

# 成人肺部蘭格罕氏組織細胞增生症：病例報告

溫千瑩<sup>1</sup> 徐偉樺<sup>2</sup> 林義嵐<sup>3</sup>

馬偕紀念醫院新竹分院 <sup>1</sup>家庭醫學科 <sup>2</sup>內科 <sup>3</sup>放射線科

## 摘要

成人肺部蘭格罕氏組織細胞增生症 (adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis) 是罕見的間質性肺部疾病，好發在年輕有抽菸的族群。主要的致病機轉為吸菸促使肺部產生細胞激素 (cytokines)，造成蘭格罕氏細胞增生聚集，進而生成發炎性結節，導致臨床上一些不具特異性的症狀，例如咳嗽、呼吸喘。肺部電腦斷層檢查是可以提供疾病早期診斷的工具，影像上可見為數眾多的結節及囊腫分布在兩側的肺中葉及上葉。經外科手術切片的病理組織分析為黃金診斷方式，病理切片可見肺部細胞中混雜著大量細胞質染色淡且核仁摺疊的蘭格罕氏細胞，免疫染色 CD1 抗原及 S-100 蛋白質呈陽性。治療首重戒菸，單純戒菸即可獲得症狀上及影像上的改善。內科治療方面，類固醇的使用為最常見的治療方式，肺移植手術治療僅症狀嚴重影響存活或內科治療無效才考慮進行。

**關鍵詞：**肺部組織細胞增生症 (Pulmonary histiocytosis)  
蘭格罕氏組織細胞增生症 (Langerhans' cell histiocytosis)  
間質性肺部疾病 (Interstitial lung disease)

## 前言

成人肺部蘭格罕氏組織細胞增生症 (pulmonary Langerhans' cell histiocytosis) (PLCH)，又稱為肺部組織細胞增生症 X (pulmonary histiocytosis X)，是一種罕見的間質性肺部疾病，通常發生在年輕族群，高峰期為 20 至 40 歲<sup>1</sup>，患者幾乎都有吸菸史<sup>1,2,3</sup>。此疾病的徵候與症狀由於不具有特異性，不容易與其他肺部疾病鑑別診斷，因而容易被忽略，所以我們藉由這篇文章，提供一個年輕抽菸女性得到肺部蘭格罕氏組織細胞增生症的個案報告，並討論此疾病可能的病因、常見症狀和併發症、診斷工具、治療方式及預後提供給臨床醫師參考。

## 病例報告

患者為一名 36 歲的女性，過去身體健康，無重大疾病史，每天吸菸半包 (大約 10 支) 約有 20 年。在西元 2011 年 12 月間，因為咳嗽合併少量的痰長達一個月，所以至本院胸腔內科門診就診。就診時，體溫 36.5°C、脈搏每分鐘 104 下、呼吸頻率每分鐘 15 次、血壓 115/61 mmHg。身體症狀方面，患者亦表示有呼吸困難需要費力深吸氣的症狀，除此之外，過去到現在沒有明顯骨頭疼痛、皮膚出疹、口腔潰爛或出血或是多渴多尿等症狀。過去一個月沒有特別的旅遊史及接觸史。身體檢查結果顯示，身高 158 公分、體重 46 公斤，頸部沒有淋巴結

腫大，口腔黏膜完整無潰爛，胸部於呼吸時起伏正常，呼吸音則於雙側上肺野出現有輕微囉音，心臟聽診心搏速率正常無心雜音，腹部觸診沒有壓痛、沒有肝脾腫大，腹部聽診腸音正常，雙下肢無水腫，全身皮膚沒有異常的出疹或結節。血液檢查顯示，血紅素：12.1 g/dL、白血球：9600/ $\mu$ L、白血球分類：嗜中性球：60.7%、單核球：10.1%、嗜酸性球：1.1%、嗜鹼性球：0.4%、淋巴球：27.7%、血小板：304000/ $\mu$ L，生化檢查部分，飯前血糖(glucose AC)：104 mg/dL、尿素氮(BUN)：15mg/dL、肌酸酐(creatinine)：0.7 mg/dL、麩胺酸轉氨酶(AST)：18 U/L、丙酮酸轉氨酶(ALT)：16 U/L、血鉀：4.0 mEq/L、血鈉：140 mEq/L、血氯：104 mEq/L。根據病史、身體檢查、血球檢查及生化檢查，初步認定疾病主要為肺部疾患，而無其他系統或全身性的影響。痰液的培養沒有發現任何細菌或結核菌的感染。胸部X光影像顯示，雙側上肺野有細微的線狀浸潤 (fine linear infiltrates) 及小的結節陰影 (small nodular opacities) (圖一)。電腦斷層顯示，兩側上肺野散佈許多形狀不規則的結節及囊腫 (bizarre-shape cysts) (圖二)，肝脾沒有腫大、肝臟無特別病灶。為進一步確定診斷，患者之後進行肺部切片檢查。病理組織切片顯示肺部組織呈現肺氣腫變化 (emphysematous change)，局部纖維化，並且有慢性發炎細胞浸潤。結節的部位從顯微鏡高倍下觀察，可見大量淋巴球與染色淡且摺疊細胞核仁的蘭格罕氏細胞 (圖三)。進行免疫染色，CD1 抗原及S-100蛋白質皆呈陽性 (圖四)，因此確診為蘭格罕氏組織細胞增生症。

患者在確診後，我們即建議其戒菸，並以口服類固醇 (prednisolone) 每天40 mg治療，並於之後3個半月逐漸減少劑量，爾後轉換使用吸入型類固醇 (budesonide) 治療至今。治療效果良好，咳嗽及呼吸困難的症狀皆有大幅地改善，治療半年後追蹤之電腦斷層檢查發現仍有些許結節及囊腫散佈於中上肺野，但與治療前影像比較，有明顯的減少。



圖一：胸部X光影像顯示雙側上肺野有細微的線狀浸潤及小的結節陰影。



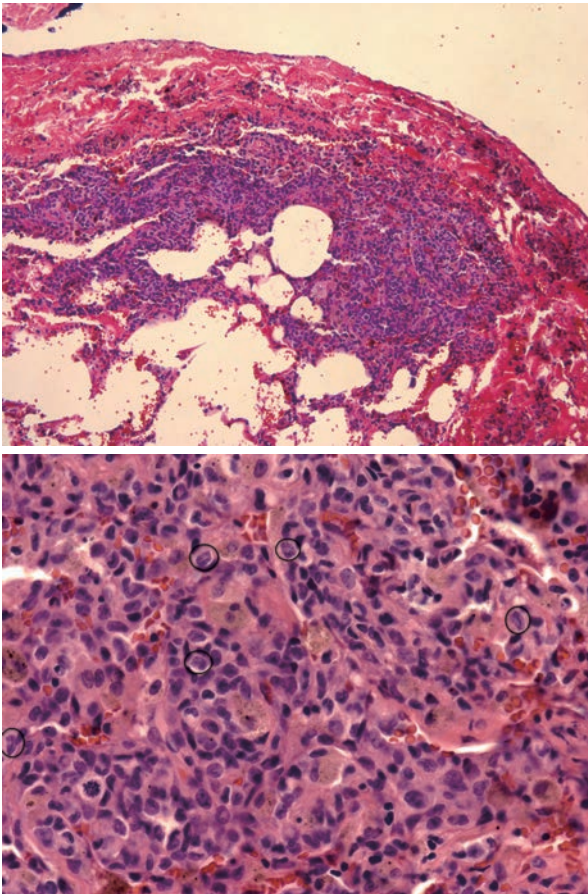
圖二：肺部電腦斷層顯示兩側上肺野散佈許多形狀不規則的結節及囊腫。

## 討 論

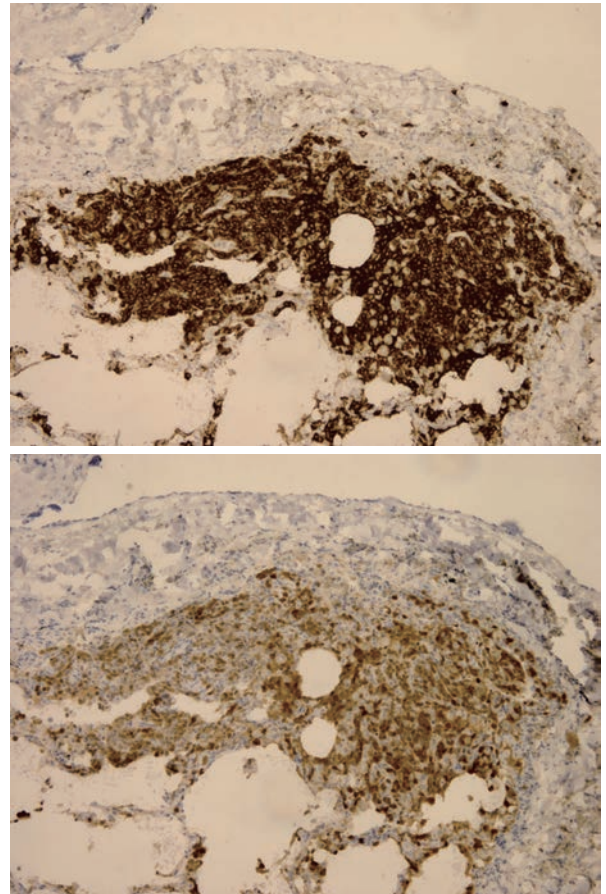
### 一、流行病學

蘭格罕氏組織細胞增生症泛指一群疾病，可能是單一系統病症或是全身性多系統病症，具有病理上共同的特徵：組織裡出現大量不尋常的蘭格罕氏組織球(Langerhans' cell histiocytes)浸潤，並且時常聚集成肉芽腫(granulomas)。不同的年齡族群組織細胞增生症好發的位置不相同，預後也不一樣。常見侵犯的器官及症狀有：骨頭疼痛(約占77%)，皮膚出現黃褐色到紫紅色的結節或疹子(約占40%)，頸部淋巴結腫大(約占19%)，肝脾腫大、肝腫塊、肝功能異常(約占16%，通常表示預後不佳)，口腔潰爛及出血(約占13%)，肺部症狀(約占10%)，中樞神經系統病症，例如尿崩症(約占6%)<sup>4</sup>。肺

部蘭格罕氏組織細胞增生症的盛行率目前並沒有很明確的數字，根據間質性肺病的外科手術肺切片統計，大約佔間質性肺病的4-5%<sup>1,5</sup>。此病症可以發生在任何年齡層，相較於嬰幼兒及老年，年輕成年人多侷限在肺部的病變而少全身性的影響，預後也比較好<sup>1</sup>。以性別來看，男女的發生率大致相同或是女性稍為高一些<sup>2,3</sup>。過去的文獻顯示，吸菸為肺部組織細胞增生症較為明確的危險因子，此疾病患者九成以上有吸菸史<sup>1,2,3</sup>。本案例中，個案除了呼吸道症狀之外，未出現骨痛、皮膚結節、淋巴結腫大、口腔潰爛或是尿崩症多渴多尿等症狀，血球及生化檢查(包含肝功能)正常，此外，電腦斷層也未發現肝脾腫大或是肝臟病灶，因此排除全身性或多系統性蘭格罕氏組織細胞增生症的可能。



圖三：上圖100X肺結節處有許多發炎細胞浸潤。下圖400X可見染色淡且細胞核仁摺疊的蘭格罕氏細胞(圓圈處)及深染的淋巴球。



圖四：上圖CD1a染色呈現陽性。下圖S-100染色呈現陽性。

## 二、致病機轉

樹突細胞(dendritic cells)是一種免疫細胞，最重要的功能是作為抗原呈現細胞(antigen-presenting cells)，蘭格罕氏細胞是樹突細胞的亞群，平時少量分布於與外界接觸的黏膜部位，例如皮膚和氣管支氣管的上皮細胞，作為對外界刺激的第一線防禦。當呼吸道遭受破壞的訊息，蘭格罕氏細胞會被活化並大量釋放於受傷或壞死的細胞附近，促進抗原呈現，並且移行至淋巴組織(lymphoid tissues)引發免疫反應。此外，蘭格罕氏細胞對於吸吸道吸入較為無害的抗原也有調節的作用，可以避免呼吸道過度不必要的發炎反應。雖然吸菸被證實是最重要促成肺部蘭格罕氏組織細胞增生症的因子，但是吸菸對於蘭格罕氏細胞功能的影響卻不是相當確切明瞭<sup>5</sup>。

過去認為肺部蘭格罕氏組織細胞增生症可能的致病機轉為，吸菸者呼吸道上皮的神經內分泌細胞釋放bombesin-like peptides (BLP)，活化肺泡巨噬細胞(macrophages)，刺激某些細胞激素(cytokines)及趨化因子(chemokines)的產生，例如 tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)、transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ )及 chemokine (C-C motif) ligand 20 (CCL20)。TNF- $\alpha$ 是蘭格罕氏細胞重要的分化及活化因子；GM-CSF大量表現於細支氣管上皮，招來蘭格罕氏細胞聚集肺組織，導致發炎性結節生成；TGF- $\beta$ 則是蘭格罕氏細胞必要的發育因子，並且會活化纖維母細胞(fibroblast)，促使肺部組織重塑、纖維化和疤痕形成。另一方面，T淋巴球的增生促使B淋巴球產生抗體，與香菸抗原(tobacco antigens)形成免疫複合體破壞肺部組織<sup>2,5</sup>。

近年來基因表現的研究則發現，肺部細胞組織增生症的病灶中有osteopontin(此為一種醣蛋白，具細胞激素及趨化的特性)的大量表現，此來自吸菸和尼古丁的刺激，並且直接促進樹突細胞及蘭格罕氏細胞的分化、活化及生存<sup>5,6</sup>。為何蘭格罕氏組織細胞增生症病灶中被活化的蘭格罕氏細胞可以持續存在，研究認為應該與移行異常有關。吸煙會抑制蘭格罕氏細

胞上的移行趨化因子(migratory chemokine) CCR7表現，但移行至 CCR7 ligand的效能卻更好<sup>5,7</sup>。此外，根據此疾病病灶切片的免疫組織化學研究亦發現，由樹突細胞、蘭格罕氏細胞和巨噬細胞產生的 matrix metalloproteinase 2 and 9 (MMP2 and MMP9)可能在直接使得呼吸道重塑並生成發炎性結節扮演重要的角色<sup>5,8</sup>。有關於吸菸對於樹突細胞活化的影響相當複雜，但是免疫調節的機轉曾經被探討過。吸菸造成發炎媒介(inflammatory mediators)例如CXCL8和前列腺素E2 (prostaglandin-E2)的產生，促使發炎樹突細胞反應<sup>5</sup>。

基因及生物學的研究似乎也發現，肺部蘭格罕氏組織細胞增生症與全身多系統性蘭格罕氏組織細胞增生症的致病機轉不相同。全身性病變主要是蘭格罕氏細胞的聚集(recruitment)、堆積(accumulation)及存活期延長(extended survival)，是一種稱為clonality的過程(惡性失調性增生過程)。而肺部病變則是蘭格罕氏細胞局部增生(local proliferation)，此來自於香菸引起的反應性過程<sup>5,6</sup>。

## 三、臨床表徵

乾咳、呼吸喘、胸痛(通常是肋膜疼痛)為肺部細胞組織增生症最主要的臨床表現，大約有三分之一的患者會出現全身性的症狀，例如發燒、體重減輕、倦怠、夜間盜汗或食慾不振<sup>1,2,3,9</sup>，小於百分之五的患者會有咳血的症狀，通常是因為合併有感染(例如：*Aspergillus*)或是腫瘤<sup>1,2,9</sup>。自發性氣胸(spontaneous pneumothorax)的產生與肺實質受囊腫破壞有關，約有一成的此疾病患者曾經發生過氣胸，並且有可能反覆發生，單側或是雙側氣胸皆有可能，而發生氣胸的患者大多數為男性<sup>1,10</sup>。身體檢查通常不會有特別的異常發現，除非合併有氣胸、肋骨病灶或是疾病進展至肺心症(cor pulmonale)<sup>1,3,9</sup>。

本案例中，個案為一吸菸的年輕女性，有咳嗽、及呼吸困難等症狀，生命徵象穩定，沒有發燒，痰液培養沒有發現微生物，初步排除感染的可能。但是胸部X光影像顯示雙側上肺

野有浸潤及結節陰影，因此間質性肺病甚或是肺部組織細胞增生症是必須考慮的鑑別診斷。

## 診斷

### 一、胸部X光影像及高解析度電腦斷層檢查

由於肺部組織細胞增生症的症狀及徵候不具特異性，因此診斷通常是在肺部影像取得後才出現。胸部X光影像的檢查可見，許多邊界不明確或星芒狀 (stellate) 的結節 (大小介於2-10毫米)、網狀或網狀結節陰影、肺實質呈現許多囊腫或呈蜂巢狀，這些病灶在上肺葉特別明顯。此外，其他胸部X光影像特徵包括肋膈角 (costophrenic angles) 模糊及肺容積正常或增加<sup>9,11</sup>。高解析度電腦斷層檢查對於間質性肺疾病的鑑別診斷及早期的肺實質變化具有較高的敏感度，因此可以幫助我們診斷此疾病。電腦斷層檢查的典型表現可見，肺中葉及上葉裡有相當多的結節和囊腫分布：結節大小大致小於5毫米，主要分布在細支氣管周圍；囊腫的大小則不一，形狀奇怪 (bizarre)，平均分布在肺的中心和週邊區域 (central and peripheral zones)<sup>11</sup>。過去文獻針對此疾病患者一系列電腦斷層檢查追蹤發現，疾病的初期，病灶主要以結節為主，隨者疾病的進展，肺實質裡結節數量會減少，轉變成開洞的結節或是囊腫病灶，並且出現肺氣腫變化<sup>9,12</sup>。

### 二、肺功能檢查

此疾病患者在肺功能檢查 (pulmonary function testing) 的表現可以是限制性、阻塞性或是混合性通氣障礙 (ventilator impairment)<sup>1,2,13</sup>。最常見的異常是肺彌散量 (diffusing capacity) 的下降，約有六到九成的患者可見此現象。在以結節病灶為主的疾病初期，肺功能檢查通常是正常的，但是疾病進展至以囊腫病灶為主時，檢查結果顯示，肺活量 (vital capacity) 降低、肺餘容積 (residual volume) 增加、全肺量 (total lung capacity) 不變，用力呼氣一秒量 (forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>) 減少及用力呼氣一秒量與用力肺活量 (forced vital capacity)

的比值 (FEV<sub>1</sub>/FVC) 減少<sup>1,2,9,13</sup>。我們提供的個案於診斷前後未進行肺功能檢查。

### 三、病理切片檢查

雖然近期的文獻報告提出，高解析度電腦斷層檢查對於間質性肺病的鑑別診斷有很大的暗示作用，然而其中的肺淋巴管平滑肌增生症 (lymphangiomyomatosis) 及肺部蘭格罕氏組織細胞增生症影像皆是以瀰漫性肺囊腫來表現，前者好發於育齡女性，後者也以年輕人為主<sup>14</sup>。由於兩者治療方向不盡相同，因此病理組織的確診有時候仍有其必要性。病理組織可藉由氣管肺泡沖洗 (bronchoalveolar lavage)、經氣管鏡肺切片 (transbronchoscopic lung biopsy) 或外科手術切片等方式取得，其中以外科手術切片因為可以取得較大量的組織，因此被視為黃金診斷方式<sup>2</sup>。肺部結節切片在高倍顯微鏡下可見，混雜著數量不一的蘭格罕氏細胞、嗜伊紅性白血球、淋巴球、漿細胞、纖維母細胞和肺泡色素巨噬細胞 (pigmented alveolar macrophages)。在一般細胞染色下，蘭格罕氏細胞的細胞質染色偏淡，細胞核大且摺疊，若進行免疫染色，則S-100蛋白質及CD1抗原 (CD1a) 陽性可幫助確認為蘭格罕氏細胞的存在<sup>2</sup>。我們提出的個案為育齡期女性，電腦斷層顯示有瀰漫性的肺結節與囊腫，診斷較傾向為蘭格罕氏組織細胞增生症而非肺淋巴管平滑肌增生症，為確定診斷，放射線科醫師建議進一步病理切片。此個案病理切片符合上述蘭格罕氏組織細胞增生症的特色，並且免疫染色陽性，因此確定診斷。

### 四、治療

肺部組織細胞增生症的治療最主要的是戒菸<sup>2,3,9,15</sup>。過去曾有個案報告研究發現，此疾病患者在戒菸2至3個月後，不論是主觀上的症狀或是客觀上的肺功能及高解析度電腦斷層檢查，皆有明顯的改善，甚至之後6至24個月追蹤的電腦斷層檢查，可見肺結節的數量逐漸減少甚至完全消失，可能的原因除了吸菸對於肺部實質一連串的破壞如前病因學所述，另外，可

能也與CD10/neutral endopeptidase (CD10/NEP) 這個酵素有關，CD10/NEP可以抑制 BLP，但是吸菸卻會破壞CD/NEP的活性<sup>15</sup>。

類固醇的使用是此疾病最常見的內科治療方式，雖然治療的效果沒有足夠的證據支持<sup>2,9</sup>。有文獻建議可在發病時給予口服類固醇 prednisone 每天 0.5-1 mg/kg，接著6至12個月逐漸減少劑量<sup>1</sup>，此外，建議保留使用在有症狀且以結節病灶為主的患者效果較佳，可幫助減緩發炎變化及肉芽腫的產生<sup>1,9</sup>。近來有一些個案報告發現使用細胞毒性劑(cytotoxic agent) cladribine 對於治療肺部組織細胞增生症有不錯的效果，特別是用在肺功能持續惡化、蘭格罕氏細胞大量增生又尚未出現癥痕性囊腫病灶(cicatrical cystic pulmonary disease)的階段<sup>16</sup>。

肺移植手術的治療方式，必須是此疾病已造成嚴重的呼吸困難影響存活並且戒菸或內科治療無效才需要考慮<sup>2</sup>。即便進行了肺移植手術，疾病仍舊可能再復發<sup>1,2</sup>。本案例中，我們的個案除了戒菸之外，僅以類固醇治療即獲得症狀上及影像上的明顯改善，截至目前一年半的時間，疾病也未再復發。

## 五、未解決之問題

雖然目前對於成人肺部蘭格罕氏組織細胞增生症的認識已有大幅的進展，但仍有許多部份的問題未解決。吸煙造成此病症的確切機轉仍舊不是很明確，病灶發炎性結節中為何出現大量的淋巴球及嗜伊紅性白血球也不是很清楚，在全身性蘭格罕氏組織細胞增生症造成蘭格罕氏細胞堆積的clonality，此過程在肺部病症中是否也具有類似的角色。以上的問題還需要未來更多的研究來幫助釐清。此外，此病症的治療方式，持續進展的肺部疾病使用化學治療的角色，這些也都是未來研究的方向<sup>5</sup>。

成人肺部蘭格罕氏組織細胞增生症是罕見の間質性肺部疾病，臨床表現不具特異性不容易診斷，常導致診斷和治療的延遲，因此需要臨床醫師多一些認識才能及早正確診斷及適當治療。

## 參考文獻

1. Tazi A, Soler P, Hance AJ. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Thorax* 2000; 55: 405-16.
2. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, Hartman T, Limper AH. Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1969-78.
3. Sundar KM, Gosselin MV, Chung HL, Cahill BC. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: emerging concepts in pathobiology, radiology, and clinical evolution of disease. *Chest* 2003; 123: 1673-83.
4. McClain KL. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of Langerhans cell histiocytosis. *UpToDate* 2013.
5. Suri HS, Yi ES, Nowakowski GS, Vassallo R. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 16.
6. Allen CE, Li L, Peters TL, et al. Cell-specific gene expression in Langerhans cell histiocytosis lesions reveals a distinct profile compared with epidermal Langerhans cells. *J Immunol* 2010; 184: 4557-67.
7. Vassallo R, Walters PR, Lamont J, Kottom TJ, Yi ES, Limper AH. Cigarette smoke promotes dendritic cell accumulation in COPD; a lung tissue research consortium study. *Respir Res* 2010; 11: 45.
8. Zyada MM. Expression of matrix metalloproteinase-9 and significance of a macrophage assay in eosinophilic granuloma. *Ann Diagn Pathol* 2009; 13: 367-72.
9. King TE. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *UpToDate* 2012.
10. Mendez JL, Nadrous HF, Vassallo R, Decker PA, Ryu JH. Pneumothorax in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest* 2004; 125: 1028-32.
11. Kulwicz EL, Lynch DA, Aguayo SM, Schwarz MI, King TE. Imaging of pulmonary histiocytosis X. *Radiographics* 1992; 12: 515-26.
12. Brauner MW, Grenier P, Tijani K, Battesti JP, Valeyre D. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: evolution of lesions on CT scans. *Radiology* 1997; 204: 497-502.
13. Canuet M, Kessler R, Jeung MY, Métivier AC, Chaouat A, Weitzenblum E. Correlation between high-resolution computed tomography findings and lung function in pulmonary langerhans cell histiocytosis. *Respiration* 2007; 74: 640-6.
14. Seaman DM, Meyer CA, Gilma MD, McCormack FX. Diffuse cystic lung disease at high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: 1305-11.
15. Mogulkoc N, Veral A, Bishop PW, Bayindir Ü, Pickering CAC, Egan JJ. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: radiologic resolution following smoking cessation. *Chest* 1999; 115: 1452-5.
16. Lazor R, Etienne-Mastroianni B, Khouatra C, Tazi A, Cottin V, Cordier JF. Progressive diffuse pulmonary Langerhans cell histiocytosis improved by cladribine chemotherapy. *Thorax* 2009; 64: 274-5.

# Adult Pulmonary Langerhans' Cell Histiocytosis: A Case Report

Chien-Ying Wen<sup>1</sup>, Wei-Hua Hsu<sup>2</sup>, and Yi-Lan Lin<sup>3</sup>

*Departments of Family Medicine<sup>1</sup>, Internal Medicine<sup>2</sup>, Radiology<sup>3</sup>,  
Mackay Memorial Hospital, Hsinchu, Taiwan*

Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis (PLCH) is an uncommon interstitial lung disease of young adult smokers associated with a significant morbidity. Cigarette smoke causes proliferation and recruitment of Langerhans' cells in the lung, forming of inflammatory nodules. The diagnosis of PLCH is usually established if the findings on high-resolution CT (HRCT) present. The typical CT features of the lung are mixed cystic spaces and nodular opacities in the middle and upper lobes. Surgical lung biopsy has the highest diagnostic yield. Microscopically, the lung tissue infiltrated in Langerhans' cells with pale cytoplasm and folded nuclei which are positive for CD1a and S-100. The most important part of treatment is smoking cessation, which leads to stabilization of symptoms in most patients. Corticosteroids have been the mainstay of medical therapy. Lung transplantation should be considered for patients with severe respiratory impairment and limited life expectancy. (*J Intern Med Taiwan* 2014; 25: 288-294)