

## 疑难病例析评

### 第 521 例 肺内结节—反复大咯血

李亚坤<sup>1</sup> 孙雪峰<sup>1</sup> 王京岚<sup>1</sup> 许文兵<sup>1</sup> 施举红<sup>1</sup> 王孟昭<sup>1</sup> 师杰<sup>2</sup>

王志伟<sup>3</sup> 崔玉尚<sup>4</sup> 彭敏<sup>1</sup>

<sup>1</sup>中国医学科学院北京协和医院呼吸与危重症医学科, 北京 100730; <sup>2</sup>中国医学科学院北京协和医院病理科, 北京 100730; <sup>3</sup>中国医学科学院北京协和医院放射科, 北京 100730; <sup>4</sup>中国医学科学院北京协和医院胸外科, 北京 100730

通信作者: 彭敏, Email: pengmin@pumch.cn

**【摘要】** 本文报道 1 例因“体检发现左上肺结节 3 年, 咯血 5 周”入院的患者, 病程中患者反复发生大咯血, 经多学科合作挽救生命, 最终手术确诊为肌上皮癌合并毛霉菌感染。该病例提示, 某些生长缓慢的特殊类型肿瘤仍可能导致致命大咯血。患者病程中反复出现同一症状, 除了考虑与原发病相关外, 还应考虑继发了治疗相关的其他疾病。

**【关键词】** 大咯血; 肌上皮癌; 肺毛霉菌病

#### 病历摘要

患者女, 53 岁, 因“体检发现左上肺结节 3 年, 咯血 5 周”入住北京协和医院呼吸与危重症医学科。入院前 3 年患者体检胸部 CT 显示: 左上肺实性结节, 直径 14 mm×11 mm (图 1A、1B)。正电子发射计算机断层显像 (PET-CT) (图 1C) 示左肺上叶高代谢结节 (SUV<sub>max</sub>10.9)。患者无症状, 此后 2 年间定期复查胸部 CT 无变化。入院前 5 周, 患者出现咯血, 为鲜红色血痰, 无发热、胸痛及呼吸困难。于当地医院呼吸科住院, 胸部 CT 示左上肺结节较前无明显增大, 周围有磨玻璃和实变影 (图 1D、1E)。给予“血凝酶、垂体后叶素”以及抗生素治疗无效。患者咯血逐渐加重, 50~100 ml/d, 最重时咯血约 30 ml/h, 伴呼吸困难和一过性晕厥, 指测血氧饱和度 80%~90%, 血红蛋白降至 45 g/L。复查胸部 CT 示双肺弥漫磨玻璃影和实变影 (图 1F); 胸主动脉 CT 血管造影 (CTA) 未见异常责任血管。外院给予经鼻高流量吸氧、输注红细胞以及止血治疗。考虑不除外弥漫性肺泡出血, 给予大剂量甲泼尼龙治疗 3 周。患者咯血无缓解, 为进一步诊治收入协和医院。既往史: 子宫肌瘤, 高血压。入院查体: 体温 37 °C, 心率 92 次/min, 呼吸 26 次/min, 血压 153/96 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 指测血氧饱和度: 94% (鼻导管吸氧 5 L/min), 双肺可闻及广泛细湿啰音, 心腹

查体正常, 双下肢无水肿。

诊治经过: 入院后完善常规检查, 血常规: 白细胞计数  $10.23 \times 10^9/L$ , 血红蛋白 71 g/L, 血小板  $276 \times 10^9/L$ 。血气分析 (鼻导管吸氧 5 L/min): pH 7.4, 二氧化碳分压 41 mmHg, 氧分压 68 mmHg。凝血、肝肾功能、尿便常规正常。红细胞沉降率、降钙素原 (PCT) 正常。免疫指标: 抗核抗体 (ANA)、抗可溶性抗原抗体 (ENA) 和抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 正常。肿瘤标志物: 癌胚抗原 (CEA, 7.6 ng/ml)、细胞角蛋白 (CK) 19 片段 (Cyfra, 2 116.1 ng/ml) 和神经元特异性烯醇化酶 (NSE, 34.0 ng/ml) 轻度升高, 其余正常。胸主动脉 CTA (图 2A、2B、2D、2E): 左肺上叶占位; 双肺多发磨玻璃及实变影、符合肺泡内积血; 新增左上叶后段空洞; 支气管动脉未见明显迂曲增粗。PET-CT (图 2C、2F): 左肺上叶尖段代谢增高结节 (SUV<sub>max</sub>3.7)、恶性病变可能性大; 左肺上叶后段空洞、炎症病变可能。患者仍频繁咯血, 入院 12 h 血红蛋白由 86 g/L 降至 71 g/L, 氧合下降, 指测血氧饱和度 93% (经鼻高流量吸氧, 氧浓度 40%)。多科会诊: 考虑出血来自左上肺, 目前无明确结缔组织病或血管炎证据。于入院次日气管插管, 呼吸机辅助通气。行床旁支气管镜, 镜下广泛出血未见占位病变。随即更换为双腔气管插管, 隔离左右肺。行支气管动脉造影, 显示供应尖段病灶的左上叶尖后段支气管动脉分

支异常,造影剂外溢,予明胶海绵超选择栓塞。术后咯血显著减少。患者入院次日即有发热,结合胸部CT示左肺上叶新发空洞(图2D、2E),考虑肺部感染,多次支气管吸取物培养提示鲍曼不动杆菌,抗酸染色和真菌培养均阴性,予抗感染治疗,1周后体温正常。在等待外科手术过程中,患者再次咯血、约100 ml/d,血红蛋白由88 g/L降至65 g/L。遂行开胸左肺上叶切除术,左上肺尖前部结节,直径1 cm、质硬、剖面白色鱼肉状(图3A),病理诊断为肌上皮癌(图3B);左上肺后段感染样病灶,直径3 cm,其间可见出血(图3C),病理诊断为毛霉菌病(图3D)。最终诊断:肌上皮癌合并毛霉菌感染。患者术后咯血停止,体温正常,口服泊沙康唑口服混悬液(商品名:诺科飞)抗真菌治疗。随访7个月,未见复发及转移。

#### 诊断难点:

- 肌上皮癌是罕见的肺部肿瘤,其临床和影像表现缺乏特异性,临床容易误诊漏诊,确诊需要组织病理学证据。

#### 启示:

- 某些特殊类型肿瘤如肌上皮癌,尽管生长缓慢,但仍可能导致致命大咳血,临床应予以重视。
- 使用大剂量激素后发生肺内空洞,应警惕毛霉菌感染。
- 患者病程中反复出现同一症状,除考虑与原发病相关外,还应考虑治疗相关的继发疾病。

### 分析与讨论

肌上皮癌是一种罕见的恶性肿瘤,主要发生于涎腺。肺部原发肌上皮癌属于涎腺型肺癌,被认为起源于支气管黏膜下腺。涎腺型肺癌的发病率非常低,在原发性肺癌中的比例不到1%,包括黏液表皮样癌、腺样囊性癌、腺泡细胞癌、嗜酸细胞瘤、上皮-肌上皮癌和肌上皮癌。其中肌上皮癌(即恶性肌上皮瘤)则更为罕见,迄今为止中英文文献报道及本例共19例。

从既往的文献报道中可以发现,患者的年龄范围为13~76岁(平均54.3岁),男女比例10:8,47%的患者吸烟<sup>[1-5]</sup>。该病临床表现无特异性,表现为咳嗽(47%)、咳痰(37%)、咯血(32%)、呼吸困难(16%)、发热(11%)等,部分(11%)无症状。影像学主要表现为边界规则或不规则的结节或团块影,部

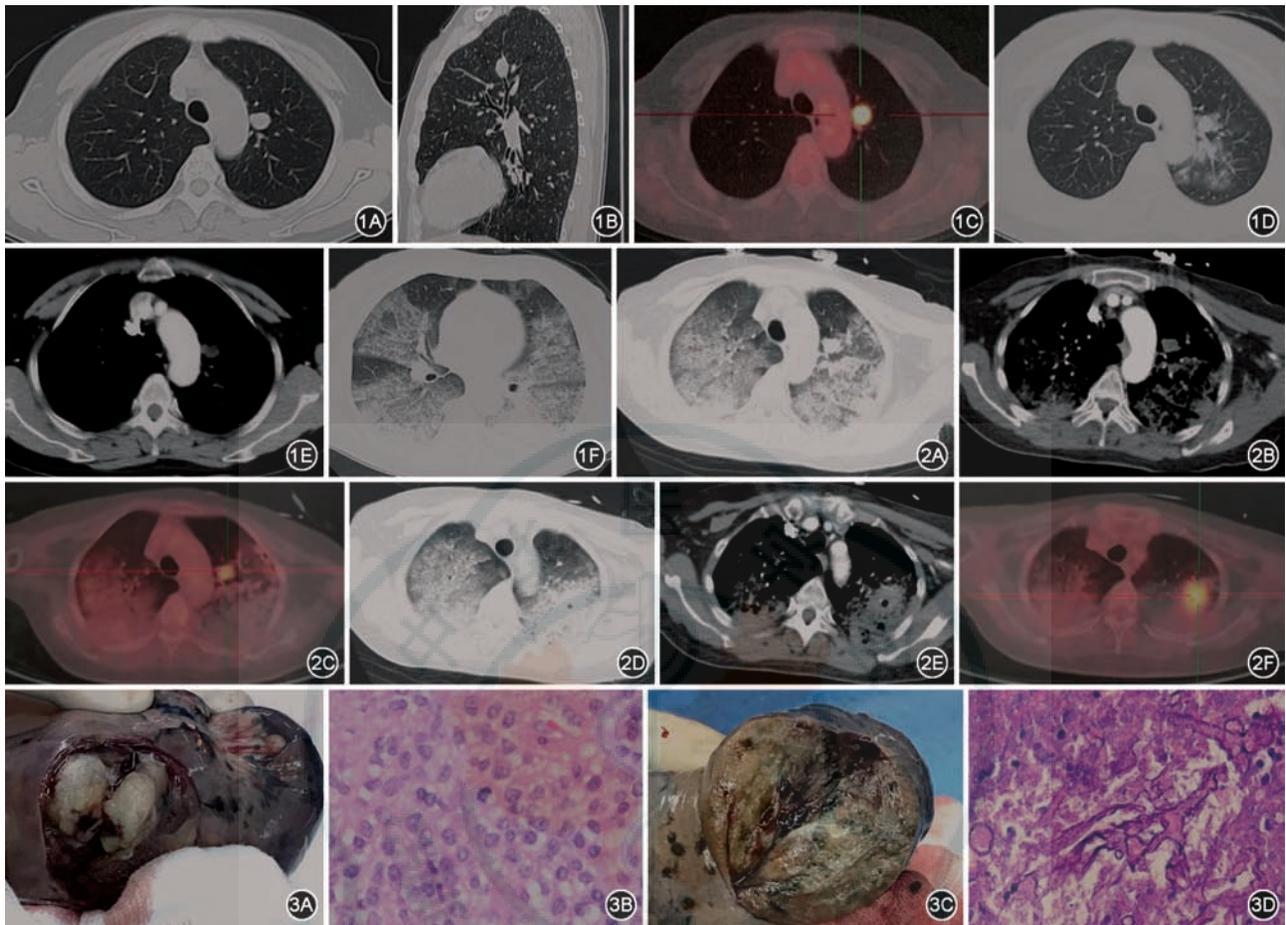
分有分叶及毛刺。肿瘤大小为11~130 mm(平均48.7 mm),68%为单灶性肿瘤。PET-CT可显示不同程度高代谢<sup>[5]</sup>。

目前肺肌上皮癌的诊断主要基于组织病理学和免疫组织化学分析。89%经外科手术切除确诊。有8例经支气管镜活检,无1例确诊<sup>[1,4-5]</sup>;2例行细针穿刺活检<sup>[2,5]</sup>,仅1例确诊<sup>[2]</sup>。因此提示小样本标本诊断该病有一定困难,确诊主要依赖外科手术。免疫组化显示标记肿瘤性肌上皮细胞的CK、波形蛋白(vimentin)、p63、钙调蛋白(Calponin)、平滑肌肌动蛋白(SMA)、S-100等阳性,CK、p63、SMA的复合表达对肌上皮来源的肿瘤有重要判定价值。肺原发性肌上皮癌的鉴别诊断首先应排除唾液腺的转移性病变,本例患者无涎腺肿瘤证据,考虑肺原发性肌上皮癌。

治疗与预后方面,89%的患者接受了手术治疗,部分病例还辅以化疗<sup>[4-5]</sup>。7例(41.2%)术后出现转移。共有4例(21%)死亡,其中2例死于肌上皮癌转移<sup>[5]</sup>。因此本病例仍应密切随访有无转移。肌上皮癌化疗或放疗效果均不肯定,需要进一步研究来阐明其分子生物机制,从而寻找有效药物治疗手段。

本例患者的特点之一是肌上皮癌引起致命大咳血。既往文献中,咳血是肌上皮癌的常见表现,但导致大咳血未见报道。本例提示某些罕见肿瘤如肌上皮癌,即使生长缓慢、侵袭性相对较低,也可以引起大咯血,临床应予以重视。本例患者大咯血并伴有双肺弥漫磨玻璃影和实变影,肺内占位3年内增长不明显,似乎难以解释大咯血,容易被误诊为弥漫性肺泡出血。然而该患者咳血初期胸部CT显示左肺尖段占位周围渗出影,为出血来自左上肺提供了重要线索,有助于和弥漫性肺泡出血鉴别。大咯血的治疗强调多学科合作,内科保守治疗无效时,及时气管插管保证通气,同时球囊封堵或者双腔气管插管隔离左右肺,稳定气道后行支气管动脉造影和栓塞,必要时外科手术<sup>[6]</sup>。

本例患者的第二个特点是在肺肌上皮癌的基础上合并毛霉菌感染。患者第一个阶段大咳血与肌上皮癌侵袭血管有关,第二次大咯血则继发于侵袭性肺毛霉菌病。毛霉菌是侵袭性真菌病的第二常见病因,仅次于曲霉菌病<sup>[7]</sup>。毛霉菌病可以累及全身,肺部受累较常见,占20%~56%。本例患者曾在外院使用大剂量激素治疗,胸部CT新增空洞病变,尽管病原学检查阴性,仍需警惕真菌感染。患



**图1** 肌上皮癌患者入院前胸部影像资料 1A、1B:入院前3年胸部CT示左上肺尖段结节,直径14 mm×11 mm;1C:入院前3年正电子发射计算机断层显像(PET-CT)示左上肺上叶高代谢结节(SUV<sub>max</sub>10.9);1D、1E:初咯血时胸部CT示左上肺结节周围有片状磨玻璃和实变影;1F:咯血进行性加重,复查胸部CT示双肺弥漫磨玻璃影和实变影 **图2** 肌上皮癌患者入院后胸部影像资料 2A、2B:胸主动脉CT血管造影(CTA)示左上肺上叶占位,双肺多发磨玻璃及实变影;2C:PET-CT示左上肺上叶尖段代谢增高结节(SUV<sub>max</sub>3.7)、恶性病变可能性大;2D、2E.:CT示新增左上叶后段空洞;2F:PET-CT示左上肺上叶后段空洞、炎症病变可能 **图3** 肌上皮癌合并毛霉菌感染患者术中所见及术后病理 3A:左上肺上叶尖前部结节,直径1 cm,剖面白色鱼肉状;3B:病理诊断为肌上皮癌,镜下见肿瘤细胞相对一致,核呈圆形或卵圆形,胞浆多少不等,粉染或透明,胞界不清;肿瘤细胞核膜不规则,可见小红核仁及病理学核分裂像(HE染色 ×400);3C:左上肺上叶后段病灶,直径3 cm,剖面可见血管含陈旧血块、考虑为出血;3D:镜下可见坏死和毛霉菌菌丝(HE染色 ×200)

者病程中反复出现同一症状,除了用一元论解释,考虑原发病外,还应考虑治疗相关的继发疾病。

肺肌上皮癌是罕见的肺部肿瘤,其临床和影像表现缺乏特异性,诊断主要基于组织病理学,手术仍是该病的主要治疗手段。肺肌上皮癌尽管生长缓慢,但也可能引起致命的大咯血。此外,使用激素后发生大咯血应警惕侵袭性肺真菌病。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] 曾丽霞,廖芝玲,马韵,等.肺恶性肌上皮瘤1例[J].临床与实验病理学杂志,2014,(9):1066-1067. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2014.09.035.
- [2] Kridis WB, Toumi N, Khanfir A, et al. Primary pulmonary myoepithelial carcinoma in a child: an ambiguous entity[J]. Lung India, 2015, 32(5):497-499. DOI: 10.4103/0970-2113.164168.
- [3] Rosen LE, Singh RI, Vercillo M, et al. Myoepithelial carcinoma of the lung: a review[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2015, 23(6):397-401. DOI: 10.1097/PAI.0000000000001113.
- [4] 彭春燕,彭清臻,厉银平,等.肺肌上皮癌1例并文献复习[J].临床肺科杂志,2015,(2):387-388. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2015.02.072.
- [5] Zhou X, Yu M, Zhuo H, et al. Primary pulmonary myoepithelial carcinoma in a young woman: a case report and review of literature[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(9): e0049. DOI: 10.1097/MD.00000000000010049.
- [6] Davidson K, Shojaee S. Managing massive hemoptysis[J]. Chest, 2020, 157(1):77-88. DOI: 10.1016/j.chest.2019.07.012.
- [7] Cornely OA, Arikian-Akdagli S, Dannaoui E, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20 Suppl 3 : 5-26. DOI: 10.1111/1469-0691.12371.

(收稿日期:2020-07-06)

(本文编辑:李君)