

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.16.025

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200723.0953.004.html\(2020-07-23\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200723.0953.004.html(2020-07-23))

## 副肿瘤性天疱疮并发闭塞性细支气管炎 1 例报道并文献复习\*

李 敏,黄孝庆,陈方淳<sup>△</sup>

(重庆医科大学附属口腔医院/口腔疾病与生物医学重庆市重点实验室/重庆市高校市级

口腔生物医学工程重点实验室,重庆 401120)

**[摘要]** **目的** 探讨副肿瘤性天疱疮(PNP)并发闭塞性细支气管炎(BO)的临床特点和诊治方法。**方法** 回顾性分析 1 例 Castleman 病术后 PNP 并发 BO 患者的诊治经过,结合国内外文献报道的相关病例特征进行分析。**结果** 患者盆腔肿块(最后诊断为 Castleman 病)术后出现难治性的口腔糜烂,使用糖皮质激素及免疫抑制剂效果欠佳,后出现呼吸困难,最终诊断为 PNP 并发 BO(Castleman 病术后)。文献复习发现, Castleman 病患者中有超过一半(16 例,69.6%)的病灶位于腹腔(腹膜后或腹盆腔),纵隔病变和外周病变少见。Castleman 病本身并不造成患者的自觉不适,当诱发 PNP 时,才会出现特有的症状和体征。PNP 出现 1~8 个月后常并发 BO,即使并发肿瘤被切除后,部分患者仍可出现不可逆的呼吸困难甚至 II 型呼吸衰竭,一旦出现呼吸系统受累,即使手术切除原发病灶、应用较强的免疫抑制治疗,仍无法逆转肺内病变的进展。**结论** BO 是 PNP 最严重的并发症,应尽早诊断和规范治疗。

**[关键词]** 副肿瘤性天疱疮;闭塞性细支气管炎;巨淋巴结增生;手术后并发症;病例报告**[中图法分类号]** R781.5+9**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)16-2719-04

## Paraneoplastic pemphigus complicated with bronchiolitis obliterans: a case report and literature review\*

LI Min, HUANG Xiaoqing, CHEN Fangchun<sup>△</sup>

(College of Stomatology, Chongqing Medical University/Chongqing Key Laboratory of Oral Diseases and Biomedical Sciences/Chongqing Municipal Key Laboratory of Oral Biomedical Engineering of Higher Education, Chongqing 401120, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the clinical characteristics, diagnosis and treatment methods of paraneoplastic pemphigus (PNP) combined with bronchiolitis obliterans (BO). **Methods** A case of PNP combined with BO after Castleman's disease operation was analyzed retrospectively, combined with the characteristics of related cases reported in domestic and foreign literature. **Results** The patients with pelvic mass (the final diagnosis was Castleman's disease) developed refractory oral erosion, poor effect of glucocorticoids and immunosuppressive agents, then dyspnea, and finally diagnosed as PNP with BO (Castleman's disease after operation). Literature review found that there were more than half Castleman's disease patients (16 cases, 69.6%) were located in the abdominal cavity (retroperitoneal or pelvic), while mediastinal and peripheral lesions were rare. Patients with Castleman's disease did not feel discomfort, while PNP was induced, it would have special symptoms and signs. BO often occurred at one to eight months after PNP, even the tumor was removed, some patients still had irreversible dyspnea or type II respiratory failure. The research showed that once the respiratory system was involved, even if the primary focus was removed by surgery or the immunosuppressive therapy was applied, the progress of pulmonary lesions could not be reversed. **Conclusion** BO is the most serious complication of PNP, early diagnosis and standardized treatment should be carried out.

**[Key words]** paraneoplastic pemphigus; bronchiolitis obliterans; giant lymph node hyperplasia; postoperative complications; case reports

\* 基金项目:重庆市科卫联合中医药科研项目(2019ZY023226)。 作者简介:李敏(1983-),主治医师,硕士,主要从事口腔黏膜疾病研究。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: xiaoxixi@hospital.cqmu.edu.cn。

副肿瘤性天疱疮 (paraneoplastic pemphigus, PNP) 是一种继发于肿瘤的自身免疫性皮肤黏膜疾病, 临床非常少见。闭塞性细支气管炎 (bronchiolitis obliterans, BO) 是 PNP 引起的严重而少见的并发症, 常表现为进行性加重的呼吸困难, 绝大多数患者最终死于呼吸衰竭。笔者对 1 例 Castleman 术后 PNP 并发 BO 患者的诊治经过进行总结并复习相关文献, 以提高临床医师对该病的认识, 现报道如下。

## 1 临床资料

患者, 女, 28 岁, 因“口腔黏膜出现广泛糜烂 1 个月余”入院。1 个月前, 患者产后因感冒咳嗽于当地医院输液抗炎治疗, 第 2 天出现嘴唇肿胀, 口腔多处糜烂, 继续抗炎无效且加重, 遂入院治疗, 诊断为“结缔组织病?”“药物过敏性口炎?”, 给予甲泼尼龙治疗, 病情控制后出院, 出院后口服醋酸泼尼松 30 mg/d, 持续 10 d, 病情加重, 来院就诊。既往史: 孕前 B 超检查发现盆腔有 1 个包块, 剖宫产时行盆腔包块切除术 (诊断为子宫阔韧带肿瘤); 否认家族史及药物过敏史。

实验室检查: 血、尿常规、血糖、凝血及肝肾功能、心电图均无明显异常; 梅毒血清学检测 (-), 人免疫缺陷病毒 (HIV) 抗体检测 (-); 抗核抗体 ANA: 胞浆纤维型, 滴度 1:320 ↑; 白细胞介素 (IL)-6: 19.16 ng/mL ↑; C 反应蛋白: 9.0 mg/L ↑; 红细胞沉降率: 38 mm/h ↑; 结核菌素试验、肿瘤标志物检测 (-)。口腔检查: 上下唇红肿伴广泛不规则糜烂, 黑褐色痂壳覆盖, 疼痛致张口受限; 舌体柔软, 唾液分泌较多; 舌腹, 双颊可见广泛不规则充血糜烂, 渗出较多, 黄白色假膜覆盖; 牙龈红肿、浅糜烂伴不同程度萎缩, 尼氏征 +/-; 牙结石 I 度, 牙周袋深度 2~3 mm, 牙周指数 2 (图 1); 皮肤检查未见明显异常。

根据患者口腔损害及用药史, 结合已有实验室检查考虑诊断为“大疱性疾病待查, PNP?”。建议患者完善相关检查: (1) 行口腔组织病理活检及免疫荧光检查; (2) 天疱疮相关抗体检测; (3) 行全身正电子发射计算机断层显像 (Pet-CT) 检查排除是否有肿瘤; (4) 借出盆腔切除包块的病理切片会诊。患者于本院行天疱疮抗体 Dsg1、Dsg3、BP180 检测, 结果为阴性。患者一直行药物治疗, 包括激素及免疫抑制剂 (沙利度胺 + 羟基氯喹), 期间口腔症状一度缓解, 但 6 个月后出现呼吸窘迫, 遂到呼吸科入院诊治, 怀疑 BO, 并进行了一系列的检查。

病理诊断结果如下, 下唇组织病理检查: 表皮下疱, 见棘层松解细胞, 真皮浅层见大量淋巴细胞浸润。直接免疫荧光学检查: 基底膜带可见可疑 IgG 荧光颗粒

呈线状沉积。肺部 CT 检查: (1) 双肺散在支气管扩张伴右肺中叶及双肺下叶少许感染; (2) 左下肺少许胸膜粘连。肺部通气量检查: (1) 通气功能: 极重度以阻塞为主混合性肺通气功能障碍; (2) 流速容量曲线: 大、小气道流重度受限; (3) 肺容积: 残气量、残气比增高; (4) 弥散功能: 中度下降; (5) 气道阻力: 增高。Pet-CT 检查: 全身未查见肿瘤。原子宫阔韧带肿瘤病理切片会诊: 确诊为 Castleman 病, 见图 2。免疫组织化学结果显示: CD21、CD23、CD35 残存 FDC 网 (+)、ALK (-)、SMA 灶 (+)、C34 血管 (+)、CD30 (-)、CD15 (-)、PAX5 残存滤泡 (+)、CD38 少部分 (+)、CD10 残存滤泡 (+)、Bcl-6 (-)、Ki67 滤泡生发中心阳性率 90%; EBV 原位杂交; EBV (-)。根据上述检查结果, 该患者最终确诊为: PNP 并发 BO (Castleman 术后)。



图 1 治疗前患者口腔黏膜情况

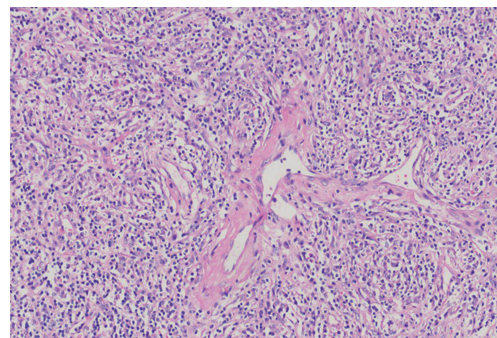


图 2 阔韧带淋巴结 HE 染色 (×20)

住院期间给予该患者静脉输注免疫球蛋白治疗,





A:唇部病损基本愈合;B:牙龈病损基本愈合;C:舌部仅余留少许糜烂面。

图3 治疗后患者口腔黏膜情况

口腔损害给予 0.03% 的他克莫司含漱液,每天 3 次,每次 5 min,联合阿奇霉素抗感染,半个月后患者口腔损害基本愈合(图 3),但患者呼吸系统功能受到了永久损害。

## 2 讨 论

PNP 是 ANHALT 等在 1990 年首先报道,它与肿瘤之间的关系已经得到很好的证实。我国 PNP 最常合并的肿瘤为 Castleman 病,约占 80%。PNP 的临床表现多样,其中口腔损害是最初出现并持续整个病程的独特表现<sup>[1]</sup>,为广泛的、难以控制的糜烂性黏膜炎,嘴唇常呈朱红色,可累及唇周皮肤,舌侧缘是受累的常见部位,颊黏膜也可发生糜烂<sup>[2-3]</sup>,但小疱和水疱很难被观察到。本例患者的口腔黏膜损害首发且严重,皮肤未见损害,与文献描述的病损特征高度吻合;由于 PNP 多样的临床表现与多形红斑、扁平苔藓或寻常天疱疮等疾病相似,容易出现误诊或延迟诊断<sup>[4]</sup>,提示遇到难治性口腔黏膜糜烂的患者,应警惕 PNP 的发生。

Castleman 病又称巨淋巴结增生症,表现为缓慢增生的良性过程,常在体检或检查其他疾病时偶然被发现,除了 IL-6 和人类疱疹病毒-8(HHV-8)与其发生有确切关系外,其他机制目前不明<sup>[5]</sup>。Castleman 病可分为单中心型和多中心型<sup>[6]</sup>。单中心型 Castleman 病患者主要以中青年人群为主,表现为局部淋巴结肿大,Castleman 病病理分型有透明血管型、浆细胞型及混合型<sup>[7]</sup>,以透明血管型最为多见,可占 90%<sup>[8]</sup>。单中心型 Castleman 病的影像表现,国外报道多为胸部、颈部、沿腹膜后或腹腔肠系膜根部的淋巴走行区分布的孤立肿块,国内亦有研究显示以腹部及盆腔孤立肿块为主。甌俊峰等<sup>[9]</sup>研究发现,患者中有超过一半(16 例,69.6%)的病灶位于腹腔(腹膜后或腹盆腔),纵隔病变和外周病变少见。Castleman 病本身并不造成患者的自觉不适,当诱发 PNP 时,才会出现特有的症状和体征。正如本例患者,孕检时发现 1 个孤立的盆腔肿块,未有不舒适,剖宫产时一并切除肿物后出现 PNP 相应症状和体征,回溯证实为 Castleman

病。虽然 Castleman 病在影像学上有一定的特征性,但其发病率低,临床少见,极易误诊。这也提示超声科医生或临床医生在工作中应当更为审慎,在发现中青年盆腔孤立包块时应考虑多种可能诊断,以排除 Castleman 病可能,应继续检查胸部、颈部、腹部,以排除多中心型 Castleman 病<sup>[10]</sup>,因该类患者的肿瘤具有导致 BO 并引发严重肺部感染的可能性。

PNP 最常见的并发症为 BO,研究证实 Castleman 病中的病理性 B 细胞克隆分泌自身抗体与细支气管上皮细胞抗原的相互作用是 BO 发生的病理基础。文献研究表明,PNP 出现 1~8 个月后常并发 BO,即使并发肿瘤被切除后,部分患者仍可出现不可逆的呼吸困难甚至 II 型呼吸衰竭。徐雪等<sup>[11]</sup>文献回顾发现 Castleman 病并发 BO 共 62 例(47.5%),其中术后发生的占 60.7%,常于术后(4.9±2.6)周出现。甌俊峰等<sup>[12]</sup>研究发现 BO 导致的呼吸衰竭是 PNP 患者主要死亡原因,死亡率为 52.2%,远高于既往研究中 Castleman 病的死亡率(10.4%~32.7%),但低于 Castleman 病并发 PNP 及 BO 的病例报道(84.6%)。研究证明一旦出现呼吸系统受累,即使手术切除原发病灶、应用较强的免疫抑制治疗,仍无法逆转肺内病变的进展。本病例中追踪观察患者 3 年,口腔损害基本控制,呼吸症状却日益严重,患者长期输注免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)及吸氧维持日常生活。PNP 的治疗包括对潜在肿瘤的治疗和对自身免疫反应的治疗两方面<sup>[13]</sup>。但在肿瘤治疗之前,可行早期免疫抑制治疗,术后继续予以皮质醇激素提高术后应激、免疫抑制剂中和残留抗体等治疗,皮肤损伤可在数月内恢复<sup>[14]</sup>。肿瘤主要采取手术完整切除,这对患者的长期生存至关重要,在手术中应先阻断肿瘤周围血液供应,避免挤压肿瘤,防止抗体外溢进入血液循环;术中及术后合理使用 IVIG 治疗有助于减少患者循环自身抗体,这可预防或减轻 BO 的发生。该例患者比较特殊的是在出现口腔损害前已经切除相关肿瘤,文献报道即使切除肿瘤也无法避免 BO 发生,仍有引发严重肺部感染的可能性,所

以应尽早诊断和规范治疗,打断对细支气管损害的免疫过程,提高患者生存率<sup>[15]</sup>。

## 参考文献

- [1] LIM J M, LEE S E, SEO J, et al. Paraneoplastic pemphigus associated with a malignant thymoma: a case of persistent and refractory oral ulcerations following thymectomy[J]. *Ann Dermatol*, 2017, 29: 219-222.
- [2] OHZONO A, SOGAME R, LI X, et al. Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus [J]. *Br J Dermatol*, 2015, 173: 1447-1452.
- [3] 陈攀, 刘冬冬, 李哲铭, 等. 肾上腺原发巨大滤泡树突状细胞肉瘤并 Castleman 病伴发副肿瘤性天疱疮 1 例暨文献复习[J]. *贵州医药*, 2020, 44(1): 93-94.
- [4] CELINA W M, DENISE M, VALERIA A, et al. Paraneoplastic pemphigus: a clinical, laboratorial, and therapeutic overview [J]. *An Bras Dermatol*, 2019, 94(4): 388-398.
- [5] 张路, 李剑. Castleman 病发病机制研究进展 [J]. *中国医学科学院学报*, 2016, 38(1): 118-121.
- [6] SZALAT R, MUNSHI N C. Diagnosis of Castleman disease [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2018, 32(1): 53-64.
- [7] 赵爽, 万影, 黄子星, 等. 多中心型 Castleman 病的 CT 表现特征及其病理学基础 [J]. *放射学实践*, 2018, 33(3): 299-303.
- [8] 任雪康, 王树鹏, 王守乾, 等. 腹膜后 Castleman 病 1 例报告 [J]. *临床肝胆病*, 2019, 35(8): 1815-1816.
- [9] 甄俊锋, 张路, 李剑, 等. 合并副肿瘤天疱疮及闭塞性细支气管炎的单中心型 Castleman 病临床分析 [J]. *中国医学科学院学报*, 2017, 39(4): 492-498.
- [10] 杨杭, 曲姗姗, 宫路路, 等. 腹腔 Castleman 病 1 例并文献复习 [J]. *中国实验断学*, 2018, 22(4): 733-735.
- [11] 徐雪, 陈智勇, 王帆, 等. 副肿瘤天疱疮合并 Castleman 病分析并文献复习 [J]. *南通大学学报 (医学版)*, 2018, 38(6): 425-429.
- [12] DONG Y, WANG M, NONG L, et al. Clinical and laboratory characterization of 114 cases of Castleman disease patients from a single centre: paraneoplastic pemphigus is an unfavourable prognostic factor [J]. *Br J Haematol*, 2015, 169(6): 834-842.
- [13] TIRADO-SÁNCHEZ A, BONIFAZ A. Paraneoplastic pemphigus. A life-threatening autoimmune blistering disease [J]. *Actas Dermosifiliogr*, 2017, 108(10): 902-910.
- [14] 张晓岩, 林江涛, 贾玉萍, 等. 淋巴瘤继发副肿瘤性天疱疮相关性闭塞性细支气管炎一例并文献复习 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2019, 18(1): 70-75.
- [15] 岑国荣, 关键, 张皓钦. 副肿瘤性天疱疮纵隔肿物 CT 及 PET/CT 二例 [J]. *放射学实践*, 2020, 35(6): 825-827.

(收稿日期: 2020-01-11 修回日期: 2020-03-29)