

结节性硬化症肺部受累 3 例报告及文献复习

夏 维¹,任振义¹,项晶晶²

(¹南京医科大学附属杭州市第一人民医院呼吸内科,²病理科,浙江 杭州 310006)

[关键词] 结节性硬化症;肺

[中图分类号] R563

[文献标识码] B

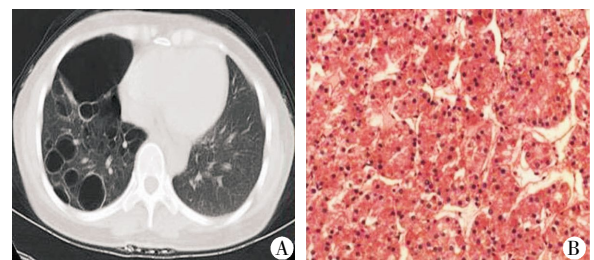
[文章编号] 1007-4368(2012)02-292-03

结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)是一种常染色体显性遗传性疾病,发病率约为 1/10 万,患病率约 5/10 万,男女比例约 2:1。本病常侵犯多个脏器及组织,故临床表现复杂多样。TSC 侵犯肺部极少见,淋巴管平滑肌瘤病(lymphangioleiomyomatosis, LAM)是 TSC 的主要肺部表现。现报告 3 例以 LAM 为主要肺部表现的 TSC。

1 临床资料

病例 1:患者,女性,37 岁。因“发现右下肺多发囊肿 2 年”于 2011 年 3 月 21 日入院。患者 2 年前发现左肾占位、肝脏占位,在南京医科大学附属杭州市第一人民医院行左肾切除术,术后病理提示嗜酸性细胞腺瘤,免疫组化:CK18(+)、Vim(-)、CD10(-)。住院期间发现肺部多发囊肿,未予处理,随访至今。患者一直无明显不适,晨起时咳少量脓性痰,偶带淡血丝,为进一步诊治而入院。查体:体温 37℃,脉搏 72 次/min,呼吸 20 次/min,血压 118/82 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。神清,口唇无发绀,浅表淋巴结未及肿大,气管居中,两肺呼吸音粗,右下肺呼吸音偏低,未闻及干湿啰音,心率 72 次/min,律齐,各瓣膜区未闻及杂音,腹软无压痛,双下肢无水肿,神经系统查体无特殊。辅助检查:血 IgE 646 kU/L;血沉 23 mm/h。胸部 CT 示右中下肺多发大小不等囊泡样透亮区,内未见纹理结构,边缘光整壁薄致密(图 1)。2 年前肾脏占位术后病理提示嗜酸性细胞腺瘤(图 1),免疫组化:CK18(+)、Vim(-)、CD10(-)。综合上诉病史和临床表现,诊断为以 LAM 为主要肺部表现的 TSC,予以孕激素及对症治疗后出院,现随访中。

病例 2:患者,女性,48 岁。因“右肾切除术后 32 年,咳嗽半个月,纳差、恶心 1 周”于 2009 年 10 月 7 日入院。患者 32 年前 B 超发现右肾占位,行



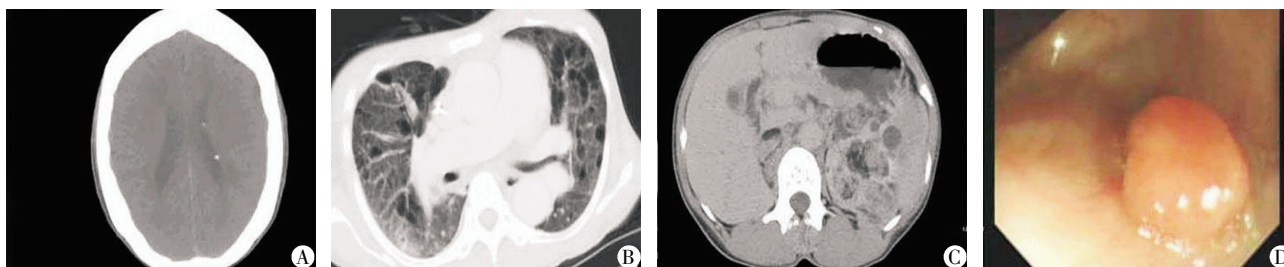
A:右中下肺多发大小不等囊泡样透亮区;B:嗜酸性肿瘤细胞排列成巢状,细胞形态一致(HE,×100)。

图 1 病例 1 胸部 CT 表现与肾脏病理表现

右肾切除术并明确诊断为“多发平滑肌瘤”。半个月前出现咳嗽,1 周前出现恶心、纳差,来院查血肌酐 829 μmol/L,血钾 5.91 mmol/L,血红蛋白 64 g/L。为进一步诊治入院。既往高血压病史 3 年。儿子为智障。查体:体温 36.3℃,脉搏 82 次/min,呼吸 20 次/min,血压 146/85 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。神清,慢性病容,贫血貌,面部色素沉着,左侧胸部色素沉着伴瘤样增生,两肺呼吸音粗,未闻及干湿啰音,心律齐,右下肢胫前区见 10 cm × 10 cm 大小色素沉着伴瘤样增生,左足拇趾可见一花生米大小瘤样增生,神经系统查体无特殊。辅助检查:血红蛋白 52 g/L,甲状旁腺素 443 ng/L,血肌酐 800 μmol/L,尿素 35.23 mmol/L,尿酸 518 μmol/L;D-二聚体 950 μg/L;血气分析提示代谢性酸中毒。头颅 CT 示左侧侧脑室前角及两侧侧脑室体部室管膜下见多发点状钙化灶(图 2A)。胸部 CT 示两肺野内多个大小不等类圆形低密度影(图 2B)。肾脏 CT 示右肾缺如,左肾形态明显增大,密度混杂,其内见脂肪密度影,局部似有钙化影,病灶内见多发大小不一囊性密度影(图 2C)。结肠镜见结肠及直肠黏膜基本光整,局部充血水肿,血管纹理增粗伴扭曲,见多处黏膜隆起(图 2D),活检病理结果为“结肠”管状腺瘤伴上皮中度异型增

生。肝穿刺病理结果为血管平滑肌脂肪瘤。该患者明确诊断为 TSC,脑、肾、肺等多脏器受累,入院后

予以血液透析等治疗,患者最后因多脏器功能衰竭死亡。

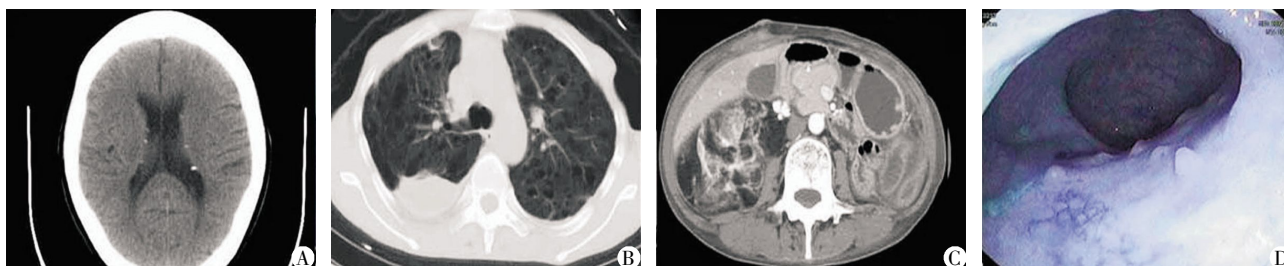


A: 颅内多发点状钙化灶;B: 两肺野内可见多个大小不等类圆形低密度影;C: 左肾见多发大小不一囊性密度;D: 结肠及直肠黏膜见多处隆起。

图 2 病例 2 头颅、肺脏、肾脏 CT 表现及结肠镜图像

病例 3:患者,女性,54 岁。因“反复气胸 20 年,活动后呼吸困难 1 个月”于 2007 年 12 月 24 日入院。自幼癫痫病史,多在劳累后发作,长期口服丙戊酸钠、苯妥英钠等药物。30 年前因“左肾多发囊肿”行左肾切除术,术后病理提示肾血管平滑肌脂肪瘤。20 年间共发作气胸 10 余次。1 个月来活动后呼吸困难加重。查体:生命体征平稳。神清,智力可,头颅枕部可触及 7 cm × 7 cm × 6 cm 大小肿物,质稍硬。鼻两侧、鼻唇沟可见多发粟粒样纤维瘤,臀部、腰部可见类似斑痣。牙龈、手指、足趾甲沟可见瘤样软组织增生。右侧胸背部叩诊浊音,呼吸音偏低,未及啰音。右肾肿大,表面不规则。辅

助检查:血气分析提示低氧血症。头颅 CT 示脑室管膜下多发结节钙化(图 3A)。胸部 CT 示两肺弥漫性薄壁囊性改变,肺组织受压迫,右侧胸膜肥厚(图 3B)。肺功能提示阻塞性通气功能障碍和弥散功能障碍。肾脏 CT 示右肾体积增大,形态不规则,内见等密度和低密度影,呈多房分隔分布,其中夹杂脂肪密度,并呈不规则强化(图 3C)。纤维结肠镜检查见直肠内大量米粒大小的息肉,表面光滑伴充血水肿(图 3D),活检病理示直肠黏膜组织内间质纤维和平滑肌细胞增生,并伴泡沫细胞反应。患者 TSC 诊断明确,给予对症治疗和孕激素治疗后出院,现随访中。



A: 颅内多发结节钙化;B: 两肺弥漫性薄壁囊性改变;C: 右肾内见等密度和低密度影;D: 直肠内见大量息肉。

图 3 病例 3 头颅、肺脏、肾脏 CT 表现及结肠镜图像

2 讨论

1999 年 Gomez 定义 TSC 是一种表现为细胞增殖、分化、移行障碍的常染色体显性遗传病,以多种器官包括脑、肾、皮肤、心脏、肺、视网膜等错构瘤样损害为特征。TSC 典型的临床表现为 Vogt's 三联征:皮肤皮脂腺腺瘤、智力障碍及癫痫发作,其发病与性别、种族、地域分布无关。TSC 最常累及大脑,占所有患者的 80%~90%,肾脏也是 TSC 易累及的器官之一,约占 61%,常表现为肾血管平滑肌脂肪瘤,少数为囊肿及腺瘤。TSC 侵犯肺部发病率极低,占

1.0%~2.3%,常表现为 LAM。

研究发现 TSC 发病与 TSC1、TSC2 基因突变有关,TSC1 和 TSC2 同为肿瘤抑制基因。TSC1 基因位于染色体 9p34,包含 23 个外显子,编码 hamartin 蛋白。TSC2 基因位于染色体 16p13.3,包含 41 个外显子,编码 tuberlin 蛋白。两种蛋白均与细胞生长、移行、分化相关。TSC1 或 TSC2 基因突变会使神经胶质细胞、间质细胞、上皮细胞异常增生,最终导致 TSC 的一系列临床症状^[1]。

LAM 是一种由于平滑肌异常增殖导致的全身性疾病,最常累及肺部,导致肺泡结构破坏和肺实

质囊性变,最常见于育龄期妇女,临床表现为特发性 LAM 或 LAM 合并 TSC (或以 LAM 为 TSC 肺部表现)^[2]。患者以缓慢进展的呼吸困难为主要症状,可伴有干咳、乳糜胸等,肺功能改变多为阻塞性通气功能障碍和弥散功能障碍。疾病进展过程中大多数患者会发生自发性气胸。本病平滑肌细胞增生异常,主要累及肺部,肺外组织也会受累,如肾血管平滑肌脂肪瘤、腹膜后肿大的淋巴结等。大多数患者在 10 年内死亡,极少数存活超过 15 年。LAM 诊断的金标准是肺组织和受累淋巴结活检见异常增生的平滑肌细胞。LAM 最具诊断价值的影像学检查为高分辨率 CT,典型表现为双肺弥漫性薄壁囊性改变,囊腔呈圆形,直径数毫米至数厘米,囊壁厚度小于 2 mm^[3]。

特发性 LAM 患者由于常染色体 16p 杂合性丢失使 TSC2 基因发生体细胞突变,提示特发性 LAM 与 TSC 有类似的基因学基础^[4]。特发性 LAM 与 LAM 合并 TSC 在临床、影像学、组织学、分子生物学上有相似的表现,所以特发性 LAM 可能是 TSC 的一种不典型表现,LAM 合并 TSC 患者约占 LAM 患者的 13.4%^[5]。

TSC 预后极差,目前无特效的治疗方法,临床以对症支持为主。TSC 异常增生的平滑肌细胞上可检测到雌、孕激素受体,提示性激素与 TSC 肺部病变有关^[6]。目前临床上采用孕激素、三苯氧胺等药物抗雌激素治疗,对改善病情有一定效果。糖皮质激素对 TSC 患者疗效尚不确切。近年来研究发现哺乳类雷帕霉素靶蛋白(mTOR)与细胞异常增殖、分化有关,TSC1/TSC2 复合体可抑制 mTOR。TSC 患者 TSC1 或 TSC2 基因发生突变,使 TSC1/TSC2 复合体功能丧失,不能有效抑制 mTOR,导致细胞异常增生,故雷帕霉素可能对该病治疗有效^[7]。内科药物治疗效果较差时则可考虑卵巢放射治疗或卵巢切除术等,但疗效均不肯定。终末期患者可行肺移植治疗,术后 1、3、5 年生存率与其他肺部疾病行肺移植者无明显差异。

目前 TSC 诊断主要根据临床表现,根据 1998 年修订的诊断标准(包括 11 项主要特征及 9 项次要特征),符合 2 条主要特征或 1 条主要特征加上 2 条次要特征者即可诊断为 TSC^[8]。本文 3 例 TSC 患者均符合上述诊断标准并以 LAM 为肺部主要表现。其中值得注意的是病例 1 肺部 LAM 样改变仅限单侧,较罕

见,且肾脏病变部位病理为嗜酸细胞腺瘤,在 TSC 中发病率极低。该患者明确诊断时较另 2 例患者年轻,虽肺、肝、肾多处受累,但无明显脏器功能损害情况,早期予以药物干预有助于改善患者预后。TSC 常见皮肤损害,病例 2 和病例 3 均有,以瘤样增生为主,在临床中可协助诊断。病例 3 患者以反复癫痫发作及气胸为特点,多脏器受累但脏器功能损害程度较病例 2 轻,明确诊断后予以药物治疗,病情亦得到缓解。病例 2 患者诊断时已处于疾病晚期,多脏器受累且有脏器功能不全表现。此时只能予以对症支持治疗。该病预后差,临床表现复杂多样,容易误诊、漏诊,值得加深认识及警惕。若能及早发现,早期予以药物干预,可延缓疾病进展,改善患者预后。

[参考文献]

[1] Maruyama H, Ohbayashi C, Hino O, et al. Pathogenesis of multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia and lymphangiomyomatosis in tuberous sclerosis and association with tuberous sclerosis genes TSC1 and TSC2 [J]. *Pathol Int*, 2001, 51(8): 585-594

[2] Johnson SR. Lymphangiomyomatosis [J]. *Eur Respir J*, 2006, 27(5): 1056-1065

[3] Lim KE, Tsai YH, Hsu YI Y, et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis. High-resolution CT finding in 11 patients and compared with the literature [J]. *Clin Imaging*, 2004, 28(1): 1-5

[4] Sato T, Seyama K, Kumasaka T, et al. A patient with TSC1 germline mutation whose clinical phenotype was limited to lymphangiomyomatosis [J]. *J Intern Med*, 2004, 256(2): 166-173

[5] 郎建敏, 石彦明. 肺淋巴管平滑肌瘤病 [J]. *国际呼吸杂志*, 2007, 27(10): 740-742

[6] Colley MH, Geppert E, Franklin WA. Immunohistochemical detection of steroid receptors in a case of pulmonary lymphangiomyomatosis [J]. *Am J Surg Pathol*, 1989, 13(9): 803-807

[7] Kristof AS. mTOR signaling in lymphangiomyomatosis [J]. *Lymphat Res Biol*, 2010, 8(1): 33-42

[8] Hyman MH, Whittemore VH. National Institutes of Health Consensus conference: tuberous sclerosis complex [J]. *Arch Neurol*, 2000, 57(5): 662-665

[收稿日期] 2011-07-29