

肺表面活性物质蛋白 C 基因 I73T 突变相关性婴幼儿肺间质疾病一例

宋洋

【关键词】 婴儿；肺疾病，间质性；肺表面活性物质相关蛋白 C；突变；肺炎

【中图分类号】R195.1；R563.13；R341；R563.1 【文献标识码】D 【文章编号】1000-0313(2016)06-0565-02

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2016.06.026

病例资料 患儿，男，1岁，因咳嗽20余日，加重2d，伴发热。于我院免疫科病房住院治疗。入院前夜可见咳后伴呻吟及呼吸困难。查体：神志清，反应可，呼吸促，面色可，无发绀，咽充血，双肺呼吸音粗，可闻及干、湿性啰音，左肺呼吸音减低，心音有力，律齐，心率160次/分，各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音，腹软不胀，未及包块，肝脾肋下未及，肠鸣音存，四肢活动正常。门诊血常规：示血红蛋白128g/L，白细胞 $15.19 \times 10^9/L$ ，中性72.6%，淋巴16.2%，单核10.6%，血小板 $341 \times 10^9/L$ ，CRP14mg/L。门诊CT：示双肺弥漫磨玻璃密度影，右下肺下叶肺大泡，双侧支气管管壁增厚，双肺小叶间隔增厚，双肺间质气肿，胸廓入口水平软组织内及纵隔内积气(图1)。患儿咳嗽病史较长，结合查体及胸部CT所示，诊断为间质性肺疾病、肺炎、纵隔气肿。入院后先后予拉氧头孢80mg/kg/d，联合阿奇霉素10mg/kg/d，复方磺胺甲恶唑、干扰素及阿昔洛韦抗感染治疗，止咳、化痰、呼吸道管理等对症支持治疗。1个月后复查胸CT：示肺窗下双肺纹理增重，弥漫磨玻璃密度影，双侧可见多发支气管管壁增厚，小叶间隔增厚，云弧线及周边肺气肿明显，原纵隔积气及肺大泡消失(图2)。肺功能：阻塞性通气功能障碍(轻中度)。支气管镜：双肺支气管粘膜炎症改变。患儿肺组织病理免疫组化染色显示：编码表面活性蛋白(SP)相关基因SP-C基因I73T、T138N、S186N氨基酸突变。SP-A及SP-B蛋白基因表达正常。病理结果：肺表面活性物质蛋白C基因I73T突变导致的肺间质疾病。

讨论 肺表面活性物质蛋白C基因I73T突变导致的肺间质疾病，临床表现无明显特异性，很难做出确切的诊断。该病起病隐匿，主要表现为咳嗽、呼吸急促，发绀，呈进行性加重，肺底可闻及持续性细湿啰音，血气示低氧血症，患儿多数死于婴儿期。肺表面活性物质是一种由肺泡Ⅱ型上皮细胞合成的磷脂蛋白复合物，它能降低肺泡液-气界面表面张力并防止肺泡在呼气末低肺容量所造成的塌陷，增加肺的顺应性从而更好地维持肺的正常呼吸功能。肺表面活性物质蛋白(surfactant protein, SP)主要分为两型：一型指小分子疏水性肺表面活性蛋白B和C(SP-B, SP-C)，另一型指大分子亲水性肺表面活性蛋白A和D(SP-A, SP-D)^[1]。SP基因突变可造成其蛋白表达产物的合成障碍或结构异常，从而导致新生儿或较大儿童产生严重肺源性疾病^[2,3]。SP-C基因是目前被发现的唯一仅在肺泡Ⅱ型上皮细胞中表达的肺表面活性蛋白基因，其正常表达有赖于肺器官发育、激素水平、各种蛋白质转录因子和细胞因子的复杂调节。SP-C基因突变可引起新生儿期至成人期患者发生急性

或慢性肺疾病^[4-5]。这些突变是属于自发或遗传导致的常染色体显性遗传形式，而本例中肺表面活性物质蛋白C基因I73T突变是最为多见的基因突变形式。SP基因突变相关肺间质疾病的治疗目前尚无指南建议。文献报道的常规治疗包括吸氧，营养支持，呼吸机辅助通气；药物治疗包括抗炎治疗(糖皮质激素、免疫抑制剂)和抗纤维化治疗，部分病例治疗后临床症状改善，但远期疗效尚不确定。肺移植是重要的根治手段。SP基因缺陷相关的肺间质疾病的预后资料较少。但其肺疾病呈进行性发展，总体预后较差。本例患儿的双胞胎兄弟发病较早，已经死亡。

该病例影像学表现符合肺间质疾病表现，治疗前CT平扫可见弥漫性磨玻璃密度影及小结节影，小叶间隔增厚，严重可见肺间质气肿，局部融合形成肺大泡，纵隔区亦可见气体密度影。经过近1个月治疗后，纵隔积气及右肺肺大泡吸收消散，CT平扫双肺仍可见弥漫性磨玻璃密度影，双侧支气管管壁增厚。药物治疗改善了肺气肿表现。CT平扫肺间质疾病的基本影像表现有复杂的影像构成，包括肺小叶间隔增厚、肺小叶内间质增粗、支气管血管束异常(管壁不规则，管腔粗细不均)、胸膜下弧线影、蜂窝状影、牵拉性支气管扩张(支气管管状或囊样扩张)、磨玻璃密度影像及不规则条状影等等。不同类型影像学特点不尽相同。本病最常见的影像学表现以弥漫性磨玻璃密度影为主，伴有小叶间隔增厚及双侧支气管管壁增厚，肺间质纤维化程度随病情加重而进展。

文献表明薄层肺CT对诊断间质性肺疾病有重要意义^[6-7]。本病主要与以下疾病进行鉴别。①普通型间质性肺炎：表现以蜂窝影最常见，亦可见肺小叶间隔增厚。②过敏性肺炎或药物性肺损害：表现为两肺广泛分布的磨玻璃密度及肺实变影，可见弥漫性肺泡损伤及小结节影。③结节病：表现为双侧肺门淋巴结肿大，肺内有多发小结节影。④儿童常见的支原体肺炎：主要表现为肺实变影或伴支气管充气征，也常见小气道改变，双侧支气管管壁增厚。其临床肺部体征早期多不明显。⑤细菌性肺炎：可表现为密度均匀肺叶或肺段实变，或磨玻璃密度影，常合并支气管充气征，并且其肺部体征明显。除了影像学表现，我们还需要详细询问环境暴露史并完善病原微生物学检查，并且儿童还要考虑其特有的致病因素，包括肺的生长发育障碍、神经内分泌细胞过度增生、滤泡性支气管炎、肺间质糖原累积、婴儿慢性肺炎和其他的类型等。因此，基因检测在诊断婴幼儿肺间质疾病中具有重要作用，可以进行肺组织病理活检最终确诊。

肺组织病理是诊断间质性肺疾病的金标准，也是特发性间质性肺炎病理分型的依据。根据2002年美国胸科学会与欧洲呼吸学会(American Thoracic Society / European Respiratory

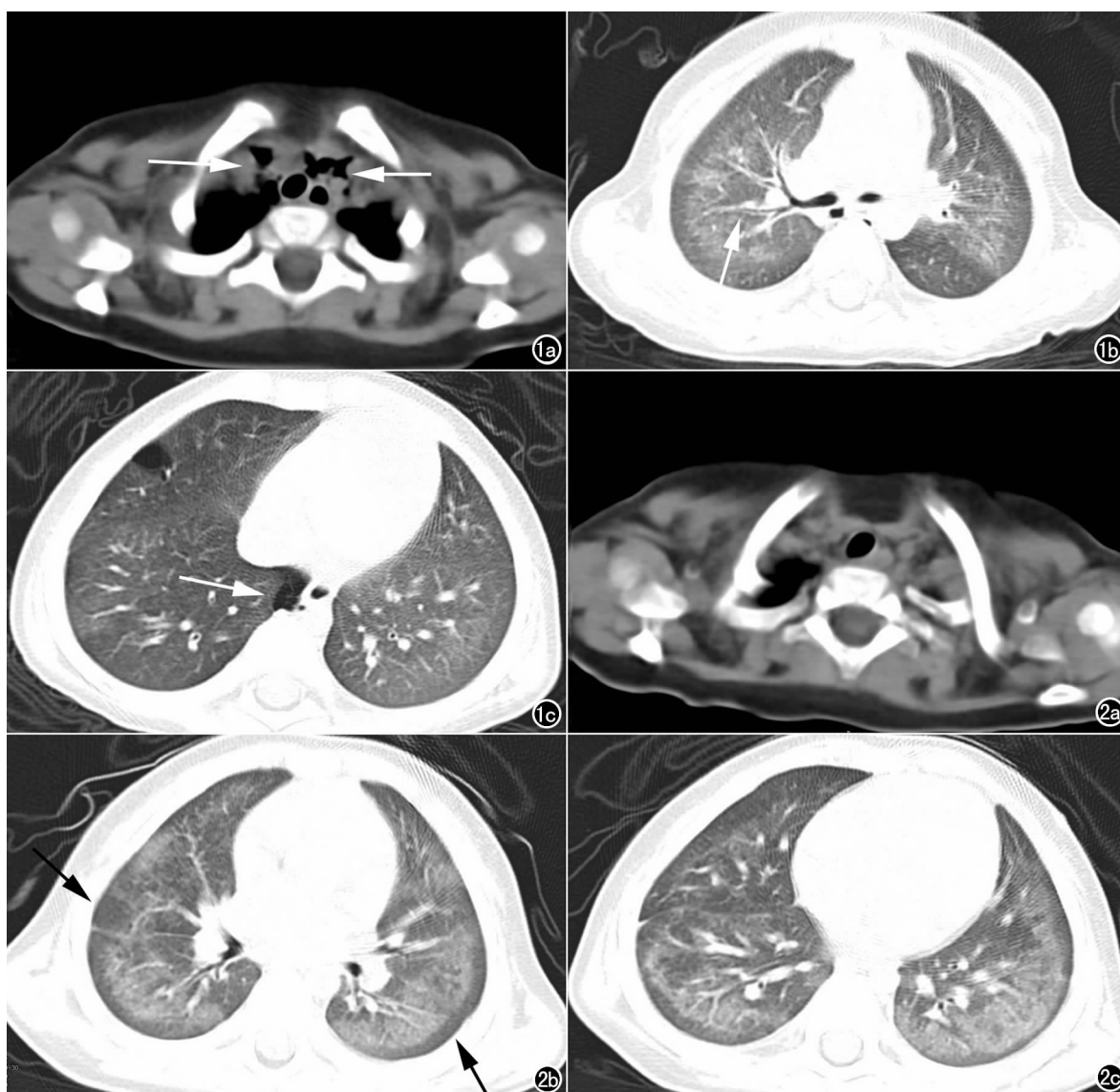


图 1 a) 治疗前胸部 CT 平扫轴面像纵隔窗示胸廓入口水平软组织内气体密度影(箭); b) 胸部 CT 平扫肺窗示双肺弥漫性磨玻璃密度影,右肺中叶及下叶支气管管壁增厚(箭),双肺小叶间隔增厚,双肺间质气肿; c) 胸部 CT 平扫肺窗示右肺中叶局限气肿,纵隔内积气(箭)。图 2 a) 治疗后胸部 CT 平扫轴面像纵隔窗示原胸廓入口水平软组织内气体密度影吸收消散; b) 胸部 CT 平扫肺窗示双肺纹理增重,弥漫性磨玻璃密度影,胸膜下弧形线明显,小叶间隔增厚,周边肺气肿较前明显(箭),双侧支气管管壁仍增厚; c) 胸部 CT 平扫肺窗示原右肺中叶局限气肿及纵隔内积气吸收消散。

Society, ATS/ERS)的要求,所有特发性间质性肺炎最后诊断均由病理科、呼吸科和影像科医师共同讨论完成 C-R-P 诊断。基因检测是一种无创的,可以帮我们拓宽儿童肺间质疾病病因诊断思路的方法。对于临床发病年龄早,病因未明的肺间质疾病患儿,特别是有不明原因慢性肺疾病家族史患儿应想到进行相关基因检测。

参考文献:

- [1] Cameron HS, Somaschini M, Carrera P, et al. A common mutation in the surfactant protein C gene associated with lung disease[J]. J Pediatr, 2005, 146(3): 370-375.
- [2] Clement A, Nathan N, Epaul R, et al. Interstitial lung diseases in children[J]. Orphanet J Rare Dis, 2010, 20(5): 22. doi: 10.1186/1750-1172-5-22.

- [3] Noguee LM. Genetic basis of children's interstitial lung disease[J]. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol, 2010, 23(1): 15-24.
- [4] Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, et al. Diffuse lung disease in young children application of a novel classification scheme[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 176(11): 1120-1128.
- [5] Hartl D, Griese M. Interstitial lung disease in children—genetic background and associated phenotypes[J]. Respir Res, 2005, 8(6): 32.
- [6] Grenier P, Valeyre D, Cluzel P, et al. Chronic diffuse interstitial lung disease; diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT[J]. Radiology, 1991, 179(1): 123-132.
- [7] Seely JM, Efmann EC, Mullerr NL. High-resolution CT of paediatric lung disease; imaging findings[J]. AJR, 1997, 168(5): 1269-1275.

(收稿日期: 2015-07-28 修回日期: 2015-09-07)