

· 论 著 ·

肺泡蛋白沉积症 32 例临床和病理及影像学对照研究

佘巍巍, 王昌明, 莫碧文, 曾锦荣, 陈峰, 杨新官
(桂林医学院附属医院呼吸内科, 广西 541001)

摘要:目的 探讨肺泡蛋白沉积症(PAP)的临床表现、病理改变和影像学特征。方法 回顾性分析 1988~2008 年经病理证实的 32 例 PAP 患者临床表现、病理改变和影像学特征。结果 以咳嗽、咳痰、反复肺部炎症等为主要临床表现;影像学所见:地图样分布 8 例,肺水肿样表现 5 例,碎石路样表现 5 例,纤维化样表现 6 例,实变样表现 5 例,小结节影 3 例;病理所见:肺泡、细支气管内充满嗜酸性颗粒样物质,过碘酸雪夫(PAS)染色阳性,但奥辛蓝染色阴性;部分肺泡内可见含有丰富脂质的单核细胞;肺泡 II 型上皮细胞增生。结论 PAP 胸部 CT 和 X 线平片表现呈多样化,特征为肺部阴影相对稳定、胸部影像学检查与临床症状不平衡。

关键词:肺泡蛋白沉积症;临床特征;病理学诊断;X 线摄影;CT

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.19.012

中图分类号:R365.563;R814.42

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)19-2576-02

Clinical, pathological and radiological characteristics of 32 cases of pulmonary alveolar proteinosis

SHE Wei-wei, WANG Chang-ming, MO Bi-wen, et al.

(Department of Respiratory Affiliated Hospital, Guilin Medical University, Guangxi 541001, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical, pathological and radiological characteristics of pulmonary alveolar proteinosis, so as to improve the understanding of this disease. **Methods** We retrospectively analyzed the clinical, pathological and radiological data of 32 cases of pulmonary alveolar proteinosis diagnosed by pathology. **Results** In the recruited 32 cases, there were 24 males and 8 females, Cough, sputum, repeated lung inflammation were the main performances, Imaging findings: Map-like distribution in 8 cases, 5 cases of pulmonary edema-like performance, gravel-like performance in 5 cases, 6 cases of fibrosis-like performance, the performance of real bianyang in 5 cases, 3 cases of small nodules; pathological findings: lung, bronchioles filled with eosinophilic granular material, PAS staining was positive, but negative for AB staining; part of the alveolar abundant lipids could be seen filled with monocytes. Type II alveolar epithelial cell was proliferation. **Conclusion** CT and X-ray films of PAP patients show the performance of diversity, The most characteristic of that typical features is stabilization of the shadow and the shadow is more serious than the clinic symptoms.

Key words: pulmonary alveolar proteinosis; clinical characteristics; pathological diagnosis; X ray; CT scan

肺泡蛋白沉积症(pulmonary alveolar proteinosis, PAP)是一种肺部少见疾病,以肺泡及终末呼吸性细支气管内大量的表面活性蛋白及脂质沉积为特征。有关 PAP 的临床表现、影像学特征与其病理改变对比研究的报道很少。因该病起病隐袭、临床表现多样化,故误诊率极高。为提高对本病的认识,现将国内经病理检查证实的 32 例 PAP 患者的临床表现、病理改变和影像学特征进行对比分析,旨在提高对本病的诊断和鉴别诊断能力。

1 临床资料

1.1 研究对象 回顾性分析 1988~2008 年国内经病理检查证实的 PAP 患者,共 32 例,其中男 24 例,女 8 例;年龄 21~60 岁。

1.2 方法 (1)进行 X 线胸片、胸部 CT 等检查,全部患者均同时加扫高分辨 CT(HRCT),层数不等。均给予支气管肺泡灌洗(BAL)、经纤支镜病理检查或开胸肺活检等病理组织检查。(2)标本送病理学鉴定。

1.3 诊断标准 (1)进行性呼吸困难伴或不伴咳嗽。(2)胸部 X 线平片表现为肺门周围弥漫性小斑点状或羽毛状阴影,从肺门向外放散,呈蝶翼状。CT 表现为两肺片状阴影,病变边缘

锐利,与正常肺野分界清楚,病变呈地图样形状。(3)支气管肺泡灌洗液(BALF)为乳白色混浊,静置后有黄色沉淀物。过碘酸雪夫(PAS)染色阳性,澳辛蓝染色阴性,过碘酸雪夫染色-阿利辛蓝染色(PAS-AB)复染每一细胞涂片,镜下找到彩色小体大于 20 枚。(4)肺功能显示弥散障碍及限制性通气功能障碍。(5)经纤支镜肺活检(TBLB)或开胸肺活检病理证实。

2 结果

2.1 临床表现 以咳嗽、咳痰、反复肺部炎症等为主要表现,其中活动后呼吸困难 10 例,咳嗽 7 例,反复肺部炎症 7 例,胸闷 5 例,痰中带血 3 例。听诊可闻及爆裂音 16 例,叩诊浊音 8 例,紫绀 4 例,杵状指 4 例,死亡 1 例。2 例患者因病情严重,不能耐受纤支镜检查,直接进行了全肺灌洗诊断、治疗,其余 30 例均行 BAL、TBLB 或开胸肺活检。

2.2 影像学表现 胸部 X 线和 CT 表现呈多样化。早期表现为斑片样阴影,范围较小,酷似肺炎的临床表现,肺体积正常;随着病变的发展,斑片状阴影逐渐融合,范围逐渐增大,以两中下肺野为主,呈肺水肿样改变或类似肺纤维化的影像学改变,肺体积缩小。32 例患者均行全肺灌洗后肺部阴影显著减少,但是,灌洗后所有患者的胸部 CT 检查仍留有弥漫性小片状阴

影。随着时间的延长,肺部阴影逐渐消退,1~3 个月后,胸部平片和 CT 表现改善最为明显。32 例 PAP 的主要 X 线和 CT 表现:(1)地图样分布:8 例,表现为 CT 尤其是 HRCT 显示优良;两肺见弥漫性斑片状浅淡阴影,阴影的边界与正常组织分界清楚,呈地图样改变。(2)肺水肿样表现:5 例,胸部 X 线平片示较浓密的片状阴影集中于肺野中央部,自肺门向外放射,呈蝶翼状,心缘模糊,类似肺水肿表现。CT 上表现为实变阴影,但无下垂部位分布倾向。(3)碎石路样表现:5 例,主要指 HRCT 的表现,因斑片状阴影边缘为多边形,呈碎石路样改变。(4)纤维化样表现:6 例,胸部 X 线平片表现为膈肌上抬,两肺缩小,肺野呈磨玻璃样改变。CT 示间质纤维化样表现,X 线平片显示广泛粗大网状影伴结节状、斑片增厚状影,以中下肺外周显著,肺呈磨玻璃状改变,但无气肿及肺大泡分布。(5)实变样表现:5 例,在疾病晚期,大量蛋白样物质沉积到肺泡后,肺脏体积缩小,两肺密度增高,透亮度降低,以两下肺明显,实变内可见小结节状阴影,结节状边缘多模糊,有模糊成片的阴影,支气管充气征明显,呈肺实变样改变。(6)小结节影 3 例,在不同层面磨玻璃影中可见小结节影。通过术前胸部 CT 定位,术中在 X 线引导下进行 TBLB,对 PAP 的诊断率可达 100%。

2.3 病理检查结果 30 例患者进行了全麻下全肺灌洗治疗,从肺泡中灌洗出大量牛奶样的物质,BALF 涂片,发现罕有细胞成分,整个视野中布满大量 PAS 染色阳性颗粒物质,经 PAS-AB 复染后,观察到彩色小体,其中央呈红色、桔红色或黄色,周边为蓝色或绿色。彩色小体对 PAP 的诊断敏感率为 78.9%,特异性为 81.0% ($P < 0.01$);32 例活检组织病理检查显示肺泡、细支气管内充满嗜酸性颗粒样物质,PAS 染色阳性,但奥辛蓝染色阴性,其中有退化的单核细胞和针形空隙;部分肺泡内可见含有丰富脂质的单核细胞。肺泡 II 型上皮细胞增生,肺泡间隔轻度增厚,间隔内未见纤维增生。电镜对 PAP 的诊断具有特异性。12 例 PAS 染色可见大量 PAS 染色阳性物质,其间可见 PAS 染色阳性圆形小体。18 例患者的 BALF 标本中,平均每个涂片有 (103.8 ± 11.0) 个彩色小体。

2.4 误诊情况 误诊为肺炎 8 例,特发性肺间质纤维化(IPF) 6 例,肺泡细胞癌 6 例,肺结核 6 例,嗜酸性肺炎、结节病、真菌肺炎各 2 例。

2.5 治疗与转归 全部患者随访 3~9 年,已死亡 5 例,2 例患者无低氧血症,一般情况好,故未行灌洗治疗。其余患者都行肺泡灌洗,患者肺功能较灌洗前均有明显好转。死亡原因:4 例因 COPD、肺源性心脏病患者呼吸衰竭死亡,2 例患者因肾功能不全、肾衰竭死亡,2 例急性白血病和 1 例因咯血死亡,其余经全肺双腔灌洗后症状基本消失,血气分析、肺功能、胸部影像学检查均明显改善。

3 讨论

3.1 影像学分析 胸部 X 线和 CT 检查的片状阴影仍是 PAP 最早的表现,是诊断本病最方便、最敏感的指征。PAP 的胸片与 CT 检查的表现呈多样化,其影像学改变取决于肺泡蛋白沉积的分布。本组 1 例患者常规体检摄胸片发现本病。问题的关键是如何能发现、识别本病。其主要影像学表现可有地图样分布、肺水肿样表现、碎石路样表现、间质纤维化样表现、实变样表现等。胸片上蝶翼状阴影似肺水肿,但与真正的肺水

肿不同,其蝶翼状阴影是由于中下肺的片状阴影在后前位成像时与心缘重叠所致,对应 CT 检查无下垂部位的分布倾向,因此,CT 检查完全能与心源性肺水肿鉴别;碎石路样改变是本病的特征之一^[1],其基础是小叶内和小叶间隙增厚形成的影像;CT 检查形成地图样表现者是由于肺泡蛋白样物质不均匀性沉积所致。即有蛋白样物质沉积的肺泡形成岛屿样高密度阴影,正常充气的肺泡则形成湖水样的低密度区;实变样表现是由于大量蛋白样物质沉积于肺泡所致,常见于晚期,以两下肺为多见,但也可见于单个肺叶或肺段实变。

3.2 影像学检查与临床表现及病理检查的关系 PAP 的最主要临床特点之一是影像学表现与临床症状不平衡。本病最早期的表现是肺部影像学改变,为两肺弥漫性小片状浅淡阴影,可长期无临床症状,本研究中有 3 例患者于健康体检或感冒后行胸部 X 线检查发现。随病情发展,患者易反复感染肺炎,出现发热、咳嗽、咯少量白痰或黄痰。此时,易误诊为肺炎。经抗菌药物治疗后,临床症状缓解,而肺部阴影不消退。病变进一步发展,肺部小片状阴影融合成大片状,严重者呈肺实变。本研究结果显示,彩色小体对 PAP 的诊断敏感率为 78.9%,特异性为 81.0%,通过术前胸部 CT 定位,术中在 X 线引导下进行 TBLB,对 PAP 的诊断可达 100%,HRCT 也可帮助引导活检部位,通常取受累最明显的肺叶,并且应选有炎症而纤维化较少的部位^[2]。虽然近年来报道血清中 SP-A、SP-D 明显增高,具有较好的特异性^[3];痰中 SP-A 的浓度是正常人的 400 倍^[4];血清 LDH 升高,最高可达正常值的 2~3 倍;所有 PAP 患者的 BALF 及血液中都能检测到 GM-CSF 抗体,其敏感性为 100%,特异性达 98.0%^[5];但这些对 PAP 诊断只有一定的参考价值。

3.3 误诊原因分析 因本病罕见且临床表现呈多样性,故极易导致误诊。而最初的误诊往往从影像学诊断开始。本研究结果显示,32 例患者从发病到确诊时间多在 6 个月以上,最短 4 个月,最长达 26 个月。Dubois 等^[6]观察 10 例患者发现,从发病到首次诊断所用时间的中位数是 2 年。Goldstein 等^[7]报道 20 例患者,有 10 例是在发病 1 年以后作出诊断。张飞峰和时国朝^[8]报道的 9 例中误诊时间最长 2 年,最短 2 个月,平均 6 个月。本病早期往往误诊为肺炎。其可能的原因:(1)两者具有相似的临床表现,因此,十分容易混淆;(2)PAP 影像学上呈多样性,直接导致与各种肺炎鉴别的困难;(3)合并肺炎,当患者呈感染血象时,再加上胸片检查呈片状阴影,此时两者难以鉴别。本病在早中期常常误诊为肺炎,到了疾病的晚期,当患者出现严重的呼吸困难等症状时,往往又被误诊为肺间质纤维化(IBF)或肺泡癌。其易混淆的表现有:(1)消瘦,一方面因呼吸困难导致的进食下降,另一方面因呼吸做功增加,导致机体消瘦;(2)剧烈的咳嗽和咯白色黏痰;(3)两肺弥漫或散在的可闻及爆裂音;(4)胸片检查呈两肺大片状致密阴影,病变肺段或肺叶发生不张,肺脏体积缩小。本病有时与不典型的肺结核相混淆。一般来说,具有低热、盗汗、PPD 阳性、血沉快及两上肺病变的典型肺结核容易诊断,而有些非典型的结核,其不具备结核的临床表现,发病早期 X 线胸片或 CT 检查的表现与 PAP 有时很难鉴别。但随着病程的增加,X 线胸片或 CT 检查会出现浸润、坏死、纤维增生及钙化的表现,(下转第 2580 页)

基因,其表达产物是细胞增殖信号转导的必需因子,也是 G₁ 期到 S 期的启动子^[9]。c-myc 基因在肝癌细胞中常过表达,本实验发现,siRNA 沉默 SUMO-1 后,c-myc 基因表达下降。有研究显示,抑制恶性肿瘤细胞如骨肉瘤、消化道肿瘤和肝细胞肝癌等 c-myc 基因的表达可以引起肿瘤细胞的老化,c-myc 基因的失活可以作为肿瘤细胞凋亡的标志^[10]。

本实验初步探讨了在人肝癌细胞中,用脂质体转入 siRNA 沉默 SUMO-1 基因后,对细胞内 bcl-2 及 c-myc 基因表达的影响。bcl-2 及 c-myc 基因均可促进细胞生长,使细胞无限增殖,而使得细胞永生,与肿瘤发生、发展密切相关。siRNA 沉默 SUMO-1 基因后,bcl-2 及 c-myc 基因的表达受到抑制,可以使癌细胞增殖受到抑制,增加细胞凋亡。这为肝癌的基因治疗提供了一个新的方向。有关 SUMO-1 基因调控 bcl-2 及 c-myc 基因的机制及其途径有待进一步研究。

参考文献:

- [1] 郭武华,袁丽华,肖志华,等. SUMO-1 基因在肝癌中的表达及意义[J]. 重庆医学,2009,38(24):2308.
- [2] Melchior F. SUMO -nonclassial ubiquitin[J]. Annu Rev Cell Dev Biol,2000,16:591.
- [3] Johnson ES. Protein modification by SUMO[J]. Anna Rev Biochem,2004,73:355.
- [4] Pascual G,Fong AL,Ogawa S,et al. A SUMOylation-de-

pendent pathway mediates transrepression of inflammatory response genes by PPAR-gamma[J]. Nature,2005,437(7059):759.

- [5] 张玉诺,周琦,刘方欣,等. 靶向 bcl-2 基因转录 siRNA 重组质粒的构建和序列分析[J]. 重庆医学,2009,38(4):434.
- [6] Chiu CT,Yeh TS,Hsu JC,et al. Expression of bcl-2 family modulated thought p53-dependent pathway in human hepatocellular carcinoma[J]. Dig Dis Sci,2003,48(6):670.
- [7] Duarte RL,Paschoal ME. Molecular markers in lung cancer: prognostic role and relationship to smoking[J]. J Bras Pneumol,2006,32(1):56.
- [8] Burlac A. Regulation of apoptosis by bcl-2 family proteins[J]. Cell Mol Med,2003,7(3):249.
- [9] Wang H,Mannava S,Grachtchouk V,et al. c-myc depletion inhibits proliferation of human tumor cells at various stages of cell cycle[J]. Oncogene,2008,27(13):1905.
- [10] WU CH,Riggelen J,Yetil A,et al. Cellular senescence is an important mechanism of tumor regression upon c-myc inactivation[J]. PNAS,2007,104(32):13028.

(收稿日期:2010-02-22 修回日期:2010-04-04)

(上接第 2577 页)

因此,经过几周的随访即可作出鉴别诊断。

综上所述,PAP 的高误诊率的主要原因是医生不熟悉本病及本病临床表现的多样性。PAP 的临床特点是:(1)隐袭起病,常常无临床症状或咳嗽、咯少量白痰,多于感冒或体检摄 X 线胸片时发现本病,两肺片状阴影,呈地图样、碎石路样、肺水肿样、实变样及间质纤维化样等表现。以平片检查的肺水肿样表现和 CT 检查碎石路样表现最具特征性;(2)肺部阴影相对稳定,不会发生显著变化;(3)胸部影像学检查与临床症状不平衡,短期内如无症状,肺部的影像学表现严重,而临床上缺乏相应的症状。当临床上遇到长期不消散的肺部阴影时,或当肺炎经治疗临床症状缓解后,肺部阴影仍不消散时,应该考虑排除本病的诊断。目前,全肺灌洗术应用于 PAP 患者疗效确切^[9-10]。

参考文献:

- [1] Lee KN,Levin DL,Webb WR. Pulmonary alveolar proteinosis:high-resolution CT,chest radiographic,and functional correlations[J]. Chest,1997,11(7):989.
- [2] 李映,王亚玲. 间质性肺炎的 HRCT 诊断与胸片对照[J]. 重庆医学,2002,31(5):418.
- [3] Honda Y,Kuroki Y,Matsuea E,et al. Pulmonary surfac-

tant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids[J]. Am J Respir Crit Care Med,1995,152(11):1860.

- [4] Gumper BC,Nowaeki MR,Amundson DE. Pulmonary alveolar proteinosis:Remission after antibiotic treatment[J]. West J Med,1981,161(1):66.
- [5] Kitamura T,Uchida K,Tanaka N. Serological diagnosis of idiopathic pullmonary alveolar proteinosis[J]. Am J ResPir Crit Care Med,2000,162(8):658.
- [6] Dubois RM,McAllister WA,Branthwaite MA. Alveolar proteinosis;diagnosis and treatment over a ten-year period[J]. Thorax,1983,38(5):360.
- [7] Goldstein LS,Kavuru MS,Cuns-mccarthy P,et al. Pulmonary alveolar proteinosis:Clinical features and outeomes[J]. Chest,1998,114(5):1357.
- [8] 张飞峰,时国朝. 肺泡蛋白沉积症 9 例诊断分析[J]. 实用医学杂志,1999,15(5):19.
- [9] 王喜军,林成新. 大容量全肺灌洗术治疗肺泡蛋白沉积症的麻醉管理[J]. 广西医学,2008,30(3):362.
- [10] 陈小波,李时悦. 全肺灌洗术治疗肺泡蛋白沉积症 24 例[J]. 广东医学,2009,30(8):1105.

(收稿日期:2010-02-28 修回日期:2010-03-05)