

抗磷脂综合征引起的弥漫性肺泡出血 1 例

徐梦纯^{1*}, 王静^{2*}, 郝田宇¹, 王鹏飞³, 吴远宁¹, 董亮¹

(1. 山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)呼吸病学, 山东省呼吸疾病研究所, 山东省麻醉与呼吸危重症研究所, 山东 济南 250014; 2. 吴忠市人民医院呼吸与危重症医学科, 宁夏 吴忠 751199; 3. 山东大学, 山东省千佛山医院呼吸与危重症医学科, 山东 济南 250014)

关键词: 抗磷脂综合征; 弥漫性肺泡出血; 抗心磷脂抗体

中图分类号: R563.6

文献标志码: B

抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)是一种可累及多系统的自身免疫性疾病,临床表现多样,以反复血栓形成、病态妊娠和抗磷脂抗体(antiphospholipid antibody, APL)持续阳性为特征。APL包括抗心磷脂抗体(anti-cardiolipin antibody, ACA)、狼疮抗凝物(lupus anticoagulant, LAC)、抗 β_2 糖蛋白1抗体^[1]。APS累及肺部时常表现为急性肺血栓栓塞性疾病、肺动脉高压,而弥漫性肺泡出血较为少见^[2-3]。

弥漫性肺泡出血综合征(diffuse alveolar hemorrhage syndrome, DAHS)是以痰中带血、咯血、呼吸困难、进行性贫血和胸部X线或CT影像呈弥漫性肺泡浸润为特征的临床综合征。DAHS的主要病理生理机制是肺泡毛细血管发生破裂后出血进入肺泡间隙造成的^[4]。本研究报道1例继发于APS的DAHS,为临床医师对该类患者的早期诊断并及时干预提供参考。

1 病例资料

患者,男,26岁,因“咳嗽、咯血1年余”于2021-05-13收住山东第一医科大学第一附属医院呼吸与危重症学科。患者既往无特殊病史,对乙醇过敏。间断吸烟10余年,自述2020年已戒烟。无特殊家族史。该患者2020年3月首次出现咳嗽、咳痰、咯血,伴胸痛,遂就诊于山东省立医院,胸部CT(2020-03-12,图1)示双肺可见多发絮状及索条状增高影,

边界多不清晰,呈磨玻璃密度,以双肺下叶为著。未明确诊断,给予“莫西沙星1次/d, d1~9”(具体剂量不详)。

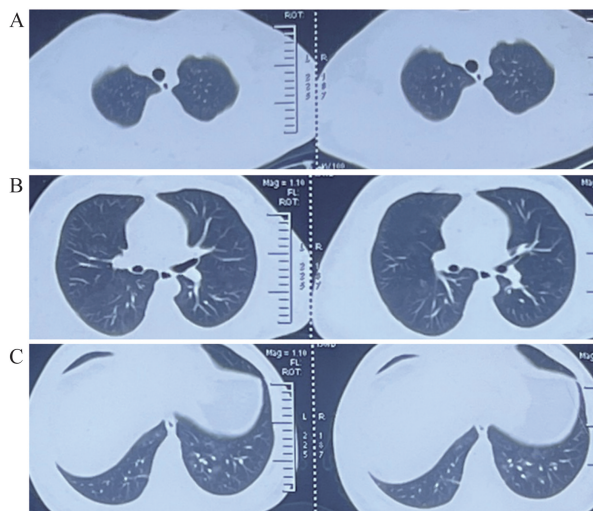


图1 双肺可见多发絮状及索条状密度增高影,多为磨玻璃密度,双肺下叶为著
A: 双肺上叶少量絮状渗出; B: 左肺舌端及右肺中叶磨玻璃渗出,左肺为著; C: 双肺下叶多发絮状密度增高影。

经治疗后患者胸痛症状明显好转,咳嗽、咳痰、痰中带血症状仍未缓解,伴间断低热,为进一步诊疗,于2020-03-26至青岛市胶州中心医院就诊,血常规提示血小板计数 $62 \times 10^9/L$ [参考值:($125 \sim 135$) $\times 10^9/L$],诊断为病毒性肺炎,给予“甲泼尼龙琥珀酸钠(40 mg, 1次/d, d1~9 + 20 mg, 1次/d, d10~18)+哌拉西林+帕拉米韦”治疗,并于2020-04-

收稿日期: 2023-09-25

基金项目: 国家自然科学基金(82270032); 山东省重点研发计划(2021SFGC0504); 山东省自然科学基金联合基金(ZR2021LSW015); 济南市呼吸疾病临床医学研究中心(202132002)

通信作者: 董亮。E-mail: dl5506@126.com

* 共同第一作者

10 再次复查胸部 CT(图 2)示双肺炎性病变更前吸收好转。患者症状较前缓解,病情稳定后出院。

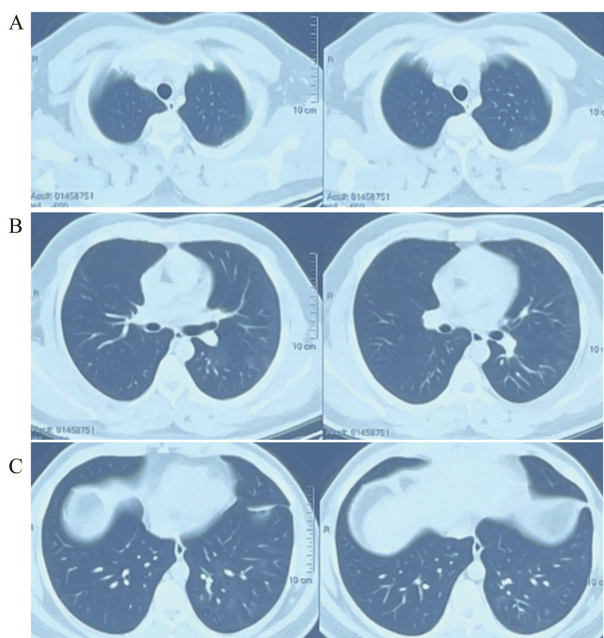


图 2 双肺磨玻璃渗出病变较前吸收好转

A: 双肺上叶渗出较前明显吸收;B: 左肺舌端散在小片状磨玻璃渗出影;C: 双肺下叶絮状密度增高影较前吸收。

出院后患者规律口服“甲泼尼龙片 16 mg, 1 次/d”,后减量至“12 mg, 1 次/d”维持治疗,但患者自述激素减量后再次出现咳嗽、咳痰、咯血等症状,并较前加重,抗体血清检测示 ACA (IgG) 120 U/mL(参考值:0~12 U/mL),抗 β 2-糖蛋白 1 抗体 142.57 RU/mL(参考值 0~20 RU/mL)。期间患者病情反复,多次复查胸部 CT 可见每于激素减量后双肺磨玻璃渗出影增多,激素加量后磨玻璃渗出病灶可吸收好转。2021-05-11 患者减量激素后再次出现咳嗽、咳痰、咯血等症状,复查胸部 CT 示(图 3)双肺多发磨玻璃斑片影较前增加。为进一步诊治,患者于 2021-05-13 入住山东第一医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科。入院后体格检查,体温 36.2 °C、脉率 120 次/min、呼吸 23 次/min、血压 160/92 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)、经皮血氧饱和度(未吸氧) 98%,神志清楚,营养良好,肺部、心脏、腹部及神经系统查体均未见明显阳性体征。入院后完善相关辅助检查:血小板计数 $212 \times 10^9/L$ [参考值:(125~135) $\times 10^9/L$];ACA (IgG) >120 U/mL(参考值:0~12 U/mL),抗 β 2-糖蛋白 1 抗体 142.57 RU/mL(参考值 0~20 RU/mL),LAC 1.40(参考值:0.8~1.2);抗核抗体测定示 1:100 弱阳性;肺炎支原体抗体示 1:40 阳性;抗肾小球基

底膜抗体 2 RU/mL(参考值:0~20 RU/mL)。二便常规、肝肾功、凝血常规、G 试验、GM 试验等未见明显异常。排除禁忌证后于 2021-05-20 行全麻下经支气管镜肺组织活检,病理回示:(肺)少许肺组织呈轻度慢性发炎,局部纤维组织增生;另查见部分支气管黏膜上皮,建议结合临床。免疫组化:CK7(+)、CK20(-)、TTF-1(+)、NapsinA(+)、Villin(-)、p63(部分+)、Ki-67(<1%)。真菌免疫荧光染色示阴性(-)。PAS 及 PASM 染色阴性(-)。为进一步明确诊断,请广州呼吸疾病研究所呼吸病理科行病理会诊,会诊回示:送检肺组织肺泡腔内有少量组织细胞,局灶 II 型肺泡上皮细胞增生,肺泡间隔少量淋巴细胞浸润,另见部分脱落的纤毛柱状上皮,其中有含铁血黄素细胞,未见血管炎。特殊染色示 PAS(-)、GMS(-),免疫组化:TTF1(上皮+)、CK7(上皮+)、Ki67x2(个别+)、CK20(-)、NapsinA(灶+)、Villin(-)。会诊意见:考虑在淋巴细胞等炎性细胞浸润的基础上,可见含铁血黄素细胞,结合临床组织改变倾向诊断肺泡出血,本片未见肿瘤及特殊病原菌。结合患者心脏超声、心电图未见明显异常,可排除心源性原因造成的肺泡出血;另外,该患者曾行双下肢静脉超声,无下肢静脉血栓形成,且多次复查 D-二聚体定量及易栓三项均在正常范围内,考虑肺栓塞引起的咯血可能性较小,同时考虑患者合并肾功能损害,故未行肺动脉造影检查。最终诊断该患者为:APS 引起的 DAHS。在治疗上给予“甲泼尼龙片(16 mg/次,1 次/d+8 mg/次,1 次/d)+莫西沙星”,辅以化痰、止血、护胃、补钙等支持对症治疗,患者咳嗽、咳痰较前有所减轻,偶有痰中带血,并于 2021-05-29 出院。出院后继续口服药物“甲泼尼龙片(16 mg/次,1 次/d+8 mg/次,1 次/d)”,并定期至门诊复查胸部 CT 后示双肺渗出性病灶较前吸收(图 4),遂将激素减量至“甲泼尼龙片 4 mg,1 次/d”,多次复查血化验示 ACA 水平反复于 75~134 U/mL(参考值:0~12 U/mL);抗 β 2-糖蛋白 1 抗体反复于 130~142 RU/mL(参考值:0~20 RU/mL)。激素减量后 1 个月复查胸部 CT 示双肺再次出现少量渗出影,遵医嘱将激素增至“甲泼尼龙片 6 mg,1 次/d”维持治疗,后续随访中患者自述规律服用药物治疗,现偶有少量痰中带血,未再出现胸痛等其他症状。

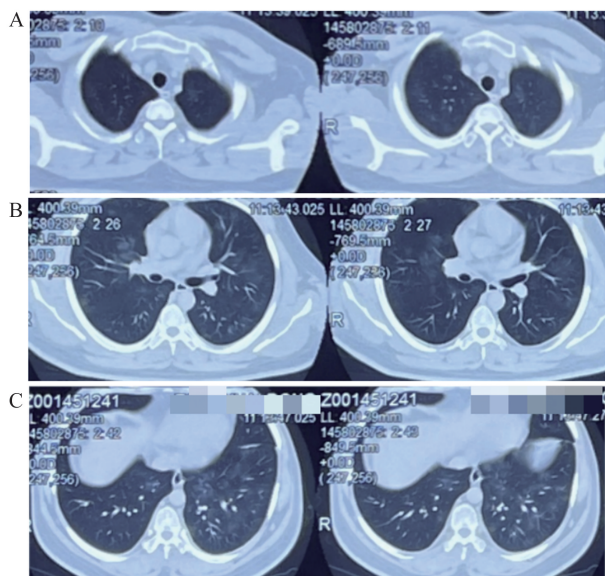


图3 双肺多发磨玻璃斑片渗出影较前增加
A: 双肺上叶片絮状渗出影; B: 双肺弥漫性磨玻璃渗出影, 可见融合; C: 双肺下叶多发絮状渗出影, 左肺为著。

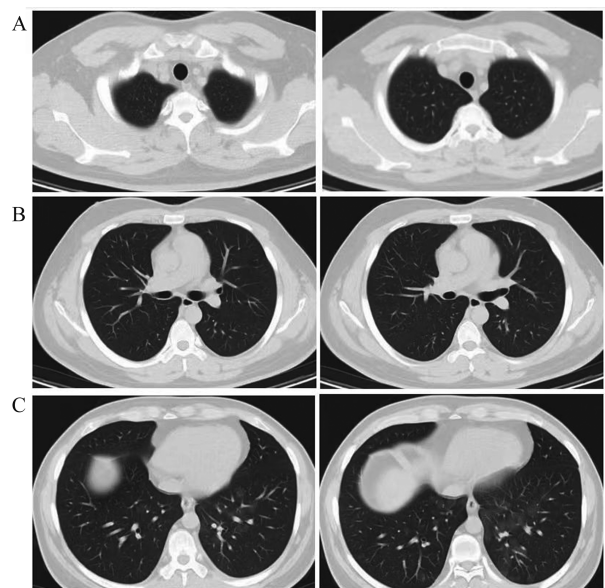


图4 双肺弥漫性渗出性改变, 较前减轻
A: 双肺上叶未见明显渗出病变; B: 左肺舌端少量渗出影, 较前可见明显吸收; C: 左肺下叶可见散在小片状密度增高影。

2 讨论

APS 引起的 DAHS 是一种罕见且破坏性很强的疾病^[5], 好发于中年男性, 临床表现为阵发性咳嗽、呼吸困难、发热、伴或不伴咯血, 可进展为急性呼吸衰竭^[6], 实验室检查可见低氧血症、贫血, 影像学表现为迅速进展的广泛肺泡内渗出^[7]。本例患者近 3 年反复出现 ACA 及抗 β_2 -糖蛋白 1 抗体、LAC 标准化比值升高, 且患者曾出现血小板计

数减少, 伴随反复咯血、胸痛等临床症状, 符合 APS 临床、实验室诊断标准^[8]。而关于 APS 的分类大致可分为 APS 不合并动静脉血栓危险因素, 指符合 APS 标准且无其他导致易栓的基础疾病; APS 合并动静脉血栓危险因素, 合并其他自身免疫病, 如系统性红斑狼疮、血管炎等可诱导 APL 产生的疾病等^[8], 本例患者多次复查免疫相关抗体均为阴性, 包括易栓三项、双下肢静脉超声在内的其他排查血栓相关检测均未见明显异常, 因此将其列为不合并动静脉血栓危险因素的 APS。该患者肺组织病理活检中发现含铁血黄素细胞, 多次复查胸部 CT 示双肺浸润影, 并反复出现咳嗽、胸痛等相关临床症状, 符合 DAHS 诊断标准^[9]。其余通过多次血化验、血生化、痰培养、过敏原检测、肺功能检查、免疫抗体系列检测、心脏超声、双下肢静脉超声等未见明显异常, 可排除心源性、其他肺源性、细菌性、病毒性、过敏性以及恶病质等其他鉴别疾病。综上评估, 该患者诊断为 APS 引起的 DAHS。

目前, APS 引起的 DAHS 的致病确切机制尚存在争议, 关于 APS 累及肺部的大部分疾病是由于血栓形成, 然而有研究指出 APS 相关的 DAHS 无血栓形成, 可能是由于 APL 介导的内皮细胞活化可能诱发毛细血管炎。曾有研究纳入 4 例确诊 DAHS 和毛细血管炎的男性患者, 回顾其临床表现、实验室检查、影像学 and 病理学结果, 以及临床病程和对治疗的反应, 结合相关文献, 定义了 DAHS 和肺毛细血管炎的综合征, 提供支持 APS、肺毛细血管炎和 DAHS 之间存在因果关系的证据^[10]。因此, 目前广泛认为该病是由于患者的 APL 升高, 造成毛细血管内皮细胞活化, 形成毛细血管炎, 继而肺泡毛细血管发生破裂, 随之出血进入肺泡间隙后引起的咯血、胸痛等一系列临床症状, 因此其诊断不仅需要实验室检查提示的 APL 滴度持续升高, 还需要病理结果提示含铁血黄素细胞聚集。

APS 引起的 DAHS 极为罕见, 报道较少。曾有研究发现, 在 1 000 例 APS 患者队列中 (36% 合并系统性红斑狼疮), 包括肺出血、成人呼吸窘迫综合征和肺动脉血栓形成的三种肺部受累合并症的总患病率仅为 0.7%^[11]。另外一项回顾性研究纳入 483 例 APS 患者, 并随访 16 年以上, 发现 APS 相关的 DAHS 发生率仅为 2%^[12]。因此大多数临床医师缺乏对该病的早期诊断能力, 本例患者自 2020 年出现症状, 辗转于不同医院检查治

疗,多次误诊,并给予抗生素等不对症的药物治
疗,症状始终未见明显缓解。目前有研究发现,
DAHS 起病急,进展迅速,在缺乏有效治疗和侵袭
性免疫抑制的情况下,短时间内可导致患者出现
大量咯血、胸痛等临床症状,极大影响患者生存期
以及预后^[4]。本例患者症状较轻,虽未出现更严
重且不可挽回的后果,但由于未在早期对该病明
确诊断,延误治疗,在一定程度上延长了患者的病
程,严重影响了患者的生活质量。

糖皮质激素单独或联合另一种免疫抑制剂是
该病的一线治疗方案^[12],没有免疫抑制联合治疗,
该病可能会有较高的复发风险^[7]。在出血急性
期,患者须接受大剂量皮质类固醇治疗以诱导缓
解^[5]。本病例因患者个人原因,仅使用激素维持
治疗,未联合相关免疫抑制剂,现患者症状及影
像、化验虽有明显好转,但随激素的减量仍有复
发现象,未来针对该患者的进一步治疗可在激素
治疗的基础上进行综合评估,排除相关禁忌证后,
联合使用某一免疫抑制剂。

综上所述,APS 引起的 DAHS 是一种罕见且
致命的免疫相关性疾病,其进展迅速,容易复发,
可对患者的生命安全产生极大威胁,需早期明确
该病的诊断并及时干预控制性治疗,降低患者死
亡率,提高患者的生活质量。

参考文献:

- [1] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) [J]. *Thromb Haemost*, 2006, 4(2): 295-306.
- [2] Kanakis MA, Kapsimali V, Vaiopoulos AG, et al. The lung in the spectrum of antiphospholipid syndrome [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2013, 31(3): 452-457.
- [3] Hillerdal G. The lung physician and the antiphospholipid syndrome [J]. *Eur Respir J*, 1997, 10(3): 511-512.
- [4] Cartin-Ceba R, Peikert T, Ashrani A, et al. Primary antiphospholipid syndrome-associated diffuse alveolar hemorrhage [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014, 66(2): 301-310.
- [5] Stoots SA, Lief L, Erkan D. Clinical insights into diffuse alveolar hemorrhage in antiphospholipid syndrome? [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2019, 21(10): 56. doi:10.1007/s11926-019-0852-7.
- [6] Specks U. Diffuse alveolar hemorrhage syndromes [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2001, 13(1): 12-17.
- [7] 王海云,高金明.抗磷脂抗体综合征及其肺部表现 [J]. *国外医学. 呼吸系统分册*, 2005, 25(1): 65-67.
- [8] arbaiya M, Zuily S, Naden R, et al. The 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2023, 75(10): 1687-1702.
- [9] 吕晓东. ANCA 相关性血管炎合并弥漫性肺泡出血 1 例报告并复习文献 // 2020 年(第四十二届)浙江省医学会呼吸系病学术大会论文汇编 [C]. 嘉兴市第一医院/嘉兴医学院附属第一医院,浙江省科学技术协会, 2020: 1.
- [10] Deane KD, West SG. Antiphospholipid antibodies as a cause of pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage: a case series and literature review [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2005, 35(3): 154-165.
- [11] Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients [J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(4): 1019-1027.
- [12] Yachoui R, Sehgal R, Amlani B, et al. Antiphospholipid antibodies-associated diffuse alveolar hemorrhage [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2015, 44(6): 652-657.

(编辑:相峰)