

[4] PAGANO L, VALENTINI C G, GRAMMATICO S, PULSONI A. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: diagnostic criteria and therapeutical approaches[J]. Br J Haematol, 2016, 174: 188-202.

[5] JEONG D, CHOI J W, JEONG K, SOKO L. CT findings associated with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a case report [J/OL]. Acta Radiologica Open, 2016, 5: 2058460116657688. doi: 10.1177/2058460116657688.

[6] LI Z G, MU H Y. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm evaluated by FDG PET/CT [J]. Clin Nucl Med, 2017, 42: 551-552.

[7] 董丽华,王文佳,陈建霖,李元吉,宋永平,魏旭,等.母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤一例[J]. 中华肿瘤杂志,2017,39:399-400.

[8] PENNISI M, CESANA C, CITTONI M G, BANDIERA L, SCARPATI B, MANCINI V, et al. A case of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm extensively studied by flow cytometry and immunohistochemistry [J/OL]. Case Rep Hematol, 2017, 2017: 4984951. doi: 10.1155/2017/4984951.

[9] NIZZA D, SIMONEAUX S F. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm presenting as a subcutaneous mass in an 8-year-old boy[J]. Pediatr Radiol, 2010, 40(Suppl 1): S40-S42.

[本文编辑] 魏学丽

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2020.12.1422

• 病例报告 •

暴发性 1 型糖尿病 1 例报告

胡艳艳, 李 慧*

海军军医大学 (第二军医大学) 长海医院内分泌科, 上海 200433

[关键词] 暴发性 1 型糖尿病; 急性胰腺炎; 糖尿病酮症酸中毒; 胰岛素

[中图分类号] R 587.1 [文献标志码] B [文章编号] 0258-879X(2020)12-1422-03

Fulminant type 1 diabetes mellitus: a case report

HU Yan-yan, LI Hui*

Department of Endocrinology, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Key words] fulminant type 1 diabetes mellitus; acute pancreatitis; diabetic ketoacidosis; insulin

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2020, 41(12): 1422-1424]

1 病例资料 患者女, 49 岁, 2020 年 2 月 10 日因发热就诊于我院急诊科。患者最高体温 38.4 ℃, 无明显腹痛, 血常规示白细胞计数 $5.1 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞比例 0.825, 甲型及乙型流感病毒检测阴性。肺部 CT 提示: 右肺上叶小结节, 炎性可能, 随访; 急性胰腺炎, 结合临床实验室检查; 脾稍大。进一步完善上腹部 CT 提示: 胰腺饱满, 胰周脂肪间隙模糊, 胰管无扩张 (图 1), 考虑急性胰腺炎。查血淀粉酶 242 U/L, 随机血糖 6.5 mmol/L, 尿葡萄糖阴性, 诊断为急性胰腺炎, 予抗感染、抑酸等治疗。2 d 后复查血淀粉酶 177 U/L、血糖 3.7 mmol/L。5 d 后患者出现腹痛、伴恶心呕吐, 查随机血糖 19.2 mmol/L, 血

淀粉酶 148 U/L, 予抗感染、抑酸及生物合成胰岛素注射液 (诺和灵 R) 皮下注射。2020 年 2 月 20 日复查胰腺 CT 提示原急性胰腺炎已好转吸收 (图 2), 随机血糖 27.4 mmol/L, 动脉血 pH 7.177, 尿酮体 30 mmol/L, 诊断为糖尿病酮症酸中毒。予小剂量胰岛素持续皮下注射、补液、纠酸等治疗。复查尿酮体阴性后, 遂将胰岛素持续皮下注射调整为餐时-基础胰岛素治疗, 即门冬胰岛素注射液联合地特胰岛素注射液强化降糖方案。患者自急诊出院后, 监测发现血糖波动大, 为进一步诊治于内分泌科门诊就诊。门诊于 2020 年 4 月 1 日收入内分泌科。

[收稿日期] 2020-05-09

[接受日期] 2020-05-26

[作者简介] 胡艳艳, 硕士, 主治医师. E-mail: 547237104@qq.com.

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31161394, E-mail: 2869939605@qq.com

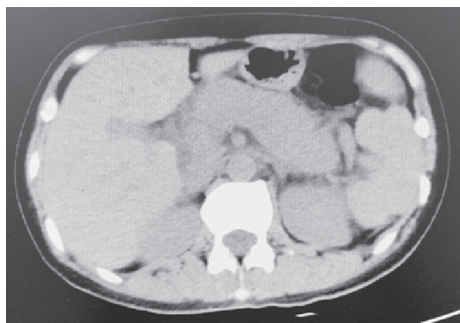


图1 上腹部64排螺旋CT平扫示胰腺饱满, 胰周脂肪间隙模糊, 胰管无扩张

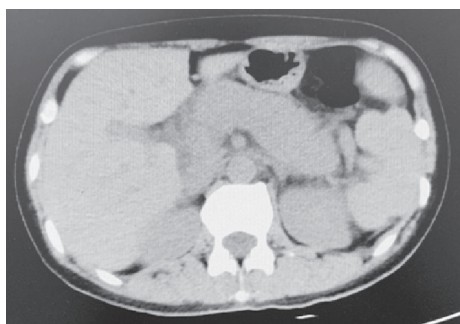


图2 上腹部64排螺旋CT平扫示原急性胰腺炎已好转

患者身高158 cm, 体重49 kg, BMI 19.6 kg/m², 发病以来近50 d体重下降4 kg。入院后查糖化血红蛋白6.4%, 糖化白蛋白24%; 馒头餐试验空腹、餐后1 h及餐后2 h C肽均<0.01 μg/L, 空腹、餐后1 h及餐后2 h胰岛素水平均<0.2 mIU/L; 抗胰岛素抗体阳性(124.6 IU/mL)、抗谷氨酸脱羧酶抗体(anti-glutamic acid decarboxylase antibody, GADAb)阴性(5.93 IU/mL); 尿酮体阴性、尿葡萄糖60 mmol/L, 血淀粉酶100 U/L, 血清低密度脂蛋白胆固醇2.48 mmol/L、高密度脂蛋白胆固醇2.08 mmol/L、三酰甘油0.69 mmol/L、总胆固醇4.63 mmol/L, 尿微量白蛋白/尿肌酐3 mg/g; 肝、肾功能未见异常; 颈动脉超声示双侧颈动脉内膜毛糙、内中膜增厚伴右侧斑块形成。诊断为“暴发性1型糖尿病(fulminant type 1 diabetes, FT1D)”, 予胰岛素泵治疗, 胰岛素用量为0.5 U/(kg·d)。患者血糖稳定后于2020年4月10日出院。出院后予门冬胰岛素注射液(早餐及午餐前各4 U、晚餐前5 U)联合德谷胰岛素(睡前10 U)皮下注射强化降糖治疗。嘱患者密切监测血糖、尿酮体等, 定期复查肝、肾功能及筛查糖尿病并发症。

2 讨论 FT1D是一种因胰岛β细胞破坏导致体内胰岛素绝对缺乏的疾病, 患者需长期胰岛素治疗。FT1D的临床特点是高血糖和酮症酸中毒症状发展急骤, 糖化血红蛋白水平无明显升高, 伴胰岛β细

胞衰竭^[1]。在日本, FT1D约占1型糖尿病病例的19.4%^[2], 发病高峰年龄为30~40岁, 大多数患者发病年龄≥20岁。国内研究发现, FT1D的发病率在以酮症或糖尿病酮症酸中毒起病的1型糖尿病中约占10.3%^[3]。

2.1 FT1D病因及发病机制 最初在FT1D患者血清中未检测到胰岛相关自身抗体及自身免疫反应特征, 因此FT1D被归类于1B型糖尿病^[4]。随着研究进展, 有学者发现4.8%的FT1D患者GADAb阳性^[5], FT1D发生后胰腺组织中大量的T细胞浸润及巨噬细胞释放炎症细胞因子^[6], 提示T细胞介导的免疫应答在FT1D发生中发挥重要作用。也有研究发现人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)-II相关基因与FT1D发病相关, 日本人中HLA-DR4-DQ4(通常由DRB1*0405-DQB1*0401编码)和DR9-DQ3(由DRB1*0901-DQB1*0303编码)基因型FT1D易感性有关^[7]。全基因组关联研究证实了HLA对多个位点的单核苷酸多态性与FT1D密切相关, 并识别了染色体12q13.13上的变异与FT1D易感性有关^[8]。还有研究发现, 大多数FT1D患者起病前2周内有过前驱感染病史, 因此推测FT1D发生与病毒感染有关^[9-10]。研究者从FT1D患者血清中可检测到柯萨奇病毒、轮状病毒、巨细胞病毒、EB病毒、人类疱疹病毒、腮腺炎病毒、B型流感病毒抗体等病毒感染证据^[9-10], 并从胰腺组织学检测中发现CD3⁺T细胞和CD68⁺巨噬细胞浸润, 提示病毒感染的继发反应可能参与FT1D的发病^[11]。近年来, 越来越多的证据支持肠病毒与1型糖尿病发病相关, 胰岛感染肠病毒后引发β细胞中干扰素γ和CXC趋化因子配体10(CXC chemokine ligand 10, CXCL10)共表达, CXCL10激活后引起自身免疫性T细胞和巨噬细胞到达胰岛, 释放包括干扰素γ在内的炎症因子, 破坏β细胞并加速残留β细胞中CXCL10的生成, 通过一个闭合通路进一步激活细胞介导的自身免疫, 直至β细胞完全丧失^[12]。

目前FT1D病因不明, 可能与遗传因素(HLA基因型)、环境因素(病毒感染)和自身免疫等因素相关。本例患者可能是病毒感染首先导致胰腺外分泌功能损伤, 胰淀粉酶升高, 继而很快胰岛β细胞功能迅速衰竭, 出现糖尿病酮症酸中毒。

2.2 FT1D的诊断要点 对于FT1D的诊断标准, 日本糖尿病学会认为需同时符合以下3点: (1)高血糖症状出现后迅速(1周内)发生糖尿病酮症或糖尿病酮症酸中毒; (2)首诊时血浆葡萄糖≥16.0 mmol/L,

且糖化血红蛋白 $<8.5\%$; (3) 尿C肽 $<10\ \mu\text{g/d}$ 或空腹C肽 $<0.1\ \text{nmol/L}$, 餐后血清C肽 $<0.17\ \text{nmol/L}$ ^[13]。FT1D的其他特征还包括: (1) 胰岛相关自身抗体(GADAb、胰岛相关抗炎抗体和胰岛素抗体)通常为阴性; (2) 发病至起始胰岛素治疗常在1周之内,但也有患者在1~2周; (3) 98%的患者血清胰酶(包括淀粉酶、脂肪酶、弹性蛋白酶1)升高; (4) 70%的患者有发热、上呼吸道感染等流感样症状或上腹部疼痛、恶心呕吐等胃肠道前驱症状^[13]。本例患者在以发热起病至发现血糖升高共5 d, 发现血糖升高2 d后随即确诊糖尿病酮症酸中毒, 测糖化血红蛋白6.4%, 抗胰岛素抗体阳性、GADAb阴性, 血清中未检测到C肽及胰岛素, 提示胰岛功能衰竭, 符合FT1D诊断。

2.3 FT1D的治疗 新发FT1D合并糖尿病酮症酸中毒的患者须小剂量胰岛素持续静脉滴注、补液、纠正酸中毒、改善电解质紊乱, 必要时予以抗感染等治疗, 治疗原则与1A型糖尿病出现酮症酸中毒相同, 并根据血糖情况调整静脉胰岛素用量, 同时要严密监测血糖、血尿酸酮体、肝肾功能、电解质、胰酶等相关指标。酮症酸中毒纠正后, 可改用餐时-速效胰岛素联合长效或超长效基础胰岛素强化降糖治疗, 胰岛素治疗需终生维持。Sayama等^[14]通过胰腺细胞组织学观察发现, FT1D患者的胰岛 β 细胞面积是正常对照组的0.4%, 同时胰岛 α 细胞也严重受损, 减少到33.1%; 且在1~5个月内胰岛 β 细胞完全丧失。国内方六一等^[15]报道1例FT1D患者, 完全丧失的胰岛功能给予足量胰岛素治疗后曾短暂部分恢复, 但仅仅维持15 d后再次丧失, 提示胰岛 β 细胞功能迅速衰退总体趋势不可避免。因为FT1D患者胰岛功能衰竭, 与1A型糖尿病相比, 需要外源性胰岛素的剂量更大且血糖控制难度更大^[15]。

[参考文献]

- [1] IMAGAWA A, HANAFUSA T, MIYAGAWA J, MATSUZAWA Y. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342: 301-307.
- [2] IMAGAWA A, HANAFUSA T, UCHIGATA Y, KANATSUKA A, KAWASAKI E, KOBAYASHI T, et al. Fulminant type 1 diabetes: a nationwide survey in Japan[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26: 2345-2352.
- [3] LIU L, MAO J, LU Z, YAN X, YE Y, JIANG F. Clinical analysis of fulminant type 1 diabetes in China and comparison with a nationwide survey in Japan[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2013, 74: 36-39.
- [4] IMAGAWA A, HANAFUSA T. Fulminant type 1 diabetes[J]. *Nihon Rinsho*, 2002, 60 (Suppl 7): 418-422.
- [5] MURASE Y, IMAGAWA A, HANAFUSA T, IWAHASHI H, UCHIGATA Y, KANATSUKA A, et al. Fulminant type 1 diabetes as a high risk group for diabetic microangiopathy—a nationwide 5-year-study in Japan[J]. *Diabetologia*, 2007, 50: 531-537.
- [6] KOTANI R, NAGATA M, IMAGAWA A, MORIYAMA H, YASUDA H, Miyagawa J, et al. T lymphocyte response against pancreatic beta cell antigens in fulminant type 1 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2004, 47: 1285-1291.
- [7] TSUTSUMI C, IMAGAWA A, IKEGAMI H, MAKINO H, KOBAYASHI T, HANAFUSA T, et al. Class II HLA genotype in fulminant type 1 diabetes: a nationwide survey with reference to glutamic acid decarboxylase antibodies[J]. *J Diabetes Investig*, 2012, 3: 62-69.
- [8] KAWABATA Y, NISHIDA N, AWATA T, KAWASAKI E, IMAGAWA A, SHIMADA A, et al. Genome-wide association study confirming a strong effect of HLA and identifying variants in CSAD/Lnc-ITGB7-1 on chromosome 12q13.13 associated with susceptibility to fulminant type 1 diabetes[J]. *Diabetes*, 2019, 68: 665-675.
- [9] IMAGAWA A, HANAFUSA T, MAKINO H, MIYAGAWA J I, JUTO P. High titres of IgA antibodies to enterovirus in fulminant type-1 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2005, 48: 290-293.
- [10] SANO H, TERASAKI J, TSUTSUMI C, IMAGAWA A, HANAFUSA T. A case of fulminant type 1 diabetes mellitus after influenza B infection[J/OL]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 79: e8-e9. doi: 10.1016/j.diabres.2007.10.030.
- [11] HOSOKAWA Y, HANAFUSA T, IMAGAWA A. Pathogenesis of fulminant type 1 diabetes: genes, viruses and the immune mechanism, and usefulness of patient-derived induced pluripotent stem cells for future research[J]. *J Diabetes Investig*, 2019, 10: 1158-1164.
- [12] TANAKA S, NISHIDA Y, AIDA K, MARUYAMA T, SHIMADA A, SUZUKI M, et al. Enterovirus infection, CXCL10 chemokine ligand 10 (CXCL10), and CXCR3 circuit: a mechanism of accelerated beta-cell failure in fulminant type 1 diabetes[J]. *Diabetes*, 2009, 58: 2285-2291.
- [13] IMAGAWA A, HANAFUSA T, AWATA T, IKEGAMI H, UCHIGATA Y, OSAWA H, et al. Report of the committee of the Japan Diabetes Society on the Research of Fulminant and Acute-onset Type 1 Diabetes Mellitus: new diagnostic criteria of fulminant type 1 diabetes mellitus (2012)[J]. *J Diabetes Investig*, 2012, 3: 536-539.
- [14] SAYAMA K, IMAGAWA A, OKITA K, UNO S, MORIWAKI M, KOZAWA J, et al. Pancreatic beta and alpha cells are both decreased in patients with fulminant type 1 diabetes: a morphometrical assessment[J]. *Diabetologia*, 2005, 48: 1560-1564.
- [15] 方六一, 倪学健, 狄红杰, 刘超. 胰岛素分泌功能短暂恢复的爆发性1型糖尿病一例[J]. *江苏医药*, 2016, 4: 486-487.