

附件11

儿童朗格罕细胞组织细胞增生症诊疗规范

(2021年版)

一、概述

朗格罕细胞组织细胞增生症（Langerhans cell histiocytosis, LCH）是儿童组织细胞疾病最常见的类型，目前被认为是一种髓系来源的炎性肿瘤性疾病，CD207（ langerin）阳性的组织细胞形成肉芽肿样病变伴局部炎性细胞浸润为 LCH 的病理特点，可累及全身各个脏器，以皮肤、骨骼、肺和垂体多见。临床表现异质性强，可表现为从自限性的皮疹或单个骨破坏到危及生命的多脏器损害。MAPK 通路的异常激活与本病的发生密切相关，约占 LCH 患儿的 85%，尤其是 BRAF V600E 突变见于 60%左右的 LCH 患儿。

二、适用范围

满足 LCH 确诊指标的患儿。

三、诊断

（一）临床表现

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。

1. 骨破坏：骨骼为LCH最常见受累部位，可见于70%以上的LCH患者，任何骨骼均可受累，但以扁平骨受累较多见。颅骨的溶骨性病变最典型，椎骨、下颌骨、肋骨、骨盆骨和

近端长骨是典型的易受累部位。病变可由局部磕碰诱发，伴有疼痛，常伴有周围软组织受累。骨受累可能产生严重不可逆的并发症，如眶骨受累引起视力损害或眼球突出，乳突受累引起传导性耳聋，颌骨受累引起牙齿缺失以及椎骨受累引起的脊髓麻痹等。一些颅面骨（如眶骨、颞骨、乳突、颧骨、上下颌骨和其他颅底骨等）病变以及外耳道病变与中枢神经系统受累有较高的相关性，这些特殊部位即被称为“中枢神经系统危险部位”。

2. 皮疹：皮疹亦为常见症状，近50%的患者于起病早期出现，主要分布于躯干、头皮和耳后。皮疹在疾病不同阶段可有各种各样的表现，包括红斑、丘疹、结节、瘀点、囊泡、结痂的斑块和脂溢样病变，也可以存在生殖器或腹股沟区域的溃疡性损伤。皮疹触摸时有棘手感，脱痂后可留有色素脱失的白斑。各期皮疹可同时存在，常成批出现，此起彼伏。

3. 淋巴结病变：通常为无痛性淋巴结肿大，颈部、腹腔、腹股沟、腋下或腹腔等部位的淋巴结受累较为常见。

4. 肝脏病变：LCH肝脏受累是一个潜在进展的过程，硬化性胆管炎是特征性表现，通常可进展为胆汁性肝硬化，因此， γ -谷氨酰转移酶（GGT）升高是一个敏感的早期标志物。

5. 脾受累：表现为脾肿大，需注意鉴别肝硬化门脉高压引起的脾肿大。

6. 血液系统异常：血液系统受累表现为血常规两系或两系以上减低，可有严重的贫血和血小板减少，通常见于多系

统受累患者。骨髓活检仅可见到少量CD1a+的朗格罕细胞。噬血细胞综合征在多系统受累患儿并不少见，尤其是伴有发热的患儿，是导致血细胞减少的机制之一。

7. 肺受累：儿童LCH肺部受累通常是多系统病变的一部分，临床表现常不典型，呼吸急促通常是第一个也是唯一的临床征兆，此外也可表现为咳嗽，呼吸困难，胸腔积液和复发性气胸。典型的影像学改变为磨玻璃样、网格样或囊泡样间实质病变，病变后期可出现囊泡性病变融合，出现肺大泡甚至张力性气胸等严重病变。

8. 中枢神经系统病变：其病变类型主要有两种。一种为朗格罕细胞浸润引起的病变，最常见的表现为垂体浸润，也可表现为颅内占位性病变；另一种为神经退行性病变，包括共济失调、震颤、构音障碍、吞咽困难、反射亢进等表现。

9. 胸腺受累：可以为单纯胸腺受累或为全身多系统受累的一部分，通常表现为胸腺肿块，需与其他纵隔肿块（尤其是淋巴瘤）相鉴别。

10. 甲状腺受累：通常为多系统受累表现之一，由于朗格罕细胞浸润甲状腺而引起的甲状腺功能减退需与下丘脑-垂体受累所致区别开来。

11. 外耳道分泌物：也是LCH的常见症状之一，多呈慢性反复发作，对抗生素不敏感，是由于外耳道皮肤被组织细胞浸润所致，查体可见耳道内肉芽形成。

12. 其他症状：如口腔黏膜受累可表现为溃疡或牙龈肿胀，

胃肠道黏膜受累可能引起呕吐、腹痛、便秘、顽固性腹泻等，此外，胰腺、肾脏及输尿管也可偶尔被累及。

（二）辅助检查

1. 实验室检查

（1）血常规：无特异性改变，多器官受累者常有中度以上小细胞低色素性贫血。合并血液系统受累或脾功能亢进的患儿可出现两系至三系的血细胞减少。

（2）血生化：肝脏受累时可表现为肝功能不良（高胆红素血症，低白蛋白血症，GGT、碱性磷酸酶及转氨酶升高等）。合并尿崩症可出现高钠、高氯及血渗透压升高。低蛋白血症应注意除外肠道受累丢失过多因素。

（3）尿比重及渗透压测定：如尿比重小于1.005，或尿渗透压低于200 mOsm/L，则提示垂体后叶受累可能。

（4）骨髓检查：部分病例有骨髓增生低下，可见组织细胞增多，罕见噬血现象。血常规表现为一系至三系血细胞减少或持续原因不明的发热伴CRP升高，需警惕骨髓受累可能，进一步需完善骨髓活检免疫组化，找到CD1a阳性和（或）CD207（即Langerin）阳性的朗格罕细胞明确骨髓受累。

（5）内分泌检验：如促肾上腺皮质激素（ACTH）、皮质醇、胰岛素样生长因子1（IGF-1）、生长激素、性激素、甲状腺功能等检查异常提示垂体或下丘脑受累，另外甲状腺功能异常需警惕甲状腺受累可能。

（6）噬血细胞综合征相关指标：少数LCH患者合并HLH，

尤其是伴有反复发热和血细胞减低的LCH患者，需完善HLH相关指标，发热、脾肿大、血细胞两系以上减少，铁蛋白 $\geq 500 \mu\text{g/L}$ ，纤维蛋白原 $\leq 1.5 \text{ g/L}$ 或甘油三酯 $\geq 3.0 \text{ mmol/L}$ ，可溶性CD25 $>$ 均数 $+2\text{SD}$ ，NK细胞活性减低或缺乏，骨髓、脾脏、淋巴结等组织中可见噬血细胞，以上8条满足5条标准则考虑合并噬血细胞综合征。

2. 影像学检查

(1) 超声检查：典型的肝脏浸润者B超可提示多发性硬化性胆管炎表现，可见胆囊周围病变并伴有胆管狭窄和扩张，同时可出现肝门淋巴结增大。局部超声检查亦是了解有无浅表淋巴结、胸腺或甲状腺等部位受累的重要手段。

(2) X线检查：平片检查仍是明确LCH骨受累的基本检查手段，胸部高分辨CT检查对肺受累诊断意义大，平片对于颞部、眼眶、下颌和其他颅底骨的受累诊断意义较小，如高度怀疑上述部位受累需行相应的CT检查。X线检查在LCH诊断和疗效评估中具有重要的意义，但由于射线量的限制，应尽量减少并采用低剂量CT。此外，核磁共振在中枢受累的诊断中意义较大。

(3) 骨扫描：主要用于LCH骨骼受累的判断，对活动性骨病变意义比较大。

(4) PET-CT检查：PET-CT可用于判断恶性肿瘤全身受累部位，以及化疗后了解是否有残留活动性病变，但由于LCH并非高度增殖高度恶性的肿瘤，临床需注意PET-CT有可能得

到假阴性结果。

3. 功能检查

(1) 肺功能：LCH肺受累时，肺功能常提示小气道阻塞性通气功能障碍，部分患者亦可出现限制或混合性通气功能障碍。

(2) 听力、视力检查等：是反映“中枢神经系统危险部位”受累重要的辅助手段。

4. 组织病理检查

最常见的活检部位为皮肤、骨、淋巴结等，典型病理所见光镜下病灶部位可见大量朗格罕细胞浸润，同时还有嗜酸性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞等不同程度的增生。随着病程的进展，病灶可呈黄色瘤样或纤维化，可见局灶性坏死、出血，并可见含有含铁血黄素颗粒的巨噬细胞。免疫组织化学染色CD1a、CD207 (Langerin)、S-100蛋白、CD68、ATP酶、 α -D-甘露糖酶、花生凝集素阳性，电镜下可找到具有Birbeck颗粒的组织细胞与CD207阳性意义相同。病理检查是确诊LCH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”。

5. 基因检测

MAPK通路的相关基因检测，如BRAF V600E突变检测可以辅助诊断LCH并在治疗过程中作为微小残留病的监测手段。

四、诊断

LCH的诊断依据临床表现、影像学检查和病理学检查。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”，电镜下找到具有Birbeck颗粒的组织细胞与CD207阳性意义相同。BRAF V600E突变有助于LCH的诊断。若临床和影像学高度怀疑LCH，但病变位于特殊部位，如垂体、单个椎体及齿状突等，为明确诊断行活检术要权衡利弊，若不能明确诊断则需要临床密切观察随诊至少6个月，根据病情及时重新评估做活检的必要性以及除外其他恶性肿瘤。

五、鉴别诊断

LCH可累及几乎全身各个脏器，故根据不同的临床表现需与相应系统的疾病相鉴别，鉴别点主要为活检病理。

1. 皮肤病变：LCH患者皮肤病变表现多样，可表现为斑丘疹、水疱疹、结节样皮疹及溃疡等，需与湿疹、脂溢性皮炎、新生儿红斑、单纯疱疹病毒感染、水痘、幼年黄色肉芽肿病等相鉴别。

2. 骨骼病变：不同部位的骨质病变需鉴别的疾病有差异，如颞骨病变需与慢性中耳炎、乳突炎、胆脂瘤、软组织肉瘤等鉴别；眼眶病变则与眶前蜂窝织炎、神经母细胞瘤、视母细胞瘤、脂质肉芽肿病等鉴别；颅骨、长骨和椎骨等部位的病变早期还需与尤文肉瘤、骨肉瘤、神经母细胞瘤、霍奇金病等相鉴别，少数情况，在幼儿尚需注意与肌纤维瘤病鉴别。而当病变处于晚期或恢复期，鉴别诊断则更为困难，形成瘢痕的病变部位LCH细胞消失，较难通过活检手段鉴别。

3. 肺部病变: 需注意除外某些肺部间实质疾病, 如卡氏肺囊虫肺炎、支原体肺炎、粟粒性肺结核、结节病等; 与骨病变类似, 当肺部病变进展为纤维化或蜂窝结构时, LCH细胞消失, 较难与其他病因所致囊性肺疾病相鉴别。

4. 肝脏病变: 肝脏受累主要表现为黄疸、肝功损害、低白蛋白血症等, 需要鉴别的疾病包括: 慢性硬化性胆管炎、代谢性疾病、肝炎、恶性肿瘤胆道阻塞、先天性胆红素代谢缺陷、新生儿血色病等。

5. 内分泌系统病变: 主要为尿崩症等内分泌异常表现, 需注意除外中枢神经系统生殖细胞瘤、下丘脑和垂体的其他病变等。

六、治疗及随访

LCH治疗原则是根据不同的受累部位进行分组、分层治疗; 合理评估, 根据评估结果调整化疗方案; 注意控制和预防感染; 长期随访, 后遗症的治疗, 并及时发现病情复发。

1. 治疗前评估

(1) 临床评估: ①完整病史: 采集病史时需重点关注发热、疼痛、肿胀、消瘦、厌食、腹泻、呼吸困难、多饮多尿、复发性耳炎、皮疹、活动障碍、神经系统改变以及香烟烟雾暴露史等。②体格检查: 除生命体征外, 需关注患儿的生长发育情况、全身皮肤黏膜情况、身体各部位的肿胀或肿物、外耳道分泌物、牙齿、牙龈、淋巴结、气促、呼吸困难、肝脾大小、腹水以及神经系统检查(视乳头水肿, 颅神经异常,

小脑功能不良)等。③严格记录出入量3天。

(2) 辅助检查评估：①常规检查：血尿便常规、C反应蛋白、肝功能、肾功能、电解质、总蛋白、白蛋白、乳酸脱氢酶、红细胞沉降率、铁代谢、凝血功能、sCD25、骨髓细胞学检查、腹部超声、胸部CT、肺功能检查、全身骨骼X片、垂体和头颅MRI、心电图、心脏彩超、听力检查、眼压、眼底、视力检查、BRAF V600E等基因突变检测等。②必要时检查：对于有肝和脾受累、原因不明的血细胞减少或持续原因不明的发热患者，需要实施骨髓活检，将该样本行免疫组化检查，包括针对抗CD1a和（或）抗CD207(langerin)染色，以检测LCH细胞；肺影像学异常且单纯肺受累患儿需有肺活检免疫组化结果证实；椎骨X线异常并可疑椎管内占位患者需通过脊柱核磁检查了解局部脊髓情况；由于放射线剂量比较大，仅在怀疑局部受累时做颞部CT、眼眶CT、上下颌CT、颈椎CT了解骨破坏情况；存在内分泌异常表现（身材矮小、生长落后、多饮、多尿等）患者需行甲状腺功能、ACTH、皮质醇、IGF-1、生长激素、性激素等内分泌检查评估；不明原因的慢性腹泻及影响生长等吸收障碍表现的患者如高度怀疑LCH，但无法行其他部位活检者，需行消化道内镜检查及活检。

2. 疾病分组

(1) 根据受累器官数目分组：①单器官受累组（single system LCH, SS-LCH），包括骨（单发或多发）、皮肤、淋巴

结、肺、中枢神经系统、肝、脾或少见部位（如胸腺、甲状腺等）；②多器官受累组（multisystem LCH, MS-LCH），病变累及一个以上器官。

（2）根据有无“危险器官”（risk organ, RO）受累分组。①造血系统受累：可以伴或不伴BM受累，符合以下3条中的2条及以上：I 贫血：Hb<100 g/L, 婴儿Hb<90 g/L（除外缺铁性贫血）；II 白细胞下降： $<4.0 \times 10^9/L$ ；III 血小板下降： $<100 \times 10^9/L$ 。骨髓受累：骨髓涂片中组织细胞CD1a或Langerin阳性为明确的骨髓受累。骨髓低增生，噬血细胞增多，骨髓病态造血和（或）骨髓纤维化被认为是继发的现象。②脾脏受累：左锁中线肋下>2 cm。③肝脏受累：右锁中线肋下>3 cm和（或）肝功能不良，其中包括低蛋白（<55 g/L）、低白蛋白血症（<25 g/L）和（或）组织病理诊断。

（3）按有无“危险器官”受累分高危组（RO+组）和低危组（RO-组）。

3. 疾病状态评定及治疗反应评估

参考国际组织细胞协会LCH-III方案（表1、2）。

4. 治疗方案

对于单发骨（除外中枢神经系统危险部位）受累或单纯皮肤受累患者，可先不予化疗，每3个月评估，根据评估情况酌情予继续观察或开始化疗。对于脊柱受累（如颈椎、胸椎、腰椎）的单发骨破坏，易出现脊髓损伤，建议配戴相关支具并限制活动，若合并脊髓受压需要化疗。

(1) 一线治疗：目前一线化疗方案应用比较多的是基于国际组织细胞协会的LCH-III方案。具体方案如下：诱导治疗1（1~6周）：长春花碱（VBL） 6 mg/m^2 ，静脉注射，每周1次，共6次；醋酸泼尼松（PRED） $40\text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ ，口服，足量4周后2周减停；评估病情好转可直接进入维持治疗。诱导治疗2（7~12周）：PRED为每周口服3 d，VBL用法不变。

维持治疗：VBL每3周1次，PRED每3周口服5天（剂量和用法同诱导治疗），至总疗程1年（部分单系统受累患儿总疗程半年），多系统或有危险器官受累患儿同时予6-巯基嘌呤片（6-MP）口服至疗程结束，剂量 $50\text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 。

治疗调整：①若无VBL可用长春新碱（VCR）或长春地辛（VDS）代替，VCR 1.5 mg/m^2 ，最大量2 mg，VDS 3 mg/m^2 ，最大量4 mg。②6-MP的剂量需根据患儿具体耐受情况进行调整。③体重小于10 kg剂量调整：VBL 0.2 mg/kg ，VDS 0.1 mg/kg 。

长春碱的不良反应主要包括：神经毒性、便秘、轻度血细胞减少，静脉推注外渗后导致局部组织坏死，并在少数情况下出现脱发，应密切监测所有患者是否出现神经病变，与儿童相比，这种并发症更常见于青少年和成人。泼尼松可引起食欲过盛和体重增加（几乎所有的患者）、情绪变化，有时还引起高血压、高眼压、糖尿病、骨质疏松和肌痛，在应用期间应注意监测血压、眼压和补充钙剂。

(2) 评估及分层治疗：患儿在化疗第6、12、25、52周、停药后3个月、6个月、1年、2年和3年均需行病情评估，根

据评估结果酌情调整治疗方案以及了解疾病复发情况。

(3) 二线治疗及补救治疗：部分难治及复发LCH患者需行二线或补救治疗，目前缺乏此类患者治疗的随机对照研究数据，只有病例报告和小型病例系列研究可指导这些患者的治疗。一些复发或难治性LCH患儿对小剂量阿糖胞苷联合长春花碱和糖皮质激素的方案有治疗反应。同时，克拉屈滨联合大剂量阿糖胞苷已被用于治疗难治性高危LCH患者。强化疗缓解率高，但要注意化疗后骨髓抑制时间长，容易导致严重感染、出血等并发症。

(4) 造血干细胞移植：目前在研的国际组织细胞协会IV方案正在进行关于异基因造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)治疗难治LCH的多中心的临床试验。病例报告及小型病例系列研究提示，HSCT对于难治性高危LCH治疗有效。

(5) 靶向治疗：基于LCH发病机制的最新认识，目前已有多项研究证明了BRAF V600E抑制剂治疗难治复发LCH的有效性。但目前这些研究的随访时间都很短，大部分患者的随访时间不足1年，远期预后及不良反应尚不确定。临床使用需谨慎。

(6) 支持治疗：化疗期间口服复方磺胺甲噁唑预防卡氏肺囊虫肺炎；使用激素期间应注意补充钙剂；化疗过程中合并骨髓抑制予粒细胞刺激因子、输注红细胞或血小板治疗；合并缺铁性贫血的患儿予补充铁剂治疗；对继发尿崩症的予

垂体后叶激素治疗。

七、转诊条件

（一）从上级医院转诊到下级或基层医院

1. LCH明确；
2. 治疗方案确定且后续治疗可以在当地医院完成。

（二）从基层医院转诊到上级医院

1. 拟诊LCH但无法明确诊断；
2. 新诊断LCH，当地医院无治疗条件；
3. 难治LCH，一线方案治疗评估进展，或反复复发。

附：表1. LCH疾病状态评定

表2. LCH治疗反应评估

表1 LCH疾病状态评定

疾病状态		
疾病无活动	痊愈	所有症状体征完全消退
疾病活动	好转	症状体征及原有病灶好转，没有新发病灶
	混合	症状体征及原有病灶好转，但出现新发病灶
	稳定	原有病灶无好转及加重，无新发病灶
	进展	原有症状体征或病灶进展和（或）出现新发病灶

表2 LCH治疗反应评估

治疗反应		
良好	痊愈	NAD
	好转	AD-好转
中等	混合	AD-混合
	稳定	AD-稳定
不良	进展	AD-进展

儿童朗格罕细胞组织细胞增生症诊疗规

(2021年版)

编写审定专家组

(按姓氏笔画排序)

组长：王天有

成员：方拥军 方建培 刘玉峰 刘 炜 汤永民

孙立荣 吴润晖 张 蕊 金润明 胡绍燕

翟晓文