

干燥综合征继发肺结节型淀粉样变 1 例并文献复习^{*}

吴琪琪 谢俊刚^{*}

华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸与危重症科,湖北武汉 430030

关键词 干燥综合征;淀粉样变;结节型

中图分类号 R593.2 **文献标识码** D **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20220519

淀粉样变是由自体蛋白错误折叠形成淀粉样物质沉积于细胞外间质而导致相应受累器官或组织功能损害的一种疾病^[1]。肺淀粉样变少见,其症状、体征缺乏特异性,胸部影像学有重要提示意义,诊断依赖肺组织活检。干燥综合征(Sjögren syndrome, SS)继发结节型淀粉样变国内外仅少数病例报道。本文报道隐匿性 SS 继发肺结节型淀粉样变 1 例并复习相关文献。

患者女,63 岁,以“胸闷、胸痛 2 年,加重 2 个月”入院。患者 2 年前出现间断胸闷、胸痛,当地医院肺部 CT 示双肺多发结节,未诊治。2 个月前胸闷、胸痛加重,伴有咳嗽咳痰,当地医院肺部 CT 见双肺肺气肿,双肺多发大小不等结节,右肺上叶结节较大,直径约 20 mm。支气管镜检查双侧支气管未见明显异常。行右上肺肺结节穿刺,病理结果示:几乎均为彻底坏死组织,可见少量肺泡上皮,坏死组织周围慢性淋巴细胞浸润,偶见个别漂浮上皮样细胞,细胞异型不明显,另见极少量纤维组织,偶见多核巨细胞,当地治疗用药不祥,效果欠佳。既往史:慢性胃炎;腰椎间盘突出手术史。入院后体格检查:T 36.6℃,P 85 次/min,R 20 次/min,BP 117/76 mmHg;双肺呼吸音粗,未闻及干湿啰音;心律齐,各瓣膜区未及明显病理性杂音;腹软,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未及,双肾区无叩痛;双下肢无水肿。辅助检查:血常规:WBC $2.95 \times 10^9/L$,L $0.65 \times 10^9/L$,RBC $3.64 \times 10^9/L$,Hb 103 g/L,总蛋白 77.8 g/L,球蛋白 35.7 g/L,肝肾功能、凝血功能、尿常规、大便常规未见异常。血沉 40 mm/h,C 反应蛋白 28.24 mg/L。免疫相关指标:类风湿因子(RF) 48.5 IU/mL;风湿全套 14 项:抗核

抗体胞浆颗粒型 1:100,核颗粒型 1:3 200,抗 SS-A 抗体(+),抗 SS-B 抗体(+),抗 Ro52 抗体(+),抗双链 DNA 抗体(-),抗核染色质抗体(-),抗 RN-PA 抗体(-),抗 RNP 68 抗体(-),抗 Sm/nRNP 抗体(-),抗 Sm 抗体(-),抗 Scl-70 抗体(-),抗 Jo-1 抗体(-),抗着丝点 B 蛋白抗体(-),抗核糖体 P 蛋白抗体(-);免疫全套:补体、C3、C4、IgA、IgG、IgM 均未见异常。血管炎五项:抗中性粒细胞胞浆抗体胞浆型(cANCA)、抗中性粒细胞胞浆抗体核周型(pANCA)、抗蛋白酶 3 抗体、抗髓过氧化物酶抗体、抗肾小球基底膜抗体均阴性。肺癌肿瘤标记物四项:癌胚抗原、神经元特异性烯醇化酶、细胞角蛋白片段 19、鳞状细胞癌相关抗原均在正常范围内。T-SPOT 无反应性。痰液培养检出白色念珠菌。心电图示:窦性心律;前壁 ST 段压低。心脏彩超未见异常。胸部增强 CT 示:双肺散在大小不等结节,较大者位于右肺上叶直径 22 mm。双肺气肿伴肺大疱,双肺下叶胸膜下间质性改变,左侧腋窝淋巴结增多,见图 1。与当地 10 天前影像相似。PET/CT 示双肺多发大小不等结节,呈轻度代谢;双肺多发大小不等囊腔样改变,代谢无增高;考虑肺淀粉样物质沉着症可能,未提示淋巴瘤可能。肺功能提示轻度阻塞性通气功能障碍;激发试验(-);弥散功能:①肺弥散量轻度下降,比弥散量下降(DLCO 占预计值 61.8%,DLCO/VA 占预计值 78.2%);②肺总量临界值。当地医院右上肺肺结节穿刺组织送我院病理会诊:镜下见大量淀粉样物质沉积,未见肿瘤。特殊染色:刚果红(+),见图 2。因患者要求出院未进一步行唾液腺活检等检查。

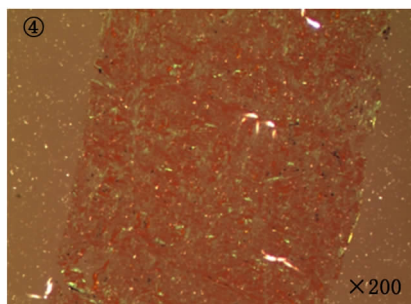
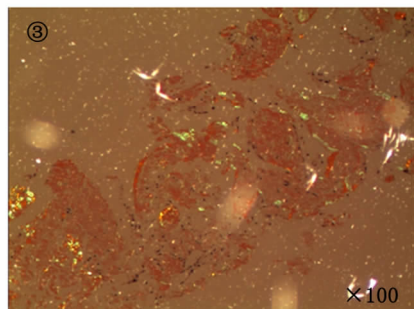
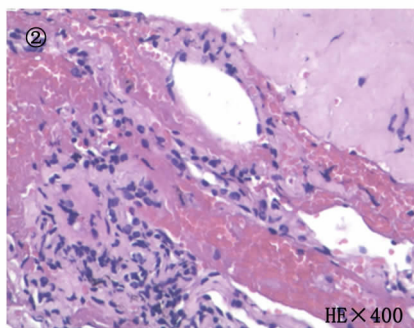
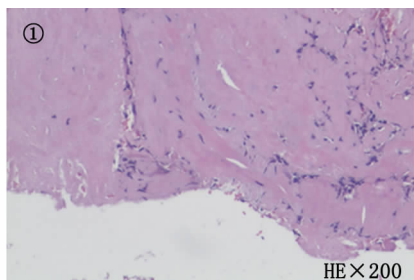
^{*}基金项目:国家自然科学基金面上项目(No. 82170049;81973986),湖北省公共卫生领军人才(2022SCZ047)

^{*}通信作者:谢俊刚,E-mail:xiejgg@hotmail.com,湖北省武汉市硚口区解放大道 1095 号



注:肺窗见双肺大小不等致密性结节伴多发薄壁囊腔,纵隔窗示病灶密度均匀,未见明显强化

图1 胸部增强CT



注:①大量均质无定形嗜酸性淀粉样物质沉积,②淀粉样物质周围慢性炎细胞浸润,③④刚果红染色,桔红色部位为淀粉样沉积物

图2 肺活检组织病理

讨 论

本例患者首发症状为呼吸道症状,既往无自身免疫性疾病病史,追问病史无明显口干、眼干等外分泌腺受累症状,血清学检查 ANA 滴度高,抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、抗 Ro52 抗体均为阳性,类风湿因子阳性,高度怀疑 SS。SS 可继发淀粉样变,结合白细胞减少、正细胞正色素性贫血、血沉加快、球蛋白升高等 SS 常见表现,诊断考虑隐匿性 SS 继发肺淀粉样变性合并肺部白色念珠菌感染。肺功能提示轻度阻塞,弥散功能轻度下降,表明患者病情较轻,2 年来进展缓慢。予支气管舒张剂、抗感染等对症治疗后患者自觉症状有缓解。

SS 是一种主要累及泪腺、唾液腺等外分泌腺的具有高度异质性的自身免疫性疾病,好发于青年及中老年女性。临床表现除最常见的口干、眼干外,可伴有反复腮腺肿大、严重进行性龋齿及其他外分泌腺损伤,部分患者可合并腺体外脏器受累而出现多系统损害,如并发肺间质纤维化、肝硬化、肾小管酸中毒、白细胞及血小板减少等^[2]。9%~20% SS 患者并发肺损害,其表现多样,主要包括气道病变、间质性肺病、肺囊性变、肺动脉高压、肺淋巴瘤等,临床表现主要为咳嗽、呼吸困难、咯血、胸膜炎性胸痛^[3]。SS 早期即可出现肺部受累,亚临床或隐匿性 SS 患者,即客观检查提示腺体分泌减少或有不明显干燥症状患者,其出现肺部损害发生率明显高于正常人群^[4]。

除中枢神经系统外,淀粉样变可同时累及多个器官(系统性)或仅累及单一器官(局限性),其中肾

脏、心脏、肝脏、消化道受累最为常见,呼吸系统受累较为少见^[5]。根据病因,淀粉样变可分为原发性及继发性,原发性淀粉样病病因不明,继发性淀粉样变常见于慢性感染、慢性炎症性疾病或肿瘤^[6]。肺淀粉样变症状、体征缺乏特异性,多表现为胸闷、胸痛、干咳。肺淀粉样变主要有气管支气管型、结节型、肺泡间隔型三种表现形式,其中以气管支气管淀粉样变最为常见,三种形式可混合存在^[7]。肺淀粉样变胸部影像学亦无特异性,常见以下多种表现^[8~11]:气管支气管受累表现为支气管新生物、黏膜增厚、支气管狭窄或扩张,可伴有肺不张。结节型淀粉样变多为胸膜下血管束旁多发结节,也可孤立性,形态可为分叶毛刺状,可见钙化或空洞。弥漫间隔型表现为胸膜下蜂窝状小叶间隔增厚,牵拉性支气管扩张等表现。累及胸膜时可有胸腔积液。纵隔、肺门淋巴结肿大多见于系统性淀粉样变。文献报道 SS 合并肺结节型淀粉样变多合并肺囊性变或肺大疱^[12~14]。肺囊性变或肺大疱可能是淋巴细胞性间质性肺炎的表现,也可能为淀粉样物质沉积破坏肺泡壁完整性,炎症细胞浸润至小气道狭窄,后由活瓣效应形成^[15]。淀粉样变肺结节 18F-FDG PET/CT 检查多表现为代谢值轻度增高或无增高^[16]。综上所述,肺淀粉样变与肺肿瘤、淋巴瘤、朗格罕斯组织细胞增生症、肺结节病等难以鉴别,因此组织病理学依据不可或缺,刚果红染色对诊断淀粉样变性具有重要意义,分子检测有助于明确何种蛋白沉积引起淀粉样变性进而提示病因^[17]。

弥漫间质型肺淀粉样变为系统性淀粉样变的一部分,往往预后不良^[18]。现有文献报道 SS 继发肺淀粉样变多进展缓慢,糖皮质激素与免疫抑制剂疗效不明确^[6],随访可能是更好的选择。有文献报道 1 例同时诊断 SS 及局限性淀粉样变性,后发展为系统性淀粉样变^[19]。SS 继发淀粉样变可能合并黏膜相关淋巴样组织淋巴瘤^[20],因此随访至关重要。

值得注意的是,淀粉样变性可发现于 SS 前,或是与 SS 同时诊断,更多于 SS 随访过程中发现^[21]。这可能与 SS 起病隐匿有关。因此发现肺囊性变合并肺结节病变时需考虑 SS 继发淀粉样变可能,积极完善风湿免疫相关指标,并积极取得组织病理学依据,同时评估是否累及其他系统。另外,SS 继发淀粉样变患者出现症状加重时,尤其是使用激素或免疫抑制剂者,应警惕继发感染。

参考文献

1 Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis[J].

Lancet,2016,387(10038):2641-2654.
 2 Fox RI. Sjögren's syndrome[J]. The Lancet,2005,366(9482):321-331.
 3 Flament T, Bigot A, Chaigne B, et al. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome[J]. Eur Respir Rev,2016,25(140):110-123.
 4 Kurumagawa T, Kobayashi H, Motoyoshi K. Potential involvement of subclinical Sjögren's syndrome in various lung diseases[J]. Respirology,2005,10(1):86-91.
 5 Cuddy SAM, Falk RH. Amyloidosis as a Systemic Disease in Context[J]. Can J Cardiol,2020,36(3):396-407.
 6 Ebert EC, Nagar M. Gastrointestinal manifestations of amyloidosis[J]. Am J Gastroenterol,2008,103(3):776-787.
 7 Milani P, Basset M, Russo F, et al. The lung in amyloidosis[J]. Eur Respir Rev,2017,26(145):170046.
 8 Aylwin ACB, Gishen P, Copley SJ. Imaging Appearance of Thoracic Amyloidosis[J]. J Thoracic Imaging,2005,20(1):41-46.
 9 周丽,忻霞菲,吴华香,等. 原发性干燥综合征继发支气管肺淀粉样变一例并文献复习[J]. 中华风湿病学杂志,2012(6):398-401.
 10 Chu H, Zhao L, Zhang Z, et al. Clinical characteristics of amyloidosis with isolated respiratory system involvement: A review of 13 cases[J]. Ann Thorac Med,2012,7(4):243-249.
 11 Sowa T, Komatsu T, Fujinaga T, et al. A case of solitary pulmonary nodular amyloidosis with Sjögren's syndrome[J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg,2013,19(3):247-249.
 12 Li H, Lu Y. Pulmonary amyloidosis and cystic lung disease in primary Sjögren's syndrome: a case report and literature review[J]. Clin Rheumatol,2021,40(8):3345-3350.
 13 Rajagopala S, Singh N, Gupta K, et al. Pulmonary amyloidosis in Sjögren's syndrome: A case report and systematic review of the literature[J]. Respirology,2010,15(5):860-866.
 14 Kobayashi H, Matsuoka R, Kitamura S, et al. Sjögren's syndrome with multiple bullae and pulmonary nodular amyloidosis[J]. Chest,1988,94(2):438-440.
 15 Gupta N, Vassallo R, Wikenheiser-Brokamp KA, et al. Diffuse Cystic Lung Disease. Part II[J]. Am J Respir Crit Care Med,2015,192(1):17-29.
 16 Khor YM, Cuddy S, Harms HJ, et al. Quantitative 18F florbetapir PET/CT may identify lung involvement in patients with systemic AL amyloidosis[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging,2020,47(8):1998-2009.
 17 Picken MM. The pathology of amyloidosis in classification: a review[J]. Acta Haematol,2020,143(4):322-334.
 18 Almadana Pacheco V, Luque Crespo E, Wals Zurita AJ, et al. External beam radiation therapy: a treatment modality in diffuse tracheobronchial amyloidosis[J]. Arch Bronconeumol,2015,51(11):607-608.
 19 沈毓琪,任红,林力,等. 干燥综合征继发系统性轻链型淀粉样变性一例[J]. 中华风湿病学杂志,2016,20(11):777-779.
 20 Baqir M, Kluka EM, Aubry MC, et al. Amyloid-associated cystic lung disease in primary Sjögren's syndrome[J]. Respir Med,2013,107(4):616-621.
 21 Meijer JM, Schonland SO, Palladini G, et al. Sjögren's syndrome and localized nodular cutaneous amyloidosis: coincidence or a distinct clinical entity? [J]. Arthritis & Rheumatism,2008,58(7):1992-1999.