

## · 病例报告 ·

## 甲状腺癌合并朗格汉斯细胞组织细胞增生症一例

牛晓博 石丽红 许莎莎 谢新立 韩星敏

郑州大学第一附属医院核医学科 450052

通信作者:韩星敏, Email: xmhan@zzu.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2020.01.010

**A case report of thyroid cancer combined with Langerhans cell histiocytosis**

Niu Xiaobo, Shi Lihong, Xu Shasha, Xie Xinli, Han Xingmin

Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: Han Xingmin, Email: xmhan@zzu.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2020.01.010

患者男,50岁。无明显诱因出现左侧腰臀部及左下肢内侧疼痛,多出现于行走或挤压时,呈钝痛,休息后可减轻,无发热,无下肢静脉曲张、肿胀、水肿,未予治疗,现左下肢疼痛加重。既往无外伤、肝炎、结核病史。实验室检查:癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)7(0~5;括号内为正常参考值范围,下同)μg/L,余肿瘤标志物均为阴性;WBC计数 $8.4(3.5\sim 9.5)\times 10^9/L$ ,RBC计数 $4.5(4.3\sim 5.8)\times 10^{12}/L$ ,Hb 133(130~175)g/L,中性粒细胞百分比66%(40%~75%);抑制治疗状态下甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)2.2(3.5~77.0)μg/L,游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT<sub>3</sub>)5.00(3.28~6.47)pmol/L,游离甲状腺素(free thyroxine, FT<sub>4</sub>)17.2(7.9~18.4)pmol/L,促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)1.16(0.34~5.60)mU/L。该患者10个月前因甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)于本院行“右侧甲状腺癌扩大根治术+左侧甲状腺近全切除术+双侧颈部淋巴结清扫术”。7个月前于本院行<sup>131</sup>I清除残留甲状腺组织(简称清甲)治疗(剂量4 440 MBq),清甲治疗前血清TSH 84.53 mU/L, Tg 15.0 μg/L,甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody,

TgAb)<10(0~115)×10<sup>3</sup> U/L。清甲治疗后1周行<sup>131</sup>I SPECT/CT显像,结果(图1)示甲状腺区摄碘灶,颈部以外其他部位未见异常摄碘组织。3个月前停用左甲状腺素钠片,停药1个月后查血清Tg为4.2 μg/L,该患者因个人原因未行停药后小剂量碘扫描。现甲状腺彩超提示甲状腺双叶切除术后,双侧颈部未见明显异常肿大淋巴结。为明确全身情况及下肢疼痛原因,行<sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG) PET/CT[德国 Siemens Biograph Truepoint64 (52环)]显像,结果(图2)示左侧髌骨不规则斑片状骨质破坏并局部片状软组织影形成,病变区FDG摄取异常增高,最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, SUV<sub>max</sub>)约13.0;病变区大部分呈溶骨性表现,局部见点片状碎骨块影及线样硬化边;双肺上叶另见多个高密度小结节影,放射性分布未见异常;全身其他部位未见FDG摄取异常增高灶。后行CT引导下左髌骨病变穿刺活检组织检查,病理检查(图2E)示广泛朗格汉斯细胞浸润。免疫组织化学检查:甲状腺转录因子-1(thyroid transcription factor-1, TTF-1;-),细胞角蛋白(cytokeratin, CK;个别+),CD68(+),平滑肌肌动蛋白(-),P63(-),细胞

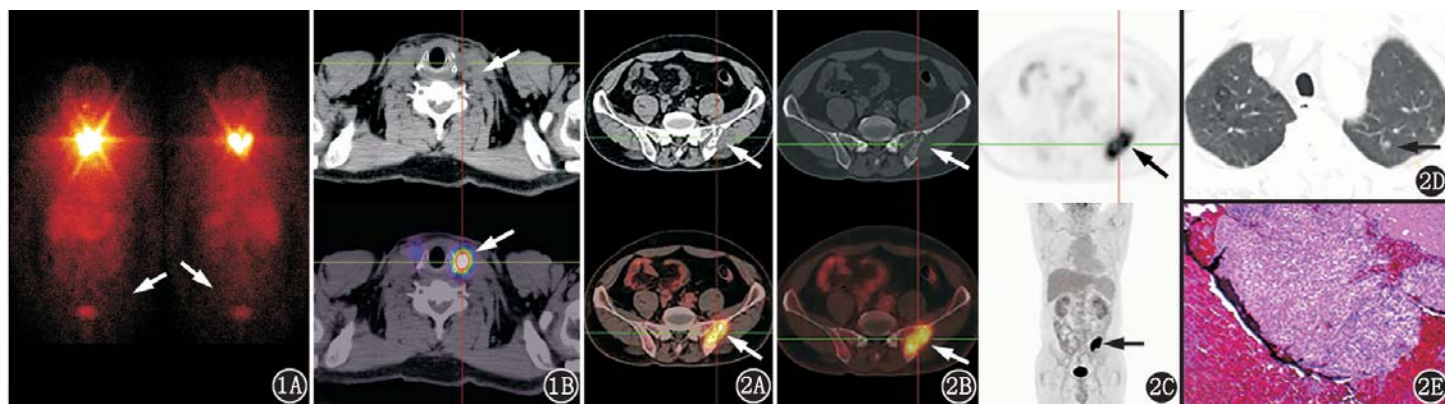


图1 甲状腺癌合并朗格汉斯细胞组织细胞增生症患者(男,50岁)甲状腺乳头状癌术后及清除残留甲状腺组织治疗后<sup>131</sup>I SPECT/CT显像图。1A.治疗剂量<sup>131</sup>I全身显像示左侧髌骨部位<sup>131</sup>I摄取阴性(箭头示),颈部甲状腺区见摄<sup>131</sup>I灶;1B.颈部甲状腺区SPECT/CT融合图像示甲状腺区摄<sup>131</sup>I灶(箭头示),对应部位少许软组织影,未见异常肿大及摄<sup>131</sup>I的淋巴结。图2 该患者<sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖(FDG)PET/CT显像图及病理检查图。2A. PET/CT横轴位软组织窗图示左侧髌骨骨质破坏区及其周围见少许斑片状软组织影形成(箭头示);2B. PET/CT横轴位骨窗图示左侧髌骨斑片状骨质破坏,局部见点片状碎骨块影及线样硬化边(箭头示),病变区FDG摄取异常增高,最大标准摄取值(SUV<sub>max</sub>)约13.0;2C.横轴位及冠状位最大密度投影图示左侧髌骨区域斑片状FDG异常高摄取(箭头示);2D.横轴位PET/CT肺窗图示左肺上叶高密度小结节影,未见明显FDG摄取增高,SUV<sub>max</sub>约0.7,肺内本底SUV<sub>max</sub>约0.67,直径约0.7cm(箭头示);2E.左侧髌骨病变穿刺病理检查图(HE×100)示广泛的朗格汉斯细胞浸润

增殖核抗原 Ki-67 (+; 10% ~ 20%), S-100 蛋白 (+), 富含 AT 序列的特异性结合蛋白 2 (special AT-rich sequence-binding protein 2, SATB-2 蛋白; -), CD207 (+), CD1a (+), 提示朗格汉斯细胞组织细胞增生症 (Langerhans cell histiocytosis, LCH)。

**讨论** LCH 是一种原因不明的朗格汉斯细胞异常增生引起的组织破坏疾病<sup>[1]</sup>, 可发生于任何年龄的人群, 但发病高峰为 1~3 岁的儿童。LCH 临床表现多样, 侵犯部位可为皮肤、肺、肝脏、脾脏、骨骼等, 其中以骨骼为主的病变以骨质破坏、组织细胞增生和嗜酸性粒细胞浸润为主<sup>[1]</sup>, 需与骨转移瘤、骨髓炎、骨肿瘤、骨结核及淋巴瘤相鉴别。

骨骼系统是 LCH 最常侵犯的部位, LCH 发生于骨骼者多见于颅骨、脊柱、肋骨及四肢长骨等<sup>[2]</sup>, 而发生于髌骨者罕见。LCH 的病因目前尚无定论, 尽管不少研究考虑其发病与病毒、免疫学等有关, 但至今尚无明确证据。实验室检查伴嗜酸性粒细胞升高, 血红细胞沉降率加快; 免疫组织化学检查 CD1a、S-100 蛋白和 CD207 阳性是重要的诊断证据<sup>[3]</sup>, 部分患者可伴有 CD68 阳性。CT 主要表现为骨骼呈单发或多发溶骨性骨质破坏, 多起于病灶中心, 部分可见线样硬化边, 部分见死骨、骨膜反应及软组织肿胀<sup>[4]</sup>。此外, 增殖朗格汉斯巨细胞及淋巴细胞等均具有高葡萄糖代谢活性, 所以骨 LCH 在<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 上多表现为 FDG 摄取明显增高, 本例表现与之相符。本例左侧髌骨病变单从 CT 图像特征来看, 病变区大部呈溶骨性表现, 局部见点片状碎骨块影及线样硬化边, 周围软组织变化不显著, 亦不明确支持原发或转移性恶性肿瘤所致, 多考虑良性或低度恶性骨病变, 这也与 LCH 骨骼侵犯的 CT 表现相符。

本例患者有 PTC 病史, 当甲状腺癌伴有其他部位病变时, 要注意鉴别诊断。分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC) 以 PTC 为主, 其分化程度高, 保留甲状腺组织的部分功能, 具有摄碘及分泌 Tg 的能力。Tg 作为一种只存在于正常甲状腺组织和 DTC 细胞中的大分子糖蛋白, 可作为甲状腺组织特有的生化标志物<sup>[5]</sup>。在行甲状腺全切术及<sup>131</sup>I 清甲后, 患者机体已没有分泌 Tg 的来源, 外周血中 Tg 应处于极低水平, 当 Tg 水平升高, 提示体内存在 PTC 转移灶, 因此 Tg 成为临床判断甲状腺癌转移或复发的重要指标<sup>[6]</sup>。但血清 Tg 水平检测易受 TgAb 影响<sup>[7]</sup>, 部分 Tg 检测阴性但 TgAb 水平明显增高者与甲状腺癌的复发及远处转移相关<sup>[8-9]</sup>。本例患者 Tg、TgAb 水平始终未见增高, 不支持甲状腺癌远处转移。<sup>131</sup>I 可被有功能的甲状腺组织摄取, 被摄取的数量和速度与甲状腺功能有关。<sup>131</sup>I 也能被有功能的甲状腺癌转移灶摄取, 治疗剂量或诊断剂量的<sup>131</sup>I 全身显像 (whole-body scan, WBS) 可以帮助了解是否存在摄碘性转移灶。本例患者清甲治疗后<sup>131</sup>I WBS 示左髌骨部位摄碘阴性, 且本例甲状腺癌病理类型为 PTC, 骨转移概率较低, 所以左侧髌骨病变不应考虑为甲状腺癌转移, 即使怀疑骨恶性病变也多考虑原发性骨病变或其他肿瘤转移所致。此外, 甲状腺癌骨转移表现为溶骨性或成骨性转移, 溶骨性多表现为膨胀性囊状破坏区; 成骨性多表现为圆形或片状“棉絮”样致密影, 部分呈象牙质样改变, 少见骨质硬化、骨膜反应及死骨影, 且常表现为多发, 好发于上半身骨骼<sup>[10]</sup>, 这与本例表现不符。

本例<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像示双肺上叶多个高密度小结

节未见明显 FDG 摄取增高, 亦不高度怀疑恶性病变, 但不排除甲状腺癌肺转移。肺是 PTC 最常见的远处转移部位, 肺转移是甲状腺癌患者最主要的致死原因<sup>[11]</sup>。与患者清甲治疗后<sup>131</sup>I SPECT/CT 融合图像比较, 双肺上叶多个高密度小结节为新发病变, 但由于患者 Tg、TgAb 水平始终未见增高, 因此不支持甲状腺癌肺转移。肺部 LCH 发病率仅次于骨, X 线及 CT 早期表现为 1~10 mm 的多发小结节; 随病变进展, 结节影逐渐被网状阴影、肺气肿替代, 且通常集中在肺的上中部区域<sup>[12]</sup>, 而通常见到的肺内血行转移瘤好发于中下肺野及外围肺野。本例从双肺多个小结节位置来看, 均位于双肺上叶, 与肺部 LCH 特征吻合, 但多个小结节均未见明显 FDG 摄取增高, 与既往报道不符<sup>[12]</sup>, 这可能与本例中结节过小 (最大结节直径约 0.7 cm) 有关; 也可能双肺多个小结节不是 LCH, 需要随访证实。

本例中左髌骨病变表现为斑片状骨质破坏并 FDG 高摄取, 需与以下病变鉴别。(1) 骨结核: 也可表现为溶骨性骨质破坏及死骨形成, 但骨结核患者常表现为低热、乏力、盗汗、消瘦等症状, 临床病史及实验室检查有助于诊断。(2) 骨髓炎: 好发于少儿及青少年, 发病部位常见于下肢长骨干骺端及骨干, 常伴红肿热痛等炎性反应。(3) 骨肉瘤、软骨肉瘤及尤文肉瘤: 骨肉瘤及尤文肉瘤好发于长骨干骺端及近骨干部位, 多见于儿童及青少年, 多数软组织肿块较明显, 部分可见弧线状及“葱皮”样骨膜反应; 软骨肉瘤好发于四肢长骨及骨盆, 多见于成人, 男性多于女性, CT 上常显示骨质破坏区或软组织肿块中不同程度的钙化和骨化影。

PTC 合并 LCH 在临床上较为罕见。当甲状腺癌伴有其他部位病变时, 要注意鉴别诊断, PTC 骨转移概率较低, 且主要表现为溶骨性或成骨性骨转移, 少见骨质硬化、骨膜反应及死骨影, LCH 肺内病变通常集中在肺的中上部区域, 且 Tg、TgAb 水平的高低以及是否摄取<sup>131</sup>I 是鉴别诊断的重要依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] 王涛, 苏蓓蓓, 韩大伟, 等. 122 例朗格汉斯细胞组织细胞增生症临床分析[J]. 中国医学科学院学报, 2017, 39(2): 206-210. DOI:10.3881/j.issn.1000-503X.2017.02.007.  
Wang T, Su BB, Han DW, et al. Clinical analysis of 122 cases of Langerhans cell histiocytosis[J]. Acta Acad Med Sin, 2017, 39(2): 206-210. DOI:10.3881/j.issn.1000-503X.2017.02.007.
- [2] 杨芳, 王晓莉. 儿童朗格汉斯细胞组织细胞增生症 3 例并文献复习[J]. 福建医药杂志, 2018, 40(5): 40-44.  
Yang F, Wang XL. Langerhans cell histiocytosis in 3 children and literature review[J]. Fujian Med J, 2018, 40(5): 40-44.
- [3] Chandekar SA, Shah VB, Kavishwar V. Cytological diagnosis of Langerhans cell histiocytosis with cutaneous involvement[J]. J Cytol, 2013, 30(1): 81-83. DOI:10.4103/0970-9371.107533.
- [4] Anastasilakis AD, Tsoli M, Kaltsas G, et al. Bone metabolism in Langerhans cell histiocytosis[J]. Endocr Connect, 2018, 7(7): R246-R253. DOI:10.1530/EC-18-0186.
- [5] Giovannella L. Highly sensitive thyroglobulin measurements in differentiated thyroid carcinoma management[J]. Clin Chem Lab Med, 2008, 46(8): 1067-1073. DOI:10.1515/CCLM.2008.212.
- [6] 武新宇, 高永举, 尤伟, 等. <sup>131</sup>I 治疗甲状腺乳头状癌颈部淋巴

- 结转移的疗效观察及影响因素分析[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2015, 35(2): 112-115. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2015.02.008.
- Wu XY, Gao YJ, You W, et al. The effectiveness and influencing factors of  $^{131}\text{I}$  treatment for cervical lymph node metastases of papillary thyroid carcinoma[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2015, 35(2): 112-115. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2015.02.008.
- [7] Gianoukakis AG. Thyroglobulin antibody status and differentiated thyroid cancer: what does it mean for prognosis and surveillance? [J]. Curr Opin Oncol, 2015, 27(1): 26-32. DOI:10.1097/CCO.000000000000149.
- [8] Qiu ZL, Wei WJ, Shen CT, et al. Diagnostic performance of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in papillary thyroid carcinoma with negative  $^{131}\text{I}$ -WBS at first postablation, negative Tg and progressively increased TgAb level [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 2849. DOI: 10.1038/s41598-017-03001-7.
- [9] 张娜, 梁军. 甲状腺乳头状癌 $^{131}\text{I}$ 清甲后甲状腺球蛋白抗体变化趋势及其与疗效的关系[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(3): 168-171. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.03.005.
- Zhang N, Liang J. Changes of thyroglobulin antibody after  $^{131}\text{I}$  ablation in patients with papillary thyroid carcinoma and its relationship with efficacy[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(3): 168-171. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.03.005.
- [10] 刘光俊. 甲状腺癌骨转移的影像学诊断[J]. 第一军医大学学报, 2004, 24(8): 920-921. DOI:10.3321/j.issn:1673-4254.2004.08.030.
- Liu GJ. Imaging diagnosis of thyroid carcinoma with bone metastasis [J]. J First Mil Med Univ, 2004, 24(8): 920-921. DOI: 10.3321/j.issn:1673-4254.2004.08.030.
- [11] 王宸, 赵腾, 李娇, 等. 分化型甲状腺癌肺转移 $^{131}\text{I}$ 治疗后早期 Tg 变化与远期临床转归的关系[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(9): 555-558. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.09.007.
- Wang C, Zhao T, Li J, et al. Relationship between the initial change of Tg and outcome in differentiated thyroid carcinoma patients with pulmonary metastases after  $^{131}\text{I}$  treatment [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 37(9): 555-558. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.09.007.
- [12] 许秦风, 郭万华. 肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症的高分辨率 CT 及 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 表现[J]. 中国医学影像学杂志, 2016, 24(10): 741-745. DOI:10.3969/j.issn.1005-5185.2016.10.007.
- Xu QF, Guo WH. CT and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT features of pulmonary Langerhans cell histiocytosis [J]. Chin J Med Imaging, 2016, 24(10): 741-745. DOI:10.3969/j.issn.1005-5185.2016.10.007.

(收稿日期:2019-06-23)

## · 读者 · 作者 · 编者 ·

## 中华医学会杂志社对一稿两投问题处理的声明

为维护中华医学会系列杂志的声誉和广大读者的利益,现将中华医学会系列杂志对一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下:

1.本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管 2 篇文稿在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿,应向有关期刊编辑部做出说明。

2.如 1 篇文稿已以全文方式在某刊物发表,除非文种不同,否则不可再将该文投寄给他刊。

3.请作者所在单位在来稿介绍信中注明该文稿有无一稿两投问题。

4.凡来稿在接到编辑部回执后满 3 个月未接到退稿,则表明稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与该刊编辑部联系并申述理由。

5.编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核实后再通知作者,同时立即进行退稿处理,在做出处理决定前请作者就此问题做出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

6.一稿两用一经证实,期刊编辑部将择期在杂志中刊出其作者姓名和单位及撤销该论文的通告;对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿,中华医学会系列杂志 2 年内将拒绝其发表;并就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中华医学会杂志社