

肺泡蛋白沉积症的影像学表现

任晓山, 夏进东, 杨嘉, 刘凯, 焦永贵, 何国祥

【摘要】 目的:探讨肺泡蛋白沉积症(PAP)的X线和MSCT影像学表现,以提高对本病的认识和诊断水平。**方法:**回顾性分析6例经病理及肺泡灌洗证实病例的X线和MSCT表现,探讨其影像学特点,并比较其中1例经全肺灌洗术治疗前后的X线片改变。**结果:**X线片和MSCT表现为两肺对称或不对称分布的磨玻璃样阴影4例,肺泡实变影2例;MSCT能更清楚地显示磨玻璃中的网格状影(碎石路征)和充气支气管征。1例经全肺灌洗术治疗的PAP,其X线片表现可见明显好转。**结论:**MSCT可以更清晰显示PAP的病变范围和程度,并且具有典型影像学表现,是PAP首选的诊断方法,X线片对病情有判断价值。

【关键词】 肺泡蛋白沉积症;放射摄影术;体层摄影术,X线计算机;灌洗,支气管肺泡

【中图分类号】 R563; R814.41; R814.42 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2012)06-0609-04

Imaging appearance of pulmonary alveolar proteinosis REN Xiao-shan, XIA Jin-dong, YANG Jia, et al, Department of Radiology, Sijing of Songjiang Hospital, Shanghai 201600, P. R. China

【Abstract】 Objective: To explore the X-ray and MSCT manifestations of the pulmonary alveolar proteinosis (PAP) and to improve the accuracy of the diagnosis. **Methods:** Six cases of pulmonary alveolar proteinosis confirmed by pathology or bronchoalveolar lavage were retrospectively reviewed. The imaging features were investigated. The X-ray changes in one case before and after whole lung lavage were analyzed. **Results:** Both of the chest radiography and MSCT presented symmetrical or asymmetrical diffuse ground glass opacity in 4 cases, alveolar consolidation was observed in 2 cases. MSCT imaging was better to show reticular shadows of ground glass opacity (crazy-paving sign) and air bronchogram. The chest radiography in one case treated by whole lung lavage showed marked improvement. **Conclusion:** MSCT can clearly demonstrate the extent of PAP and has typical imaging features, which can be used as preferred diagnostic method. The chest radiography is of value in evaluation of PAP.

【Key words】 Pulmonary alveolar proteinosis; Radiography; Tomography, X-ray computed; Lavage, bronchoalveolar

肺泡蛋白沉积症(pulmonary alveolar proteinosis, PAP)是一种肺弥漫性改变为主,以肺泡腔和细支气管腔内充满PAS染色阳性的不可溶性的富磷蛋白质为基本特征的少见病,目前病因不明,常易误诊为慢支合并感染、肺水肿、细支气管肺泡癌、间质纤维化。随着影像诊断及技术的发展,尤其是多层螺旋CT及纤支镜技术的发展,对PAP的报道有所增多。本文搜集本院及外院(上海交大瑞金医院)从2007年起至今6例经病理及肺泡灌洗证实的PAP,回顾性分析并对比其X线片及MSCT影像学表现,结合国内外文献进行总结,以进一步加深对该病的认识,提高诊断水平。

材料与方 法

1. 一般资料

6例患者中男5例,女1例,年龄42~60岁,平均年龄47.7岁,病程1个月~2年,平均5.2个月。临

床表现:胸痛1例,胸闷2例,无明显诱因出现反复咳嗽、咳痰、咯血2例,无诱因活动后气促1例。1例经胸腔镜活检证实,1例经开胸活检证实,1例纤支镜脱落细胞PAS阳性并肺组织活检病理证实,另3例均经肺泡灌洗液PAS染色阳性。其中1例经1次全肺灌洗治疗后复查胸部片(间隔时间为2个月)。

2. 影像学检查方法

6例患者均行胸部片(均为DR摄片)及MSCT检查,采用CT扫描仪为GE公司lightspeed 16层螺旋CT,扫描参数为120 kV, 250 mA,层距、层厚均为10 mm,螺距1.375,矩阵512×512,扫描范围从肺尖到膈顶。将扫描所得原始数据重建层厚、层距为1.25 mm的薄层图像,在工作站行多平面重建。

3. 组织病理学检查

3例分别经开胸、胸腔镜及支气管肺活检病理证实。3例患者经支气管镜肺泡灌洗,灌洗液加福尔马林离心沉淀后,用石蜡包埋,所检材料在常规HE染色基础上,再进行过碘酸雪夫(PAS)染色。

结 果

1. X线胸片

作者单位:201600 上海,松江区泗泾医院放射科(任晓山、焦永贵);上海,松江区中心医院放射科(夏进东、杨嘉、刘凯);201600 上海,上海交通大学瑞金医院放射科(何国祥)

作者简介:任晓山(1967-),男,上海松江人,主治医师,主要从事胸腹部疾病的影像诊断工作。

通讯作者:夏进东, E-mail: xiajd_21@163.com

磨玻璃影:4例表现为两肺以肺门为中心的对称或不对称分布的斑片状边缘模糊的磨玻璃影(图1a),放射状分布,呈蝶翼状,其中3例对称分布,1例不对称分布。

肺泡实变影:2例表现为双肺对称分布大片高密度影,心脏稍增大,双侧少量胸腔积液,酷似肺泡性肺水肿,可见空气支气管征,在DR片上调节窗宽窗位,空气支气管征显示更清楚。

2. 灌洗后X线片

1例经肺泡灌洗治疗后2个月复查,X线片病变明显好转;主要表现为两肺磨玻璃影密度明显减低、范围缩小、网格状影明显减少(图1c)。

3. CT表现

本组6例病例MSCT扫描病变清晰,4例病变都为絮状、斑片状或腺泡结节样实变影,似磨玻璃密度影(图1b),不呈叶段分布,病变无规律,可延伸至胸膜下,边缘锐利,但病变与周围肺组织分界清晰、锐利。其边缘轮廓可以为弧形、直线型、三角形、多边形,形状似铺路石样(crazy paving appearance)改变(图2);肺门、纵隔淋巴结无肿大,心影大小、形态正常,胸腔无积液。其中2例病变以肺门为中心的大片状密影,双肺实质及间质弥漫分布多发的斑片状密度增高影,边缘模糊,密度不均,其内可见支气管气象(图3a),类似肺水肿表现,其中见散在小结节影,心脏影无增大。

4. 组织病理学

3例分别经开胸、胸腔镜及支气管肺活检病理证实,见肺泡扩张,肺泡间隔细胞数量增加,但无明显的纤维化和炎细胞浸润,肺泡腔内充满粉红色云絮状细颗粒物质,PAS染色阳性。3例患者经支气管镜肺泡灌洗,肺泡灌洗液外观呈奶白色混浊状,静置数分钟后有白色泥浆样沉淀物,回收沉淀物进行细菌、真菌培养均为阴性。病理检查:未见肿瘤细胞,观察到大量的无一定形状的碎片,呈颗粒状,灌洗液加福尔马林离心沉淀后,用石蜡包埋,PAS染色阳性(图3b)。

讨论

肺泡蛋白沉积症是一种少见病,本病由Rosen等^[1]于1958年首次报道,可发生于各年龄段,从新生儿到80岁以上的老年人均可患病,但好发于30~50岁成年人,男性发病率高于女性(4:1)。据Xu等^[2]统计我国241例PAP资料分析发现,男女比例约为2.2:1,平均诊断年龄约为42岁,最常见的临床表现为进行性呼吸困难、咳嗽和咳痰。少部分表现为胸闷和胸痛。体征不明显或可见杵状指、发绀等缺氧表现。肺功能检查一般表现为轻至中度的限制性通气障碍,并伴明显弥散功能下降。本组6例患者中男5例,女1例,年龄42~60岁,平均年龄47.7岁,与国内外统计资料相似。

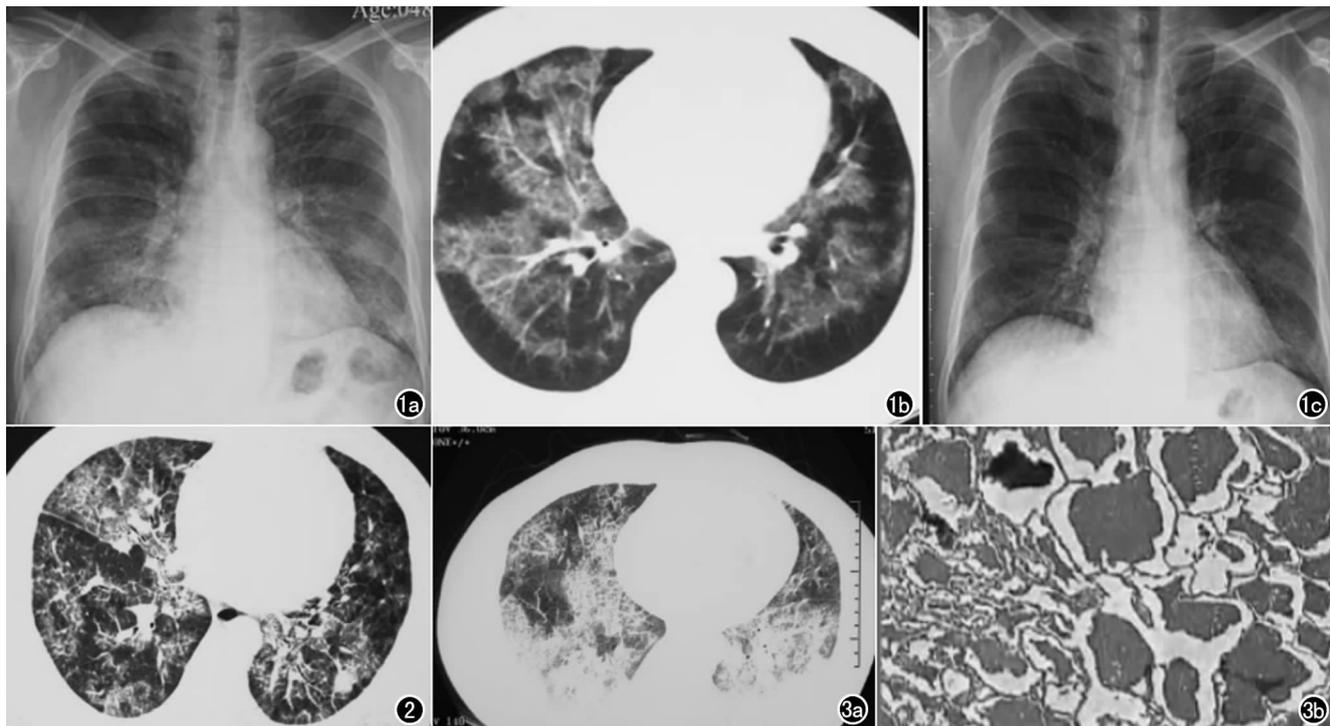


图1 a) X线片示双侧中下肺对称分布的斑片状边缘模糊的磨玻璃影,呈蝶翼状分布;b)薄层CT图像病灶呈絮状、斑片状磨玻璃密度影;c)肺泡灌洗术2个月后X线片示两肺磨玻璃影密度明显减低、范围缩小、网格状影明显减少。图2胸部MSCT病灶呈“地图状”分布,表现为“铺路石”样改变。图3 a)CT平扫示双肺实质及间质弥漫分布多发的斑片状密度增高影,边缘模糊,密度不均,其内可见支气管气象;b)肺泡腔内充满无定形的嗜酸性PAS染色阳性沉淀物。

1. 病因及病理机制

肺泡蛋白沉积症病因和发病机理至今尚不十分清楚,病理变化仅限于肺脏,典型表现是肺泡上皮和间质细胞正常,但肺泡内充填着各种血清和非血清蛋白的无定形 PAS 染色阳性颗粒,肺泡内脂含量高,可能是因为肺泡磷脂的清除异常所致。肺泡表面活性物质主要是Ⅱ型肺泡上皮细胞合成和分泌,由磷脂及其表面活性蛋白组成,其功能主要是降低肺泡表面张力,并主要由肺泡巨噬细胞对其降解及再循环保持动态平衡。目前研究认为 PAP 可能由肺泡表面活性物质自身代谢异常,致使分泌过多或者由于肺泡巨噬细胞功能障碍,致使对肺泡内表面活性物质清除减少,引起肺泡腔内活性物质沉积。文献报道吸入矿物质和化学物导致机体自身免疫机制障碍,易引起复杂的肺泡表面活性物质(SP)失活,结构异常的 SP 和其他 SP 受体拮抗物可竞争 SP 受体,影响肺泡表面活性物质的代谢平衡,引起肺泡腔内磷脂蛋白样物质的沉积^[3-5]。PAP 尽管非常少见,但是近年来对此病发病机制取得了很大的进展。根据其可能的发病机制分为 3 种独立的亚型:特发性、继发性和先天性。特发性 PAP 也称为“获得性”或“成人型”PAP, 占有所有病例的 90% 以上。根据动物模型及人体的研究发现,抗粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM2CSF)抗体在特发性 PAP 的发生发展中起重要作用。由于抗 GM2CSF 中和抗体的存在,导致单核-巨噬细胞分化成熟障碍及中性粒细胞吞噬能力下降,并最终引发肺泡内表面活性剂样物质沉积。因此,特发性 PAP 如今也被归为一种自身免疫性疾病。继发性 PAP 约占 5%~10%,它与各种潜在的致病因素或基础疾病密切相关,主要见于工业环境中有害物质吸入性暴露的患者,如二氧化硅微粒、水泥粉尘、铝尘、玻璃纤维等物质;或见于恶性血液系统疾病、免疫缺陷病的患者。先天性 PAP,很罕见,约占 2%,主要见于新生儿 PAP 患者,多数病例属于常染色体隐性遗传,发病机制与肺泡表面活性蛋白(SP_B、SP_C)基因突变及 GM2CSF receptor β 链异常密切相关^[6-7]。根据患者的病史及临床表现,本文中 6 例患者与各种潜在的致病因素或基础疾病均无关系,均考虑为特发性 PAP。

2. 影像学表现

X 线片表现: X 线片是 PAP 影像学检查的第一步,此病的 X 线表现不具有特异性,为基本单位的肺泡实变,显示为散在的粟粒状或颗粒状致密阴影,轮廓不清楚。肺腺泡实变阴影的融合形成不规则、斑片状、轮廓模糊的阴影,如本组图 1 病例。有此病变在颗粒状融合的阴影中伴有小点的透亮区,后者代表尚未实变且呈代偿性气肿的肺泡。病变广泛分布于两肺,比

较对称,不少病例病变分布以中央部位较多,自肺门向外放射,形成蝶翼状,类似肺泡性肺水肿;病变部分或全部为间质性,表现为网状、线状及间质结节,通常认为代表间质纤维化。

MSCT 表现:普通胸部 CT 扫描,特征不显著,MSCT 表现常常具有特异性,尤其是薄层重组及后处理技术能够提供更多解剖细节和有关病变范围的信息。典型表现:①地图样分布,MSCT 显示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,如本组图 2 病例;PAP 的这种特征性表现的病理基础是由于病变常以肺小叶为单位,小叶间隔的增厚在一定程度上限制病变的蔓延,使病变周围肺组织相对正常,继而形成“地图样”改变^[8]。②碎石路样表现,MSCT 可以清楚显示病变的范围、密度、间质改变,可清晰显示肺内毛玻璃样改变,其内有小叶间隔增厚,呈网格状,即“碎石路”征。PAP 的这种特征性表现的病理基础是由于肺泡内表面活性物质充盈,肺泡密度增高,同时肺泡间隔轻度炎症反应及胶原沉积致间隔增厚,从而形成类似“铺路石”征的影像学表现。“铺路石”征以往曾被认为是 PAP 的特异性影像学征象,但是在后来的研究中发现这一征象还见于其他多种肺部疾病,例如支气管肺泡癌、卡氏肺囊虫肺炎、肺出血、结节病、隐源性机化性肺炎和非特异性间质性肺炎等^[9]。少数 PAP 的 CT 图像上还可以看到轻度的牵拉性支气管扩张和局限性叶裂扭曲等潜在的肺间质纤维化的改变。③肺实变是由于大量蛋白样物质沉积于肺泡所致,常见于晚期,以两下肺多见。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。X 线片上较浓密的片状阴影集中在肺野中央部,自肺门向外放射,呈蝶翼状,心缘模糊,类似肺水肿表现,CT 上为实变阴影,但无下垂部位分布倾向,支气管充气征明显,实变为其 PAP 影像学表现,不具有鉴别诊断价值,如本组图 3 病例。④间质纤维化样表现,膈肌上抬,两肺缩小,肺野磨玻璃样改变,HRCT 见广泛粗大网状影伴结节状影,以中下肺外围为著,但无肺气肿及大泡表现。

治疗前后影像学评价:PAP 病情进展缓慢,且部分患者可能出现自发缓解的情况,但对大多数患者临床干预治疗仍然是必要的,包括对症支持治疗和特异性治疗。同时根据 PAP 的发病机制,其治疗方法及预后也具有很大的差异。全肺灌洗(whole lung lavage, WLL)是公认的特发性 PAP 的标准治疗方法。WLL 属于支持治疗,它是用物理的手段清除肺泡内表面活性物质,安全、有效,能够迅速改善 PAP 患者的肺通气和换气功能、临床症状和影像学表现。本组中 1 例经 WLL 治疗 1 次,间隔 2 个月,其临床症状及影像学

表现均有明显改善。MSCT对病变的细节及转归显示较X线片更清晰,但由于MSCT短期内反复检查,对于患者辐射量有很大影响,X线片能多次反复使用,照射剂量低,且目前DR摄影多能清晰显示,本组图1病例经治疗后复查,显示明显好转。

3. 鉴别诊断

肺泡性水肿:肺泡性肺水肿表现为边缘模糊的斑片状阴影和蝶翼征改变,多有心肾方面疾患,且临床上有心衰症状和体征,治疗后病灶短期内吸收,影像学变化快,与本病鉴别不难。

弥漫性细支气管肺泡癌:表现为一侧或两侧肺弥漫磨玻璃样、斑片状、结节状及粟粒状影,当表现为大小不等粟粒结节或弥漫性肺实变及磨玻璃样改变时,常需与本病鉴别,但其病程变化快,短期内复查病变有不良进展。

特发性弥漫性肺间质纤维化:早期及活动期也可见磨玻璃影或实变影,但病灶与正常肺组织分界不清,且激素治疗有效。

结缔组织疾病:影像学上肺实质病变最常见形式为弥漫性结节影,也有表现为弥漫性肺泡浸润或磨玻璃影,与PAP较难区分,但是常有肺门及周围淋巴结增大。PAP淋巴结一般不肿大。

弥漫性肺炎:单侧或双侧肺斑片状模糊影,可累及一个叶,也可多叶受累,与本病早期影像学表现不易鉴别,但前者实变密度较高,且大多起病较急,又有畏寒发热,实验室检查呈阳性。

总之,PAP是一种少见的肺部疾病,随着研究的深入及影像诊断技术的发展,此病的发病率呈上升的趋势。影像学检查,X线片可作为PAP病变治疗前后

了解病变转归的检查方法,CT检查尤其是MSCT表现有一定的特异性,并在一定程度上反映了PAP组织病理学特征和疾病的严重程度。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Xu Z, Jing J, Wang H, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in China: a systematic review of 241 cases[J]. *Respirology*, 2009, 14(5): 761-766.
- [3] Goldstein LS, Kavuru MS, Christie HA, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical feature and outcomes[J]. *Chest*, 1998, 114(9): 1357-1362.
- [4] Hattori A, Kuroki Y, Katoh T, et al. Surfactant protein accumulating in the alveoli of patients with pulmonary alveolar proteinosis: oligomeric structure and interaction with lipids[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1996, 14(7): 608-619.
- [5] Doyle IR, Davidson KG, Barr HA, et al. Quantity and structure of surfactant proteins vary among patients with alveolar proteinosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 57(5): 658-664.
- [6] Juvet SC, Hwang D, Waddell TK, et al. Rare lung diseases II: pulmonary alveolar proteinosis[J]. *Can Respir J*, 2008, 15(4): 203-210.
- [7] Ioachimescu OC, Kavuru MS. Pulmonary alveolar proteinosis[J]. *Chron Respir Dis*, 2006, 3(3): 149-159.
- [8] 周贤梅, 蔡后荣, 戴令娟, 等. 肺泡蛋白沉积症胸部高分辨CT与病理改变对比分析[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2004, 3(4): 213-215.
- [9] 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.

(收稿日期: 2012-03-12 修回日期: 2012-04-24)

《请您诊断》栏目说明

为了增加与读者的交流和互动,本刊从2007年开始设立《请您诊断》栏目,欢迎广大读者参加分析诊断,我们将请专家对图像和分析进行点评,共同提高。

当期答案在2个月后的杂志上公布(如1月份的问题答案在3月份的杂志上公布),读者须在间隔的时间内将答案及相关诊断依据寄至编辑部(以寄出邮戳日期为准,第1期的答案在3月20日之前寄回有效,逾期无效,以后每期依此类推),同时欢迎E-mail参与答题。本刊自设立《请您诊断》栏目以来,得到了广大读者的大力支持,现将2012年度本栏目的奖励办法公布如下:按全年参与答题的读者诊断正确的次数排序。第1名邀请参加下一年度本刊的学术会议并免会务费;第2名邀请参加下一年度本刊的学术会议并免一半的会务费;第3~5名免费赠送下一年度本刊全年杂志各一套。获奖名单将在明年的杂志上公布,欢迎广大读者继续踊跃参与!