

· 病例报告 ·

朗格汉斯细胞组织细胞增生症合并糖尿病 1 例报告

钱春花 王海权 朱翠玲 尤慧 曲仲

A case report of Langerhans cell histiocytosis with diabetes mellitus Qian Chunhua*, Wang Haiquan, Zhu Cuiling, You Hui, Qu Shen. * Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200072, China
Corresponding author: Qu Shen, Email: qushencn@hotmail.com

朗格汉斯细胞组织细胞增生症 (Langerhans cell histiocytosis, LCH) 是单核-巨噬系统细胞单克隆增生, 导致器官功能障碍为特征的肿瘤, 介于良、恶性肿瘤之间, 国际组织细胞协会将其归类于组织细胞/网状细胞增殖性疾病^[1]。文献报道青少年男性发病率较高, 成人少见^[2]。其临床罕见、发病较隐匿、临床表现多样, 病变可累及单个或多个器官 (如肺、骨、垂体、皮肤、软组织等), 临床表现因累及器官和部位的不同而表现多样, 甚至被误诊^[3]。本例患者系中年女性, 属于发病的少见人群, 表现为 LCH 合并糖尿病, 现报道如下。

1 病例介绍

患者女, 47 岁, 因“口干、多饮 3 年, 加重 1 个月”于 2016 年 10 月入住同济大学附属上海市第十人民医院。患者 3 年前因口干、多饮、多尿, 到当地医院就诊, 查 HbA1c 8.2%, 行口服葡萄糖耐量试验 (表 1), 提示空腹血糖 8 mmol/L, 餐后 2 h 血糖 13.8 mmol/L, 胰岛素抗体: 胰岛素自身抗体 (-)、胰岛细胞抗体 (-)、谷氨酸脱羧酶抗体 (GADA) (-), 肝、肾功能正常, 当时明确诊断“2 型糖尿病”, 予口服降糖药物二甲双胍 0.5 g, bid 治疗。治疗 1 个月后复查空腹血糖 5~6 mmol/L, 餐后 2 h 血糖 10 mmol/L 左右, 但患者仍主诉有明显的“口干、多饮、多尿”症状, 再次到当地医院就诊, 监测 24 h 尿量约 3 000 ml, 尿比重 0.005, 电解质: 血钾 3.5 mmol/L, 血钠 133 mmol/L, 血氯 110 mmol/L, 禁

水加压试验 (+), 诊断为“中枢性尿崩症”, 予口服弥凝片 (醋酸去氨加压素) 200 μg, qd 治疗, 口干、多饮、多尿症状改善, 24 h 尿量减少到 2 000 ml。入院前 1 个月患者因口干、多饮、多尿再次加重, 24 h 尿量约 3 000 ml, 自测空腹血糖 6.3 mmol/L, 餐后血糖 11.4 mmol/L, 遂来同济大学附属上海市第十人民医院就诊。

表 1 葡萄糖耐量试验结果

| 指标 | 0 min | 30 min | 60 min | 120 min | 180 min |
|-------------|-------|--------|--------|---------|---------|
| 血糖 (mmol/L) | 8.0 | 12.1 | 13.4 | 13.8 | 13.8 |
| 胰岛素 (mU/L) | 11.32 | 20.35 | 32.44 | 31.85 | 25.67 |
| C 肽 (ng/ml) | 3.12 | 3.47 | 4.85 | 5.77 | 5.43 |

患者无高血压、心血管及脑血管疾病史, 否认药物过敏史, 否认手术外伤史, 足月顺产, 母乳喂养。否认糖尿病、尿崩症家族史。

体格检查: 身高 155 cm, 体重 80 kg, 体重指数 33.3 kg/m², 神清, 矮胖体型, 两肺呼吸音粗, 未闻及干湿啰音, 心率 78 次/min, 律齐, 左侧大腿部有 22 cm × 15 cm 包块。

实验室检查: 血常规: 白细胞 $3.81 \times 10^{12}/L$, 红细胞 $11.48 \times 10^9/L$, 血小板 $276 \times 10^9/L$ (升高), 中性粒细胞百分数 8.61%; 肝功能: 总蛋白 74.9 g/L, 白蛋白 36.1 g/L, 谷丙转氨酶 17 U/L, 谷草转氨酶 17 U/L, 总胆红素 21.3 μmol/L, 直接胆红素 10.4 μmol/L, 空腹血糖 5.89 mmol/L, HbA1c 7.3%; 肾功能: 肌酐 43.6 μmol/L; 电解质: 血钾 4.1 mmol/L, 血钠 133 mmol/L, 血氯 96 mmol/L; 心肌酶: 肌钙蛋白 0.02 μg/L, 肌红蛋白 10.7 μg/L, 肌酸激酶 0.6 μg/L; 尿常规: 尿比重 0.005; 血沉 122 mm/h。血气分析: pH 7.43, 二氧化碳分压 43 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 氧分压 127 mmHg, 实际碳酸根 28.5 mmol/L, 标准碳酸氢钠 28 mmol/L。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2018.05.018

作者单位: 200072 上海, 同济大学附属上海市第十人民医院内分泌与代谢病科 (钱春花、朱翠玲、尤慧、曲仲); 200080 上海交通大学附属第一人民医院普通外科 (王海权)

通信作者: 曲仲, Email: qushencn@hotmail.com

影像学检查:上腹部 B 超:肝、胆、胰、脾未见异常。股骨 MRI:左侧大腿后部分见大片状异常信号灶,向下至左侧膝部,向上至左侧臀部水平,皮下软组织广泛肿胀,左侧肱骨骨质信号未见异常表现(图 1,封 2)。胸部 CT:双肺散在少许纤维条索,未见胸腔积液,未见肋骨骨质破坏。垂体 MRI:垂体柄见结节状异常信号影,大小约 7 mm × 10 mm,病灶上缘轻贴视交叉,蝶鞍未见异常。垂体柄富血供占位(图 2A、2B,封 2)。

病理学检查(左臀部肿块切除送检):灰红暗红肿块一个,上带部分包膜,大小为 22 cm × 15 cm × 5 cm,切面灰红暗红,局灶灰黄,质软。另见游离不规则组织二块,大者为 7 cm × 6 cm × 2 cm,小者 4 cm × 4 cm × 2 cm,切面均灰黄,质中。病理诊断(左臀部肿块):病变中见大量散在多核巨细胞,异型性不明显,其中可见成片、成巢单个核细胞,可见核沟。大量泡沫样巨噬细胞、中性粒细胞及极少嗜酸性粒细胞。诊断为(左臀部)LCH 伴多核巨细胞反应(图 3,封 2)。免疫组化:Ki67(40%+),LCA(+),P53(散在+),CD1a(+),DC68(+),S-100(+),Langerin(+),Vim(+),LCA(+),P63(-),Desmin(-),CD31(血管、多核细胞+),CD34(血管+),CK(-),EMA(-),SMA(血管+)(图 4,封 2)。

诊断:(1)LCH。(2)中枢性尿崩症。(3)2 型糖尿病。

治疗:左侧臀部肿块切除,给予 CHOP 方案化学治疗(第 1 天:环磷酰胺 750 mg/m² + 多柔比星 70 mg/m² + 长春新碱 2.0 mg;第 1~5 天地塞米松 20 mg/m²)。患者在化学治疗 2 周后口干、多饮、多尿症状明显改善,24 h 尿量减少到 2 000 ml,患者服用弥凝减量到 100 μg, qd。

半年后随访,复查垂体 MRI 提示垂体未见异常(图 2C、2D,封 2)。患者已停用弥凝,尿量接近正常,24 h 约 2 000 ml;复查尿比重 1.013(参考范围:1.003~1.030),电解质:血钾 4.0 mmol/L,血钠 142 mmol/L,血氯 107 mmol/L。复查口服葡萄糖耐量试验:空腹血糖 5.3 mmol/L,餐后 2 h 血糖 7.8 mmol/L,HbA1c 6.5%。口干、多饮、多尿临床症状基本消失,未见复发及其他器官受累。

2 讨论

LCH 是一组原因未明的组织细胞增生性疾病。最早于 1868 年由 Paul langerhans 发现并命名^[4]。

发病率为 1/200 万~1/20 万,其中男性发病率高于女性,约为 3.7:1,超过 50% 的 LCH 发生在 15 岁以上的儿童,成人少见^[2]。但仍有成年人可发病,本例患者为中年女性隐匿发病。

传统观点把 LCH 分为 3 种临床类型,即莱特勒西韦综合征(Litterer-Siwe 病,简称 L-S 病)、汉-薛-柯综合征(Hand-Schuller-Christian 病,简称 H-S-C 病)及骨嗜酸肉芽肿(EGB)^[3]。而最新的 LCH 分型主要是根据受累的器官和部位的数量来分,即单系统性 LCH(SS-LCH)和多系统性 LCH(MS-LCH)^[5]。该病的病因未明、发病率低、以单核-巨噬系统细胞克隆增生性为主要表现的一类疾病,可累及骨、肺、肝、脾、淋巴结、皮肤、胸腺、垂体、脑膜、小肠等富有组织细胞的器官,但内分泌系统、神经系统等其他系统组织同样可被累及^[6]。国内、外均有 LCH 相关的报道,发病机制不清。但仅累及皮肤及垂体,出现尿崩症合并糖尿病的病例报道较少见。本例患者目前发现仅累及垂体,临床表现为尿崩症,系单器官受累,但是合并 2 型糖尿病,目前并无报道 LCH 会诱发糖尿病。LCH 的病因还不明确,目前认为发病机制是体细胞突变引起骨髓及其他器官中朗格汉斯细胞或其前体的肿瘤性增殖,以及由于细胞因子作用于未成熟的前体细胞,导致组织细胞的非肿瘤性增殖。本病常与恶性肿瘤、感染或过敏性疾病共存。

LCH 因发病的不同时期,以及累及的器官不同,临床表现错综复杂^[7]。早期起病比较隐匿,缺乏特异性临床症状,常在临床诊治过程中被忽略,甚至误诊。通常诊断该病需结合患者的临床表现、影像学、病变组织病理。本例患者初发以糖尿病就诊,后经内分泌专科诊断“中枢性尿崩症”,在随访中患者出现了尿崩症控制不佳再次就诊,由医师认真体格检查发现患者左侧臀部出现大的肿块,进而行肿块切除病理检查,结合影像学认真读片,最后明确诊断为“LCH 合并 2 型糖尿病”,并得到了有效治疗。因此,对于尿崩症合并糖尿病的患者,应警惕有无其他器官、系统的损害,尤其是经治疗后症状无好转者,应高度怀疑 LCH,并完善相关筛查手段以排除 LCH。LCH 的诊断需要临床、影像学 and 病理学检查 3 方面配合,其中病理学检查尤为重要,包括病理活检、免疫组化检查,病理取材可从皮疹或皮肤、淋巴结、肿物或病灶局部获得。其中免疫组化染色中,

CD1a(+)、DC68(+)、S-100(+)有助于确诊 LCH, CD1 对 LCH 中朗格汉斯细胞标记具有极高特异性。本例患者 CD1a(+)、DC68(+)、S-100(+),进一步支持了 LCH 的诊断。

LCH 的治疗目前尚无特效方法,目前国际上对该病也无统一的治疗方案,不同预后分期、病变类型的患者其治疗方案不同,临床上常用化学治疗、糖皮质激素、放射单独或联合治疗^[8-10]。目前国内治疗该病采用的一线化学治疗方案包括:CHOP 方案(环磷酰胺;多柔比星,长春新碱,泼尼松)、VP 方案(长春新碱;泼尼松)、VPE 方案(长春新碱;依托泊苷;泼尼松)等。对于单发性 LCH 采用化学治疗效果良好,而对于多病变部位受累及的 LCH 患者需及时治疗,避免疾病继续进展,其主要治疗方案则以系统化学治疗或联合治疗为主。本例患者单器官受累,在切除了原发病灶后,选用了一线化学治疗方案 CHOP 方案,患者化学治疗后临床症状明显缓解,随访半年未见新发病灶和其他器官受累表现。

参 考 文 献

- [1] Elkin VD, Sedova TG, Kopytova EA, et al. Langerhans cell histiocytosis: skin diseases and visceral lesions[J]. Ter Arkh, 2017, 89(4): 115-120. DOI: 10.17116/terarkh2017894115-120.
- [2] Salotti J. Epidemiology of Langerhans cell histiocytosis: onwards and upwards! [J]. Pediatr Blood Cancer, 2008, 51(1): 3-4. DOI: 10.1002/pbc.21552.
- [3] Satter EK, High WA. Langerhans cell histiocytosis: a review of the current recommendations of the Histiocyte Society[J]. Pediatr Dermatol, 2008, 25(3): 291-295. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2008.00669.x.
- [4] Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis[J]. N Engl J Med, 2000, 342(26): 1969-1978. DOI: 10.1056/NEJM200006293422607.
- [5] 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.
- [6] Chayapathi V, Mahajan A, Kalra M. Refractory LCH with secondary intracranial PNET: a case report and review of literature[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2018, 40(2): e117-e120. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000927.
- [7] Atarguine H, Hocar O, Oussmane S, et al. Multisystem Langerhans cell histiocytosis in adults revealed by skin lesions[J]. Skinmed, 2016, 14(2): 147-149.
- [8] Kotecha R, Venkatramani R, Jubran RF, et al. Clinical outcomes of radiation therapy in the management of Langerhans cell histiocytosis[J]. Am J Clin Oncol, 2014, 37(6): 592-596. DOI: 10.1097/COC.0b013e318281d6ce.
- [9] Lindahl LM, Fenger-Grøn M, Iversen L. Topical nitrogen mustard therapy in patients with Langerhans cell histiocytosis[J]. Br J Dermatol, 2012, 166(3): 642-645. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10673.x.
- [10] Abraham A, Alsultan A, Jeng M, et al. Clofarabine salvage therapy for refractory high-risk langerhans cell histiocytosis[J]. Pediatr Blood Cancer, 2013, 60(6): E19-E22. DOI: 10.1002/pbc.24436.

(收稿日期:2017-11-15)

· 消息 ·

2018 年第 6 期部分文题介绍

1. 雌激素受体基因多态性与妊娠期糖尿病的相关性研究 2. 生长抑素对糖尿病大鼠视网膜病变的神经保护作用及对 GFAP 及突触素表达的影响 3. 甲状腺结节超声诊断模型的研究进展 4. 碘治疗 Graves 病的研究进展 5. 轻度亚临床甲减是否干预:基于询证医学的思考 6. 吸烟与甲状腺功能减退症 7. Th1、Th2、Th17 相关细胞因子在甲状腺相关眼病中作用机制的研究 8. 多能干细胞向甲状腺滤泡细胞的诱导分化 9. 白脂素:一种新型的脂肪细胞因子 10. 脂质运载蛋白 2 与肥胖及其相关疾病 11. Spexin 与肥胖、2 型糖尿病的研究进展 12. 2017 年骨质疏松年度进展

本刊编辑部