

· 论著 · 罕见病研究 ·

类风湿尘肺综合征一例并文献复习*

谢文英 黄淼渺 薛会红 杨明 李文军 周丹 夏俊杰*

绵阳市第三人民医院·四川省精神卫生中心 呼吸与危重症医学科(四川 绵阳 621000)

【摘要】目的 探讨Caplan 综合征的临床特征、诊断及治疗, 提高对该罕见疾病的认识, 减少误诊。**方法** 报道 1例患者以“胸闷、气促3+月”为主诉入院, 首发双肺多发结节, 行肺结节穿刺活检后, 病理提示: 肺组织慢性炎伴纤维组织增生, 并见碳末沉积。排除肿瘤、结核、结节病等相关疾病, 结合患者既往多年风湿性关节炎病史、长期粉尘接触史及实验室、影像学、病理学特点, 最终考虑为Caplan 综合征。**结果** Caplan综合征也称为类风湿尘肺综合征(RP), 是一种具有无机粉尘接触史、合并类风湿关节炎, 并且影像学提示肺部多发、界限清楚的圆形结节的疾病, 病理上可观察到病变中心由坏死的胶原纤维和粉尘构成。该病主要表现为反复咳嗽、咳痰、呼吸困难、胸痛或咯血, 并伴有游走性关节炎等类风湿关节炎的症状。**结论** Caplan综合征属罕见疾病, 其诊断和治疗需要多学科专业的团队合作; 目前临床上对此病尚无特效药物, 无法根治, 重点是利用抗风湿药物进行治疗; 对于肺结节多数稳定, 不进展, 可以不用处理; 加强预防和患者教育, 做好工人的职业病防护工作。该病患者预后较好, 但重症患者可能会发展成肺纤维化。

【关键词】 Caplan 综合征; 类风湿尘肺综合征; 类风湿关节炎; 尘肺

【中图分类号】 R135.2

【文献标识码】 A

【基金项目】 2020年四川省卫生和计划生育委员会科研课题(20PJ267)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.6.004

A Case of Caplan Syndrome and Literature Review*

XIE Wen-ying, HUANG Miao-miao, XUE Hui-hong, YANG Ming, LI Wen-jun, ZHOU Dan, XIA Jun-jie*.

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Third Hospital of Mianyang • Sichuan Mental Health Center, Mianyang 621000, Sichuan Province, China

Abstract: Objective To explore the clinical features, diagnosis and treatment of Caplan syndrome, improve understanding of this rare disease, and reduce misdiagnosis. **Methods** A case was reported that a patient was admitted to the hospital with the main complaint of "chest tightness and shortness of breath for 3+ months". The first symptom is multiple nodules in both lungs. Pathological findings showed chronic inflammation of the lung tissue with fibrous tissue hyperplasia and carbon deposition after biopsy of pulmonary nodules. Excluding related diseases such as tumors, tuberculosis, and sarcoidosis, combined with the patient's long-term history of rheumatoid arthritis, long-term dust exposure, and laboratory, imaging, and pathological characteristics, the final consideration was Caplan syndrome. **Results** Caplan syndrome, also known as Rheumatoid pneumoconiosis (RP), is a disease with a history of inorganic dust exposure, combined with rheumatoid arthritis, and imaging findings of multiple, well-defined circular nodules in the lungs. Pathologically, the lesion center can be observed to be composed of necrotic collagen fibers and dust. The main manifestations of this disease are recurrent coughing, expectoration, difficulty breathing, chest pain or hemoptysis, accompanied by symptoms of rheumatoid arthritis such as migratory joint swelling and pain. **Conclusion** Caplan syndrome is a rare disease, and its diagnosis and treatment require multidisciplinary and professional teamwork. At present, there is no specific medication for this disease in clinical practice and it cannot be eradicated. The focus is on treating it with antirheumatic drugs. For most pulmonary nodules, they are stable and do not progress, and can be left untreated. Strengthen prevention and patient education, and do a good job in occupational disease prevention for workers. Patients with the disease have a good prognosis, but severe cases may develop pulmonary fibrosis.

Keywords: Caplan Syndrome; Rheumatoid Pneumoconiosis Syndrome; Rheumatoid Arthritis; Pneumoconiosis

Caplan综合征也称为类风湿尘肺综合征(rheumatoid pneumoconiosis, RP), 是一种具有无机粉尘接触史、合并类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA), 并且影像学提示肺部多发、界限清楚的圆形结节(Caplan结节)的疾病, 病理上可观察到病变中心由坏死的胶原纤维和粉尘构成^[1-2]。此病发病甚少, 容易被误诊、误治, 故本文报道一例首发双肺多发结节患者, 经实验室检查、影像及病理等综合诊断为Caplan综合征, 以期提高对该病的认识。

1 病例资料

患者, 男, 68岁, 于2023年4月10日以“胸闷、气促3+月”为主诉就诊我院呼吸科。3+月前, 患者无明显诱因出现胸闷、气促、咳嗽、咳痰, 伴头晕, 无胸痛、咯血, 无心慌、

心悸, 无潮热、盗汗, 无腹痛、腹泻、恶心、呕吐, 伴全身多关节肿痛, 包括双手近端指间关节、掌指关节、双膝关节、颈部及双肩关节, 伴晨僵, 持续时间大于1小时。于当地医院就诊, CT提示: 双肺多发结节影, 性质待诊。遂转诊至我院。既往史: 8+年前开始出现全身多关节肿痛, 累及双手近端指间关节、掌指关节, 伴晨僵, 当地医院诊断为“类风湿关节炎”, 长期不规则服用来氟米特、甲氨蝶呤及激素等药物治疗, 疗效欠佳, 全身多关节肿痛仍反复发作。2+年前于我院诊断为“冠状动脉粥样硬化心脏病”, 并行冠状动脉支架置入术, 术后不规则服用阿司匹林、瑞舒伐他汀及比索洛尔。个人史: 从事石匠、建筑工作20+年, 长期接触粉尘; 吸烟20+年, 约2~3支/天, 已戒烟20+年。家族史: 其子女均患有类风湿关节炎。查体: 体温 36.5℃, 脉搏82次/分, 呼吸20次/

【第一作者】 谢文英, 女, 医师, 主要研究方向: 呼吸系统疾病诊治。E-mail: 386036951@qq.com

【通讯作者】 夏俊杰, 女, 副主任医师, 主要研究方向: 呼吸系统疾病诊治。E-mail: 382044970@qq.com

分, 血压116/63mmHg。神志清楚, 双肺呼吸音清, 未闻及干湿性啰音。心率82次/分, 心律齐, 各瓣膜区未闻及杂音。腹平软, 全腹无压痛及反跳痛。颈椎椎体压痛, 活动受限; 双肩关节活动受限, 压痛(+), 左手第一掌指关节脱位, 双手近端掌指关节肿胀, 压痛(+), 双膝关节活动无受限。

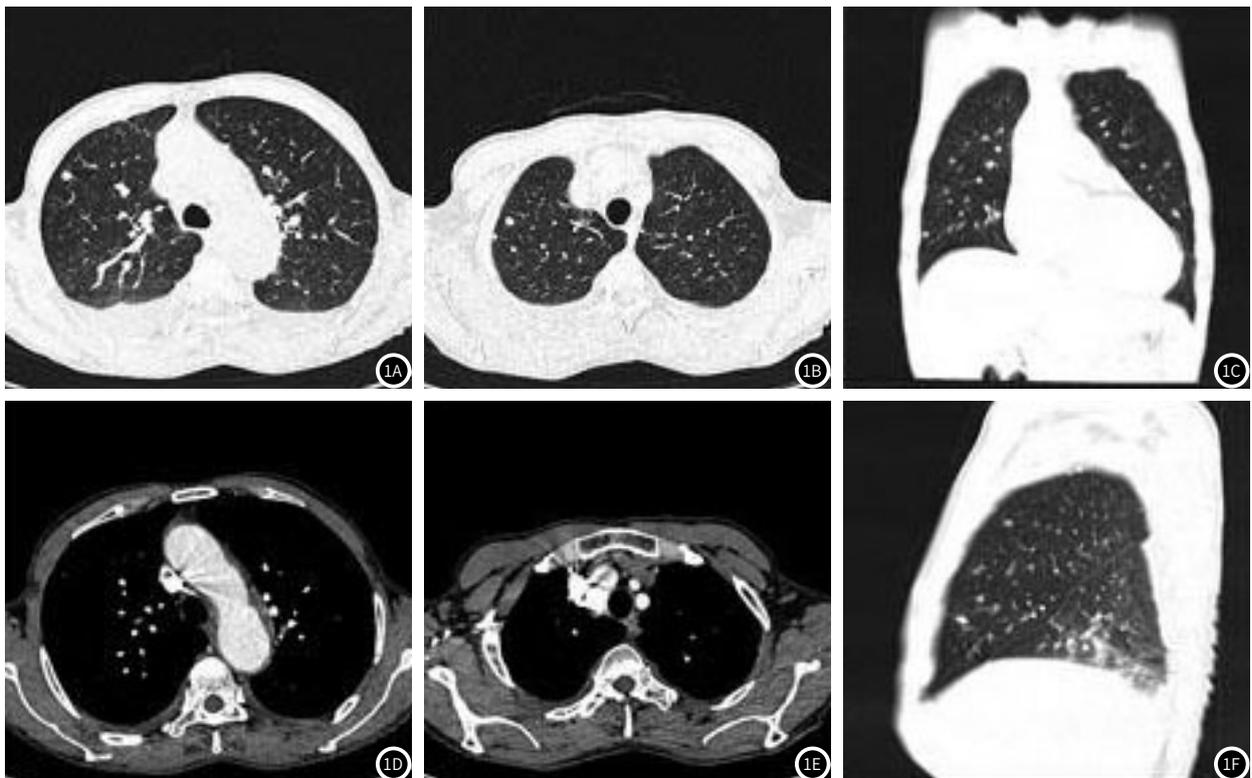
入院检查: 血常规、大小便常规、肾功、电解质、心肌酶、肿瘤标志物、乙肝+艾滋+梅毒感染标志物、甲功三项未见明显异常; C-反应蛋白(CRP)125.64mg/L; 红细胞沉降率(ESR)108mm/h; 类风湿因子(RF)2690IU/mL; 抗蛋白酶3抗体(Anti-PR3)22.39AU/mL; 抗环瓜氨酸肽抗体(抗CCP抗体)阳性; 免疫球蛋白M(IgM)309mg/dl, 免疫球蛋白E(IgE)180IU/mL, 补体C4(C4)49mg/dl; 抗核抗体ANA(ANA)阳性; 肝功能: 白蛋白(ALB)30.1g/L; 结核抗体: 阴性; PPD试验: 阴性; 纤支镜灌洗液查结核杆菌DNA(TB-DNA): 阴性。心电图: 窦性心律, 电轴不偏, 无钟转。胸部CT: (1)双肺多发结节影, 较大位于右肺中叶内侧段, 直径约1.0cm, 部分稍强化, 性质待定: 肿瘤? 炎症? 其他。(2)慢性支气管炎、肺气肿征象, 双肺散在炎性病变, 以双肺下叶明显。(3)双侧胸膜稍增厚, 双侧胸腔少量积液。(4)纵隔淋巴结增多增大。(5)心脏增大, 心包少量积液, 主动脉及冠状动脉壁、二尖瓣区钙化灶, 左冠状动脉可见管状高密度影, 钙化? 支架? (6)未见确切肺动脉栓塞征象(图1)。腹部彩超提示: 肝胆胰脾未见明显异常。泌尿系彩超: 肾脏、输尿管、前列腺未见明显异常。颈椎CT: (1)颈2/3、颈3/4、颈4/5椎间盘向后突出约0.1~0.2cm, 相邻硬膜囊受压; 颈5/6、颈6/7椎间盘向后轻微突出, 相邻硬膜囊稍受压。(2)颈椎骨质疏松, 退行性改

变, 颈3、颈4椎体轻度不稳。(3)双侧上颌窦炎。

DR右手正、斜位: (1)右手第1指远节指骨骨折; (2)右手各骨骨质疏松, 第2~5指近侧指间关节软组织肿胀, 不排除类风湿性关节炎早期改变可能。肺功能正常。

超声支气管: (1)探及4R+11R组淋巴结肿大, 不均匀回声, 血供丰富; (2)超声支气管镜引导下4R+11R组淋巴结穿刺活检(图2C、图2D)。针对右肺中叶内侧段结节, 行CT引导下经皮肺穿刺活检(图2A、图2B)。病理结果: 4R+11R组淋巴结穿刺组织, 为血块组织及少量淋巴组织、纤维组织, 可见碳末沉积(图2E)。右肺中叶内侧段结节穿刺组织, 肺组织慢性炎症伴纤维组织增生, 并见碳末沉积(图2F)。

综合患者病史、症状、粉尘接触史、实验室检查、影像学及病检结果, 考虑Caplan综合征。患者首先入住我院呼吸科, 因存在胸闷、气促、咳嗽、咳痰症状, 双下肺轻度炎症改变, 故予以抗感染、解痉平喘、止咳化痰等药物治疗后, 患者呼吸道症状明显好转。后转入风湿免疫科继续治疗, 予以来氟米特20mg 口服qd+甲氨蝶呤10mg 静推+阿达木单抗40mg 皮下注射抗风湿, 先后予以甲强龙抗炎、氯诺昔康止痛治疗, 同时予以抗感染、解痉平喘、止咳化痰、营养支持等对症治疗, 后患者全身关节疼痛、胸闷、气促、咳嗽、咳痰等症状好转。出院后继续来氟米特片20mg 口服qd, 甲氨蝶呤片10mg口服qw, 阿达木单抗40mg 皮下注射q2w。1月后进行电话随访, 患者自诉症状好转, 于当地医院复查胸部CT提示: 肺部结节未见明显变化。3月后电话随访, 患者诉胸闷、气促、咳嗽、咳痰、关节肿痛等症状明显好转, 嘱患者风湿疾病科门诊随访, 指导抗风湿疾病药物逐渐减量。



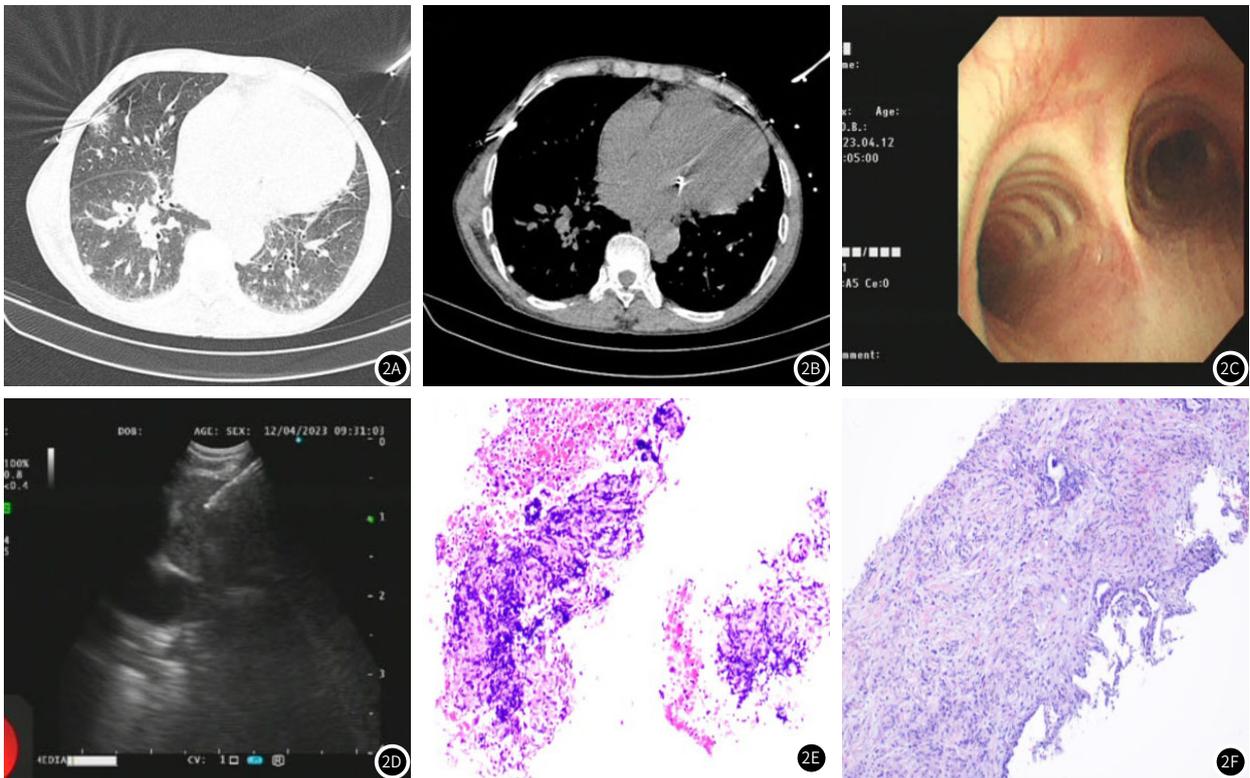


图1 胸部CT: 1. 双肺多发结节影, 较大位于右肺中叶内侧段, 直径约1.0cm, 部分稍强化。2. 纵隔淋巴结增多增大。**图2** 图2A-图2B: CT引导下经皮肺穿刺活检: CT提示双肺多发结节影, 较大位于右肺中叶内侧段, 直径约1.0cm, 部分稍强化, 针对右肺中叶内侧段结节, 行CT引导下经皮肺穿刺活检。图2C-图2D: 超声支气管镜检查: 4R组淋巴结肿大, 不均匀回声, 血供丰富, 行超声支气管镜引导下4R组淋巴结穿刺活检; 11R组淋巴结肿大, 不均匀回声, 血供丰富, 经超声支气管镜引导下11R组淋巴结穿刺活检。图2E: 4R+11R组淋巴结穿刺组织, 为血块组织及少量淋巴组织、纤维组织, 可见碳末沉积 (HE染色, x200)。图2F: 右肺中叶内侧段结节穿刺组织, 肺组织慢性炎症伴纤维组织增生, 并见碳末沉积 (HE染色, x200)。

2 讨论

Caplan综合征由英国Anthony Caplan于1953年首先提出, 在患RA的煤矿工人中发现具有一定特征性胸部阴影的尘肺, 被称为类风湿尘肺^[1]。发生于粉尘暴露人员中, 一般在具有类风湿关节炎病史或在粉尘暴露5~10年后发展为RA, 它是类风湿性关节炎和尘肺病的组合^[2]。临床表现为反复咳嗽、咳痰、呼吸困难、胸痛或咯血, 并伴有游走性关节肿痛等类风湿关节炎的症状。

据统计, Caplan综合征发病率约为0.01‰, 其在尘肺患者中的比例约为0.4%^[2]。目前由于暴露于煤、石棉及二氧化硅等材料的减少, 其发病率有所下降, 故患者在初次诊断时易被漏诊或误诊。高风险的职业包括: 煤矿工人、金矿工人、喷砂工、采石工、碳电极职业、锅炉除锈工、石棉工人、制瓦工人、粉笔工人、陶瓷工人、铸造工人、研磨工、接触橡胶粉尘的工人、铝生产工人等^[3]。

目前对于Caplan综合征的发生机制尚未明确, 考虑与免疫异常和家族遗传有关。据推测, 一般自身免疫性疾病与二氧化硅暴露之间可能存在因果关系^[4], 二氧化硅引发的机体免疫亢进, 致使单核细胞和巨噬细胞释放细胞因子, 例如白介素-1和粒细胞-巨噬细胞-集落刺激因子和肿瘤坏死因子- α ; 二氧化硅的尖锐边缘还引起巨噬细胞中溶酶体蛋白酶的裂解; 淋巴细胞被巨噬细胞释放的细胞因子激活。通过暴露于二氧化硅触发了具有遗传易感RA患

者的自身免疫现象, 使机体对肺部异物的免疫应答增强^[2,5]。

本例患者因胸闷、气促就诊我院呼吸科, CT提示双肺多发结节。入院病史询问中, 患者并未提供粉尘接触史, 故最初考虑可能诊断如下: (1)肺部多原发瘤/转移瘤, 但肿瘤标志物均为阴性, 全身筛查未见原发肿瘤病灶, 遂对肺部小结节及纵膈淋巴结进行了穿刺活检, 病理结果未提示肿瘤, 故排除; (2)肺结核, 但结核抗体: 阴性, PPD试验: 阴性, 纤支镜灌洗液中查TB-DNA为阴性, 因此也排除结核; (3)肺结节病, 未见其侵犯全身其他器官, 如肝、脾、皮肤等, 结节病理未见非干酪肉芽肿, 故可排除。入院后经过相关检查及穿刺活检, 并未寻找到以上疾病的相关证据, 后反复仔细询问病史, 患者告知从事石匠、建筑工作20+年, 接触大量粉尘, 故考虑可能为类风湿关节炎相关性肺疾病: Caplan综合征, 依据为: (1)长期大量粉尘接触史; (2)类风湿性关节炎病史: 反复多关节疼痛伴晨僵, 伴类风湿因子、抗CCP抗体均阳性, CRP、ESR异常, 病史达8+年, 符合2010年美国风湿病学会 (American Rheumatism Association, ACR)和欧洲抗风湿病联盟 (European League Against Rheumatism, EULAR)制定的RA分类标准^[6]。由于目前随着尘肺相关工种职业条件的改善, Caplan综合征发病率在逐渐减少, 故首次接触该病人时并未第一时间联想到该疾病, 这也对于将来临床上具有相关职业病史疾病的诊断提供一定的警示作用。

Caplan结节在胸部X线上表现为界限清楚的均匀圆形阴影,其平均直径约为1cm,范围从0.5cm到5cm,这些阴影主要位于肺的上部、中部和肺外周带。结节可迅速出现,并且在几周或几个月内扩大、融合,也可以不断生长、保持不变或消失后重现,可形成空洞、钙化或气液平面^[2-3,7-8]。本例患者胸部CT表现为双肺多发结节影,部分稍强化,未见空洞、钙化或气液平面,因发现时间较短,未能观察到结节是否迅速发展。

1955年Gough等^[9]首次对其进行了病理学研究, Caplan结节是类风湿肉芽肿和尘肺的结合。纤维化肺结节的中心由含有坏死胶原组织和其他碎片的纤维素样坏死组成;坏死区周围是炎症区域,其由增殖的多形核白细胞、淋巴细胞、浆细胞和含有吞噬尘粒的成纤维细胞组成。其免疫组织病理学特征与皮下类风湿结节非常相似,在结节周围发现γ球蛋白沉积,通过免疫荧光方法证实结节周围存在含类风湿因子的浆细胞。本患者病检结果提示:肺组织慢性炎伴纤维组织增生,并见碳末沉积。基本符合Caplan结节的病理特征,结合患者的症状、粉尘接触史、类风湿关节炎病史及胸部CT特点,在排除了肿瘤、结核、肺结节病后,最终考虑诊断为Caplan综合征。

目前临床上对此病尚无特效药物,无法根治,治疗上可遵循如下原则:(1)肺结节多数稳定,不进展,可以不用处理;(2)RA应按照风湿病学指南使用缓解疾病的抗风湿药物进行治疗;(3)对于相关并发症予以对症治疗^[2,10]。Caplan综合征是一种明确的职业病,应加强预防工作。对于确诊为尘肺病的患者,应建议改行,转为无尘职业;对于长期接触粉尘的工作人员,应定期体检,包括肺功能、胸部X光/CT等检查,做好工人的职业病防护工作,避免吸烟。对于本例患者,针对患者双肺多发Caplan结节,未行特殊治疗;首先针对呼吸道问题,予以抗感染、解痉平喘、止咳化痰等药物治疗;因患者体形偏瘦、白蛋白偏低,营养风险较大,故嘱咐患者注意饮食分配,加强营养,增强体质;针对RA予以抗风湿等药物治疗,因患者既往多年类风湿关节炎病史,长期不规律服用来氟米特、甲氨蝶呤及激素等药物治疗,病情控制欠佳,故本次采用较强的治疗方案(来氟米特20mg qd+甲氨蝶呤10mg qw+阿达木单抗40mg qw)控制病情,应注意相关药物不良反应:肝毒性、骨髓毒性、纤维性肺泡炎、高血压、感染(包括结核)。1月后患者经治疗症状明显好转,肺部结节未见明显变化;3月后,胸闷、气促、咳嗽、咳痰、关节肿痛等症状明显好转,指导抗风湿疾病药物逐渐减量。

Caplan综合征一般预后较好,轻症患者一般不会缩短预期寿命,但需注意的是结缔组织病重症患者可能会发展成间质性肺疾病,甚至肺纤维化,影响患者的肺功能,引发肺部功能障碍和呼吸衰竭,最终导致患者死亡,是Caplan综合征患者重要的死亡风险因素^[11]。其发病机制尚不明确,尚未形成统一的治疗方案。临床上往往采用激素联合免疫抑制剂;对于激素不敏感的患者,加用吡非尼酮或尼达尼布可能取得更好的疗

效^[12]。吡非尼酮具有抗炎、抗纤维化和抗氧化的作用;尼达尼布通过抑制酪氨酸激酶来影响生长因子受体,在阻肺纤维化病理中发挥重要作用。其他相关药物和治疗手段还包括伊马替尼、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)拮抗剂、大环酯类抗生素、N-乙酰半胱氨酸、免疫球蛋白、自体造血干细胞移植、肺移植等^[13]。但总的来说,当前治疗对于许多进行性加重的患者疗效有限,结缔组织病相关肺间质病的治疗仍是一大难题,其治疗需要多学科、全面的综合分析。

Caplan综合征属罕见疾病,其诊断和治疗需要多学科专业的团队合作,包括肺科、放射科、风湿免疫科、病理科。治疗的重点是类风湿关节炎的肺外表现;加强预防和患者教育尤为重要;但部分重症患者可能会发展成肺纤维化,目前的治疗方案疗效有限,需要更多的临床研究,寻求更安全、有效的治疗方式。

参考文献

- [1] CAPLAN A. Certain unusual radiological appearances in the chest of coal-miners suffering from rheumatoid arthritis[J]. Thorax, 1953, 8(1): 29-37.
- [2] Nemakayala DR, Surmachevska N, Ramphul K, et al. Caplan Syndrome. In: StatPearls[J]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, June 14, 2022.
- [3] Schreiber J, Koschel D, Kekow J, et al. Rheumatoid pneumoconiosis (Caplan's syndrome) [J]. Eur J Intern Med, 2010, 21(3): 168-172.
- [4] Costallat L, EMD Capitani, Zambon L. Silicose pulmonaire et lupus érythémateux disséminé chez l'homme. À propos de deux observations [J]. Revue Du Rhumatisme, 2002, 69(1): 76-79.
- [5] Pernis B. Silica and the immune system [J]. Acta Biomed, 2005, 76 Suppl 2: 38-44.
- [6] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(9): 2569-2581.
- [7] Arakawa H, Honma K, Shida H, et al. Computed tomography findings of Caplan syndrome [J]. J Comput Assist Tomogr, 2003, 27(5): 758-760.
- [8] 俞建钰, 陈祥芳, 陈明诚, 等. 类风湿尘肺2例报告 [J]. 风湿病与关节炎, 2020, 9(1): 31-33.
- [9] Ondrasík M. Caplan's syndrome [J]. Baillieres Clin Rheumatol, 1989, 3(1): 205-210.
- [10] Alaya Z, Braham M, Aissa S, et al. A case of Caplan syndrome in a recently diagnosed patient with silicosis: a case report [J]. Radiol Case Rep, 2018; 13(3): 663-666.
- [11] Cottin V. Idiopathic interstitial pneumonias with connective tissue diseases features: a review [J]. Respirology, 2016, 21(2): 245-258.
- [12] Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2022, 205(9): e18-e47.
- [13] 刘娟, 王友莲. 结缔组织病相关肺间质病变的治疗进展 [C]. 2018海峡两岸暨港澳大健康论坛论文集, 2018: 425-432.

(收稿日期: 2023-08-15)

(校对编辑: 韩敏求)