

特发性肺含铁血黄素沉着症的诊断与治疗

高苏苏, 于文成

(青岛大学附属医院呼吸内科, 山东 青岛 266011)

摘 要:特发性肺含铁血黄素沉着症是一种罕见的可能致命的弥漫性肺泡内出血性疾病。原因未明,以广泛的肺毛细血管出血为特点,血红蛋白分解后形成的以含铁血黄素形式沉着在肺泡间质,最后导致肺纤维化。多发生于新生儿及儿童,反复咯血、缺铁性贫血和弥散性肺浸润三联征是其特征性表现。经铁染色检测痰、胃液、支气管肺泡灌洗液或肺组织发现含铁血黄素巨噬细胞是最为重要的诊断方法。激素及免疫抑制剂是目前治疗的方法,因其临床表现不具有特异性所以误诊率极高,所以早期诊断十分重要,早期干预可降低病死率。

关键词:特发性肺含铁血黄素沉着症;诊断;治疗

中图分类号:R563.7

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.17.016

文章编号:1006-1959(2018)17-0049-05

Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis

GAO Su-su, YU Wen-cheng

(Department of Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266011, Shandong, China)

Abstract: Idiopathic pulmonary hemosiderosis is a rare, potentially fatal, diffuse alveolar hemorrhagic disease. The reason is unknown. It is characterized by extensive pulmonary capillary hemorrhage. The hemoglobin decomposes and forms hemosiderin in the form of hemosiderin, which eventually leads to pulmonary fibrosis. It occurs mostly in newborns and children. Repeated hemoptysis, iron deficiency anemia and diffuse pulmonary infiltration are characteristic features. The detection of hemosiderin macrophages by iron staining for sputum, gastric juice, bronchoalveolar lavage or lung tissue is the most important diagnostic method. Hormones and immunosuppressive agents are currently the treatment methods. Because their clinical manifestations are not specific, the rate of misdiagnosis is extremely high, so early diagnosis is very important, and early intervention can reduce the mortality rate.

Key words: Idiopathic pulmonary hemosiderosis; Diagnosis; Treatment

特发性肺含铁血黄素沉着症 (idiopathic pulmonary hemosiderosis, IPH) 是一种罕见的可能致命的弥漫性肺泡内出血性疾病,这种疾病是由 Rudolf Virchow 在 1864 年首次描述的,1931 年 Geelan 等人总结了该病的临床特点,故又称 Geelan 病^[1]。该病目前病因未明,可能与免疫、环境等因素相关。IPH 多发生于新生儿及儿童,反复咯血、缺铁性贫血和弥散性肺浸润三联征是其特征性表现。因其临床表现不具有特异性,大部分患者最初会被误诊为贫血或胃肠道出血,误诊率极高,所以早期诊断十分重要。本文简述 IPH 的病因、发病机制、临床表现及诊疗方法,以期有助于该病的临床诊治。

1 流行病学

IPH 的发病率大约为 0.24~1.23 人/百万人,多发生于新生儿及儿童,约 1/5 发生于成人^[2],偶见于老年人。Chen XY 等人^[3]对 37 例患者的临床研究发现,诊断中位年龄为 34 岁(18~83 岁),57%在 30 岁以后被诊断出,症状发作的中位年龄为 25 岁,平均诊断时间延迟 2.3 年。儿童患者男女间发病率相等。作者简介:高苏苏(1992.9-),女,山东日照人,本科,医师,研究方向:呼吸内科疾病的诊治

当,在成人中,男女发病率约为 2:1。主要发生于春季、秋季,80%的患者生活在农村、社会经济状况不佳的地方。IPH 的死亡率高达 50%^[4]。

2 发病原因

IPH 的准确发病机制目前尚不清楚,但是有许多研究假设来解释此病的病因,包括自身免疫、遗传因素、环境因素等。

2.1 肺泡组织及结构细胞等异常 肺泡上皮细胞发育和功能异常,破坏了肺泡毛细血管的稳定,引起反复出血;肺弹力纤维存在异常的酸性粘多糖,使血管壁弹性削弱并扩张。

2.2 遗传因素 通过一些已有的家族性病例的报道,如患者的父母系近亲婚配、发病者或同胞兄弟等,提示该病可能存在遗传背景,但尚无基因证实。并且此病因相关病例报道较少,目前为止遗传因素并没有得到很大的重视。

2.3 环境因素 真菌所含的毒素可通过抑制蛋白合成,影响肺泡内膜下血管的生成而导致肺泡出血,因此不排除真菌及毒物等环境因素导致肺出血的反复发作。

2.4 免疫因素 许多学者认为本病与免疫因素有关,糖皮质激素及免疫抑制剂治疗有效也支持此观点,研究表明,许多患者血清 IgG、IgA、IgM 均增高,以 IgA 更明显,部分患者嗜酸性粒细胞增高,可有抗核抗体、冷球蛋白抗体阳性,这些均支持本病与免疫功能异常有关。部分 IPH 患者对牛奶过敏^[9],血清中发现对牛奶抗原反应的沉淀素,停用牛奶后,临床症状及肺部浸润表现消失,再次服用牛奶后症状再次出现,此类患者称为 Heiner syndrome;部分 IPH 患者对麸质过敏,可同时合并乳糜泻,此类患者称为 Lane-Hamilton Syndrome^[6]。

3 临床表现

IPH 典型的临床三联征为贫血、咯血和肺部浸润,大多数成年人的初始表现为咳嗽、咯血,而儿童早期的临床表现通常是原因不明的贫血。临床上通常将此病分为急性出血期和慢性发作期。急性出血期的患者通常为突然起病,可有咳嗽、咯血、呼吸困难^[7,8],贫血加重。患者自觉胸闷、气短、呼吸加快、心悸,也可有发热及非特异性胸痛,肺部查体可正常,也可闻及哮鸣音及细湿性啰音。慢性期的患者通常反复发作咳嗽、咯血,呼吸困难等症状,患者可有消瘦、发育迟缓、贫血貌等。许多患者最初表现为缺铁性贫血而被误诊。反复发作的弥漫性肺泡出血和肺巨噬细胞中异常血卟啉的积聚,导致肺泡基底膜增厚,最终可导致间质纤维化。

4 检验检查

IPH 无特异性的检验检查结果,只有与其症状相关的检验检查结果。

4.1 实验室检查 ①血红蛋白下降:贫血可能是 IPH 的唯一征象^[9],急性期由于急性出血及缺铁性贫血,血红蛋白可短时间内明显下降;慢性长期出血患者常表现为血转铁蛋白<40%,细胞内外铁减低,血清铁减低。监测血红蛋白对早期快速诊断具有重要作用,可作为初筛指标。②骨髓象:红细胞增生活跃,以红系增生为主,髓内储存铁降低。③血清胆红素增加:由于血红蛋白在肺泡内被破坏,故血清胆红素可增加。④部分患者血清 IgG、IgM、IgA 可见增高,部分儿童患者中有 50% 的患者嗜酸性粒细胞增高,可能与免疫因素有关;而 IPH 通常 ANCA、ANA、RF 等都为阴性。

4.2 肺功能检查 IPF 急性期因肺泡出血,红细胞血红蛋白可摄取部分 CO,故肺弥散功能可以正常甚

至升高,而 DLCO 显著升高,可能预示肺泡出血。在慢性期发生肺间质纤维化后,弥散功能开始下降,伴有限制性通气功能障碍。在疾病后期如合并肺气肿及肺心病时,还会出现混合性通气功能障碍。

5 影像学检查

尽管 IPF 在影像学上没有特异性的表现,但在疾病不同的时期有不同的影像学表现,如急性期以磨玻璃影为特征,慢性期主要表现为肺纤维化和蜂窝肺。Copley SJ 等人^[10]评估了胸片和 CT 在诊断 IPH 中的准确性,认为在 IPF 的诊断中,CT 的准确性明显高于胸片,而 HRCT 较普通 CT 平扫准确性更高。因此,及时行影像学检查可以指导疾病的早期诊断。

5.1 X 线 胸部 X 线是最初的筛查工具,它在诊断肺内初出血有较高的准确性,并且可以观察到多种实质和胸膜的病变,但是 30% 的咯血患者胸片表现为正常的^[11]。因此,通常会建议咯血的患者进行进一步的检查。IPH 发病初期可能无明显异常改变,急性发作期可表现为弥漫性渗出影,常可见双肺弥漫性斑片、斑点样影,以中下肺野及内带明显。肺内出血停止后,阴影一般在数周内可明显吸收。慢性期可见广泛的间质纤维化改变。

5.2 CT IPH 的主要影像学表现为磨玻璃影和小叶间隔增厚,但是没有特异性,不排除其他原因导致的肺泡出血。初期表现为磨玻璃影,中后期可为结节影,HRCT 上小叶间质增厚现象明显。当出血迅速、量较大时可表现为大片渗出浸润影、实变影;出血停止后,阴影 1~2 周可消失。慢性期可见肺纤维化和蜂窝肺,重者可见囊样透明区。有国内学者^[12]对 IPH 患者进行胸部 HRCT 检查,HRCT 显示的肺内局限性病变包括均匀磨玻璃影、晕状影、结节影和不均匀磨玻璃影;非局限性病变包括磨玻璃、细网状和细沙粒状改变。

6 病理学检查

患者的痰液或肺泡灌洗液等在病理学上观察到明显的含铁血黄素的巨噬细胞,是诊断本病的重要依据,但诊断的金标准是肺活检。肺毛细血管破裂出血后,肺泡巨噬细胞在出血 36~72 h 内将血红蛋白中的铁转化成含铁血黄素,含铁血黄素巨噬细胞在 1~2 个月后于肺内沉积并引起反应。持续和反复发作的肺内出血导致慢性的肺含铁血黄素沉着可引起肺部广泛的病理改变。

6.1 大体标本 因铁沉着和纤维组织浸润,外观呈褐

色实质样变,质地较硬,重量增加,Virchow 称之为“棕色硬肺”(brown lung induration)。

6.2 显微镜检查 肺泡上皮肿胀、变性、脱落和增生,肺泡腔内可见含有红细胞或含铁血黄素的吞噬细胞,泡壁弹性纤维变性、毛细血管增生,基底膜增厚,肺内小动脉弹性纤维变性,含铁血黄素沉着;HE 和普鲁士染色可见肺泡腔内含大量含铁血黄素细胞,Masson 染色可见肺泡壁弹性纤维变性,但肺泡及血管上皮基底膜完整。

7 诊断

对 IPF 来说诊断相当重要,47%的患者初步诊断需 2 个月,14.5%的患者确诊需要 6 个月以上,在 Chin CIC^[13]等人的研究中,从症状发作到明确诊断的平均时间为 30 个月,约 63%的患者会被误诊,可能被误诊为贫血、胃肠道出血、肺炎、哮喘,所以说 IPH 的确诊非常重要。

IPH 的诊断主要基于以下几点:①出现肺内出血的相关临床表现,如咳嗽、咯血、呼吸困难等;②影像学上表现为弥漫性斑片影及毛玻璃影,无特异性;③病理学上在痰液、胃液、肺泡灌洗液中找到大量红细胞和含铁血黄素沉着症;④IPH 的诊断主要是诊断排除。IPH 的诊断基于排除肺内出血和全身性疾病及其他原因,当患者出现原因不明的贫血和双肺浸润时,应怀疑有肺出血;此外,应排除自身免疫性疾病和凝血功能障碍。考虑到 IPH 与乳糜泻和牛奶蛋白过敏之间的关联,应该在所有患者中进行这些情况的筛查。

诊断 IPH 的金标准是肺活检,但这是一种侵入性的方法,另一种诊断 IPH 的特异性和敏感性较高方法是支气管肺泡灌洗,该方法可以看到明显的含铁血黄素的巨噬细胞以明确诊断。有学者建议,当贫血的严重程度与影像学检查结果不符时,即使没有胃肠道症状,也可以进行胃肠道内镜检查及活检,通过对胃液检测分析,同样可以明确诊断,这是一项简单而可靠的方法,可用于儿童^[9]。

8 鉴别诊断

8.1 心功能不全 左心衰时可致肺水肿,有咯粉红色泡沫样痰,与 IPH 不同的是左心衰可有劳力性呼吸困难、端坐呼吸等症状,双肺可闻及湿啰音,实验室检查 BNP 升高,肌钙蛋白可升高,心脏超声可见心脏改变。

8.2 肺出血肾炎综合征 肺出血肾炎综合征即 Goodpasture 综合征,本综合征的呼吸系统症状与 IPH 相

似,多表现为咳嗽、呼吸困难和咯血,也常有贫血,不同的是可有血尿、蛋白尿;胸部 X 线典型表现为双侧弥漫性对称性肺门周围浸润。Goodpasture 综合征和特发性肺含铁血黄素沉着在肺超微结构的差异,在 Goodpasture 综合征主要表现为弥漫性血管损伤,内皮细胞间隙增宽,免疫荧光观察可见相当典型清晰的 IgG 线性沉积,有时可见毛细血管祥周围 IgM 沉积,偶可见 IgA 沉积^[14]。

8.3 Wegener 肉芽肿 Wegener 肉芽肿是(WG)是一种坏死性小血管血管炎,肺部受累是此病的特征之一,约 50%的患者起病时即有肺部症状,80%以上的患者在整个疾病过程中也会出现肺部表现^[15]。临床表现上会出现咳嗽、咯血,严重时可发生弥漫性肺泡内出血,出现呼吸困难、呼吸衰竭,肺部影像学可见肺部阴影。此病最主要的诊断是依靠病理学,显微镜下, WG 的特征是实质性坏死、血管炎、肉芽肿性炎症,大多数肺活检显示此特征,其中最主要的是实质坏死。与 IPH 的鉴别可见:①实验室检查:ANA、ANCA 等免疫指标可为阳性;②组织活检:特点是血管炎、肉芽肿和坏死。

8.4 系统性红斑狼疮 系统性红斑狼疮是一种累及多系统、多器官并有多种自身抗体出现的自身免疫性疾病,50%~70%的患者会有肺部症状。此病与 IPF 不同,为全身性的疾病,90%以上有关节痛者,常为先发症状,80%的病例可出现皮肤损害,特征性表现为蝶形红斑;85%以上的患者于病程中可有不同程度发热,多伴有 ANA 阳性。此病还会累及心血管系统、消化系统、神经系统等。

8.5 其他原因所致的肺泡出血性疾病 如其他免疫系统相关疾病、过敏所致疾病、感染性疾病及外伤所致肺泡出血。某些支气管内出血虽不是肺泡出血,但可吸入肺泡内,出现类似肺泡出血的相关表现,有其原发病的特征。

9 治疗

目前尚无特异性的治疗方案,总体而言,控制疾病急性发作、避免肺间质纤维化是治疗的关键。尽管有很多成功使用免疫抑制剂、血浆置换术或静脉注射免疫球蛋白的综合报道,但是这些治疗方法的理论依据仍不清楚,此外不同的患者治疗疗效也并不确定。目前最主要的治疗如下。

9.1 一般治疗 若是有牛奶、麸麦过敏,应停止食用;急性发作需卧床休息,必要时给予吸氧以及止血治疗,预防咯血及窒息。对于贫血可补充铁剂等补血治

疗,也可应用促红细胞生成素。

9.2 糖皮质激素 是目前控制 IPH 急性期症状疗效最为肯定的药物,糖皮质激素可以增加细胞膜稳定性和减少血管渗出,可迅速改善出血症状。全身性糖皮质激素应用可以降低急性发作肺泡出血的发病率和死亡率,并控制肺纤维化的进展,推荐剂量为泼尼松 $<2\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,持续 2 个月,然后逐渐减少剂量。在一项研究中^[16],开始给予患者泼尼松 80 mg ($1.5\text{ mg}/\text{kg}$) 治疗,1 个月后逐渐减量至 $48\text{ mg}/\text{d}$,并在第 6 个月末停药,患者的治疗效果很好,血象及肺功能均恢复至正常,且之后每年咯血的次数减少至 1~2 次,每次咯血量减少至 1 ml 左右。也有研究表示^[17],在患者症状缓解后 2~3 周后逐渐减量 [$<1\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$],并维持治疗 1~2 年,小剂量激素长期维持治疗可以降低风险,改善预后;但是仍有部分人认为长期低剂量糖皮质激素维持治疗对于疾病的整体疗效与预后没有明显的影响。Li YT^[18]等曾报道了 2 例 IPH 儿童患者在病情危及生命的情况下应用大剂量激素冲击 [$10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$] 3 d 后,剂量降至 $2\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,1 周后患儿病情明显好转。

9.3 免疫抑制剂 免疫抑制治疗已被广泛使用,特别是在激素依赖或耐药的情况下,对于 IPH 的治疗,糖皮质激素与免疫抑制剂联合使用被认为是最佳的治疗方案。硫唑嘌呤联合皮质激素可能是最好的治疗方案,特别是在预防 IPH 恶化中硫唑嘌呤最常用,推荐剂量为 $1.5\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,成人用量 $50\sim 100\text{ mg}/\text{d}$,疗程通常 1 年以上,可有效控制症状及预防急性发作,长期小剂量使用 [$1.5\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$] 可能对长期治疗与预后有益处。免疫抑制剂的应用可减少糖皮质激素的用量,甚至有报道儿童 IPH 可以实现使用 6MP 至无激素长期缓解^[19,20]。

10 预后

IPH 最常见的死因是大量肺出血所致的急性呼吸衰竭或严重肺纤维化引起的慢性呼吸衰竭和肺心病。一般来说,儿童的预后较成人差,儿童的平均生存期为 2.5~3 年,成人急性期的死亡率为 14% ^[3]。随着激素及免疫抑制剂的应用,5 年生存率有明显的提高,研究发现激素的使用使得 IPH 患者 5 年生存率升高到为 86% ^[18]。

11 总结

特发性肺含铁血黄素沉着症是一种原因不明的肺出血性疾病,典型的表现为咳嗽、气促、咯血及缺

铁性贫血,影像学上通常表现为肺浸润影,HRCT 对于早期诊断有一定价值,常表现为磨玻璃影及小叶间隔增厚。最有效地诊断方法是痰液、肺泡灌洗液或胃液等病理学上观察到明显的含铁血黄素的巨噬细胞。多次行 HRCT、支气管镜检查有助于 IPH 的早期诊断。目前尚无特异性的治疗方案,主要治疗是使用激素及免疫抑制剂治疗。

参考文献:

- [1]National Clinical Guideline Centre (UK).Diagnosis and Management of Suspected Idiopathic Pulmonary Fibrosis:Idiopathic Pulmonary Fibrosis[J].American Family Physician,2013(10):2527.
- [2]Koker SA,Gozmen S,Oymak Y,et al.Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis Mimicking Iron Deficiency Anemia:A Delayed Diagnosis[J].Hematology Reports,2017,9(2):7048.
- [3]Chen XY,Sun JM,Huang XJ.Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis in Adults:Review of Cases Reported in the Latest 15 Years[J].Clin Respir J,2017,11(6):677-681.
- [4]Castellazzi L,Patria MF,Frati G,et al.Idiopathic pulmonary haemosiderosis in paediatric patients:how to make an early diagnosis[J].Italian Journal of Pediatrics,2016,42(1):86.
- [5]Panda PK,Sriranga R,Kaur K,et al.Lane Hamilton Syndrome[J].Indian J Pediatr,2018,85(8):699.
- [6]Afzal N,Mushtaq A,Rahman A,et al.Idiopathic pulmonary haemosiderosis presenting as severe iron deficiency anaemia—a case from Pakistan[J].J Pak Med Assoc,2012,62(8):845-847.
- [7]Siu KK,Li R,Lam SY.Unexplained childhood anaemia:idiopathic pulmonary hemosiderosis[J].Hong Kong Med J,2015,21(2):172-174.
- [8]Potalivo A,Finessi L,Facondini F,et al.Severe Respiratory Distress in a Child with Pulmonary Idiopathic Hemosiderosis Initially Presenting with Iron-Deficiency Anemia [J].Case Rep Pulmonol,2015(8):876904.
- [9]Eldem I,Ileri T,Ince E,et al.Idiopathic pulmonary hemosiderosis with allergic asthma diagnosis in a pediatric patient [J].J Pediatr Hematol Oncol,2015,37(7):e435.
- [10]Copley SJ,Coren M,Nicholson AG,et al.Diagnostic Accuracy of Thin-Section CT and Chest Radiography of Pediatric Interstitial Lung Disease [J].American Journal of Roentgenology,2012,174(2):549-554.
- [11]Singh D,Bhalla AS,Veedu PT,et al.Imaging evaluation of hemoptysis in children [J].World Journal of Clinical Pediatrics,2013,2(4):54-64.
- [12]陈霞,侯振洲.儿童特发性肺含铁血黄素沉着症 HRCT 表现分析[J].医学影像学杂志,2015(6):1112-1114.
- [13]Chin CIC,Kohn SL,Keens TG,et al.A physician survey reveals differences in management of idiopathic pulmonary hemosiderosis

- [J].Orphanet Journal of Rare Diseases,2015,10(1):98.
- [14]Lübbecke F.Particularities of Goodpasture Syndrome [J].Deutsches Arzteblatt International,2017,114(39):662.
- [15]Lally L,Spiera RF.Pulmonary Vasculitis[J].Rheumatic Disease Clinics of North America,2015,41(2):315-331.
- [16]Kahraman H,Koksai N,Ozkan F.Eight Years Follow-up of a Case with Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis After Corticosteroid Therapy [J].North American Journal of Medical Sciences,2012,4(1):49-51.
- [17]Doi T,Ohga S,Ishimura M,et al.Long-term liposteroid therapy for idiopathic pulmonary hemosiderosis [J].European Journal of Pediatrics,2013,172(11):1475-1481.
- [18]Li YT,Guo YX,Cai LM,et al.Methylprednisolone pulse therapy rescued life-threatening pulmonary hemorrhage due to idiopathic pulmonary hemosiderosis [J].Am J Emerg Med,2017,35(11):1786.e3-1786.e7.
- [19]Xu LH,Ou RQ,Wu BJ,et al.Corticosteroid in combination with leflunomide and mesenchymal stem cells for treatment of pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis [J].J Trop Pediatr,2017,63(5):389-394.
- [20]Mukai Y,Agatsuma T,Ideura G.Early Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Haemosiderosis:Increased Haemosiderin-laden Macrophages in Repeat Bronchoscopy[J].Respirology Case Reports,2018,6(3):e00304.
- 收稿日期:2018-6-14;修回日期:2018-7-10
编辑/王海静