

天津市 2015 年第一次肺间质病学术活动会议纪要

天津肺间质病协作组

通讯作者:李立宇, E-mail: liliyu2020@163.com

doi: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.04.018

天津市 2015 年第一次肺间质病学术会议于 2015 年 3 月 26 日在天津市第四中心医院召开。此次学术会议由天津肺间质病协作组主办,天津市第四中心医院承办,天津市海河医院、天津市胸科医院协办。大会目的是提高天津呼吸专业医师的肺间质病诊疗水平,更好的服务患者。

本次会议由武警后勤学院附属医院呼吸科主任、天津肺间质病协作组组长魏路清教授主持,邀请到天津市 3 位专家担任讲者,分别是天津市第四中心医院呼吸科李立宇主任、天津市胸科医院贾玮主任、天津市海河医院邵旭光医生。参会者来自天津市三级医院、二级医院呼吸专业、其他内科专业医师达 58 人。各位专家、学者齐聚一堂,共同研讨肺泡蛋白沉积症(pulmonary alveolar proteinosis, PAP)的诊断、治疗及最新进展。

李立宇主任报告的主题是“PAP 的诊断与治疗”。PAP 是一种原因未明的少见疾病。该病由 Rosen 于 1958 年首次报道。其特点是肺泡内有不可溶性磷脂蛋白沉积,临床症状主要表现为气短、咳嗽和咳痰。胸部 X 线呈双肺弥漫性肺部浸润阴影。病理学检查以肺泡内充满过碘酸雪夫染色阳性的蛋白样物质为特征。根据病因可有原发性、继发性和先天性之分。具体发病机制尚不明确,推测与以下几方面因素有关:1、肺泡表面活性物质清除障碍;2、肺泡巨噬细胞功能缺陷;3、粒细胞和巨噬细胞集落刺激因子及其受体异常;4、基因突变;5、继发于白血病、淋巴瘤等疾病。本病的临床表现差异很大,有的可无任何临床症状,仅在体检时发现,此类约占 1/3;约有 1/5 的患者则以继发性肺部感染症状为首表现,有咳嗽、发热、胸部不适等;另有约 1/2 的患者隐袭起病,表现为咳嗽、呼吸困难、乏力,少数病例可有低热和咯血,呼吸道症状与肺部病变受累范围有一定关系。多数患者的血清乳酸脱氢酶明显升高,而其特异性同工酶无明显异常。一般认为血清乳酸脱氢酶升高与病变程度及活动性有关,其升高的机制可能与肺泡巨噬细胞和肺泡 II 型上皮细胞死亡的增多有关。近年来,有学者发现肺泡蛋白沉着症患者血清中肺泡表面活性物质相关蛋白 A 和肺泡表面活性物质相关蛋白 D 较正常人明显升高。肺功能检查可呈轻度的限制性通气功能障碍,

表现为肺活量和功能残气量的降低,但肺弥散功能降低最为显著,可能是由于肺泡腔内充满蛋白样物质有关。经纤维支气管镜肺活检和开胸肺活检病理检查可发现肺泡腔内有大量无定型呈颗粒状的嗜酸性物质沉积,过碘酸雪夫染色阳性,奥星蓝染色及黏蛋白卡红染色阴性。肺泡间隔可见轻度反应性增厚和肺泡 II 型上皮细胞的反应性增生。典型的支气管肺泡灌洗液呈牛奶状或泥浆样。肺泡蛋白沉积物的可溶性很低,一般放置 20 min 左右即可出现沉淀。治疗上由于部分患者的肺部浸润可以自行缓解,因此对于症状轻微或无临床症状的患者,可以不马上进行治疗,适当观察一段时间,当患者症状明显加重或不能维持正常活动时,可以考虑进行治疗。治疗措施分为 5 个方面:1.药物治疗;2.全肺灌洗;3.经纤维支气管镜分段支气管肺泡灌洗;4.新的治疗展望,包括粒细胞和巨噬细胞集落刺激因子替代疗法和基因治疗。肺泡灌洗使 PAP 患者的预后有了明显改善。有 60% 的患者经灌洗治疗后,病情可以改善或痊愈。有少数患者尽管反复灌洗,病情仍呈进行性发展,最终可发展为肺间质纤维化。机会感染是导致 PAP 患者死亡的重要因素。

邵旭光医生报告的主题是“PAP 影像学鉴别诊断”。影像学表现特别是胸部 CT 表现是提示 PAP 的重要线索,但同时也需要与多种影像表现类似的疾病进行鉴别。如细支气管肺泡癌、急性间质性肺炎、肺孢子菌肺炎、放射性肺炎、细菌性肺炎、肺结核等。邵医生从影像及病理表现方面讲解了各个疾病的特点,得到各位参会者的积极响应。

贾玮主任报告的主题是“PAP 全肺灌洗及病例分享”。胸科医院近期收治 2 例 PAP 患者,通过全肺灌洗取得很好的临床疗效。全肺灌洗的适应证是患者诊断明确,日常活动受到明显限制,均可认为具有全肺灌洗的指征。全肺灌洗需在全身麻醉下进行,在进行全肺灌洗过程中应密切监测患者的血压、血氧饱和度及灌洗肺的液体平衡。一侧肺灌洗之后,是否立即行对侧肺灌洗,要根据患者的当时情况而定。如果患者情况不允许,可于 2-3 d 后再行另一侧肺灌洗。全肺灌洗的主要优点是灌洗较为彻底,患者症状和生理指标可于灌洗后 48 h 内得到改善,一次灌洗后可以很长时间不

(下接第 255 页)

胞。复检骨髓涂片及外周血涂片,发现:多数淋巴细胞胞浆中含有较多大小不一的嗜苯胺蓝颗粒,形态学支持大颗粒淋巴细胞增多的诊断。为明确诊断,行 TCR 基因检测,回报结果提示 TCRG 基因重排阳性,明确诊断为 T-LGLL。给予患者强的松 30 mg qd 及环孢素 50 mg tid 治疗原发病,并给予间断输注红细胞治疗贫血。患者现病情稳定,可出院继续口服药物治疗,注意随访。

4.2 检验医师分析 T-LGLL 是一种以外周血大颗粒淋巴细胞持续(>6 个月)增多(通常在 $2\sim 20\times 10^9/L$)为特征的异质性疾。T 大颗粒淋巴细胞典型形态表现为细胞体积较大,胞浆丰富,含有数量不等的嗜苯胺蓝颗粒^[1]。T-LGLL 占成熟淋巴细胞白血病的 2%~3%,男女比例大约 1:1,年龄范围多在 45~75 岁^[2]。1985 年正式命名为 T-LGLL,其细胞遗传学为克隆性异常,病因不明,可能与病毒感染有关。本病具有典型的血液病理学特点,表现为外周血和(或)骨髓中 CD3⁺、CD4⁻、CD8⁺、CD56⁻、CD57⁺ T 大颗粒淋巴细胞单克隆性增生。典型者为细胞毒性 T 淋巴细胞 (CD3/CD8/TCR $\alpha\beta$ ⁺),变异型为 CD4/TCR $\alpha\beta$ ⁺及 CD4/TCR $\gamma\delta$ ⁺,少见 CD4⁻/CD8⁻。T-LGLL 的诊断需要结合临床表现、形态学、免疫表型及分子遗传学检查才能确定。

T-LGLL 患者尽管有时出现重度贫血、重症感染,但临床多呈潜隐过程,患者可无任何不适,常导致漏诊和误诊。本例患者为老年男性,主因贫血 10 年,加重伴头晕、心慌、胸闷半年入我院。入院后完善相关实验室检查,排除了再生障碍性贫血、营养性贫血、溶血性贫血、骨髓增生异常综合征以及急性白血病、多发性骨髓瘤等恶性血液病诊断。在首次骨髓及外周血形态学检查过程中忽略了淋巴细胞的问题,之后复查血常规发现外周血淋巴细胞比例及绝对值增高,外周血及骨髓细胞形态学检查提示继发性贫血。随后每隔 4 天连续 3 次监测血常规,发现淋巴细胞比例及绝对值均逐渐升高。淋巴细胞亚群及免疫表型分析结果显示,CD3⁺ 98%,CD3⁺CD4⁺ 11.5%,CD3⁺CD8⁺ 7.8%,CD3⁻CD19⁺ 1.0%,CD3⁻CD (16+56)⁺ 0.4%;淋巴细胞占有核细胞的 0.60,其中 0.48 的淋巴细胞表型异常,强表达 CD3,弱表达 CD7、CD5,表达 CD2,部分表达 CD38、CD16、HLA -DR,不表达 CD4、CD8、CD56、CD19、

CD103、CD10、FMC7,提示为异常增生的淋巴细胞。形态学复检发现:外周血多数淋巴细胞胞浆含有较多细小的嗜苯胺蓝颗粒,这点与典型的大颗粒淋巴细胞不同。TCR 基因重排阴性,证实存在克隆性 T 淋巴细胞。综合患者临床症状、细胞形态学、免疫表型及分子遗传学检查结果,最终确诊为 T-LGLL,表型罕见(CD4⁻CD8⁻)。

本病例的诊断重点在于外周血淋巴细胞亚群的分析,本例患者 CD3⁺T 淋巴细胞占 98%,其中 CD3⁺CD4⁺细胞占 11.5%,CD3⁺CD8⁺细胞占 7.8%,而 CD4⁻/CD8⁻细胞占 78.7%,提示患者 T 淋巴细胞存在异常,这是临床医生最终明确诊断的最重要线索。首次形态学检查中出现的疏忽也提示我们细胞形态学检查的重要性。

5 小结

T-LGLL 患者首发症状及临床表现多样,合并纯红细胞再生障碍性贫血^[3]、以口腔溃疡为首发症状^[4]、CD8⁺^[5]的 T-LGLL 国内均有报道。而本例患者贫血为唯一症状,且表型罕见(CD4⁻CD8⁻),是入院后未能及时明确诊断的主要原因。淋巴细胞亚群、免疫表型及细胞形态学变化在诊断 T-LGLL 方面具有重要的作用,因此形态学检查时需要小心谨慎,否则易漏诊误诊,延误患者治疗时机。

6 参考文献

- 1 解琳娜,许小平.大颗粒淋巴细胞白血病的研究进展.白血病:淋巴瘤,2004,13:60-62.
- 2 Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. International Agency for Research on Cancer, 2008, 102: 88-93.
- 3 赵馨,周康,叶蕾,等.胸腺瘤/T-大颗粒淋巴细胞白血病合并纯红细胞再生障碍二例报告并文献复习.中华血液学杂志,2013,34: 536-539.
- 4 尹克,韩玉芹.口腔溃疡为首发症状的 T 大颗粒淋巴细胞白血病 1 例及免疫分型.实用口腔医学杂志,2012,28:527-528.
- 5 王建宁,傅行财,何玮,等. CD4⁺/CD8⁺/NKa⁺T-大颗粒淋巴细胞白血病一例并文献复习.中华血液学杂志,2012,33:877-878.

(收稿日期:2015-08-11)

(本文编辑:陈淑莲)

(上接第 260 页)

再灌注。其缺点是所需技术条件较高,具有一定的危险性。

专题报告后,与会专家与参会人员展开了热烈的交流和讨论。

最后,魏路清教授做大会总结。他说,本次学术会议 3 位

讲者从不同方面详细地讲解了 PAP 的诊治新进展,与会专家和各位医师针对 PAP 的相关热点问题展开了深入的研讨和交流,充分达到了此次学术会议的目的。

(收稿日期:2015-09-15)

(本文编辑:张志成)