

肺泡蛋白沉积症所致磨玻璃影的 CT 特点及病理学基础

罗建光¹, 杨东益¹, 范松青², 肖恩华¹, 陈平³, 周顺科¹, 李颖⁴

(1. 中南大学湘雅二医院放射科, 长沙 410011; 2. 中南大学湘雅二医院病理科, 长沙 410011;
3. 中南大学湘雅二医院呼吸科, 长沙 410011; 4. 湖南省劳动卫生研究所呼吸科, 长沙 410007)

[摘要] 目的: 探讨肺泡蛋白沉积症所致磨玻璃影的 CT 特点及其病理学基础。方法: 回顾性分析 2006 年 6 月至 2011 年 8 月经病理确诊为肺泡蛋白沉积症的 24 例患者的 CT 和病理表现。结果: CT 表现: 24 例病灶主要呈磨玻璃影, 8 例可见局灶实变; 23 例可见部分磨玻璃影以光滑血管样条状影为界, 与周围正常肺组织分界清楚, 呈地图样表现; 5 例磨玻璃影间夹杂有腺泡或小叶气肿, 使磨玻璃影边缘呈圆弧形; 24 例见铺路石征。光学显微镜下观察: 24 例肺泡内可见多少不等絮片状蛋白样物质充盈; 17 例可见血管扩张、充血; 5 例可见肺泡腔扩大。结论: 肺泡蛋白沉积症常引起边缘清楚的磨玻璃影, 与其他肺病引起的磨玻璃影边缘模糊不同, 对诊断肺泡蛋白沉积症较有特异性。

[关键词] 肺泡蛋白沉积症; 磨玻璃影; 病理学

DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2012.07.017

Characteristic CT findings and pathologic basis of ground glass opacity caused by pulmonary alveolar proteinosis

LUO Jianguang¹, YANG Dongyi¹, FAN Songqing², XIAO Enhua¹, CHEN Ping³, ZHOU Shunke¹, LI Ying⁴

(1. Department of Radiology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011; 2. Department of Pathology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011; 3. Department of Respiratory Disease, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011; 4. Department of Respiratory Disease, Hunan Labor Health Research Institute, Changsha 410007, China)

ABSTRACT

Objective: To explore characteristic CT findings and pathologic basis of ground glass opacity caused by pulmonary alveolar proteinosis (PAP).

Methods: Retrospective analysis of CT and pathological findings of 24 patients with PAP who were pathologically diagnosed from June 2006 to August 2011.

Results: Findings with CT: the lesions of the 24 patients mainly presented ground glass opacities. Local consolidations were seen in 8 patients. In 23 patients part of ground glass opacities bordered strip-shaped opacities with smooth edges, and there was a clear boundary between them and the bordering normal lung tissues, presenting a geographic appearance. Lesions in the 5 cases were mixed with alveoli or lobule aereocele, which made ground glass opacities present curved edges. Crazy paving pattern was detected in the 24 patients. Microscopically, the alveoli were seen to be filled with floccules proteinaceous material in various quantities in the 24 patients; hemangiectasis and congestion were seen in 17 patients, and enlarged alveolar cavities were seen in 5 patients.

收稿日期 (Date of reception): 2011-08-30

作者简介 (Biography): 罗建光, 硕士研究生, 副教授, 主要从事胸部影像诊断方面的研究。

通信作者 (Corresponding author): 杨东益, Email: yangdongyi2005@126.com

Conclusion: PAP usually causes ground glass opacities with clear edges, and different from ground glass opacities with obscure edges caused by other pulmonary diseases. They are relatively specific to the imaging diagnosis to PAP.

KEY WORDS

pulmonary alveolar proteinosis; ground glass opacity; pathology

磨玻璃影(ground glass opacity, GGO)是一种有特征性而非特异性的常见影像学表现,在高分辨CT(high resolution computed tomography, HRCT)或薄层CT上容易发现,肺窗上表现为肺密度轻度增加。GGO与实变不同,它不掩盖病变内的肺血管结构和支气管壁^[1],但纵隔窗不能显示。GGO见于多种不同的肺部间质性和实质性病变以及通气血流障碍性疾病^[1-3]。有关GGO已有较多报道^[1-3],但肺泡蛋白沉积症(pulmonary alveolar proteinosis, PAP)所致GGO的CT特点及形成的病理学基础少有专题论述。为加深对PAP所致GGO的理解,及时对PAP进行诊断和鉴别诊断,本研究总结分析自2006年6月至2011年8月经病理确诊为PAP的24例患者的CT表现,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 病例资料

选择中南大学湘雅二医院自2006年6月至2011年8月经肺活检病理证实为PAP的患者24例:男15例,女9例,年龄24~77岁,平均年龄46.3岁。病史20d~12.5年不等。主要临床表现:22例患者有活动后气促(其中5例患者首先发现肺部阴影,相隔不同时间后才出现活动后气促),且缓慢进行性加重;20例有干咳或咳少许白色痰,其中2例咳出米汤样痰、1例咳出白色絮状物、1例咳出白色条状胶样物;3例有口唇发绀、2例有杵状指;13例有不同程度的低氧血症、9例有轻~中度限制性通气功能障碍、11例有轻~重度弥散功能损害。

1.2 方法

1.2.1 CT检查

24例均行灌洗前CT扫描,7例仅有平扫、10例有增强、7例有平扫加增强;8例在全肺灌洗后行CT复查。使用Siemens 64层螺旋CT机,准直器宽度为(64×0.6)mm,螺距为1.4。增强扫描使用德国Ulrich Medical Missouri CT高压注射器,以2~2.5 mL/s速度注入非离子型碘对比剂(碘浓度为300 mgI/mL)约50 mL,延迟22 s开始扫描。重建层厚/间隔:横

断面常规为5 mm/5 mm,薄层为1 mm/10 mm;冠状位常规为5 mm/5 mm,薄层为1 mm/5 mm。以肺窗(窗宽/窗位为1200/-600 HU,骨算法)和纵隔窗(窗宽/窗位为400/40 HU,软组织算法)观察。所有病例CT图像由2名从事胸部影像诊断的专家在电脑上独自分析,有分歧时,参考临床资料及病理结果讨论后得出统一结论。

1.2.2 病理检查

24例患者均行肺活检:22例经纤维支气管镜下行透壁肺活检,1例经CT引导下穿刺肺活检,1例在胸腔镜下行肺活检。所有活检肺组织标本经10%福尔马林固定,常规脱水、透明、浸蜡、石蜡包埋切片,切片厚约4 μm,HE染色和过碘酸雪夫(PAS)染色。所有切片由2名病理学专家独自在光学显微镜下观察,有分歧时,参考临床资料讨论后得出统一结论。

2 结果

2.1 CT表现

肺窗平扫与增强病灶表现大致相似。除1例病灶以右中叶为主呈不对称分布外,23例病灶呈现无特异性的双侧分布,肺尖及肋膈角也有分布。24例病灶大部分呈现GGO(图1),8例在GGO中央可见局灶实变伴空气支气管征(图2)。GGO大小不一,病灶累及肺泡、腺泡、小叶或多个小叶时,分别形成1~2 mm(肺泡大小)、6~10 mm(腺泡大小)、10~25 mm(小叶大小)或多个小叶大小。23例可见部分GGO以光滑血管样条状影为界(图3),GGO与周围正常肺组织分界清楚,呈地图样表现。5例GGO之间夹杂有小叶或腺泡大小的透亮度增高、轻度膨大的区域,使GGO边缘呈圆弧形(图4)。所有病例GGO内可见光滑规则的血管样条状影或分支状影交织形成的网状影,即GGO上叠加光滑分支线条状影交织成网状形成“铺路石征”。2例合并肺部感染者,感染侧有胸腔积液。8例全肺灌洗治疗后GGO密度不同程度减低甚至消失,网状影显示更清楚或消失,其余CT表现与灌洗前无明显变化。

2.2 病理结果

24 例活检肺组织切片光学显微镜下观察发现: 所有病例肺泡腔内可见多少不等絮片状 PAS 染色阳性的蛋白样物质充盈 (图 5); 17 例可见血管扩张、

充血; 14 例可见肺泡间隔轻度增厚; 14 例间隔可见轻微纤维组织增生 (其中 3 例合并多次感染者纤维组织增生较明显); 5 例可见肺泡扩大。



图 1 磨玻璃影 CT 图。病灶表现为磨玻璃影 (箭头所示), 部分病灶与周围正常肺组织分界清楚, 呈地图样表现。

Figure 1 CT image of ground glass opacity. CT image showing the lesions present ground glass opacity (see arrow), there is a clear boundary between part of ground glass opacity and the bordering normal lung tissues, presenting geographic appearance.



图 2 实变 CT 图。左下肺叶背段见局灶实变伴空气支气管征 (箭头所示)。

Figure 2 CT image of consolidation. CT image showing locally consolidation with air bronchogram sign (see arrow) in the left lower lobe dorsal segment.

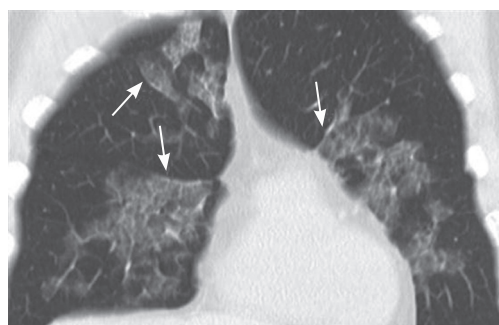


图 3 地图样表现 CT 图。部分磨玻璃影以光滑血管样条状影为界 (箭头所示), 与周围正常肺组织分界清楚, 呈地图样表现。

Figure 3 CT image of geographic appearance. CT image showing some of ground glass opacity is bordered by vascular opacities with smooth edges (see arrows). There is a clear boundary between GGO and the bordering normal lung tissues, presenting geographic appearance.



图 4 小叶或腺泡气肿 CT 图。GGO 之间夹杂透亮度增高、轻度膨大的区域 (短箭头所示), 小叶气肿 (长箭头示), 腺泡气肿 (白箭头所示)。

Figure 4 CT image of lobular or acinar arocele. CT image showing there is lobular or acinar transparency increased and slightly swollen between the GGO which made ground glass opacities present curved edges (see short arrow), lobular arocele (see long arrow), acinar arocele (see white arrow).

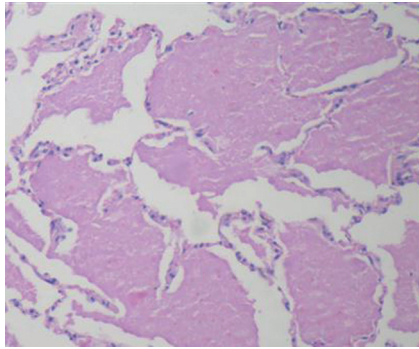


图5 肺组织切片 HE 染色 ($\times 20$)。肺泡腔内多少不等粉红色絮片状物质部分或接近完全充盈肺泡腔, 肺泡间隔正常。

Figure 5 HE staining of lung tissue section ($\times 20$). There are in different amount pink floccular eosinophilic materials inside alveoli. The alveoli are partially or nearly fully filled. Interstitial architecture is well preserved.

3 讨论

肺泡填充性疾病可引起 GGO 和实变。两者均表现为病变区密度增高, 提示肺泡内气体被病理性液体、组织、细胞或其他物质取代, 如部分气体被取代则引起 GGO, 如完全取代可引起实变。GGO 按分布范围分为弥漫性和局限性, 可由多种疾病引起。弥漫性 GGO 常见于各种肺泡填充性疾病(如肺炎、肺水肿、肺出血、组织或细胞增生、PAP)及间质性肺病的早期或活动期(如间质炎性反应、水肿、血管扩张、纤维增生所致间隔增厚), 少部分可见于局部血流量增加使血管扩张或气道异常所致的肺通气血流障碍性疾病^[1-3]。弥漫性 GGO 表现为肺内弥漫分布的、淡薄的略高密度影, 边缘模糊不清或清楚。如病变为单发或局限于一叶的则为局限性 GGO, 局限性 GGO 与早期肺腺癌或细支气管肺泡癌密切相关^[3]。

GGO 的影像学特征是病灶密度轻度增加, 但低于肺血管结构及支气管壁等软组织密度。肺泡填充性疾病的病理学基础是肺泡内气体被渗出性病变或其他物质部分取代, 因肺泡内气体仅被其他物质部分取代, 所以肺泡内仍有气体, 受部分容积效应的影响, 病灶密度低于相邻的肺血管结构及支气管壁等软组织密度, 两者之间存在密度差别, 因此影像学上肺血管结构及支气管壁不被掩盖而能显示^[1-3]。

PAP 是一种病因不明的少见的弥漫性肺部疾病。其发病机制可能与抗粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和中性抗体阻断 GM-CSF 的生物活性^[4], 阻碍肺泡巨噬细胞成熟, 导致肺泡巨噬细胞功能缺陷, 肺泡表面活性物质的清除障碍有关^[4-5]。病理可见肺泡腔内沉积富磷脂的 PAS 染色阳性的蛋

白样物质, 间隔内可有少许炎性细胞浸润或少许纤维组织增生^[6], 肺泡间毛细血管扩张充血^[6-7]。

PAP 常引起 GGO^[8-9], PAP 所致 GGO 代表肺泡内沉积的蛋白样物质及肺泡壁的结构^[6]。因为富磷脂的蛋白样物质密度较低及沉积的蛋白样物质常未完全充盈肺泡腔, 所以形成稍高密度的 GGO, 其密度低于软组织密度的肺血管、增厚的间隔等条状影, 从而在稍高密度的 GGO 内可见更高密度的肺血管及增厚的间隔等条状影, 如交织成网状, 呈铺路石样, 即“铺路石征”^[6]。GGO 因密度不高所以纵隔窗不能显示, 可见于蛋白样物质沉积较少时。而实变多见于 GGO 中央, 常因肺泡内沉积的蛋白样物质完全充满了肺泡甚至呼吸细支气管, 肺泡内完全没有气体, 所以密度高于 GGO, 又因为与肺血管及间隔结构等没有密度差别而将这些条状影掩盖, 因为与内含气体的支气管腔有密度对比, 所以实变时可见空气支气管征。PAP 实变内的空气支气管征形态柔软, 边缘清晰锐利, 不同于纤维病灶内有牵拉扭曲的支气管或恶性肿瘤病灶内的“枯枝征”。实变因密度较 GGO 高, 纵隔窗部分可见。当 PAP 合并感染时, 肺泡内可充盈炎性渗出物, 病灶密度增高, 也可形成实变。所以在沉积的蛋白样物质较多的部位或合并感染的部位可发现实变。本组 24 例病灶主要呈 GGO, 显示“铺路石征”。8 例有实变者 6 例为沉积的蛋白样物质较多, 而且实变位于 GGO 的中央, 2 例为合并肺部感染。

PAP 所致的 GGO 分布无特异性, 病变以肺泡、腺泡、小叶或多个小叶为单位, 无规律相隔分布或随机分布。GGO 大小不一, 病灶累及肺泡、腺泡、小叶或多个小叶时, 分别形成 1~2 mm (肺泡大小)、6~10 mm (腺泡大小)、10~25 mm (小叶大小)或多个小叶大小。多数 GGO 边缘模糊不清, 但 PAP 所致的 GGO 部分以光滑血管样条状影为界, GGO 之间相隔与其分界清楚的正常或代偿性气肿的肺组织, 所以呈多角、多边或圆弧形, 在周围正常肺组织衬托下, 形成地图样表现^[6]。本组 23 例可见部分 GGO 以光滑血管样条状影为界, 使 GGO 边缘呈多角或多边形; 5 例 GGO 之间夹杂有腺泡或小叶气肿, 使 GGO 边缘呈圆弧形。其病理学基础是病变以增厚的间隔或间隔内增粗的血管为界, 所以边缘呈直线状或成角; 如周围肺组织有代偿性气肿, 肺小叶膨大, 则边缘可呈圆弧形。GGO 边缘清晰锐利, 可能与增厚的小叶间隔在一定程度上限制了沉积在肺泡内的蛋白样物质的蔓延有关^[6]。本组 23 例可见部分 GGO 以光滑血管样条状影为界, 病理检查 17 例可见血管扩张, 仅 14 例可见肺泡间隔轻度增厚或轻微纤维组织增生, 所以笔者认为增厚的小叶或小叶内间隔主要

为小叶间或小叶内血管扩张所致。

弥漫性 GGO 需与肺部炎症、水肿、出血等渗出性病变鉴别。因为胸部平片上病灶前后相互重叠或常规 CT 的部分容积效应, 所以 GGO 或实变的边缘常常模糊不清, 与一般的炎症、水肿、出血等渗出性病变不能鉴别。而 64 层 CT 因为薄层扫描及高分辨重建, 使部分容积效应明显较轻, 所以能显示病灶边缘增厚的间隔或间隔内增粗的血管, 使病灶与周围正常肺组织形成清晰锐利的边界, 即“地图样表现”, 这是 PAP 较有特征性的 HRCT 表现, 与一般的炎症、水肿、出血等渗出性病变常常边缘模糊, 没有“地图样表现”不同, 有助于鉴别诊断。因为 PAP 沉积于肺泡内的蛋白样物质不溶于水, 不会象液体一样, 通过肺泡孔流向相邻肺泡或腺泡, 所以 PAP 所致的 GGO 边缘清晰, 与可流动的炎性渗出液、水肿液或血液不同。

总之, PAP 引起的 GGO, 常广泛弥漫、随机分布, 常与正常肺组织混杂存在, 部分与正常肺组织分界清楚, 边缘呈直线状或圆弧形, 在周围正常肺组织衬托下, 形成地图样表现。PAP 引起的 GGO 病理学基础为肺泡腔内部分充盈较低密度的不溶于水的磷脂蛋白样物质, 该物质与炎性渗出液或水肿液不同, 不能通过肺泡孔流动, 且被间隔内增粗的血管所限制。因此, 与很多其他疾病(如肺炎、肺出血、肺水肿及寻常型间质性肺炎等)引起的 GGO 边缘模糊不同, PAP 引起的 GGO 边界清楚, 这对诊断 PAP 较有特异性。

参考文献

- Battista G, Sassi C, Zompatori M, et al. Ground-glass opacity: interpretation of high-resolution CT findings [J]. *Radiol Med*, 2003, 106(5/6):425-442.
- 贺文, 马大庆, 冯捷, 等. 肺磨玻璃密度高分辨率 CT 的诊断和鉴别诊断意义 [J]. *中华放射学杂志*, 2001, 95(1):52-55.
HE Wen, MA Daqing, FENG Jie, et al. The diagnostic and the differential diagnostic value of ground glass opacity on HRCT of the lung [J]. *Chinese Journal of Radiology*, 2001, 95(1):52-55.
- 宋勇, 展平. 肺部磨玻璃影的鉴别诊断和处理 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2009, 32(11):808-809.
SONG Yong, ZHAN Ping. The differential diagnosis and process of ground glass opacity in the lung [J]. *Chinese Journal of Radiology*, 2009, 32(11):808-809.
- Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(7):752-762.
- 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.
- Frazier AA, Franks TJ, Cooke EO, et al. From the Archives of the AFIP: Pulmonary Alveolar Proteinosis [J]. *Radiographics*, 2008, 28(3):883-899.
- 孟芝兰, 刘鸿瑞, 梁智勇, 等. 肺泡蛋白沉积症的病理学特点与诊断 [J]. *中华病理学杂志*, 2005, 34(9):575-578.
MENG Zhilan, LIU Hongrui, LIANG Zhiyong, et al. Pathologic features and diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis [J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2005, 34(9):575-578.
- Holbert JM, Costello P, Li W, et al. CT features of pulmonary alveolar proteinosis [J]. *AJR*, 2001, 176(5):1287-1294.
- Ishii H, Trapnell BC, Tazawa R, et al. Comparative study of high-resolution CT findings between autoimmune and secondary pulmonary alveolar proteinosis [J]. *Chest*, 2009, 136(5):1348-1355.

(本文编辑 郭征)