

·临床研究·

肺淋巴管平滑肌瘤病临床病理分析及文献复习

王 春 迪丽努尔阿西木 孙振柱 胡玉斌

(新疆维吾尔自治区人民医院病理科 新疆 乌鲁木齐 830001)

摘要 目的:探讨肺淋巴管平滑肌瘤病(PLAM)的临床和病理特征,提高对该病的认识。方法:对1例PLAM患者的临床特点、HE及免疫组化染色结果进行分析,并结合文献进行复习。结果:PLAM是一种持续发展的弥漫性肺疾病,几乎发生于育龄期妇女,主要临床症状为进行性呼吸困难、反复气胸及乳糜胸。病理特征显示未成熟平滑肌样细胞在细支气管壁、肺泡壁、淋巴管壁和血管壁周围增生。免疫组化染色显示增生 PLAM 细胞 Desmin、SMA、Vimentin、HMB45 均呈阳性表达,部分细胞 ER 及 PR 阳性。结论:PLAM 在影像学及病理组织学上有特征性表现,免疫组化 HMB-45 阳性具特异性。由于肺部广泛病变,预后较差。对 PLAM 的发病机制和治疗的研究已有了一定的进展,但今后尚需更深入地研究。

关键词 淋巴管平滑肌瘤病;免疫组织化学

中图分类号:R365 R734.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2011)20-3868-03

Pulmonary Lymphangiomyomatosis :a Clinicopathological Analysis and Review of Literature

WANG Chun¹, DILINUER Aximu, SUN Zhen-zhu, HU Yu-bin

(Department of Pathology, the people's hospital of xinjiang uigur autonomous region, Urumchi 830001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinicopathological features of pulmonary lymphangiomyomatosis (PLAM) and enhance understanding. **Methods:** A PLAM case was analyzed by HE and immuno histochemical staining, and the related literature reviewed. **Results:** PLAM was a rare diffuse interstitial pulmonary disease and was almost restricted to females who were generally premenopausal. The main clinical manifestations included dyspnea, pneumothorax and chylothorax. Pathological hallmarks of PLAM are diffuse infiltration of the pulmonary parenchyma with atypical smooth muscle cells, include bronchioles, lymphatics and blood vessels. IHC showed that characteristic smooth muscle cells were positive for Desmin, SMA, Vimentin, HMB45, estrogen and progesterone receptor expression. **Conclusions:** PLAM has characteristic manifestation of clinicopathology and radiology, IHC show positive of HMB-45. As a diffuse lesion, the prognosis is worse. Now the research about the diagnosis and treatment of PLAM has improved, but we must investigate it more deeply in the future.

Key words: Pulmonary lymphangiomyomatosis; Immunohistochemistry

Chinese Library Classification(CLC):R365 R734.2 Document code:A

Article ID:1673-6273(2011)20-3868-03

前言

淋巴管平滑肌瘤病(Lymphangiomyomatosis, PLAM)是不明原因的罕见的弥漫性肺间质病变,属于血管周上皮性肿瘤谱系中的一种,绝大多数发生于育龄期妇女。其特点是不典型的平滑肌样细胞(LAM细胞)在肺内异常增生,造成气道和肺淋巴管阻塞,远端小气道塌陷,肺囊性变,肺功能丧失。作者报道1例肺淋巴管平滑肌瘤病,结合文献复习,对其临床病理、免疫组化和鉴别诊断进行分析,以提高对其的认识。

1 材料与方法

1.1 临床资料

患者,女性,24岁,以慢性咳嗽、气短1年伴痰中带血3月

为主诉于2008年2月入院。患病期间无盗汗、消瘦。胸部CT示:双肺纹理增多、紊乱,两肺可见广泛蜂窝样及网络样改变,考虑双肺间质纤维化。胸片见肺纹理增多、增粗,呈间质样改变,左肺气胸。肺功能检查提示:阻塞性通气功能障碍(中度),小气道功能障碍,中心气道阻力增加,残/总百分比增加。血气分析:低氧血症。行胸腔镜下左肺上叶舌段肺组织活检术,切除部分肺组织一块,大小4.3 cm × 1.6 cm × 0.6 cm,切面呈多囊蜂窝状,囊腔直径0.1 cm~0.2 cm,囊壁厚,内壁光滑。

1.2 方法

标本用10%的福尔马林固定,常规石蜡包埋、切片、HE染色。免疫组化采用EnvisionTM两步法,选用一抗SMA、Desmin、Vimentin、HMB45及雌孕激素受体。产品购自福州迈新公司和广州基因公司。

2 结果

2.1 病理检查

作者简介:王春(1977-),女,硕士研究生,主治医师,

电话:13999823305 E-mail: springwch@126.com

(收稿日期:2011-03-03 接受日期:2011-03-30)

显微镜下观察 肺泡腔扩张 ,部分破坏 ,间质淋巴管扩张 ,管壁 LAM 细胞增生 ,增生的 LAM 细胞围绕淋巴管和小气道生长 形成结节状。LAM 细胞有两种细胞形态 ,一种呈短梭形、肥大 细胞核清晰 ,另一种为胞质丰富的上皮样细胞(图 1)。梭形细胞位于结节的中央 ,上皮样细胞位于结节的周边。

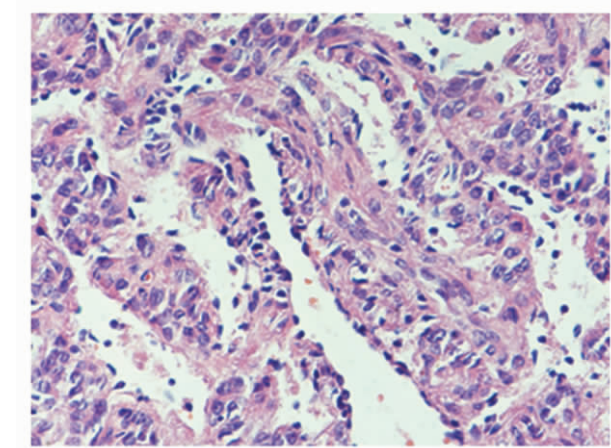


图 1 肺淋巴管平滑肌瘤病镜下表现(HE× 200) LAM 细胞呈结节状增生

Fig.1 Histological appearance of lymphangioliomyomatosis (HE× 200): showing nodular accumulation of LAM cells

2.2 免疫组化

两种细胞免疫组化均显示 SMA、Desmin、Vimentin 阳性 ,上皮样 LAM 细胞呈 HMB45 阳性(图 2) 梭形细胞孕激素受体 (PR)呈阳性(图 3) 雌激素受体(ER) 阳性。

2.3 病理诊断

肺淋巴管平滑肌瘤病。

3 讨论

3.1 临床表现

1918 年由 Lutembacher 首次报道了伴有结节硬化症的淋巴管平滑肌瘤病 ,1937 年真正意义上的散发型淋巴管平滑肌瘤病由 Von Tsossel 报道^[1]。国内于 1990 年后陆续有个案报道。PLAM 绝大多数发生于育龄期妇女,平均发病年龄为 40 岁。但也有男性病例相关报道^[2-3]。绝大部分患者的临床表现均为肺部疾患 ,常见为进行性呼吸困难 ,咳嗽 ,自发性气胸等^[4-5]。胸部 X 线早期为非特异性肺纹理增多改变 ,晚期双肺弥漫网状结节影 ,囊性变及肺气肿改变 ,如有乳糜胸或者气胸可有相应胸腔积液 X 线表现。胸部的 HRCT(高分辨率 CT) 具有特征性表现 ,主要呈弥漫性均匀分布的肺囊性改变 ,囊直径从几毫米到几厘米不等 ,在病情发展的不同时期 ,囊腔的数量可由散在发展少数几个发展到全肺。这主要和 PLAM 的病理基础有关 ,由于这种具有平滑肌细胞表型的细胞增生造成远端小气道的狭窄、塌陷 增生的平滑肌细胞形成结节状阻塞气道和淋巴管引起远端小气道及淋巴管的扩张而形成小囊肿 ,当多个囊腔融合时就形成了大囊 后者破裂造成气胸。也有学者认为这种细胞能产生一种基质金属蛋白酶 ,不仅损伤胶原组织 ,还能破坏弹性蛋白^[6] ,因此造成肺功能丧失。PLAM 病人常较早出现肺功能异常,主要表现为阻塞性通气功能障碍或混合性通气功能障

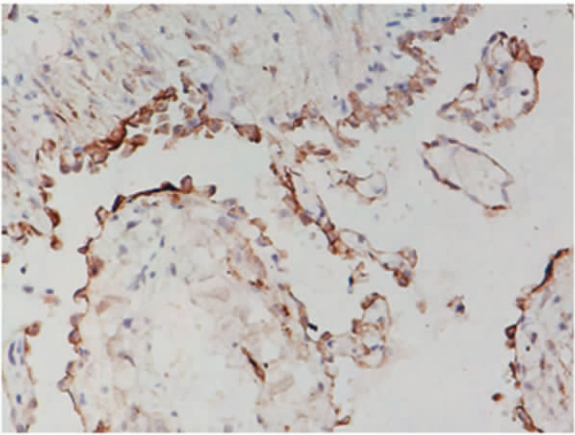


图 2 肺淋巴管平滑肌瘤病 HMB45 表达的镜下表现(HE× 200) 上皮样细胞阳性

Fig.2 Photomicrograph showing immunoreactivity for HMB45 of LAM (HE× 200) epithelioid LAM cells express HMB45

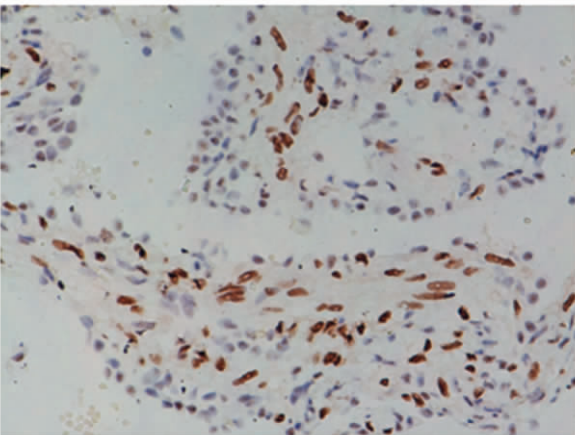


图 3 肺淋巴管平滑肌瘤病 PR 表达的镜下表现(HE× 200) 梭形细胞阳性

Fig.3 Photomicrograph showing immunoreactivity for PR of LAM(HE× 200) spindle shaped LAM cells express PR

碍^[7]。

3.2 病理诊断与鉴别诊断

PLAM 的病理学特征表现为肺间质淋巴管、血管和小气道周围未成熟的平滑肌细胞异常增生 ,肺呈弥漫的蜂窝状。镜下 :沿支气管血管束、小叶间隔和淋巴管周围分布的多灶 LAM 细胞结节状增生 ,LAM 细胞形态多样 ,从小、圆形到大、梭形或上皮样 ,细胞胞质丰富、嗜酸 核呈空泡状。细胞不典型性与核分裂像罕见。LAM 细胞增生呈结节状 ,中央为增殖活性较强的肌纤维母细胞样梭形细胞 ,周边为增殖活性较弱的上皮样细胞。受损的肺泡壁扩张形成肺气肿样改变 ,破坏的肺泡可相互融合形成囊 增生的结节可突进囊内、肺泡和细支气管 ,使这些壁增厚及结构紊乱^[1 8 9]。另外 ,增生的结节可有 型肺泡上皮细胞被覆 ,相当一部分患者可出现小气道炎症表现 ,气道周围可见 LAM 细胞增生^[1]。有关 LAM 细胞的来源目前争议较多 ,一种观点认为 LAM 细胞源自血管或气道 ,另一种假说则根据遗传学研究认为 PLAM 和血管平滑肌脂肪瘤存在相同的突变基因 (TSC2 突变) ,故而推测 LAM 细胞可能来源之一是肾血管平滑肌脂肪瘤^[10]。鉴别诊断包括①Langerhans 组织细胞增生症 :

病变主要位于两肺中上叶,形成的囊壁更厚,往往形状不规则。镜下:肺间质可见炎细胞、Langerhans 细胞、嗜酸性粒细胞等。②肺气肿 临床与吸烟关系密切,镜下间质无平滑肌细胞增生。③间质性肺炎 病变晚期出现纤维化,平滑肌增生,形成局限性或弥漫性蜂窝肺,镜下肺间质可见多少不等的炎细胞浸润。总而言之,鉴别时必须密切结合临床病史、影像学,加之 PIAM 有其特征性的病理改变和特异性的免疫组化标记^[11]。

3.3 免疫组化特点

PLAM 表达 HMB45 和平滑肌细胞特异性抗原,包括 SMA、Desmin、Vimentin,有文献报道 HMB45 强阳性与上皮样形态相关,而梭形细胞却很少表达^[6]。中心增殖活性较高的梭形细胞,对 HMB45 的免疫反应较弱,外周部分增殖活性较弱的上皮样细胞, HMB45 高表达。在和肺其它一些良恶性肿瘤(例如肺转移性良性平滑肌瘤)的鉴别中, HMB45 也起着非常重要的作用。LAM 细胞还表达另外两个黑色素细胞特异性蛋白: CD63 和 PNL2^[10],提示这种增生的平滑肌样细胞可能具有黑色素细胞分化。除此而外,部分 LAM 细胞还表达雌、孕激素受体。

3.4 分子生物学研究

目前认为 PLAM 与结节性硬化症(tuberous sclerosis TSC)相关, PLAM 中也存在肿瘤抑制基因 TSC1 与 TSC2 的突变,在细胞胞质中形成 TSC1/TSC2 蛋白复合体,下调 mTOR/ S6K1 信号传导通路。TSC1 与 TSC2 编码的蛋白 hamartin 和 tuberin 在对细胞周期的调控、细胞的生长与增殖以及细胞黏附等方面均起调节作用,由于基因突变导致蛋白合成的增加、细胞的增生^[1,10,12-15]。

3.5 治疗

由于 PLAM 患者绝大多数为育龄期妇女。当怀孕、月经、使用雌激素或口服避孕药时,症状会加重。这些均提示雌激素可能在 PLAM 的发病中起着重要作用。目前, PLAM 的治疗措施主要是抗雌激素治疗^[16],如用外源性孕激素安宫黄体酮或雌激素竞争性抑制剂三苯氧胺等,也可行卵巢切除术或做卵巢部位放射治疗等,但疗效尚不能十分肯定^[14-17]。随着病情的进展,患者活动受限,终日需要依靠吸氧。病情严重的后期患者,可应用肺移植,有研究表明双侧肺移植能更好地改善了患者的肺功能和生活质量,预后较好^[17-19]。但 Magdalena 的研究提出移植的肺脏中也可出现 PLAM 的改变^[20]。Angelo M^[17]等人研究发现哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)与 LAM 的发病有关,其抑制剂的研究可能给 LAM 的治疗带来新的希望^[18,21]。

3.6 随访

本例报道的患者由于经济原因未能接受正规治疗,于 2008 年 8 月病情加重再次入院治疗,但对治疗效果欠佳,最终于 2008 年 9 月因肺功能不全而死于呼吸衰竭。

对于本病虽然有比较特征性的病理学、HRCT 及胸部 X 线表现,但由于发病率低,在实践中易漏诊,淋巴管平滑肌瘤病患者由于肺部广泛病变,预后较差。尽管目前对 PLAM 的发病机制和治疗的研究已有了一定的进展,但更多的是对本病认识的不明之处,今后尚需更深入地研究。

参考文献(References)

[1] Johnson SR. Lymphangioleiomyomatosis [J]. Eur Respir J, 2006;27:

1056-1065

- [2] Schiavina M, Scioscio VD, Contini P, et al. Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis in a Karyotypically Normal Man without Tuberous Sclerosis Complex[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007;176: 96-98
- [3] Mario S, Valerio DS, Paola C, et al. Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis in a Karyotypically Normal Man without Tuberous Sclerosis Complex[J]. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:96-98
- [4] Gerald F, Abbott MD, Melissa L, et al. Lymphangioleiomyomatosis: Radiologic-Pathologic Correlation [J]. RadioGraphics, 2005, 25: 803-828
- [5] Jay HR, Joel M, Gerald JB, et al. The NHLBI Lymphangioleiomyomatosis Registry Characteristics of 230 Patients at Enrollment[J]. Am J Respir Crit Care Med.2006;173:105-111
- [6] Nilo A. Avila C. Chen SC, et al. Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis: Correlation of Ventilation Perfusion Scintigraphy, Chest Radiography, and CT with Pulmonary Function Tests [J]. Radiology, 2000, 214:441-446
- [7] Angelo M., Wendy KS, Antoinette R, et al. Reversible Airflow Obstruction in Lymphangioleiomyomatosis[J] Chest 2009;136: 1596-1603
- [8] 吕或, 廖松林, 唐小奈等. 肺淋巴管平滑肌瘤病临床病理学观察[J]. 中华病理学杂志, 2005;34:84-87
LB Yu, LIAO Song-lin, TANG Xiao-nai, et al. Clinicopathologic analysis of pulmonary lymphangioleiomyomatosis [J]. Chin J Pathol, 2005, 34:84-87
- [9] 卢韶华, 谭云山, 侯英勇等. 肺淋巴管平滑肌瘤病临床病理学观察[J]. 临床与实验病理学杂志, 2006, 22 :666-669
LU Shao-hua, TAN Yun-shan, HOU Ying-yong et al. Clinicopathological analysis of pulmonary lymphangioleiomyomatosis [J]. J Clin Exp Pathol, 2006, 22 :666-669
- [10] Elena A. Goncharova and Vera P. Krymskaya. Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis (LAM): Progress and Current Challenges[J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2008;103:369-382
- [11] Francis X, McCormack. Lymphangioleiomyomatosis [J]. A Clinical Update. Chest, 2008, 133:507-516
- [12] Stephen C. Juvet FX. Cormack D, et al. Molecular Pathogenesis of Lymphangioleiomyomatosis[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2007, 36: 398-408
- [13] Krymskaya VP. Smooth Muscle-like Cells in Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis[J]. Am Thorac Soc. 2008;5:119-126
- [14] 甘梅富, 卢洪胜, 周涛等. 肺淋巴管平滑肌瘤病临床病理学特征[J]. 临床与实验病理学杂志, 2006;22 (6) :670-673
GAN Mei-fu, LU Hong-sheng, ZHOU Tao, et al. Clinicopathological features of pulmonary lymphangioleiomyomatosis [J]. J Clin Exp Pathol, 2006, 22 (6):670-673
- [15] Goncharova EA, Goncharov DA, Damera G, et al. Signal Transducer and Activator of Transcription 3 Is Required for Abnormal Proliferation and Survival of TSC2-Deficient Cells: Relevance to Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis[J]. Mol Pharmacol, 2009;76:766-777
- [16] Glassberg MK, Elliot SJ, Fritz J et al., Activation of the Estrogen Receptor Contributes to the Progression of Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis via Matrix Metalloproteinase-Induced Cell Invasiveness[J]. J. Clin. Endocrinol. 2008, 93:1625-1633

(下转第 3887 页)

3.3 肺容积改变与细胞因子的相关分析

COPD 的发病和缓解涉及到复杂的细胞免疫和体液免疫网络,通过本组病例分析提示 sICAM-1 和 TNF- α 两种因子参与 COPD 的病情发展,在肺实质破坏、肺内炎症浸润起到重要作用^[15]。多层螺旋 CT 双相扫描结合后处理软件能较好评估肺容积改变,通过本组病例相关分析显示细胞因子表达水平与肺容积改变之间存在内在联系,从影像学的角度证实了肺顺应性与肺内炎症严重程度和进程密切关系^[16]。肺部双相 CT 扫描对诊断肺气肿有很大价值,评估软件能够为我们展示局部或全部肺结构和生理功能的情况,结合细胞因子表达水平可全面评估 COPD 病情,为病情判断和治疗提供一定的理论基础。

参考文献(References)

- [1] 陆再英,钟南山.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2008:62
Lu Zai-ying, Zhong Nan-shan. Internal Medicine[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008:62
- [2] 刘经义,李德光,王学宁.安丘市低保人群健康状况与疾病谱调查分析[J].中国医学创新杂志,2009,6(30):115-117
Liu Jing-yi, Li De-guang, Wang Xue-ning. Investigation of health and disease spectrum in minimum living guarantees in Anqiu Countryside [J]. Medical Innovation of China, 2009,6(30):115-117
- [3] Barnes PJ,Shapiro SD,Pauwels RA.Chronic obstructive pulmonary disease:molecular and cellular mechanisms [M].Eur Respir J,2003,22 (4):672-688
- [4] 中华医学会呼吸病分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺部疾病诊治指南[J].中华结核和呼吸杂志,2002,25(8):453-460
Chronic obstructive pulmonary disease group of Respiratory branch of the Chinese Medical association. Chronic obstructive pulmonary disease diagnosis and treatment guidelines [J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2002, 25(8): 453-460
- [5] GOLD Executive Committee.Global strategy for the diagnosis, management,and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Updated 2005).http://www.goldcopd.com
- [6] Mehmet K,Michiel V,Herman-Jan Pennings,et al.Tumor necrosis factor- α +489G/A gene polymorphism is associated with chronic obstructive pulmonary disease [J].Respiratory Research,2002,3 (1): 1-7

- [7] Wood .L.G.,Gibson P.G,Garg.M.L. Biomarkers of lipid peroxidation, airway inflammation and asthma [J].Eur Respir J,2003, 21 (1): 177-186
- [8] Shaw RJ,Djukanovic R,Tashkin DP,et al.The role of small airway in lung disease[J].Pespriatory Medicine,2002,96 (1):67-80
- [9] Beeh KM,Kornmann O,Buhl R, et al. Neutrophil chemotactic activity of sputum from patients with COPD: role of interleukin 8 and leukotriene B[J].Chest,2003,123 (4):1240-1247
- [10] Churg A, Dai J, Tai H, et al. Tumor necrosis factor-alpha was central to acute cigarette smoke-induced inflammation and connective tissue breakdown [J]. Am J Respir Crit. Care Med, 2002,166 (6):849-854
- [11] Keating VM ,Collin PD ,Scott DM ,et al. Difference IL-8 and TNF- α in induced sputum from patients with COPD or asthma [J]. Am J Crit Care Med ,1996, 153 (2): 530-534
- [12] 张永,程德云,王慧,等.慢性阻塞性肺疾病大鼠肺内白细胞介素-8和肿瘤坏死因子- α 与气道炎症的关系研究[J].中国呼吸与危重监护杂志,2003,2(6):355-356
Zhang Yong, Cheng De-yun, Wang Hui, et al. Interleukin-8 and tumor necrosis factor- α are contributing to airway inflammation in rat model of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chinese Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2003, 2(6):355-356
- [13] Aaron SD, Vandemheen KL, Ramsay T, et al. Multi analyte profiling and variability of inflammatory markers in blood and induced sputum in patients with stable COPD [J]. Respir Res, 2010, 11 (1): 41
- [14] Ill A, Bayley D, Stockley R. The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronicbronchitis [J]. Am Jrespir Crit Care Med,1999, 160 (3):893-898
- [15] 汪俊兰,陈海华,张玲利,等.慢性阻塞性肺疾病患者血浆可溶性细胞间粘附分子-1含量变化的研究[J].医学新知杂志,2002,12(2): 78-79
Wang Jun-lan, Chen Hai-hua, Zhang Lingli, et al. Study on the Change of Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 in Plasma in Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Journal of New Medicine, 2002,12(2):78-79
- [16] Pauls S, Gulkin D, Feuerlein S, et al. Assessment of COPD severity by computed tomography: correlation with lung functional testing [J]. Clin Imaging, 2010, 34 (3):172-178

(上接第 3870 页)

- [17] Angelo M, Taveira D, Wendy K, et al..Lymphangioleiomyomatosis [J]. Cancer Control,2006,13: 276-285
- [18] Harari S, Torre O and Moss J.Lymphangioleiomyomatosis: what do we know and what are we looking for [J]? Eur Respir Rev 2011; 20: 34-44
- [19] Janet RM, Jay R, Gerald B, et al. Lung Transplantation in the Management of Patients with LAM:Baseline Data from the NHLBI

LAM Registry[J]. J Heart Lung Transplant,2007,26: 1293-1299

- [20] Magdalena K, Aristotelis A, Binaifer RB, et al. Recurrent Lymph angiomyomatosis after Transplantation [J]. Am J Respir Crit Care Med,2003,167: 976-982
- [21] Nisreen EH and David JK. Interferon γ Jak-Stat Signaling in Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis and Renal Angiomyolipoma[J]. Am J Respir Cell Mol Biol.2005, 33: 227-230