为LCH。

1.4 染色体核型

染色体核型为46,XX[20]。BRAF V600E基因突变阴性。



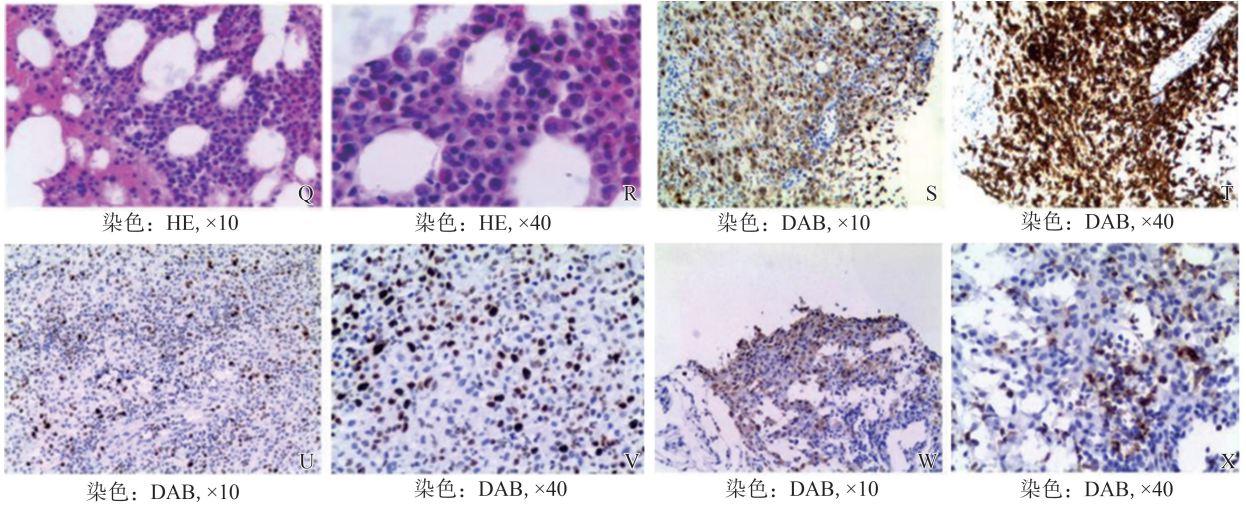


图1 患者PET-CT检查及活检图像

A~P: ^{18}F -FDG PET/CT扫描结果。其中A、I、E、F、G、H为CT图像,B、J、D、L为PET图像,C、K、M、N、O、P为PET/CT融合图像。A~D、I~L图像显示病变累及全身多处骨骼、腮腺(E、M)、甲状腺(F、N)、淋巴结、肝脏(G、O)、软组织、胃肠道(H、P)等部位;Q、R:骨髓活检,HE染色,CD1a(-),S100(-),CD207(-);S、T:左侧颈部肿大淋巴结穿刺;U、V:降结肠近脾区活检;W、X:第四颈椎棘突穿刺活检。S~X免疫组化显示CD1a(+),S100(+),Langerin(+),Ki67(约30%)。

Figure 1 PET-CT and biopsy images of the patient

A-P: The ^{18}F -FDG PET/CT scan results, where A, I, E, F, G and H were CT images, B, J, D and L were PET images, and C, K, M, N, O and P were PET/CT fusion images. A-D, I-L: Images showed that the lesions involved multiple parts of the body, such as bones, parotid gland (E, M), thyroid gland (F, N), lymph nodes, liver (G, O), soft tissue, gastrointestinal tract (H, P); Q-R: Bone marrow biopsy, HE staining, CD1a(-), S100(-), CD207(-); S-T: Puncture of swollen lymph nodes in the left neck; U-V: Proximal splenic biopsy of descending colon; W-X: Puncture biopsy of the fourth cervical spine spinous process. S-X: Immunohistochemistry: CD1a(+), S100(+), Langerin(+), Ki67 (about 30%).

1.5 诊断

患者为多系统LCH(侵犯肝脏、淋巴结、骨骼、腮腺、甲状腺、软组织、消化道),伴高危器官累及肝脏。

1.6 治疗

给予2周期“克拉屈滨 $5\text{ mg}/\text{m}^2$ +阿糖胞苷 $1.0\text{ g}/\text{m}^2$,d 1~5”治疗,2周期后行颈椎+上腹部磁共振平扫+增强、胸部CT、全身浅表淋巴结及肝胆脾胰彩超等检查,可见多部位恶性肿瘤性改变,部分病灶较前缩小。治疗期间患者出现IV度骨髓抑制,调整用药方案,分别给予1周期“克拉屈滨 $5\text{ mg}/\text{m}^2$,d 1~3+阿糖胞苷 $1.0\text{ g}/\text{m}^2$,d 1~5”、3周期“克拉屈滨 $5\text{ mg}/\text{m}^2$,d 1~3”治疗,患者骨髓抑制仍严重,至少达III级,期间给予“长春地辛 $3\text{ mg}/\text{m}^2$,d 1+泼尼松 100 mg ,qd,d 1~5,2周1疗程”治疗,患者耐受良好,无不适,后持续治疗至18周期。7周期后复查颈椎+上腹部磁共振,与2周期后结果相比,病灶较前缩小,部分病灶消失。16周期后行PET-CT检查,与首次PET-CT对比,原颈椎、胃窦部、腮腺代谢活跃灶消失,双侧股骨、多部位软组织结节及肿块影、肝脏结节影大部分消失,部分体积缩小、代谢减低。后继续给予“来那度胺

$25\text{ mg}/\text{d}$,d 1~21,4周1疗程”维持治疗2年。PET/CT院外随访,患者原骨、腮腺、甲状腺、胃窦部、肝脏、肾上腺、淋巴结、软组织等部位病灶较前代谢明显减低甚至消失,符合治疗后明显好转的表现(图2)。患者自初诊多系统LCH至今已存活6年。

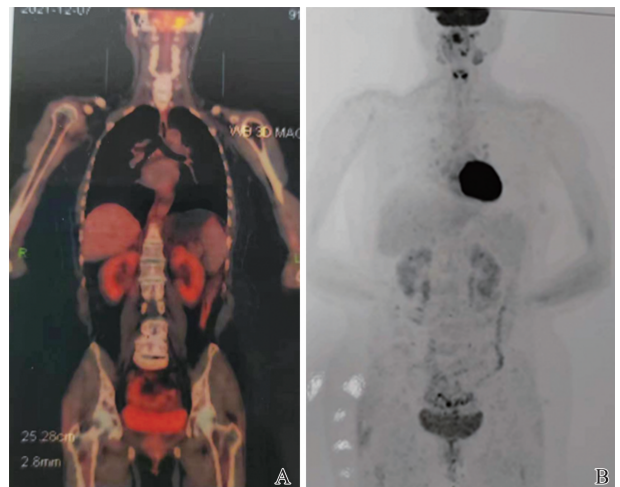


图2 治疗后的PET-CT图像

A: 治疗后PET/CT图像;B: 治疗后PET图像。

Figure 2 PET-CT images after treatment

A: PET/CT images after treatment; B: PET image after treatment.

2 讨论及文献复习

以“朗格汉斯细胞组织细胞增生症”及“成人”为关键词、“多系统”为摘要,分别在中国知网、万方数据库、维普网络数据库上检索 2023-7-14 之前有关 LCH 相关文献,共检索到 8 篇文献;以“(Langerhans cell histiocytosis[Title/Abstract]) AND (adult [Title/Abstract]) AND (Multiple systems)”为检索式在 Pubmed 数据库中共检索到 35 篇文献,阅读后去掉治疗及结果不全的相关研究,共纳入 18 篇,其中中文 6 篇,英文 12 篇,共纳入 36 例多系统受累的成人患者进行回顾性分析(表 1),其中男性 23 例、女 13 例,19~77 岁,国内患者 14 例、国外患者 22

例。病变涉及皮肤 19 例,肺 18 例,中枢 18 例,骨 15 例,淋巴结 15 例,肝脏 10 例,软组织 5 例,甲状腺 5 例,唾液腺 3 例,脾脏 2 例,消化道 2 例,胸腺、骨髓、子宫颈、外阴各 1 例。其中 14 例患者统计了吸烟情况,6 例有吸烟史(5 例伴有肺受累),其中男 5 例(4 例累及肺),另外 8 例不吸烟者有 5 例累及肺。在患者治疗过程中,有 34 例使用过类固醇;17 例使用了长春碱及其衍生物,包括长春新碱 8 例(其中 4 例为国内患者)、长春地辛 6 例(均为国内患者)、长春花碱 5 例(均为国外患者)。最终 4 例患者死亡,1 例患者疾病进展,1 例患者对治疗无反应,余 30 例患者表现为稳定、好转或完全缓解(部分患者为复发后二次治疗)。

表 1 36 例患者的临床特点
Table 1 Clinical characteristics of 36 patients

作者	患者序号	年龄/岁	性别	吸烟	器官及系统	药物治疗	结果
曾宇竹 ^[1]	1	19	男	否	肺/淋巴结/皮肤/骨	阿糖胞苷、类固醇	死亡
	2	56	男	是	肝脏/淋巴结/骨	阿糖胞苷、类固醇、长春地辛	死亡
刘鑫 ^[2]	3	24	男	-	中枢/皮肤/淋巴结/骨	去氨加压素、吡喹酮	稳定
刘文婷 ^[3]	4	40	男	否	中枢/皮肤/淋巴结	长春新碱、去氨加压素、环磷酰胺、表柔比星、长春地辛、类固醇	好转
	5	30	男	否	肺/皮肤/淋巴结	环磷酰胺、依托泊苷、长春地辛、类固醇、阿糖胞苷	好转
	6	20	女	否	肺/肝脏/唾液腺	环磷酰胺、表柔比星、长春瑞滨、类固醇、依托泊苷	稳定
范锦 ^[4]	7	40	男	否	淋巴结/肺/中枢/骨	长春地辛、类固醇、依托泊苷	稳定
	8	57	男	否	淋巴结/中枢/肝脏/脾	环磷酰胺、表柔比星、长春瑞滨、长春新碱、类固醇	稳定
	9	45	男	否	淋巴结/肺/中枢/骨/软组织/甲状腺	环磷酰胺、表柔比星、长春瑞滨、长春新碱、类固醇	稳定
杨雪良等 ^[5]	10	56	女	-	淋巴结/皮肤	环磷酰胺、长春地辛、依托泊苷、类固醇、米托蒽醌	好转
李业梅等 ^[6]	11	25	女	-	肺/骨/淋巴结/胸腺/甲状腺	长春瑞滨、类固醇、阿糖胞苷、环磷酰胺、表柔比星	好转
	12	34	男	是	肺/淋巴结/皮肤	依托泊苷、环磷酰胺、长春地辛、类固醇	好转
Choi 等 ^[7]	13	42	男	是	肺/中枢	去氨加压素、类固醇	好转
Mansour 等 ^[8]	14	32	男	是	肺/下消化道	阿糖胞苷、长春花碱、吉西他滨、顺铂	好转
Perren 等 ^[9]	15	55	女	是	肺/骨/中枢	吗替麦考酚酯、类固醇	稳定
Podjasek 等 ^[10]	16	68	女	-	皮肤/胃肠道	克拉屈滨、类固醇	好转
	17	77	男	-	皮肤/淋巴结	克拉屈滨、类固醇	好转
	18	47	女	-	皮肤/中枢	去氨加压素、类固醇	好转
	19	45	女	-	皮肤/骨	类固醇、长春花碱、巯嘌呤、克拉屈滨、环磷酰胺、长春新碱	好转
	20	37	女	-	皮肤/肺/中枢	类固醇、咪唑硫嘌呤、吗替麦考酚酯、克拉屈滨	好转
	21	22	男	-	皮肤/肺/中枢	类固醇、克拉屈滨	好转
	22	46	男	-	皮肤/骨	类固醇、帕米磷酸钠	好转
23	48	男	-	皮肤/中枢/淋巴结/骨髓	类固醇、依托泊苷、长春花碱、甲氨蝶呤	无反应	
24	71	男	-	皮肤/淋巴结	类固醇	好转	

续表

作者	患者序号	年龄/岁	性别	吸烟	器官及系统	药物治疗	结果
Minami 等 ^[11]	25	43	男	-	皮肤/骨	类固醇、克拉屈滨、吗替麦考酚酯	好转
	26	39	女	-	皮肤/肺	类固醇、钙调磷酸酶抑制剂、咪喹莫特、克拉屈滨、	完全缓解
	27	19	男	-	骨/软组织	阿糖胞苷、长春新碱、类固醇	完全缓解
Amini 等 ^[12]	28	49	男	-	皮肤/肝脏/甲状腺	阿糖胞苷、长春新碱、类固醇	完全缓解
	29	32	男	-	淋巴结/中枢/软组织	甲氨蝶呤、巯嘌呤、类固醇、去氨加压素	完全缓解
Xie 等 ^[13]	30	31	男	-	骨/中枢/肺/软组织	去氨加压素、阿糖胞苷	好转
	31	41	男	-	肝脏/中枢/甲状腺	去氨加压素、环磷酰胺、长春新碱、类固醇	完全缓解
Kim 等 ^[14]	32	31	女	-	骨/中枢/肺/肝脏	长春花碱、类固醇	死亡
Wang 等 ^[15]	33	37	女	-	肺/肝脏/骨/中枢/唾液腺	去氨加压素、吗替麦考酚酯、类固醇	进展
Yuasa 等 ^[16]	34	23	女	-	肝脏/肺/中枢/脾	去氨加压素、阿糖胞苷、长春新碱、类固醇	死亡
Pankaj 等 ^[17]	35	31	女	否	皮肤/骨/中枢/肝脏/甲状腺/软组织/宫颈/外阴/肛周	阿糖胞苷、类固醇、克拉屈滨	好转
Araujo 等 ^[18]	36	52	男	是	肺/肝脏	长春花碱、类固醇	好转

LCH 是一组来源于骨髓树突状细胞异常增生、形态类似于皮肤朗格汉斯细胞、病因及发病机制尚不明确的肿瘤性疾病。好发于婴幼儿,在 15 岁以下儿童中发病率约为 6/100 万^[19],男性略高于女性,随着年龄的增加,发病率降低,成年人发病率约为儿童的 30%,每年发病率仅为 (1.0~1.5)/100 万^[20]。该病临床表现多样,可累及全身多器官及系统。根据受累部位及范围不同,LCH 可分为三种类型:单系统单灶型(single-system single site, SS-s)LCH、单系统多灶型(single-system multisites, SS-m)LCH 和多系统(multisystem, MS)-LCH,而多系统又根据是否伴有危险器官(risk organ, RO)受累(肝、脾、骨髓)分为高风险 RO⁺ MS-LCH 和低风险 RO⁻ MS-LCH。本例即为罕见的高风险多系统多灶型 LCH (侵犯肝脏、淋巴结、骨骼、腮腺、甲状腺、软组织、消化道)成人女性患者。

LCH 患者治疗方式和预后差异较大,部分患者无需治疗也可自愈,多数患者可以治愈,但也有部分病例(尤其是 RO⁺ MS-LCH)进展迅速、预后不良。LCH 在成人中仍然是一种极为罕见的疾病,经常表现为多系统疾病并伴有危险器官受累,且无标准的治疗方案。对于高危复发难治患者(尤其有明显临床进展的患者),易出现早期初始治疗有效率较低,预后较差,可以采取挽救治疗以改善患者预后,提高其生活质量及生存率。有报道认为,克拉屈滨联合阿糖胞苷化疗可能是最可行的方案^[21-22]。近期国际专家也达成共识,建议对于不适合局部治疗或者对局部治疗无反应以及多系统受累 LCH 患者采用全身化疗,且认为成人 LCH 患者的首选全身治疗

药物包括克拉屈滨和阿糖胞苷^[20]。LCH-S-2005 方案中,27 例 RO⁺ 患者使用克拉屈滨联合阿糖胞苷方案治疗,客观缓解率达到 92%,5 年总生存率为 85%,远高于 LCH-S-98 方案中 RO⁺ 患者(客观缓解率为 22%,两年预测生存率为 48%)。甚至远高于既往患者(预期长期生存率 30%左右)^[23-24]。因此,对于本例患者,我们选用“克拉屈滨联合阿糖胞苷”作为初始治疗,然而该方案常见的不良反应多表现为严重的骨髓抑制。尽管之后对用药方案及剂量进行了调整,患者仍不能耐受,治疗期间 IV 度骨髓抑制,CT 及磁共振检查患者全身多部位病灶较前缩小,但未达完全缓解。长春碱联合强的松方案一直被作为 LCH 治疗的一线方案,但 Cantu 等^[25]认为该方案存在严重的毒性,3~4 级神经病变发生率可达 75%。相比之下,作为长春碱衍生物的长春地辛在较小剂量下即可获得较好的疗效,不良反应及神经毒性均降低^[26]。Duan 等^[27]的一项回顾性研究也表明,长春地辛联合泼尼松延长及强化治疗方案在治疗 LCH 方面取得了较好效果。因此,我们对患者的治疗方案进行调整,改为“长春地辛+强的松”治疗,12 周期治疗过程中患者耐受量好,PET-CT 复查,患者病灶较前明显减小甚至消失,代谢较前明显减低甚至达正常水平。TNF- α 是 LCH 最重要的炎症因子,可以促进造血干细胞(CD34⁺骨髓前体细胞)产生朗格汉斯细胞,并促进朗格汉斯细胞的增殖^[28]。免疫调节剂沙利度胺及其衍生物来那度胺可以通过抑制 TNF- α 、IL-6 等抑制炎症反应及肿瘤细胞增殖,改善肿瘤微环境,在 LCH 治疗中发挥作用。中国医学科学院收治了 1 例肛周单发 LCH 患

者,单用沙利度胺治疗后随访患者无复发^[29]。北京协和医院进行了一项前瞻性研究,采用包含沙利度胺的TCD方案治疗32例复发/难治LCH患者,中位随访22个月,无患者死亡,总体缓解率达87.5%^[30]。来那度胺是沙利度胺的衍生物,免疫调节作用更强,可以克服沙利度胺治疗耐药情况,即使在沙利度胺治疗后疾病进展的患者中也可发挥治疗作用,疗效更稳定,不良反应更小^[31]。因此,我们采用来那度胺对患者进行维持治疗。PET/CT随访2年,患者完全缓解,疾病无复发。此外,在超过一半的LCH患者中可以观察到BRAF V600E突变^[32-33],多项研究认为,BRAF V600E突变与疾病严重程度、治疗反应、不可逆损伤发生情况及复发密切相关^[21, 34]。Héritier等^[34]对315例患者进行分析,与BRAF V600E突变患者(54.6%)相比,BRAF V600E突变阴性(45.4%)患者对长春碱和皮质类固醇联合治疗反应率高(96.3% vs 78.1%, $P=0.001$),复发率低(5年复发率28.1% vs 42.8%, $P=0.006$),且永久性不可逆损伤发生率低(12.6% vs 27.9%, $P=0.001$)。Helias-Rodzewicz等^[35]针对415例组织细胞增多症患者BRAF V600E突变情况进行分析,结果显示BRAF V600E突变与MS RO⁺LCH和神经退行性疾病有显著的相关性,非BRAF V600E突变患者预后可能更好。本例患者BRAF V600E突变阴性,可能与患者虽为多系统伴高危器官肝脏受累但整体治疗效果较为明显有关。

综上所述,由于成人多系统LCH(淋巴结、骨骼、肝脏、腮腺、软组织、消化道)伴高危器官累及肝脏是罕见病例,治疗方案选择非常有限,根据本例治疗方案,我们认为BRAF V600E突变阴性的患者使用“克拉屈滨+阿糖胞苷,长春地辛+强的松,以及后续来那度胺的维持治疗”是治疗难治性LCH患者有效的化疗方案,但由于仅为单个病例,仍需要进行多病例临床观察。

参考文献:

- [1] 曾宇竹.成人朗格汉斯细胞组织细胞增生症12例临床分析并文献复习[D].重庆:重庆医科大学,2021.
- [2] 刘鑫.成人朗格汉斯细胞组织细胞增生症伴尿崩症1例并文献复习[D].大连:大连医科大学,2019.
- [3] 刘文婷.成人朗格汉斯组织细胞增多症3例并文献复习[D].济南:山东大学,2016.
- [4] 范锦.成人朗格汉斯细胞组织细胞增生症4例报道并文献复习[D].济南:山东大学,2014.
- [5] 杨雪良,王志红,曹永彬,等.成人朗格汉斯细胞组织细胞增生症3例并文献复习[J].军医进修学院学报,2012,33(3):288-290.
- [6] YANG Xuiliang, WANG Zhihong, CAO Yongbin, et al. Adult Langerhans cell histiocytosis: a report of 3 cases and literature review[J]. Journal of Chinese PLA Postgraduate Medical School, 2012, 33(3): 288-290.
- [7] 李业梅,俞小卫,杨明夏,等.成人朗格汉斯细胞组织细胞增多症二例[J].中华结核和呼吸杂志,2015,38(4):311-313.
- [8] Choi YS, Lim JS, Kwon W, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis in an adult male presenting with central diabetes insipidus and diabetes mellitus: a case report[J]. Tuberc Respir Dis (Seoul), 2015, 78(4): 463-468.
- [9] Mansour MJ, Mokbel E, Fares E, et al. Adult Langerhans cell histiocytosis with pulmonary and colorectal involvement: a case report[J]. J Med Case Rep, 2017, 11(1): 272. doi: 10.1186/s13256-017-1428-7.
- [10] Perren F, Fankhauser L, Thievent B, et al. Late adult onset of Langerhans cell histiocytosis mimicking glioblastoma multiforme[J]. J Neurol Sci, 2011, 301(1-2): 96-99.
- [11] Podjasek JO, Loftus CG, Smyrk TC, et al. Adult-onset systemic Langerhans cell histiocytosis mimicking inflammatory bowel disease: the value of skin biopsy and review of cases of Langerhans cell histiocytosis with cutaneous involvement seen at the Mayo Clinic[J]. Int J Dermatol, 2014, 53(3): 305-311.
- [12] Minami M, Shima T, Kato K, et al. Successful treatment of adult Langerhans cell histiocytosis with intensified chemotherapy[J]. Int J Hematol, 2015, 102(2): 244-248.
- [13] Amini B, Kumar R, Wang WL. Soft tissue Langerhans cell histiocytosis with secondary bone involvement in extremities: evolution of lesions in two patients[J]. Skeletal Radiol, 2013, 42(9): 1301-1309.
- [14] Xie J, Li Z, Tang Y. Successful management of multiple-systemic Langerhans cell histiocytosis involving endocrine organs in an adult: a case report and review of literature[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(26): e11215. doi: 10.1097/MD.00000000000011215.
- [15] Kim SS, Hong SA, Shin HC, et al. Adult Langerhans' cell histiocytosis with multisystem involvement: a case report[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(48): e13366. doi: 10.1097/MD.00000000000013366.
- [16] Wang BB, Ye JR, Li YL, et al. Multisystem involvement Langerhans cell histiocytosis in an adult: a case report[J]. World J Clin Cases, 2020, 8(20): 4966-4974.
- [17] Yuasa M, Fujiwara S, Oh I, et al. Rapidly progressing fatal adult multi-organ Langerhans cell histiocytosis complicated with fatty liver disease[J]. J Clin Exp Hema-

- top, 2012, 52(2): 121-126.
- [17] Pankaj P, Gupta P, Pankaj N, et al. Multifocal, multisystem presentation of adult-onset Langerhans cell histiocytosis on ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography-computed tomography: a rare case report[J]. Indian J Nucl Med, 2022, 37(1): 78-82.
- [18] Araujo B, Costa F, Lopes J, et al. Adult langerhans cell histiocytosis with hepatic and pulmonary involvement [J]. Case Rep Radiol, 2015, 2015: 536328. doi: 10.1155/2015/536328.
- [19] Donadieu J, Bernard F, van Noesel M, et al. Cladribine and cytarabine in refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis: results of an international phase 2 study [J]. Blood, 2015, 126(12): 1415-1423.
- [20] 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.
- [21] Emile JF, Cohen-Aubart F, Collin M, et al. Histiocytosis[J]. Lancet, 2021, 398(10295): 157-170.
- [22] Wang W, Ge J, Ma H, et al. Cladribine and cytarabine in children refractory high risk multisystem Langerhans cell histiocytosis [J]. Heliyon, 2023, 9(9): e19277. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e19277.
- [23] Evseev D, Osipova D, Kalinina I, et al. Vemurafenib combined with cladribine and cytarabine results in durable remission of pediatric BRAF V600E-positive LCH [J]. Blood Adv, 2023, 7(18): 5246-5257.
- [24] Lian H, Cui L, Yang Y, et al. Second-line regimen for CNS-involved pediatric Langerhans cell histiocytosis[J]. Pituitary, 2022, 25(1): 108-115.
- [25] Cantu MA, Lupo PJ, Bilgi M, et al. Optimal therapy for adults with Langerhans cell histiocytosis bone lesions [J]. PLoS One, 2012, 7(8): e43257. doi: 10.1371/journal.pone.0043257.
- [26] Tahir IM, Iqbal T, Jamil A, et al. Association of BCL-2 with oxidative stress and total antioxidant status in pediatric acute lymphoblastic leukemia [J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2017, 31(4): 1023-1027.
- [27] Duan MH, Han X, Li J, et al. Comparison of vindesine and prednisone and cyclophosphamide, etoposide, vindesine, and prednisone as first-line treatment for adult Langerhans cell histiocytosis: a single-center retrospective study [J]. Leuk Res, 2016, 42: 43-46. doi: 10.1016/j.leukres.2016.01.012.
- [28] Minichino D, Lv K, Chu N, et al. BRAF-V600E utilizes posttranscriptional mechanisms to amplify LPS-induced TNFalpha production in dendritic cells in a mouse model of Langerhans cell histiocytosis [J]. J Leukoc Biol, 2022, 112(5): 1089-1104.
- [29] 乐张慧,孙建方. 单用沙利度胺治疗成人肛周单发朗格汉斯细胞组织细胞增生症 1 例 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2021, 35(9): 1078-1079.
- [30] Wang JN, Liu T, Zhao AL, et al. Phase 2 study of oral thalidomide-cyclophosphamide-dexamethasone for recurrent/refractory adult Langerhans cell histiocytosis [J]. Leukemia, 2022, 36(6): 1619-1624.
- [31] Jan M, Sperling AS, Ebert BL. Cancer therapies based on targeted protein degradation- lessons learned with lenalidomide [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(7): 401-417.
- [32] Bigenwald C, Le Berichel J, Wilk CM, et al. BRAF (V600E)-induced senescence drives Langerhans cell histiocytosis pathophysiology [J]. Nat Med, 2021, 27(5): 851-861.
- [33] Kvedaraite E, Milne P, Khalilnezhad A, et al. Notch-dependent cooperativity between myeloid lineages promotes Langerhans cell histiocytosis pathology [J]. Sci Immunol, 2022, 7(78): eadd3330. doi: 10.1126/sciimmunol.add3330.
- [34] Heritier S, Emile JF, Barkaoui MA, et al. BRAF mutation correlates with high-risk Langerhans cell histiocytosis and increased resistance to first-line therapy [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(25): 3023-3030.
- [35] Helias-Rodzewicz Z, Donadieu J, Terrones N, et al. Molecular and clinicopathologic characterization of pediatric histiocytosis [J]. Am J Hematol, 2023, 98(7): 1058-1069.

(编辑:相峰)