

肺淋巴管平滑肌瘤病 12 例临床分析

周菊兰¹⁾, 郑圆圆²⁾

(1) 祥云县中医医院呼吸科, 云南 祥云 672104; 2) 昆明医科大学第一附属医院呼吸内一科, 云南 昆明 650032)

[关键词] 肺淋巴管平滑肌瘤病; 诊断; 治疗

[中图分类号] R563.1*3 [文献标识码] A [文章编号] 2095-610X (2014) 11-0158-03

肺淋巴管平滑肌瘤病 (pulmonary lymphangiomyomatosis, PLAM) 是一种极少见的、呈持续发展的肺弥漫性囊性病变更, 迄今为止病因不明。好发于 13~68 岁女性, 尤其是育龄期妇女, 发病率约为百万分之一。临床表现主要是渐进性呼吸困难、咯血、胸痛、气胸、乳糜胸等^[1], 常常因合并感染出现咳嗽、咳痰症状就诊, 临床上常常误诊。回顾性分析了 2004 年 1 月至 2013 年 12 月在昆明医科大学第一附属医院住院治疗的 12 例 PLAM 病人的临床特点、影像特征、病理特征及预后, 结合文献复习讨论该病的病因、临床表现、HRCT、病理学特点、治疗及预后, 以提高对本病的认识。

1 临床资料

1.1 一般资料

研究收集昆明医科大学第一附属医院呼吸内科及胸外科 2004 年 1 月至 2013 年 12 月 12 例经肺活检确诊为肺淋巴管平滑肌瘤病的患者。12 例均为女性, 病年龄 23~53 岁, 平均 (33.1±8.9) 岁, 均无吸烟史, 无特殊工种史。

1.2 临床表现

本组 12 例中, 主要症状为进行性呼吸困难 (12 例占 100%), 咳嗽 (12 例, 占 100%), 气胸 (10 例, 占 83%), 咯血 (8 例, 占 67%), 乳糜胸 (8 例, 占 67%), 胸痛 (6 例, 占 50%)。

1.3 血气及肺功能检查

12 例患者均测定动脉血气分析, PaCO₂ 及 pH 值 12 例均正常全部患者 PaO₂ < 60 mmHg。10 例行肺功能检查, 均提示肺活量下降, FEV1% 低于正

常, FEV1/FVC 降低, 残气量增加, 肺总量增加, 表现为阻塞性通气功能障碍、弥散功能降低。

1.4 自身免疫抗体、免疫球蛋白、补体检测 12 例血 IgG、IgA、IgM 均阴性

血 ANA 阴性, A-dsDNA 阴性, ENA 阴性, ANCA: A-MPO-Ab 阴性, A-PR 阴性, A-GMB-Ab 阴性。

1.5 其他实验室检查

12 例患者中 8 例 PPD (+), 4 例 PPD (-), 4 例结核斑点实验 (-), 8 例未行该检查。12 例患者 HIV 均为阴性。

1.6 影像学表现

胸部影像: 胸部 X 线 12 例胸部 X 线均表现为弥漫性小结节, 自粟粒状到中等大小不等的结节或网状, 呈均匀分布; 肺野中可见模糊不清的少量囊样变。8 例淋巴管阻塞形成较多的 Kerley B 线; 4 例双侧胸腔积液, 4 例仅右侧胸腔积液; 另外 4 例无胸腔积液, 但有双侧气胸。12 例 HRCT 检查, 均主要表现为双肺弥漫均匀分布的大小不等的薄壁囊状气腔, 直径在 0.5~5 cm, 壁厚 < 2 mm, 囊壁周围有血管, 大多数囊腔大小为 7~10 mm。

1.7 病理检查 (1) 肺组织病理变化: 肉眼均可见肺组织及胸膜呈弥漫的蜂窝状结构, 表现为大小不等的囊腔和肺大疱, 肺表面可见广泛分布的囊肿, 直径约 0.2~2 cm。无明显的间质纤维化和结节影。8 例有肺门、纵膈、腹膜后淋巴结肿大, 同时伴有肾血管平滑肌瘤。镜下本组 12 例均可见病变为未成熟平滑肌细胞堆积在末端支气管外膜、肺泡壁和胸膜, 由于肌细胞聚积, 胶原沉积增加形成结节及水肿、出血。破坏的肺泡可相互融合形成囊, 囊壁衬覆扁平上皮和纤毛上皮, 增生的

[作者简介] 周菊兰 (1971~), 女, 云南祥云县人, 医学本科, 主治医师, 主要从事呼吸疾病诊治工作。

[通讯作者] 郑圆圆. E-mail: yuanyzheng@sina.com.

结节可突进囊内、肺泡和细支气管, 使这些壁增厚及结构紊乱。(2) 免疫组化证实在扩张的淋巴管周围平滑肌细胞: 12 例均是 HMB45 阳性、PR 阳性、ER 阳性; 6 例除上述表现外还有 actin 强阳性、desmin 阳性、CD34 强阳性、F-VII 阳性; 另外 6 例 SMA 阳性; 2 例除上述表现外还发现 CD31 阳性、CD1a 阴性、S100 阴性。

1.8 治疗及预后

12 例均予抗感染、止咳、化痰、平喘、吸氧等对症、支持治疗, 8 例配合胸腔穿刺引流治疗。确诊后 4 例曾予甲羟孕酮 20 mg, 每日 3 次口服, 因子宫内明显增厚而停药, 停药后症状加重, 予吸氧、使用支气管舒张剂、止咳、化痰等常规对症、支持治疗; 2 例确诊后服补益类中药联合泛福舒治疗, 至今 1 例已服药 8 个月, 另外 1 例服药 6 个月, 两例均自觉症状好转, 但肺功能及胸部 CT 无改善, 亦无进展, 目前仍在随访中; 6 例未同意使用抗雌激素治疗的患者, 常于症状加重时到当地医院住院治疗, 予常规抗感染、吸氧、止咳、化痰、止血、平喘治疗; 有胸腔积液时予胸水引流; 有气胸时予胸腔穿刺抽气治疗。至 2014 年 4 月随访: 6 例予常规抗感染、吸氧、止咳、化痰、止血、平喘治疗, 未同意使用抗雌激素治疗的患者中, 2 例在确诊后 21 个月内等待肺移植中死亡; 2 例年轻女性至今已分别存活 4 a 和 6 a, 2 例失访; 4 例予甲羟孕酮治疗的患者均已失访。

2 结果

12 例均为育龄期女性, 临床上以渐进性呼吸困难、咳嗽、咯血、反复气胸、胸腔积液为主; 肺功能检查, 均提示肺活量下降, $FEV_1\%$ 低于正常, FEV_1/FVC 降低, 残气量增加, 肺总量增加, 表现为阻塞性通气功能障碍、弥散功能降低。HRCT 检查示双肺弥漫均匀分布的大小不等的薄壁囊状气腔, 直径在 0.2 ~ 2 cm, 壁厚 < 2 mm, 囊壁周围有血管, 大多数囊腔大小为 7 ~ 10 mm。病理、淋巴管壁和血管壁周围增生, 肺实质呈囊性变。免疫组化染色检查示肺组织内不同成熟度的平滑肌细胞在细支气管壁、肺泡壁结果: 12 例均是 HMB45 阳性、PR 阳性、ER 阳性; 6 例除上述表现外还有 actin 强阳性、desmin 阳性、CD34 强阳性、F-VII 阳性; 另外 6 例 SMA 阳性; 2 例除上述表现外还发现 CD31 阳性、CD1a 阴性、S100 阴。

3 讨论

PLAM 是一种少见的弥漫性肺囊性病变, 于 1937 年由 Von Stossel 首先报道, 1966 年由 Cornog 和 Enterline 正式命名^[2]。刘亦庸等在 1983 年国内报告首例^[3]。WHO (2006) 软组织肿瘤分类已将该病归入具有血管周上皮样细胞分化的肿瘤。PLAM 绝大多数发生于育龄期妇女, 平均发病年龄为 35 岁, 但亦有男性病例相关报道^[4]。临床表现主要是渐进性呼吸困难、咯血、胸痛、反复出现自发性气胸、乳糜胸等^[5], 常常因合并感染出现咳嗽、咳痰症状就诊。本组 12 例患者均为女性, 发病年龄平均 (33.1 ± 8.9) 岁。与文献报道基本相符。12 例均有渐进性的呼吸困难 (100%) 及咳嗽 (100%), 其次为气胸 (83%)、咯血 (67%)、胸腔积液 (67%)。与叶伶的 120 例肺淋巴管平滑肌瘤病临床分析的报道一致。肺功能检查早期即明显下降, 多为阻塞性通气功能障碍和弥散功能降低, 中晚期可表现为低氧血症^[6]。本研究 12 例均表现低氧血症, 与陈勃江的肺淋巴管平滑肌瘤病诊疗现状报道一致。影像学检查 12 例 HRCT 检查, 主要表现为双肺弥漫均匀分布的大小不等的薄壁囊状气腔, 直径在 0.2 ~ 2 cm, 壁厚 < 2 mm, 囊壁周围有血管。与李政义的报道^[7]一致。鉴于该病 HRCT 表现的特异性, 笔者认为对于不能行肺活检的患者, 可行 HRCT 初步诊断该病。文献报道偶尔也可通过胸腔积液细胞学检查: 胸液中有较多的团状细胞束, 内部为未成熟的平滑肌细胞, 外表为内皮细胞来确诊^[8]。然而对 PLAM 诊断的金标准仍是病理诊断。其特征性的表现为镜下可见病变为未成熟平滑肌细胞堆积在末端支气管外膜、肺泡壁和胸膜, 其间的肺泡可相互融合形成囊, 囊壁衬覆扁平上皮和纤毛上皮, 增生的结节可突进囊内、肺泡和细支气管, 使这些壁增厚及结构紊乱。对黑色素瘤杂交的单克隆抗体 (HMB45)、平滑肌肌动蛋白等免疫组化染色呈阳性。本研究 12 例 HMB45 阳性, 而 HMB45 是诊断恶性黑色素瘤的重要标志, 正常肺组织或其它肺弥漫性病变时, HMB45 均是阴性^[7]。目前认为 PLAM 患者肿瘤组织中 ER、PR 呈阳性表达, 提示 ER 和 PR 可作为肿瘤标志物来检测 ER 和 PR 的表达, 可能有助于 PLAM 发病机制的研究、诊断及治疗^[4]。

然而迄今为止, PLAM 病的病因仍不明确, 发

病的机制目前认为可能与 TSC1 或 TSC2 的突变有关, 其中 TSC—LAM 与种系细胞的突变有关, 体细胞的突变导致 sporadic LAM. 由于 PLAM 具有显著的性别特征, 所以雌激素在 PLAM 发病中被认为起着重要作用^[1].

因此 PLAM 病的治疗目前首先侧重于避免使用雌激素及对抗雌激素治疗, 包括避免怀孕或终止妊娠, 停用雌激素类药物; 但不推荐常规使用黄体酮, 然而对肺功能不佳或病情迅速恶化的患者可考虑使用^[2]; 包括卵巢切除及放射治疗、黄体酮治疗, 对部分患者可能有效, 可以延缓病情进展. 本研究 12 例患者中, 有 4 例使用甲羟孕酮, 因出现该药的不良反应而停药. 也有学者认为促黄体生成素释放激素可代替卵巢切除术^[3], 但关于这方面的资料很少.

其次, 避免高空飞行, 笔者认为因大气压压力的变化可能导致囊泡破裂, 出现气胸或使气胸加重. 对于呼吸困难的患者行肺康复治疗, 气流受限患者可吸入支气管舒张剂, 以扩张支气管, 缓解气促、咳嗽等症状. 同时予以止血、胸腔穿刺、闭式引流等对症处理咯血、气胸、乳糜胸. 反复发作性的气胸或乳糜胸, 可行化学性胸膜腔闭锁或外科胸膜切除术. 同时采取低脂饮食、供给中链甘油二酯及利尿等方法, 改善乳糜胸及胸腔积液, 但胸导管结扎术无意义. 还可以接种流感疫苗及肺炎球菌疫苗预防感染后病情进一步加重. 伴低氧血症者给予氧疗等均为有效的治疗措施. 补益类中药可增强免疫力, 联合泛福舒使用可能对患者有益, 本研究 2 例患者用此法治疗至今已有半年多, 现病情稳定.

一种新的抑制 mTOR 的药物—西罗莫司 (也称雷帕霉素), 在包括 LAM 患者的 I~II 期试验中已显示出治疗前景, 可抑制 mTOR, 并且可稳定 LAM 患者的肺功能, 降低血清血管内皮生长因子 D(VEGF. D)水平, 减少症状和改善生活质量, 该药也有较多的不良事件发生, 但与对照组无差别^[4].

肺移植可能是晚期患者最有效的治疗方法, 通常在内科治疗无效, 肺功能严重损坏时进行, 但移植后易复发, 可能与 PLAM 肿瘤细胞转移到移植肺有关. 最近一项研究结果显示, PLAM 肺移植术

后 1 a 的生存率为 86%, 3 a 的生存率为 76%, 5 a 的生存率为 65%^[5].

因此, PLAM 的预后极差, 自然病程呈进行性发展, 自诊断时起平均 8~10 a, 病程长短差异大, 缺乏特异性治疗, 多死于呼吸衰竭.

总之, 育龄期女性, 若有渐进性呼吸困难、咯血、胸痛、反复自发性气胸、乳糜胸等, 或以咳嗽、咳痰症状就诊, 经常规治疗无好转, 应高度警惕 PLAM 的可能, 应及早行胸部 HRCT 检查, HRCT 提示双肺弥漫均匀分布的大小不等的薄壁囊腔, 必要时可行肺或肺外组织活检以明确诊断.

[参考文献]

- [1] 王春艳, 崔进, 赵川, 等. 肺淋巴管平滑肌瘤病的临床、病理分析[J]. 昆明医学院学报, 2011, 32(4): 59-60.
- [2] 殷建团, 张耀亭. 肺淋巴管平滑肌瘤病 1 例并文献复习[J]. 临床肺科杂志, 2009, 14(7): 918.
- [3] 叶伶, 金美玲, 白春学. 120 例肺淋巴管平滑肌瘤病临床分析[J]. 临床内科杂志, 2010, 27(12): 813.
- [4] 陈勃江, 李为民. 肺淋巴管平滑肌瘤病诊疗现状[J]. 中国综合临床, 2010, 26(10): 1113.
- [5] 李政义, 陈爱国, 董杰, 等. 肺淋巴管平滑肌瘤病高分辨率 CT 影像学分析[J]. 医学影像学杂志, 2012, 22(8): 1328.
- [6] 侯杰. 淋巴管平滑肌瘤病[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(9): 567.
- [7] 贾冬梅, 刘红云, 王伦青, 等. 肺淋巴管平滑肌瘤病临床病理观察[J]. 诊断病理学杂志, 2013, 20(2): 79-80.
- [8] JOHNSON S R, CORDIER J F, LAZOR R, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis [J]. Eur Respir J, 2010, 35(9): 14-26.
- [9] 牟向东. 西罗莫司治疗淋巴管平滑肌瘤病的有效性和安全性[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(14): 1595-1606.
- [10] 张稷. 肺淋巴管平滑肌瘤病肺移植研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(10): 771-773.

(2014-09-11 收稿)