

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.039

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.039>

肺淋巴管平滑肌瘤病 1 例并文献复习

孟玉秋¹, 吴蒙², 李红民³, 董玉磊¹, 刘春玲³

(1. 唐山市丰南区中医医院病理科, 河北 唐山 063004; 2. 唐山市职业技术学院病理教研室, 河北 唐山 063004;
3. 唐山市人民医院病理科, 河北 唐山 063001)

[摘要] 对1例肺淋巴管平滑肌瘤病(pulmonary lymphangioleiomyomatosis, PLAM)的病理形态特点及免疫组织化学进行观察分析, 并复习相关文献。在PLAM镜下可见肺组织较多囊腔样结构, 内衬单层扁平上皮, 囊壁、支气管及肺泡周围多灶性平滑肌样梭形细胞增生, 正常至轻度异型, 肺泡间隔、胸膜增厚。免疫组织化学示: 平滑肌样梭形细胞中平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)、人类黑色素瘤单克隆抗体(human melanoma black-45, HMB45)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)均为阳性表达, 雌激素受体(estrogen receptor, ER)弱阳性, 囊壁衬附单层扁平上皮D2-40阳性。PLAM是一种持续进展的罕见肺部疾病, 病理光学显微镜结合免疫组织化学表型可帮助确诊。

[关键词] 肺淋巴管平滑肌瘤病; 免疫组织化学; 计算机断层扫描

Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: A case report and review of literature

MENG Yuqiu¹, WU Meng², LI Hongmin³, DONG Yulei¹, LIU Chunling³

(1. Department of Pathology, Traditional Chinese Medicine Hospital of Fengnan District, Tangshan Hebei 063004; 2. Department of Basic Medicine, Pathological Teaching and Researching Section, Tangshan Vocational and Technical College, Tangshan Hebei 063004;
3. Department of Pathology, Tangshan People's Hospital, Tangshan Hebei 063001, China)

Abstract The clinical and pathological features of a case of pulmonary lymphangioleiomyomatosis (PLAM) were analyzed and discussed in the literature. PLAM showed that the lung tissue has a lot of cystic structures and is lined with a single layer of flat epithelium. The smooth muscle-like spindle cells around the wall, bronchi and alveoli showed multifocal hyperplasia, with the thicken alveolar septum and pleural. Immunohistochemistry showed that smooth muscle actin (SMA), human melanoma black-45 (HMB45), progesterone receptor (PR), estrogen receptor (ER) and D2-40 had different degrees of positive expression. PLAM is a rare and progressive lung disease. Pathological features and immunohistochemistry are important diagnostic criteria.

Keywords pulmonary lymphangioleiomyomatosis; immunohistochemistry; computed tomography

肺淋巴管平滑肌瘤病(pulmonary lymphangioleiomyomatosis, PLAM)是一种持续进展的肺部间质疾病, 好发于育龄期或绝经前女性。

该病较为罕见, 1937年Burrell等对PLAM进行了第1例报道, 至近年, 人们才对该病的发病机制及诊断治疗有了一定了解^[1]。因PLAM疾病的发病率低,

收稿日期 (Date of reception): 2019-06-23

通信作者 (Corresponding author): 刘春玲, Email: lcl.1983.hi@163.com

且不易通过常规检查与其他肺部病变相鉴别, 不易得到明确诊断, 从而无法早期进行有效治疗。笔者报告1例确诊PLAM病例, 并对国内外相关文献进行复习, 探讨该病的发病机制、临床病理特点和鉴别诊断, 以进一步提高对本病认识。

1 临床资料

患者, 女, 35岁, 无明显诱因出现左胸剧痛, 未经处理半天后渐缓解, 胸痛1周后感冒咳嗽3 d, 发热1 d, 于2015年3月11日来院就诊。胸部计算机X线摄影(computer radiography, CR)检查示: 左侧气胸, 行胸腔闭式引流术。后患者病情好转, 复查CR及CT, 结果示: 两肺多发肺大泡、肺气肿, 肺淋巴管肌瘤病不排除。术后1周, 闭式引流重新有气泡溢出, 考虑肺大泡继发破裂, 行左侧多发肺大泡缝扎、胸膜摩擦术。术中见左肺表面局部黑色, 肺表面及肺裂满布肺大泡, 直径0.3~1.5 cm, 选较大一枚切除送病理。患者5年前曾因右肾肿物于上级医院行右肾切除, 病理回报: (右侧)肾血管平滑肌脂肪瘤。本次入院, 肝胆彩超提示: 肝血管瘤。

切除标本经10%中性甲醛固定, 常规脱水, 石蜡包埋切片, HE染色, 光镜观察。免疫组织化学采用EnVision法, 所用抗体包括D2-40、平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)、人类黑色素瘤单克隆抗体(human melanoma black-45, HMB45)、孕激素受体(progestogen receptor, PR), 使用DAB显色。所用试剂盒和即用型抗体均购自北京中衫金桥生物技术开发有限公司。

标本肉眼观为灰白色多房囊状组织一块, 体积1.3 cm×0.6 cm×0.3 cm, 已破, 囊壁厚0.1~0.3 cm。镜下示(图1): 少量肺及胸膜组织, 肺组织较多囊腔样结构, 内衬单层扁平上皮, 部分囊壁已破裂, 周围小气道塌陷、狭窄, 肺泡部分扩张, 部分塌陷(图1A)。囊壁、支气管及肺泡周围多灶性梭形细胞增生, 梭形细胞呈平滑肌样, 细胞核梭形, 正常到轻度异型, 未见核分裂象, 细胞质嗜酸, 肺泡间隔、胸膜增厚, 组织中散在少量小淋巴细胞(图1B)。免疫表型: 肺内囊腔囊壁衬附单层扁平上皮D2-40阳性(图1C), 平滑肌样梭形细胞HMB45阳性(图1D, 1E), ER弱阳性表达(图1F), PR强阳性表达(图1G), SMA阴性(图1H)。病理诊断: PLAM。

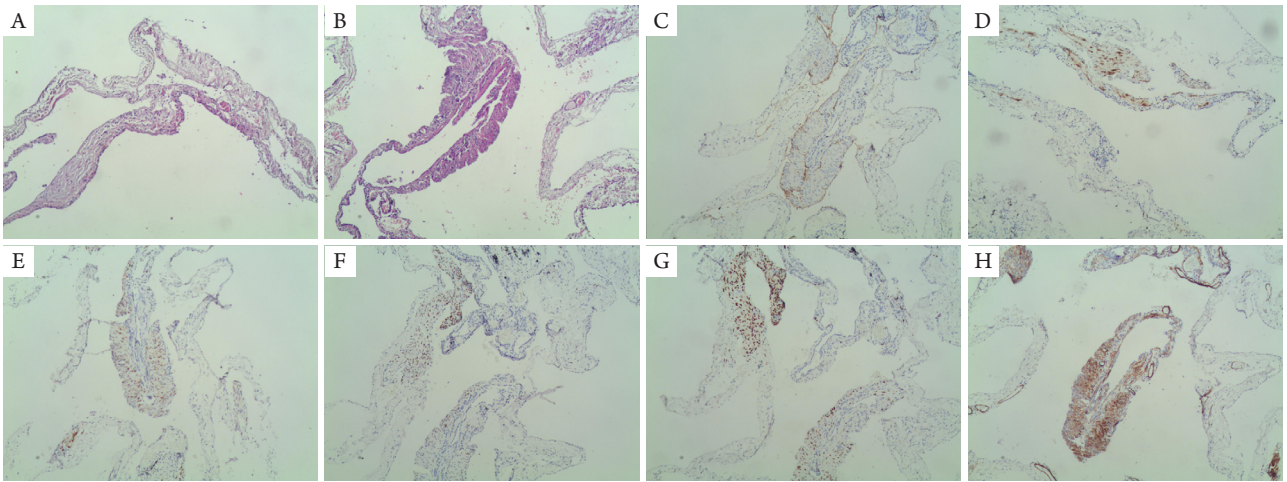


图1 肺淋巴管平滑肌瘤病的形态及各免疫组织化学指标表达情况

Figure 1 Morphology of pulmonary lymphangiomyomatosis morphology and expression of immunohistochemical indexes

(A)肺组织较多囊腔样结构, 内衬单层扁平上皮, 部分囊壁已破裂(HE, ×100); (B)肺组织囊壁、支气管及肺泡周围多灶性梭形细胞增生, 梭形细胞呈平滑肌样, 细胞核正常到轻度异型, 细胞质嗜酸, 肺泡间隔、胸膜增厚(HE, ×100); (C)囊壁衬附单层扁平上皮, 上皮表达D2-40(EnVision, ×100); (D, E)不同区域增生的平滑肌样梭形细胞均表达HMB45(EnVision, ×100); (F)增生的梭形细胞ER弱阳性表达(EnVision, ×100); (G)增生的梭形细胞PR强阳性表达(EnVision, ×100); (H)增生的梭形细胞SMA阴性表达(EnVision, ×100)。

(A) Lung tissue have cystoid alteration with the Cyst Paries lining simple squamous epithelium. Part of the cyst wall collapsed (HE, ×100); (B) Multifocal spindle cells proliferate around the cystic wall, bronchi and alveoli of the lung tissue. Smooth muscle-like spindle cells, the nucleus are normal or less atypia, cytoplasm acidophilus, alveolar septum and pleural thickening (HE, ×100); (C) A simple squamous epithelium lining the cyst wall with expression of D2-40 (EnVision, ×100); (D, E) It showed the proliferation of smooth muscle-like spindle cells with expression of HMB45 (EnVision, ×100); (F) The spindle cells proliferation showed weak positive staining of ER (EnVision, ×100); (G) The spindle cells proliferation showed strong positive staining of PR (EnVision, ×100); (H) The spindle cells proliferation showed negative staining of SMA (EnVision, ×100).

2 讨论

PLAM流行病学尚不完善, 据报道^[2-6]: 其发病率为(1~7.5)/100万, 好发于育龄期或绝经前妇女, 怀孕可加重疾病症状, 平均患病年龄为40岁, 部分患者有口服避孕药史, 男性、儿童少见。无证据表明该病与吸烟史有相关性。临床多表现为反复发作的咳嗽、自发性气胸, 以及进行性呼吸困难, 咳血和乳糜胸也常多见^[7]。PLAM既可作为结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)的肺部局部病变, 又可为散发病例单独出现。肾血管平滑肌脂肪瘤常作为肺外表现和PLAM并存^[8]。

雷帕霉素靶蛋白(mTOR)的过度活化与PLAM的发生有直接联系, PLAM的发生与发展与抑癌基因TSC2、雌激素、tuberin蛋白及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)等因素密切相关^[2]。LAM细胞中有TSC2基因突变和杂合子丢失现象, 可致其编码的产物tuberin蛋白失功能, 引起下游mTOR信号通路过度活化, 使肺部平滑肌异常增殖。LAM患者肺组织中的上皮样细胞和梭形细胞的细胞核中存在ER, 雌激素可以通过活化酪氨酸磷酸酶引起tuberin的去磷酸, 使tuberin蛋白降解。MMP在LAM细胞中高表达, 它能降解细胞外基质, 与LAM患者肺组织破坏有关, 并雌激素对MMP有正性调节作用。PLAM细胞的无控制增生以及肺组织破坏, 组织学和临床表现为平滑肌样梭形细胞异型增生, 累及淋巴管管壁、支气管壁、小血管壁、肺泡间隔、胸膜, 致使淋巴管壁增厚, 淋巴管狭窄、阻塞, 淋巴液滞留, 淋巴管扩张, 淋巴液外渗可导致乳糜胸。支气管壁增厚, 小气道阻塞, 空气滞留, 肺泡扩张、破裂、融合, 肺间隔增宽, 造成阻塞性通气功能障碍、弥散性换气障碍。累及小血管, 致使小动脉壁增厚, 静脉血栓形成。

2010年欧洲呼吸学会^[9]制定的《淋巴管肌瘤病(LAM)诊断和治疗指南》对PLAM的诊断提出了统一标准: 特征性或符合性胸部CT, 以及肺活体组织检查(以下简称活检)病理确诊为LAM病。影像学表现为双肺多发薄壁边界清晰气囊, 气囊分布双肺上中叶多于下叶, 左右肺无显著差异^[10]。病理活检结合免疫组织化学检测可明确诊断, 病理组织学表现为肺组织多囊腔样结构及间隔、胸膜多灶异型增生的上皮样、梭形细胞, 免疫组织化学最常见的阳性抗体为HMB45, 其次为SMA, PR和ER也是重要指标。

LAM也可根据典型的胸部高分辨率CT(high resolution CT, HRCT)表现结合其他系统情况如肾血管平滑肌脂肪瘤、乳糜胸腹水等做出诊断^[11]。研究^[12]表明: 未经雷帕霉素治疗的LAM患者血清血管内皮生长因子-D(VEGF-D)水平值明显升高, 当大于800 pg/mL对于诊断LAM具有敏感性及特异性, 且其水平值高低对病情严重程度具提示意义。综合上述情况, 当患者存在不适宜进行肺部活检或活检困难时, 也可多方检查分析综合判断, 以作出明确诊断。

本例患者为女性, 处于育龄期, 未婚未孕, 其临床症状、影像学检查均符合肺淋巴管肌瘤病, 病理大体镜下及免疫组织化学检测可确诊, 结合5年前曾诊断(右侧)肾血管平滑肌脂肪瘤, 肺淋巴管肌瘤病的诊断更为明确。此次住院彩超检查提示: 肝血管瘤, 考虑是否与本病有关联。

PLAM是一种罕见疾病, 需要与结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)、组织细胞增多症、肺气肿等疾病相鉴别。1)TSC属于慢性罕见病, 其中40%~50%的患者可以发生肺淋巴管肌瘤病^[13], TSC作为一种累及多系统的常染色体显性遗传疾病, 诊断标准复杂, 分为主要特征及次要特征。主要特征有面部血管纤维瘤、多发视网膜结节状错构瘤、肺淋巴管肌瘤病、肾血管肌脂瘤等。次要特征包括: 口腔内纤维瘤、非肾脏错构瘤、视网膜色素缺失斑等。具有2个主要特征, 或1个主要特征加2个次要特征可确诊本病, 如基因检测发现TSC1或TSC2基因突变可以确诊。本例患者经检查未发现PLAM与肾血管平滑肌脂肪瘤外其他相关临床表现, 建议其行TSC1/TSC2基因检测, 以除外TSC。2)组织细胞增多症是一种罕见的肉芽肿性病变, 发病可累及全身不同器官同时有不同程度的肺部病变, 镜下主要为单核-巨噬细胞和嗜酸粒细胞浸润, 形成间质性肉芽肿, 免疫组织化学检测HMB45, ER, PR均为阴性, 增生的组织细胞CD68阳性。3)肺气肿为终末细支气管远端气道弹性减退, 镜下见气道壁结构破坏, 肺泡扩张, 但无异型梭形细胞增生, 免疫组织化学检测ER, PR, HMB45均不表达。

PLAM临床发病无特异性, 容易与其他发生肺大泡及肺部小结节的常见疾病混淆, 如能够对此病有所了解, 并进行病理组织活检、相关免疫组织化学抗体标记及其他相关检查, 此病的诊断并不困难, 近年本病的发病逐渐增高, 可能与本病受到更多关注得以明确诊断有关。基层医生更应对本病加以关注和学习, 以防漏诊, 致使患者病

情延误。本病预后差, 无已明确的有效内科治疗手段, 雷帕霉素对治疗此病可能有效^[9]。病情严重和晚期可做肺移植, 可较大提高患者生存率^[14]。PLAM发生发展过程与雌激素及MMP等因素密切相关, 抗雌激素疗法及多西环素等MMP抑制剂对病情治疗与控制是否有效尚需进一步研究^[2]。

参考文献

- Ye L, Jin M, Bai C. Clinical analysis of patients with pulmonary lymphangioleiomyomatosis (PLAM) in mainland China[J]. *Pespir Med*, 2010, 104: 1521-1526.
- Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis[J]. *Eur Respir J*, 2010, 35(1): 14-26.
- 王坚, 叶伶, 牟艳, 等. 雌激素在肺淋巴管平滑肌瘤病发病机制中的研究进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2014, 34(22): 1737-1741.
WANG Jian, YE Ling, MOU Yan, et al. Role of estrogen in pulmonary lymphangioleiomyomatosis[J]. *International Journal of Respiration*, 2014, 34(22): 1737-1741.
- Taveira-DaSilva AM, Steagall WK, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis[J]. *Cancer Control*, 2006, 13(4): 276-285.
- McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: a clinical update[J]. *Chest*, 2008, 133(2): 507-516.
- Goncharova EA, Krymskaya VP. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM): progress and current challenges[J]. *J Cell Biochem*, 2008, 103(2): 369-382.
- Sumitaka Y, Teruaki M, Masatoshi K, et al. Two kinds of cystic lung lesions with pulmonary lymphangioleiomyomatosis in a male[J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 23(1): 36-39.
- 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.
WANG Chunyan, CUI Jin, ZHAO Chuan, et al. Clinicopathologic Analysis of Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis[J]. *Journal of Kunming Medical University*, 2011, 32(4): 59-60.
- 郑冠英, 何毅辉, 李瑞慧, 等. 肺淋巴管肌瘤病临床诊治分析[J]. *创伤与急诊电子杂志*, 2016, 4(2): 80-83.
ZHENG Guanying, HE Yihui, LI Ruihui, et al. Clinical analysis of pulmonary lymphangioleiomyomatosis[J]. *Journal of Trauma and Emergency. Electronic Version*, 2016, 4(2): 80-83.
- 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.
LI Shujiao, ZHOU Min, ZHANG Li, et al. MSCT features of pulmonary lymphangioleiomyomatosis and the association with serum marker[J]. *Chinese Computed Medical Imaging*, 2018, 24(4): 311-315.
- 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.
- 詹永忠. 淋巴管肌瘤病(LAM)诊疗新技术应用评估和Birt-Hogg-Dubé(BHD)综合征临床特征分析[D]. 北京: 北京协和医学院, 2015.
ZHAN Yongzhong. Evaluation of the application of new techniques in diagnosis and treatment of lymphangiomyomatosis (LAM) and clinical features of Birt-Hogg-Dubé (BHD) syndrome[D]. Beijing: Peking Union Medical College Hospital, 2015.
- 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]. *国际药理学研究杂志*, 2017, 44(2): 151-156.
TIAN Xinlun, WANG Jun, XU Kaifeng. Lymphangioleiomyomatosis: from molecular research to target therapy[J]. *Journal of International Pharmaceutical Research*, 2017, 44(2): 151-156.
- 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, 18(3): 329-334.
ZHANG Longju, LIANG Yi, ZHONG Xiaoning, et al. Literature review of clinical and pathological features of pulmonary lymphangioleiomyomatosis for 130 cases in China in the last thirty years[J]. *Chinese General Practice*, 2015, 18(3): 329-334.

本文引用: 孟玉秋, 吴蒙, 李红民, 董玉磊, 刘春玲. 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. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.039

Cite this article as: MENG Yuqiu, WU Meng, LI Hongmin, DONG Yulei, LIU Chunling. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: A case report and review of literature[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(2): 500-503. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.039