

淋巴细胞间质性肺炎 7 例临床、CT 影像学及病理特征分析

刘思球^{1,2}, 杨新官², 蒋春荣²

基金项目: 广西自然科学基金项目(编号:2023GXNSFBA026022)

作者单位: 1. 广西中医药大学, 南宁 530200; 2. 桂林市人民医院放射科, 广西 530001

第一作者: 刘思球, 在读硕士研究生, 研究方向: 肺部疾病及脂肪定量。E-mail: liusiqiu2022@163.com

通信作者: 杨新官, 医学博士, 主任医师, 研究方向: 肺部疾病的诊治。E-mail: yang15007739374@163.com

[摘要] **目的** 分析淋巴细胞间质性肺炎(LIP)的临床、CT影像学及病理特征。**方法** 回顾性分析7例经病理确诊的LIP患者的临床、影像资料,所有病例均进行胸部薄层CT检查。**结果** 7例LIP患者均为女性,4例表现为弥漫分布的斑片状磨玻璃影,其中3例伴有网格状影、小结节影;3例表现为局灶分布的斑片状磨玻璃影,其中1例局部夹杂小结节影。5例有多发薄壁含气肺囊肿,4例伴有纵隔淋巴结肿大。病理活检组织HE染色主要表现为肺间质内弥漫性淋巴细胞浸润,免疫组织化学染色主要提示CD3细胞和多克隆CD20细胞的增加。**结论** LIP为罕见病,好发生于女性干燥综合征患者,当肺部高分辨率CT呈斑片状磨玻璃影并多发薄壁含气肺囊肿改变,病理表现为肺间质弥漫性淋巴细胞浸润时,高度提示LIP。

[关键词] 淋巴细胞间质性肺炎; 肺疾病; 间质纤维化

[中图分类号] R 563.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2024)05-0562-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2024.05.15

Analysis on the clinical CT imaging and pathological features of 7 cases of lymphocytic interstitial pneumonia

LIU Siqiu^{1,2}, YANG Xinguan², JIANG Chunrong². 1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China; 2. Department of Radiology, Guilin People's Hospital, Guangxi 530001, China

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical, CT imaging and pathological features of 7 cases of lymphocytic interstitial pneumonia(LIP). **Methods** The clinical and imaging data of 7 cases of LIP proved pathologically were retrospectively analyzed. All the cases underwent chest thin-section CT examination. **Results** All the 7 LIP patients were female, among whom, 4 cases had the manifestation of diffuse patchy ground-glass opacities on their CT images. Among the 4 cases of diffuse patchy ground-glass opacities, 3 cases accompanied with grids and small nodules. Among the 7 LIP patients, 3 cases had the manifestation of focally distributed patchy ground-glass opacities. Among the 3 cases of focally distributed patchy ground-glass opacities, 1 case showed locally mixed small nodules. Among the 7 LIP patients, 5 cases had multiple thin-walled pulmonary cysts containing air, 4 cases accompanied with mediastinal lymph node enlargement. Hematoxylin and eosin(HE) staining of pathological biopsy tissues mainly showed diffuse lymphocyte infiltration in lung interstitium, and the immunohistochemical staining mainly indicated the increase of CD3 cells and polyclonal CD20 cells.

Conclusion LIP is a rare disease, which tends to occur in female patients with Sjögren's syndrome. When the lungs show patchy ground-glass opacities and changes in multiple thin-walled pulmonary cysts containing air on chest high-resolution CT, and when the pathological manifestation is diffuse lymphocyte infiltration in the lung interstitium, LIP is highly suggested.

[Key words] Lymphocytic interstitial pneumonia(LIP); Lung diseases; Interstitial fibrosis

淋巴细胞间质性肺炎(lymphocytic interstitial pneumonia, LIP)是一种肺弥漫性间质炎症伴多克隆淋巴细胞浸润为主的罕见疾病,临床极易误诊、漏诊。其病因及发病机制尚不明确,通常认为与结缔组织疾病和感染有关,大多数继发于自身免疫性疾病及其他潜

在免疫缺陷病,少数为特发性^[1]。LIP诊断缺乏特异性,需要通过临床症状、影像以及病理检查综合分析来确诊。目前,国内关于LIP的影像文献较少,笔者就桂林市人民医院收治的3例继发性LIP和4例特发性LIP的临床、影像及病理资料,结合文献进行总

结分析,以期提高对 LIP 的认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2012 年 10 月至 2021 年 7 月桂林市人民医院收治的 6 例经胸腔镜活检和 1 例经皮穿刺活检病理确诊的 LIP 患者的临床资料,其中 3 例为继发性(干燥综合征、Ⅱ期结节病、皮炎各 1 例),4 例为特发性。7 例患者均为女性,年龄 29~59 岁,平均 43 岁。5 例患者的主要症状为反复咳嗽、气促(从症状出现到确诊时间为 10 d 至 7 年),1 例发现肺部阴影 4 个月,1 例多关节肿痛 3 年余。肺功能检查:3 例有轻度阻塞性通气障碍。4 例实验室检查发现丙种球蛋白升高(91.3~98.7 g/L,正常范围:66~87 g/L)。本研究获桂林市人民医院医学伦理委员会批准(伦 2023-115KY)。

1.2 影像学检查 采用 GE Discovery 750 128 层螺旋 CT 机进行检查,参数设置:管电压 120 kV,管电流使用智能毫安(30~90 mA),视野 320 mm×320 mm,采集矩阵 512×512,层厚 0.625 mm。平扫后行 CT 增强扫描,采用 70 mL 非离子型对比剂碘海醇(300 mg/mL)及 40 mL 0.9%氯化钠注射液冲刷,经右肘前静脉双筒高压注射器注射,速度为 3 mL/s。扫描范围为肺尖至肋膈角,平扫采用标准算法重建纵隔窗和骨算法重建高分辨率 CT(high-resolution computed tomography, HRCT)

的肺窗,延迟 30~40 s 扫描动脉期,延迟 90 s 扫描静脉期。

1.3 图像分析 CT 图像由 2 名影像专业高年资医师分别独立进行评估。分析内容包括肺内基本病变表现形式(磨玻璃影、网格状影、小结节影)、病变分布特点(弥漫分布、局灶分布)、边缘情况、薄壁含气肺囊肿(简称薄壁囊肿)和肺门纵隔淋巴结等征象。

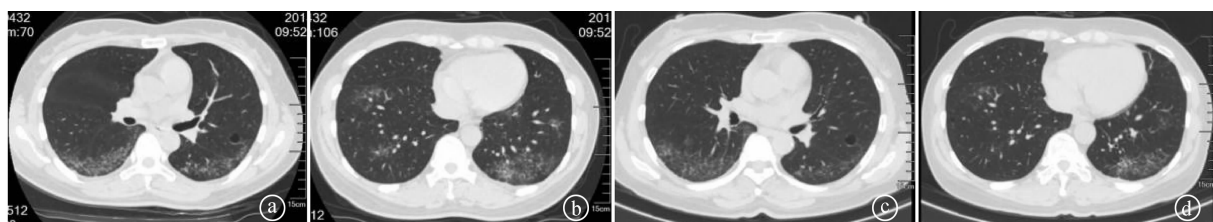
1.4 病理检查 6 例经胸腔镜活检,1 例经皮穿刺活检。送检标本经 4% 甲醛固定,石蜡包埋组织,常规切片进行 HE 染色,显微镜下观察。选择病变组织多、坏死及间质少的蜡块进行 EnVision 免疫组织化学染色,所用抗体包括 CD20、CD4、CD3、CD5、CD68、CD38/138、CD48、CD21、CD23 等,均购自福州迈新生物技术开发有限公司。

2 结果

2.1 7 例 LIP 患者的临床及影像学特征 4 例 LIP 患者表现为弥漫分布的斑片状磨玻璃影,边缘模糊,其中 3 例伴有网格状影、小结节影,小结节影呈小叶中心分布;3 例表现为局灶分布的斑片状磨玻璃影,其中 1 例局部夹杂小结节影。5 例病灶或其周围肺组织有随机多发薄壁囊肿,4 例伴有纵隔淋巴结肿大。7 例 LIP 患者的临床资料见表 1。典型病例影像学表现见图 1。

表 1 7 例 LIP 患者的临床资料

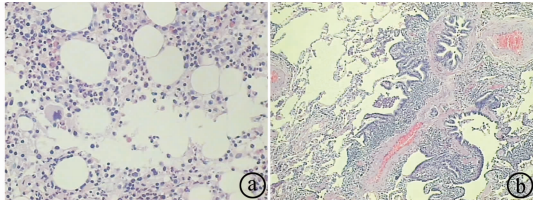
病 例	年龄(岁)	主诉	自身免疫性疾病	CT 表现				病理表现		
				病变分布	基本病变表现形式	薄壁囊肿	纵隔淋巴结肿大	肺泡、小叶间隔	细胞浸润	免疫组织化学
病例 1	29	咳嗽、喘息 3 年	无	弥漫分布	斑片状磨玻璃影、网格状影	无	有	增宽	T 淋巴细胞、组织细胞、浆细胞	CD20、CD68、CD3 均(+)
病例 2	30	咳嗽、咳痰 20 余天	无	弥漫分布	斑片状磨玻璃影、网格状影、小结节影	有	有	增宽	T 淋巴细胞、浆细胞	CD43、CD20、CD8、CD4 均(+)
病例 3	31	咳嗽、咳痰 10 余天	无	局灶分布	斑片状磨玻璃影	有	无	增宽	T 淋巴细胞、浆细胞、组织细胞	CD3、CD20 均(+), CD68(±)
病例 4	50	发现肺部阴影 4 个月	无	局灶分布	斑片状磨玻璃影、小结节影	有	有	增宽	T 淋巴细胞、浆细胞	CD43、CD20(+)
病例 5	51	多关节肿痛 3 年余	干燥综合征	弥漫分布	斑片状磨玻璃影	有	无	增宽	T 淋巴细胞、浆细胞、组织细胞	CD20、CD3、CD68 均(+)
病例 6	59	反复咳嗽 10 个月余	皮炎	局灶分布	斑片状磨玻璃影	无	无	增宽	T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、浆细胞	CD43、CD20 均(++)
病例 7	53	反复咳嗽 7 年	Ⅱ期结节病	弥漫分布	斑片状磨玻璃影、网格状影、小结节影	有	有	增宽	T 淋巴细胞、浆细胞	未做检查



患者,女,50 岁,发现肺部阴影 4 个月。①②为患者于 2015 年 3 月体检图像,肺部 CT 发现双肺散在斑片状磨玻璃影、小结节影,左肺下叶可见小的薄壁囊肿,经胸腔镜活检确诊为 LIP,给予激素治疗。③④为患者于 2017 年 3 月复查图像,右肺下叶局部病灶稍增多,左肺下叶病变稍吸收,病灶变化缓慢。

图 1 典型病例(病例 4)的影像学检查所见

2.2 7 例 LIP 患者的病理检查结果 HE 染色主要表现为肺间质内弥漫性淋巴细胞浸润,小叶间隔和肺泡间隔扩大、增宽(见图 2)。浸润的细胞主要包括 T 淋巴细胞、浆细胞和组织细胞, B 细胞仅见于反应性淋巴滤泡。病变也可累及支气管周围,但是通常病变较轻,且没有淋巴上皮病变。免疫组织化学染色结果提示 CD3 细胞和多克隆 CD20 细胞的增加。



①肺泡间隔大量淋巴细胞浸润(HE 染色 ×400); ②肺泡间隔纤维组织增生,大量淋巴细胞浸润(HE 染色 ×200)

图 2 典型病例病理检查所见

3 讨论

3.1 LIP 相关知识及临床表现 LIP 是一种与肺部支气管相关的淋巴组织炎症反应的临床病理状态,最终导致反应性 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、浆细胞和组织细胞对肺间质的浸润。在组织学检查中,LIP 的特征是弥漫性间质细胞浸润,由成熟小淋巴细胞和浆细胞等的混合物组成,使肺泡间隔变宽^[2]。LIP 最初由 Lichow 和 Carrington 在 1969 年提出,是以淋巴细胞浸润肺间质为主的一种间质性肺炎^[3]。多数学者更愿意将 LIP 归为淋巴组织增生性疾病,而学界无争议的是 LIP 组织学改变为间质性肺炎,故 2013 年美国胸科学会(American Thoracic Society,ATS)/欧洲呼吸病学会(European Respiratory Society,ERS)的分类又将 LIP 归类为特发性间质性肺炎(idiopathic interstitial pneumonias,IIP),但它同时也是一种反应性或非肿瘤性淋巴组织增生性疾病。早期研究表明,LIP 患者大多有自身免疫性疾病,后来发现本病与类风湿性关节炎、干燥综合征和结节病等自身免疫性疾病密切相关,以合并干燥综合征最常见^[4]。也有一些研究者认为,LIP 与病毒感染有关,如 EB 病毒(Epstein-Barr virus,EBV)、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus,HIV)等。有文献报道,HIV 相关 LIP 主要发生于青年女性,其特征是 CD8⁺ T 细胞浸润,与 EB 抗原无关联^[5]。LIP 患者以女性为主,发病年龄跨度较大,但多为中老年,在儿童中也有报道,尤其是在患有低丙种球蛋白血症和艾滋病的儿童中^[4,6]。本病进展缓慢,临床表现为非特异性,以反复咳嗽和进行性呼吸困难为主要症状,其他症状包括发热、盗汗、消瘦、胸膜炎引起的胸痛、关节痛和疲乏,偶尔也有咯血,双

肺底部可听到 Velcro 啰音。杵状指也可能存在,但较少见。实验室检查发现,许多患者有高丙种球蛋白血症^[7]。本组 7 例患者均为成年女性,主要表现为反复咳嗽和呼吸急促,其中 3 例继发于自身免疫性疾病,这与相关文献报道一致。

3.2 LIP 的 CT 表现 LIP 的 CT 表现多样,主要表现为以淋巴管道病变为基础的一系列影像改变。结合文献及本组资料,LIP 主要表现为 4 种形式的 CT 表现:(1)弥漫分布的斑片状磨玻璃影、小结节和网格状影,小结节呈小叶中心或胸膜下分布,边缘不清晰,多伴有薄壁囊肿。本组 4 例患者表现为弥漫分布的斑片状磨玻璃影,其中 3 例伴有网格状影、小结节影;3 例观察到薄壁囊肿。(2)局灶分布的斑片状磨玻璃影、小结节影,也有文献报道局部阴影呈反晕征^[8]。本组 3 例表现为局灶分布的斑片状磨玻璃影,其中 1 例夹杂杂小结节影,2 例可见散在薄壁囊肿。(3)散在分布多发小结节。本组未有此种表现。陈欣和何玲^[4]报道 1 例儿童 LIP 患者,CT 表现为双肺散在分布的多个结节样高密度影,边界较清,大小不等,直径 3~9 mm。(4)以多发薄壁囊肿为表现。于国华等^[9]报道 2 例以薄壁囊性空腔为特点的继发性 LIP,CT 表现为双肺弥漫性分布的薄壁囊肿,伴有结节。Johkoh 等^[10]总结 22 例 LIP 患者的 CT 征象,发现 15 例患者的薄壁囊肿直径为 1~30 mm。Zhu 等^[11]研究发现 68%~82% 的 LIP 在 HRCT 可见随机分布的薄壁囊肿,直径多小于 30 mm,具有一定的特征性。本组病例中,5 例 LIP 患者可见随机分布的薄壁囊肿,这与相关文献^[12]报道相似。其薄壁囊肿形成的病理生理机制可能是细支气管周围淋巴细胞浸润导致的进行性气道阻塞和扩张,形成活瓣效应导致含气肺囊肿形成。此外,纵隔淋巴肿大也比较常见^[8]。

3.3 LIP 的实验室检查及病理表现 LIP 患者可有轻度贫血,大约 80% 的患者可能出现血清蛋白水平异常^[13],最常见的是多克隆丙种球蛋白增多症,多为 IgM 型,偶为 IgG 型。本组 7 例中有 4 例丙种球蛋白升高。若出现了单克隆丙种球蛋白病或低丙种球蛋白血症,可能提示并发淋巴瘤。患者表现为限制性通气功能障碍、弥散能力降低和不同程度的低氧血症。肺功能检查和血气分析的结果可反映疾病的严重程度。支气管肺泡灌洗液也是诊断该病的重要指标。LIP 的最终确诊大部分需要行开胸肺活检。随着支气管镜和胸腔镜的发展,其也逐渐成为确诊 LIP 的另一个重要方法,但是该法取材较小,有时会造成病理诊断的困难。本组 6 例通过胸腔镜活检确诊。LIP

的病理特征为肺间质弥漫性淋巴细胞浸润,浸润的细胞主要包括 T 淋巴细胞、浆细胞和组织细胞,B 细胞仅见于反应性淋巴滤泡。病变伴有肺泡和小叶间隔增厚,偶尔也累及支气管周围,但是通常病变较轻,并且没有淋巴上皮病变,这是与肺组织黏膜相关淋巴瘤组织淋巴瘤的主要鉴别点^[14]。免疫组织化学与淋巴瘤单克隆型基因重排等相关检查有助于鉴别诊断。一旦 LIP 病理学诊断明确,应尽力寻找潜在的相关疾病。

3.4 鉴别诊断 当 LIP 影像表现为两肺弥漫分布的斑片状磨玻璃影、小结节影、网格状影时,需与肺孢子菌肺炎、滤泡性细支气管炎、外源性过敏性肺泡炎、黏膜相关淋巴瘤、非特异性间质性肺炎等相鉴别;当影像显示为肺多发薄壁囊肿时,应与肺淋巴管平滑肌瘤病、恶性淋巴瘤、肺朗格汉斯细胞组织细胞增多症、转移癌等相鉴别^[7]。以上疾病的淋巴细胞浸润程度都比 LIP 低^[15]。

3.5 治疗与预后 LIP 是一种罕见的肺部疾病,属于良性肺淋巴增生性疾病^[16]。其治疗主要以糖皮质激素为主,服用强的松和硫唑嘌呤^[17]。LIP 预后有很高的变异性:部分患者自发缓解,部分患者通过激素治愈,部分患者合并感染、进行性呼吸衰竭死亡,部分患者进行性肺纤维化,极少数转化为淋巴瘤^[18]。LIP 在临床中较罕见,国内多为个案报道,对其发病率也未见确切的报道。研究显示,LIP 患者在诊断后 5 年内的病死率为 33%~50%,约 5% 的患者可发展为低度恶性 B 细胞淋巴瘤^[19]。

综上所述,LIP 为罕见病,是肺淋巴增生性疾病,好发于具有免疫相关疾病患者。影像 CT 主要表现为肺小叶中心和胸膜下结节、斑片状磨玻璃影以及薄壁囊肿,囊肿的大小范围为 1~30 mm,其中薄壁囊肿是 LIP 影像学表现特征。LIP 最常见于干燥综合征患者,当临床和血清学特征提示干燥综合征,肺部 HRCT 呈斑片状磨玻璃影,并存在多发薄壁囊肿时,高度提示 LIP。

参考文献

[1] Panchabhai TS, Farver C, Highland KB. Lymphocytic interstitial pneumonia[J]. Clin Chest Med, 2016,37(3):463-474.

[2] Swigris JJ, Berry GJ, Raffin TA, et al. Lymphoid interstitial pneumonia: a narrative review[J]. Chest, 2002,122(6):2150-2164.

[3] Lynch DA, Travis WD, Müller NL, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features[J]. Radiology, 2005,236(1):10-21.

[4] 陈欣,何玲. 儿童淋巴瘤间质性肺炎 1 例[J]. 中国医学影像技术,2009,25(11):1979.

[5] van Zyl-Smit RN, Naidoo J, Wainwright H, et al. HIV associated lymphocytic interstitial pneumonia; a clinical, histological and radiographic study from an HIV endemic resource-poor setting[J]. BMC Pulm Med, 2015,15:38.

[6] 任武科,张素良,刘金牛. 淋巴细胞间质性肺炎一例[J]. 中华放射学杂志,2007,41(5):558.

[7] Dong X, Gao YL, Lu Y, et al. Characteristics of primary Sjögren's syndrome related lymphocytic interstitial pneumonia[J]. Clin Rheumatol, 2021,40(2):601-612.

[8] Freeman MD, Grajo JR, Karamsadkar ND, et al. Reversed halo sign on CT as a presentation of lymphocytic interstitial pneumonia[J]. J Radiol Case Rep, 2013,7(10):51-56.

[9] 于国华,苏春芳,张勇,等. 薄壁囊肿为影像学特点的继发性淋巴细胞性间质性肺炎 2 例并文献复习[J]. 国际呼吸杂志,2015,35(24):1860-1863.

[10] Johkoh T, Müller NL, Pickford HA, et al. Lymphocytic interstitial pneumonia; thin-section CT findings in 22 patients[J]. Radiology, 1999,212(2):567-572.

[11] Zhu C, Hu J, Wu J, et al. Transformation of lymphoid interstitial pneumonia(LIP) into malignant lymphoma in patients with Sjögren's syndrome: a case report and literature review[J]. J Cardiothorac Surg, 2022,17(1):79.

[12] Sharma A, Ali M, Arya V. Lymphoid interstitial pneumonia in a patient with rheumatoid arthritis[J]. Rheumatology(Oxford), 2019,58(5):928.

[13] 林心情,曹鄂洪,施毅,等. 淋巴细胞间质性肺炎一例并文献复习[J]. 临床内科杂志,2009,26(2):101-103.

[14] Tian X, Yi ES, Ryu JH. Lymphocytic interstitial pneumonia and other benign lymphoid disorders[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2012,33(5):450-461.

[15] 丁洪基,刘春燕,王灿. 特发性淋巴性间质性肺炎临床病理特征[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2013(12):5620-5622.

[16] Louza GF, Nobre LF, Maçano AD, et al. Lymphocytic interstitial pneumonia; computed tomography findings in 36 patients[J]. Radiol Bras, 2020,53(5):287-292.

[17] Hanafiah M, Johari B, Abdul Kadir RF, et al. Lymphocytic interstitial pneumonia with tiny cysts of peribronchovascular distribution on CT[J]. Clin Case Rep, 2020,8(12):3565-3566.

[18] Wu W, Zhou J, Di LG, et al. From lymphocytic interstitial pneumonia to MALT lymphoma of lung: a case report with a 5-year diagnostic dilemma[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015,8(8):9698-9702.

[19] Elicker BM, Kallianos KG, Henry TS. Imaging of the thoracic manifestations of connective tissue disease[J]. Clin Chest Med, 2019,40(3):655-666.

[收稿日期 2023-03-16][本文编辑 吕文娟 余军]

本文引用格式

刘思球,杨新官,蒋春荣. 淋巴细胞间质性肺炎 7 例临床、CT 影像学及病理特征分析[J]. 中国临床新医学,2024,17(5):562-565.