

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.030

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.030

## 急性纤维素性机化性肺炎的研究进展

文誉<sup>1</sup> 综述 李爱民<sup>2</sup> 审校

(山西医科大学 1. 第一临床医学院; 2. 第一医院呼吸与危重症医学科, 太原 030001)

**[摘要]** 急性纤维素性机化性肺炎(acute fibrinous and organizing pneumonia, AFOP)是一种具有急性、亚急性临床表现, 组织病理学表现以肺泡腔内“均质嗜酸性纤维素球”改变为显著特征的一种与急性肺损伤相关的不同于典型弥漫性肺泡损伤(diffuse alveolar damage, DAD)、隐源性机化性肺炎(cryptogenic organizing pneumonia, COP)、嗜酸性粒细胞肺炎(eosinophil pneumonia, EP)的特发性间质性肺炎的罕见的组织病理学类型。由于其临床表现、胸部CT影像学无特异性, 确诊需依据肺活检, 因此临床上易误诊及漏诊。

**[关键词]** 急性纤维素性机化性肺炎; 组织病理; 治疗

## Research progress on acute fibrinous and organizing pneumonia

WEN Yu<sup>1</sup>, LI Aimin<sup>2</sup>

(1. First School of Clinical Medicine; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

**Abstract** Acute fibrinous and organizing pneumonia (AFOP) is a rare histologic pattern of lung injury with an acute/subacute clinical presentation, which is characterized histologically by homogeneous eosinophil fibrin balls within the alveoli, as well as inflammatory cells in the interstitium, and does not meet the criteria for either diffuse alveolar damage (DAD), cryptogenic organizing pneumonia (COP) or eosinophil pneumonia (EP). Due to its non-specific clinical manifestations and images, the diagnosis should be based on lung biopsy histology, so it is easy to miss diagnosis and misdiagnosis.

**Keywords** acute fibrinous organic pneumonia; histopathology; therapy

急性纤维素性机化性肺炎(acute fibrinous and organizing pneumonia, AFOP)是由Beasley等<sup>[1]</sup>于2002年首次发现并报道的一种罕见的急性肺损伤的病理类型。2013年, 美国胸科协会/欧洲呼吸学

会<sup>[2]</sup>发布了关于特发性间质性肺炎的最新分类, AFOP被确认为特发性间质性肺炎的一种罕见的病理学类型。截至2018年, 全球文献报道不足160例。

收稿日期 (Date of reception): 2019-01-08

通信作者 (Corresponding author): 李爱民, Email: dcliaim@163.com

## 1 AFOP 病因

AFOP是特发性间质性肺炎的一种罕见病理学类型, 可以是特发性或继发性。据目前国内外文献报道, 其主要与感染、自身免疫性疾病、免疫功能状态改变、血液恶性肿瘤、药物不良反应、职业及环境暴露等因素相关<sup>[1-9]</sup>。

### 1.1 感染

AFOP患者常合并有病原体感染, 常见的有鲍曼不动杆菌、曲霉菌、肺结核、衣原体肺炎、巨细胞病毒、呼吸道合胞病毒、流感嗜血杆菌、HIV、肺组织胞浆菌病、肺孢子菌肺炎、H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>流感等。目前尚无明确证据显示AFOP的发生与肺部感染有直接关系, 但在Beasley等<sup>[1]</sup>报道中, 几乎所有的AFOP患者的组织病理学检查均表明镜下可观察到肺泡内纤维素球旁不同程度的慢性炎症细胞浸润。也有研究<sup>[9]</sup>指出AFOP可能与肺泡壁毛细血管损伤及出血有关。

### 1.2 自身免疫性疾病

常见的自身免疫性疾病包括强直性脊柱炎、抗心磷脂综合征、抗合成酶综合征、皮炎、干燥综合征、类风湿关节炎、纤维肌痛病、未分类结缔组织病、过敏性肺炎、系统性红斑狼疮、多肌炎和原发性胆汁性肝硬化等。其发病原因可能为患者需长期服用免疫抑制剂或者化疗, 使宿主免疫功能受到抑制, 导致机会感染可能性增加, 从而继发AFOP<sup>[3-4]</sup>。

### 1.3 机体免疫状态

长期使用糖皮质激素、糖尿病控制不良、酗酒、HIV、肺移植等的患者免疫功能异常, 导致机会感染可能性增加, 从而继发AFOP<sup>[3-5]</sup>。

### 1.4 血液恶性肿瘤

血液恶性肿瘤包括骨髓增生异常综合征、淋巴瘤、急性淋巴细胞白血病、急性髓性白血病、造血干细胞移植等<sup>[6]</sup>。虽然免疫抑制剂对于恶性肿瘤有效, 但长期应用免疫抑制剂后可能造成宿主肺部自身免疫状态异常, 有继发AFOP的风险<sup>[4,7]</sup>。

### 1.5 药物毒性反应

可导致毒性反应的药物有阿巴卡韦、胺碘酮、他汀类药物、博来霉素、白消安、地西他滨、依维莫司、西罗莫司和复方新诺明等。虽然

文献<sup>[8]</sup>指出药物毒性可能继发AFOP, 但对于其具体的致病机制目前尚未明确, 药物毒性与AFOP的相关性有待进一步研究。

### 1.6 职业和环境暴露

煤矿开采、石棉、粉尘、动物园工作等职业及环境因素也是AFOP的可能病因<sup>[9]</sup>。

## 2 发病机制

目前AFOP发病机制尚不清楚, 可能与弥漫性肺泡损伤(diffuse alveolar damage, DAD)中透明膜的形成机制类似。在机体肺泡损伤后, 毛细血管中的蛋白质浆液渗入肺泡腔, 并在通气的过程中水分被干燥吸收, 从而使得纤维素养物质沉积于肺泡腔内。肺泡血管损伤的最常见原因为血管炎及肺泡出血, AFOP与血管炎及肺泡出血的关系尚不明确, AFOP可能与肺泡壁毛细血管的损伤及出血有关<sup>[10]</sup>。自身免疫性疾病、感染、肾功能不全、血栓形成等均可引起肺泡毛细血管的损伤、出血、血浆外渗, 导致气腔内纤维素球形成, 这些变化可能是这些疾病某一阶段在肺部病理改变的特点之一<sup>[1,11-13]</sup>。

有学者<sup>[14]</sup>认为AFOP可能与免疫调节异常有关, 继发于自身免疫综合征, 免疫抑制治疗和造血干细胞移植可以改善其预后。

## 3 AFOP 的临床表现

AFOP在各年龄段均可发病, 主要集中在50~70岁, 男性发病率略高于女性。临床表现主要为咳嗽、气短、发热、咯血和全身症状, 少见情况下表现为胸腔积液, 罕见气胸。Beasley等<sup>[1]</sup>报道从症状发作到确诊需要19 d; Gomes等<sup>[15]</sup>报道确诊时间约43.9 d。实验室检查可有白细胞计数、C反应蛋白增高, 血气分析主要表现为低氧血症。肺功能检查的特点主要表现为限制性通气功能障碍及弥散量减低。

AFOP临床转归与起病方式直接相关。病死率与DAD相似(>50%)。一般将AFOP分为2类: 急性爆发型AFOP[类似于急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)]和亚急性AFOP[类似于隐源性机化性肺炎(cryptogenic organizing pneumonia, COP)]<sup>[1]</sup>。急性爆发型AFOP患者多迅速发展至呼吸衰竭和多脏器功能障碍, 从发病到死亡约29 d, 大多需机械通气辅助治疗, 病

死率高;亚急性AFOP患者的病程较长,与COP相似,可持续2个月以上,临床上应用糖皮质激素治疗大多有效,多可治愈,很少需要机械通气。

## 4 组织病理学及影像学表现

### 4.1 组织病理学表现

AFOP的组织病理学表现为镜下肺泡腔内可见大量纤维素性渗出物,其典型特点主要为:1)肺泡腔内可见明显的广泛分布的“均质嗜酸性纤维素球”样物质;2)与OP改变相似,AFOP的纤维素球中几乎均具有不同程度的OP表现;3)肺泡腔内纤维蛋白分布不均匀,约50%的肺泡腔受累,未形成透明膜,嗜酸性粒细胞及巨噬细胞无明显聚集表现,无肉芽肿性炎症形成,无明显成纤维细胞活动。AFOP的次要特点为肺泡间隔可见增宽,伴II型肺泡上皮细胞增生。急、慢性炎症细胞浸润可见于受累肺泡的肺泡间隔内,且病灶之间的肺组织基本正常<sup>[1]</sup>。

由于AFOP在组织病理学上常与COP, DAD及嗜酸性粒细胞肺炎(eosinophil pneumonia, EP)相伴随,因此需完全排除COP, DAD及EP等多种急性肺损伤病变后才能确诊AFOP。COP的组织病理学特点表现为呼吸性细支气管、肺泡管和肺泡内出现明显的纤维组织及纤维母细胞增生,形成Masson小体;同时病灶区肺泡间隔有时可见轻微的慢性炎症渗出表现,肺泡内几乎没有纤维素沉积。DAD是ALI/ARDS的一种典型的组织学表现,其主要的组织病理学特点为镜下肺泡内可见部分炎症细胞浸润及大量的“嗜酸性透明膜”形成,为弥漫性分布。EP的组织学特点是镜下可见肺泡内大量纤维蛋白、巨噬细胞及嗜酸性粒细胞混合聚集,部分可见大量嗜酸性粒细胞聚集于肺间质,形成嗜酸性微脓肿<sup>[1,16]</sup>。

### 4.2 胸部CT影像学表现

AFOP的胸部CT影像学特点主要为双侧弥漫性分布且以基底部分为主的磨玻璃影或融合状斑片影。其中急性起病、进展迅速的患者胸部CT影像表现与DAD类似,以基底部分为主的实变和磨玻璃阴影为主要表现;而亚急性起病患者在胸部CT影像表现上与COP类似,最常见表现为双肺多发的、游走的、分布不均匀的弥漫磨玻璃影、斑片状实变影,以外周和双肺底分布为主;也可表现为沿支气管血管束周围分布的肺实变,在实变部位的支气管扩张、支气管壁增厚;双肺弥漫的粟

粒样结节影,一侧孤立性肺大片实变影。偶见晕征、反晕征<sup>[1,14,17-19]</sup>。

## 5 AFOP 诊断

目前国内外对AFOP暂无统一的诊断标准,确诊一般根据咳嗽、胸闷、气短、发热及胸痛等临床特点以及类似COP或者DAD的特征性胸部CT影像学表现,最终确诊主要依赖于特征性的病理改变:肺泡间隔可表现为轻度增宽或淋巴细胞及浆细胞浸润,一般无明显的嗜酸性粒细胞或中性粒细胞聚集,肺泡腔内可见不同程度的纤维素样红染物质<sup>[1,16]</sup>。

AFOP的诊断依赖于大块肺组织活检标本,典型表现为镜下见广泛分布的嗜酸性纤维素球,且不形成透明膜、Masson小体形成或大量嗜酸粒细胞浸润,结合临床和胸部CT影像表现完全排除DAD, OP及EP等其他急性肺损伤病变后,可考虑诊断为AFOP<sup>[16]</sup>。目前活检最佳的方法是电视辅助胸腔镜下肺活检或CT引导下经皮肺穿刺活检<sup>[1,4,20]</sup>。

由于AFOP组织病理镜下所见纤维素球形改变可与其他如结缔组织病、肺部感染、急性肺损伤、肉芽肿、肿瘤等并存<sup>[1,3-6]</sup>,因此不能仅仅根据病理和临床表现就直接确诊为AFOP,这样可能会忽视未取材到的重要病变如结核、脓肿甚至肿瘤等。如果取材部位仅仅局限在纤维素球形成的非典型区域,则结核、脓肿甚至肿瘤等重要病变可能掩盖于AFOP的诊断中,导致漏诊<sup>[10]</sup>。因此,临床仅仅基于影像学表现或组织病理学表现来诊断AFOP是不可取的,需要临床、影像学及组织病理学检查三者密切结合,并排除DAD, OP及EP等其他急性肺损伤等病变。

## 6 AFOP 临床治疗及预后

AFOP目前国内外尚无统一标准的治疗方案,糖皮质激素是其主要的治疗药物,但其剂量和疗程尚未统一确定<sup>[1,21]</sup>。目前糖皮质激素的首次冲击剂量最大可达到1 000 mg/d<sup>[22]</sup>。治疗疗程根据病因、临床表现、胸部CT影像学变化及病程等各有不同。但在减量的过程中可能复发或者恶化,恢复高剂量时仍然有效。其他有效的药物和治疗措施包括霉酚酸酯、环磷酰胺及咪唑硫嘌呤、免疫球蛋白、肿瘤坏死因子抑制剂、机械通气、体外生命支持技术、肺局部手术切除及肺移植等<sup>[1,4,15,20,23]</sup>。Renaud-Picard等<sup>[23]</sup>报道了1例囊性

肺纤维化患者, 行双侧肺移植术后42个月出现AFOP, 44个月后第2次行双侧肺移植。然而目前没有足够的证据证明肺移植会增加AFOP风险。

### 6.1 急性爆发型 AFOP

临床上大多数患者病情进展迅速且危重, 早期即可出现急性呼吸衰竭并迅速发展至死亡; 约30%的AFOP患者需糖皮质激素联合机械通气或体外膜肺氧合等辅助治疗, 病死率高达90%<sup>[1,5]</sup>。在Beasley等<sup>[1]</sup>的报道中, 严重的AFOP患者大多死亡, 平均死亡时间为29 d, 使用机械通气辅助呼吸的AFOP患者病死率几乎为100%。

### 6.2 亚急性 AFOP

亚急性患者大多数病情进展较缓, 一般治疗效果较好, 预后尚可。目前临床上主要的治疗药物是糖皮质激素类药物联合免疫抑制剂(如环磷酰胺或吗替麦考酚酯), 多数患者可在治疗数月后基本痊愈, 但由于首次冲击时间、用药剂量及患者的依从性等不同, 部分患者可能出现症状的反复, 从而延长临床治疗时间。如果条件允许, 可外科手术行病灶部位肺部分切除术或肺移植。临床上确诊AFOP的患者预后较差, 病死率接近50%<sup>[1]</sup>。

## 7 结语

AFOP是一种新的、独立的急性/亚急性肺损伤病理类型, 与多种病因相关, 且有相似的临床、影像学及病理学特点。AFOP临床诊断较为困难, 且易与多种肺部疾病相混淆(如肺部感染、肿瘤等)。因此临床诊治不可单独依据组织病理学特点, 还应结合临床、影像学及组织病理学检查综合判断, 以期减少误诊、漏诊的可能。主要的治疗方案包括糖皮质激素、免疫抑制剂、机械通气、体外生命支持技术、肺局部手术切除及肺移植等。

### 参考文献

1. Beasley MB, Franks TJ, Galvin JR, et al. Acute fibrinous and organizing pneumonia: a histological pattern of lung injury and possible variant of diffuse alveolar damage[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2002, 126(9): 1064-1070.
2. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. ATS/ERS Committee on idiopathic interstitial pneumonias: an official American thoracic

society/European respiratory society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(6): 733-748.

3. Valim V, Rocha RH, Couto RB, et al. Acute fibrinous and organizing pneumonia and undifferentiated connective tissue disease: a case report[J]. *Case Rep Rheumatol*, 2012, 2012: 549298.
4. Kuza C, Matheos T, Kathman D, et al. Life after acute fibrinous and organizing pneumonia: a case report of a patient 30 months after diagnosis and review of the literature[J]. *J Crit Care*, 2016, 31(1): 255-261.
5. Alici IO, Yekeler E, Yazicioglu A, et al. A case of acute fibrinous and organizing pneumonia during early postoperative period after lung transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2015, 47(3): 836-840.
6. Nguyen LP, Ahdoot S, Sriratanaviriyakul N, et al. Acute fibrinous and organizing pneumonia associated with allogenic hematopoietic stem cell transplant successfully treated with corticosteroids: a two-patient case series[J]. *J Investig Med High Impact Case Rep*, 2016, 4(2): 2324709616643990.
7. Wang Y, Zhao S, Du G, et al. Acute fibrinous and organizing pneumonia as initial presentation of primary Sjögren's syndrome: a case report and literature review[J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(7): 2001-2005.
8. Nazer L, Alnajjar T, Salah S, et al. Fatal case of cryptogenic organizing pneumonia associated with everolimus[J]. *Ann Saudi Med*, 2014, 34: 437-439.
9. Kuza C, Matheos T, Kathman D, et al. Life after acute fibrinous and organizing pneumonia: a case report of a patient 30 months after diagnosis and review of the literature[J]. *J Crit Care*, 2016, 31(1): 255-261.
10. 冯安宁, 孟凡青. 急性纤维索性机化性肺炎的研究进展[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2013, 29(7): 775-778.  
FENG Anning, MENG Fanqing. Progress in research on acute fibrinous and organizing pneumonia[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2013, 29(7): 775-778.
11. Kovacević P, Stanetić M, Rajkovića Z, et al. Changes in spirometry over time in uremic patients receiving long-term hemodialysis therapy[J]. *Pneumologia*, 2011, 60(1): 36-39.
12. Turcios NL. Pulmonary complications of renal disorders[J]. *Paediatr Respir Rev*, 2012, 13(1): 44-49.
13. Hariri LP, Unizony S, Stone J, et al. Acute fibrinous and organizing pneumonia in systemic lupus erythematosus: a case report and review of the literature[J]. *Pathol Int*, 2010, 60(11): 755-759.
14. Labarinas S, Gumy-Pause F, Rougemont AL, et al. Is acute fibrinous and organizing pneumonia the expression of immune dysregulation[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2013, 35(2): 139-143.
15. Gomes R, Padrao E, Dabo H, et al. Acute fibrinous and organizing pneumonia: a report of cases in a tertiary university hospital[J].

- Medicine (Baltimore), 2016, 95(27): e4073.
16. Beasley MB. The pathologist's approach to acute lung injury[J]. Arch Pathol Lab Med, 2010, 134(5): 719-727.
  17. Kim JY, Doo KW, Jang HJ. Acute fibrinous and organizing pneumonia: Imaging features, pathologic correlation, and brief literature review[J]. Radiol Case Rep, 2018, 13(4): 867-870.
  18. Akhtar A, Ul Abideen Z. Acute fibrinous and organizing pneumonia masquerading as a lower respiratory tract infection: a case report and review of the literature[J]. BMC Research Notes, 2015, 8: 38.
  19. Vasu TS, Cavallazzi R, Hirani A, et al. A 64-year-old male with fever and persistent lung infiltrate[J]. Respir Care, 2009, 54(9): 1263-1265.
  20. Saxena P, Kumar K, Mittal S, et al. Acute fibrinous and organizing pneumonia: a rare form of nonbacterial pneumonia[J]. Indian J Crit Care Med, 2016, 20(4): 245-247.
  21. Piciucchi S, Dubini A, Tomassetti S, et al. A case of amiodarone-induced acute fibrinous and organizing pneumonia mimicking mesothelioma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 191(1): 104-106.
  22. Prahalad S, Bohnsack JF, Maloney CG, et al. Fatal acute fibrinous and organizing pneumonia in a child with juvenile dermatomyositis[J]. J Pediatr, 2005, 146: 289-292.
  23. Renaud-Picard B, Dégot T, Biondini D, et al. Successful lung retransplantation in a patient with acute fibrinous and organizing pneumonia: a case report[J]. Transplant Proc, 2015, 47(1): 182-185.

**本文引用:** 文誉, 李爱民. 急性纤维素性机化性肺炎的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(8): 1810-1814. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.030

**Cite this article as:** WEN Yu, LI Aimin. Research progress on acute fibrinous and organizing pneumonia[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(8): 1810-1814. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.030