

• 病例报告 •

肺淋巴管肌瘤病伴气胸胸腔镜手术治疗 1 例及文献复习

陆志斌¹ 王黎¹ 何思东¹ 周存荣¹ 潘春峰²

【关键词】肺淋巴管肌瘤病； 双侧反复气胸； 胸腔镜手术

肺淋巴管肌瘤病 (pulmonary lymphangiomyomatosis, PLAM) 是一种较少见的且不明原因的弥漫性肺部疾病, 发病人群多集中于育龄期女性^[1]。因该病比较罕见, 且无特异性的首发症状, 临床中常出现误诊或漏诊现象, 随着疾病进展恶化, 患者可出现肺功能严重受损、呼吸衰竭等不良预后。目前, 对于肺淋巴管肌瘤病尚无有效的控制和治愈方法, 临床多依据患者的症状使用包括西罗莫司、抗雌激素治疗、羟氯喹、他汀类等药物治疗, 合并气胸、乳糜胸时可手术治疗, 终末期可选择肺移植治疗, 但诸多治疗方式的效果仍较差^[2]。本文将2021年11月江苏省人民医院浦口分院收治的1例肺淋巴管肌瘤病患者的临床表现、诊断、治疗过程及相应病例资料进行报道分析并结合肺淋巴管肌瘤病的文献进行学习, 以期提高对该病的重视度, 为临床实践提供一定参考。

病例资料

患者女性, 23岁, 未婚, 因“右胸部疼痛伴胸闷2天”, 于2021年11月来南京市浦口人民医院(江苏省人民医院浦口分院)就诊, 入院时胸部CT提示(图1, 2): 右肺组织被压缩约80%, 可见肺压缩边缘; 右侧胸腔内见少量积液。双肺内弥漫大小不等薄壁含气囊腔, 分布较均匀; 囊腔形态多样, 基本呈类圆形, 边界清晰; 囊内未见血管影; 囊腔之间为正常肺组织。左肾上极见不规则软组织稍高密度影, 内见条片状脂肪密度。诊断: ①右侧液气胸; ②考虑PLAM; ③考虑左肾血管平滑肌脂肪瘤。询问患者未见明确PLAM家族史。急诊予留置胸腔闭式引流, 4天后仍存在持续肺漏气, 复查胸部CT



图1 术前CT: 右侧明显气胸, 双肺多发肺大泡(红色箭头)



图2 CT示左肾上极见不规则软组织稍高密度影, 内见条片状脂肪密度, 考虑血管平滑肌脂肪瘤, 最大径34.9 mm×21.9 mm

肺未能复张。结合典型的CT表现, 考虑患者PLAM可能性极大, 根据2019年卫生健康委员会LAM诊疗指南建议: LAM患者气胸发生率和复发率高, 首次发生气胸即推荐行胸膜固定术, 以降低再次发生气胸的风险。与患者及家属交代病情及相关风险后, 要求进行手术探查治疗。完善相关术前准备, 排除手术禁忌证后, 行胸腔镜下手术探查发现: 右上肺斜裂处见白色鱼泡样改变肺组织, 直径约2 cm; 右中肺斜裂处见白色鱼泡样改变肺组织, 直径约1 cm。遂行右侧肺大泡切除术(图3A)。同时见右上、中、下肺表面多处囊泡样改变及多发直径3~5 mm肺大泡, 分别予以锁扣夹闭、

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-8773.2024.01.08

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81902328)

作者单位: 211800 南京, 江苏省人民医院浦口分院, 南京市浦口人民医院胸外科¹; 210000 南京, 江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)胸外科²

通讯作者: 潘春峰, Email: drpcf@hotmail.com

电凝棒灼烧或楔形切除处理 (图3B)。灭菌注射用水冲洗胸腔, 侧漏见创面漏气点较多, 予以生物蛋白胶喷洒。同时采用纱布块摩擦胸膜的方式行胸顶部胸膜固定术。严密止血后, 放置胸腔闭式引流管2根。手术顺利, 术后安返病房。术后病理诊断: “右侧切除的肺组织” 部分呈大小不一的囊腔样改变, 囊壁内可见红染的平滑肌样梭形细胞增生, 围绕淋巴管及脉管分布。与周围正常肺组织境界清楚, 肺泡间隔纤细, 肺泡上皮轻度增生, 肺泡腔内散在组织细胞, 并伴有肺大泡改变 (图4A, 4B)。免疫组织化学结果 (图4C~4E): CD117 (-)、CD34 (血管+)、S-100 (-)、SOX-10 (-)、SMA (3+)、Desmin (3+)、Ki-67 (约1%+)、TTF-1 (-)、NapsinA (-)、HMB45 (+)、Melan-A (灶+)。符合肺淋巴管肌瘤病。术后胸管引流未见明显漏气, 1周后复查胸部CT: 右肺术后, 双肺多发

肺大泡, 未见明显气胸及胸腔积液 (图5)。患者左肾脂肪瘤无明显不适症状, 泌尿外科建议随诊, 未予处理。

术后随访: 患者出院后半个月左侧气胸 (约30%) 首次发作, 保守治疗2天未见明显好转, 胸闷症状明显, 脱氧困难, 故予留置左侧胸腔闭式引流后自愈。半个月后左侧气胸再次发作, 在外院行胸腔镜下左侧肺大泡切除术加胸膜固定术。病理送检结果为: 楔形肺组织2枚, 共大小4.3 cm × 3.7 cm × 1.2 cm, 共长12 cm。表面见囊泡, 最大径2.1 cm。镜下见肺组织, 部分区域肺泡破裂、融合、囊性扩张; 符合肺大泡。结合右侧的诊断, 符合PLAM的病理学改变。两侧气胸术后已随访20个月均未再复发。再次手术后半年患者经外院评估开始口服西罗莫司治疗, 出现口腔溃疡、皮肤痤疮、月经不规则等并发症后间断停药, 复查过程中发现左肾血管平滑肌脂肪瘤逐渐缩小。

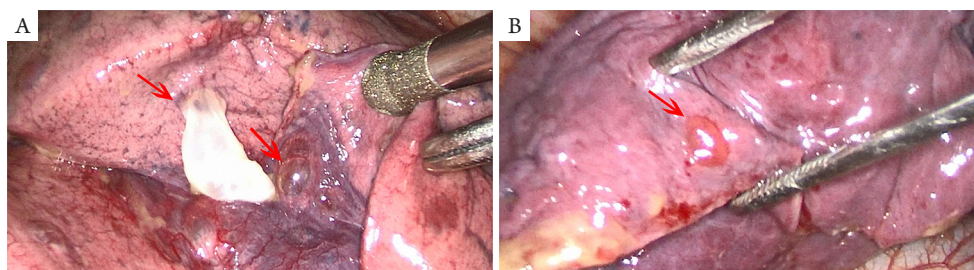


图3 胸腔镜术中探查。A: 术中可见叶裂内明显肺大泡 (红色箭头); B: 右肺可见直径3~5 mm囊泡 (红色箭头)

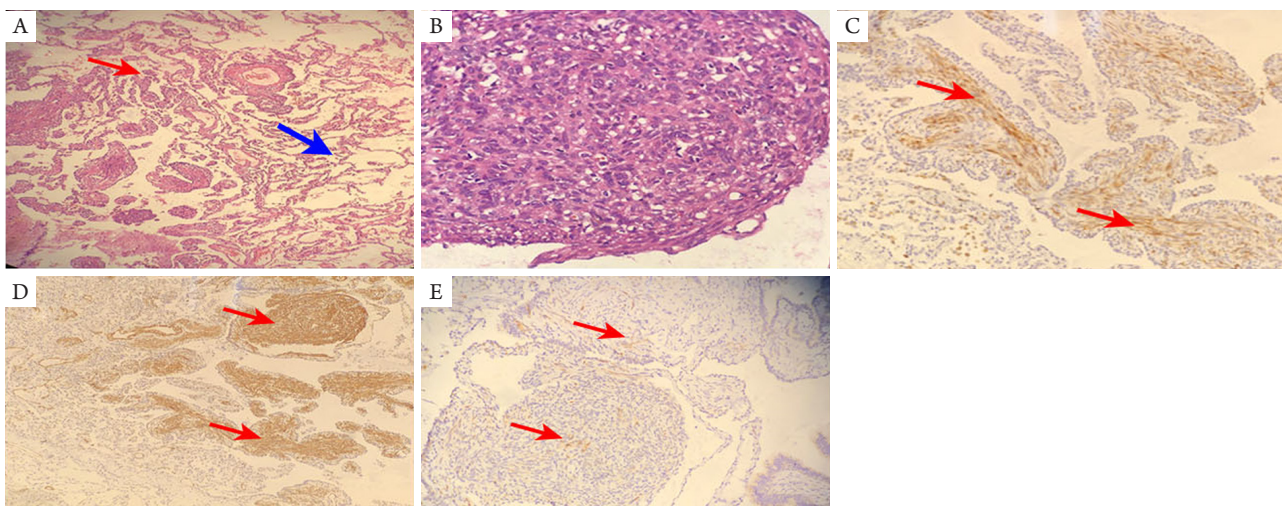


图4 组织病理切片及免疫组织化学染色。A: 肿瘤 (红色箭头) 呈大小不一的囊腔样改变, 囊壁内可见红染的平滑肌样梭形细胞增生, 围绕淋巴管及脉管分布。与周围正常肺组织 (蓝色箭头) 境界清楚, 肺泡间隔纤细, 肺泡上皮轻度增生, 肺泡腔内散在组织细胞 (HE, ×20); B: 高倍镜下瘤细胞呈梭形, 胞浆红染嗜酸性, 可见不同程度的空泡化, 细胞核卵圆形, 位于中央, 部分可见明显核仁, 未见明显异型及核分裂 (HE, ×40); C: 肿瘤细胞SMA阳性 (红色箭头; 免疫组织化学, ×20); D: 肿瘤细胞HMB45阳性 (红色箭头; 免疫组织化学, ×20); E: 肿瘤细胞Melan-A散在阳性 (红色箭头; 免疫组织化学, ×20)



图5 术后CT示右肺术后改变，肺复张良好。未见明显气胸及胸腔积液，双肺多发肺大泡

讨 论

LAM主要发生于育龄期女性的罕见疾病，病理改变除最常见于肺组织外，还可以累及骨骼、肾脏、淋巴系统等多个部位，属于一种机制不明、治疗复杂的疾病^[3-5]。PLAM可分为散发性和结节性硬化症（tuberous sclerosis complex, TSC）相关淋巴管肌瘤病两种，前者无遗传背景，后者具有遗传特征^[6-7]。其发病机制可能与TSC1基因、TSC2基因、核受体亚家族2F组成员2（nuclear receptor subfamily 2 group F member 2, NR2F2）基因、基质金属蛋白（matrix metalloproteinases, MMPs）、胰岛素样生长因子结合蛋白2（insulin-like growth factor binding protein 2, IGFBP2）相关^[8-9]。患者多以不同程度的呼吸困难、胸闷气促、胸痛、咯血等肺部症状就诊，临床误诊率较高，常被误认为肺间质性纤维化、特发性气胸、慢性阻塞性肺气肿等^[10-11]。随着高分辨率CT的普及，国家罕见病注册登记系统的启动，确诊的病例逐渐增多^[12]。2010年欧洲呼吸学会发表全球首部LAM诊断和治疗指南，2016、2017年美国胸科协会联合日本呼吸学会发表的LAM诊断和管理临床指南，及2019年我国国家卫生健康委员会发布的淋巴管肌瘤病的诊疗指南均给临床诊疗工作提供了极大的指导意义^[13]。

尽管肺部或肺外病理明确具有：①典型的囊性病变更；②由不成熟的平滑肌细胞和血管周上皮样细胞（LAM）增殖形成的多发结节两种特征性损害是诊断LAM的金标准，但确立临床诊断可以通过症状、典型的CT影像学改变、血管内皮生长因子-D（vascular endothelial growth factor-D, VEGF-D）的测定以及⁶⁸Ga-NEB PET/CT的检查来完成，因此大大减少了有创病理检查带来的痛苦^[14]。根据指南推荐，患者如果具有典型的

临床和影像学特征，同时出现以下特征性表现之一，包括肾血管肌脂瘤、腹部淋巴管肌瘤、乳糜胸腹水或结节性硬化症等，就可以诊断为LAM。本例患者临床表现有典型的气胸，同时CT显示双肺多发的囊性病变更，同时合并有肾血管平滑肌脂肪瘤，因此可以作出PLAM的明确诊断。LAM患者往往合并有VEGF-D水平的升高，且与淋巴系统受侵的程度存在可能的正相关性，具有一定的诊断价值，但对病情的评估及用药后的效果评价有一定的局限性。一些其他的潜在的生物标志物，如维生素D结合蛋白（vitamin D binding protein, VDBP）、血管紧张素转换酶（angiotensin converting enzyme, ACE）、癌胚抗原125（carcinoembryonic antigen-125, CA-125）仍在进一步研究中^[15]。本例受限于医院条件未行VEGF-D水平的检测。在影像学方面，肺气肿CT精准定量分析为评估病情开拓了一条新路。CT定量分析软件可自动标识、分割出所有肺气肿，即CT值小于-950 HU的区域，并精准计算气囊总体积与肺气肿所占肺体积的百分比，提供全肺和肺叶水平的气囊全定量参数，为判断病情严重程度、评估药物疗效等提供精准信息，同时也可以避免肺功能检测时因患者配合度不佳导致的数据不可靠问题^[16]。近年来，⁶⁸Ga-NEB PET/CT应用于LAM的诊断价值逐渐体现，因LAM患者常合并全身的淋巴循环异常，因此采用⁶⁸Ga-NEB皮下组织注射后，可以特异性显示引流方向上的淋巴循环系统，发现肺部和肺外的淋巴引流异常，进而协助LAM的诊断，其阳性率较传统的^{99m}Tc-ASC PET/CT明显提高^[17]。

在药物治疗方面，针对TSC基因突变导致的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）过度激活的抑制剂西罗莫司被作为特效药推荐使用，但指南中明确规定了用药指征，并需注意血药浓度的监测，防止口腔溃疡、痤疮样皮肤改变、血脂增高和月经紊乱等常见及间质性肺炎等严重不良反应的发生^[13,18]。目前指南中指出，出现肺部感染时可以继续使用西罗莫司，但是当出现明显的呼吸困难及间质性肺炎的胸部CT表现时需要停药。本例患者在外院接受了西罗莫司的治疗，出现了口腔溃疡、皮肤痤疮、月经不规则等并发症，但是随访中未出现明显的间质性肺炎表现。目前，其他包括他汀类药物、自噬抑制剂、环氧化酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂等其他一些机制相关性的药物还在探索中，尚未被列入指南推荐范围^[19]。

由于PLAM病例中发生气胸并发症的比例最高且具有较高的复发率，指南中明确指出对首次气胸发作患者

即推荐行胸膜固定术以减少再次复发^[13]。目前常用胸腔镜进行探查, 术中对肺大泡进行切除并进行胸膜固定, 固定胸膜的方法有直接纱布摩擦壁层胸膜、喷洒滑石粉或胸腔内注射高糖、红霉素等。也有报道使用氧化再生纤维素网片覆盖整个胸膜能减少气胸的复发^[20]。本例采用胸膜摩擦的方式在右侧气胸发作进行手术同时行胸膜固定术, 取得了相对较好的治疗效果。然而随着疾病的进展, PLAM患者的肺功能受损逐渐加重, 肺移植成为严重肺功能受损的PLAM患者最终的治疗方案之一。Khawar等^[21]统计显示肺移植后的1年、5年和10年生存率为94%、73%和56%。PLAM患者的长期预后目前仍处于不甚乐观的状态, 其改善可能需要包括药物治疗、心理干预、积极的并发症预防及随访、减少诱发急性症状加重的病因等诸多方面的努力。

综上所述, 此例患者在诊断PLAM后, 两侧分期进行了肺大泡切除术加胸膜固定术, 术后随访20个月未见气胸复发, 采用西罗莫司治疗后, 症状控制良好。笔者认为, 对于高度怀疑且较难获取病理组织的肺淋巴管肌瘤病患者, 胸腔镜手术活检是一种快速、简单、损伤小且效率高的检测手段, 尤其是针对乳糜胸、气胸为首发症状的患者, 胸腔镜手术的早期积极干预可以在明确诊断的同时达到胸膜固定术等治疗的目的, 可以有效提高患者生活质量。当然, 更多的PLAM的诊断及治疗手段仍有待进一步的研究, 尤其是多中心的PLAM研究。

参 考 文 献

- 乐小莉, 章婷, 袁娟, 等. 肺淋巴管肌瘤病 1 例报道 [J]. 诊断病理学杂志, 2021, 28 (9): 771-773.
- Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, et al. Lymphangiomyomatosis Diagnosis and Management: High-Resolution Chest Computed Tomography, Transbronchial Lung Biopsy, and Pleural Disease Management[J]. Am J Resp Critcare Med, 2017, 196 (10): 1337-1348.
- 孟玉秋, 吴蒙, 李红民, 等. 肺淋巴管平滑肌瘤病 1 例并文献复习 [J]. 临床与病理杂志, 2020, 40 (2): 500-503.
- Yamanaka S, Mizobuchi T, Kurihara M. Two Kinds of Cystic Lung Lesions with Pulmonary Lymphangiomyomatosis in a Male[J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2017, 23 (1): 36-39.
- 吴娟, 任家材, 何惠华, 等. 肺淋巴管平滑肌瘤病 2 例的临床病理观察及文献复习 [J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2020, 29 (6): 539-542.
- Park HJ, Chae EJ, Do KH, et al. Differentiation between lymphangiomyomatosis and Birt-Hogg-Dube syndrome: analysis of pulmonary cysts on CT images[J]. AJR Am J Roentgenol, 2019, 212(4): 766-772.
- 凌公豪, 彭碧荣, 周军, 等. 肺淋巴管肌瘤病 CT 表现 [J]. 实用放射学杂志, 2018, 34 (4): 522-525.
- 周莉, 欧阳若芸, 刘婷. 21 例肺淋巴管平滑肌瘤病临床诊治与随访回顾性分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29 (23): 58-64.
- 王祝君, 虞涛, 杨芳. 肺淋巴管平滑肌瘤病 1 例 [J]. 临床肺科杂志, 2019, 24 (9): 1741-1742, 1746.
- 程重生, 刘松, 杨燕丽, 等. 淋巴管肌瘤病的诊治进展与长期预后 [J]. 罕见病研究, 2022, 1 (1): 38-44.
- 李树娇, 周敏, 张利, 等. 肺淋巴管肌瘤病 CT 特点及与血清学指标的关系 [J]. 中国医学计算机成像杂志, 2018, 24 (4): 311-315.
- 王祝君, 虞涛, 杨芳. 肺淋巴管平滑肌瘤病 1 例 [J]. 临床肺科杂志, 2019, 24 (9): 1741-1742, 1746.
- 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 淋巴管肌瘤病的诊疗指南 (2019)[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2021, 28 (3): 3-5.
- Xu KF, Xu W, Liu S, et al. Lymphangiomyomatosis[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2020, 41 (2): 256-268.
- 杨晟楠, 魏风芹, 刘培培, 等. 淋巴管肌瘤病生物标志物研究新进展 [J]. 中国临床新医学, 2022, 15 (1): 6-11.
- 刘佳, 李玉荣. 肺淋巴管平滑肌瘤病临床特点及诊疗现状 [J]. 中国当代医药, 2020, 27 (35): 64-68.
- Hou G, Jiang Y, Xu W, et al. (68)Ga-NOTA-Evans Blue PET/CT findings in lymphangiomyomatosis compared with (99m)TC-ASC lymphoscintigraphy: a prospective study[J]. Orphanet J Rare Dis, 2021, 16 (1): 279.
- Takada T, Mikami A, Kitamura N, et al. Efficacy and Safety of Long-Term Sunitinib Therapy for Asian Patients with Lymphangiomyomatosis[J]. Ann Am Thorac Soc, 2016, 13 (11): 1912-1922.
- Song X, Cai H, Yang C, et al. Possible Novel Therapeutic Targets in Lymphangiomyomatosis Treatment[J]. Front Med (Lausanne), 2020, 7: 554134.
- 陈雪芬, 邓静敏. 肺淋巴管肌瘤病治疗的研究进展 [J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2021, 15 (7): 556-560.
- Khawar MU, Yazdani D, Zhu Z, et al. Clinical outcomes and survival following lung transplantation in patients with lymphangiomyomatosis[J]. J Heart Lung Transplant, 2019, 38 (9): 949-955.

(收稿: 2023-07-28; 修回: 2023-12-07; 接受: 2024-01-23)

(本文编辑: 丁玮)

陆志斌, 王黎, 何思东, 等. 肺淋巴管肌瘤病伴气胸胸腔镜手术治疗 1 例及文献复习 [J/OL]. 中华胸部外科电子杂志, 2024, 11 (1): 67-70.