

# 肺泡表面活性蛋白 C 基因突变相关性婴幼儿间质肺病 1 例报告并文献复习

包玉玲,王 全,赵德育

(南京医科大学附属儿童医院呼吸科,江苏 南京 210008)

[关键词] 肺疾病,间质性;肺表面活性物质蛋白;基因;突变;婴幼儿

[中图分类号] R725.6

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)10-1371-04

doi:10.7655/NYDXBNS20171036

弥漫性肺实质(DDLp)和(或)肺间质疾病(ILD)是一组在临床、影像和病理上具有一定的共同特征,但病因不同的异质性疾病。肺表面活性物质蛋白(surfactant protein,SP)基因突变可造成其蛋白表达产物 SP 的合成障碍或结构异常,与婴幼儿 DPLP 和(或)婴幼儿 ILD 的发生密切相关。其临床表现以及预后也迥然相异于一一般的 ILD,成为儿科领域的疑难杂症。近年来,国外已经把基因诊断列为婴幼儿弥漫性肺疾病的主要诊断手段之一。同时国内在中华医学会儿科学分会呼吸学组儿童 ILD 协助组的大力推动下,已形成了“儿童肺间质疾病诊断程序专家共识”,认识到相关缺陷基因检测在婴幼儿其 ILD 诊断中的重要性。为此,对南京医科大学附属南京儿童医院呼吸道 2016 年 6 月收治的 1 例婴幼儿 ILD 进行相关基因检测以及临床诊治过程分析,并进行相关文献复习,为婴幼儿期 ILD 的诊断提供思路。

## 1 病例资料

患儿,男,4 个月,因体重不增 1 个月余,咳嗽、呼吸急促 4 周入院。患儿生后 2 个月左右生长发育均正常,后患儿渐出现易呕吐、偶咳嗽等症状,并出现体重不增。本次入院前 4 周,咳嗽明显,喉中痰响,伴有鼻塞,哭闹后口周以及四肢末稍稍发绀,外院查胸部 CT 提示“两肺广泛渗出病灶,肺水肿?”经头孢甲肟联合红霉素抗感染、丙种球蛋白支持、布地奈德混悬液雾化吸入等治疗 2 周,患儿呼吸急促加重伴鼻导管吸氧下仍有口周发绀,考虑重症肺炎转入我院,复查胸部 CT 较外院 CT 无改变,收住重症监护室(PICU),予气管插管和呼吸机辅助呼吸,强心、利尿,美洛培南抗感染等治疗,27 d 后拔管,由持续正

压通气(CPAP)吸氧逐渐过渡到鼻导管吸氧,鼻导管持续吸氧下(氧流量 0.5~1.0 L/min),SpO<sub>2</sub> 波动于 0.93~0.95。住院 45 d,因病情相对平稳而出院。

患儿系第 3 胎第 2 产,足月顺产,出生体重 3 950 g,出生后 Apgar 评分 1 min 和 5 min 均为 10 分,出生后至此次发病前,患儿一般情况良好。患儿父母体健,母孕期无感染及服药史,否认家族中有类似疾病及遗传病史,第 2 胎社会因素行人工流产。有一同胞姐姐,11 岁,体健。

入院体检:体温 37 ℃,呼吸 65 次/min,脉搏 160 次/min,体重 6 kg,呼吸促,鼻翼煽动,三凹征(+),唇周紫绀,卡介苗疤痕(+),双肺呼吸音粗,可闻及散在中湿啰音,未闻及喘鸣音。心率 160 次/min,律齐,心音有力,各瓣膜听诊区未闻及杂音。无杵状指。其他系统检查未见明显异常。

实验室检查:血常规:外周血白细胞总数、C 反应蛋白(CRP)正常、嗜酸性粒细胞比例正常。病原学检查:痰呼吸道病毒抗原检测阴性,多次气管插管内痰液细菌培养阴性,痰涂片未找到真菌及菌丝,血培养阴性,血 T-SPOT 阴性,结核菌素(PPD)试验阴性,血清真菌抗原检测阴性,支原体抗体 IgM 阴性,EB 病毒 IgM 阴性,IgG 阳性;TORCH 抗体均阴性。免疫功能检测:IgG 14.2 g/L,IgA 1.01 g/L,IgM 1.4 g/L;细胞免疫:CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> 比例降低(26.38%),CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup> 比例升高(24.10%);ANA 谱阴性,ANCA 3 项阴性;补体 C3、C4 正常;多次查血气提示低氧血症。心电图、心腹超声检查均正常。胸部高分辨 CT 示:双肺野可见磨玻璃密度影,密度影减低(图 1)。入院诊断:两肺弥漫性病待查。

诊断经过:入院后经相关检查排除了与暴露有关的 ILD 及与全身疾病有关的肺间质性疾病。抗感

染治疗以及机械通气治疗 2 周,患儿仍无法脱离呼吸机。患儿家属拒绝行胸腔镜下肺活检,结合患儿起病年龄小,气促、发绀为主要症状,需考虑到遗传因素所致的婴幼儿 ILD,特别是先天性肺表面活性物质代谢缺陷所致 ILD 尤为重要,对表面活性蛋白 B 基因(SFTPB)、表面活性蛋白 C 基因(SFTPC)突变或 ATP 结合盒转运子基因 (ABCA3)突变进行检测

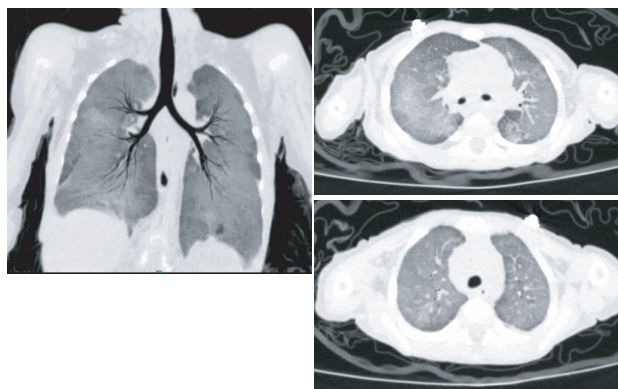


图 1 胸部高分辨 CT 检查结果

(测序由北京海思特临床检验所完成),结果显示:SFTPC 基因 Exon3 上存在 c.218T>C,p.Ile73Thr (杂合)突变(图 2)。

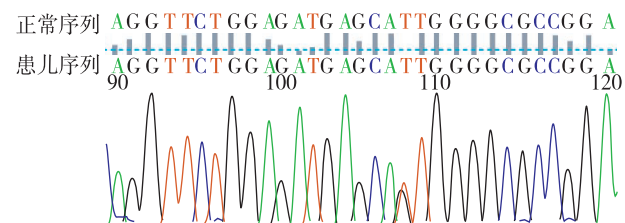


图 2 SFTPC 基因测序结果

以关键词(surfactant protein C,SFTPC,SPC mutation,childhood interstitial lung disease)检索 PubMed,检索到 7 篇关于 SFTP-C-I73T 突变的婴幼儿间质性肺病临床资料较完善的文献,进行文献复习,共收集 13 例病例,起病年龄基本在 1 岁以内,均表现为呼吸困难、咳嗽,影像学检查以弥漫性浸润以及间质性改变为主,有 1 例提及家族史,1 例未报道转归,1 例死亡。将此 13 例与本报道列表总结见表 1。

表 1 14 例 SFTPC-I73T 基因突变相关婴幼儿间质性肺病临床资料

文献来源	发表年份	国家	例数	年龄	临床症状	影像学特征	转归
Brasch 等 <sup>[1]</sup>	2004	德国	1	1 个月	呼吸困难,反复支气管肺炎、氧气依赖、发育落后	弥漫渗出性改变	5 岁时仍依赖氧气,生长发育落后,但精神运动发育正常,等待肺移植中
Avital 等 <sup>[2]</sup>	2013	以色列	3	2、15、30 个月	咳嗽、存活困难、低氧、杵状指	弥漫间质性病变、蜂窝状改变	均存活,成年期表现为持续干咳、劳力性呼吸困难,或仅轻微的咳嗽
Rabach 等 <sup>[3]</sup>	2013	意大利	2	7、7 个月	呼吸困难、咳嗽、发热、喘息、存活困难	弥漫性渗出改变、间质性病变、小结节	9 岁时生长发育正常、血氧饱和度正常、肺功能正常
Huang 等 <sup>[4]</sup>	2013	中国	1	8 个月	呼吸困难、咳嗽、低氧、杵状指	弥漫性磨玻璃改变、弥漫结节浸润	未报道
Hevroni 等 <sup>[5]</sup>	2015	以色列	2	2、3 个月	呼吸急促、低氧、慢性咳嗽	弥漫性小叶间隔增厚、磨玻璃影	均存活,1 个 3.5 岁,1 例 5 岁
Sismanlar 等 <sup>[6]</sup>	2015	德国	1	17 个月	反复下呼吸道感染、紫绀、慢性咳嗽、肺动脉高压	胸膜下囊肿、弥漫性间质浸润、磨玻璃影	1 年后离氧、肺动脉高压改善,肺 CT 改善
Teresa 等 <sup>[7]</sup>	2016	美国	3	2、6、36 个月	呼吸困难、氧依赖、反复下呼吸道感染	弥漫性磨玻璃影、胸膜下结节	2 例无症状、1 例死亡
本例	2017	中国	1	2 个月	紫绀、发育落后、呼吸困难	广泛渗出性改变、弥漫性磨玻璃影	现存活,间断吸氧,生长尚可

## 2 讨论

儿童 ILD 因其病因复杂、诊治难度大,一直是儿科呼吸专业的疑难病症,据统计,超过 10%的儿童 ILD 是由表面活性蛋白基因突变造成的<sup>[8]</sup>。表面活性蛋白 C(surfactant protein C,SP-C)是唯一在肺泡 II 型上皮细胞(alveolar type II cells,AEC II)中表达的肺表面活性蛋白,其正常表达与肺发育、激素水平、各种蛋白质转录因子和细胞因子有关,主要功能为

促进磷脂进入肺气液平面,对于维持呼吸时气液界面相对低的表面至关重要。

自从 2001 年首例因 SFTPC 基因突变导致的肺病报道以来<sup>[9]</sup>,不断有大量的病例以及新的突变位点被报道。所有报道的 SFTPC 基因突变都最终改变 Pro-SFTPC 的编码序列,最终影响具有生物活性的成熟 SP-C 的形成。SFTPC 突变相关的呼吸道症状通常开始于生后的第 1 个月内,多数初始症状类似急性毛细支气管炎,呼吸道合胞病毒

感染可能是触发因素之一<sup>[10-11]</sup>。咳嗽、呼吸急促与发育停滞是最常见的临床表现,严重程度、持续时间与突变类型无关,几乎所有患儿都存在发育停滞,往往还伴有消化道动力异常。胸部影像学检查以弥漫性毛玻璃样改变为主,囊性变并非常见的影像学改变<sup>[12]</sup>。本例为婴儿,隐匿起病,主要表现为咳嗽、呼吸急促,氧气依赖及生长受限。查体见三凹征,双肺可闻及中细湿啰音。血气示低氧血症,胸部高分辨 CT 表现为两肺磨玻璃样改变,入院后考虑为 ILD。通过详细询问病史,首先除外环境因素如吸入有害气体、真菌孢子,药物诱发等暴露因素相关 ILD;其次完善血清自身免疫抗体相关检查除外了系统性疾病相关 ILD;再行各类病原微生物学检查除外感染性病因。按婴幼儿肺间质性疾病的诊断思路<sup>[13]</sup>,婴儿出现严重 ILD, 伴或不伴有家族史可能为先天性肺表面活性物质代谢缺陷,故进一步检测了最可能出现缺陷的 SFTPB、SFTPC 及 ABCA3 基因。结果发现,本例患儿 SFTPC 基因存在杂合突变,而 SP-C 基因 I73T 突变是引起 ILD 最常见的突变类型。SP-C 基因还存在其他较多的突变位点,这些位点突变都与婴幼儿间质性肺病相关,如 V39L、G97S、L55F、E66K、V102M 等突变位点<sup>[2,14-16]</sup>。

通过对搜索的文献资料复习,SFTPC 基因缺陷婴幼儿间质性肺疾病属于常染色体显性遗传,文献报道大部分为新发突变引起的散发病例,国外多项研究显示,SFTPC 突变患儿中近 80%无肺病家族史,提示该基因为新发突变的热点区<sup>[17-19]</sup>。本文患儿无肺病家族史,但患儿父母未行基因检查。无法明确是否为新发突变。SFTPC 基因缺陷可以有截然不同的临床症状,在新生儿、婴儿、儿童可表现为严重的呼吸困难,成年期症状轻微甚至无症状,最终预后取决于突变的类型<sup>[20]</sup>。当患儿出现呼吸窘迫、生长受限、反复咳嗽以及呼吸道感染,胸部影像学检查提示间质性病变时,要考虑存在 SFTPC 突变,本患儿的胸部 CT 检查结果与婴幼儿弥漫性间质性疾病的诊断相一致,与文献报道一致。

遵循婴幼儿间质性肺病的临床指南能让大部分病例得到及时诊断,其中基因检测与 HRCT、支气管镜检查以及肺活检一样已经成为主要的诊断手段之一,而且对临床医生来说,更容易接受非侵袭性操作。当然我们更需要多中心联合研究、长期随访这些患者以及了解他们的预后,进一步加强我们对 ILD 的认识。

#### [参考文献]

- [1] Brasch F, Griese M, Tredano M, et al. Interstitial lung disease in a baby with a de novo mutation in the SFTPC gene[J]. *Eur Respir J*, 2004, 24(1):30-39
- [2] Avital A, Hevroni A, Godfrey S, et al. Natural history of five children with surfactant protein C mutations and interstitial lung disease[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2014, 49(11):1097-1105
- [3] Rabach I, Poli F, Zennaro F, et al. Is treatment with hydroxychloroquine effective in surfactant protein C deficiency?[J]. *Arch Bronconeumol*, 2013, 49(5):213-215
- [4] 黄莉,王美娟,陈正荣,等. 肺表面活性物质蛋白 C 基因 I73T 突变相关性婴幼儿肺间质性疾病 1 例并文献复习[J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(11):846-850
- [5] Hevroni A, Goldman A, Springer C. Infant pulmonary function testing in chronic pneumonitis of infancy due to surfactant protein C mutation[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2015, 50(6):E17-E23
- [6] Sismanlar T, Aslan AT, Griese M. Life-threatening, giant pneumatoceles in the course of surfactant protein C deficiency[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2015, 50(7):E25-E28
- [7] Salerno T, Peca D, Menchini L, et al. Surfactant protein c-associated interstitial lung disease; three different phenotypes of the same SFTPC mutation[J]. *Ital J Pediatr*, 2016, 42(1):23
- [8] Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, et al. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(11):1120-1128
- [9] Noguee LM, Dunbar AE 3rd, Wert SE, et al. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(8):573-579
- [10] Glasser SW, Senft AP, Maxfield MD, et al. Genetic replacement of surfactant protein-C reduces respiratory syncytial virus induced lung injury[J]. *Respir Res*, 2013, 14(1):10
- [11] Mechri M, Epaud R, Emond S, et al. Surfactant protein C gene (SFTPC) mutation-associated lung disease: high-resolution computed tomography (HRCT) findings and its relation to histological analysis [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2010, 45(10):1021-1029
- [12] Kaltenborn E, Kern S, Frixel S, et al. Respiratory syncytial virus potentiates ABCA3 mutation-induced loss of lung epithelial cell differentiation[J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(12):2793-2806
- [13] 中华医学会儿科学分会呼吸学组全国儿童弥漫性肺实质疾病/NIN 质疾病协作组. 儿童肺间质性疾病诊断程序

- 专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(?): 101-102
- [14] Ankan-Ayyıldız Z, Caglayan-Sozmen S, Isik S, et al. Survival of an infant with homozygous surfactant protein C (SFTPC) mutation[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2014, 49(3): E112-E115
- [15] Liu T, Sano K, Ogiwara N, et al. A novel surfactant protein C L55F mutation associated with interstitial lung disease alters subcellular localization of proSP-C in A549 cells [J]. *Pediatr Res*, 2016, 79(1/1): 27-33
- [16] Peca D, Boldrini R, Johannson J, et al. Clinical and ultra-structural spectrum of diffuse lung disease associated with surfactant protein C mutations [J]. *Eur J Hum Genet*, 2015, 23(8): 1033-1041
- [17] Kroener C, Reu S, Teusch V, et al. Genotype alone does not predict the clinical course of SFTPC deficiency in paediatric patients [J]. *Eur Respir J*, 2015, 46(1): 197-206
- [18] Cameron HS, Somaschini M, Carrera P, et al. A common mutation in the surfactant protein C gene associated with lung disease [J]. *J Pediatr*, 2005, 146(3): 370-375
- [19] Uillot L, Epaud R, Thouvenin G, et al. New surfactant protein C gene mutations associated with diffuse lung disease [J]. *J Med Genet*, 2009, 46(7): 490-494
- [20] Bullard JE, Noguee LM. Heterozygosity for ABCA3 mutations modifies the severity of lung disease associated with a surfactant protein C gene (SFTPC) mutation [J]. *Pediatr Res*, 2007, 62(2): 176-179
- [收稿日期] 2017-02-13

(上接第 1370 页)

- Lancet, 2015, 386(9988): 85-96
- [2] Working Group IAP/APA Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis [J]. *Pancreatol*, 2013, 13(4 Suppl 2): e1-e15
- [3] Tenner S, Baillie J, Dewitt J, et al. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(9): 1400-1415, 1416
- [4] Yokoe M, Takada T, Mayumi T, et al. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015 [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2015, 22(6): 405-432
- [5] Kuo DC, Rider AC, Estrada P, et al. Acute pancreatitis: What's the score [J]. *J Emerg Med*, 2015, 48(6): 762-770
- [6] Meyrignac O, Lagarde S, Bournet B, et al. Acute pancreatitis: Extrapancreatic necrosis volume as early predictor of severity [J]. *Radiology*, 2015, 276(1): 119-128
- [7] Anand G, Hutfless SM, Akshintala VS, et al. A population-based evaluation of severity and mortality among transferred patients with acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2014, 43(7): 1111-1116
- [8] Lu J, Liao LM, Geng YX, et al. A double-blind, randomized, controlled study to explore the efficacy of rFVIIa on intraoperative blood loss and mortality in patients with severe acute pancreatitis [J]. *Thromb Res*, 2014, 133(4): 574-578
- [9] Johnson CD, Besselink MG, Carter R. Acute pancreatitis [J]. *BMJ*, 2014, 349: g4859
- [10] Dua MM, Worhunsky DJ, Tran TB, et al. Severe acute pancreatitis in the community: confusion reigns [J]. *J Surg Res*, 2015, 199(1): 44-50
- [11] Singla A, Simons J, Li Y, et al. Admission volume determines outcome for patients with acute pancreatitis [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(6): 1995-2001
- [收稿日期] 2016-12-13