

· 病例报告 ·

肺淋巴管肌瘤病一例报告及文献复习

赵杰¹ 李杰² 刘鑫² 黄龙² 李元勋² 伍火志²

【关键词】肺淋巴管肌瘤病；平滑肌增生；乳糜胸；气胸

肺淋巴管肌瘤病(pulmonary lymphangioliomatosis, PLAM)是一种罕见的弥漫性肺部疾病,多以肺部囊性破坏、呼吸困难、气胸反复发作、乳糜性漏液、淋巴结肿大等特点。通常为进展型,最终导致呼吸衰竭。该病好发于育龄期妇女,尤其在30岁左右,男性发病罕见。1986年刘亦庸等^[1]首次在国内对PLAM进行了临床报道。目前世界卫生组织已经将淋巴管肌瘤病(lymphangioliomyomatosis, LAM)定义为是一种低度恶性的肿瘤性疾病。由于PLAM属于罕见疾病,临床上极易误诊漏诊,为提高广大医务工作者对本病的认识及临床诊断的精确性,现将我科收治的1例PLAM患者的临床资料进行报道,以提高临床医师对该病的认识,减少误诊和漏诊。

临床资料

患者:吴某,女性,23岁,因“反复胸闷、胸痛、气促2年加重2d”于2012年5月2日入院。2年前无明显诱因出现左侧胸痛,在本院行胸部X线片检查示:左侧气胸,左肺压缩约70%,予以左侧胸腔闭式引流术治疗后好转出院。1年前再次出现气胸,于2011年3月因“左侧自发性气胸复发”入住市人民医院,行“胸腔镜下左侧肺大疱切除术”,病理检查示“先天性肺泡性囊肿”,痊愈出院。2011年10月,因“左侧胸痛2d余伴胸闷、呼吸困难”在市人民医院行胸腔闭式引流术治疗,以“左侧气胸、左侧乳糜胸”痊愈出院。2011年12月又因“左胸痛伴胸闷、气促及呼吸困难”入住市人民医院,入院给予胸腔穿刺治疗,抽出“白色液体”,经多次胸穿抽液治疗,病情好转出院。出院后感胸闷、呼吸困难,于2011年12月19日入住省人民医院,考虑左侧胸膜淋巴管破裂,经胸腔镜探查未见明显异常,行胸腔闭式引流术治疗,以“乳糜胸(非丝虫性)”症状好转后出院。2012年3月9日又因“反复胸闷、胸痛、气促2年余,加重1d”入住本院。胸部X线片示:左侧液气胸,左肺压缩约30%。诊断:①左侧自发性液气胸;②乳糜胸(非丝虫性)。入院后行胸腔闭式引流术治疗,引流出乳糜样液体,乳糜试验阳性,考虑左侧自发性乳糜胸,排除创伤性和肿瘤性原因后,考虑可能为淋巴管损伤引起。于2012年3月14日行“左侧胸腔探查;左下肺粘连

解压+肺修补+胸膜淋巴管结扎+左侧胸腔闭式引流术”,术后恢复良好。术后第10天出现右侧胸腔积液,考虑右侧淋巴管干破裂。予以胸腔穿刺抽液等对症治疗后,于2012年4月13日症状缓解出院。

2012年5月2日患者又因“反复胸闷、胸痛、气促2年加重2d”入住本院后,行胸部X线片示:左侧气胸,肺组织压缩约10%;右侧液气胸,肺组织压缩约30%;中等量积液;左上肺野条网状致密影,为术后改变。考虑右侧乳糜胸:右侧淋巴管干破裂,于2012年5月7日行右侧剖胸探查及胸导管结扎术,术后胸水乳糜试验仍阳性,查血微丝蚴(-),表明结扎胸导管手术方法效果欠佳。胸部高分辨CT(high resolution CT, HRCT)示:双肺广泛性囊状阴影(图1)。中腹部CT示:胸11—腰水平腹膜后见类圆形囊状液体密度区,融合呈团片状。下腔静脉明显受压(图2)。左侧胸腔见带状液体密度区。考虑腹膜后淋巴管瘤;左侧胸膜积液。系统回顾分析患者既往病史及相关检查后,怀疑PLAM可能性极大,但缺乏病理诊断支持。

经全院大会诊后建议行肺组织、胸膜活检以明确病因。患者家属同意后,于2012年5月30日行左肺楔形切除及胸膜活检,病理检查示:(左下肺)肺组织可见增生的梭形细胞及上皮样细胞沿脉管周围及小气道生长,瘤细胞无明显异性,邻近肺泡腔内有含铁血黄素沉积及红细胞渗出,有肺大疱形成(图3)。

免疫组织化学检测:血管内皮生长因子-D(vascular endothelial growth factor -D, VEGF-D)少量(+),平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)(++)、人类黑色素瘤单克隆抗体(HMB-45)(+),雌激素受体(estrogen receptor, ER)(-),孕激素(progesterone receptor, PR)少量(+),S100(-),Desmin可疑(+),CD34血管(+).病理诊断为PLAM。患者病情稳定后转广州医科大学第一附属医院行雷帕霉素治疗。

讨论

LAM是一种累及多系统的罕见病,其发生方式有两种,即散发性LAM(sporadic LAM, S-LAM)和结节性硬化症相关LAM(LAM with tuberous sclerosis, TSC-LAM)。据流行病学不完全统计,S-LAM在育龄期妇女人群中发病率为0.001‰~0.007‰;TSC-LAM女性患者约30%可能发病^[2,3]。现阶段研究表明,LAM发病由TSC基因突变所致,且TSC2基因突变起到重要作用^[4-6]。

DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-8773.2018.01.13

作者单位:519041 遵义医学院珠海校区¹;519000 遵义医学院第五附属(珠海)医院心胸外科²

通信作者:伍火志,Email:m18238830216@163.com

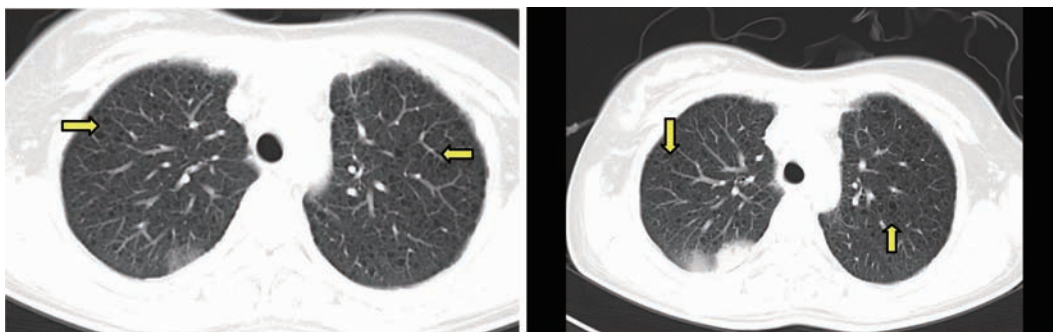


图 1 肺淋巴管肌瘤病患者高分辨 CT 检查发现肺部散在大量含气小囊腔,如箭头所示

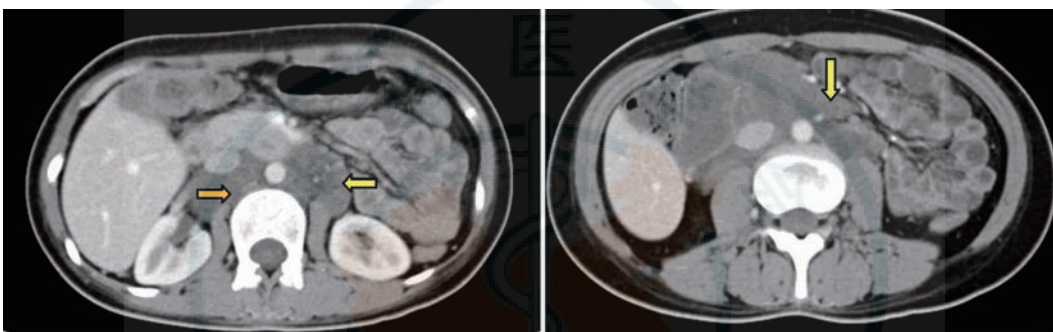


图 2 肺淋巴管肌瘤病患者中腹部 CT 检查可见腹膜后肿物,如箭头所示

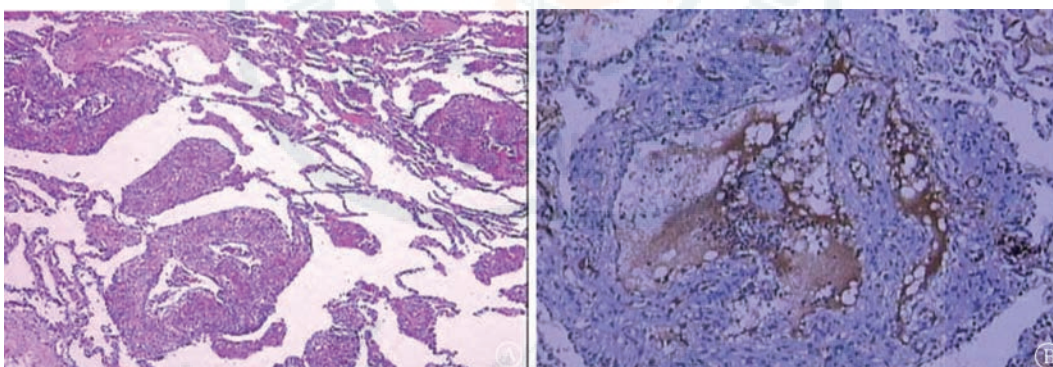


图 3 肺淋巴管肌瘤病患者病理检查结果。A. 石蜡切片,HE 染色(20×10);B. 免疫组织化学 DAB 染色(20×10)

LAM 常累及肺、肾脏、腹膜后组织、淋巴结、肝脏、纵隔、子宫、卵巢等组织。临床表现多为反复发作的气胸或乳糜性胸腔积液。肺部症状常表现为:咳嗽、咳痰、咯血、进行性呼吸困难,甚至呼吸衰竭。肺外表现为:肾脏血管脂肪瘤、腹腔肿块、腹膜后肿物、盆腔肿物等^[5,6,8,9]。

对于 PLAM 的诊断,HRCT 对其诊断具有重大意义,特征性改变为:双肺弥漫分布的大小不等的含气囊腔,囊腔直径为 2~60 mm,大部分小于 10 mm,囊壁厚度小于 1 mm,无明显肺间质纤维化及结节影,部分囊腔可见正常肺组织,随着病情进展,部分囊腔可融合成肺大疱。欧洲呼吸学会提出 LAM 确诊标准(仅针对女性患者):①特征性或符合性肺部 HRCT,以及肺活检符合 LAM 病理标准;②特征性肺部 HRCT 和下面任何一项,如血管平滑肌脂肪瘤、胸腔或腹腔

乳糜性积液、淋巴管平滑肌瘤或 LAM 淋巴结受累、确诊或拟诊的结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)。目前研究表明肺组织的病理学检查为诊断 LAM 的金标准^[7,8]。

PLAM 病理表现为异常的平滑肌样细胞围绕支气管、血管、淋巴管广泛增生,导致肺泡间距增宽、气管狭窄或阻塞;肺泡破裂形成肺的囊性改变。免疫组织化学分析研究表明,PLAM 共表达 ER、PR、HMB-45、 α -Actin、desmin 等受体,现认为黑色素相关抗原(HMB45)阳性为本病的特征性病变,具有诊断意义^[5,8-10]。但随着对 LAM 的认识和研究的加深,众多学者均发现 VEGF-D 对 LAM 的诊断及治疗后的评定都有很大帮助。2016 年美国胸科学会和日本呼吸学会联合发布的 LAM 诊疗指南指出,VEGF-D 有望成为诊断 LAM

的标志物,血管内皮细胞生长因子 D 血清含量 ≥ 800 pg/ml,可减少患者对肺组织活检的需求^[11]。

治疗及预后情况如下。①一般治疗:避免使用含雌激素的药物、戒烟、适当运动、支气管扩张剂等治疗^[5]。②抗雌激素和抗孕激素治疗:2016 年美国胸科学会和日本呼吸学会联合发布的 LAM 诊疗指南指出,孕激素、卵巢切除术、三苯氧胺、促性腺激素释放激素激动剂等都不建议用于 LAM 的治疗^[11]。③mTOR 抑制剂:雷帕霉素是目前 LAM 最有效的治疗药物^[6]。2016 年美国胸科学会和日本呼吸学会联合发布的 LAM 诊疗指南对于雷帕霉素治疗 LAM 给予了极大地肯定。雷帕霉素不仅有助于患者肺功能、生活质量的改善,并且可以缩小血管平滑肌脂肪瘤、减轻腹膜后淋巴结肿,减少乳糜性胸腔或腹腔积液的量。④肺移植:目前不做为常规治疗,但对其 PLAM 的治疗效果是肯定的^[10,12-13]。2015 年,日本首次报道了本国肺移植术后疗效评定的回顾研究,并与多个国家肺移植术后的研究结果进行了对比。该项研究^[12]提出肺移植术治疗 PLAM 有很好的效果,有效地延长了患者的生存时间,肺移植术后 10 年生存率为 73.7%。⑤中医治疗:中医学对 LAM 的文献记载较少。有学者^[14]认为 PLAM 的临床症状主要属于咳血、喘证等范畴,证候类型多为肺肾阴亏、金水不生、阴虚火旺、气虚血亏、肾不纳气等,治疗以滋阴补肾、益水生金、凉血降火、补气养血、固肾纳气为主,遂以百合固金汤辅以阿胶成功治疗。2015 年李峻等^[15]报道中西医结合对缓解 PLAM 并呼吸衰竭有一定的治疗效果,可见中药在治疗 LAM 的作用也不可忽视。本病预后差,最终多死于呼吸衰竭,自然病程一般不超过 10 年。

PLAM 属于罕见病,临床表现相对缺乏特异性,因而临床医师及影像科医师往往因对其认识不足而造成漏诊和误诊。因此,在临床工作中对反复发作的自发性气胸、胸腔积液、进行性呼吸困难、HRCT 呈肺弥漫性囊性变的患者,应考虑 PLAM 的可能,并尽早行病理及免疫学诊断,防止误诊及漏诊。

参 考 文 献

1 刘亦庸. 一种罕见疾病—胸内淋巴管肌瘤病 1 例[J]. 中国肿瘤临床, 1986, 13:116.

赵杰¹, 李杰², 刘鑫, 等. 肺淋巴管肌瘤病一例报告及文献复习[J]. 中华胸部外科电子杂志, 2018, 5(1):62-64.

2 Radzikowska E. Lymphangioliomyomatosis: new treatment perspectives[J]. Lung, 2015, 193(4):467-475.

3 Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, et al. European respiratory society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioliomyomatosis[J]. Eur Respir J, 2010, 35(1):14-26.

4 Johnson SR. Lymphangioliomyomatosis [J]. Eur Respir J, 2006, 27(5), 1056-1065.

5 Johnson SR, Taveira-DaSilva AM, Moss J. Lymphangioliomyomatosis[J]. Clin Chest Med, 2016, 37(3):389-403.

6 田欣伦, 王俊, 徐凯峰. 淋巴管肌瘤病:从分子研究到靶向治疗[J]. 国际药学研究杂志, 2017, 44(2):151-156.

7 Taveira-Dasilva AM, Moss J. Management of lymphangioliomyomatosis[J]. F1000Prime Rep, 2014, 6:116.

8 Moir LM. Lymphangioliomyomatosis: current understanding and potential treatments[J]. Pharmacol Ther, 2016, 158:114-124.

9 杨国仪, 周婧, 周志毅, 等. 肺淋巴管肌瘤病的临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2013, 29(5):554-556.

10 张龙举, 梁毅, 钟小宁, 等. 国内三十余年肺淋巴管肌瘤病 130 例临床与病理文献复习分析[J]. 中国全科医学, 2015(3):329-334.

11 McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioliomyomatosis Diagnosis and Management[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 194(6):748-761.

12 Ando K, Okada Y, Akiba M, et al. Lung Transplantation for lymphangioliomyomatosis in Japan [J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0146749.

13 Benden C, Rea F, Behr J, et al. Lung transplantation for lymphangioliomyomatosis: the European experience [J]. J Heart Lung Transplant, 2009, 28(1):1-7.

14 关登明. 百合固金汤治疗肺淋巴管平滑肌瘤病 1 例[J]. 中医杂志, 2010, 27(s2):146-146.

15 李峻, 杨雪. 中西医结合治疗淋巴管肌瘤病合并呼吸衰竭 1 例 [C]. 中国转化医学和整合医学研讨会(广州站), 2015.

(收稿日期:2017-06-15)

(本文编辑:周珠凤)