

肺泡蛋白沉积症 106 例临床分析

陈露露¹, 张艳秋², 邱玉英¹, 赵婷婷¹, 赵琪¹, 丁晶晶¹, 刘寅¹, 张英为^{1*}, 肖永龙¹

¹南京大学医学院附属鼓楼医院呼吸科, 江苏 南京 210008; ²南京鼓楼医院六合分院心脏科, 江苏 南京 211500

[摘要] 目的: 分析肺泡蛋白沉积症(pulmonary alveolar proteinosis, PAP)临床表现、误诊情况、诊断方法及不同治疗方法的疗效, 为今后 PAP 的诊治工作提供参考依据。方法: 将 2003 年 7 月—2016 年 12 月间鼓楼医院收治的 106 例病理确诊的 PAP 患者的临床资料(包括职业暴露、临床表现、诊疗经过等)进行回顾性分析。结果: 患者中男/女为 1.86:1, 年龄 22~75 岁。基础病有 4 例血液病、1 例干燥综合征。职业暴露中, 1 例有石英接触史, 1 例有砂轮打磨史, 1 例为喷砂工。主要症状无特异性, 肺功能检查示 CO 弥散量下降。CT 影像学特征: 83 例有典型的“铺路石征”, 并呈“地图样”分布。23 例影像学缺乏特征性。106 例均有明确的病理诊断依据, 73 例接受治疗(包括全肺灌洗术和雾化吸入治疗)的患者, 症状及影像学均有明显改善。结论: PAP 是一种少见病, 临床容易误诊, 认识 PAP 的疾病特征、熟悉并掌握其影像学特点, 将有助于提高诊断率, 并降低误诊发生。

[关键词] 肺泡蛋白沉积症; 临床资料; 影像特点

[中图分类号] R563

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2018)06-804-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20180617

肺泡蛋白沉积症(pulmonary alveolar proteinosis, PAP)是一种少见的肺部弥漫性疾病, 国外统计发病率为 3.7/百万人口^[1], 其病理特征为肺泡腔内蓄积过碘酸希夫(PAS)染色阳性的无定型蛋白样物质, 导致呼吸膜功能下降, 引起以肺弥散功能障碍为主的一系列临床表现。PAP 诊断目前无国际统一标准, 一般来说有典型的胸部影像学表现即要考虑 PAP 诊断, 但确诊需病理确诊, 即支气管肺泡灌洗液中存在 PAS 染色阳性、黏卡染色阴性、奥新蓝染色阴性的嗜伊红无定型物质, 和/或肺活检见肺泡腔内沉积上述物质^[1-2], 并排除其他 PAS 染色阳性的疾病。本研究对 PAP 的临床、病理特点 and 治疗方法等进行详细总结, 以期提高对该病的认识水平、提高诊断意识、减少漏诊和误诊的发生。

1 对象和方法

1.1 对象

收集 2003 年 7 月—2016 年 12 月本院收治的病理确诊且临床资料完整的 PAP 患者 106 例, 本研究中入选病例均为病理确诊病例。

[基金项目] 国家自然科学基金(81570055)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: yingwei16@aliyun.com

1.2 方法

回顾性分析入选患者的临床资料, 包括年龄、性别、吸烟史、职业暴露、基础疾病、症状、实验室检查结果、影像学资料以及治疗随访过程。

2 结果

2.1 基本资料和临床表现

患者平均年龄(46.75 ± 10.35)(22~75)岁。男/女=1.86/1(69/37)。40.5%患者有吸烟史。既往史中, 无基础疾病者 68 例, 其他与 PAP 有关的基础病为血液病史 4 例(1 例贫血, 1 例骨髓增生异常综合征, 2 例慢性粒细胞性白血病), 干燥综合征 1 例。职业暴露中, 1 例有石英接触史, 每日持续暴露大于 8 h, 暴露时长约 6 个月, 其职业暴露可能与 PAP 发病有关; 另外 1 例砂轮打磨工作史和 1 例喷砂工作史与 PAP 发病关系不详。主要临床表现为咳嗽气喘, 与其他肺部疾病无特异性表现(表 1)。

在本院确诊的 101 例中, 3 例经开胸或胸腔镜肺活检诊断, 98 例经支气管镜肺泡灌洗及经支气管镜肺活检诊断。于外院确诊的 5 例中, 1 例经胸腔镜肺活检诊断, 1 例经皮肺穿刺诊断, 另 3 例经支气管镜诊断。

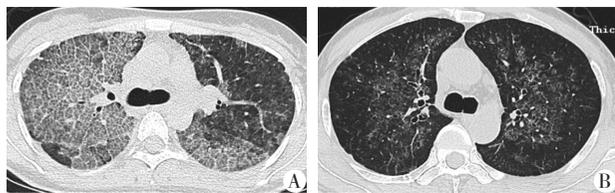
2.2 影像学及其他检查

83 例有典型的“铺路石征”, 并呈“地图样”分

表1 106例PAP患者的临床症状

临床症状	例数(例)	发生率(%)
咳嗽	67	63.2
气喘	58	54.7
咳痰	22	20.7
胸闷	19	17.9
发绀	14	13.2
气急	8	7.5
发热	5	4.7
胸痛	5	4.7
乏力	2	1.9

布。23例影像学缺乏特征性,表现为网格影、索条影伴实变或结节影,病变部位与正常肺组织境界欠分明(图1)。此外,4例合并局限性胸膜增厚,2例合并局部支气管扩张,1例合并石棉肺,1例合并胸腔积液。



A: PAP典型CT表现,“铺路石征”、“地图样”分布(该例患者为自身免疫性PAP);B: PAP的不典型CT表现(该例患者为继发于慢性粒细胞白血病的PAP)。

图1 PAP的胸部高分辨CT表现

106例均进行了动脉血气分析,PaO₂为(73.6 ± 19.53)mmHg。其中接受肺功能测试98例,结果提示FVC/pred% (81.26 ± 16.82)%, FEV1/pred% (84.18 ± 18.89)%, DLCO/pred% (64.43 ± 21.03)%,提示肺弥散功能下降,通气功能尚可。

2.3 治疗与预后

全肺灌洗术是治疗PAP最有效和标准的治疗方法,其应用指征如下:明显的呼吸困难症状,活动后明显低氧血症,肺内分流率>10%^[1]。本组中,13例因症状重达到全肺灌洗的指征而行全肺灌洗术。本院全肺灌洗术由麻醉科和呼吸科共同完成,主要步骤是全身麻醉后双腔气管插管,床旁支气管镜协助确保双肺分隔良好,于病变较重一侧肺反复予37℃生理盐水灌洗,另一侧肺行单肺通气,灌洗10 000~15 000 mL后停止灌洗,过程中可予鼓肺、吸痰等确保灌洗液回收率>90%,如无并发症,1周后再行另一侧灌洗术。术后患者症状及影像学均有明显改善,术后有4例发生治疗侧肺水肿伴同侧胸腔积液,

予利尿及胸腔引流后好转,3例发生肺部感染,予抗感染治疗后好转,均未发生严重不良事件,与文献报道基本相似^[3]。

近年来,国内外文献报道应用粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage-colony stimulating factor, GM-CSF)治疗自身免疫性PAP亦有良好效果^[4]。本组中59例接受GM-CSF吸入治疗,具体为GM-CSF 150 μg bid,用1周停1周,3个月后减量成150 μg qd,用1周停1周,3个月后停药。绝大多数患者吸入治疗后症状和影像学均有改善。

3 讨论

PAP是一种罕见的肺部弥漫性病变,1958年Rosen等^[5]在世界上首次报道该病;在我国,本院侯杰于1964年首先对该病进行了综述性报道。此后,该病才逐渐被大家所认识。

PAP的病因及发病机制目前尚未彻底阐明,根据已知病因可以将其分为3种类型^[6]:①自身免疫性PAP,此类型最为常见,约占90%以上,主要是体内产生GM-CSF抗体,该抗体可中和GM-CSF,从而削弱了其对巨噬细胞的作用,导致肺泡巨噬细胞成熟障碍,进而引起肺泡表面蛋白样物质清除减少,累积于肺泡腔而致病。②继发性PAP,多是由其他疾病、吸入因素、或药物因素等继发而来,约占5%~10%。常见的疾病有血液系统疾病、自身免疫病或实体瘤等。本组4例同时存在血液病(3例已被详细报道^[7])、1例同时存在免疫病(干燥综合征)。在吸入因素中,二氧化硅、水泥粉尘、铝粉尘等较为常见,本组中3例有粉尘接触或吸入史。③遗传性PAP,主要是CSF2RB及CSF2RA基因突变导致,约占所有PAP患者的2%。

影像学中胸部高分辨CT对PAP的首诊具有重要意义,特别是自身免疫性PAP,多表现为弥漫性磨玻璃影,伴有小叶间隔增厚,呈现典型的“铺路石征”及“地图样”分布。Feng等^[8]以“铺路石征”为关键词回顾性分析了82篇文献,发现44.2%的病例为PAP。由此可见,“铺路石征”在PAP首诊中的重要价值。对于继发性PAP而言,病变分布更广泛、弥漫,部分病变呈实变,因此少见“铺路石征”等典型表现^[7]。

诊断的金标准仍为病理学,典型的病理表现为肺泡腔内充填PAS染色阳性的无定型颗粒状物质。获取病理的手段有经支气管镜肺泡灌洗、经支气管镜肺活检及开胸肺活检等^[2]。

治疗方面,全肺灌洗治疗仍是PAP治疗的经典方法。通过大量液体灌注、回吸收,可以将肺泡内积聚的蛋白样物质洗出,从而改善肺弥散功能、改善氧合,达到治疗目的。但全肺灌洗术操作复杂,技术难度高,灌洗时易出现低通气、低灌注、静脉分流量增大等问题,进一步加重缺氧,存在一定危险性,故患者不易接受。

随着GM-CSF抗体在PAP发病中的作用得到大家共识,对于抗体阳性的PAP患者采用外源性GM-CSF替代疗法无疑为这部分患者的治疗带来了质的突破。这里需要指出的是,在经验性给予GM-CSF治疗的患者中,绝大部分患者(58/59)反应良好,仅1例治疗失败,原因是其GM-CSF抗体阴性,故推荐根据GM-CSF抗体检测结果选择性应用GM-CSF治疗;如果无条件开展相关检测,亦可经验性给予GM-CSF治疗(因为大部分患者为自身免疫性PAP),但需要注意的是密切观察患者病情变化,症状无改善、甚至恶化时需及时调整原治疗方案。

另外,亦有文献报道使用美罗华、血浆置换、肺泡巨噬细胞移植等其他治疗方法的个案病例^[9-11],但因结果不一,且例数甚少,尚未应用于临床。

此外,本研究对该病的误诊情况进行了调查,首诊误诊率高达46.2%(49/106),最常见的误诊疾病是“肺部感染”(32/49)及“肺间质纤维化”(10/49)。因此,有必要对误诊原因进行分析:①对于该病的认识不足,部分县城或偏远地区的医生可能对PAP从未知晓,亦或偶尔闻及该病,这也正是本文撰写的初衷和主旨。②对于该病的影像学特征掌握不足,本组中78.3%(83/106)的患者表现为典型的“铺路石征”,而根据文献报道出现该征象最多的疾病就是PAP^[6]。因此未能掌握典型的影像学特征是导致误诊的重要原因。③疾病的鉴别诊断不充分。肺部感染多急性起病,有毒血症状,包括畏寒、寒战、发热等,伴咳嗽、咯黄痰或铁锈色痰,炎症指标升高等可进一步支持;至于肺间质纤维化,尽管患者可以出现咳嗽、气喘、甚至呼吸困难,但体检时两肺爆裂音、发绀和杵状指等均是鉴别的重要体征。因此,详细了解病史、严格体格检查是鉴别的

第一步;而熟悉、掌握各个疾病的特征则是鉴别的关键。

本研究为回顾性分析,存在一定缺陷,这主要与缺乏事先缜密的试验设计有关,同时,该病尚属少见病、发病率低,前瞻、对照研究所需周期长。

综上所述,PAP是一种罕见病,但在本中心诊治的病例并非少数;目前我国对于PAP首诊的误诊率仍高,因此熟悉并掌握该病的疾病特征、提高对该病的诊断意识,无疑将减少误诊、漏诊的发生。

[参考文献]

- [1] 蔡后荣,李惠萍.实用间质性肺疾病[M].北京:人民卫生出版社,2010:193-203
- [2] Suzuki T, Trapnell BC. Pulmonary alveolar proteinosis syndrome[J]. Clin Chest Med, 2016, 37(3):431-440
- [3] 黄超,刘强,王在义.全肺灌洗技术对肺泡蛋白沉着症患者肺功能及运动能力的影响研究[J].新疆医科大学学报,2017,40(6):733-737
- [4] Papiris SA, Tsirigotis P, Kolilekas L, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: time to shift? [J]. Expert Rev Respir Med, 2015, 9(3):337-349
- [5] Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis[J]. N Engl J Med, 1958, 258:1123-1142
- [6] 田夏秋,钱小松,冀锐锋,等.肺泡蛋白沉积症研究进展[J].国际呼吸杂志,2012,32(14):1113-1116
- [7] 陈露露,田亚琼,张英为,等.继发于血液系统疾病的肺泡蛋白沉积症3例报告并文献复习[J].中国呼吸与危重监护杂志,2015,14(6):588-591
- [8] Feng Y, Zhao J, Yang Q, et al. Pulmonary melanoma and “crazy paving” patterns in chest images: a case report and literature review[J]. BMC Cancer, 2016, 3(16):592-601
- [9] Kavuru MS, Malur A, Marshall I, et al. An open-label trial of rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis[J]. Eur Respir J, 2011, 38(6):1361-1367
- [10] Garber B, Albores J, Wang T, et al. A plasmapheresis protocol for refractory pulmonary alveolar proteinosis [J]. Lung, 2015, 193(2):209-211
- [11] Suzuki T, Arumugam P, Sakagami T, et al. Pulmonary macrophage transplantation therapy [J]. Nature, 2014, 514(7523):450-454

[收稿日期] 2017-12-01