

· 病例报告 ·

# 干燥综合征合并多发肺大疱及多克隆性高丙种球蛋白血症一例

杨梅 谢军平

[关键词] 干燥综合征; 肺大疱; 多克隆性高丙种球蛋白血症

患者,女,39岁,因“咳嗽2年余,喘气2个月余”于2019年2月1日入院。患者2年前无明显诱因开始出现阵发性咳嗽,咳少许白黏痰,多次就诊于外院,予以止咳等对症处理,未予系统治疗。2个月前无明显诱因开始出现喘气,活动后多见并加重,活动耐量较前下降。病程中患者有口干、眼干症状。为求进一步诊治,于2019年1月31日至我院门诊就诊,胸部CT检查结果显示:双肺多发肺大疱及散在慢性炎症,见图1;肺功能检查结果显示:第1秒用力呼气容积( $FEV_1$ )1.43 L, $FEV_1$ /用力肺活量(FVC)60.91%。门诊以“呼吸困难原因待查”收入院。既往身体健康。入院体格检查:T 36.2℃,P 100次/分,R 19次/分,Bp 108/72 mmHg,猖獗性龋齿,余系统体格检查未见明显异常。辅助检查:血气分析:pH 7.31(7.35~7.45,括号内为正常参考值范围,以下相同), $PaO_2$  118 mmHg(83~108 mmHg), $PaCO_2$  32 mmHg(35~45 mmHg),剩余碱(BE) -9.1 mmol/L(-2.3~3.0 mmol/L);血常规:WBC计数 $3.42 \times 10^9/L$ ( $3.50 \sim 9.50 \times 10^9/L$ ),RBC计数 $2.28 \times 10^{12}/L$ ( $4.30 \sim 5.80 \times 10^{12}/L$ ),Hb 73 g/L(130~175 g/L);肾功能:血尿素氮8.19 mmol/L( $3.10 \sim 8.00$  mmol/L),血肌酐(SCr)159.68  $\mu$ mol/L( $57.00 \sim 97.00$   $\mu$ mol/L);电解质:钾3.36 mmol/L( $3.50 \sim 5.30$  mmol/L),钠133.72 mmol/L( $137.00 \sim 147.00$  mmol/L),氯111.28 mmol/L( $99.00 \sim 110.00$  mmol/L);肝功能:球蛋白75.6 g/L( $20.0 \sim 40.0$  g/L);红细胞沉降率37 mm/h( $0 \sim 15$  mm/h),肿瘤3项[甲胎蛋白(AFP)+癌胚抗原(CEA)+糖类抗原(CA)199]+CA125:CA199 55.02 U/ml( $0 \sim 37.00$  U/ml),其余3项均正常;抗核抗体(ANA)谱:ANA S型阳性,定量为1:3 200,抗细胞浆抗体阳性;抗干燥综合征(SS)A抗体(+++),抗Ro-52抗体(+++),抗SSB抗体(+++);风湿4项:类风湿因子105 IU/ml( $0 \sim 20$  IU/ml),抗环瓜氨酸多肽抗体、抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体、抗链球菌溶血素“O”均正常;免疫功能6项:IgG 70.1 g/L( $7.3 \sim 16.0$  g/L),IgA 6.36 g/L( $0.70 \sim 5.00$  g/L),血清补体C3 0.594 g/L( $0.900 \sim 1.800$  g/L),血C反应蛋白、血清补体C4、IgM、肌酶谱、凝血功能、B型脑钠肽检查均未见明显异常。心脏超声检查示:左心室射血分数正常,三尖瓣轻度反流,二尖瓣、主动脉瓣可见微量反流血流。腹部超声检查结果显示:肝脏内可见钙化灶;脾脏肿大;胆囊、胰腺未见明显异常。因患者风湿免疫系统指标明显异常,考虑风湿免疫系统疾病,

遂请风湿科医师会诊,诊断为“干燥综合征”。又因贫血和球蛋白明显升高,请血液内科医师会诊后考虑骨髓瘤及风湿免疫系统疾病均可能致球蛋白升高,建议完善骨髓相关检查。尿液 $\kappa$ 轻链、 $\lambda$ 轻链检测结果: $\kappa$ 轻链34.10 mg/dl( $0 \sim 1.85$  mg/dl), $\lambda$ 轻链29.80 mg/dl( $0 \sim 5.00$  mg/dl);血清 $\kappa$ 、 $\lambda$ 轻链检测结果: $\kappa$ 轻链43.70 g/L( $6.29 \sim 13.50$  g/L), $\lambda$ 轻链25.10 g/L( $3.13 \sim 7.23$  g/L)。血清全自动蛋白电泳结果: $\alpha_2$ 球蛋白:3.5%( $6.0\% \sim 10.0\%$ ), $\beta_1$ 球蛋白:3.3%( $7.0\% \sim 11.0\%$ ), $\gamma$ 球蛋白:53.1%( $9.0\% \sim 18.0\%$ ),白蛋白:33.4%( $62.0\% \sim 71.0\%$ )。骨盆、胸椎、腰椎及颅骨正位X线检查结果显示:胸椎、腰椎轻度退行性改变,颅骨及骨盆骨未见明显骨质异常征象。骨髓涂片检查结果显示:骨髓增生活跃,粒红比减低。粒系、红系、巨核系3系增生活跃,粒系呈中毒性改变,成熟红细胞呈缗钱状排列,血小板散在或成簇可见。染色体核型检查结果:46,XX[20],实验诊断结果提示:此患者标本经培养后分析20个中期相细胞,在所采用的技术范围内,未见异常染色体克隆,所分析的核型均为正常核型。血清免疫固定电泳结果显示:血清固定电泳(ELP)上无M蛋白带,与IgG、IgM及血清 $\kappa$ 轻链、 $\lambda$ 轻链形成的特异性反应沉淀带显示多克隆增加,与IgD、IgE均未形成特异性反应沉淀带。尿液本周氏蛋白电泳结果显示:ELP上无M蛋白带,与重链IgG、重链IgM、重链IgA及血清 $\kappa$ 轻链、 $\lambda$ 轻链、游离 $\kappa$ 轻链、 $\lambda$ 轻链均未形成特异性反应沉淀带。结合患者病史、症状、特征及相关辅助检查结果,诊断为:1. SS性肺病变;2. 多克隆性高丙种球蛋白血症;3. 肾功能不全;4. 中度贫血;5. 脾脏肿大;6. 胸椎退行性病变;7. 腰椎退行性病变。予以甲强龙、多索茶碱、氨溴索等药物治疗,经治疗后患者喘气症状较前稍缓解,患者及家属要求出院。出院后患者未规律服药,喘气症状再次加重,于2019年7月15日再次就诊于我院,2019年7月16日复查胸部CT结果显示:肺气肿伴多发肺大疱,双肺散在炎症,较2019年1月31日略有增多,见图2。考虑单用糖皮质激素疗效不佳,建议患者使用免疫制剂联合糖皮质激素治疗,并告知其药物不良反应,患者及家属同意此方案,于2019年7月18日开始予以环磷酰胺0.8 g 静脉滴注抗免疫治疗,甲泼尼龙(12 mg 每日1次口服)抗炎,奥美拉唑(40 mg 每日1次口服)护胃,骨化三醇软胶囊、碳酸钙D<sub>3</sub>预防骨质疏松,吡非尼酮(0.2 g 每日3次口服)抗纤维化,复方磺胺甲氧唑片(0.96 g 每日1次口服)预防真菌感染等治疗。此后建议患者遵医嘱每月规律予以环磷酰胺治疗。患者分别于2019年9月3日、10月3日、11月3日再次予以环磷酰胺0.8 g 静脉滴注治疗(累计3.2 g),其余治疗方案基本同前。于2019年11月5日复查免疫功能6项:IgG

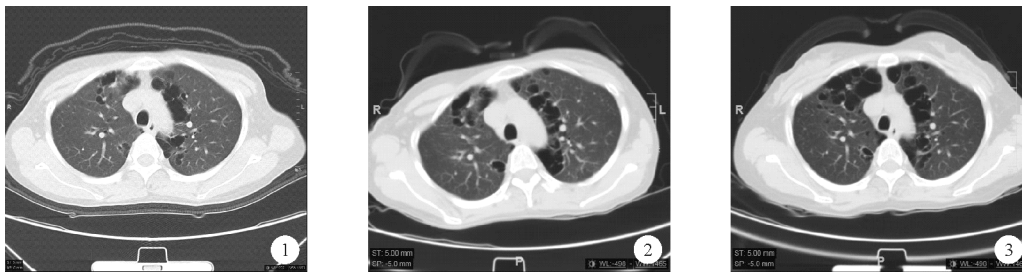


图 1 2019 年 1 月 31 日患者胸部 CT 检查结果 图 2 2019 年 7 月 16 日患者胸部 CT 检查结果 图 3 2019 年 11 月 5 日患者胸部 CT 检查结果

39.90 g/L, 血清补体 C3 0.745 g/L, 血 C 反应蛋白、血清补体 C4、IgM、IgA 均正常, 复查胸部 CT 结果示: 肺气肿伴多发肺大疱, 双肺散在炎症, 双肺炎症及实变较 2019 年 7 月 16 日减轻, 见图 3。复查肺功能示: FEV<sub>1</sub> 2.52L, FEV<sub>1</sub>/FVC 71.3%。患者于 2019 年 11 月 7 日出院, 出院后规律口服甲泼尼龙片 10 mg 每日 1 次, 每两周减量 2 mg, 减至 8 mg 每日 1 次维持; 吡非尼酮胶囊 0.4 g 每日 3 次口服, 同时辅以骨化三醇软胶囊、碳酸钙 D<sub>3</sub> 等治疗。出院后电话随访 1 次, 患者诉眼干、口干、喘气症状较前明显好转, 结膜易变红, 眼部分泌物较多, 偶尔咳嗽咳痰。

## 讨 论

SS 是一种自身免疫性疾病, 常见发病年龄为 40~60 岁, 女性多见, 通常影响外分泌腺并导致口干和眼干, 由于病变可波及皮肤、肌肉、血管、肺、肾脏等器官和系统, 可出现多系统和多器官损害的症状<sup>[1-2]</sup>。约 40%~60% 的患者合并其他结缔组织疾病或自身免疫性疾病, 其血清中有多种自身抗体和高免疫球蛋白。

75% 的 SS 患者可有肺部受累, 但仅 20% 的患者有明显的呼吸系统症状, 主要表现为活动性呼吸困难、干咳。SS 累及肺部时的主要表现为间质性肺炎 (主要包括非特异性间质性肺炎、淋巴细胞性间质性肺炎和普通型间质性肺炎等)、肺动脉高压及肺大疱<sup>[3]</sup>。其中间质性肺炎为最常见表现, 患病率约为 3%~38%<sup>[4]</sup>, 胸部 CT 检查的主要表现为胸膜下或肺基底磨玻璃影, 患者对初始的糖皮质激素治疗反应较好, 但仍有 1/3 的患者在确诊数年后死亡, 或因为免疫抑制剂治疗后出现的并发症而导致严重感染<sup>[5]</sup>。肺部影像学以双肺多发肺大疱为主要表现的 SS 肺间质改变在国内外以个案报道居多。有研究者推测肺大疱的成因可能为: 淋巴细胞浸润小气道引起细支气管狭窄, 进而导致通气障碍, 特别是在呼气时, 气体残留在肺内, 则肺泡内的压力升高, 最终导致肺大疱形成<sup>[6]</sup>。SS 合并间质性肺病在药物治疗上可选用环磷酰胺、CD20 单克隆抗体等。本例患者以“咳嗽 2 年余, 喘气 2 个月余”入院, 且有口干、眼干及龋齿表现, 结合相关辅助检查诊断为 SS, 患者既往身体健康, 综合考虑患者双肺多发肺大疱为 SS 所致。患者肺功能较差, 结合胸部影像学资料, 可预测该患者预后欠佳。

SS 疾病早期以 B 淋巴细胞增生为主, 因此高丙种球蛋白血症是 SS 免疫学异常的一个重要特点。一项超过 25 年的单中心病例回顾性研究结果表明, SS 合并高丙种球蛋白血症患者占 36.8%, 其中以多克隆性多见, 在部分 SS 患者中可通过免疫固定电泳发现单克隆性丙种球蛋白, 最多见类型为 IgG<sup>[7]</sup>。合并

单克隆性高免疫球蛋白血症应排除血液系统恶性增殖性疾病, 如多发性骨髓瘤、淋巴瘤等<sup>[8-9]</sup>。SS 合并高丙种球蛋白血症可能的机制与免疫病长期的慢性炎症刺激所致 B 细胞活化、反应性浆细胞增生有关, 具体机制尚不清楚<sup>[10]</sup>。在 SS 中, 高免疫球蛋白血症常提示疾病可能处于活动进展期, 因此对于即使无系统性损伤的患者同样应给予全身积极的免疫治疗。高丙种球蛋白血症对糖皮质激素的治疗敏感<sup>[8-9]</sup>。本例患者因球蛋白明显升高, 全身浅表淋巴结均未触及, 为排除血液系统恶性增殖性疾病, 积极完善骨髓穿刺检查, 结合血清免疫固定电泳结果, 已排除多发性骨髓瘤等血液系统恶性增殖性疾病。由于高丙种球蛋白血症对糖皮质激素治疗敏感, 本例患者经糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗后, 复查肝功能示球蛋白下降。

SS 患者胸部影像学检查示双肺多发肺大疱且既往身体健康, 尤其是青年女性患者, 应考虑风湿免疫系统疾病, 需积极完善肺功能及风湿免疫系统相关检查。SS 是一种良性病变, 但可继发血液系统肿瘤, 对于球蛋白升高明显者, 应积极完善骨髓相关检查以排除血液系统肿瘤, 以免漏诊和误诊, 做到早发现、早诊断、早治疗, 进而改善患者预后。

## 参 考 文 献

- [1] 刘军, 郭娟, 周炜. 干燥综合征患者唇腺浆细胞分布特点及相关因素的研究[J]. 中国医药, 2018, 13(9): 1377-1381.
- [2] 陈建明, 林福安, 张荔群, 等. 原发性干燥综合征合并脑梗死 24 例临床特点分析[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(5): 346-347.
- [3] Dong X, Zhou J, Guo X, et al. A retrospective analysis of distinguishing features of chest HRCT and clinical manifestation in primary Sjogren's syndrome-related interstitial lung disease in a Chinese population[J]. Clin Rheumatol, 2018, 37(11): 2981-2988.
- [4] 赵福涛, 周曾同, 沈雪敏, 等. 原发性干燥综合征多学科诊治建议[J]. 老年医学与保健, 2019, 25(1): 7-10, 20.
- [5] Tian X, Yi E, Ryu J. Lymphocytic interstitial pneumonia and other benign lymphoid disorders[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2012, 33(5): 450-461.
- [6] 曹小燕, 叶青. 原发性干燥综合征合并肺大疱 1 例[J]. 西部医学, 2009, 21(7): 1098.
- [7] Abrol E, Gonzalez-Pulido C, Praena-Fernandez JM, et al. A retrospective study of long-term outcomes in 152 patients with primary Sjogren's syndrome: 25-year experience[J]. Clin Med (Lond), 2014, 14(2): 157-164.
- [8] 范薇, 李凯彦, 陈旭艳, 等. 不同性别原发性干燥综合征患者血液系统损害的临床特点比较[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(8): 552-555.
- [9] 邓雪蓉, 张卓莉. 干燥综合征的血液系统表现及治疗[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(6): 21-24.
- [10] Raposo A, Peixoto D, Bogas M. Monoclonal gammopathy and rheumatic diseases[J]. Acta Reumatol Port, 2014, 39(1): 12-18.

(收稿日期: 2019-07-08)

(本文编辑: 周三凤)