

结节性硬化症伴肺病变二例

徐汇义 徐卓群 夏晓

自 20 世纪 70 年代以来, 结节性硬化症 (tuberous sclerosis complex, TSC) 的肺病变: 淋巴管平滑肌瘤病 (lymphangiomyomatosis, LAM) 引起临床注意, 早期的流行病学统计认为其发生率不足 TSC 患者的 4%^[1]。2001 年 Moss 等^[2]对 38 例已确定患有 TSC 但未知是否伴发肺 LAM 的女性患者进行了深入的流行病学研究, 发现其中 13 例 (34%) 伴发 LAM, TSC 同时罹患 LAM 的严重性因此而显得突出并受到重视。

截至 2002 年, 北美地区共报告 LAM 患者 450 例^[1], 包括散发性 LAM 和肺 TSC。国内有 LAM 个案报告数十例^[3-5]。笔者报道 2 例 TSC 患者 (母、女) 经胸部高分辨率 CT (HRCT) 检查, 发现均患有肺 LAM, 结合文献进行讨论, 以期提高对 LAM 的认识和检出率。

一、病例报告

例 1 女, 24 岁。19 岁时因腹部肿块首次就诊, 经检查发现双肾多发性血管平滑肌脂肪瘤 (AML), 行右肾巨大瘤体手术, 病理证实为 AML。手术后双肾肿瘤继续增大, 24 岁时再次入我院拟行肾 AML 介入治疗。主诉近 3 年来咳嗽伴活动后气急, 有发作性咯血, 每年 1~2 次。体检: 患者呈轻度智力发育障碍, 面部有特征性红色丘疹状血管纤维瘤; 呼吸平稳, 听诊双肺呼吸音稍减低, 无啰音; 腹部膨隆, 触诊发现巨大肿瘤充满全腹, 境界不清, 高低不平, 质地中等, 无压痛。眼底检查: 视网膜未见错构瘤。血色素 9.2 g/L。超声心动图示左心房及左心室增大。因智力障碍配合困难, 未能完成肺功能测定, 血气分析值在正常范围。

影像学检查: (1) 腹部 B 超 (BUS): 双肾体积增大, 轮廓不清, 形态不规则, 双肾多个增强团块, 最大达 21 cm×14 cm×14 cm。(2) 头部 CT: 双侧侧脑室见突入的室管膜下多发性钙化结节 (图 1)。(3) 腹部 CT: 两肾多发性巨块影, 其内密度不均, 密度最低处 CT 值为 -53 HU, 肿块与周围组织分界不清。左肾肿块约 24 cm×17 cm×13 cm 大小, 右肾肿块约 18 cm×10 cm×10 cm 大小。注射对比剂后, 部分瘤组织明显强化, 低密度区未见强化 (图 2)。诊断: 双肾多发性 AML。(4) 胸部 X 线平片: 双下肺间质浸润呈网格状。(5) 胸部 HRCT: 全肺均匀散布 1~3 mm 轮廓清楚的薄壁囊肿, 有的囊肿无明显囊壁呈空泡状, 囊肿总量不足肺野的 1/3, 散在 1~5 mm 大小非钙化结节 (图 3)。

诊断: TSC 伴肺 LAM。住院期间突发咯血及癫痫大发

作, 又因肾 AML 与正常肾组织密切镶嵌, 遂放弃介入治疗。

例 2 女, 51 岁, 例 1 之母。无咳嗽、咯血、癫痫发作史, 有活动后气急。因例 1 而接受追踪检查。体检: 面部无血管瘤, 眼底检查视网膜无病变。影像检查: (1) 腹部 BUS: 双肾多发性 AML, 最大达 9.0 cm×7.0 cm×6.8 cm, 肝内多发性增强团块, 最大 1.0 cm×1.0 cm×1.0 cm。(2) 头部 CT: 双侧侧脑室室管膜下结节。(3) 胸部 HRCT: 囊性肺病变数量与例 1 相仿, 最大直径 5 mm; 多发性非钙化性结节 (图 4)。诊断: TSC 伴肺 LAM。因患者拒绝而未作肺活检, 随访已 3 年, 肺部病情尚稳定。

例 2 另育有 1 子, 23 岁, 面部有典型的血管纤维瘤病。腹部 BUS 见双肾多发性 AML。诊断: TSC。因认为 LAM 不累及男性, 故未做胸部 HRCT 追踪检查。

二、讨论

(一) 病因、病理和临床

TSC 又称 Bourneville 病, 为基因介导的斑痣性错构瘤病, 累及多个器官系统, 特别是神经系统、皮肤和肾脏。早先赖以作出诊断的 Vogt 三联征: 智力发育迟缓、癫痫发作和皮肤损害, 已被更广泛的诊断标准所替代^[6]。TSC 的发病率报道不一, 约 1/6000^[1,6], 男、女发病率相等。本病为全身性疾病, 遗传性者病变常多发, 受累器官常为双侧性, 散发性病例的病变可为孤立和单侧性。

系列研究和定位克隆已确定 2 种 TSC 基因: TSC1 位于染色体 9q34; TSC2 位于染色体 16p13。发生于 TSC 患者的肾 AML 及其他肿瘤中 TSC 基因的杂合性丢失 (LOH), 表明这两种基因为肿瘤抑制基因。肾 AML 是 TSC 的主要病变, 可见于 70%~95% 的 TSC 患者。肾 AML 及破裂出血 (直径超过 3 cm 时可发生) 是 TSC 患者的常见病死原因。

肺 LAM 如以独立病变出现而无 TSC 的神经系统、皮肤或视网膜病变即为散发性 LAM; 也可作为 TSC 的病变出现。肾 AML 可在大多数 TSC 患者中发现, 但也见于 60% 的散发性 LAM 患者, 暗示二者具有共同的遗传学基础^[1,7]。

组织学上肺 TSC 表现为 LAM, 以大量肺囊肿, 其囊壁含异常增生的平滑肌纤维为其特征。肺囊肿呈非特异性形式, 壁薄 (通常 <3 mm)、清晰、圆形, 含气或液体, 直径 0.5~2.0 cm 或更大, 常均匀分布于全肺, 如胸膜下有大量囊肿存在, 可类似于特发性肺纤维化, 但后者肺容量减少, 而肺 LAM 的肺容量是增加的^[8]。散发性肺 LAM 和 TSC 的肺病变在组织学上极为相似, 两者在组织学上的主要不同为男、女性 TSC 患者的肺部都可有多灶性微结节性肺细胞增生 (multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia, MMPH)^[1-2]。

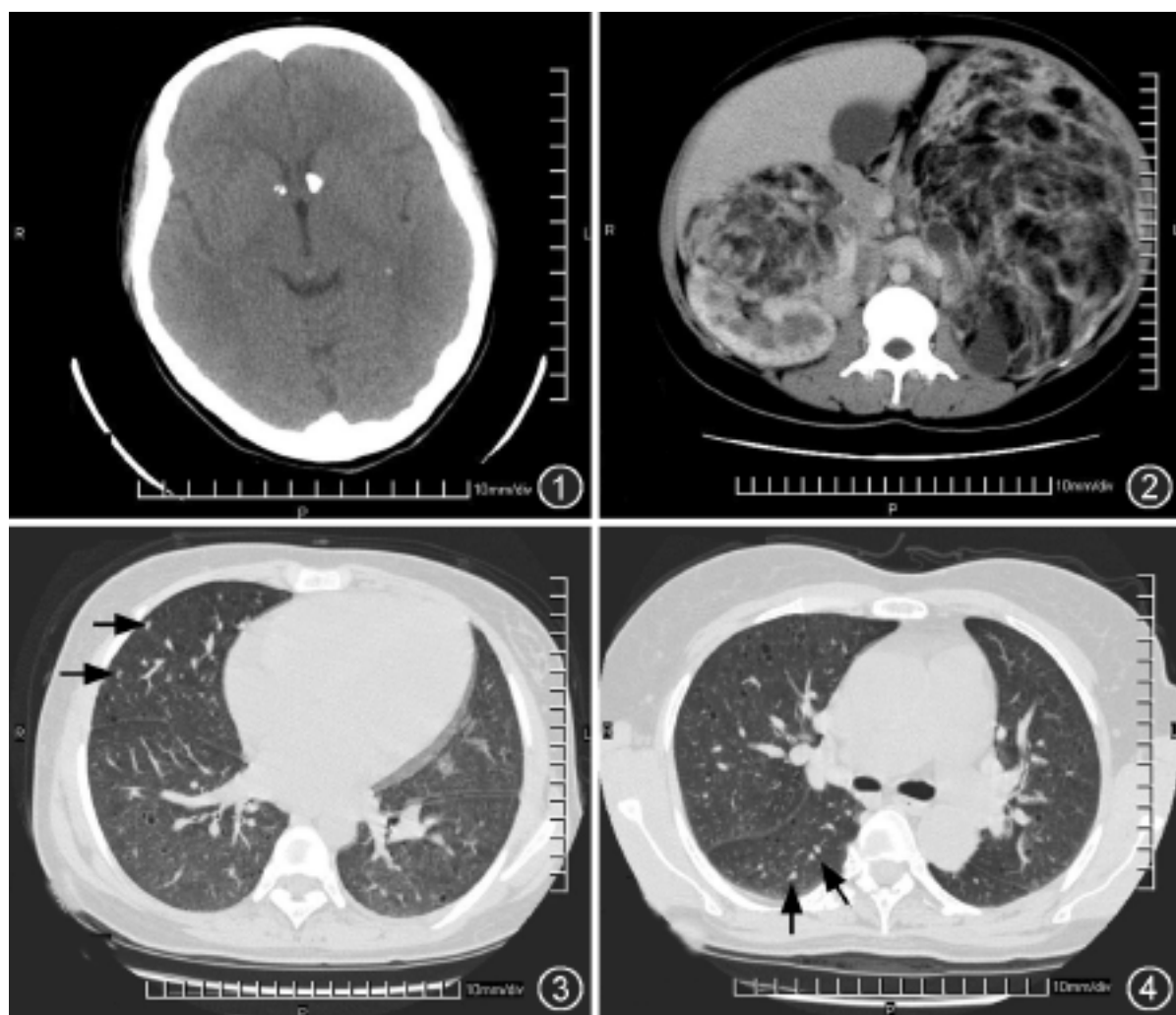


图 1 例 1。头部 CT, 显示多发性室管膜下钙化结节从侧面突入侧脑室 图 2 例 1。腹部增强 CT, 显示双肾巨大血管平滑肌脂肪瘤, 右肾肿瘤曾被切除一部分 图 3 例 1。HRCT 扫描, 显示典型的圆形囊肿均匀地分布于全肺, 可见非钙化性结节(箭)和间隔线 图 4 例 2。HRCT 扫描, 显示大小不等较规则的肺囊肿, 可见散在结节性病变(箭)和间隔线

迄今为止, 除个别可疑男性患者外, 所有被诊断为散发性 LAM 或 TSC 合并 LAM 者均为生育期女性。出现肺部症状多在 30 岁后。活动后气急、低氧血症、咳嗽、咯血、复发性气胸、乳糜胸为肺 LAM 的主要临床表现, 最后可致呼吸衰竭。通常, 呼吸症状开始后 10 年生存率为 49%, 平均生存期为 5 年^[8-9]。除肺囊肿外, 其他可出现的临床表现有: (1) 由淋巴管梗阻扩张所致后腹膜囊性肿块: 淋巴管平滑肌瘤; (2) 纵隔和腹部淋巴结增大; (3) 淋巴囊肿过度膨胀破入腹腔引起乳糜性腹水^[8]。TSC 伴肺 LAM 者则有 TSC 的一系列病变, 如中枢神经系统、皮肤病变和肝、肾 AML 等^[1, 9-10]。

因怀孕和应用外源性雌激素可使病情恶化, 如在积极的内科治疗下病情仍进展, 惟一有效的治疗手段为肺移植^[8-11]。

(二) 诊断和鉴别诊断

LAM 最特异性的诊断方法为通过气管镜或开胸肺活检发现 LAM 细胞的存在或显示特征性的组织学表现。免疫组织化学显示平滑肌肌动蛋白和黑色素相关(HMB-45)抗体的特殊免疫染色也具有特异性的诊断价值, 因肺 LAM 异常增生的平滑肌细胞是肺惟一能表达该抗原者^[3, 8]。此外, LAM 上皮细胞抗体对雌、孕激素受体强烈反应显示性激素在 LAM 发病机制中的作用^[7, 9]。需鉴别的疾病有嗜酸性肉芽肿、平滑肌瘤等。

1. 胸部 X 线片: 多数仅表现为间质肺纹理增多, 因囊肿均较小, 多不易显示, 但大量囊肿叠加时则有网格状间质出

现^[8]。气胸和乳糜胸胸部平片可获得诊断。

2. 胸部 HRCT: 能清晰显示轮廓清楚的薄壁小囊肿(有的无囊壁), 并可发现常规 CT 所不能显示的更小病变^[4], HRCT 对诊断本病的特殊价值已被充分肯定, 有学者认为其可以替代肺活检^[8]。根据 HRCT 表现, 可将病变的严重程度分为 3 级: 级, 肺囊肿累及 1/3 以下肺实质; 级, 肺囊肿累及 1/3 ~ 2/3 肺实质; 级, 囊肿累及 2/3 以上肺实质^[2, 5]。

因散发性 LAM 和肺 TSC 在遗传学上存在相关性, 组织学上也类似, 使一些学者相信散发性 LAM 或 LAM 伴肾 AML 为 TSC 的顿挫型^[8], 甚至认为所有诊断为 LAM 者都应怀疑为 TSC^[9]。但 TSC 的肺病变与散发性肺 LAM 在胸部 HRCT 上是有区别的, 即 TSC 患者在肺部 HRCT 上可见 MMPH 引起的非钙化性结节征, 而散发性 LAM 在 HRCT 上则无这种结节^[1-2]。本组 2 例肺 TSC 患者胸部 HRCT 上均显示有非钙化性结节。

呼气相 CT 可见囊肿缩小, 表明囊肿与气道相通; 磨玻璃样改变、密度增强表现可能因出血或水肿所致^[8]。淋巴管梗阻可引起间质水肿(可见间隔线)和乳糜胸; 病变围绕气管造成梗阻除产生空气潴留征(少见)外, 也是发生气胸的原因; 病变围绕小动脉可导致肺高压和肺原性心脏病, 而出现相应的影像表现。

3. 影像鉴别诊断: 需与之鉴别的疾病有郎格罕细胞组织细胞增多症、特发性肺纤维化、肺气肿、肺膨出等, 以上病变均有其各自的影像特征可资鉴别^[8]。

笔者认为, 许多原来被认为是散发性 LAM 者经仔细检查或分析, 会发现实际上是肺 TSC, 即 LAM 为 TSC 的病征之一; 对每例女性 TSC 患者常规做胸部 HRCT 检查可能会发现更多的肺 LAM。

参 考 文 献

- [1] Pacheco-Rodriguez G, Kristof AS, Stevens LA, et al. Giles F. Filley Lecture: genetic and gene expression in lymphangiomyomatosis. Chest, 2002, 121 (3 Suppl): 56S-60S.
- [2] Moss J, Avila NA, Barnes PM, et al. Prevalence and clinical characteristic of lymphangiomyomatosis(LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164: 669-671.
- [3] 高鹏, 黄蓉, 蔡柏蕾, 等. 淋巴管平滑肌瘤临床分析. 中国医学科学院学报, 2004, 26: 306-309.
- [4] 陈起航, 潘纪成, 刘甫庚, 等. 肺淋巴管平滑肌瘤病的高分辨率 CT 表现. 中国医学影像技术, 2000, 16: 48-50.
- [5] 丛振杰, 刘旭林, 周承涛, 等. 淋巴管肌瘤病的 CT 诊断. 中华放射学杂志, 2004, 38: 755-758.

- [6] Smirniotopoulos JG, Hartman DS. Renalcystic disease associated with tuberous sclerosis// Pollack HM, McClennan BL. Clinical urography. 2nd ed. Pennsylvania: Saunders, 2000: 1359-1367.
- [7] Carsillo T, Astrindis A, Henske EP. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are cause of sporadic pulmonary lymphangiomyomatosis. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97: 6085-6090.
- [8] Pallisa E, Sanz P, Roman A, et al. Lymphangiomyomatosis: pulmonary and abdominal findings with pathologic correlation. Radiographics, 2002, 22: S185-S198.
- [9] Castro M, Shepherd CW, Gomez MR, et al. Pulmonary tuberous sclerosis. Chest, 1995, 107: 189-195.
- [10] Ferrans VJ, Yu ZX, Nelson WK, et al. Lymphangiomyomatosis (LAM): a review of clinical and morphological features (Review). J Nippon Med Sch, 2000, 67: 311-329.
- [11] Ryu JH, Doerr CH, Fisher SD, et al. Chylothorax in lymphangiomyomatosis. Chest, 2003, 123: 623-627.

(收稿日期: 2007-07-06)

(本文编辑: 任晓黎)

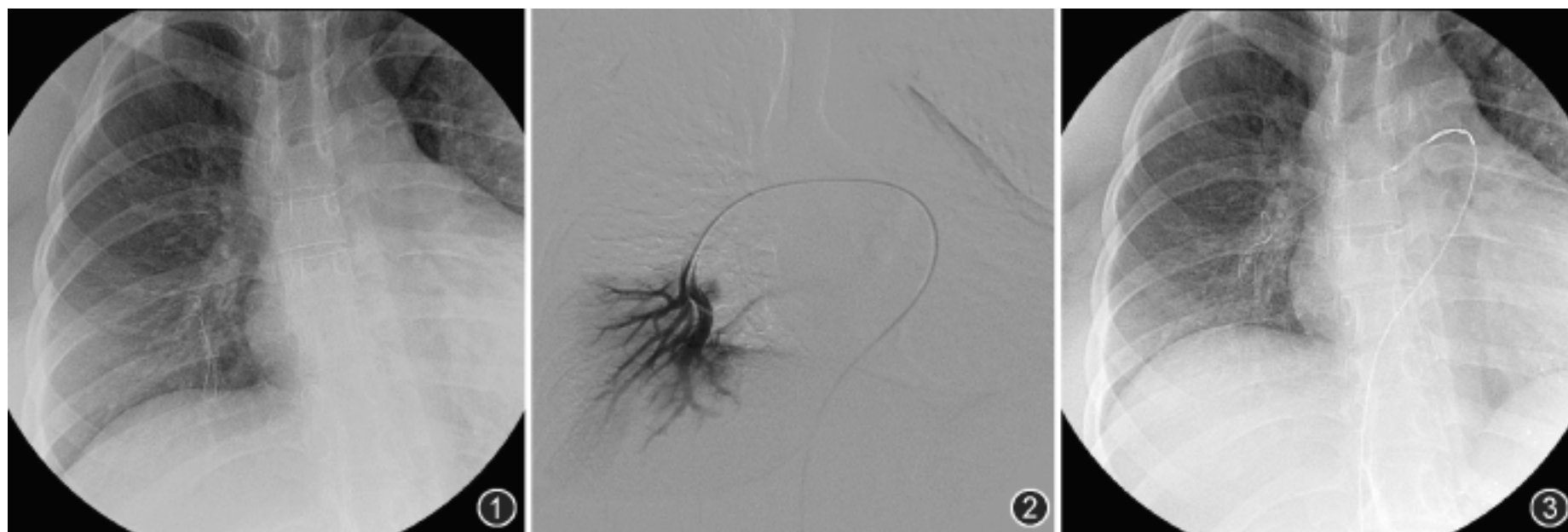
· 读片集萃 ·

黑泥鳅导丝被前壁针切割落入肺动脉一例

陈康

患者 女, 28 岁, 发现双下肢深静脉血栓形成, 原因不明, 行下腔静脉滤器置放术。术者采用 SDN-18-7.0 前壁针 (Cook) 穿刺右股静脉成功后, 以 RS A50 K10SQ 血管造影用鞘组内的 0.035 in (1 in = 2.54 cm) 黑泥鳅短导丝 (Terumo) 引导上行, 前进 10 cm 后受阻, 在穿刺针位置未变情况下, 退出导丝, 发现导丝前段黑色塑料涂层被切割去一长条, 中央金属丝清晰可见, 判定被切割段已经下腔静脉回流入肺动脉, X 线胸片证实被切割段在右下肺内带 (图 1)。重新经右股静脉穿刺插管, 将导管插入右下肺动脉造影提示被切割段位于右内基底段动脉内 (图 2), 插入直径 15 mm Snare 抓捕器将切割段完整取出 (图 3)。

说明: 在 Terumo 血管造影用鞘组的包装正面贴有中文说明书, 其中注意事项第 1 条是: 不要通过金属穿刺针送入塑料导引导丝。但是有些医师尤其初学者或未详细看过说明书, 或对说明不甚理解, 采用不恰当的配合和错误的操作方法, 完全忽视了此种配合的潜在危险。对于有经验的医师, 如出现上述情况致导丝进退两难时, 将导丝和穿刺针同时退出, 则能避免发生切割。一旦切割已经发生, 应以最快速度查出切割段所在的准确位置, 利用抓捕器取出, 防止拖延时间过长致血栓形成, 导致取出难度增大甚至肺梗死。本例在退出导丝发现缺损后, 立即换资深医师行穿刺插管、造影并取出切割段, 全过程不到 5 min, 体外观察切割段上无血栓附着。



(收稿日期: 2007-09-27)

(本文编辑: 任晓黎)

作者单位: 210008 南京大学医学院附属鼓楼医院放射科