

儿童肺泡蛋白沉积症的诊断与治疗专家建议



扫码阅读电子版

中国医药教育协会儿科专业委员会
中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组
中国医师协会呼吸医师分会儿科呼吸工作委员会
中国研究型医院学会儿科学专业委员会
中国非公立医疗机构协会儿科专业委员会
中国中药协会儿童健康与药物研究专业委员会
中国医药新闻信息协会儿童安全用药分会
中国初级卫生保健基金会儿科专家委员会
全球儿科呼吸联盟

通信作者: 申昆玲, Email: kunlingshen1717@163.com; 农光民, Email: ngm8525@163.com

【摘要】 儿童肺泡蛋白沉积症(pulmonary alveolar proteinosis, PAP)是由多种原因导致肺表面活性物质清除障碍或产生异常所致的疾病。本病临床表现多样,可出现进行性呼吸困难、咳嗽、发绀、杵状指等,严重影响患儿生活质量,甚至危及生命。现基于国内外相关文献,并结合儿科临床需求,制定儿童 PAP 的诊断与治疗专家建议,旨在提升儿科医师对儿童 PAP 的病因、发病机制、临床表现及诊断和治疗方法的认识,做到及时识别、早期诊断、规范治疗和管理,力争改善 PAP 患儿预后。

【关键词】 肺泡蛋白沉积症; 儿童; 诊断; 治疗

DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20230924-00224

Experts' advice on the diagnosis and treatment of pulmonary alveolar proteinosis in children

China Medicine Education Association Committee on Pediatrics

Cooperative Group of Asthma, the Subspecialty Group of Respiratory, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association

Chinese Medical Doctor Association Committee on Respiratory Pediatrics

Chinese Research Hospital Association Committee on Pediatrics

Chinese Non-Government Medical Institutions Association Committee on Pediatrics

China Association of Traditional Chinese Medicine, Committee on Children's Health and Medicine Research

China News of Drug Information Association, Committee on Children's Safety Medication

China Primary Health Care Education Foundation Committee on Pediatrics

Global Pediatric Pulmonology Alliance

Corresponding author: Shen Kunling, Email: kunlingshen1717@163.com; Nong Guangmin, Email: ngm8525@163.com

【Abstract】 Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is characterized by the accumulation of lipoproteinaceous material within alveoli due to various reasons. The clinical features are diverse, including progressive dyspnea, cough, cyanosis, clubbing, which seriously affects the quality of life of children, even life-threatening. Based on the related literature at home and abroad, combined with the clinical needs of pediatrics, experts' advice on the diagnosis and treatment of PAP in children is formulated to improve the understanding of pediatricians on the pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic criteria and procedures and treatment principles of pediatric PAP, aiming to improve the prognosis of PAP children.

【Key words】 Pulmonary alveolar proteinosis; Child; Diagnosis; Treatment

DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20230924-00224

肺泡蛋白沉积症(pulmonary alveolar proteinosis, PAP)是由先天性或继发性因素引起肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)清除障碍或产生异常所致的疾病,表现为大量脂蛋白沉积在肺泡腔和肺泡巨噬细胞内,临床出现进行性呼吸困难、咳嗽、发绀、杵状指等,典型的肺部影像呈“铺路石征”^[1]。1958年由Rosen等^[2]首次报道。在美国和日本,PAP的总体发病率为7/100万^[3-4]。儿童相对少见,总体发病率和患病率数据有限,美国18岁以下人群的年患病率约为2/100万^[3]。我国尚缺乏儿童流行病学数据。近年随

着分子遗传学发展,报道的儿童 PAP 病例逐渐增多。2018年5月,PAP被纳入国家卫健委等部门公布的《第一批罕见病》名录中。但目前由于对本病认识不足,且缺乏儿童 PAP 的诊治规范,临床上可能存在误诊或漏诊及治疗不当的情况。因此,中华医学会儿科学分会呼吸学组和国家呼吸系统疾病临床研究中心牵头组织国内儿科专家,特制定我国《儿童肺泡蛋白沉积症的诊断与治疗专家建议》,供儿科医师参考和应用,以期提高儿科医师对 PAP 的诊治水平,改善该类患儿预后。

1 PS 的合成和代谢过程

PS 是一种由 II 型肺泡上皮细胞合成的脂质和蛋白质混合物(主要成分为磷脂,占 90%),覆盖在肺泡表面,可降低气液平面的表面张力,防止呼气末肺泡塌陷。其中二棕榈酰磷脂酰胆碱以及表面活性蛋白(surfactant protein, SP)-B、SP-C 是 PS 发挥表面活性的重要成分。SP-B、SP-C 是 2 种疏水蛋白,位于表面活性物质的磷脂层,催化磷脂进入肺泡气水界面,在维持表面活性物质的稳态中起重要作用。ATP 结合盒 A 家族成分 3(ATP binding cassette subfamily A member 3, ABCA3)是位于板层小体外膜内的脂质转运蛋白,参与脂质向 II 型肺泡上皮细胞板层小体的转运。在表面活性物质分泌到肺泡腔之前,板层小体起着生产和储存表面活性物质的作用。SP-B 和 SP-C 的组装加工成熟均在板层小体中完成^[5]。ABCA3 和 SP-B 还可稳定板层小体的结构。SP-B、SP-C 和 ABCA3 的基因表达受 *NKX2.1* 基因编码的甲状腺转录因子(thyroid transcription factor, TTF)-1 调控。

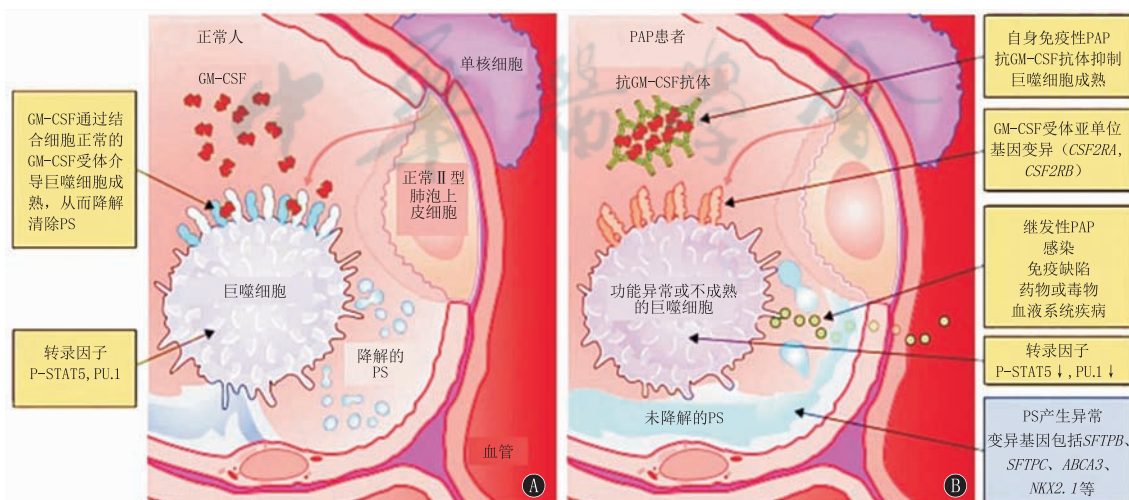
合成后的 PS 分泌至肺泡腔内,通过 2 条途径代谢:一是 II 型肺泡上皮细胞再摄取和利用,二是肺泡巨噬细胞的摄取和清除,并经板层小体来循环,共同维持 PS 动态平衡状态^[6-7]。粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)是促进肺泡巨噬细胞分化成熟和维持 PS 代谢稳态的重要因子,可由 II 型肺泡上皮细胞等产生,通过与巨噬细胞表面的 GM-CSF 受体结合,激活 JAK2,通过多种途径启动信号通路,包括激活信号转导子和转录激活子 5(STAT5)、转录因子 PU.1(由 SPI1 编码)、过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR γ)等^[8],促进肺泡巨噬细胞

对 PS 的摄取和清除,维持 PS 代谢稳态(PS 代谢过程见图 1A^[9]),并参与病原识别和吞噬、免疫防御功能等。如果 GM-CSF 数量减少或细胞表面 CSF 受体缺陷可导致 PS 清除障碍,大量脂蛋白会沉积在肺泡腔和巨噬细胞内。

2 发病机制和组织病理

2.1 发病机制 PAP 的发病机制尚未完全清楚。各种因素如果引起 PS 清除障碍或生成异常,都会破坏 PS 的代谢稳态,导致 PS 在肺泡腔和肺泡巨噬细胞内沉积,引起 PAP(图 1B)。目前可能的机制包括:(1)基因突变导致 PS 的产生异常(表面活性物质功能障碍,又称先天性 PAP);(2)GM-CSF 受体突变(遗传性 PAP)或产生抗 GM-CSF 抗体(自身免疫性 PAP)切断了 GM-CSF 的信号传导;(3)其他疾病导致的肺泡巨噬细胞的数目或功能异常(继发性 PAP)。

2.2 组织病理学特点 PAP 患者肺组织大体病理可见肺组织质地变硬,病变区呈现小叶中心结节、腺泡结节及大片状改变,病变区与正常肺组织或代偿性肺气肿混合并存,切面可见白色或黄色液体渗出。光镜下,肺泡结构基本正常,可见均质嗜伊红性细颗粒状脂蛋白样物质,过碘酸-雪夫(periodic acid-Schiff, PAS)反应阳性^[10](图 2),肺泡间隔淋巴细胞浸润、水肿、成纤维细胞增生及胶原沉积造成小叶内间隔和小叶间隔增厚^[11]。大多数表面活性物质功能障碍性疾病主要为间质改变,II 型肺泡上皮细胞增生和存在胆固醇结晶。电镜下可见肺泡腔中有絮状及颗粒状沉着物,II 型肺泡上皮细胞增生,胞质中可见板层小体。*SFTPB* 突变患者可见紊乱的板层小体,ABCA3 基因突变中可见 II 型肺泡上皮细胞内存在特征性的异常板层小体。而自身免疫性 PAP 主要



注:GM-CSF:粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子;PS:肺表面活性物质;PAP:肺泡蛋白沉积症;蓝色框中显示 PS 生成异常引起异常脂蛋白蓄积 GM-CSF:granulocyte-macrophage colony-stimulating factor;PS:pulmonary surfactant;PAP:pulmonary alveolar proteinosis;disorders of surfactant metabolism (blue box) result in accumulation of abnormal surfactant protein or lipids

图1 PS 代谢过程^[9] A:正常人 GM-CSF 介导巨噬细胞成熟并发挥清除 PS 的过程;B:PAP 患者巨噬细胞成熟或吞噬功能受损导致 PAP 的多种机制

Figure 1 The process of PS metabolism^[9] A:the normal process of GM-CSF mediated maturation of a monocyte into a functional alveolar macrophage and degradation of PS;B:the various mechanisms by which macrophage maturation or macrophage function is impaired,which results in development of PAP

累及肺泡巨噬细胞功能而不是 II 型肺泡上皮细胞,其组织病理学表现以肺泡腔内肺泡蛋白沉积为主,一般无肺泡间隔纤维化或炎症反应。

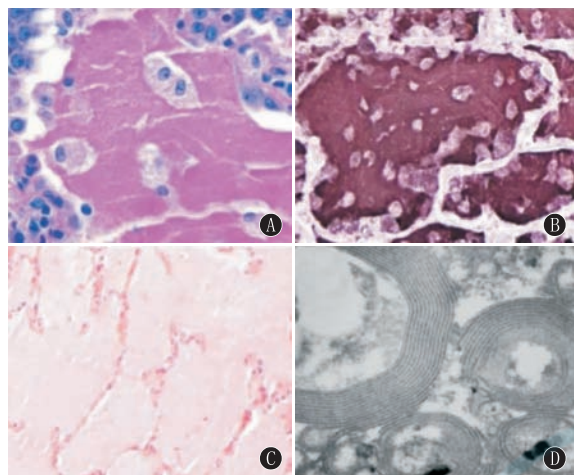


图2 肺组织活检病理改变^[12] A、B:肺泡腔内填充过碘酸-雪夫染色阳性物质;C:苏木精-伊红染色可见肺泡实质结构,且无炎症反应;D:肺泡灌洗液沉积物超微结构分析见融合的膜结构和无定形碎片

Figure 2 Lung-biopsy pathology^[12] A, B: abundant intra alveolar material that stains with periodic acid-Schiff; C: parenchymal architecture and no inflammatory response stained by hematoxylin-eosin; D: the bronchoalveolar lavage fluid shows fused membrane structures and amorphous debris

3 分类和病因

PAP 分类尚未统一,经专家讨论,结合国内外研究^[2,9,13],本共识将 PAP 主要分为 4 类,包括先天性/遗传性 PAP、继发性 PAP、自身免疫性 PAP 和未分类 PAP^[1]。婴幼儿 PAP 最常见为表面活性物质功能障碍性疾病或免疫缺陷病所致,而绝大多数成人患者为自身免疫性 PAP。

3.1 先天性/遗传性 PAP 先天性 PAP 是由基因变异引起 PS 功能障碍的疾病,主要基因包括 *SFTPB*、*SFTPC*、*ABCA3*、*NKX2.1* 等,又称表面活性物质功能障碍性疾病,常引起儿童早期发病,与肺纤维化和不同程度的 PS 蓄积相关。*SFTPB* 基因突变为常染色体隐性遗传,编码 SP-B,可造成板层小体功能异常以及异常加工的 SP-C 的蓄积^[14]。*SFTPC* 基因突变为常染色体显性遗传,编码 SP-C,可通过异常蛋白质的折叠和细胞内加工,阻碍 SP-C 分泌^[15]。*ABCA3* 基因突变为常染色体隐性遗传,编码 ABCA3,可产生异常的板层小体、SP-B 和 SP-C。*NKX2.1* 基因突变为常染色体显性遗传,编码转录因子 TTF1,对肺发育和 SP-B、SP-C 和 ABCA3 表达至关重要,可导致 PS 和肺发育紊乱^[16]。

遗传性 PAP 由编码 GM-CSF 受体亚单位的 *CSF2RA* 或 *CSF2RB* 基因变异所致,多为常染色体隐性遗传。GM-CSF 的受体包括两部分:α 链(绑定单位, *CSF2RA* 基因编码)和 β 链[信号转导单位,也是白细胞介素(IL)-3 和 IL-5 受体组成部分, *CSF2RB* 基因编码],存在于肺泡巨噬细胞和 II 型肺泡上皮细胞表面,也存在

于一些造血细胞表面^[2]。任何受体亚单位突变都会影响与 GM-CSF 结合,阻断 GM-CSF 信号通路,进而影响肺泡巨噬细胞清除 PS 功能^[17]。

3.2 继发性 PAP 继发性 PAP 是指因多种疾病引起肺泡巨噬细胞数量减少或功能受损,造成表面活性物质清除障碍。儿童常见的继发因素包括感染[如结核分枝杆菌、耶氏肺孢子菌和人类免疫缺陷病毒(HIV)感染、巨细胞病毒感染等]、免疫缺陷(如 *GATA2* 基因突变、*ADA* 基因突变等原发性免疫缺陷病和 HIV 感染、应用免疫抑制等相关的继发性免疫缺陷病)、慢性炎症、血液系统恶性肿瘤(如淋巴瘤、白血病等)、赖氨酸尿蛋白耐受不良、风湿免疫性疾病、吸入化学性物质(杀虫剂、烟雾等)和矿物质(二氧化硅、铝和钛)等^[11]。

3.3 自身免疫性 PAP 自身免疫性 PAP 是由于机体产生抗 GM-CSF 抗体,阻断 GM-CSF 的信号转导,导致肺泡巨噬细胞对 PS 清除功能障碍,使其大量蓄积在肺泡内。此类 PAP 儿童少见,多见于成人。患者血液和肺泡灌洗液中可检测到抗 GM-CSF 抗体,而在其他类型 PAP 患者中未检测到。但目前关于抗 GM-CSF 抗体如何产生的机制尚不明确,可能与免疫功能异常有关^[18]。

3.4 未分类 PAP 未分类 PAP 是指原因不明的一类 PAP,抗 GM-CSF 阴性,且不能归于先天性/遗传性、继发性和自身免疫性 PAP。

4 临床表现

多数 PAP 患者起病隐匿,临床表现多样,缺乏特异性。早期多表现活动耐受差、乏力,可有咳嗽,干咳为主,还有体重下降、食欲缺乏、营养不良等表现。继发感染时可出现发热、咳痰等。随病情进展出现进行性呼吸困难、发绀等。呼吸困难的严重程度与肺泡内沉积物的量有关。临床症状与肺部影像可能存在不一致性^[1]。查体可见慢性缺氧体征,如发绀、杵状指/趾等,肺部听诊呼吸音粗,多无干湿性啰音,部分病例可闻及捻发音或小爆裂音^[1]。

此外,不同类型 PAP 临床表现也存在差异^[19]。先天性 PAP 患者多于婴儿或儿童期起病, *SFTPB* 基因突变可引起新生儿期气促、严重的呼吸衰竭或夭折^[20-21]。*SFTPC* 基因突变常在出生后最初的数月中出现呼吸道症状,伴发育迟缓和营养不良,与新生儿、儿童和成人的间质性肺疾病有关^[15]。*ABCA3* 纯合突变致功能丧失可引起致命性的表面活性物质功能缺乏,出生后不久死亡;而复合杂合突变患者虽然仍以新生儿呼吸窘迫为主要表现,但是严重程度不如纯合突变致功能丧失者,部分患者可在儿童晚期和成人期发病^[22]。*SFTPB*、*SFTPC* 和 *ABCA3* 突变者易发生肺纤维化^[23]。*NKX2.1* 的单倍体不足可导致新生儿出现复杂的临床表型,包括甲状腺功能减低、神经系统发育异常以及急性和慢性肺疾

病^[16]。多数自身免疫性 PAP 患者症状出现晚,约 70%~90% 的患者表现为缓慢加重的呼吸困难和干咳^[24]。遗传性 PAP 患者的表现与自身免疫性 PAP 患者相似,但通常发生在婴儿后期或儿童期^[1]。

5 辅助检查

5.1 影像学检查^[25] 胸部 X 线平片表现为双肺弥漫磨玻璃样密度影,常融合呈片状,病灶多对称分布于双侧中、下肺野。也可两肺广泛分布的结节状阴影,其密度不均匀,大小不等,边缘模糊,部分融合,伴有小透亮区(图 3A)。表面活性物质功能障碍性疾病的影像学特征更为弥漫性,并且有典型间质性肺疾病表现^[26]。胸片常见双侧磨玻璃密度影和间质纹理增加。

高分辨率计算机体层 X 线摄影术(high-resolution computed tomography, HRCT)检查是 PAP 最具有诊断价值的影像学方法(图 3B),特征表现为“铺路石征”,由弥漫磨玻璃影及其内部的网格状小叶间隔增厚组成^[27]。磨玻璃影为低密度的磷脂蛋白充填肺泡腔所致。网格状阴影的形成多数认为是小叶间隔和小叶内间隔因水肿、细胞浸润或纤维化而增厚^[28]。此外还有以下特征:(1)病变可累及部分或全肺叶,随机分布。病灶与正常肺组织之间分界清楚,且边缘形态各异,如直线状、不规则或成角等,呈典型的地图样分布。(2)实变区内可见支气管充气征,但表现为充气管腔细小且数量和分支稀少,这可能与充盈肺泡腔的磷脂蛋白密度较低和部分小气道被填充等有关。(3)病变形态学特征在短时间内不发生明显改变。



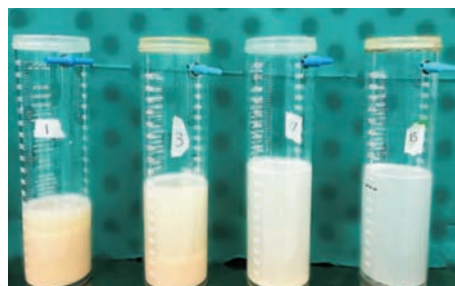
注:HRCT:高分辨率计算机体层 X 线摄影术 HRCT:high-resolution computed tomography

图 3 肺泡蛋白沉积症影像学表现^[12] A:胸部 X 线平片示双肺弥漫磨玻璃样高密度影,以双侧中、下肺野为著;B:HRCT 示磨玻璃影和小叶间隔增厚,呈“铺路石征”

Figure 3 Radiographic appearance of pulmonary alveolar proteinosis^[12] A: chest X ray shows widespread, bilateral diffuse ground-glass high-density opacities, especially in middle and lower lung fields; B: HRCT of the chest shows patchy areas of ground-glass opacification and interlobular septal thickening, a pattern commonly characterized as "crazy paving"

5.2 支气管镜检查^[11] 肺泡灌洗液 PAS 染色阳性可明确诊断 PAP。PAP 患者肺泡灌洗液呈乳白色或淡黄色浑浊液体,这是由于存在大量脂蛋白,静置可见沉淀(图 4);光镜检查可见大量无定形的脂蛋白性物质,其内含有乙二醇基的糖类,在过碘酸的作用下,氧化产生醛基,醛基与雪夫试剂中的无色品红结合,形成紫红色染料而使糖原显示出来,这种反应称为 PAS 反应,又称

PAS 染色,呈明亮紫红色为阳性。也可能见到较大的泡沫样巨噬细胞,主要由于巨噬细胞功能异常,大量脂蛋白沉积,引起胆固醇清除受损,形成泡沫样巨噬细胞(图 5)。需要注意的是由于糖蛋白和脂蛋白 PAS 反应均为阳性,诊断 PAP 必须加做淀粉酶消化后过碘酸-雪夫(D-PAS)染色,如果仍为阳性可以诊断。考虑合并感染时送检特殊染色和培养,查找感染病原体。



注:肺泡灌洗液外观呈乳白色,灌洗后逐渐变清亮 Milky or opalescent appearance of bronchoalveolar-lavage fluid, gradually become clearer drained fluid after whole-lung lavage

图 4 肺泡蛋白沉积症肺泡灌洗液外观^[12]
Figure 4 The bronchoalveolar-lavage fluid characteristics of pulmonary alveolar proteinosis^[12]

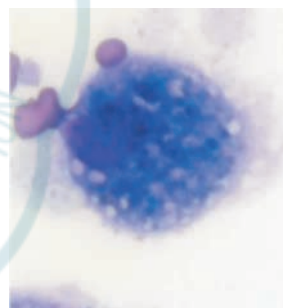


图 5 肺泡灌洗液中泡沫样巨噬细胞^[28]

Figure 5 Foam like macrophages in bronchoalveolar-lavage fluid^[28]

5.3 基因检测^[29] 儿童早期起病且存在可疑 PAP 临床特征和影像特点的患者可行基因检测,首选家系全外显子测序,尤其需关注 *SFTPB*、*SFTPC*、*ABCA3*、*NKX2.1*、*CSF2RB*、*CSF2RA*、*GATA2*、*SLC7A7*、*MARS*、*NPC2*、*NPP* 等基因。

5.4 GM-CSF 自身抗体检测^[30] 血清 GM-CSF 抗体检测是自身免疫性 PAP 的诊断依据之一。在除外继发性 PAP 后,血清抗 GM-CSF 抗体滴度升高对诊断自身免疫性 PAP 的敏感度为 100%,特异度为 91%~98%。目前与正常人群、结节病、特发性间质性肺疾病、尘肺病鉴别的抗 GM-CSF 抗体临界值为 2.8 μg/mL (敏感度 100%、特异度 98%)。

5.5 肺活检 肺组织病理检查肺泡腔内见 PAS 阳性脂蛋白性物质蓄积可明确诊断 PAP。经肺泡灌洗液检查仍无法确诊的患者可选择行经支气管镜肺活检或胸腔镜肺活检。此外,对于出生后出现呼吸衰竭疑似先天性 PAP 的患儿,如果不能等待 4 周或更久的基因检测结果,急需行肺移植者,可行肺活检来明确诊断。

5.6 其他 全血细胞分析检查,部分患者可见由慢性缺氧引起的红细胞和血红蛋白增高,合并感染者可有白细胞增高。血气分析呈现不同程度的低氧血症,可有过度通气。涎液化糖链抗原(Krebs Von den Lungen-6, KL-6)正常表达于Ⅱ型肺泡上皮细胞表面,临床将血 KL-6 水平用于监测 PAP 患者病情的活动性。在自身免疫性 PAP 患者中,KL-6 水平与疾病进展及预后密切相关^[31-32]。肺功能检查最常见的异常为限制性通气障碍和弥散功能下降,部分可有阻塞性通气功能障碍,弥散功能下降常早于肺通气功能和容量异常。大约 82% 的自身免疫性 PAP 患者乳酸脱氢酶水平升高^[11]。

6 诊断及鉴别诊断

6.1 诊断标准及流程 目前尚无统一诊断标准,可参照以下标准诊断。(1)临床表现:症状出现呼吸困难、乏力等,查体发现缺氧表现,如发绀、杵状指等;(2)肺部影像:胸部 X 线表现为双肺弥漫磨玻璃样高密度影,常融合成片状,类似肺水肿,HRCT 呈典型“铺路石征”特点等;(3)肺泡灌洗液外观呈乳白色或淡黄色浑浊液体,病理检查光镜下可见均质嗜伊红性细颗粒状脂蛋白性物质,D-PAS 染色阳性;(4)肺组织病理示肺泡结构完好,肺泡内被细小颗粒状或嗜伊红的脂蛋白性物质填充,且 D-PAS 染色阳性,有时可见轻度间质纤维化。

具备(1)+(2)条临床可考虑 PAP 可能。确诊需满足(1)+(2)+[(3)或(4)]。确诊 PAP 后需根据病史可选择完善基因、血清抗 GM-CSF 抗体检查,查找血液系统疾病、免疫性疾病、感染性疾病以及某些药物等相关病因,具体诊断流程见图 6。2 岁以下婴幼儿 PAP

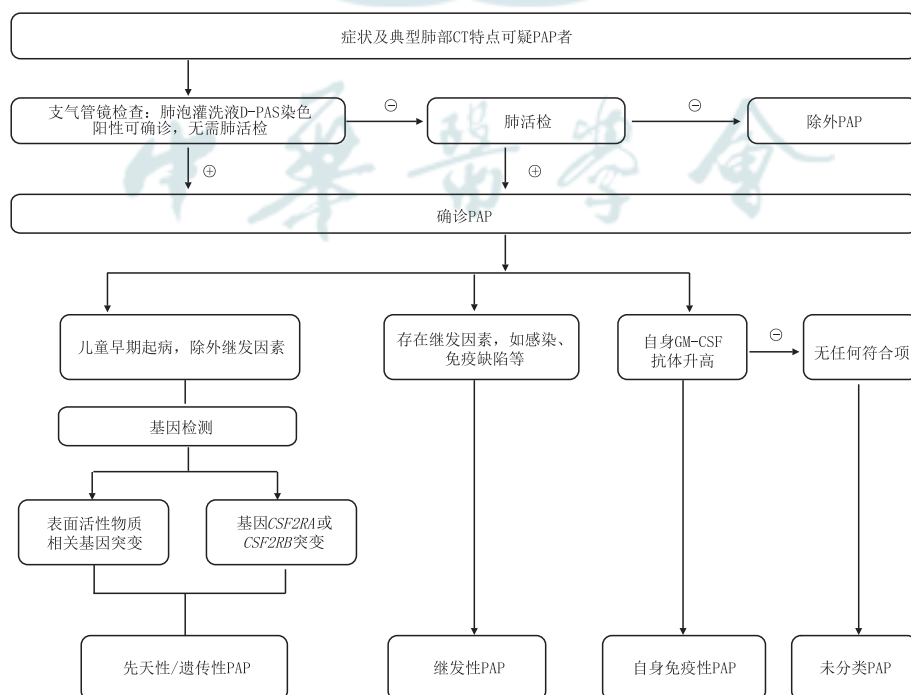
诊断时需高度注意先天性 PAP,可早期开展基因检测来明确。

6.2 鉴别诊断 PAP 患者需注意与其他具有相似临床表现和影像特征的疾病鉴别,如间质性肺疾病、闭塞性细支气管炎等^[33]。病史询问非常重要。影像学中的“铺路石征”并非 PAP 特有表现,还可见于肺孢子菌肺炎、外源性脂质肺炎、急性放射性肺炎、肺结核、肺出血、肺水肿、特发性间质性肺炎等,亦需鉴别。

7 治疗

PAP 的治疗依据患者个体病因和病情严重程度而采取不同方法。治疗目标是清除沉积在肺泡腔内的脂蛋白样物质,以缓解临床症状,改善氧合,提高生活质量,延长生存期。目前治疗手段包括全肺灌洗(whole lung lavage, WLL)或分次肺段灌洗、抗炎治疗、重组 GM-CSF 替代治疗、免疫调节治疗、继发感染治疗和肺移植等。

7.1 WLL 和分次肺叶、肺段灌洗 WLL 可以清除患者支气管肺泡内沉积物,改善氧合及症状,延长生存期,有效率约为 80%,且多数患者需多次重复灌洗^[34-35]。当患者出现中至重度呼吸系统症状、生活质量下降、氧合差以及肺功能提示弥散功能明显降低或影像明显进展时可以选择应用 WLL。目标为反复灌洗直到回收液中几乎不含有沉淀物质。成人单肺灌洗不超过 50 L,但在儿童关于灌洗量及灌洗周期尚无相关数据,仅有个别病例报道^[36-37]。具体灌洗剂量临床中需根据患儿自身病情及耐受情况而定。操作过程中需严密监测,警惕低氧血症、气胸、胸腔积液、继发感染等^[38]。WLL 对先天性 PAP 可能无效,还可能加重病情,风险大,不推荐应用^[1]。



注:PAP:肺泡蛋白沉积症;D-PAS:淀粉酶消化后过碘酸-雪夫;GM-CSF:粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 PAP:pulmonary alveolar proteinosis;D-PAS:diastase periodic acid-Schiff;GM-CSF:granulocyte macrophage colony stimulating factor

图6 儿童 PAP 诊断流程图

Figure 6 Algorithm for the diagnosis of PAP in children

若不明确特定患者能否获益,可考虑采取单个肺叶或肺段灌洗。本项操作与操作者技巧关系密切,且操作时间长,患者耐受性差,需临床综合评估疗效。

7.2 抗炎治疗 抗炎治疗药物包括糖皮质激素、羟氯喹等免疫抑制剂及阿奇霉素等^[26]。对于 *SFTPC* 和 *ABCA3* 突变相关的 PAP 患儿可能有效^[26]。对于其他类型的 PAP,尚无数据表明抗炎治疗的效用。

7.3 GM-CSF 替代治疗 GM-CSF 替代治疗主要适用于自身免疫性 PAP。使用 WLL 方法清除肺泡内沉积物,并联合给予 GM-CSF 进行后续治疗,可改善临床症状和氧合。皮下注射 GM-CSF[剂量 3~20 μg/(kg·d),疗程 12~48 周]可有效改善患者症状及肺部影像,且治疗有效者基础支气管肺泡灌洗液 GM-CSF 抗体水平显著低于疗效欠佳者^[39]。GM-CSF 雾化吸入可有效治疗自身免疫性 PAP^[13],但尚未获得我国批准,属于超适应证和超给药途径给药。因连续治疗的效果优于隔周治疗,建议选择连续给药的治疗方法,剂量 300 μg,1 次/d 或 150 μg,2 次/d,在病情稳定后建议减小剂量或隔周间歇治疗,疗程大约 6 个月^[13,40]。总体来看,约 80% 的 PAP 患者吸入 GM-CSF 治疗有效,咳嗽显著减少,肺功能明显改善^[39]。如果患者出现药物过敏反应、出现严重不良反应或治疗无效时可停用。

7.4 免疫调节治疗 免疫调节治疗的目的是降低 GM-CSF 自身抗体水平,主要包括利妥昔单抗和血浆置换,已用于难治性自身免疫性 PAP 成人患者^[41-42],但尚无应用于儿童 PAP 患者的报道。

7.5 继发感染的治疗 PAP 患者继发感染的病原体多为机会致病病原,如真菌、诺卡菌属、分枝杆菌等^[43],可引起肺部及全身感染症状。其发生的主要原因与肺泡巨噬细胞功能缺陷及患者长期应用免疫抑制剂等因素相关。临床治疗过程中需要选择恰当的抗菌药物,覆盖易感病原体,并积极完善病原学检测,以便及时给予针对性治疗。

7.6 肺移植 肺移植适用于重度 *SFTPB*、*SFTPC*、*ABCA3* 及 *NKX2.1* 等基因相关的先天性 PAP,是唯一可能改善这类患儿结局的治疗方法^[44]。对于先天性 PAP 肺移植 5 年生存率大约为 56%~79%^[44]。而对于自身免疫性 PAP 或 *CSF2RA*、*CSF2RB* 突变所致的 PAP 患者,不宜行肺移植,可能诱导出现自身免疫性疾病或复发。由于 GM-CSF 自身抗体在机体循环系统广泛存在,行双肺移植后病情亦容易反复。赖氨酸尿蛋白耐受不良和终末期肺病患儿禁用肺移植,已有报道移植肺出现致死性复发^[45]。

7.7 其他 他汀类药物和噻唑烷二酮类药物可能有助于治疗自身免疫性 PAP 及 *CSF2RA*、*CSF2RB* 突变所致的 PAP^[46]。但尚无他汀类药物用于儿童 PAP 的循证依据。吡格列酮、肺泡巨噬细胞移植可能治疗儿童 *CSF2RA* 或 *CSF2RB* 突变所致 PAP 有效^[35,47]。明确继发性 PAP 病因后可给予积极针对继发因素的治疗。一

些原发性免疫缺陷病和 *CSF2RA*、*CSF2RB* 突变所致的 PAP 患者可行造血干细胞移植^[48];赖氨酸尿蛋白耐受不良患者的治疗包括限制蛋白质膳食和口服补充瓜氨酸等。由于本病为长期慢性疾病,营养支持及管理对这类患者亦非常重要。总之,PAP 的治疗需要遵循长期、持续及个体化原则,需长期随访及动态监测。

8 预后和监测

儿童 PAP 预后依分型不同而有所差异。表面活性物质功能障碍的 PAP 患者预后取决于突变基因的种类,*SFTPB* 或 *ABCA3* 基因突变的呼吸衰竭新生儿如不进行肺移植通常会死亡。大龄儿童的 *SFTPC* 或 *ABCA3* 基因突变最常引起慢性间质性肺疾病,该病进展缓慢,部分患者最终可能也需要肺移植。*CSF2RA* 或 *CSF2RB* 基因变异所致的 PAP 的病程与自身免疫性 PAP 相似,归因于二者均为 GM-CSF 信号通路缺陷引起的 PAP。继发性 PAP 患者预后与基础疾病密切相关^[49]。

肺部症状和是否需要医学干预(如氧疗和 WLL)是重症的危险因素,临床需动态监测。长期随访及评估非常重要。儿童生长发育和营养不良评估也是长期监测的重点。

9 未来研究方向

关于儿童 PAP 的病因、机制及治疗仍有许多未解决的问题。继发性 PAP 的机制研究较少,抗 GM-CSF 抗体产生的机制尚不明确,先天性 PAP 导致肺纤维化和 PS 异常蓄积的机制不清,缺乏有效的治疗药物,这些都是需要关注和深入研究的问题。目前关于儿童 PAP 的诊治指南尚缺乏,希望通过该专家共识使儿科临床医师更好的认识 PAP,提高 PAP 的早期诊断,并给予相对规范的治疗,以改善整体预后。

(高立伟 曹玲 农光民 申昆玲 执笔)

高立伟和曹玲对本文有同等贡献

参与本专家建议制定和审校的专家(按姓氏拼音排序):鲍燕敏(深圳市儿童医院);曹玲(首都儿科研究所附属儿童医院);陈杰华(深圳市儿童医院);陈星(山东第一医科大学附属省立医院);丁圣刚(安徽医科大学第一附属医院);高立伟(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院,国家呼吸系统疾病临床医学研究中心);蒋敏(广西医科大学第一附属医院);刘秀云(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院,国家呼吸系统疾病临床医学研究中心);农光民(广西医科大学第一附属医院);沙莉(首都儿科研究所附属儿童医院);申昆玲(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院,国家呼吸系统疾病临床医学研究中心,深圳市儿童医院);孙新(空军军医大学西京医院);唐素萍[福州市第一总医院儿童专科院区(福建省福州儿童医院)];张建华(上海交通大学医学院附属新华医院);郑跃杰(深圳市儿童医院);钟礼立(湖南省人民医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Trapnell BC, Nakata K, Bonella F, et al. Pulmonary alveolar proteinosis [J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 16. DOI: 10.1038/s41572-019-0066-3.
- [2] Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis [J]. N Engl J Med, 1958, 258(23): 1123-1142. DOI: 10.1056/NEJM195806052582301.
- [3] McCarthy C, Avetisyan R, Carey BC, et al. Prevalence and healthcare burden of pulmonary alveolar proteinosis [J]. Orphanet J Rare Dis, 2018, 13(1): 129. DOI: 10.1186/s13023-018-0846-y.
- [4] Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, et al. Characteristics of a large cohort

- of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177 (7): 752-762. DOI: 10.1164/rccm.200708-1271OC.
- [5] Han S, Mallampalli RK. The Role of Surfactant in Lung Disease and Host Defense against Pulmonary Infections [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 12 (5): 765-774. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201411-507FR.
- [6] Whitsett JA, Wert SE, Weaver TE. Diseases of pulmonary surfactant homeostasis [J]. *Annu Rev Pathol*, 2015, 10: 371-393. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012513-104644.
- [7] Perez-Gil J, Weaver TE. Pulmonary surfactant pathophysiology: current models and open questions [J]. *Physiology (Bethesda)*, 2010, 25 (3): 132-141. DOI: 10.1152/physiol.00006.2010.
- [8] Fujita Y, Matsuoka N, Temmoku J, et al. JAK inhibitors impair GM-CSF-mediated signaling in innate immune cells [J]. *BMC Immunol*, 2020, 21 (1): 35. DOI: 10.1186/s12865-020-00365-w.
- [9] Kumar A, Abdelmalak B, Inoue Y, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in adults: pathophysiology and clinical approach [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6 (7): 554-565. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30043-2.
- [10] 许巍, 申昆玲. 儿童肺蛋白沉积症 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33 (4): 317-320. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.04.020.
- Xu W, Shen KL. Pediatric pulmonary alveolar proteinosis [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2018, 33 (4): 317-320. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.04.020.
- [11] Seymour JF, Presneil JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166 (2): 215-235. DOI: 10.1164/rccm.2109105.
- [12] Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349 (26): 2527-2539. DOI: 10.1056/NEJMra023226.
- [13] 肺蛋白沉积症共识专家组, 中国罕见病联盟呼吸病学分会, 中华医学会呼吸病学分会间质性肺疾病学组. 重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子雾化吸入治疗自身免疫性肺蛋白沉积症的专家共识 (2022 年版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2022, 45 (9): 865-871. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20220406-00286.
- Expert Consensus Group of Pulmonary Alveolar Proteinosis; the Rare Lung Disease Alliance, China Alliance of Rare Diseases; Interstitial Lung Disease Group, Chinese Thoracic Society, Chinese Medical Association. Consensus statement on inhaled recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis (2022) [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2022, 45 (9): 865-871. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20220406-00286.
- [14] Verhasselt-Crinquette M, Franquet-Ansart H, Rakza T, et al. Congenital pulmonary alveolar proteinosis related to a surfactant protein B deficiency: report of two cases [J]. *Ann Pathol*, 2009, 29 (6): 481-484. DOI: 10.1016/j.annpat.2009.10.030.
- [15] Tredano M, Griese M, Brasch F, et al. Mutation of SFTPC in infantile pulmonary alveolar proteinosis with or without fibrosing lung disease [J]. *Am J Med Genet A*, 2004, 126A (1): 18-26. DOI: 10.1002/ajmg.a.20670.
- [16] Iwatani N, Mabe H, Devriendt K, et al. Deletion of NKX2.1 gene encoding thyroid transcription factor-1 in two siblings with hypothyroidism and respiratory failure [J]. *J Pediatr*, 2000, 137 (2): 272-276. DOI: 10.1067/mpd.2000.107111.
- [17] Suzuki T, Sakagami T, Young LR, et al. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis: pathogenesis, presentation, diagnosis, and therapy [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182 (10): 1292-1304. DOI: 10.1164/rccm.201002-0271OC.
- [18] Wang Y, Thomson CA, Allan LL, et al. Characterization of pathogenic human monoclonal autoantibodies against GM-CSF [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110 (19): 7832-7837. DOI: 10.1073/pnas.1216011110.
- [19] Whitsett JA, Wert SE, Weaver TE. Diseases of pulmonary surfactant homeostasis [J]. *Annu Rev Pathol*, 2015, 10: 371-393. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012513-104644.
- [20] Alavuk Kundović S, Popović L. Congenital Pulmonary Alveolar Proteinosis: From Birth to Ten-years of Age [J]. *Indian J Pediatr*, 2017, 84 (9): 721-723. DOI: 10.1007/s12098-017-2365-6.
- [21] Hildebrandt J, Yalcin E, Bresser HG, et al. Characterization of CSF2RA mutation related juvenile pulmonary alveolar proteinosis [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9: 171. DOI: 10.1186/s13023-014-0171-z.
- [22] Kröner C, Wittmann T, Reu S, et al. Lung disease caused by ABCA3 mutations [J]. *Thorax*, 2017, 72 (3): 213-220. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208649.
- [23] Nogue LM. Genetic mechanisms of surfactant deficiency [J]. *Biol Neonate*, 2004, 85 (4): 314-318. DOI: 10.1159/000078171.
- [24] Sirin Kose S, Asilsoy S, Uzuner N, et al. Pulmonary Alveolar Proteinosis in Hereditary and Autoimmune Forms with 2 Cases [J]. *Pediatr Emerg Care*, 2020, 36 (8): e470-e472. DOI: 10.1097/PEC.0000000000001536.
- [25] 刘小琴, 丁晶晶, 赵琪, 等. 109 例肺蛋白沉积症临床影像及病理特征分析 [J]. *临床肺科杂志*, 2020, 25 (5): 649-653. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2020.05.001.
- Liu XQ, Ding JJ, Zhao Q, et al. Clinical, radiologic and pathological features of 109 cases of pulmonary alveolar proteinosis [J]. *J Clin Pulmon Med*, 2020, 25 (5): 649-653. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2020.05.001.
- [26] Bush A, Cunningham S, de Blic J, et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children [J]. *Thorax*, 2015, 70 (11): 1078-1084. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207349.
- [27] Holbert JM, Costello P, Li W, et al. CT features of pulmonary alveolar proteinosis [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2001, 176 (5): 1287-1294. DOI: 10.2214/ajr.176.5.1761287.
- [28] Allwood BW, Bennji S. Crazy Paving in Pulmonary Alveolar Proteinosis [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (3): 275. DOI: 10.1056/NEJMc1908563.
- [29] Griese M. Pulmonary Alveolar Proteinosis: A Comprehensive Clinical Perspective [J]. *Pediatrics*, 2017, 140 (2): e20170610. DOI: 10.1542/peds.2017-0610.
- [30] Uchida K, Nakata K, Carey B, et al. Standardized serum GM-CSF autoantibody testing for the routine clinical diagnosis of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis [J]. *J Immunol Methods*, 2014, 402 (1-2): 57-70. DOI: 10.1016/j.jim.2013.11.011.
- [31] Bonella F, Ohshima S, Miaoian C, et al. Serum KL-6 is a predictor of outcome in pulmonary alveolar proteinosis [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8: 53. DOI: 10.1186/1750-1172-8-53.
- [32] Guo WL, Zhou ZQ, Chen L, et al. Serum KL-6 in pulmonary alveolar proteinosis: China compared historically with Germany and Japan [J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9 (2): 287-295. DOI: 10.21037/jtd.2017.02.14.
- [33] 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. DOI: 10.1148/rj.236035101.
- [34] Campo I, Luisetti M, Griese M, et al. Whole lung lavage therapy for pulmonary alveolar proteinosis: a global survey of current practices and procedures [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2016, 11 (1): 115. DOI: 10.1186/s13023-016-0497-9.
- [35] Kaenmuang P, Navasakulpong A. Efficacy of whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis: a 20-year experience at a reference center in Thailand [J]. *J Thorac Dis*, 2021, 13 (6): 3539-3548. DOI: 10.21037/jtd-20-3308.
- [36] 陈响, 张炳东, 谭志军, 等. 全肺灌洗治疗遗传性肺蛋白沉积症 1 例 [J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60 (4): 350-352. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20211223-01073.
- Chen X, Zhang BD, Tan ZJ, et al. Whole lung lavage in the case of hereditary pulmonary alveolar proteinosis [J]. *Chin J Pediatr*, 2022, 60 (4): 350-352. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20211223-01073.
- [37] 安康, 白洁, 顾洪斌, 等. 全肺灌洗治疗婴儿肺蛋白沉积症一例并文献复习 [J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58 (1): 46-50. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.01.011.
- An K, Bai J, Gu HB, et al. Whole lung lavage in an infant with pulmonary alveolar proteinosis and literature review [J]. *Chin J Pediatr*, 2020, 58 (1): 46-50. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.01.011.
- [38] Reiter K, Schoen C, Griese M, et al. Whole-lung lavage in infants and children with pulmonary alveolar proteinosis [J]. *Paediatr Anaesth*, 2010, 20 (12): 1118-1123. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2010.03442.x.
- [39] Leth S, Bendstrup E, Vestergaard H, et al. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: treatment options in year 2013 [J]. *Respirology*, 2013, 18 (1): 82-91. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2012.02274.x.
- [40] Trapnell BC, Inoue Y, Bonella F, et al. Inhaled Molgramostim Therapy in Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 (17): 1635-1644. DOI: 10.1056/NEJMoa1913590.
- [41] Garber B, Albore J, Wang T, et al. A plasmapheresis protocol for refractory pulmonary alveolar proteinosis [J]. *Lung*, 2015, 193 (2): 209-211. DOI: 10.1007/s00408-014-9678-2.
- [42] Soyce B, Borie R, Menard C, et al. Rituximab for auto-immune alveolar proteinosis, a real life cohort study [J]. *Respir Res*, 2018, 19 (1): 74. DOI: 10.1186/s12931-018-0780-5.
- [43] Punatar AD, Kusne S, Blair JE, et al. Opportunistic infections in patients with pulmonary alveolar proteinosis [J]. *J Infect*, 2012, 65 (2): 173-179. DOI: 10.1016/j.jinf.2012.03.020.
- [44] Eldridge WB, Zhang Q, Faro A, et al. Outcomes of Lung Transplantation for Infants and Children with Genetic Disorders of Surfactant Metabolism [J]. *J Pediatr*, 2017, 184: 157-164. e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.01.017.
- [45] Santamaria F, Brancaccio G, Parenti G, et al. Recurrent fatal pulmonary alveolar proteinosis after heart-lung transplantation in a child with lysinuric protein intolerance [J]. *J Pediatr*, 2004, 145 (2): 268-272. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.04.047.
- [46] McCarthy C, Lee E, Bridges JP, et al. Statin as a novel pharmacotherapy of pulmonary alveolar proteinosis [J]. *Nat Commun*, 2018, 9 (1): 3127. DOI: 10.1038/s41467-018-05491-z.
- [47] Happle C, Lachmann N, Ackermann M, et al. Pulmonary Transplantation of Human Induced Pluripotent Stem Cell-derived Macrophages Ameliorates Pulmonary Alveolar Proteinosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198 (3): 350-360. DOI: 10.1164/rccm.201708-1562OC.
- [48] Frémont ML, Hadchouel A, Schweitzer C, et al. Successful haematopoietic stem cell transplantation in a case of pulmonary alveolar proteinosis due to GM-CSF receptor deficiency [J]. *Thorax*, 2018, 73 (6): 590-592. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-211076.
- [49] Ishii H, Seymour JF, Tazawa R, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis complicating myelodysplastic syndrome results in worsening of prognosis: a retrospective cohort study in Japan [J]. *BMC Pulm Med*, 2014, 14: 37. DOI: 10.1186/1471-2466-14-37.

(收稿日期: 2023-09-24)

(本文编辑: 李建华)