

引用本文:刘凤娇,吴应行,王燕,等.隐源性机化性肺炎1例及文献复习[J].安徽医药,2022,26(10):1993-1996.

DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.10.020.

◇临床医学◇



隐源性机化性肺炎1例及文献复习

刘凤娇,吴应行,王燕,符丹丹

作者单位:遵义医科大学第二附属医院呼吸内科,贵州 遵义 563006

通信作者:符丹丹,女,副主任医师,研究方向为呼吸介入,Email:fdd5920@126.com

摘要: **目的** 掌握隐源性机化性肺炎(cryptogenic organizing pneumonia, COP)的临床特点,提高临床医生对COP的诊治水平,避免误诊,达到精准诊治。**方法** 收集遵义医科大学第二附属医院呼吸内科2020年2月27日收治酷似肺癌的1例COP临床特点、影像学资料并进行回顾性分析与研究。**结果** 该例影像学表现与肺癌重叠,经2次非同一部位经皮肺穿刺活检,病理结果均提示机化性肺炎,排除其他继发性因素后考虑COP,经糖皮质激素治疗1个月病灶基本吸收。**结论** COP的诊疗需临床-影像-病理三方密切合作、综合分析,结合临床资料和放射学专业知识,并进行活检获得组织病理学证据。

关键词: 隐源性机化性肺炎; 肺癌; 肺组织活检; 肉芽组织; 糖皮质激素

A case of cryptogenic organizing pneumonia and literature review

LIU Fengjiao, WU Yinghang, WANG Yan, FU Dandan

Author Affiliation: Department of Respiratory Medicine, The Second Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou, 563006, China

Abstract: **Objective** To master the clinical characteristics of cryptogenic organizing pneumonia (COP), improve clinicians' diagnosis and treatment level, avoid misdiagnosis, and achieve accurate diagnosis and treatment. **Methods** The clinical features and imaging data of a case of COP that resembled lung cancer admitted to the Department of Respiratory Medicine of the Second Affiliated Hospital of Zunyi Medical University on February 27, 2020 were collected, retrospectively analyzed and studied. **Results** In this case, the imaging findings of the patient overlapped with lung cancer. After 2 times of lung tissues biopsy at different parts, the pathological results showed that the patients had organizing pneumonia. After excluding other secondary factors, COP was considered. Following treatment with glucocorticoid for 1 month, the lesions were basically absorbed. **Conclusions** The diagnosis and treatment of COP requires close cooperation and comprehensive analysis of Clinical-Imaging-Pathology. Combined with clinical data and radiological expertise, biopsy is needed to obtain histopathological evidence.

Key words: Cryptogenic organizing pneumonia; Lung cancer; Lung biopsy; Granulation tissue; Glucocorticoid

隐源性机化性肺炎(COP)是一种病因未明的罕见肺部疾病,临床表现缺乏特异性,影像学特点多种多样,经糖皮质激素治疗后多数病例可恢复或缓解,预后相对较好。当COP影像学表现为实性结节、肿块等不典型特征时,很容易与肺癌相混淆,因此有必要对COP与肺癌进行鉴别诊断。现将1例酷似肺癌COP病人诊疗报告如下。

1 病例资料

女,69岁,既往体健,无粉尘接触史。主诉:咳嗽、咳痰、发热1周;1周前无明显诱因出现咳嗽、咳痰,为阵发性咳嗽,咳黄色脓痰,发热,最高体温38.5℃,无畏寒、寒战,无咯血、盗汗,无呼吸困难,无胸闷、气促,无意识障碍,于2020年2月22日就诊于首都医科大学附属北京潞河医院行胸部CT见双肺多发团块,肺间质性改变伴感染(图1),具体治疗不

详。为进一步诊治,于2020年2月27日入住遵义医科大学第二附属医院胸部肿瘤科。起病以来精神、饮食、睡眠可,体质量无明显增减。

入院查体:体温36.5℃,脉搏95次/分,呼吸19

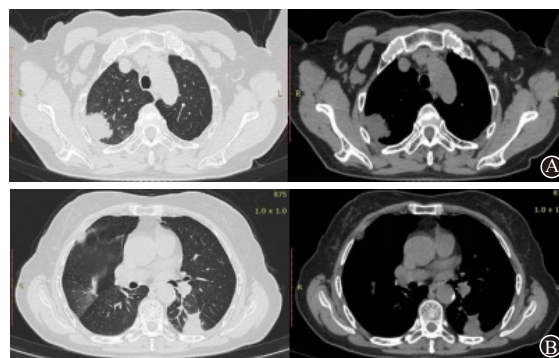


图1 2020年2月22日胸部CT平扫肺窗及纵隔窗(双肺多发团块,胸膜下为主,边缘见毛刺、血管集束):A为上叶,B为中下叶

次/分, 血压 120/75 mmHg, 指脉氧饱和度 95% (未吸氧状态), 双肺呼吸音清, 双肺未闻及干湿啰音。心腹、神经系统查体均未见异常。双下肢无水肿。2020年2月27日入院后查血常规、大便常规+潜血试验、电解质、肝肾功、随机血糖、HIV+丙肝抗体均未见异常。凝血功能: 纤维蛋白原 6.01 g/L, 余项未见异常。梅毒螺旋体抗体阳性, TRUST 为 1:1 阴性。白细胞介素-6 为 6.17 ng/L; 尿常规: 尿白细胞弱阳性 尿白细胞 15 个/微升, 上皮细胞 37 个/微升。血沉 41 mm/h。血培养 2 次均未见异常。

病人及近亲属对研究方案签署知情同意书, 本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

治疗经过: ①住胸部肿瘤科期间: 于 2020 年 2 月 28 日行第 1 次经皮肺穿刺术(左肺), 穿刺结果考虑机化性肺炎(见图 2A)。2020 年 3 月 4 日于遵义医科大学附属医院行 PET-CT, 结果示: 右肺上叶肿块, 伴代谢明显增高, 考虑右肺尖周围型肺癌并右上肺内转移, 或右肺尖肿块与余下肿块均为原发性肺恶性肿瘤, 双肺门及纵隔、右侧腋窝淋巴结转移。左侧液气胸压缩约为 30%~40%, 左肺下叶放射性摄取增高结节, 考虑转移瘤。于 2020 年 3 月 9 日行第 2 次经皮肺穿刺术(右上肺团块), 穿刺结果考虑机化性肺炎(见图 2B)。于 2020 年 3 月 12 日复查胸部 CT (见图 3A)。治疗方案: 2020 年 2 月 27 日至 2020 年 3 月 12 日头孢他啶抗感染, 效果欠佳, 3 月 12 日换用左氧氟沙星, 因左氧氟沙星输注后全身皮疹, 予地塞米松(2020 年 3 月 12—14 日)静滴后皮疹消退。②2020 年 3 月 14 日转入我科, 予莫西沙星抗感染, 对症止咳治疗。查免疫球蛋白、抗核抗体+抗核抗体谱、抗环瓜氨酸抗体、ANCA 均未见异常。免疫功能: 总 T 淋巴细胞绝对值 2 926 细胞数/微升, 总细胞绝对值 4 509 细胞数/微升, T 辅助细胞绝对值 2 230 细胞数/微升。降钙素原 0.078 μ g/L。2020 年 3 月 15 日行胸腔穿刺术, 胸水结果: 外观: 血性标本; 李凡他试验: 阳性; 总细胞计数 35 240 $\times 10^6$ /L, 有核细胞计数 5 670 $\times 10^6$ /L; 多个核细胞 20%, 单个核细胞 80%。胸水总蛋白 39.5 g/L, 乳酸脱氢酶 LDH 332 U/L, 葡萄糖 6.89 mmol/L, 腺苷脱氨酶 16.72 U/L。胸水抗酸杆菌阴性。胸水找脱落细胞: 涂片中见大量吞噬细胞, 可见较多嗜酸性粒细胞和少量间皮细胞, 未见异常细胞。

2 结果

经讨论后考虑隐源性机化性肺炎, 于 2020 年 3 月 19 日加用醋酸泼尼松片 50 mg 每天 1 次口服后出院。于 2020 年 4 月 24 日病人返院复查胸部 CT, 结果见图 3B, 后予泼尼松缓慢减量, 减量至剂量为 5

mg 每天 1 次口服满 1 月后于 2020 年 11 月 26 日返院复查, 见图 3C, 予停用激素。

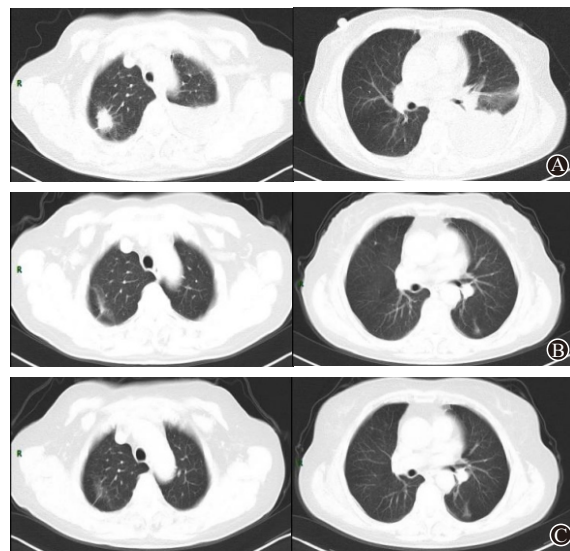


图3 胸部CT平扫: A为2020年3月12日平扫结果, 与2020年2月22日胸部CT(见图1)比较, 右上肺团块较前吸收, 伴游走, 左下肺见胸腔积液; B为2020年4月24日平扫结果, 双肺病变, 较前明显吸收, 右上肺见纤维化条索; C为2020年11月26日平扫结果, 右上肺、左下肺见纤维化条索

3 讨论

机化性肺炎(OP)是一种病理诊断, 由成纤维细胞、肌成纤维细胞和疏松结缔组织形成的肉芽组织栓在肺泡腔、肺泡管和细支气管管腔内填充、延伸为病理特征的一组疾病^[1-3], 是一种非特异性的炎症过程, 被认为是肺泡损伤的结果, 是机体对外来刺激的一种反应形式, 类似于皮肤损伤的修复过程, 可导致呼吸衰竭。OP可以继发于一个可识别的病因, 如各种感染^[4]、有毒气体、药物、胃食管反流、放疗、器官移植、某些职业粉尘^[5]、结缔组织疾病、肿瘤性疾病等。有明确病因的OP称为继发性机化性肺炎(SOP), 当病因未明时称为隐源性组织肺炎(COP)^[6-8]。COP, 原名闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎, Davison等^[9]在1983年创造了COP这个词。随后, Epler等^[10]于1985年在术语“闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎”下对该疾病进行了详细描述。

COP属于特发性间质性肺炎属中较多见的一种类型, 约占4%~12%。COP临床表现缺乏特异性。研究发现COP的常见症状包括: 咳嗽、进行性呼吸困难、发热, 其次是体质量减轻、咯血和胸痛^[11-12]。COP多为亚急性起病, 个别为急性起病, 多数病程为2~10周, 与吸烟无关。COP缺乏确切的流行病学数据, 属于罕见疾病, 据估计, 每10万名入院病人中约有1~3人患病, 通常在50~60岁病人中多见。

COP组织病理学特征是肺泡内和肺泡管纤维

组织过度增生,并延伸至细支气管。肺泡内的纤维灶被称为 Masson 小体,肉芽组织“芽”伸入细支气管并阻塞管腔,因此有细支气管炎。肉芽组织由成纤维细胞、肌成纤维细胞及结缔组织构成,可通过肺泡间孔从一个肺泡延伸至另一个肺泡,形成“蝴蝶”样结构。肉芽组织在肺泡内外观均匀,保留肺实质结构。病变周围可见轻度单核细胞、泡沫样巨噬细胞等炎性细胞浸润。若肺内弥漫显著性炎性细胞浸润应重点考虑非特异性间质性肺炎其他诊断。当正常肺结构被破坏,应考虑特发性肺纤维化中常见的间质性肺炎。

COP 致病机制目前尚未研究清楚。一种研究表明:一种未知的具有破坏性因素导致肺泡上皮细胞损伤,引起血浆蛋白质渗透至肺泡腔,凝血和纤溶过程失衡,炎症细胞的聚集,纤维蛋白沉积。肺泡内纤维蛋白带形成伴随着单核炎症细胞浸润。大多数成纤维细胞转化为肌成纤维细胞,产生结缔基质蛋白,形成成熟的纤维性肺泡内肉芽组织、形成网状结构。同时,肺泡细胞增殖,逐渐重新上皮化,修复基底膜。血管内皮生长因子和成纤维细胞生长因子在 COP 形成过程中起重要作用,与此同时,基质金属蛋白酶也被上调。在实验模型中,糖皮质激素已被证明可以抑制肉芽组织栓的形成^[13-16]。

COP 影像学表现复杂、多变。典型 CT 表现为:(1)多发斑片状实变影,单发或多发,伴有支气管充气征,多沿外周胸膜下、双下肺分布,或沿肺叶分段、支气管血管束分布,灶周磨玻璃密度影。(2)实性结节/肿块型:单发结节/肿块型病灶肺叶分布无明显倾向,但常分布于胸膜下,可伴胸膜尾征、平直征、晕征。(3)多发结节/肿块型:病灶大小不一,不仅具有单发病灶的特点,灶周可见散在卫星灶影。部分病灶伴有毛刺征、空洞、胸膜粘连或凹陷,CT 强化值范围与肺癌有所重叠,故易误诊为肺癌。(4)网格状阴影、反晕征、胸腔积液较少见^[17]。

杨群等^[18]总结 COP 影像学特征。具体描述:(1)多形态:可呈多种形态,包括斑片、肺实变、团块状、条索、地图样、结节、粟状、网织或蜂窝等,病人多同时具有两种形态或以上,以前 4 种居多。(2)多发性:病灶多为两肺多发,少则 2 至 3 处,多则布满全肺。(3)多变性:病灶大小及形态多有明显游走性,此起彼伏特点,因其病理基础是肉芽组织通过肺泡间孔从一个肺泡到邻近肺泡的过程,病灶多在短时间发生明显变化,通常抗感染治疗无效。(4)多复发性:Zhou 等^[11]发现 COP 药物减量或停用后容易复发,发热、CRP 升高和肺弥散功能降低或与复发有关。Saito 等^[8]研究发现复发率为 30%,研究发

现双肺病变、牵引性支气管扩张和激素治疗后部分缓解,可能是 COP 复发的预测因素。(5)多累及两侧中下肺或沿胸膜分布为主。(6)蜂窝肺少见。

组织病理学检查是诊断 COP 金标准。症状轻微和影像学轻度异常的 COP 可自发缓解。糖皮质激素是目前治疗 COP 的首选药物,大部分病人效果显著,未遗留后遗症,但仍有极少数病人对激素治疗无反应或病情反复。目前关于 COP 治疗中糖皮质激素使用剂量尚无统一标准,一般推荐甲强龙使用剂量 $0.75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,维持 4~6 周后逐渐减量,总疗程 0.5~1 年。对于那些使用高剂量糖皮质激素治疗仍不能改善的病人,应首先排除其他诊断或再次排查有无引起 OP 继发性因素。大环内酯类药物,特别是克拉霉素的抗炎作用已在一些报道中被用于治疗轻症 COP 病人。另外有研究表明环磷酰胺和环孢素 A 等二线药物在糖皮质激素治疗无反应的 COP 治疗中产生良好的临床反应。

本研究报道 1 例酷似肺癌的 COP, PET-CT 高度提示恶性肿瘤,该病人胸部 CT 描述亦有多种恶性肿块特征:双肺多发团块,胸膜下为主,边缘见毛刺、胸膜牵拉、血管集束。本病例经抗感染后复查胸部 CT,提示右上肺病变较前缩小,并伴有明显游走特征。本病例影像学特征与肺癌相似且极被误认为是肺癌,第一次左侧病变肺穿结果为 OP,第二次右侧病变进行肺穿,两次结果均为 OP,在排除其他导致继发性 OP 因素后予激素治疗效果显著,病人恢复良好。

从本病例来看很难从影像学区分肺癌和 OP,肺癌通常显示不规则的结节或肿块,边界模糊,可见分叶征、毛刺征。OP 也可能以肿块,混合密度或更少见的磨玻璃结节形式存在,常分布于胸膜下,可伴胸膜尾征、平直征、晕征,病灶大小不一,灶周可见散在卫星灶影。部分病灶伴有毛刺征、空洞、胸膜粘连或凹陷,CT 强化值范围与肺癌有所重叠;另外 OP 所有影像学模型在 18f-FDG/PET 扫描上均显示高代谢,所以使用 PET/CT 不能区分肿瘤与局灶性 OP,故易误诊为肺癌。然而,OP 仍然具有一些与肿瘤不同的特征:OP 病灶大小及形态多有明显游走性,相反肿瘤病灶是静止的,短期内病灶变化不明显。本例复查胸部 CT 见右上肺团块较前吸收,并伴游走。此外,肿瘤胸膜浸润和淋巴结转移较常见,而在 OP 中很少观察到淋巴结肿大;文献中报道 SOP 病人可伴有胸腔积液,而 COP 病人中鲜有胸腔积液,本例出现左侧胸腔积液考虑与经皮肺穿刺活检操作刺激、出血相关,胸水可见较多嗜酸性粒细胞,考虑与病人药物过敏相关。

另外,肺癌与 OP 可同时存在或混杂存在^[19-20],

既往研究表明 37% 肿瘤附近均存在 OP, 其发生的机制尚不清楚, 推测其机制可能是肿瘤中发生了感染, 然后由于感染延迟分解吸收、反应形成了病理 OP。另支气管梗阻亦是肺肿瘤附近 OP 形成的可能机制之一。OP 有时是肿瘤对放化疗的反应, 但很少是肺癌的主要病变。本病例表明, 很难对 OP 与肺癌进行鉴别诊断, 特别是影像学表现为肿块类型, 必须进一步行病理活检, 另考虑肺癌可与 OP 并存, 在 OP 诊断之前应先排除肺癌。组织病理学检查是诊断 OP 金标准, 临床上常采取经皮穿刺肺活检、经气管镜肺活检、开胸或胸腔镜肺活检获取病理标本。通常靠近胸膜或位于胸膜病变采用经皮肺穿刺术^[21]; 经胸腔镜或开胸肺活组织活检因有创伤较大、费用高等缺点, 不作常规手段。经支气管肺活检和经皮肺活检是经常使用的技术, 但由于这两种技术的采样限制, 应考虑到 OP 可能与肺癌共存, 小的活检组织可能无法代表固有病变、不一定能区分疾病, 可能导致误诊, 从本例病例观察显示, 临床医生可具体问题具体分析, 必要时可在可控范围内积极大胆行大样本或多部位、多次数穿刺取材, 从而达到精准诊断。COP 属于排除性诊断, 需与肺癌鉴别, 需在排除其他导致 OP 的继发性因素后方能确立 COP 的诊断。

总而言之, COP 的诊断和管理需要包括呼吸内科、胸外科、病理科和放射科医生在内的跨专业团队形成的临床-影像-病理三方密切合作、综合分析, 结合临床资料和放射学专业知识, 并进行活检获得组织病理学证据。当 COP 影像学表现为实性结节、肿块等不典型特征时, 光凭影像学与肺癌鉴别极为困难, 需依靠病理活检, 临床医生需积极大胆行多部位、多次数穿刺取材, 从而取得合格病理标本达到精准诊断。

(本文图 2 见插图 10-3)

参考文献

- [1] DING QL, LV D, WANG BJ, et al. Macrolide therapy in cryptogenic organizing pneumonia: a case report and literature review [J]. *Experimental Therapeutic Medicine*, 2015, 9(3): 829-834.
- [2] NARASIMHAIAH D H, CHAKRAVORTY I, SWAMY R, et al. Organising pneumonia presenting as acute life threatening pulmonary haemorrhage [J]. *Case Reports*, 2011, 2011: bcr0320091689. doi: 10.1136/bcr.03.2009.1689.
- [3] ZHAO F, YAN SX, WANG GF, et al. CT features of focal organizing pneumonia: an analysis of consecutive histopathologically confirmed 45 cases [J]. *European Journal of Radiology*, 2014, 83(1): 73-78.
- [4] RADZIKOWSKA E, NOWICKA U, WIATR E, et al. Organising pneumonia and lung cancer-case report and review of the literature [J]. *Advances in Respiratory Medicine*, 2007, 75(4): 394-397.
- [5] MELLONI G, CREMONA G, BANDIERA A, et al. Localized organizing pneumonia; report of 21 cases [J]. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2007, 83(6): 1946-1951.
- [6] BALA-HAMPTON JE, BAZZELL AF, DAINS JE. Clinical management of pneumonitis in patients receiving anti-PD-1/PD-L1 therapy [J]. *J Adv Pract Oncol*, 2018; 9(4): 422-428.
- [7] SHEN L, LIU J, HUANG L, et al. Cryptogenic organizing pneumonia presenting as a solitary mass: clinical, imaging, and pathologic features [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 466-474.
- [8] SAITO Z, KANEKO Y, HASEGAWA T, et al. Predictive factors for relapse of cryptogenic organizing pneumonia [J]. *BMC Pulm Med*, 2019, 19(1): 10.
- [9] DAVISON AG, HEARD BE, MCALLISTER WA, et al. Cryptogenic organizing pneumonitis [J]. *Quarterly Journal of Medicine*, 1983, 52(207): 382-394.
- [10] EPLER GR, COLBY TV, MCLOUD TC, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia [J]. *New England Journal of Medicine*, 1985, 312(3): 152-158.
- [11] ZHOU Y, WANG L, HUANG MH, et al. A long-term retrospective study of patients with biopsy-proven cryptogenic organizing pneumonia [J/OL]. *Chronic Respiratory Disease*, 2019, 16(1): 1-7. DOI: 10.1177/1479973119853829.
- [12] XIE S, SHEN C, ZHANG Y, et al. Cryptogenic organizing pneumonia associated with invasive pulmonary aspergillosis: a case report and review of the literature [J]. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2014, 7(12): 8637-8646.
- [13] WIERUSZEWSKI PM, HERASEVICH S, GAJIC O, et al. Respiratory failure in the hematopoietic stem cell transplant recipient [J]. *World J Crit Care Med*, 2018, 7(5): 62-72.
- [14] OLIVEIRA D S, FILHO J, PAIVA A, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: review of the latest American Thoracic Society/European Respiratory Society classification [J]. *Radiol Bras*, 2018, 51(5): 321-327.
- [15] BAHA A, YILDIRIM F, KÖKTÜRK N, et al. Cryptogenic and secondary organizing pneumonia: clinical presentation, radiological and laboratory findings, treatment, and prognosis in 56 cases [J]. *Turk Thorac J*, 2018, 19(4): 201-208.
- [16] NEELAMBRA AN, ACHARYA V, SUNDARARAJAN S. Case report cryptogenic organizing pneumonia with sarcoidosis overlap: an atypical case study [J/OL]. *Case Reports in Medicine*, 2018, 2018: 1-4. DOI: 10.1155/2018/4316109.
- [17] 王丽丽, 李天成, 刘博乐, 等. 隐源性机化性肺炎的影像学特征 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2020, 28(3): 205-209.
- [18] 杨群, 张惠兰, 赵建平. 隐源性机化性肺炎的临床特点及诊治 [J]. *内科急危重症杂志*, 2015, 21(5): 323-326.
- [19] ARRABAL S, ÁNCHEZ R, MONGIL POCE R, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and bronchogenic carcinoma coexisting in different parts of the lungs [J]. *Arch Bronconeumol*, 2004, 40(3): 141-143.
- [20] EGUCHI T, TAKASUNA K, FUJIWARA M, et al. Coexistence of a pulmonary adenocarcinoma with a focal organizing pneumonia. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2011, 13(4): 444-446.
- [21] 赵瑞婧, 王丽娜, 李娜苗, 等. Meta 分析法评价 CT 引导下经皮肺穿刺活检对孤立性肺结节的诊断价值 [J]. *安徽医药*, 2020, 24(10): 1909-1913.

(收稿日期: 2021-01-04, 修回日期: 2021-01-27)