

· 短篇及病例报道 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.32.056

## 可疑慢性粉尘接触致肺泡蛋白沉积症 1 例报道

刘娟, 向萍<sup>△</sup>

(重庆医科大学附属永川医院药剂科, 重庆永川 402160)

中图分类号: R563.9

文献标识码: C

文章编号: 1671-8348(2014)32-4415-02

肺泡蛋白沉积症(pulmonary alveolar proteinosis, PAP)是以肺泡及终末呼吸性细支气管内富含类似肺泡表面活性物质的脂质蛋白样物质沉积为特点的肺部罕见疾病<sup>[1-2]</sup>。由于该病患病率较低,起病隐匿,病因及发病机制也不明确,临床上常导致误诊。现对本院以全肺灌洗术成功治疗的 1 例 PAP 患者进行总结分析,探讨 PAP 的诊断与治疗,从而减少误诊。

## 1 临床资料

患者女性,37 岁,因“反复咳嗽咳痰 1 年,活动后气促 1 个月”就诊。患者在建筑工地工作,有粉尘接触史 10 年,个人史、家族史及既往史等正常。1 年前,患者无明显诱因出现咳嗽,咳少量白色泡沫痰,咳嗽于晨起时明显。患者未予重视,未行任何诊治。1 个月前患者无明显诱因出现活动后气促,上楼后大为明显,休息后可缓解,伴咳嗽咳白色黏液痰,痰量较前增多,患者未予重视也未行任何诊治。入院 1 d 前患者活动后气促加重,在外院行胸部 CT 提示:双肺弥漫分布毛玻璃样斑片影。于是就诊。入院查体并完善相关检查未见明显异常。血气分析提示 I 型呼吸衰竭,低氧血症。

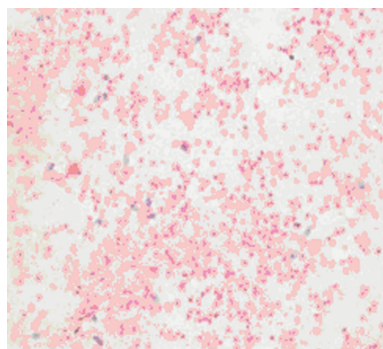


图 1 支气管灌洗液细胞检查提示慢性炎症反应,未见异型细胞( $\times 20$ )

综合患者以上病史、查体及相关辅助检查。入院初始诊断考虑:(1)双肺弥漫性病变待查,①肺泡蛋白沉积症,②细支气管肺泡细胞癌,③卡氏肺囊虫肺炎;(2)I 型呼吸衰竭,低氧血症。入院第 2 天行纤维支气管镜检查,并用生理盐水灌洗左肺下叶支气管,可见较多黄白色分泌物。肺灌洗液细胞检查提示慢性炎症反应(图 1),培养、染色均未见异常。过碘酸希夫(periodic acid-schiff, PAS)染色提示局部病灶玫瑰红阳性样反应。进一步完善肺功能检查提示:中度混合性肺通气功能障碍,最大通气量中度降低,弥散功能轻度降低,通气储备功能中度下降,气道阻力升高,外周气道弹性阻力升高,肺动态顺应性降低,肺功能中度受损。结合患者胸部 CT、支气管肺泡灌洗液颜色及 PAS 染色结果,考虑患者为肺泡蛋白沉积症可能性较大。于是入院后分别在第 8、14 天分别行左、右肺灌洗,灌洗液仍呈牛奶样,但颜色较前变浅。查 PAS 染色阳性(图 2)。胸部

CT(图 3)提示:(1)双肺弥漫性病变,考虑肺泡蛋白沉积症或其他。(2)双侧胸膜增厚。经住院治疗 15 d 后,患者病情好转出院。2 个月后患者再次行全肺灌洗并复查胸部 CT(图 4),较前明显好转。

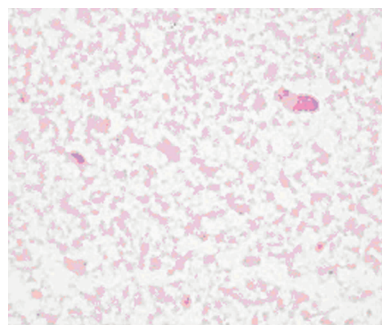


图 2 PAS 染色局灶玫瑰红阳性样反应, PAS 染色阳性( $\times 20$ )

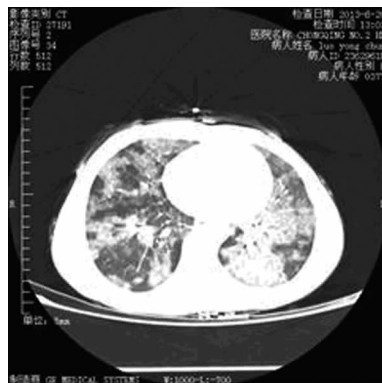


图 3 初治胸部 CT



图 4 复治胸部 CT

## 2 讨论

PAP 在临床病例中较罕见,该病的病因及发病机制目前尚不明确,常表现为肺泡内细支气管沉积大量磷脂蛋白样物质

为主要特征,且呈弥漫性分布,发病率仅为 1/10 万<sup>[3]</sup>。目前普遍研究认为 PAP 的发病机制可能与肺泡表面活性物质的过度分泌和(或)清除受阻有关<sup>[4]</sup>。或是粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)自身抗体产生所致<sup>[5-6]</sup>。先天性 PAP 病例临床较罕见,有研究认为吸入矿物或化学物质、肺部感染、机体免疫功能低下等因素也能继发引起 PAP,但引起 PAP 的具体机制仍需进一步研究证实<sup>[7-8]</sup>。

PAP 的临床症状也不典型。起病隐匿,早期症状较轻,常伴有咳嗽、咳痰,部分患者还可伴有低热、胸痛、乏力等症状,以后慢慢出现呼吸困难。肺功能检查多提示限制性通气功能障碍及弥散性功能障碍<sup>[4]</sup>。血气分析可见低氧血症。因 PAP 的临床症状与其他渐进性疾病较为相似,从而导致 PAP 缺乏特异性的临床表现。胸部 X 线片多呈弥漫的结节状、斑片状或边界模糊的浸润影<sup>[9]</sup>。胸部高分辨 CT 可见病变部位与周围肺组织间的界限不规则,常形成“地图样”的改变,或磨玻璃影及肺泡实变影与小叶间隔增厚交织形成“铺路石样”改变<sup>[10-12]</sup>。但是,影像学的变化与临床症状常常不一致,且肺泡灌洗液的生化检查与影像学也不一定平行。

对于 PAP 的治疗,目前仍没有确切的定论。如果临床已经确定是因 GM-CSF 表达缺失的 PAP 患者,可以给予 GM-CSF 替代治疗<sup>[13-14]</sup>。其他治疗方法如血浆置换、基因治疗、免疫抑制剂的应用和骨髓移植等还在进一步研究中<sup>[15-16]</sup>。但是,全肺灌洗仍然是治疗 PAP 最有效的方法,经全肺灌洗治疗可以将附着于肺泡上的磷脂蛋白样物质除去,80% 的患者可获得明显缓解<sup>[17-19]</sup>。

本例患者为年轻女性,长期在建筑工地工作,存在慢性粉尘接触史 10 年余,起始临床症状较轻,考虑为继发性 PAP。其主要临床表现为咳嗽、咳痰,活动后气促,并有低氧血症,肺功能检查表现为肺弥散功能轻度下降,肺功能中度受损,CT 见双肺弥漫分布毛玻璃样斑片影,以上是患者拟诊为肺泡蛋白沉积症的关键原因。后患者经支气管肺泡灌洗治疗时,发现肺灌洗液呈浓牛奶样,且 PAS 染色阳性,PAP 得以确诊。

综上所述,虽 PAP 发病率低,且起病隐匿,临床表现又不典型。但对于确诊为 PAP 的患者,全肺灌洗除去沉积于肺泡上形成的大量磷脂蛋白样物质,仍是一种安全、有效、简单的诊断和治疗的方法,值得临床推广使用。本例患者先后予以左右肺灌洗治疗,咳嗽、咳痰及活动后气促症状明显减轻。出院 2 个月后再次肺灌洗并复查胸部 CT 提示病灶较前明显减少。

#### 参考文献:

[1] Shattuck TM, Bean SM. Pulmonary alveolar proteinosis [J]. *Diagn Cytopathology*, 2013, 41(7): 620-622.

[2] Khan A, Agarwal R. Pulmonary alveolar proteinosis [J]. *Respiratory Care*, 2011, 6(7): 1016-1028.

[3] 陈玉, 聂秀红. 肺泡蛋白沉积症发病机制的研究进展 [J]. *临床荟萃*, 2012, 27(13): 1187-1189.

[4] Sharma V, Chatterjee S, Debnath J. Diagnosing pulmonary alveolar proteinosis: Is there any role of radiology [J]. *Med J Armed Forces India*, 2013, 69(2): 199-200.

[5] McDonnell MJ, Reynolds C, Tormey V, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: report of two cases in the west of Ireland with review of current literature [J]. *Ir J Med Sci*, 2014, 183(1): 123-127.

[6] Nei T, Urano S, Itoh Y, et al. Light chain ( $\kappa/\lambda$ )

ratio of GM-CSF autoantibodies is associated with disease severity in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis [J]. *Clin Immunol*, 2013, 149(3): 357-364.

[7] Raj D, Bhutia TD, Mathur S, et al. Pulmonary alveolar proteinosis secondary to *Pneumocystis jiroveci* infection in an infant with common variable immunodeficiency [J]. *Indian J Pediatr*, 2013, 81(9): 929-931.

[8] Hammami S, Harrathi K, Lajmi K, et al. Congenital pulmonary alveolar proteinosis [J]. *Case Rep Pediatr*, 2013, 2013: 764216.

[9] Chen QL, Shen J, Gao Y, et al. Evaluation of correlation between pulmonary function testing and high resolution computed tomography in pulmonary alveolar proteinosis [J]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2008, 31(7): 505-508.

[10] 罗建光, 杨东益, 范松青. 肺泡蛋白沉积症所致磨玻璃影的 CT 特点及病理学基础 [J]. *中南大学学报: 医学版*, 2012, 37(7): 743-747.

[11] Ben-Dov I, Segel MJ. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: clinical course and diagnostic criteria [J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(4/5): 513-517.

[12] Nosaka S, Murayama M, Morita K, et al. Pulmonary alveolar proteinosis detected by a nodular lesion on chest computed tomography [J]. *Kyobu Geka*, 2011, 64(2): 139-141.

[13] Tazawa R, Inoue Y, Arai T, et al. Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled GM-CSF therapy [J]. *Chest*, 2014, 145(4): 729-737.

[14] Shende RP, Sampat BK, Prabhudesai P, et al. Granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for pulmonary alveolar proteinosis [J]. *J Assoc Physicians India*, 2013, 61(3): 209-211.

[15] Nagasawa J, Kurasawa K, Maezawa R, et al. Systemic lupus erythematosus complicating autoimmune pulmonary alveolar proteinosis that was worsened by immunosuppressive therapy [J]. *Lupus*, 2013, 22(10): 1060-1063.

[16] Lachmann N, Happel C, Ackermann M, et al. Gene correction of human induced pluripotent stem cells repairs the cellular phenotype in pulmonary alveolar proteinosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(2): 167-182.

[17] Hasan N, Bagga S, Monteagudo J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation to support whole-lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis: salvage of the drowned lungs [J]. *J Bronchology Interv Pulmonol*, 2013, 20(1): 41-44.

[18] Bansal A, Sikri V. A case of pulmonary alveolar proteinosis treated with whole lung lavage [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2013, 17(5): 314-317.

[19] 李欣, 陈平, 肖雄斌, 等. 大容量全肺灌洗术治疗肺泡蛋白沉积症的疗效及安全性分析 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2012, 11(4): 394.