肺泡灌洗液外观不典型肺泡蛋白沉积症1例报告并文献复习

剧素贞[1] 王 祥[2] 赵开顺[1] 余艳芳[1] 屠春林[1△]

([1]上海健康医学院附属嘉定区中心医院呼吸与危重症医学科 上海 201800;[2]复旦大学附属中山医院病理科 上海 200032)

【摘要】 肺泡蛋白沉积症(pulmonary alveolar proteinosis,PAP)是一种罕见的肺部进行性呼吸功能障碍性疾病,起病隐匿,临床表现缺乏特异性,常被误诊误治。现报道1例嘉定区中心医院收治的肺泡灌洗液外观不典型的PAP患者,经皮下注射重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage-colony stimulating factor,GM-CSF)治疗后病情明显好转,并结合相关文献以加分析讨论,以加深对这种疾病及其疗法的认识。

【关键词】 肺泡蛋白沉积症(PAP); 粒细胞-巨细胞集落刺激因子(GM-CSF); 肺泡灌洗液

【中图分类号】 R563.9 **【文献标志码】** A **doi**:10.3969/j.issn.1672-8467.2025.01.021

Pulmonary alveolar proteinosis with atypical bronchoalveolar lavage fluid appearance: a case report and literature review

JU Su-zhen[1], WANG Xiang[2], ZHAO Kai-shun[1], YU Yan-fang[1], TU Chun-lin[1△]

([1]*Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Jiading District Central Hospital, Shanghai University of Medicine and Health Sciences, Shanghai* 201800, *China*; [2]*Department of Pathology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai* 200032, *China*)

【Abstract】 Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a rare progressive respiratory dysfunction disease of the lung characterized by insidious onset and non-specific clinical manifestations, often leading to misdiagnosed and mistreated. Herein, we reported a case of PAP patient admitted to Jiading District Central Hospital with an atypical appearance of alveolar lavage fluid and whose condition improved significantly after treatment with subcutaneous injection of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF). Additionally, we have reviewed and summarized the relevant literature to enhance the understanding of the diagnosis and treatment of this disease.

【Key words】 pulmonary alveolar proteinosis (PAP); granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF); alveolar lavage fluid

*** This work was supported by the Key Medical Discipline of Jiading District, Shanghai (2020-jdyxzdxk-05).**

肺泡蛋白沉积症(pulmonary alveolar proteinosis,PAP)是一种由肺泡表面活性物质代谢异常引起表面活性蛋白和脂质沉积于肺泡内,进而导致肺通气和换气功能障碍的肺部罕见病,发病率仅为0.36~3.70/100万[1]。PAP十分罕见,起病隐匿,且临床表现缺乏特异性,故常被误诊为反复发作的肺炎、哮喘、肺气肿等,延误最佳诊疗时机。PAP确诊需结合患者临床表现、影像学特征及组织

上海市嘉定区医学重点学科项目(2020-jdyxzdxk-05)

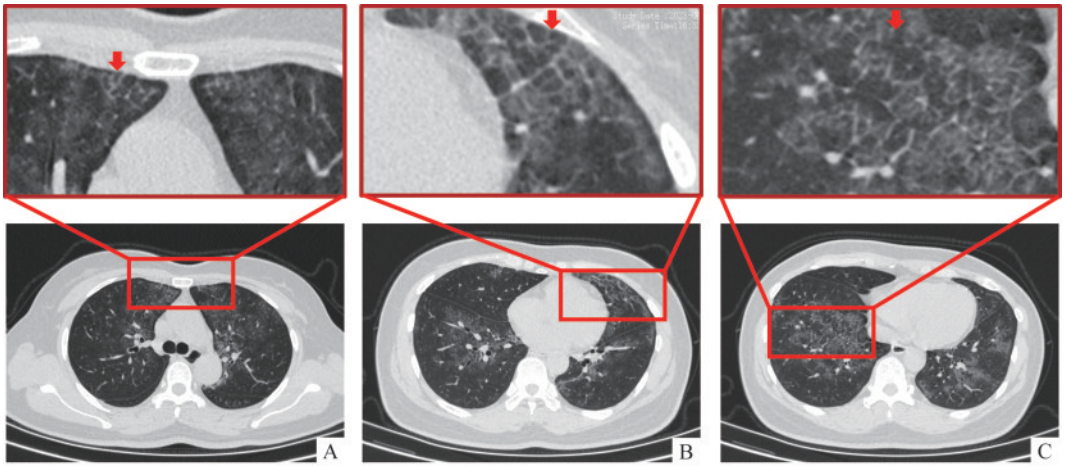
△Corresponding author E-mail:tuchunlin1218@163.com

网络首发时间:2024-12-24 10:20:49 网络首发地址:https://link.cnki.net/urlid/31.1885.R.20241222.1906.014

病理学检查,治疗方案取决于PAP的类型及疾病严重程度。全肺灌洗目前被认为是PAP治疗的首选,疗效欠佳的患者可进一步采用粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage-colony stimulating factor,GM-CSF)进行治疗,但GM-CSF作为一线治疗方案或与全肺灌洗联合治疗仍缺乏临床研究证据。本文报道1例肺泡灌洗液外观不典型的PAP患者,经皮下注射GM-CFS治疗后病情明显好转,并结合相关文献回顾及分析,为这种疾病的诊断和治疗提供更多临床证据。

病例资料 患者,女性,51岁,因"发热12天,胸闷5天"入院。患者2022年12月下旬起反复低热,最高37.7 ℃,自测新冠抗原阴性,有咳嗽咳痰,痰量不多,白痰为主,无胸痛、咯血。患者自服酚麻美敏片后体温仍有反复,9天后出现胸闷至嘉定区中心医院就诊,新冠核酸检测阴性,查胸部CT提示两肺多发感染性病灶。门诊予头孢西丁、地塞米松静滴2天后,患者仍有发热,咳嗽及胸闷缓解不明显,为进一步诊治,拟"肺炎"收住院。

患者既往体健,无传染病、慢性病,否认长期粉尘接触史,无外伤,无手术史,个人史及家族史也无特殊。入院双肺听诊可闻及少许湿罗音,SpO_2 98%(未吸氧)。入院血常规:单核细胞绝对值0.62×10^9/L,余正常。C反应蛋白、降钙素原、凝血功能、肝功能、肾功能、电解质、血糖、血气分析、心梗3项、Pro-BNP未见异常;乙肝、丙肝、艾滋、梅毒抗体、T-SPOT、甲、乙流感、新型冠状病毒核酸、呼吸道病原体、G实验、曲霉菌抗体均未见异常;痰细菌、痰真菌、痰结核菌培养阴性;免疫全套、自身抗体、细胞因子、肿瘤标志物全阴性。腹部B超及心脏彩超正常。肺功能:肺通气功能正常;换气功能轻度减退,弥散功能轻度减退。胸部高分辨率CT(high-resolution CT,HRCT)示:双肺弥漫性磨玻样密度影,特征性铺路石症,边界清楚,纵膈内未见肿大淋巴结,双侧胸腔未见明显积液(图1)。支气管镜下未见明显异常,肺泡灌洗液清亮(图2A)。灌洗液行宏基因组二代测序(metagenomic next-generation sequencing,mNGS)未检出重点病原体。灌洗液沉淀物病理HE染色见呼吸上皮,少量吞噬细胞及中性粒细胞,散在红染无结构物,特殊染色PAS(+),灌洗液电镜下可见板层小体,痰及诱导痰标本(患者用温水清洁口腔,先后雾化吸入沙丁胺醇气雾剂和4%高渗盐水20~30 min,漱口后用力咳出肺部深痰,舍弃第一口含唾液的痰,继续收集2~3 mL,即为诱导痰标本)电镜下未见板层小体(表1,图2B~2F),符合PAP。



A: Upper lung lobe; B: Middle lung lobe; C: Lower lung lobe. Diffuse bilateral ground glass-like shadows, superimposed with grid-like shadows, named as paving stone sign (red arrow).

图1 患者确诊前胸部CT

Fig 1 Chest CT images of the patient before clear diagnosis

予以注射用GM-CSF皮下注射75 μg/qd,追踪随访治疗3个月(图3A~3C)及7个月后(图3D~3F)患者胸闷逐渐好转,肺部病灶较前明显吸收。

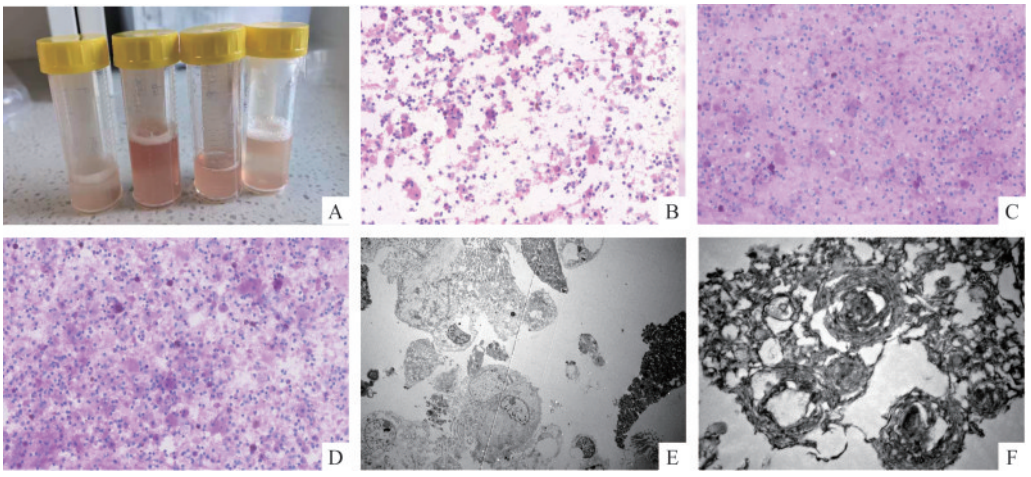
讨论 PAP是一种罕见的肺部弥漫性疾病,以肺泡巨噬细胞功能障碍及肺泡表面活性物质在肺泡腔内积聚为特征,病理表现为肺泡腔内堆积过碘

表1 患者肺泡灌洗液沉淀物及痰病理检查结果

Tab 1 Pathological examination results of alveolar lavage fluid sediment and sputum of the patient

Pathological examination	Pathological examination results
HE staining	Respiratory epithelium, a small number of phagocytes and neutrophils, and scattered red staining without structures were seen in lavage fluid sediment
IHC staining	PE-10 (+), TTF-1 (+, partially), Napsin-A (+)
Special staining	PAS (+), PAS-D (+)
TEM	Few red staining without structures were observed in the sediment of lavage fluid sediment, and osmiophilic multilamellar bodies (OMBs) were observed under TEM in lavage fluid rather than sputum or induced sputum
Pathological diagnosis	The diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis (PAP) was made according to the results of imaging, IHC staining, special staining and TEM

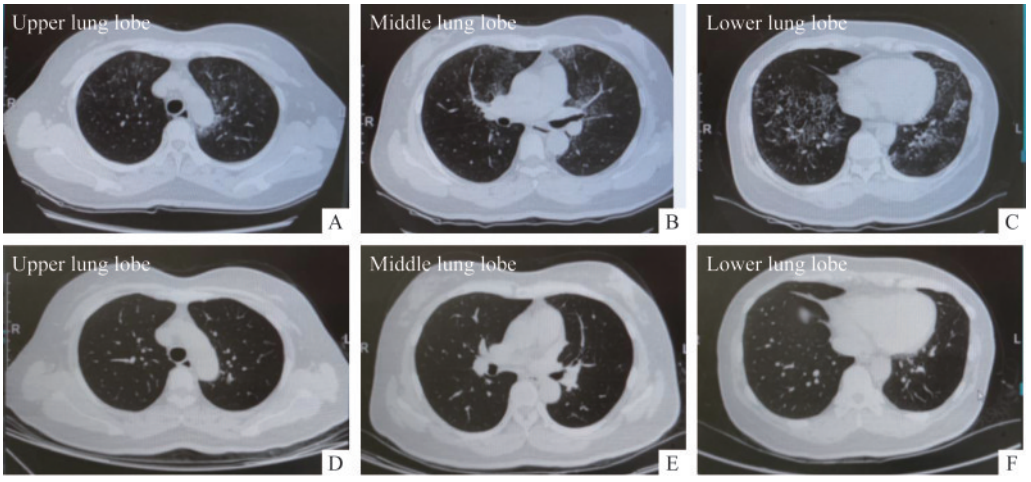
PE-10: Surfactant protein A; TTF-1: Thyroid transcription factor-1; Napsin-A: Aspartic peptidase napsin; PAS: Periodic acid-Schiff; PAS-D: Periodic acid-Schiff with diastase; TEM: Transmission electron microscopy.



A: BAL fluid without the characteristic opaque, milky appearance as literature reported; B: HE staining of BAL fluid sediment (200×); C and D: positive PAS and D-PAS staining of BAL fluid sediment (200×); E and F: OMB observed under TEM (low and high magnification, respectively) in BAL fluid. BAL: Bronchoalveolar lavage.

图2 患者肺泡灌洗液外观及病理检查结果

Fig 2 Appearance of bronchoalveolar lavage fluid and pathological examination results of the patient



A-C: CT images 3 months after treatment; D-F: CT images 7 months after treatment.

图3 GM-CSF皮下注射追踪随访后患者胸部CT图像

Fig 3 Chest CT images of the patient after treatment with subcutaneous injection of GM-CSF

酸-希夫(periodic acid-Schiff,PAS)染色阳性的无定型蛋白样物质,进而引起亚急性进行性呼吸功能障碍[2]。该病由Rosen等[3]于1958年首次报道,目前国内研究多为小样本病例报道。根据发病机制,PAP可分为原发性(可进一步分为自身免疫性和遗传性两种亚型)、继发性和先天性3种类型。(1)原发性PAP由GM-CSF信号传导通路异常,引起巨噬细胞和粒细胞功能障碍所致,是发病率最高的PAP类型,约占90%。其中自身免疫性PAP又称特发性PAP,由自身GM-CSF抗体水平过高所致;遗传性PAP由编码GM-CSF受体亚基的基因(*CSF2RA*或*CSF2RB*)突变引起。(2)继发性PAP常继发于恶性肿瘤、慢性血液系统疾病、慢性炎症和感染、免疫缺陷、有毒物质吸入或职业暴露等,约占5%。其致病机制尚不明确,考虑为其他疾病引起肺泡巨噬细胞数量和(或)功能异常,进而导致肺泡巨噬细胞清除表面活性物质能力受损所致。(3)先天性PAP由编码肺泡表面活性物质相关基因(*SFTPB*、*SFTPC*、*ABCA3*等)突变导致表面活性物质代谢异常引起,多见于儿童,约占5%[2,4-7]。

我国PAP好发年龄段为30~50岁,男性发病率高于女性[8-9]。PAP起病隐匿,临床表现缺乏特异性,研究显示约1/3的自身免疫性PAP患者发病初期无明显症状,约2/3的患者主要表现为进行性加重的劳力性呼吸困难,还包括发热、咳嗽、咳痰、胸痛、咯血等症状,体格检查常无阳性体征,合并感染时可有湿啰音,晚期肺纤维化患者肺部可及捻发音,呼衰严重者有发绀、杵状指等体征[9-10]。PAP常规实验室检查多为正常,血清和支气管肺泡灌洗液中GM-CSF抗体浓度升高是自身免疫性PAP诊断的依据之一。当患者出现伴或不伴有咳嗽的慢性进行性呼吸困难、疲劳及特征性HRCT表现时,应高度怀疑PAP。典型PAP胸部HRCT显示双肺弥漫性磨玻璃影,表现为地图征,实变影与小叶间隔增厚相互交织成铺路石样改变[11-12]。弥漫性肺泡出血、心源性肺水肿、过敏性肺炎、急性呼吸窘迫综合征等其他疾病亦有类似的影像学特征,临床上需与PAP加以鉴别[13]。PAP的最终确诊仍需依赖金标准病理学检查,通过对支气管肺灌洗液沉淀物或肺活检组织进行过碘酸-雪夫(Periodic Acid-Schiff,PAS)染色,若PAS染色阳性,再结合胸部典型影像学特征则可确诊[6,14]。PAP患者肺泡腔内聚集的肺泡表面活性物质可随痰液或肺泡灌洗液排出,通过透射电镜观察其特殊的嗜锇性板层小体超微结构可以辅助PAP的诊断[15]。本例患者症状较轻,无进行性胸闷等典型症状,肺部查体未见阳性体征,血气分析未见缺氧,排除肺部感染、肺泡出血、过敏性肺炎等疾病。重读胸部HRCT示特征性铺路石征,予积极完善气管镜,典型PAP肺泡灌洗液外观呈乳白色牛奶样改变,本例患者肺泡灌洗液外观不典型,但肺泡灌洗液沉淀物PAS染色阳性,且电镜下观察到板层小体,结合影像学特征及病史,诊断为PAP。该患者在诊治过程中未能进行抗GM-CSF抗体检测,根据中国专家共识[16],通过与继发性、遗传性或先天性PAP鉴别诊断,后续治疗按照临床诊断原发性PAP进行。

PAP治疗方案一般取决于PAP类型及疾病严重程度。自身免疫性PAP可进行全肺灌洗、外源性GM-CSF替代治疗,或两者联合治疗。有研究表明,吡格列酮和他汀类药物可以通过增加胆固醇的代谢来改善自身免疫性PAP[17-18]。此外,还可以通过血浆置换或使用利妥昔单抗降低自身免疫性PAP患者血清中GM-CSF抗体水平来达到治疗目的[19-20]。继发性PAP的治疗以治疗原发疾病、消除致病因素为重点。对于遗传性PAP和先天性PAP可行基因治疗、干细胞移植或肺移植等。

全肺灌洗是目前治疗原发性PAP和部分继发性PAP最有效和首选的方案[21],但仍缺乏此操作的标准化指导,普遍认为患者氧合降低、肺功能下降及影像学恶化等是进行全肺灌洗的指征。全肺灌洗需在全麻下行气管插管,技术难度高,属于有创治疗,有出现相关并发症的风险,部分患者无法耐受[22]。近年来,外源性GM-CSF替代治疗因具有诸多优势逐渐应用于临床原发性PAP的治疗中[23],给药方式包括皮下注射及吸入两种。对于轻中度原发性PAP患者,GM-CSF疗法是全肺灌洗有效的替代方法。但该疗法起效时间较长,不适合单独用于重症患者。有案例报道[24]全肺灌洗结合序贯吸入GM-CSF可以提高重症PAP患者的疗效,这种联合疗法的获益情况仍需更多的研究来证实。自Seymour等[25]1996年首次报道1例经皮下注射GM-CSF治疗后病情得到明显改善的PAP患者以来,国内外陆续出现采用GM-CSF治疗自身免疫性PAP的报道。Kavuru等[26]报道了4例经全肺灌洗后疗效

不佳的原发性PAP患者，经过12周的皮下注射GM-CSF治疗，3例患者的肺功能、胸片、血气分析及6 min步行距离等指标均得到显著改善。最近一项研究纳入了55例原发性PAP患者，对24例患者进行了序贯的皮下注射GM-CSF，其中2例患者注射部位出现轻度皮肤僵硬，更换注射部位后症状消失，其他患者未见明显不良反应。20例完成治疗的患者中，1例治愈，16例病情好转，3例效果不明显，治疗费用较其他治疗方案更低[27]。Meta分析显示[28]，吸入GM-CSF治疗原发性PAP的有效率和复发率均优于皮下注射治疗，且吸入治疗的不良反应发生率略低于皮下注射[27]。Tian等[29]开展的对照研究显示，轻中度原发性PAP患者吸入GM-CSF治疗获益有限。GM-CSF在我国被批准用于预防和治疗肿瘤放化疗后引起的白细胞减少症及感染并发症等适应证，现有剂型给药途径为皮下注射或静脉注射，GM-CSF雾化吸入属超适应证和超给药途径用药。用药前医师需考虑患者疾病严重程度、就诊医院条件、治疗方法可及性和患者经济情况等，与患者充分沟通治疗可能的获益和风险后，达成共同接受的治疗方案，并密切关注不良反应。未来在GM-CSF药物研发方面，包括适应证、药物剂型、用法、用量等需做更多的工作，为PAP患者治疗提供更多选择。本例患者症状较轻，暂不予肺泡灌洗，且患者主诉对雾化吸入不能耐受，基于对文献研究的回顾，最终给予患者单独皮下注射GM-CSF 75 μg/qd持续2个月，后改为75 μg/qod使用3个月，取得良好的治疗效果。

综上所述，PAP临床罕见，早期症状不典型，极易误诊，部分患者病情易反复，严重时会导致呼吸衰竭，甚至死亡。临床怀疑PAP时，应尽早行肺泡灌洗液检查甚至肺活检以明确诊断，进而选择合适的治疗手段，减少并发症，改善患者预后。本例报道为PAP的诊断及治疗积累了经验，以期提高临床医师对PAP的认识，减少漏诊和误诊误治。

作者贡献声明 剧素贞 资料整理，文献检索和整理，论文构思和撰写。王祥 技术支持，病理辅助诊断。赵开顺，余艳芳 病史采集，资料归纳。屠春林 论文指导和修订。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

[1] 国家卫生健康委员会.罕见病诊疗指南(2019年版)[EB/OL](2019-02-27)[2023-04-06].http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/201902/61d06b4916c348e0810ce1fceb844333/files/e2113203d0bf45d 181168d855426ca7c.pdf.

[2] TRAPNELL BC, NAKATA K, BONELLA F, *et al*. Pulmonary alveolar proteinosis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019,5(1):16.

[3] ROSEN SH, CASTLEMAN B, LIEBOW AA. Pulmonary alveolar proteinosis[J]. *N Engl J Med*, 1958, 258(23):1123-1142.

[4] SUZUKI T, SAKAGAMI T, RUBIN BK, *et al*. Familial pulmonary alveolar proteinosis caused by mutations in *CSF2RA*[J].*J Exp Med*,2008,205(12):2703-2710.

[5] SUZUKI T, MARANDA B, SAKAGAMI T, *et al*. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by recessive *CSF2RB* mutations[J]. *Eur Respir J*, 2011, 37(1):201-204.

[6] SEYMOUR JF, PRESNEILL JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2002,166(2):215-235.

[7] MCCARTHY C,BARTHOLMAI BJ,WOODS JC,*et al*. Automated parenchymal pattern analysis of treatment responses in pulmonary alveolar proteinosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2019,199(9):1151-1152.

[8] 龙颖姣，刘贵钱，彭红，等.肺泡蛋白沉积症的临床特征[J].中南大学学报(医学版)，2021,46(2):156-161.

[9] 刘小琴，丁晶晶，赵琪，等.109例肺泡蛋白沉积症临床影像及病理特征分析[J].临床肺科杂志，2020,25(5):649-653.

[10] MCCARTHY C, AVETISYAN R, CAREY BC, *et al*. Prevalence and healthcare burden of pulmonary alveolar proteinosis[J].*Orphanet J Rare Dis*,2018,13(1):129.

[11] DA NAM B,KIM TJ,CHUNG MP,*et al*.CT findings in pulmonary alveolar proteinosis: serial changes and prognostic implications[J].*J Thorac Dis*, 2018, 10(10): 5774-5783.

[12] RAJU S, GHOSH S, MEHTA AC. Chest CT signs in pulmonary disease: a pictorial review[J]. *Chest*, 2017, 151(6):1356-1374.

[13] ROSSI SE, ERASMUS JJ, VOLPACCHIO M, *et al*. "Crazy-paving" pattern at thin-section CT of the lungs: radiologic-pathologic overview[J].*Radiographics*, 2003, 23(6):1509-1519.

[14] SUZUKI T, TRAPNELL BC. Pulmonary alveolar proteinosis syndrome[J]. *Clin Chest Med*, 2016, 37(3):

431-440.

[15] 易祥华,朱敏.肺泡蛋白沉积症细胞学病理诊断中国专家共识[J].临床与实验病理学杂志,2023,39(4):385-391.

[16] 肺泡蛋白沉积症共识专家组,中国罕见病联盟呼吸病学分会,中华医学会呼吸病学分会间质性肺疾病学组.重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子雾化吸入治疗自身免疫性肺泡蛋白沉积症的专家共识(2022年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2022,45(9):865-871.

[17] DUPIN C, HURTADO M, CAZES A, *et al*. Pioglitazone in pulmonary alveolar proteinosis: promising first clinical experience [J]. *Respir Med Res*, 2020, 78: 100756.

[18] MCCARTHY C, LEE E, BRIDGES JP, *et al*. Statin as a novel pharmacotherapy of pulmonary alveolar proteinosis [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3127.

[19] SOYEZ B, BORIE R, MENARD C, *et al*. Rituximab for auto-immune alveolar proteinosis: a real life cohort study [J]. *Respir Res*, 2018, 19(1): 74.

[20] JÉZÉQUEL A, KERJOUAN M, LEDERLIN M, *et al*. Plasmapheresis failure in the treatment of auto-immune pulmonary alveolar proteinosis [J]. *Rev Mal Respir*, 2017, 34(3): 240-243.

[21] CAMPO I, LUISETTI M, GRIESE M, *et al*. Whole lung lavage therapy for pulmonary alveolar proteinosis: a global survey of current practices and procedures [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2016, 11(1): 115.

[22] BECCARIA M, LUISETTI M, RODI G, *et al*. Long-term durable benefit after whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis [J]. *Eur Respir J*, 2004, 23(4): 526-531.

[23] TAZAWA R, TRAPNELL BC, INOUE Y, *et al*. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(12): 1345-1354.

[24] OHKOUCHI S, AKASAKA K, ICHIWATA T, *et al*. Sequential granulocyte-macrophage colony-stimulating factor inhalation after whole-lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis. A report of five intractable cases [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2017, 14(8): 1298-1304.

[25] SEYMOUR JF, DUNN AR, VINCENT JM, *et al*. Efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in acquired alveolar proteinosis [J]. *N Engl J Med*, 1996, 335(25): 1924-1925.

[26] KAVURU MS, SULLIVAN EJ, PICCIN R, *et al*. Exogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administration for pulmonary alveolar proteinosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161(4 Pt 1): 1143-1148.

[27] ZHANG F, WENG D, SU Y, *et al*. Therapeutic effect of subcutaneous injection of low dose recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on pulmonary alveolar proteinosis [J]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 1.

[28] KHAN A, AGARWAL R, AGGARWAL AN. Effectiveness of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a meta-analysis of observational studies [J]. *Chest*, 2012, 141(5): 1273-1283.

[29] TIAN X, YANG Y, CHEN L, *et al*. Inhaled granulocyte-macrophage colony stimulating factor for mild-to-moderate autoimmune pulmonary alveolar proteinosis- a six month phase Ⅱ randomized study with 24 months of follow-up [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1): 174.

(收稿日期:2024-01-09; 编辑:岳頔)