

具有自身免疫特征的儿童间质性肺炎的1例临床分析

杜加庭

西安医学院, 陕西 西安

收稿日期: 2022年12月28日; 录用日期: 2023年1月21日; 发布日期: 2023年1月30日

摘要

自身免疫特征的间质性肺炎(interstitial pneumonia with autoimmune features, IPAF)是一种临床特征提示有潜在的自身免疫性过程, 但不符合既定的结缔组织病(Connective tissue disease, CTD)标准的特发性间质性肺炎(Interstitial pneumonia, IIP)。可累及血管、皮肤、关节、肺等器官, 病情呈反复发作和缓解的交替过程, 以女性发病率居多, 大部分患者预后良好, 肺部血管受累者预后不佳。现将西安市儿童医院收治的1例自身免疫特征的间质性肺炎患者临床资料及诊疗过程, 结合相关文献学习, 做如下报道。

关键词

自身免疫特征的间质性肺炎, 间质性肺炎, 结缔组织病

Clinical Analysis of 1 Case of Interstitial Pneumonia in Children with Autoimmune Features

Jiating Du

Xi'an Medical College, Xi'an Shaanxi

Received: Dec. 28th, 2022; accepted: Jan. 21st, 2023; published: Jan. 30th, 2023

Abstract

Interstitial pneumonia with autoimmune features is a clinical feature that suggests an underlying autoimmune process but does not meet the established criteria for connective tissue disease Interstitial pneumonia. It can involve blood vessels, skin, joints, lungs and other organs, and the condition is an alternating process of recurrent attacks and remission, with most female morbidity,

most patients have a good prognosis, and pulmonary vascular involvement has a poor prognosis. The clinical data and diagnosis and treatment process of one patient with interstitial pneumonia with autoimmune characteristics admitted to Xi'an Children's Hospital are combined with relevant literature study to make the following report.

Keywords

Interstitial Pneumonia of Autoimmune Features, Interstitial Pneumonia, Connective Tissue Disease

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

自身免疫特征的间质性肺炎(interstitial pneumonia with autoimmune features, IPAF)主要累积肺脏, 局部症状表现在皮肤、关节等部位也较常见。但是因为其缺乏特异的临床表现, 起病隐匿, 临床医生对该疾病认识不足, 易造成误诊误治, 现对西安市儿童医院风湿免疫科收治的 1 例具有自身免疫特征的间质性肺炎病例进行报道以增加对该病的认识。

2. 一般资料

患者, 女性, 8 岁 8 月, 因“咳嗽、气短 5 月余”于 2021 年 08 月 07 日入西安市儿童医院风湿免疫科。病程中无发热、盗汗, 无胸痛、咳痰、咯血, 无口干、眼干, 无关节肿痛, 无肌痛、皮疹, 无脱发、口腔溃疡、雷诺现象。

既往史: 患儿于 2021 年 2 月开始出现咳嗽、气短, 早晚无规律, 活动后加重, 2021 年 2 月 24 日在外院住院治疗, 查胸部 CT 示双肺多发渗出性病灶, 多考虑感染性病变; 双侧胸膜局限性增厚、粘连, 肺泡灌洗液高通量检测未检出病原, 侵袭性真菌感染检测 GSY 219 pg/ml, 考虑真菌感染, 给予抗真菌及糖皮质激素(具体用药及剂量不详)治疗, 2 月 26 日患儿症状稍有缓解, 3 月 11 日复查胸部 CT 示: 对比前片双肺多发渗出性病灶较前略吸收; 双侧胸膜局限性增厚、粘连, 较前减轻。同时患儿临床症状明显缓解, 3 月 13 日患儿出院后继续抗真菌治疗, 出院后 3 月 30 日患儿再次出现咳嗽、气短, 于当地医院住院治疗, 复查胸部 CT 示: 双肺多发渗出性病灶较前未见明显变化, 目前病变仍沿支气管血管束分布、且多发小叶间隔增厚; 双侧胸膜局限性增厚、粘连, 较前变化不大。复查侵袭性真菌感染检测 GSY 218.85 pg/ml, 仍考虑真菌感染, 予以伏立康唑(20 天)静滴、甲泼尼龙静滴(7 天)、口服甲泼尼龙片(13 天)治疗, 患儿症状明显缓解, 4 月 16 日复查胸部 CT: 双肺多发渗出性病灶较前部分吸收、好转, 双肺间质性改变较前减轻; 双侧胸膜局限性增厚、粘连; 住院治疗 20 天后(4 月 20 日)出院继续口服伏立康唑片 14 天及甲泼尼龙片(24 mg, 每三天减 4 mg) 15 天治疗。停药 19 天后患儿再次出现咳嗽、气促, 伴有精神差。

查体: 体温 36.6℃, 呼吸 23 次/分钟, 血压 96/64 mmHg, 体重 30 kg。神志清, 精神可。全身无皮疹, 皮肤无脱屑, 无脱发, 咽无充血, 扁桃体 II°肿大, 未见分泌物。三凹征阴性, 呼吸 20~25 次/分钟, 双肺呼吸音粗, 未闻及干湿性啰音及喘鸣音。心界大小正常, 心律整齐, 心音有力, 心前区未闻及杂音。腹部平软, 肝脾肋下未触及, 肠鸣音 4 次/分, 无气过水声。四肢关节活动正常, 无关节肿痛, 无肌痛, 神经系统查体未见异常。

辅助检查: 血尿粪常规、超敏 C 反应蛋白、降钙素原、肝肾功、心肌酶、甲状腺功能、总 IgE、体液免疫、细胞免疫、结核感染 T 细胞检测、变应原(吸入 + 食入)、直接抗人球蛋白试验、间接抗人球蛋白

白试验、G、GM 试验：正常；心电图、心脏彩超、鼻咽喉镜、骨髓细胞学检查：正常。电子支气管镜检查未见异常，肺泡灌洗液高通量检查未见异常，肺部活检病理诊断：免疫组化提示有较多白细胞、血管内皮细胞及少量肺上皮细胞，免疫组化：CD31 (血管内皮)、CD34 (+)、CK (少量+)、LCA (白细胞+)、TTF (个别+)。胸部 CT：双肺弥漫性间质改变(考虑 NSIP 重叠 OP)。肺功能：重度混合性通气功能障碍，类风湿因子：正常，特发性炎性疾病谱：阴性，抗核抗体系列及抗中性粒细胞胞浆抗体：pANCA 阳性，抗核抗体(1:32)、抗核抗体(1:100)：阳性，余正常。

诊断及鉴别诊断：入院后根据结合患儿的血清学(抗核抗体阳性)、胸部高分辨 CT (图 1) 示 NSIP 重叠 OP 及除外其他病因导致的间质性肺炎，故诊断 IPAF；患儿诊断间质性肺疾病(ILD)明确。患儿为学生，居住环境无粉尘、毒气体接触史，真菌相关感染指标均正常，肺泡灌洗液检查未见异常，无宠物饲养，故不考虑职业/环境相关的 ILD；患儿近期无细胞毒药物和非细胞毒药应用史或放射线照射、氧中毒史，故不考虑药物/治疗相关的 ILD；患儿抗核抗体系列及抗中性粒细胞胞浆抗体阳性。需考虑结缔组织病可能，但患儿无反复皮疹、脱发、口腔溃疡、口眼干燥、关节肿痛等临床症状，特发性炎性肌病谱阴性，肌电图正常。故结缔组织病暂不考虑。患儿支气管镜下行肺组织活检正常、肺泡灌洗液正常，患儿无哮喘，提示无外源性过敏性肺泡炎或嗜酸粒细胞增多症及肿瘤。患儿无胸腔积液、关节炎、结节性红斑、淋巴结肿大和肝脾肿大，故暂不考虑结节病。

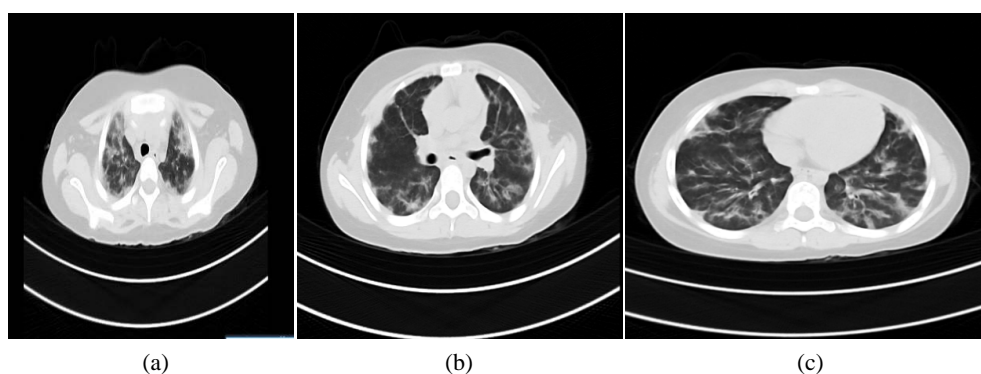


Figure 1. Results of chest CT examination after admission: The texture of both lungs is thickened and blurred, the light transmittance of both lungs is uneven, multiple patchy and cord-like shadows are scattered in both lungs, the boundaries are blurred, and the nonspecific interstitial pneumonia of both lungs changes, and organic pneumonia is not excluded

图 1. 患者入院后胸部 CT 检查结果：双肺纹理增粗、模糊，双肺透光度不均匀，双肺内散在多发斑片状、索条状阴影，边界模糊，双肺非特异性间质性肺炎改变，且机化性肺炎不排除

治疗及转归：08.13 予口服醋酸泼尼松片 15 mg/次，2 次/天；硫酸羟氯片 0.1 g/早，0.05 g/晚；吗替麦考酚酯 0.25 g/次，3 次/天，经治疗患儿临床症状明显缓解，于 08~18 出院；出院后未再咳嗽，气短。此后患儿于我院定期复查复胸部 CT 如下(图 2~4)。2022.02.28 患儿再次入我院评估，复查肺功能提示：最大肺活量、用力肺活量：正常；① 第 1 秒用力肺活量：正常；② 第 1 秒用力肺活量占用力肺活量的比值：正常；③ FEF75 占预计值：正常；④ 呼气中段流速占预计值：正常。意见：患儿通气功能正常，请结合临床。特发性炎性肌病谱：抗 Mi-2 α 抗体 IgG、抗 Mi-2 β 抗体 IgG、抗 TIF1 γ 抗体 IgG、抗 MDA5 抗体 IgG、抗 NXP2 抗体 IgG、抗 SAE1 抗体 IgG、抗 Ku 抗体 IgG、抗 PM-Scl100 抗体 IgG、抗 PM-Scl75 抗体 IgG、抗 Jo-1 抗体 IgG、抗 SRP 抗体 IgG、抗 PL-7 抗体 IgG、抗 PL-12 抗体 IgG、抗 EJ 抗体 IgG、抗 OJ 抗体 IgG、抗 Ro-52 抗体 IgG、抗 cN-1A 抗体 IgG、抗 HMGCR 抗体 IgG：阴性。抗核抗体 15 项：抗核抗体、抗 M2 抗体 IgG、抗核糖体 P 蛋白抗体 IgG、抗组蛋白抗体 IgG、抗核小体抗体 IgG、抗 PCNA 抗体 IgG、抗 CENP B 抗体 IgG、抗 Jo-1 抗体 IgG、抗 PM-Scl 抗体 IgG、抗 Scl-70 抗体 IgG、抗 SS-B 抗

体 IgG、抗 Ro-52 抗体 IgG、抗 SS-A 抗体 IgG、抗 Sm 抗体 IgG、抗 nRNP/Sm 抗体 IgG、抗 dsDNA 抗体 IgG：阴性。抗中性粒细胞胞浆抗体：正常。目前激素规律减量中。

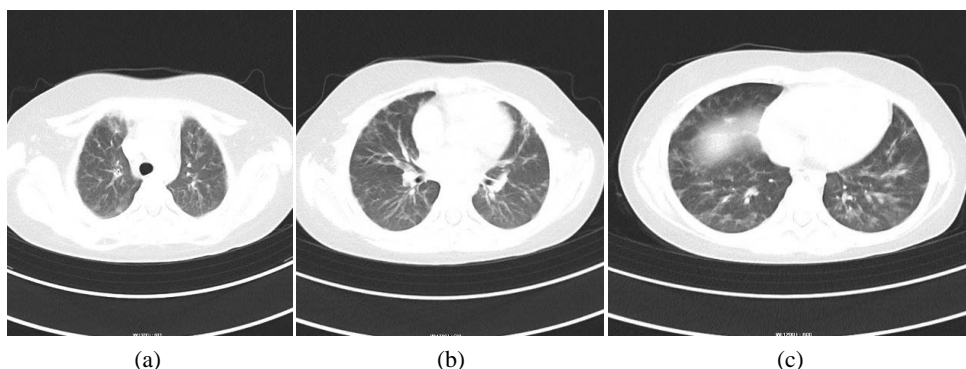


Figure 2. Chest CT results of patients on September 2: The texture of both lungs is thickened and blurred, the light transmittance of both lungs is uneven, and multiple patchy and cord-like shadows are scattered in both lungs, and the boundaries are blurred and the extent is narrower than before

图 2. 患者 9 月 2 日胸部 CT 结果：双肺纹理增粗、模糊，双肺透光度不均匀，双肺内散在多发斑片状、索条状阴影，边界模糊，范围较前缩小

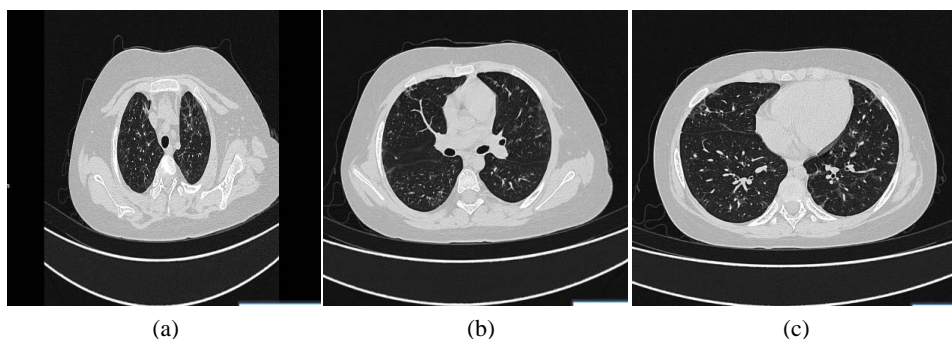


Figure 3. Chest CT results of patients on September 28: The texture of both lungs is thickened and blurred, the light transmittance of both lungs is uneven, and multiple ground-glass shadows and cable shadows are scattered in both lungs, and the range is reduced compared with before

图 3. 患者 9 月 28 日胸部 CT 检查结果：双肺纹理增粗、模糊，双肺透光度不均匀，双肺内散在多发磨玻璃影及索条影，范围较前缩小

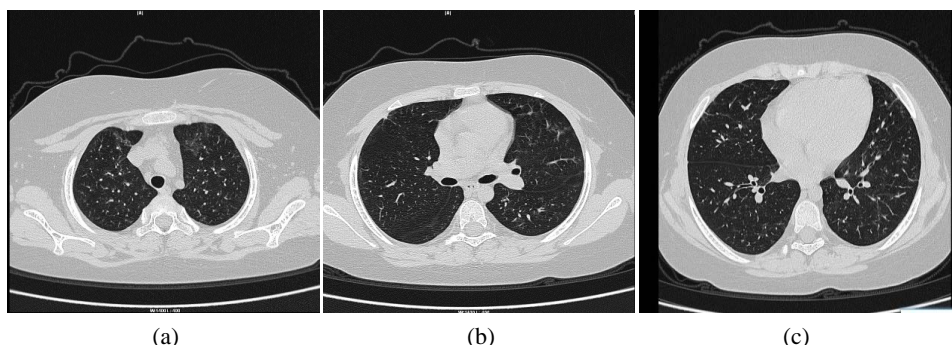


Figure 4. Chest CT Results of the patient on November 23: The texture of both lungs is thickened and blurred, the light transmittance of both lungs is uneven, and multiple linear and cord-like shadows are scattered in both lungs, and the range is reduced and reduced compared with the previous one

图 4. 患者 11 月 23 日胸部 CT 检查结果：双肺纹理增粗、模糊，双肺透光度不均匀，双肺内散在多发线状、索条状影，范围较前缩小、减少

3. 讨论

间质性肺炎(ILD)是以弥漫性肺实质、肺泡炎和间质纤维化为基本病理改变的不同类疾病群构成临床病理实体的总称[1][2]。引起间质性肺炎的常见原因主要为环境因素、药物因素、免疫因素。特发性间质性肺炎(IIP)是指不明原因的间质性肺炎,其中一类与 IIP 不同,除间质性肺炎的表现外,还具备一些临床、血清学或影像学特征提示其存在潜在的自身免疫反应,但这些特征又达不到结缔组织病(CTD)的诊断标准。针对这一类患者,2015年欧洲呼吸学会(ERS)和美国胸科学会(ATS)将其命名为具有自身免疫特征的间质性肺炎(IPAF)[3]。IPAF 的诊断要点:1) 经高分辨率 CT (HRCT)或肺活检确诊有间质性肺炎;2) 排除其他已知的病因;3) 未达到现有的 CTD 诊断标准;4) 至少满足临床、血清学、形态学三方面中的任意两方面,每方面中至少一项特征。

IPAF 临床方面的诊断标准主要由肺外症状和体征组成,包括远端手指皮肤裂纹(技工手)、雷诺现象、手掌或指腹毛细血管扩张、远端指尖皮肤溃疡、炎性关节炎或多关节晨僵 ≥ 60 min、手指背侧固定性皮疹等。血清学方面,主要是指对 CTD 特异性较强的外周抗体,如抗核抗体(ANA)、RF、抗 CCP、抗 dsDNA、抗 SSA、抗 SSB 等。IPAF 的形态学包括影像学 and 肺组织病理学,以及其他诊断方法证实除间质性肺炎外的气管、肺血管、胸膜等多部位受累。HRCT 提示影像学类型有:非特异性间质性肺炎(NSIP)、机化性肺炎(OP)、NSIP 重叠 OP、淋巴细胞性间质性肺炎(Lymphocytic Interstitial Pneumonia, LIP)。肺活检组织病理学类型有: NSIP、OP、NSIP 重叠 OP, 间质的淋巴细胞浸润伴有生发中心形成,弥漫性淋巴浆细胞浸润(伴或不伴淋巴滤泡增生)。国外多数学者报道 IPAF 临床特征最常见的为雷诺现象,而国内报道则以关节炎或多关节晨僵为主[4][5],本例患儿无临床特征。形态学方面,Chartrand 等[6]观察到 HRCT 主要表现为 NSIP 和 OP,本例符合 NSIP 和 OP 的特点。血清学方面,以抗核抗体 ANA 阳性所占比例最高[5][7],本例患儿抗核抗体阳性。

目前关于 IPAF 治疗的研究较少。Ahmad [8]等报道的 57 例 IPAF 患者中 56 例接受了治疗,其中 38 例(67.9%)患者接受了糖皮质激素治疗,16 例(28.6%)患者接受了免疫抑制剂治疗,仅有 3 例(5.4%)进行抗纤维化治疗。Chartrand [6]等报道的 IPAF 患者大多数接受了免疫抑制治疗,其中 81.8%接受糖皮质激素治疗,76.4%联合使用其他种类的免疫抑制剂,最常用的是吗替麦考酚酯。一项关于吗替麦考酚酯治疗 IPAF 的回顾性研究发现:与 24 例未用吗替麦考酚酯治疗患者相比,吗替麦考酚酯可以减缓 HRCT 表现为肺内磨玻璃密度影为主、网格影较少的患者病情进展,可能使 IPAF 患者获益,本例患儿使用糖皮质激素联合吗替麦考酚酯治疗,1 个月后复查胸部影像学明显减轻,临床症状消失。

一些研究显示[9] 52.8%的 IPAF 患者以咳嗽、气喘为首发症状就诊呼吸科,首诊的呼吸科医师对 IPAF 的认知有限,特别是未及时进行相关特异性血清学自身抗体检测,从而导致 IPAF 的漏诊,未能适时地使用免疫抑制剂遏制免疫炎性损伤,最后经过风湿免疫科医师的会诊后确认。而本例患者因为气短伴双肺弥漫病变就诊于外院呼吸科,侵袭性真菌感染检测 GSY 219 pg/ml,当地医院倾向真菌感染导致间质性肺炎可能,予以糖皮质激素联合伏立康唑诊断性抗真菌治疗,患儿停用糖皮质激素后临床症状易反复,复查胸部 CT 较前加重,进一步于我院风湿免疫科就诊,期间发现患儿非严重免疫抑制患儿,血液、肺泡灌洗液培养无真菌感染,G、GM 试验阴性,故不考虑真菌感染所致间质性肺炎,最终诊断具有自身免疫特征的间质性肺炎。就 ILD 患儿而言,一项研究显示[10]风湿免疫病学医师的评估很大程度上改变了最终的诊断。提示风湿科医师对此病诊断的重要性,一旦有疑似 IPAF 患者,应尽早让风湿科医师介入,一起商讨疾病的诊断、分期及治疗目标,提高 IPAF 的诊治率。

参考文献

- [1] Fischer, A., Antoniou, K.M., Brown, K.K., *et al.* (2015) An Official European Respiratory Society/American Thoracic

- Society Research Statement: Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features. *European Respiratory Journal*, **46**, 976-987. <https://doi.org/10.1183/13993003.00150-2015>
- [2] 才开·莎热丽, 迪丽努尔·乌甫尔, 拜合提尼沙·吐尔地, 裴华莲, 王可, 徐思成. 无创正压通气对间质性肺疾病所致呼吸衰竭稳定期患者的肺康复治疗效果及生活质量改善观察[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(4): 348-352.
- [3] Zhang, X., Zhou, B., Osborn, T., Bartholmai, B. and Kalra, S. (2019) Lung Ultrasound Surface Wave Elastography for Assessing Interstitial Lung Disease. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, **66**, 1346-1352. <https://doi.org/10.1109/TBME.2018.2872907>
- [4] Kelly, B.T. and Moua, T. (2018) Overlap of Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features with Undifferentiated Connective Tissue Disease and Contribution of UIP to Mortality. *Respirology*, **23**, 600-605. <https://doi.org/10.1111/resp.13254>
- [5] 郭丽娅, 李浩源, 焦以庆, 等. 71例具有自身免疫特征的间质性肺炎的临床特点[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2020, 13(3): 382-385.
- [6] Ito, Y., Arita, M., Kumagai, S., *et al.* (2017) Serological and Morphological Prognostic Factors in Patients with Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features. *BMC Pulmonary Medicine*, **17**, 111. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0453-z>
- [7] Ahmad, K., Barba, T., Gamondes, D., *et al.* (2017) Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features: Clinical, Radiologic, and Histological Characteristics and Outcome in a Series of 57 Patients. *Respiratory Medicine*, **123**, 56-62. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.10.017>
- [8] Chartrand, S., Swigris, J.J., Stanchev, L., Lee, J.S., Brown, K.K. and Fischer, A. (2016) Clinical Features and Natural History of Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features: A Single Center Experience. *Respiratory Medicine*, **119**, 150-154. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.09.002>
- [9] 郑雅文. 具有自身免疫特征的间质性肺炎的临床特征及转化为自身免疫风湿性疾病的影响因素分析[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2021.
- [10] Levi, Y., Israeli-Shani, L., Kuchuk, M., Epstein Shochet, G., Koslow, M. and Shitrit, D. (2018) Rheumatological Assessment Is Important for Interstitial Lung Disease Diagnosis. *Journal of Rheumatology*, **45**, 1509-1514. <https://doi.org/10.3899/jrheum.171314>