

· 疑难病例析评 ·

第 554 例 发热—肺间质病变—认知障碍

张冰清¹ 李月婷² 章里西² 许文兵³ 张炎⁴ 黄晓明¹ 曾学军¹

¹中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院全科医学科,北京 100730;²中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院内科,北京 100730;³中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院呼吸内科,北京 100730;⁴中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院血液内科,北京 100730

通信作者:黄晓明, Email:huangxiaoming@pumch.cn

【摘要】 报道 1 例以发热、肺间质病变起病,早期诊断多发性肌炎,随着病情进展,肺间质病变形态发生演变,并逐渐出现神经系统症状,最终诊断血管内大 B 细胞淋巴瘤的患者。需要提醒临床医生的是,多发性肌炎可能是一种副肿瘤综合征,在诊治过程中需要根据患者病情变化及时调整诊疗思路 and 方向。

【关键词】 肺疾病,间质性; 多发性肌炎; 副肿瘤综合征; 血管内大 B 细胞淋巴瘤

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金(3332020013); 首都卫生发展科研专项(2018-1-4012); 中国医学科学院临床和转化医学项目(2019XK320013)

病历摘要

患者男,64 岁,因“反复发热 6 个月,活动耐力下降 3 个月”于 2020 年 7 月 8 日入住北京协和医院全科医学科。患者于 2020 年 1 月起开始出现发热,体温最高 38.5 °C,伴畏寒,无咳嗽、咳痰、呼吸困难、皮疹、关节痛,否认肌痛、肌无力,外院血常规正常,生化:乳酸脱氢酶(LDH)401 U/L,肌酸激酶(CK)正常,红细胞沉降率(ESR)38 mm/h, C 反应蛋白(CRP)39.71 mg/L。T 细胞 γ -干扰素释放试验强阳性,其余感染指标均(-),抗核抗体(ANA) 1:100(斑点型、胞浆颗粒型、核仁型),抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)(-),抗 Jo-1 抗体弱阳性,肌炎抗体谱(-),心电图:“肌源性损害不排除”,大腿磁共振:“双侧股二头肌远端及周围多发稍长 T₁、稍长 T₂ 信号影,考虑渗出性改变”。胸部 CT 见双肺外周磨玻璃样(GGO)改变,部分网格状改变(图 1A~D)。临床诊断:“肺部结核感染可能”及“多发性肌炎”,予甲泼尼龙 40 mg 静脉注射,同时予异烟肼+利福喷丁+乙胺丁醇+吡嗪酰胺四联诊断性抗结核治疗。3 d 后体温正常,复查肺 CT 提示 GGO 较前减少(图 1E~H)。调整为口服泼尼松 40 mg/d,体温再次升高至 38.5 °C,激素继续逐渐减量至 10 mg/d,继续服用诊断性抗结核药物,患者发热症状无改善,并逐渐出现活动耐力下降、食欲下降。再次就诊于外院复查血常规

规、血生化、ESR、CRP、感染和免疫指标大致同前,复查胸 CT 提示双肺弥漫性 GGO 病变(图 1I~L)。复查心电图:双三头肌及右肱二头肌神经源性改变。左侧肱二头肌肌肉活检:血管周围未见炎性细胞浸润,病变未见特异性。完善 PET-CT 未见明显异常。予广谱抗生素联合四联抗结核治疗,并予泼尼松 30 mg/d×14 d 并逐渐减量至 20 mg/d 维持。患者发热无改善,且活动耐力进一步下降,并逐渐出现足底感觉减退,夜尿逐渐增多至 7~8 次/d,超声示:膀胱残余尿 193 ml。为进一步诊治,收入北京协和医院全科医学科病房。既往史:2013 年诊断糖尿病,使用胰岛素血糖控制不佳。入院体检:指氧饱和度:96%(非吸氧状态),全身未见皮疹,全身浅表淋巴结未触及肿大;心、肺听诊无异常;腹软,无压痛、反跳痛,肝脾肋下、剑下未及,肠鸣音 3 次/min;四肢肌力 V 级,震动觉膝盖以下减退,双足底针刺觉、触觉减退,位置觉未见异常,生理反射存在,病理反射未引出,闭目难立征(-)。

诊治经过:入院后完善常规检查:血气动脉氧分压(PaO₂) 63 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 血红蛋白(HGB) 107 g/L,血小板(PLT)98×10⁹/L,LDH 1 082 U/L,ESR 17 mm/h,高敏 C 反应蛋白(hsCRP)18.05 mg/L。ANA:(H)1:80(+),肌炎抗体谱(-)。病原学阴性。肿瘤标志物、血清蛋白电泳、血清免疫固定电泳、抗神经原抗体检测(-)。双侧眼底

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210604-01278

收稿日期 2021-06-04 本文编辑 吕相征

引用本文:张冰清,李月婷,章里西,等.第 554 例 发热—肺间质病变—认知障碍[J].中华医学杂志,2022,102(8):588-591. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210604-01278.



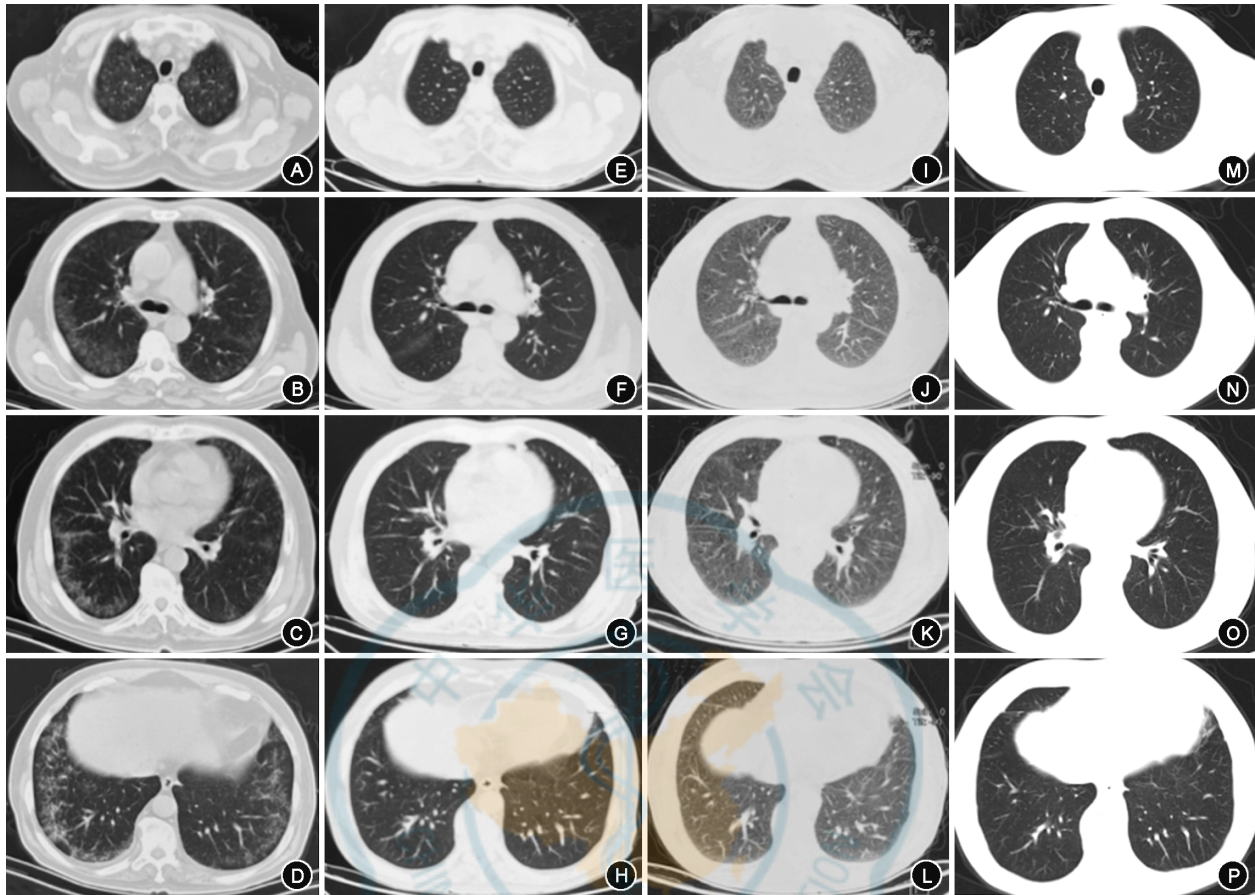


图1 不同时期患者的胸部影像学变化情况 A~D:起病初期患者的胸部影像学提示双下肺胸膜下索条影;E~H:加用激素后双下肺胸膜下索条影较前吸收;I~L:激素减量后双肺磨玻璃影;M~P:化疗5个疗程后双肺磨玻璃影吸收

检查未见糖尿病相关眼底病变。复查胸部CT:双肺弥漫GGO及多发淡片索条影,双侧胸腔积液。心脏超声和CT肺血管成像未见明显异常。支气管镜:双肺各级支气管未见明显异常及新生物。支气管镜肺泡灌洗液:病原学均阴性。

住院期间,患者突发认知障碍,表现为烦躁不安,行为怪异,大哭大闹,自伤和伤人行为,自言自语,不遵嘱活动。同时出现腹胀,便秘、显著尿潴留。神经系统查体大致同前。头和脊髓增强磁共振均未见明显异常。腰穿测压力75 mmH₂O(1 mmH₂O=0.009 8 kPa),脑脊液:WBC 2×10⁶/L,均为单核;蛋白1.83 g/L,氯110 mmol/L,葡萄糖6.5 mmol/L;脑脊液病原学指标[细菌、真菌、卡氏肺孢子虫肺炎(PCP)、隐球菌、结核]均阴性,脑脊液白细胞介素(IL)-6 314.0 ng/L,IL-8 804 ng/L,IL-10 5.0 ng/L,抗神经抗原抗体检测(-)。因疑诊血管内淋巴瘤,虽患者无皮疹,仍床旁行皮肤盲检活检。病理结果:部分毛细血管腔内见淋巴细胞聚集,主要为B细胞,Ki-67指数较高,考虑为血管内淋巴瘤,弥漫性大B细胞型(非生发中心来源,三表达)。免疫组化结果:BeL-2(90%+),Mum-1(90%+),P53(-),血管CD34(+),血管CD31(+),AE1/AE3(上皮+),CD79α(+),PAX-5(+),BeL-6(30%+),CD3(-),肿瘤细胞CD5(+),CD10(-),CD20(+),CD30(Ki-1)(-),C-MYC(40%+),Ki-67(指数

90%)。原位杂交结果:EB病毒编码的小RNA原位杂交(-)。同时经支气管镜肺穿刺活检病理回报:部分毛细血管腔内见淋巴细胞聚集,主要为B细胞,Ki-67指数(70%)较高,考虑为血管内淋巴瘤,弥漫性大B细胞型。免疫组化基本同皮肤病理。重复PET-CT:双肺弥漫磨玻璃影及多发淡片,代谢不均匀稍增高(SUV_{max} 1.1~2.0),肝脏多发代谢增高灶(肝门区为著)(SUV_{max} 2.9~6.0),肠系膜上代谢增高淋巴结(SUV_{max} 2.0),双肱骨上段骨髓代谢不均匀增高(SUV_{max} 6.6),结合病史,淋巴瘤累及可能。

患者最终诊断非霍奇金淋巴瘤[弥漫大B细胞淋巴瘤,血管内大B细胞淋巴瘤(IVLBCL),AnnArbor分期IVB期,国际预后指数(IPI)5分,高危]。2020年7月30日起予Zan-R-Chop方案规律治疗(具体为:利妥昔单抗注射液700 mg静脉输液第0天,环磷酰胺1.4 g静脉输液第1天,表柔比星130 mg静脉输液第1天,长春地辛4 mg静脉输液第1天,泼尼松100 mg口服每日1次第1~5天、泽布替尼160 mg口服每日2次),同时予甲氨蝶呤和地塞米松鞘内注射治疗。至完稿时患者已完成8次化疗,进入随访期。患者的认知障碍和喘憋逐渐好转,完成5次化疗后复查胸部CT,肺部GGO病变较前吸收(图1M~P),但仍有下肢麻木、尿潴留,需要尿管辅助排尿。

诊治难点:

- 本患者存在多系统受累,包括肺部、中枢等,且病情多次波动、进展快,诊断困难。
- 血管内大 B 细胞淋巴瘤为一种少见的淋巴瘤,病理诊断困难。
- 患者多系统受累且病情进展快,诊断不明的情况下坚持对症支持治疗难度较大。

启示:

- 多发性肌炎患者合并肿瘤的风险高,特别是不典型肌炎患者,需要注意筛查肿瘤并密切随访。
- 随着病情的进展,患者的临床表现可能发生演变,需要注意密切观察临床症状改变,及时地调整诊疗思路。
- 对于怀疑血管内大 B 细胞淋巴瘤的患者,可以考虑皮肤盲检。

分析与讨论

患者老年男性,病程分为两阶段,第一阶段表现为发热、肺间质病变,合并炎症指标升高,ANA 阳性,肌电图提示肌源性病变,影像学提示肌肉炎性病变,且在加用大剂量激素治疗后症状好转,因此首先多发性肌炎的可能。然而在激素减量后再次发热,肺间质病变从下肺、外周受累为主,演变为双肺弥漫性病变,复查肌电图和肌肉活检未见肌源性改变,难以用原发病进展解释。炎性肌病与肿瘤密切相关,炎性肌病的肿瘤发病率是正常人群的 5~7 倍^[1]。曹阳等^[2]报道了 1 例皮肌炎,在治疗好转后出现高嗜酸血症,最终诊断乳腺癌。一项荟萃分析显示,皮肌炎和多发性肌炎患者发生肿瘤的风险分别是正常人群的 4.66 和 1.75 倍^[3]。另一项荟萃分析显示,皮肌炎、高龄、男性、呼吸困难、皮肤溃疡和抗转录调节因子(TIF)-1 γ 抗体为发生肿瘤的危险因素^[4]。因此,本患者需要高度警惕肿瘤的可能。

患者入院后喘息症状进行性加重,胸部 CT 呈双肺弥漫性 GGO 改变,提示肺泡间隔增厚或肺泡内填充,如脓液、水肿、出血、炎症或肿瘤细胞等。本患者支气管灌洗液非血性,无粉染物质,病原学均阴性。肿瘤方面,需要考虑支气管肺癌或淋巴瘤肺部受累。支气管肺癌通常支气管灌洗液阳性,而淋巴瘤肺部受累则需依赖肺活检。同时,患者逐渐出现多种神经系统症状,包括足底感觉减退、尿便障碍以及认知功能障碍,分别定位于外周神经、马尾神经以及中枢神经系统(CNS)。定性诊断需考虑糖尿病相关神经病变、慢性炎症性脱髓鞘疾病、自身免疫系统疾病以及肿瘤相关疾病。该患者有长年糖尿病病史,且既往血糖控制不佳,但入院后筛查眼底未见糖尿病相关眼底病变,不支持糖尿病相关小血管病变。患者无其他自身免疫系统疾病的临床表现,脑脊液未见蛋白-细胞分离。因此,需要考虑肿瘤的可能。

最终患者的皮肤病理和肺穿刺活检病理均证实存在 IVLBCL。IVLBCL 是一种少见的侵袭性淋巴瘤,肿瘤细胞

主要位于血管内,可累及全身所有血管,特别是毛细血管^[5]。主要临床表现为发热,皮肤(40.0%)和神经系统(51.6%)受累,特别是 CNS(48.9%)^[6]。皮肤的特征性表现为蜘蛛痣样的毛细血管扩张,此处活检的阳性率极高^[7];然而即便无明显皮疹,皮肤盲检仍有较高的诊断率^[8]。肺部是另一个重要的受累器官(30.8%)^[6],胸部 CT 可表现为小叶中心结节、小叶间隔增厚、GGO 和胸水等^[9],张炎等^[10]提出肺活检也可提供较高的诊断阳性率。其他受累器官还包括内分泌器官、肝脾和骨髓^[5]。

与其他 B 细胞淋巴瘤相似,一线治疗方案为化疗,加用利妥昔单抗后可显著提高患者的生存期(450 比 180 d, $P < 0.001$),无进展生存期(420 比 150 d, $P < 0.001$)和 1 年生存率(60.2% 比 29.2%, $P = 0.003$)^[6]。IVLBCL 的 CNS 复发率极高,特别是起病时即存在 CNS 受累者。因此,治疗方案需要兼顾中枢^[10]。近年来基础和临床研究显示布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton tyrosine kinase, BTK)抑制剂在 CNS 淋巴瘤中取得了较好的效果^[11],泽布替尼作为二代 BTK 抑制剂,其抑制 BTK 的能力更强,不良反应更小^[12],因此在本患者的化疗方案中添加泽布替尼治疗 CNS 受累。本患者经过含利妥昔单抗和泽布替尼的方案治疗后,部分临床症状得以缓解,但仍存在二便障碍。IVLBCL 的平均生存时间为 340 d,1 年和 3 年生存率分别为 42.3% 和 11.5%,提示预后不佳的因素包括高 LDH (≥ 700 U/L) 和 CNS 受累^[6]。其中,存在 CNS 受累者平均生存期可低至 5~7 个月^[13]。由于目前尚无明确证据证实自体干细胞移植在年轻弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的获益,且本患者持续存在尿潴留,移植期间发生感染的风险极高,因此患者完善 8 个疗程化疗后进入休养,暂未考虑移植。

本例患者以不典型肌炎起病,随后出现病情演变,逐渐出现新发神经系统症状,最终通过皮肤盲检和肺穿刺活检诊断 IVLBCL。提示临床医生需要注意观察患者病情的演变,及时调整诊断思路,对于高度怀疑 IVLBCL 的患者,可以考虑皮肤盲检。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 苟丽娟, 苏金梅, 赵岩, 等. 皮肌炎和多发性肌炎伴发肿瘤临床特点及文献回顾[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2012, 6(4):295-299. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2012.04.010.
- [2] 曹阳, 王立, 张烜, 等. 第 543 例乏力—转氨酶异常—气短—嗜酸性粒细胞升高[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(25): 1998-2001. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20201112-03076.
- [3] Qiang JK, Kim WB, Baibergenova A, et al. Risk of malignancy in dermatomyositis and polymyositis[J]. J Cutan Med Surg, 2017, 21(2): 131-136. DOI: 10.1177/1203475416665601.
- [4] Oldroyd A, Allard AB, Callen JP, et al. A systematic review and meta-analysis to inform cancer screening guidelines in idiopathic inflammatory myopathies[J]. Rheumatology (Oxford), 2021, 60(6): 2615-2628. DOI: 10.1093/

- rheumatology/keab166.
- [5] Ponzoni M, Campo E, Nakamura S. Intravascular large B-cell lymphoma: a chameleon with multiple faces and many masks[J]. *Blood*, 2018, 132(15): 1561-1567. DOI: 10.1182/blood-2017-04-737445.
- [6] Liu Z, Zhang Y, Zhu Y, et al. Prognosis of intravascular large B cell lymphoma (IVLBCL): analysis of 182 patients from global case series[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 10531-10540. DOI: 10.2147/CMAR.S267825.
- [7] 赵冰彬, 段明辉, 庄俊玲, 等. 第 502 例 全身浮肿—毛细血管扩张—发热—骨髓噬血细胞现象—下肢无力[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(18):1437-1440. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20190905-01973.
- [8] Banjongjit A, Chiratikarnwong K, Saelue P, et al. Random skin biopsy for diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma in a patient with hypoxemia and normal lung imaging[J]. *JAAD Case Rep*, 2018, 4(2): 149-151. DOI: 10.1016/j.jidcr.2017.11.013.
- [9] Masood S, Vijayan K, Wheeler YY. Primary lung intravascular large B-Cell lymphoma clinically mimicking sarcoidosis: a rare case report and review of literature[J]. *Respir Med Case Rep*, 2020, 29:100989. DOI: 10.1016/j.rmcr.2019.100989.
- [10] 张炎, 朱铁楠, 孙健, 等. 血管内大 B 细胞淋巴瘤 12 例临床分析[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(12):1004-1009. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.12.007.
- [11] Grommes C. Central nervous system lymphomas[J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2020, 26(6): 1476-1494. DOI: 10.1212/CON.0000000000000936.
- [12] 郭宗儒. 我国创制的抗肿瘤药物泽布替尼[J]. *药学学报*, 2020, 55(8): 1978-1982. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2020-0225.
- [13] Shimada K, Murase T, Matsue K, et al. Central nervous system involvement in intravascular large B-cell lymphoma: a retrospective analysis of 109 patients[J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(6): 1480-1486. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01555.x.

· 文献速览 ·

减重对阻塞性睡眠呼吸暂停严重程度的影响

Kuna ST, Reboussin DM, Strotmeyer ES, et al. Effects of weight loss on obstructive sleep apnea severity. Ten-year results of the sleep ahead study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(2): 221-229. DOI: 10.1164/rccm.201912-2511OC.

肥胖是阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)的主要危险因素。短期的临床试验报道体重减轻可引起 OSA 严重程度的改善。接受积极干预的参与者体重减轻幅度越大,衡量 OSA 严重程度的指标——呼吸暂停低通气指数(AHI)的改善也越明显。但强化生活方式干预对 OSA 严重程度的长期影响仍不清楚。“Sleep AHEAD(Action for Health in Diabetes)”是一项针对患有 2 型糖尿病和超重肥胖的 OSA 患者的随机对照试验,比较以减肥为重点的强化生活方式干预(ILI)与糖尿病支持和教育(DSE)对 OSA 严重程度的影响。本研究主要目的是确定 ILI 干预是否导致 10 年随访期间 AHI 的改善。研究结果显示,患有 II 型糖尿病和超重肥胖的 OSA 患者接受以减肥为重点的 ILI,在 10 年时 OSA 的严重程度明显降

低。但在最初的 4 年中,ILI 与 DSE 参与者中 OSA 严重程度改善的组间差异在 10 年的随访时不再有统计学意义。虽然如此,但在 10 年的随访中,ILI 组的 AHI 总体下降幅度大于 DSE 组。研究结果还发现 10 年期间 OSA 严重程度的改善与体重变化、基线 AHI 和独立于体重变化的干预措施 ILI 有关。本研究是迄今为止评价 ILI 体重管理对 OSA 严重程度影响的最长的随机对照试验,研究结果提示如果长期坚持减肥,将会对 OSA 严重程度起到明显的改善效果,从而增加该治疗方案的接受度。

(编译:王拢拢 欧琼 广东省人民医院 广东省医学科学院 广东省老年医学研究所呼吸与危重症医学科睡眠中心)