

## 肺淋巴管平滑肌瘤病的诊断和治疗

刘法兵<sup>1</sup>, 阮 征<sup>1</sup>, 林 强<sup>1</sup>, 杨兆瑞<sup>2</sup>

(上海交通大学附属第一人民医院胸外科<sup>1</sup>、病理科<sup>2</sup>, 上海 200080)

**【摘要】** 目的 探讨肺淋巴管平滑肌瘤病(PLAM)的临床表现、影像学及病理学特点、诊断和治疗方法等,以提高对本病的诊疗效果。**方法** 回顾性分析上海交通大学附属第一人民医院胸外科近年收治的 5 例 PLAM 患者的临床资料,并复习文献。**结果** 5 例患者均为女性,年龄 22~49 岁,平均 36.6 岁。患者主要表现为劳力性呼吸困难、咯血、反复发作的气胸及乳糜胸,1 例患者合并肾肌脂肪瘤。胸部高分辨率 CT(HRCT)检查显示:双肺弥漫分布薄壁含气囊腔。肺功能检查主要为阻塞性或混合性通气功能障碍。有 4 例患者经病理确诊。1 例终末期患者行左肺移植术,术后肺功能明显改善,4 年后因自体肺过度膨胀再行右肺切除术。1 例终末期患者给予抗雌激素等保守治疗,病情缓解。1 例终末期患者放弃进一步治疗,5 个月后死于呼吸衰竭。1 例患者主要表现为气胸反复发作,行肺大疱切除术后已随访 2 年,气胸未再复发。1 例患者表现为气胸首次发作,行肺大疱切除,术后恢复良好。**结论** PLAM 是一种罕见肺部囊性病变,胸部 HRCT 具有特征性表现,病理为诊断的金标准。该病目前缺乏有效的内科治疗手段,肺移植是终末期患者最有效的治疗方法。

**【关键词】** 肺淋巴管平滑肌瘤病;高分辨率 CT;病理诊断;肺移植

**【中图分类号】** R563 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2014)02—0170—04

**Diagnosis and therapy of pulmonary lymphangioliomyomatosis.** LIU Fa-bing<sup>1</sup>, RUAN Zheng<sup>1</sup>, LIN Qiang<sup>1</sup>, YANG Zhao-rui<sup>2</sup>. Department of Thoracic Surgery<sup>1</sup>, Department of pathology<sup>2</sup>, the First People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, CHINA

**【Abstract】 Objective** To discuss the clinical manifestations, radiological and pathological features, diagnostic and therapeutic methods of pulmonary lymphangioliomyomatosis (PLAM), and to improve diagnostic and therapeutic levels of PLAM. **Methods** Clinical data of 5 cases with PLAM was analyzed retrospectively and the relevant literature was reviewed. **Results** Five patients suffered from PLAM were the women in their reproductive aged, from 22 years to 49 years (mean 36.3 years). The major manifestation include exertional dyspnea, hemoptysis, recurrent spontaneous pneumothorax and chylothorax. One case was found to be complicated with renal angiomyolipoma. High-resolution computerized tomography (HRCT) findings of PLAM were certain characteristics: bilateral diffuse thin walled cystic airspaces change. Pulmonary function test showed obstructive or compound ventilative defect and hypoxemia. Four patients were pathologically confirmed. An end-stage patient underwent a single left lung transplantation. After transplantation, the lung function significantly improved. She underwent right pneumonectomy 4 years later for contralateral lung over-expansion. One end-stage patient were treated with anti-estrogen and other conservative treatment, in remission. One end-stage patient gave up further treatment, five months later died of respiratory failure. One case whose major manifestation was recurrent spontaneous pneumothorax underwent pulmonary bullectomy, 2 years-follow-up result was satisfactory. One case showed pneumothorax first attack underwent pulmonary bullectomy, postoperative recovery. **Conclusion** PLAM is a rare lung cystic lesions, chest HRCT findings are certain characteristics, and pathology is the gold standard for diagnosis. There is no effective medical therapy for PLAM at present, lung transplantation is the most effective way to treat the end-stage patients.

**【Key words】** Pulmonary lymphangioliomyomatosis; High resolution computerized tomography; Pathological diagnosis; Lung transplantation

肺淋巴管平滑肌瘤病(Pulmonary lymphangioliomyomatosis, PLAM)是一种原发于肺的罕见囊性疾病。上海交通大学附属第一人民医院胸外科 2005 年 7 月至 2012 年 9 月先后收治 5 例 PLAM 患者,我们结合文献对该病的临床诊断与治疗预后等进行分析。

### 1 资料与方法

1.1 临床资料 5 例患者年龄 22~49 岁,平均 36.6 岁,并发症有呼吸困难、咯血、气胸、乳糜胸、双肺多发气囊、肺外病变、肺功能障碍等,经治疗后,3 例预后良好,1 例症状缓解,1 例死亡,见表 1。

通讯作者:刘法兵。E-mail:fabingliu@hotmail.com

表1 5例患者的临床资料

病例	年龄	呼吸困难	咯血	气胸	乳糜胸	HRCT示双肺多发气囊	肺外病变	肺功能障碍	病理	治疗	预后
1	49	+	-	-	-	+	-	重度阻塞性	+	左肺移植	良好
2	43	+	-	-	+	+	-	重度阻塞性	+	抗雌激素	缓解
3	22	+	+	-	+	+	肾血管肌脂瘤	重度混合性	缺	放弃治疗	死亡
4	31	-	-	+	-	缺	-	缺	+	右肺大疱切除	良好
5	38	-	-	+	-	缺	-	缺	+	左肺大疱切除	良好

1.2 方法 回顾性分析5例PLAM患者的临床资料,并复习文献。

1.3 胸部高分辨率CT (HRCT)检查 采用GE LightSpeed 64排VCT机,扫描范围从胸廓入口到肺底。扫描参数为120 kV,180 mA,螺距0.984,常规层厚1.25 mm,间距1.25 mm,薄层重建。

1.4 病理检查 标本除常规HE染色外,选用SMA、Des、MSA、HMB-45、Vim、PR、ER、F8、D2-40等标志行免疫组化染色。免疫组化采用SP法,操作按试剂说明书进行,抗体及相应试剂均购自福州迈新生物技术开发有限公司。

2 结果

5例患者均为女性,年龄22~49岁,平均36.6岁,病程3 d~4年不等。病例1、2、3主要表现为胸闷、气促、咳嗽、咯血等呼吸系统症状,胸部HRCT检查示双肺弥漫分布薄壁含气囊腔(见图1a),肺功能检查为以阻塞性为主的通气功能障碍。病例2、3合并乳糜胸,病例3合并肾血管肌脂瘤。病例4临床表现为反复发作的自发性气胸,CT平扫示右侧气胸,双侧肺大疱,未行胸部HRCT及肺功能检查。病例5为气胸首次发作,CT平扫示左侧气胸,左肺大疱,未行胸部HRCT及肺功能检查。病例1经气管镜活检诊断终末期PLAM,于2005年9月行左肺移植术,术后采用他克莫司+吗替麦考酚酯+类固醇激素预防排斥反应,恢复良好。因继发右侧自体肺过度膨胀,导致纵隔偏移,移植肺严重受压(见图1b),于2009年6月再行右

全肺切除术,术后移植肺扩张良好<sup>[1]</sup>。病例2于2008年8月在胸腔镜下行左胸探查,取肺组织活检诊断终末期PLAM(见图2)。患者拒绝肺移植,鉴于免疫组化部分平滑肌细胞雌激素受体(ER)阳性,遂给予甲羟孕酮行抗雌激素治疗,同时配合沙培林+丝裂霉素化学性胸膜闭锁。患者胸膜增厚粘连,胸引量逐渐减少,少量胸液局部包裹,胸闷气促明显缓解,生活可自理。病例3主要表现为劳力性呼吸困难、咯血,胸水抽检为乳糜液,拒绝病理检查,结合胸部HRCT的表现及肺外病变肾脂肌瘤,临床诊断为终末期PLAM。患者放弃治疗,5个月后死于呼吸衰竭。病例4拟诊右侧自发性气胸,于2011年5月在胸腔镜下行右肺大疱切除术,术后病理诊断PLAM,随访至今,气胸未再复发。病例5拟诊左侧自发性气胸,于2012年9月在胸腔镜下行左肺大疱切除术,术后恢复良好,病理诊断PLAM。

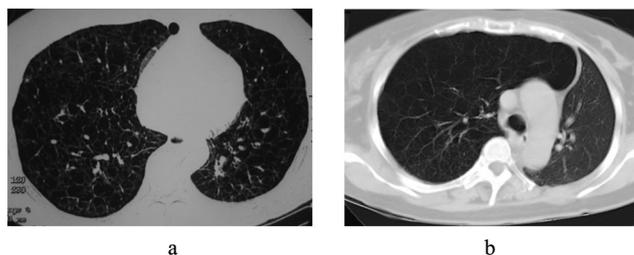


图1 病例1  
注:a,胸部HRCT,双肺弥漫分布大小不等薄壁含气囊腔;b,胸部CT,右侧自体肺过度膨胀,纵膈移位,移植肺严重受压。

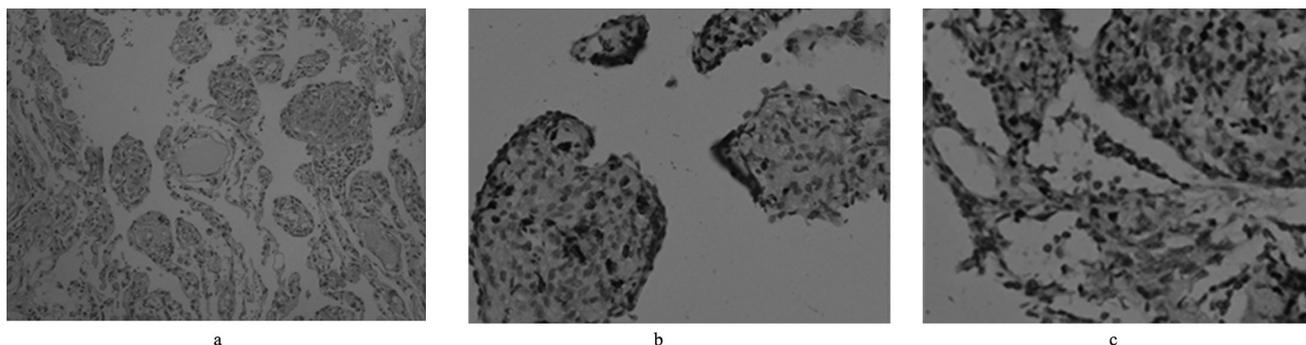


图2 病例2

注:a,组织病理学观察:肿瘤组织内大量呈不规则腔隙的淋巴管,管壁上增生的梭形平滑肌细胞形成结节,沿气管,血管束等分布(HE,×100); b,免疫组织化学染色:HMB-45呈阳性表达(SP,×200);c,免疫组织化学染色:ER呈阳性表达(SP,×200)。

### 3 讨论

PLAM 是一种罕见的肺囊性疾病,于 1937 年首次报道。该病以异常的平滑肌细胞在肺淋巴管、血管及气道中异常增殖为特点,导致相应的管腔部分或完全梗阻,双肺弥漫囊性病变<sup>[2]</sup>。该病绝大多数发生于育龄期妇女,散发的 PLAM 发病率约为总人口的百万分之一,但在遗传性疾病结节性硬化症(Tuberous sclerosis complex, TSC)的女性患者中,PLAM 的发病率高达 26%~39%<sup>[3]</sup>。

**3.1 发病机制** PLAM 的确切发病机制尚不清楚。近期研究发现 PLAM 与 TSC 患者发生 TSC2 或 TSC1 基因突变。TSC1/TSC2 复合体具有抑制哺乳类雷帕霉素靶蛋白(Mammalian target of rapamycin, mTOR)的作用, TSC1/TSC2 复合体的功能丧失使 mTOR 的活性增加,可启动导致细胞异常增生的信号通路途径,这可能是 PLAM 的发病机制<sup>[4]</sup>。PLAM 具有明显的性别特征,妊娠、应用雌激素等可导致病情恶化,此外一些患者的平滑肌组织中雌激素受体表达异常增高,有些学者据此推测该病与体内雌激素增高有一定关系<sup>[5]</sup>。WHO 软组织和骨肿瘤分类(2002 年)将此病归入血管周上皮样细胞肿瘤中,它们的共同特点是由组织学和免疫表型上有独特表现的血管周上皮样细胞组成,细胞表达黑色素细胞标记物 HMB-45 等。

**3.2 临床表现** 5 例 PLAM 患者中有 3 例起病隐匿,随着疾病的进展,主要表现为呼吸困难、咳嗽、咯血,呼吸困难以活动后为主,且呈进行性加重。2 例患者表现为自发性气胸,其中 1 例反复发作。2 例患者合并有乳糜胸,1 例患者合并肺外病变肾血管肌脂瘤。文献报道 PLAM 合并的肺外病变主要包括血管肌脂瘤、淋巴结病、肺外淋巴管平滑肌瘤等,症状常较轻,多需 CT、超声等辅助检查才能发现<sup>[6]</sup>。与散发型 PLAM 相比, TSC 相关型 PLAM 患者有更多的肺外病变。

#### 3.3 辅助检查

**3.3.1 影像学检查** 5 例患者中有 3 例行胸部 HRCT 检查,其典型改变为双肺弥漫分布薄壁囊腔,圆形或多边形,边缘清晰。其他胸部表现包括胸腔积液、肺大疱、气胸等。HRCT 是本病最具有诊断价值的影像学检查,可为临床评价 PLAM 的严重性和进展情况提供重要依据。文献报道囊腔直径可以从数毫米到数厘米不等,但多数 <10 mm,直径 >5 mm 的患者更易发生气胸<sup>[6]</sup>。

**3.3.2 肺功能** 5 例患者中有 3 例行肺功能检查,表现为阻塞性通气功能障碍或以阻塞性为主的混合性通气功能障碍。文献报道 PLAM 患者的肺功能以正常人 2~3 倍的速度衰减, FEV1 每年损失约 75~120 ml。部分患者支气管激发和(或)舒张试验阳性,血气分析多表

现为低氧血症,通常不伴有二氧化碳潴留<sup>[7]</sup>。

**3.3.3 病理检查** 5 例患者中有 4 例行病理检查。大体标本肺组织呈弥漫的蜂窝状。镜下,肺组织中呈不规则腔隙的淋巴管及其壁上增生的梭形平滑肌细胞形成结节,沿气管,血管束等分布,使管壁增厚,局部管腔阻塞。部分肺泡壁破坏,形成囊腔。免疫组化染色可见增生的平滑肌细胞 SMA、Des、MSA 等肌源性抗体阳性表达, Vim 阳性表达, HMB-45 阳性表达,部分平滑肌细胞 ER、PR 阳性表达。HMB-45 阳性对诊断该病具有重要意义,正常肺组织或其他肺弥漫性病变时 HMB-45 均为阴性<sup>[7]</sup>。

**3.4 诊断与鉴别** PLAM 发病率极低且起病隐匿,临床表现缺乏特异性,极易误诊。本院 5 例患者都曾被误诊为其他疾病,病例 2 自发病至确诊耗时长达 4 年,至确诊时 3 例患者已达终末期。充分提高临床医生对该病的认识是正确诊断的关键。对于育龄期妇女,有活动后气促、咳嗽、咯血、顽固性乳糜胸及反复发作的气胸等表现时应高度警惕 PLAM 的可能。对于疑似患者应及时行胸部 HRCT 检查,必要时行肺组织活检。对于因气胸或乳糜胸需行肺大疱结扎术或胸导管结扎术的育龄期患者,在术中宜常规进行肺组织活检。病理是诊断 PLAM 的金标准,本院 5 例患者中有 4 例为病理诊断。如患者具有胸部 HRCT 的典型特征,同时伴有反复发生的气胸、乳糜胸、肾血管肌脂瘤或其他 TSC 的肺外改变,即使无法明确病理,也可以作出临床诊断<sup>[8]</sup>。本院病例 3 即为临床诊断。诊断 PLAM 还需把散发型与 TSC 相关型相鉴别。两者肺部病理改变相同,不同的是后者是常染色体显性遗传病,为多器官受累,肺部病变相对较轻,主要由神经内科、皮肤科治疗,故诊断时须排查多个系统以资鉴别<sup>[9]</sup>。PLAM 的鉴别诊断还包括其他弥漫性囊性肺疾病,如肺朗格汉氏细胞增生症、肺间质纤维化、肺气肿、支气管扩张等,结合胸部 HRCT 的特征改变和临床表现可以鉴别。

**3.5 治疗** PLAM 患者最终发展至呼吸衰竭,目前尚无特效的治疗方法。

**3.5.1 一般治疗** 注意休息,预防感染,必要时行氧疗。反复发作的气胸或乳糜胸,可行肺大疱切除术、化学性胸膜腔闭锁或外科胸膜切除术等对症治疗。本院 2 例主要表现为气胸的患者行肺大疱切除,均痊愈出院。其中 1 例术前气胸反复发作近 1 年,术后随访已 2 年,气胸未再复发。另 1 例合并乳糜胸的患者给予抗雌激素治疗同时配合化学性胸膜闭锁,乳糜胸也得到了较好的控制。

**3.5.2 肺移植** 本院 1 例 49 岁的终末期 PLAM 患者于 2005 年行左肺移植,术后恢复良好,后因自体

肺过度膨胀于2009年再行右肺切除术,至今情况平稳。肺移植是终末期患者目前最有效的治疗方法,手术方案及免疫治疗方案也都非常成熟,但由于各种原因国内开展较少,迄今仅报道数例。根据2006年国际心肺移植协会(ISHLT)的PLAM肺移植指南,纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级为Ⅲ~Ⅳ级,伴有严重肺功能和运动耐量损害时,应考虑进行肺移植<sup>[9]</sup>。欧洲报道1997-2007年间共实施61例PLAM患者肺移植,术后1年和3年生存率分别为79%和73%<sup>[10]</sup>。美国1987-2002年实施79例PLAM患者肺移植,术后1年生存率为86%,3年生存率为76%,5年生存率为65%,和未实施移植的同期患者相比差异有统计学意义<sup>[9]</sup>。PLAM患者肺移植术后特有的并发症主要有自体肺气胸、乳糜胸、自体肺过度膨胀、肺部PLAM复发等<sup>[9-10]</sup>。PLAM患者单肺或双肺移植后均有复发的报道,但复发通常无症状,多在尸检或其他原因活检时发现。自体肺过度膨胀是单侧肺移植后常见的并发症之一,目前多以移植手术同期或择期行肺减容性手术,或是解剖性肺叶切除术来解决肺膨胀的问题<sup>[11]</sup>。本院1例患者在左肺移植移植将近4年后再行右全肺切除术。

**3.5.3 抗雌激素治疗** 本院1例终末期PLAM患者在病理确诊后拒绝肺移植方案,鉴于免疫组化部分平滑肌细胞ER(+),给予甲羟孕酮行抗雌激素治疗,同时配合化学性胸膜腔闭锁,后病情确有缓解。Schiavina等<sup>[12]</sup>报道在1985-2005年间曾对36例PLAM患者进行内分泌治疗,采用不同的方法来控制雌激素水平。该组患者5年生存率为97%,10年生存率为90%,明显优于其他治疗方案。但在其他的同类研究中,抗雌激素治疗PLAM的疗效很不确定,某些患者甚至病情加速恶化。目前认为,对于PLAM患者,应建议避免使用含有雌激素的药物、避免妊娠,但使用抗雌激素治疗没有确切的有效证据。除对肺功能或症状迅速恶化的患者外,黄体酮不推荐常规使用<sup>[8]</sup>。

**3.5.4 雷帕霉素** 雷帕霉素能够特异性地抑制mTOR活性,推测对PLAM可能有潜在治疗价值。Mc Cormack等<sup>[13]</sup>在2006-2010年间进行了一次随机双盲的Ⅱ期临床对照试验<sup>[13]</sup>。89例肺功能中度障碍的PLAM患者随机分为两组,实验组(46例)给予雷帕霉素治疗12个月,血药浓度保持在5~15 ng/ml,随后再观察12个月。对照组给予安慰剂。在治疗期间,对照组FEV1的变化为(-12±2) ml/月,而实验组为(2±2) ml/月( $P<0.001$ ),两组间的绝对差异为153 ml。6 min步行距离及肺的一氧化碳弥散能力在两组间差异无统计学意义。雷帕霉素明显可以稳定肺功能,减轻症状,改善生活质量。停药以后,雷帕霉素的治疗效果不能维持,两组患者的肺功能指标又开始同步下降。目

前,尚需进一步的临床试验对雷帕霉素的疗效及副作用进行评估。

综上所述,PLAM是一种罕见肺部囊性病变,临床表现缺乏特异性,发病机制尚不完全清楚,目前缺乏有效的内科治疗手段,肺移植是终末期患者最有效的治疗方法。临床医生应充分提高对PLAM的认识,积极明确诊断,把终末期患者及早列入肺移植患者的候选名单。

#### 参考文献

- [1] 阮征,王邵华,刘法兵,等.单侧肺移植后因自体肺过度膨胀而行自体肺叶切除一例[J].中华器官移植杂志,2010,31(2):120.
- [2] Mc Cormack FX. Lymphangiomyomatosis: a clinical update [J]. Chest, 2008, 133(2): 507-516.
- [3] Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex [J]. N Engl J Med, 2006, 355(13): 1345-1356.
- [4] Juvet SC, McCormack FX, Kwiatkowski DJ, et al. Molecular pathogenesis of lymphangiomyomatosis: lessons learned from orphans [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2007, 36(4): 398-408.
- [5] Glassberg MK, Elliot SJ, Fritz J, et al. Activation of the estrogen receptor contributes to the progression of pulmonary lymphangiomyomatosis via matrix metalloproteinase-induced cell invasiveness [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(5): 1625-1633.
- [6] Avila NA, Dwyer AJ, Rabel A, et al. Sporadic lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis complex with lymphangiomyomatosis: comparison of CT features [J]. Radiology, 2007, 242(1): 277-285.
- [7] Crooks DM, Pacheco-Rodriguez G, DeCastro RM, et al. Molecular and genetic analysis of disseminated neoplastic cells in lymphangiomyomatosis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(50): 17462-17467.
- [8] Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangiomyomatosis [J]. Eur Respir J, 2010, 35(1): 14-26.
- [9] Kpodonu J, Massad MG, Chaer RA, et al. The US experience with lung transplantation for pulmonary lymphangiomyomatosis [J]. J Heart Lung Transplant. 2005, 24(9): 1247-1253.
- [10] Benden C, Rea F, Behr J, et al. Lung transplantation for lymphangiomyomatosis: the European experience [J]. J Heart Lung Transplant. 2009, 28(1): 1-7.
- [11] Reece TB, Mitchell JD, Zamora MR, et al. Native lung volume reduction surgery relieves functional graft compression after single-lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2008, 135(4): 931-937.
- [12] Schiavina M, Contini P, Fabiani A, et al. Efficacy of hormonal manipulation in lymphangiomyomatosis. A 20-year-experience in 36 patients [J]. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 2007, 24(1): 39-50.
- [13] Mc Cormack FX, Inoue Y, Moss J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangiomyomatosis [J]. N Engl J Med, 2011, 364(17): 1595-1606.

(收稿日期:2013-05-19)