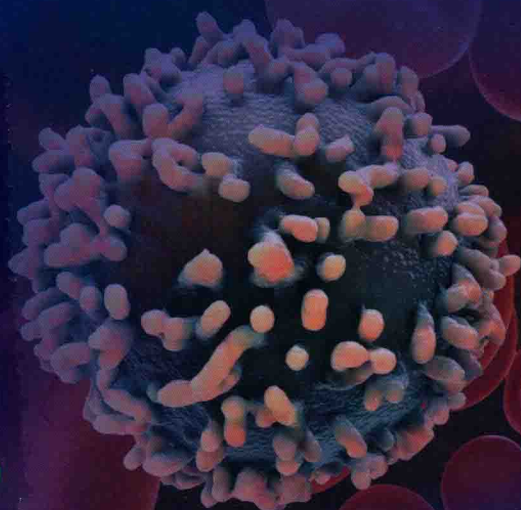


组织细胞疾病

王昭 主编



人民卫生出版社



扫码获取人卫
临床 / 用药助手

组织细胞疾病

王昭 主编

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

组织细胞疾病 / 王昭主编. —北京: 人民卫生出版社,
2018

ISBN 978-7-117-27445-6

I. ①组… II. ①王… III. ①组织细胞增多症—研究
IV. ①R551.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 210828 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

组织细胞疾病

主 编: 王 昭

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京京华虎彩印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 710 × 1000 1/16 印张: 9 插页: 4

字 数: 152 千字

版 次: 2018 年 9 月第 1 版 2018 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-27445-6

定 价: 48.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

主 编 王 昭

副主编 王天有

编 者 (按姓氏汉语拼音排序)

曹 静	首都儿科研究所附属儿童医院
陈 苗	中国医学科学院北京协和医院
师晓冬	首都儿科研究所附属儿童医院
宋 悦	首都医科大学附属北京友谊医院
孙 媛	北京京都儿童医院
王 冬	首都医科大学附属北京儿童医院
王晶石	首都医科大学附属北京友谊医院
王天有	首都医科大学附属北京儿童医院
王 昭	首都医科大学附属北京友谊医院
张 蕊	首都医科大学附属北京儿童医院
赵云泽	首都医科大学附属北京儿童医院
庄俊玲	中国医学科学院北京协和医院

秘 书 王晶石

组织细胞疾病是涉及单核 / 巨噬细胞及树突状细胞系统的一组疾病。疾病谱包括反应性炎症细胞堆积、病态免疫激活,以及新生物克隆性增殖。这类疾病被人们所认识,始于 1939 年 Scott 和 Robb-Smith 报道的 4 例以脾大、贫血、白细胞减少、发热和消瘦为症状的组织细胞髓性网状细胞增生症,但直到 1981 年“组织细胞疾病”这个概念才被提出。

组织细胞疾病的分类曾经混乱了很长一段时间,直到 1987 年组织细胞协会提出了组织细胞疾病的三分类,即 I 类:朗格汉斯细胞组织细胞增生症;II 类:非朗格汉斯细胞的单核 / 吞噬系统的组织细胞病;III 类:恶性组织细胞病。1997 年 1 月, BE Favara 等根据组织细胞疾病的细胞来源及其生物学行为,提出了新分类,即:①树突状细胞相关疾病;②单核 - 巨噬细胞相关疾病;③恶性病。该分类取消了恶性组织细胞病的命名。1997 年 11 月,WHO 召开会议讨论组织细胞和树突细胞肿瘤的分类。该分类仅局限于组织细胞和树突细胞肿瘤,而未将组织细胞的良性疾病纳入其中,并将朗格汉斯细胞组织细胞增生症纳入了树突状细胞肿瘤之列。2008 年,WHO 血液分会又增加了成纤维细胞性网织细胞肉瘤、播散性幼年性黄色肉芽肿、未定型细胞肿瘤到该分类中。2015 年组织细胞协会综合组织细胞疾病的临床表现、流行病学、病理、免疫表型及基因突变,对组织细胞疾病进行了五分类,即 LCMRH 分类。其中 L 组:即朗格汉斯组;C 组:即皮肤和黏膜皮肤组织细胞增生症;M 组:即恶性组织细胞病组;R 组:即 Rosai-Dorfman 病组;H 组:即噬血细胞性淋巴组织细胞增多症组。

现代医学中,随着分子生物学等技术的发展,对于组织细胞疾病的分类、发病机制、诊断和治疗等有了许多新的理解。例如国际组织细胞协会在 1994 年制定了第一个噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(HLH)诊断和治疗的国际指南,将 HLH 这一致死性疾病的存活率从过去的不足 10% 提高到 50% 以上。此后与 HLH 相关的缺陷基因在 1999 年被成功鉴定,开辟了 HLH 遗传学研究的新纪元。HLH 不再是一种儿童罹患的疾病,成人 HLH 的发病现状不容小觑。此外,关于 HLH 新的诊断技术研发和诱导治疗失败后的挽救治疗策略的

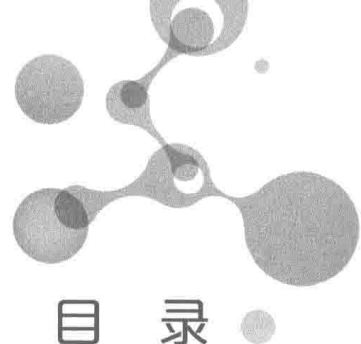
研究也在蓬勃开展。2016 年国际组织细胞协会修订的组织细胞疾病分类中重新使用了“组织细胞恶性肿瘤(恶性组织细胞病)”这一名称,其定义为包括组织细胞肉瘤、交指树突状细胞肉瘤、朗格汉斯细胞肉瘤和未定型细胞肉瘤的一组恶性疾病。随着发现 BRAF V600E 突变在朗格汉斯细胞组织细胞增生症中的重要作用,已有临床实验证实 BRAF V600E 的靶向治疗药物有良好作用。

本书以 2015 年组织细胞疾病五分类,即 LCMRH 分类为基础,重点系统介绍了噬血细胞性淋巴组织细胞增多症、黄色肉芽肿、恶性组织细胞病、Rosai-Dorfman 病、Erdheim-Chester 病和朗格汉斯细胞组织细胞增生症等几种主要组织细胞疾病的发病机制、临床表现、诊断及治疗的最新进展。

本书得到了各位作者的大力支持,他们均是成人及儿童组织细胞疾病诊疗方面的专家,具有坚实的理论基础和丰富的临床经验,特此向参加过此书编写的各位同仁表示感谢!此外,感谢王晶石医生在本书文稿收集和整理方面所做的工作。本书的发行将成为国内第一部关于组织细胞疾病的专著,希望能为广大临床医务工作者提供切实的帮助。

王 昭

2018 年 5 月于北京



目 录

第一章	组织细胞疾病总论		001
第二章	噬血细胞性淋巴组织细胞增多症		013
第三章	原发性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症		034
第四章	巨噬细胞活化综合征		052
第五章	黄色肉芽肿		063
第六章	恶性组织细胞病		072
第七章	Rosai-Dorfman 病		079
第八章	Erdheim-Chester 病		088
第九章	朗格汉斯细胞组织细胞增生症		103
第十章	朗格汉斯细胞组织细胞肉瘤		129

组织细胞疾病总论

组织细胞疾病是涉及单核 / 巨噬细胞及树突状细胞系统的一组疾病。疾病谱包括反应性炎症细胞堆积、病态免疫激活,以及新生物克隆性增殖。这类疾病被人们所认识,始于 1939 年 Scott 和 Robb-Simth 报道的 4 例以脾大、贫血、白细胞减少、发热和消瘦为症状的组织细胞髓性网状细胞增生症,但直到 1981 年“组织细胞疾病”这个概念才被提出。在现代医学中,随着分子生物学等技术的发展,对于组织细胞疾病的分类、发病机制等有了许多新的理解。

一、组织细胞

单核 / 巨噬细胞系统 (mononuclear phagocyte system, MPS) 的概念始于 19 世纪,该系统包括树突状细胞 (dendritic cell, DC)、单核细胞和巨噬细胞 (分为游离和定居巨噬细胞两类),“组织细胞”即是其中的定居巨噬细胞。巨噬细胞是固有免疫细胞,行使抗原处理功能;树突状细胞是专职抗原递呈细胞,根据其组织分布和分化程度的不同而有不同的命名,如表皮和胃肠上皮中的朗格汉斯细胞 (Langerhans cell, LC)。虽然组织细胞指的只是定居巨噬细胞,但“组织细胞增多症”指的则是累及单核 / 吞噬细胞系统的一组疾病,即单核细胞、巨噬细胞或树突状细胞的相关疾病。

二、组织细胞疾病的分类

组织细胞疾病的分类曾经混乱了很长一段时间,直到 1987 年组织细胞协会提出了组织细胞疾病的三分类,即 I 类:朗格汉斯细胞组织细胞增生症 (Langerhans cell histiocytosis, LCH); II 类:非朗格汉斯细胞的单核 / 吞噬系统的组织细胞病; III 类:恶性组织细胞病。此分类成为当时的标准分类,但其分类

过于简单化,因此,在 1997 年 1 月,BE Favara 等根据组织细胞疾病的细胞来源及其生物学行为,提出了新分类,即①树突状细胞相关疾病;②单核 - 巨噬细胞相关疾病;③恶性病(表 1-1)。该分类取消了恶性组织细胞病的命名。

表 1-1 组织细胞疾病三分类

树突状细胞相关性疾病
①朗格汉斯细胞组织细胞增生症
②继发性树突状细胞病
③幼年型黄色肉芽肿和相关疾病
④其他树突状细胞表型的孤立性组织细胞瘤
巨噬细胞相关性疾病
① HLH
原发性 HLH(家族性、散发性)
继发性 HLH(感染相关、肿瘤相关、其他)
② Rosai-Dorfman 病
③巨噬细胞表型的孤立性组织细胞瘤
恶性病
①单核细胞相关性恶性病
②树突状细胞相关组织细胞肉瘤
③巨噬细胞相关组织细胞肉瘤

1997 年 11 月,WHO 召开会议讨论组织细胞和树突细胞肿瘤的分类(表 1-2)。该分类仅局限于组织细胞和树突细胞肿瘤,而未将组织细胞的良性疾病纳入其中,并将朗格汉斯细胞组织细胞增生症纳入了树突状细胞肿瘤之列。2008 年,WHO 血液分会又增加了成纤维细胞性网织细胞肉瘤(fibroblastic reticular cell sarcoma)、播散性幼年性黄色肉芽肿(juvenile xanthogranuloma/disseminated)、未定型细胞肿瘤(interdigitating dendritic cell sarcoma)到该分类中。

近几年随着基因测序等技术的发展,有越来越多的研究发现了组织细胞疾病与基因突变的联系,而以上的分类均未涉及基因突变因素。因此,在 2015 年的组织细胞学会议上,组织细胞协会综合组织细胞疾病的临床表现、流行病学、病理、免疫表型及基因突变,对组织细胞疾病进行了五分类,即 LCMRH 分类。其中 L 组:即朗格汉斯组,包括 LCH、未确定的树突状细胞组织细胞增生

症 (interdigitating dendritic cell histiocytosis, ICH)、Erdheim-Chester 病 (Erdheim-Chester disease, ECD)、ECD 合并 LCH;C 组:即皮肤和黏膜皮肤组织细胞增生症,包括黄色肉芽肿、非黄色肉芽肿;M 组:即恶性组织细胞病组,包括原发性和继发性恶性组织细胞病;R 组:即 Rosai-Dorfman 病 (Rosai-Dorfman disease, RDD) 组,包括各种类型的 RDD;H 组:即噬血细胞性淋巴组织细胞增多症 (haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) 组,包括原发性 HLH 和继发性 HLH (表 1-3)。

表 1-2 组织细胞和树突细胞肿瘤

巨噬细胞 / 组织细胞肿瘤
组织细胞肉瘤
树突状细胞肿瘤
朗格汉斯细胞组织细胞增生症
朗格汉斯细胞肉瘤
交指树突状细胞肉瘤 / 瘤
滤泡树突状细胞肉瘤 / 瘤
树突状细胞肉瘤,待分类

表 1-3 组织细胞协会 LCMRH 五分类

L 组 (朗格汉斯组)
朗格汉斯细胞组织细胞增生症 (LCH)
未确定的树突状细胞组织细胞增生症
Erdheim-Chester 病
Erdheim-Chester 病合并 LCH
C 组 (皮肤和黏膜皮肤组织细胞增生症)
仅累及皮肤黏膜
黄色肉芽肿
非黄色肉芽肿
累及多个器官或系统
黄色肉芽肿
非黄色肉芽肿
M 组 (恶性组织细胞病组)
原发性恶性组织细胞病
继发性恶性组织细胞病

续表

R 组 (Rosai-Dorfman 病组)
家族性 Rosai-Dorfman 病
淋巴结内 Rosai-Dorfman 病
淋巴结外 Rosai-Dorfman 病
肿瘤相关 Rosai-Dorfman 病
免疫病相关 Rosai-Dorfman 病
其他非 L、C、M、H 组的组织细胞疾病
H 组 (噬血细胞性淋巴组织细胞增多症组)
原发性 HLH
家族性 HLH
免疫缺陷综合征相关 HLH
遗传性炎性反应异常相关 HLH
来源不明的家族性 HLH
继发性 HLH
感染相关 HLH
肿瘤相关 HLH
风湿免疫疾病相关 HLH
骨髓移植相关 HLH
医源性 HLH
来源不明的继发性 HLH
来源不明的 HLH

三、朗格汉斯 (Langerhans, L) 组

朗格汉斯组是组织细胞疾病中最常见的一组疾病。主要包括朗格汉斯细胞组织细胞增生症 (LCH)、未确定的树突状细胞组织细胞增生症 (ICH)、Erdheim-Chester 病 (ECD) 及 ECD 合并 LCH, 本组的主要特点即为大于 80% 的病例有 MAPK 通路的突变, 临床上对 BRAF、MEK 阻断剂治疗反应良好。

(一) 朗格汉斯细胞组织细胞增生症

朗格汉斯细胞组织细胞增生症 (LCH) 是一类少见的特殊类型的组织细胞疾病, 以朗格汉斯细胞异常克隆增生后浸润某些组织或器官为特征。该病可见于胎儿至老年各个年龄段, 但好发于儿童。

LCH 的发病机制尚不明确,针对该病究竟是炎性增生还是克隆性疾病的争论一直存在。2018 年 WHO 定义 LCH 为“表达 CD1a、CD207 和 S100 蛋白,超微结构可以见到 Birbeck 颗粒的朗格汉斯细胞克隆性肿瘤增殖。”已有多项 BRAF V600E 突变已被证实存在于 38%~64% 的 LCH 患者。相关研究发现,在高危 LCH 患者中,BRAF V600E 突变可在循环 CD11c 和 CD14 细胞以及骨髓 CD34 阳性细胞中检测到,而在低危患者中,BRAF V600E 突变则仅存在于局部病灶的 CD207 阳性细胞中,表明不同危险度患者可能存在生物学差异,即高危患者可能存在祖细胞的体细胞突变,而低危患者则仅具有组织局限性树突状细胞的突变。病理检查是确诊本病最可靠的依据,尤其是免疫组化 CD1a 和(或)CD207 阳性是诊断本病的“金标准”。BRAF V600E 突变有助于 LCH 的诊断。

本病临床表现具高度可变性,轻则表现为骨、皮肤、垂体等单一系统病变,重则可表现为有潜在致命风险的多器官受累,疾病进程也有很强的异质性,部分病变可自然消退,同时,部分患者也会有危及生命的严重结局发生。LCH 患者临床症状由于受累器官多少和部位的不同差异很大,几乎任何器官均可受累。儿童最常见的受累器官依次为骨骼(80%),皮肤(33%)和垂体(25%),肝脏(15%),脾脏(15%),造血系统(15%)或肺(15%),淋巴结(5%~10%)或中枢神经系统(除垂体以外,2%~4%)。

1991 年开始,组织细胞协会对多系统 LCH(multi-system LCH,MS-LCH)进行了 3 项国际前瞻性研究,即 LCH-I/II/III。这些研究所使用的主要药物都是长春碱和泼尼松,标准疗程为 6 个月(LCH-I/II)到 1 年(LCH-III),其他药物包括 6-巯基嘌呤、依托泊苷、甲氨蝶呤。最新的 LCH-III 研究结果显示,无高危器官受累的 MS-LCH 患者的 5 年总体生存率已达 100%,而有高危器官受累 MS-LCH 患者 5 年总体生存率也已至 84%。虽然 5 年生存率的提高可能是得益于支持治疗水平的提高,但 LCH-III 也显示出延长治疗时间(由 6 个月延长到 12 个月)可显著降低 LCH 的复发率。2011 年,组织细胞学会开始了 LCH-IV 临床研究。然而,随着 LCH 整体存活率的提高,长春碱联合泼尼松化疗方案已不能满足临床需求。随着发现 BRAF V600E 突变在 LCH 中的重要作用,已有临床实验证实 BRAF V600E 的靶向治疗药物,如维罗非尼(vemurafenib)(BRAF 抑制剂)在 LCH 中的良好作用。

(二) Erdheim-Chester 病

Erdheim-Chester 病(ECD),是一种极其罕见的非朗格汉斯细胞组织细胞

增生症。ECD 的中位诊断年龄约为 56 岁,男性是女性的 3 倍左右。

ECD 的详细发病机制至今仍不清楚。对于 ECD 究竟是一种恶性疾病还是一种良性反应性疾病,仍未有定论。近年,随着研究的深入,发现 20% 的 ECD 患者都存在着 LCH 的病变。于是,随着 BRAF V600E 突变在 LCH 中的重要作用的发现,在 ECD 患者中进行基因检测,也发现 BRAF V600E 突变阳性率高达 54%。然而,在 ECD 中,BRAF 突变数与肿瘤细胞数是不相关的,这与在黑色素瘤中的 BRAF 突变与肿瘤细胞数成正比不同。这提示 ECD 的发病机制可能比预想的更复杂。此外,一些 ECD 病例无 BRAF V600E 突变,而出现 NRAS Q61R 突变。

ECD 的临床表现异质性显著,可以表现为无症状的单一病变,也可以表现为威胁生命的多系统损害,且可能伴发一系列的全身症状。超过 95% 的 ECD 患者存在骨骼受累,ECD 患者骨质硬化双侧对称性分布在贯穿长骨的干骺端区域。中枢神经系统(CNS)受累在骨外表现中最为常见,中枢尿崩症是最常见的表现。心血管系统受累常为亚临床状态,发生在至少 50% 的 ECD 患者。约 30% 的 ECD 患者出现腹膜后浸润。

ECD 诊断主要依赖病理学和影像学的检查结果。病变组织的主要病理特点是泡沫状非朗格汉斯组织细胞(Touton 细胞)在其他器官或组织中浸润,胞质嗜伊红染色阳性。免疫组织化学(IHC)染色提示组织细胞来源,CD68(+),但 CD1a(-),S-100(阴性/低表达),这与 LCH 不同。

对于 ECD 的治疗,由于缺乏随机临床试验,因此一直没有标准治疗方案。临床上多使用激素,加用长春新碱、环磷酰胺等药物,但疗效并不显著。2005 年,Braiteh 等报道了 3 例 ECD 患者接受 IFN- α 治疗后获得长期疗效,表现为乏力减轻、骨影像学改善,其中 1 例患者的尿崩症好转。随后,一项包括 53 例 ECD 患者的前瞻性队列研究显示,IFN- γ 可提高 ECD 患者的生存率。近年,随着 BRAF V600E 突变在 ECD 中的发现,已有相关报道使用 BRAF 抑制剂维罗非尼来治疗 ECD。Haroche J 等在临床中对 3 例难治性 ECD 患者使用维罗非尼,均迅速有效地控制了临床症状。

四、皮肤和黏膜皮肤组织细胞增生症(cutaneous and muco-cutaneous histiocytoses,C)组

皮肤和黏膜皮肤组织细胞增生症组(C 组)为非朗格汉斯细胞组织细胞增

生症中累及皮肤黏膜的一系列组织细胞疾病。主要分为黄色肉芽肿和非黄色肉芽肿。该组疾病病变形式多样,有些仅单独累及皮肤,有些则可以累及多个系统。

黄色肉芽肿(xanthogranuloma,XG)根据病变部位的大小、是否播散以及患者年龄,可分为幼年黄色肉芽肿(juvenile xanthogranuloma,JXG)、成年黄色肉芽肿(adult xanthogranuloma)、播散性黄瘤(xanthoma disseminatum)等等。其中最常见的是幼年黄色肉芽肿。病变细胞来源于皮肤树突状细胞。XG目前发病机制不明,可能是感染或物理因素刺激的反应,也可能与自身免疫疾病有关。XG的诊断主要依靠病理学。

XG的治疗尚无标准方案,对于仅有一个或几个皮损的患者,常无需治疗,几个月后常可自行消退。必要时可进行手术或激光治疗,预后很好。对于有些累及多系统和多器官的XG,常需要使用化疗或放疗手段治疗。Stover等在对累及多系统的JXG治疗方式的回顾性研究中发现,使用治疗LCH的标准方案(泼尼松联合长春新碱),可有效治疗累及多系统的JXG。

五、恶性组织细胞病(malignant histiocytoses,M)组

恶性组织细胞病简称为恶组(MH),该病1939年由Scott及Robb-Smith首次报告定名为“组织细胞性髓性网状细胞增生症”,1966年Rappaport改为恶性组织细胞病。该病是组织细胞及其前体细胞异常增生并呈系统性、进行性浸润的恶性疾病。临床症状及体征主要是:高热,淋巴结、肝脾肿大及黄疸,出血等,病理改变是全血细胞减少以及骨髓或淋巴结、肝脾等组织中见到恶性组织细胞,疾病进展极其凶险,患者往往在6个月内因多器官功能衰竭而死亡。近年来,随着医学科学技术的进步,尤其是免疫学、分子生物学、细胞遗传学技术的发展,医学专家开始重新分析既往诊断为恶性组织细胞病的病例,发现过去诊断为恶组的患者多数实为噬血细胞综合征和间变性大细胞淋巴瘤,而真正起源于单核-巨噬细胞系统的“恶性组织细胞病”极其少见。有些学者甚至认为恶组是一种正在消失的疾病,也有学者认为它可以归属于间变性大细胞淋巴瘤,但是也有专家认为确实存在有来源于组织细胞的真性恶性组织细胞病,只是极为罕见。2016年国际组织细胞协会修订的组织细胞疾病分类中重新使用了“组织细胞恶性肿瘤(恶性组织细胞病)”这一名称,其定义为包括组

织细胞肉瘤、交指树突状细胞肉瘤、朗格汉斯细胞肉瘤和未定型细胞肉瘤的一组恶性疾病,而滤泡树突状细胞肉瘤目前不在此范畴内。

因为随着免疫分型技术的发展,淋巴瘤等曾经易于与恶组混淆的疾病已经被排除。而在此分类中的“恶组”则是强调该组疾病的“恶性”,因此,并不包括之前经常被提及的组织细胞和树突状细胞来源的良性肿瘤,而仅是来源于组织细胞、朗格汉斯细胞、交指树突状细胞及分类未明的树突状细胞的肉瘤。值得注意的是,同为树突状细胞的滤泡树突状细胞来源的肿瘤,并未被划分到恶组中来。其原因可能是滤泡树突状细胞并不是来源于骨髓造血干细胞,而是来源于不参与造血的间充质细胞。相反,朗格汉斯细胞、组织细胞以及交指树突状细胞均被认为是由骨髓造血干细胞分化而来的。因此,滤泡树突状细胞起源的肿瘤被排除在该分类之外。

根据组织细胞恶性肿瘤是否继发于其他血液系统恶性疾病,可将恶组分为原发性和继发性。根据肿瘤细胞的来源和表面标志,又可细分为四个亚型:组织细胞肉瘤、交指树突状细胞肉瘤、朗格汉斯细胞肉瘤、未定型细胞肉瘤。

随着免疫组化、分子和细胞遗传学技术的广泛应用,我们对恶组的认识较以往有了很大的提高。目前认为恶组为一组原发或继发于其他血液病的恶性肿瘤,可以通过原发部位,和(或)巨噬细胞和树突细胞标记进一步分类。目前能确诊的病例仍然较少,必须经过进一步的研究对恶组的诊断和治疗才会有更清晰的认识。

六、Rosai-Dorfman 病(Rosai-Dorfman disease,R)组

Rosai-Dorfman 病(RDD),又称窦性组织细胞增生伴巨大淋巴结病(sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy,SHML)。好发于儿童及青少年,但也可散发于任何年龄。是一种罕见的良性自限性疾病,绝大多数获得痊愈。但也有少数患者复发,甚至进展恶化。RDD 病因未明。90% 的患者以颈部淋巴结受累为首发症状,其次是腋窝及腹股沟淋巴结。患者常伴有慢性炎症征象,如发热、消瘦、中性粒细胞增多、贫血、多克隆高免疫球蛋白血症、血沉增快。RDD 诊断仍有赖于病理学检查结果加以证实。组织细胞表达的最具代表性的分子是 S100。另外,组织细胞尚表达 fascin+,CD68++,CD14+,HLA-DR+,CD163+,不表达 CD1a 或 CD207。RDD 呈自限性病程,除对症处理外,无需特

殊治疗,孤立性病灶多采取手术切除的治疗方式。

七、噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis,H)组

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH),简称“噬血细胞综合征”(hemophagocytic syndromes,HPS),是一种由遗传性或获得性免疫调节异常导致的过度炎症反应综合征。这种免疫调节异常主要由淋巴细胞、单核细胞和吞噬细胞系统异常激活、增殖、分泌大量炎性细胞因子而引起一系列炎症反应。HLH是一种少见病,但可以在各年龄段发病。HLH由于触发因素不同,通常被分为“原发性/遗传性”和“继发性/获得性”两大类。原发性HLH是一种常染色体或性染色体隐性遗传病,最新的观点根据缺陷基因的特点将原发性HLH分为家族性HLH(familial hemophagocytic lymphohistiocytosis,FHL)、免疫缺陷综合征相关HLH和EB病毒驱动型HLH。继发性HLH与各种各样的潜在疾病有关,是由感染、肿瘤、风湿性疾病等多种病因启动免疫系统的活化机制所引起的一种反应性疾病,可见于各年龄段。继发性HLH患者通常无家族病史或已知的遗传基因缺陷。HLH是一个广泛的临床条件下达到共同点——过度的病理性炎症反应。颗粒介导的细胞毒功能缺陷是遗传性和获得性HLH的共同机制。

HLH是一种临床综合征,具有典型但缺乏特异性的临床表现。最常见的是发热、脾大和因进行性的血细胞减少引起的一系列相应临床症状体征。肝功能损伤、凝血功能障碍和多变的神经系统症状也是HLH的主要临床表现。在继发性HLH还伴有与原发病相关的临床表现。

由于HLH一旦发生,其进展速度很快,直接危及生命,因此及时的诊断对治疗至关重要,应在机体受到高细胞因子血症的不可逆损伤之前开始。诊断HLH没有单一的特异性标准,包括噬血现象。很多情况下,诊断标准在初诊时并未能完全满足,因此可能延误诊断。当患者接受常规的临床诊治仍无法解释发热的原因,并且同时出现外周血细胞的减少时,其发生HLH的可能性便在增加。目前国际的主流学术观点认为,当患者出现持续发热、肝脾肿大和血细胞减少三联征应当怀疑HLH的可能;或者发热、全血细胞减少合并不明原因的肝衰竭应考虑HLH。并且当铁蛋白显著升高时也具有强烈的提示意义。当患者出现上述临床表现时,通常提示应完善HLH诊断的相关检查。

诊断 HLH 需进行全面的免疫学及遗传学评估。快速免疫学检查,如 CD107a 表达可以支持 HLH 诊断并提供病因学资料,将 HLH 快速分为两大类。影响细胞毒脱颗粒途径的基因缺陷,CD107a 表达明显下降;继发性 HLH 和其他类型的原发性 HLH,CD107a 表达正常。而基因测序则可确定潜在的遗传病因。NK 细胞毒功能和 sCD25 的测定也可支持 HLH 诊断。需要强调的是,一个异常的检测结果提示表明潜在的基因异常,但正常的免疫检查结果并不表示不需要进行基因检测。直到发现等位基因(或亚等位基因)突变,或直至所有的缺陷基因均被测定后,才能结束基因检查。

由于诱发 HLH 的原因多种多样,所有患者均应积极寻找潜在的疾病。原发性 HLH 可以通过基因筛查明确诊断,而继发性 HLH 在初诊时原发病表现常常被 HLH 临床表现所掩盖。仔细询问病史,观察病情,完善感染、肿瘤、免疫学等相关检查有助于发现 HLH 背后的潜在疾病。在既往健康的人群,类似 HLH 的临床表现应该考虑是初发的病毒感染,或发生肿瘤或自身免疫性疾病。在有潜在疾病的患者,HLH 样表现应该考虑患者发生严重的疾病暴发(自身免疫病)、快速进展的肿瘤转移(癌症),或严重的急性感染或病毒活化(免疫抑制患者)。低纤维蛋白原、高铁蛋白和高甘油三酯血症(尤其是当浓度大幅度变化)以及发现噬血现象时,HLH 应当高度考虑。

HLH 的治疗策略分为两个主要方面,短期策略以控制过度炎症状态为主,长期策略以纠正潜在的免疫缺陷为主。无论是原发性 HLH 还是继发性 HLH,患者初诊时均以过度炎症反应为突出表现,其短期治疗策略应是一致的。控制过度炎症状态通过以下几个方面实现:①控制和消除致病诱因;②阻止 T 细胞增殖和活化;③通过阻断过度的细胞因子生成及其功能来阻止和控制炎症进程。纠正潜在的免疫缺陷包括进行异基因造血干细胞移植(HSCT)来纠正缺陷基因(原发性 HLH)以及积极控制原发病(继发性 HLH)。

组织细胞疾病曾是罕见疾病,但近年随着诊断手段的提高,越来越多的组织细胞疾病被人们所认识。组织细胞疾病的分类仍不完善,2015 年组织细胞协会提出的五分类方法可能是新的指导方向。随着基因检测技术的提高,组织细胞疾病的发病机制有了许多进展,如 BRAF V600E 基因在多种组织细胞疾病发病中的重要意义。在治疗方面,传统治疗的疗效不一。总而言之,组织细胞疾病仍需进一步研究。

(王晶石 王 昭)