

## • 病例报告 •

## 肺泡蛋白沉着症并发胞内分枝杆菌感染一例

林剑东 黄梅萍 阮琰 郑秀霞 陈晓红

肺泡蛋白沉着症(pulmonary alveolar proteinosis, PAP)是一种病因不明的肺部弥漫性病变,以肺泡和细支气管腔内充满细颗粒状蛋白性物质为特征的一种少见病<sup>[1]</sup>。非结核分枝杆菌肺病是非结核分枝杆菌(nontuberculous mycobacteria, NTM)引起的肺部感染,发病率呈明显上升趋势<sup>[2]</sup>。国内文献有 PAP 并发肺结核的相关报道<sup>[3]</sup>,但 PAP 并发 NTM 肺病国内外罕见报道,现将 1 例 PAP 并发胞内分枝杆菌感染报道如下,并结合文献分析以提高对该病的认识。

## 临床资料

患者,男,30 岁。因“咳嗽、咳痰 1 个月,气促 15 d”于 2017 年 8 月 5 日收住福建省福州肺科医院。患者 1 个月前出现咳嗽咳痰,伴少量白色黏痰,偶有少量血丝痰,无畏寒、发热、盗汗、乏力等症状,未诊治。15 d 前患者自感活动后气促,爬斜坡时明显,夜间可平卧,于杭州某诊所进行抗感染治疗约 7 d,未见改善。3 d 前于杭州市第三人民医院门诊行胸部 CT 检查,可见双肺弥漫性感染性病变,左下肺厚壁空洞,予以“阿莫西林、双氯西林、利巴韦林”治疗 3 d(具体剂量不详),咳嗽有所改善,气促未见好转,食欲欠佳,遂来我院就诊。患者既往体健,否认高血压、糖尿病、哮喘、传染病等病史,否认结核病患者密切接触史,否认吸毒史,否认粉尘接触史。吸烟 10 年(1 包/d),饮啤酒 10 年(2~3 瓶/d)。

入院体格检查:体温 36.7℃,脉搏 96 次/min,呼吸频率 22 次/min,血压 120/75 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa);意识清楚,口唇无发绀,全身皮肤巩膜无黄染,浅表淋巴结未触及明显肿大;颈软、无抵抗、颈静脉无怒张,双锁骨上区可触及肿大淋巴结,余浅表淋巴结未触及肿大;气管居中,双下肺呼吸音弱,可闻及细湿性啰音;心率 96 次/min,律齐,心脏各瓣膜听诊区未闻及明显病理性杂音;腹部柔软,全腹无压痛、反跳痛及肌紧张,肝脾肋下未扪及,移动性浊音阴性;双下肢无水肿,病理征阴性,余未见异常。

入院当日实验室检查异常指标(括号内为参考值):白细胞计数(WBC)  $2.94 \times 10^9/L$  ( $3.5 \sim 9.5 \times 10^9/L$ );酸碱度

(pH) 7.44(7.35~7.45);氧分压( $PO_2$ ) 72.2 mm Hg(80~100 mm Hg);二氧化碳分压( $PCO_2$ ) 29.9 mm Hg(35~45 mm Hg)。癌抗原 125(CA125) 146.1 kU/L ( $\leq 35$  kU/L)、CA153 83.84 kU/L ( $\leq 25$  kU/L);神经元特异性烯醇化酶(NSE) 19.01 ng/ml(电化学发光法:  $\leq 16.3 \mu g/L$ )、球蛋白(GLB) 40.3 g/L(20.0~40.0 g/L)、白蛋白/球蛋白(A/G) 1.02(1.20~2.40)、尿素氮(UREA) 2.01 mmol/L(2.9~8.2 mmol/L)、总胆固醇(CHOL) 3.15 mmol/L(3.35~5.72 mmol/L)、载脂蛋白 A(Apo-A1) 0.8 g/L(1.0~1.6 g/L)、乳酸脱氢酶(LDH) 325 U/L(115~220 U/L)、腺苷脱氨酶(ADA) 25 U/L(4~24 U/L);肝功能、血糖、乙型肝炎病毒抗原抗体、HIV 及其他指标均正常。根据病史、体征、外院 CT 片及以上检查,入院诊断初步考虑:感染性疾病性质不明(细菌性、病毒性、霉菌性);肺结核待除外;可疑间质性肺炎;血管炎性疾病不排除。治疗上暂予止咳(依巴斯汀片 10 mg/次,1 次/d)、化痰(桉柠蒎肠溶软胶囊 0.3 g/次,3 次/d)、平喘(多索茶碱片 0.2 g/次,2 次/d)等口服药物对症处理。

入院后完善各项检查,包括支气管镜,肺组织穿刺术,痰致病菌、结核分枝杆菌、真菌等培养,血免疫抗体,抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)等检查。痰结核分枝杆菌涂片 6 次均为阴性,痰致病菌培养未发现致病菌,痰 TB-DNA 阴性,血清结核抗体阴性。胸部高分辨率 CT(HRCT)增强扫描(2017-08-08):可见双肺广泛分布的磨玻璃状影,以胸膜下多见;可见小叶间隔增厚;双肺下叶另见片状密度增高影,内见空洞及支气管充气征;双肺胸膜下见局限性透亮影;气管及支气管通畅;纵隔内见淋巴结影,部分肿大,增强扫描可见强化;双侧未见胸腔积液征(图 1~4);平扫 CT 值为 25~36 HU,增强扫描呈明显强化,动脉期 CT 值为 68~95 HU,实质期 CT 值为 71~84 HU。8 月 9 日巨细胞病毒 DNA 测定(荧光定量 PCR,仪器:ABI7500)  $< 1000$  IU/ml(参考值  $< 1000$  IU/ml)。腹部 B 超检查:显示左肾囊肿,腹腔及胰周、双肾上腺区未见异常;颈部 B 超检查:显示双锁骨上区淋巴结肿大。肺功能检查为弥散功能中度减退,限制性通气功能障碍。8 月 10 日痰分枝杆菌耐药位点检测为分枝杆菌属;同日行 CT 引导下经皮下肺穿刺术,病理组织活检报告(2017-08-15)为肉芽肿性病变,结核待除外。痰培养(2017-08-16)、穿刺液培养(2017-08-18)结果均为 NTM 阳性,痰标本菌种鉴定(2017-08-22)为胞内分枝杆菌。穿刺液(2017-08-18)、痰(2017-08-23)真菌培养结果均阴性。8 月 23 日患者仍咳嗽、咳痰,上斜坡仍气促,症状无改善,请结核

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2018.07.021

基金项目:福州市临床重点专科建设项目(201510302)

作者单位:350008 福建省福建医科大学教学医院 福州肺科医院结核科(林剑东),影像科(黄梅萍),儿科(阮琰),肿瘤科(郑秀霞),结核科(陈晓红)

通信作者:黄梅萍,Email:hmp97b6@163.com

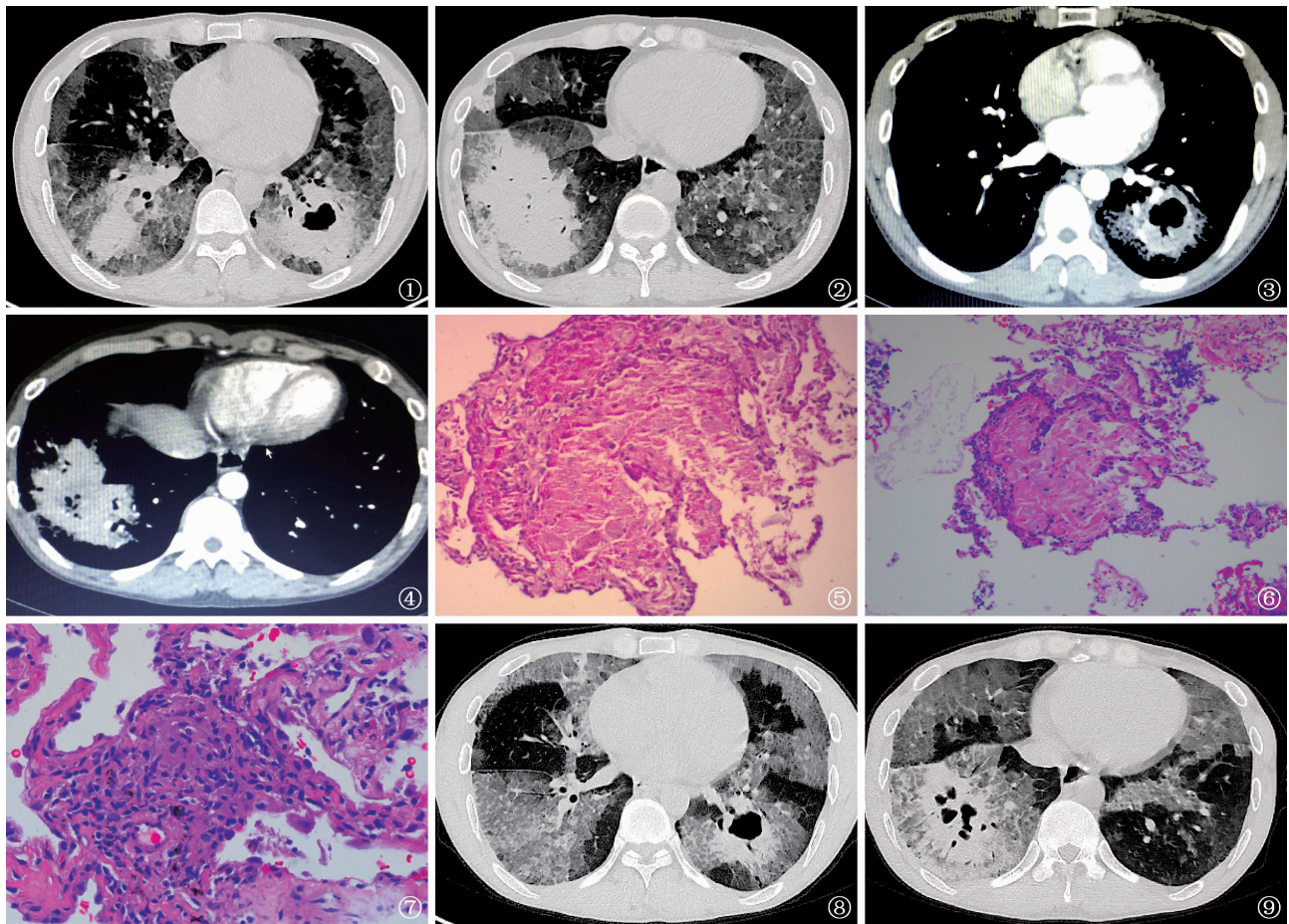


图 1~4 患者,男,30 岁。PAP 并发胞内分枝杆菌感染。胸部高分辨率 CT(HRCT)检查(2017-08-08,仰卧位)。图 1 为肺窗,可见双肺斑片状及片状实变影,下叶为甚,左肺下叶片状影内见空洞,未见液平面。双肺胸膜下可见磨玻璃状影,部分与正常肺组织分界清晰,可见小叶间隔增厚。图 2 为肺窗,可见右肺斑片状及片状实变影,下叶为甚,右肺下叶病灶内见少许支气管充气征。双肺可见磨玻璃状影、小叶间隔增厚。图 3 为纵隔窗,CT 增强扫描显示左肺下叶病灶明显强化,内见空洞,边缘光滑。图 4 为纵隔窗,CT 增强扫描可见右肺下叶病灶呈明显强化,内见不规则小空洞。图 5 同一患者。PAS 染色(2017-08-31)阳性( $\times 200$ ),可见肺泡腔内粉染的无定形物质。图 6 同一患者。PAS 染色。左肺下叶后基底段 TBLB(2017-08-31, $\times 200$ )肺泡腔内可见粉染无定形物质,见少量胆固醇结晶,肺间质内见少量淋巴细胞浸润。图 7 同一患者。PAS 染色。左肺下叶后基底段 TBLB(2017-08-31, $\times 400$ )肺间质内见淋巴细胞浸润,小灶性肉芽肿形成。图 8,9 同一患者。胸部 HRCT 扫描(2018-01-23),均为肺窗。图 8 可见左肺下叶片状影,内见空洞,双肺可见磨玻璃状影,与图 1 同一层面对比,双肺下叶病灶较前吸收,余大致相仿。图 9 可见右肺下叶片状影,内见多发小空洞,双肺可见磨玻璃状影,与图 2 同一层面对比,右肺下叶病灶较前吸收,双肺磨玻璃状影部分吸收、部分密度略增浓。

科会诊,诊断为 NTM 肺病;给予抗 NTM 治疗[丁胺卡那(0.4 g/次,1 次/d)静脉点滴,疗程 3 个月;莫西沙星(0.4 g/次,1 次/d)、克拉霉素(0.5 g/次,2 次/d)、利福平(0.6 g/次,1 次/d)、乙胺丁醇(1.0 g/次,1 次/d)口服,疗程 24 个月]。

8 月 25 日行胸部 CT 复查,可见双肺下叶病灶增多变实,余大致与 8 月 10 日 CT 检查所见相仿。CT 诊断考虑 NTM 肺病,不排除并发 PAP。同日复查血常规正常。8 月 28 日患者症状仍无明显改善,纤维支气管镜检查,可见双侧各叶段支气管通畅,黏膜光滑附有少量白色分泌物,予生理盐水 50 ml 双侧支气管灌洗,回收稍浑浊液体约 45 ml 送检各项检查,并于左肺下叶后基底段行纤维支气管镜肺活检术(TBLB)等,经支气管镜肺组织刷检找抗酸杆菌阴性。灌洗液正常菌群生长,TB-Ab 和 TB-DNA 检测均阴性。8 月 30

日复查肝功能异常:丙氨酸氨基转移酶(ALT)109 U/L(115~196 U/L),天冬氨酸氨基转移酶(AST)114 U/L(50~102 U/L),谷氨酰转肽酶(GGT)132 U/L(3~50 U/L)。治疗上改利福平为利福喷丁(0.6 g/次,2 次/周,口服),并行保肝治疗。

8 月 31 日“左肺下叶后基底段 TBLB”结果为:肺组织间质水肿、纤维组织增生并炎性细胞浸润,肺组织间质局灶肉芽肿形成,部分肺泡腔内纤维素样渗出并灶性机化物形成,并少量水肿液渗出,结合临床不排除 MTB/NTM 感染可能;另见局灶肺泡腔内粉染无定形物质,不排除并发 PAP 可能(图 5~7)。肺组织抗酸染色(-),过碘酸-雪夫反应(PAS)染色(+),刚果红染色(-)。9 月 14 日灌洗液培养为 NTM 阳性,菌种鉴定为胞内分枝杆菌。上述诊断正确,继续进行

抗 NTM 治疗。

抗 NTM 治疗 2 个月后,患者咳嗽、咳痰、气促较前改善,双肺细湿性啰音较前减少。胸部 CT 复查(2017-11-14)可见左肺下叶病灶较前吸收,右肺下叶病灶稍增大,内出现多发小空洞,余大致相仿。11 月 23 日“左肺下叶后基底段 TBLB”病理玻片送广州医科大学附属第一医院病理会诊,结果为:可见肺泡腔内大量红细胞渗出,有少量机化灶,其中个别肺泡腔内可见伊红染色无定型颗粒状细胞,有胆固醇结晶,间质少量淋巴细胞浸润;PAS 染色(+),PAS 酶消化后(PAS-D)染色(+),抗酸染色(-),六胺银染色(-),组织改变符合 PAP。最终诊断为 PAP 并发胞内分枝杆菌感染。考虑到大容量肺泡灌洗有可能导致 NTM 的肺内播散,未予大容量灌洗治疗 PAP。

继续抗 NTM 治疗 5 个月,患者症状进一步改善,肺部细湿性啰音较前减少,胸部 CT 复查(2018-01-23)可见双肺下叶片状影进一步吸收,左肺下叶空洞壁变薄,右肺下叶病灶内小空洞增多,双肺磨玻璃状影部分吸收、部分密度略增高(图 8,9)。目前抗 NTM 治疗 6.5 个月,患者少许咳嗽,偶咳少量白黏痰,爬斜坡稍气促,余无不适,继续上述治疗中。

## 讨 论

NTM 指除结核分枝杆菌复合群(包括结核、牛、非洲和田鼠分枝杆菌)和麻风分枝杆菌以外的一大类分枝杆菌的总称。NTM 广泛存在于水、土壤、灰尘等自然环境中,共发现 154 种,仅有少部分对人致病,是条件致病菌。在大多数国家和地区鸟胞内分枝杆菌均为最多见致病性 NTM 菌种,属于慢性生长型菌种之一<sup>[4]</sup>。NTM 肺病多发生于慢性肺部疾病者,如支气管扩张、支气管哮喘、囊性纤维化、慢性阻塞性肺疾病、肺结核、尘肺和 PAP 等。近年来由于 AIDS 和其他免疫缺陷性疾病的发病率迅速增加<sup>[5]</sup>,也使 NTM 肺病多见于此类患者。

NTM 可通过呼吸道、胃肠道、皮肤等途径侵入人体后,其发病与致病过程、临床症状与肺结核相似,胸部影像学表现及细菌学涂片检查与结核病也相似,在无菌种鉴定结果的情况下易被长期误诊为肺结核而延误治疗<sup>[6]</sup>。参照《非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识》<sup>[2]</sup>等内容,认为 NTM 肺病确诊标准为具有呼吸系统和(或)全身性症状,经影像学检查发现有肺内病变,已排除其他疾病,在确保标本无外源性污染的前提下,符合以下条件之一者可做出 NTM 肺病的诊断:(1)痰 NTM 培养至少 2 次均为同一致病菌;(2)支气管肺泡灌洗液(BALF)NTM 培养 1 次阳性,阳性度“++”以上;(3)经纤维支气管镜或其他途径肺活组织检查(活检)发现分枝杆菌病的组织病理学特征性改变(肉芽肿性炎症或抗酸染色阳性),并且痰标本和(或)BALF 中 NTM 培养阳性 $\geq 1$  次。本例患者痰、穿刺液、灌洗液 NTM 培养均为阳性,痰及灌洗液标本菌种鉴定均为胞内分枝杆菌。肺组织活检显示肉芽肿性病变,支持 NTM 肺病的病理改变。另外,本例患者的 CT 检查表现为双肺下叶片状实变、左肺下叶病灶

内伴空洞,与多数文献<sup>[4,6-7]</sup>报道的胞内分枝杆菌的影像表现为小叶中心结节、支气管扩张、薄壁空洞等不同,但与官宛华等<sup>[8]</sup>的报道类似,认为 AIDS 并发鸟胞内分枝杆菌感染患者出现大片实变可能与患者的免疫功能严重低下有关;本例为 PAP 并发胞内分枝感染的患者,可能与机会性感染的风险源于 PAP 状态下肺局部免疫异常造成的免疫缺陷等有关<sup>[9]</sup>,笔者也认为这种不典型的 CT 表现可能与患者的肺部免疫功能状态有关。

PAP 于 1958 年由美国病理学家 Rosen 等<sup>[10]</sup>首次提出,国内于 1965 年首次报道,它是以肺泡腔大量沉积磷脂蛋白样物质为特征的弥漫性实质性肺部疾病,因其发病率低,临床无明显特征,容易引起误诊误治。PAP 发病以男性中青年为主<sup>[11]</sup>,临床表现以干咳、活动后气促为主,检查中大多数均有不同程度的低氧血症,肺功能表现限制性通气功能障碍和弥散功能减退。Carey 和 Trapnell<sup>[12]</sup>综合既往研究结果,将 PAP 分为三类:(1)先天性 PAP:可因表面活性蛋白、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF) $\alpha$  或  $\beta$  亚单位基因突变,以及阳离子氨基酸在上皮细胞膜转运的缺陷所致,多见于新生儿;(2)特发性 PAP:占有 PAP 患者的 90%,患者多为成年人,与高水平的抗 GM-CSF 自身抗体有关;(3)继发性 PAP:可继发于血液系统恶性肿瘤、免疫系统疾病、某些特殊感染(卡氏肺囊虫肺炎、巨细胞病毒等)、吸入高浓度的有机粉尘、烟雾和金属颗粒暴露。许多研究均显示继发性 PAP 有明显的职业吸入暴露史<sup>[1,13-14]</sup>。PAP 肺部影像学有其特征性,在肺泡实变和正常的肺实质之间出现明显的分界线,形成“地图”样分布,同时见磨玻璃状影、实变影与小叶间隔增厚交织形成“铺路石”样改变。确诊 PAP 仍需依靠病理学及 PAS 染色检查。肺灌洗液或肺组织活检时,光镜下有大量形态不规则、大小不等的嗜酸性颗粒状脂蛋白样物质,即 PAS 染色阳性,是诊断本病的金标准<sup>[14]</sup>。本例 CT 扫描可见“铺路石样”、“地图样”改变,肺功能显示限制性通气功能障碍,结合 PAS 染色阳性及组织改变,可确诊为 PAP。

PAP 目前尚无特效治疗,大容量全肺灌洗治疗是 PAP 最直接有效首选的手段<sup>[15]</sup>,能够明显改善肺功能、缓解症状,适用于  $PO_2 < 60$  mm Hg 或存在明显呼吸困难的患者<sup>[16]</sup>。研究显示,1/3 患者的病情稳定且有自愈倾向,不需要特殊治疗;1/3 患者可通过全肺灌洗术来缓解症状;另外 1/3 患者即便反复行全肺灌洗术病情也可能不断进展<sup>[17]</sup>。对于肺灌洗效果不佳且 GM-CSF 缺乏的特发性 PAP 患者,GM-CSF 替代疗法是治疗的新方向<sup>[18]</sup>。继发性 PAP 以治疗原发病或去除诱发因素为主。先天性 PAP 需要肺移植。少数难治的 PAP 患者还可采用美罗华、血浆置换及联合疗法治疗,但目前报道较少,缺乏系统性评价<sup>[19]</sup>。考虑到本例患者无明显的呼吸困难, $PO_2 > 60$  mm Hg 且并发 NTM 感染,大容量肺泡灌洗有可能导致 NTM 在肺内播散,故在严密随诊的前提下 PAP 暂予观察,未予大容量灌洗,定期复查病情变化。

综上所述,本例患者最终确诊为 PAP 并发胞内分枝杆



菌感染,本例诊治过程中最大的体会是诊断过程存在较多难点,患者症状体征无特异性,CT 表现亦不典型;当发现双肺下叶实变及双肺胸膜下磨玻璃状影、小叶间隔增厚时,常规采用“一元论”思维,首先考虑的是感染性病变。但是,由于患者无发热、脓痰等症状,白细胞及中性粒细胞计数不高,普通细菌性肺炎难以支持;病毒性肺炎可表现为气促、低氧血症,双肺磨玻璃状影,但是患者症状往往更重,病情变化更迅速;本例患者临床症状与 CT 表现对比,相对较轻,巨细胞病毒 DNA 测定正常,病毒性肺炎也不太支持;真菌性肺炎表现多种多样,患者可伴有免疫功能低下,CT 扫描可以表现为片状实变及磨玻璃状影,故真菌性肺炎不能排除。另外,双肺下叶实变并空洞,不排除不典型结核病的可能;患者活动后气促,限制性通气功能障碍,双肺磨玻璃状影并小叶间隔增厚,间质性肺炎也是要考虑的范畴之一。此外,双肺显示磨玻璃状影,血管炎性疾病也需进一步排除。诊断存在多种可能性,故入院后主要是完善各项检查为主,后来经 CT 引导下经皮右肺下叶病灶穿刺活检、痰培养等检查,确诊为胞内分枝杆菌感染;在 NTM 肺病的治疗过程中,双肺下叶实变有吸收,但磨玻璃状影及小叶间隔增厚却没有变化,是否在 NTM 肺病的基础上还并发其他疾病还有待进一步鉴别。最终采用经纤维支气管镜左肺下叶肺组织活检病理检查明确为 PAP。

本例 PAP 并发 NTM 肺病实属罕见,尽早行细菌学及组织学检查才能明确诊断。目前,其发病机制尚未明确,PAP 并发机会性 NTM 感染,其内在关系如何,还需要开展更多的进一步探讨。

### 参 考 文 献

- [1] 张新静,肖永龙,蔡后荣,等. 自身免疫性肺泡蛋白沉积症患者临床影像学特征与生物学标志的关系. 中国呼吸与危重监护杂志, 2014, 13(4):389-393.
- [2] 中华医学会结核病学分会,《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(8): 572-580.
- [3] 尹万红,陈雪融,朱辉,等. 肺泡蛋白沉着症合并肺结核 1 例报道并文献复习. 中国防痨杂志, 2008, 30(5):439-441.

- [4] 吕平欣,马大庆. 常见非结核分枝杆菌肺病的 CT 表现. 中华放射学杂志, 2015, 49(3):238-240.
- [5] 姚景江,贺亚琼,张亚林. 非结核分枝杆菌肺病的临床与 MSCT 表现. 中国医学影像技术, 2017, 33(3): 414-418.
- [6] 姚岚,郝晓晖,唐神结,等. 非结核分枝杆菌肺病 144 例的影像学特点分析. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35 (8): 615-616.
- [7] 张亚楠,段鸿飞. 鸟-胞内分枝杆菌复合群肺病的诊断和治疗进展. 中国防痨杂志, 2017, 39(10):1126-1129.
- [8] 官宛华,刘晋新,张烈光,等. 艾滋病合并鸟-胞内分枝杆菌感染的胸部影像表现. 中华放射学杂志, 2015, 49(1):33-36.
- [9] Chaulagain CP, Pilichowska M, Brinckerhoff L, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis in hematologic malignancies. Hematol Oncol Stem Cell Ther, 2014, 7(4):127-135.
- [10] Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med, 1958, 258(23):1123-1142.
- [11] Shah PL, Hansell D, Lawson PR, et al. Pulmonary alveolar proteinosis; clinical aspects and current concepts on pathogenesis. Thorax, 2000, 55(1):67-77.
- [12] Carey B, Trapnell BC. The molecular basis of pulmonary alveolar proteinosis. Clin Immunol, 2010, 135(2): 223-235.
- [13] Arai T, Inoue Y, Sugimoto C, et al. CYFRA 21-1 as a disease severity marker for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. Respirology, 2014, 19(2):246-252.
- [14] 李颖,严薇,张晓华,等. 肺泡蛋白沉积症 34 例临床诊治分析. 中国呼吸与危重监护杂志, 2016, 15(4):398-400.
- [15] 白久武,徐金富,李惠萍. 特发性肺泡蛋白沉积症治疗进展. 中国呼吸与危重监护杂志, 2015, 14(3):321-324.
- [16] Asamoto H, Kitaichi M, Nishimura K, et al. Primary pulmonary alveolar proteinosis-clinical observation of 68 patients in Japan. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi, 1995, 33(8):835-845.
- [17] Menard KJ. Whole lung lavage in the treatment of pulmonary alveolar proteinosis. J Perianesth Nurs, 2005, 20(2): 114-126.
- [18] Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, et al. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 181(12): 1345-1354.
- [19] Ben-Dov I, Segel MJ. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis; clinical course and diagnostic criteria. Autoimmun Rev, 2014, 13(4/5):513-517.

(收稿日期:2018-03-07)

(本文编辑:孟莉 薛爱华)