

肺毛细血管瘤病与肺静脉闭塞症临床及 CT 特点

黎剑宇, 曾庆思

【摘要】 目的:分析及总结肺毛细血管瘤病(PCH)与肺静脉闭塞症(PVOD)的临床及 CT 影像特征。**方法:**回顾性分析广州医科大学附属第一医院 2013—2019 年经临床或病理确诊的 6 例 PCH 或 PVOD 患者的病例资料,其中男 4 例,女 2 例,总结其临床表现及 CT 征象特点,并复习相关文献对该病进行归纳分析。**结果:**PCH 和 PVOD 临床症状以胸闷、气促、干咳为主,少或无咳痰、咯血。常伴有肺功能受损,以弥散功能严重下降为主,平均一氧化碳弥散量(DLCO)占预测值的百分比[DLCO(% Pred)]为 $(31.0 \pm 7.3)\%$ 。心脏彩超及右心导管均提示肺动脉高压。胸部 CT 征象常表现为多发斑片磨玻璃影、多发磨玻璃小结节影、小叶间隔增厚、肺门及纵隔淋巴结肿大、肺动脉主干增宽及右心增大等肺动脉高压表现,心包积液等,部分可见支气管动脉增粗。其中 PCH 以多发磨玻璃小结节影为主,小叶间隔增厚、肺门及纵隔淋巴结肿大等表现较轻,PVOD 以多发斑片磨玻璃影为主,小叶间隔增厚、肺门及纵隔淋巴结肿大等表现较明显。**结论:**PCH 和 PVOD 是罕见的肺血管疾病,其临床症状、肺功能检查、胸部 CT 表现具有一定特征。

【关键词】 肺毛细血管瘤病;肺静脉闭塞症;肺动脉高压;体层摄影术,X 线计算机

【中图分类号】 R814.42;R816.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2020)11-1419-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2020.11.010

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



The clinical and CT features of pulmonary capillary hemangiomatosis and pulmonary veno-occlusive disease LI Jian-yu, ZENG Qing-si, Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China

【Abstract】 Objective: To analyze and summarize the clinical and CT features of pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH) and pulmonary veno-occlusive disease (PVOD). **Methods:** The data of 6 patients with PCH or PVOD diagnosed in the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University from 2013 to 2019 were analyzed retrospectively, including 4 males and 2 females. The clinical manifestations and CT features of 6 cases were summarized and analyzed with relevant literature. **Results:** PCH and PVOD were rare and easily confused with idiopathic pulmonary artery hypertension. The main clinical symptoms were chest tightness, shortness of breath and dry cough, with little or no expectoration and hemoptysis. It was often accompanied by impairment of lung function, mainly with decrease of diffusion function. Echocardiography and right cardiac catheterization indicated pulmonary hypertension. CT findings were often manifested as multiple ground glass opacity, multiple ground glass nodules, interlobular septum, enlarged hilar and mediastinal lymph nodes, pulmonary hypertension such as widened main pulmonary artery and enlarged right heart, pericardial effusion, etc., some could be manifested as thickened bronchial artery. PCH and PVOD were mainly composed of multiple ground glass nodules and multiple ground glass opacity respectively. Thickened interlobular septum and enlarged hilar and mediastinal lymph nodes of PVOD were more severe than those of PCH. **Conclusion:** PCH and PVOD are rare pulmonary vascular diseases. Their clinical symptoms, pulmonary function test and chest CT have some characteristics.

【Key words】 Pulmonary capillary hemangiomatosis; Pulmonary veno-occlusive disease; Idiopathic pulmonary artery hypertension; Tomography, X-ray computed

作者单位: 510120 广州, 广州医科大学附属第一医院放射 CT/DR 科

作者简介: 黎剑宇(1990—), 男, 广东广州人, 硕士, 住院医师, 主要从事胸部影像诊断工作。

通讯作者: 曾庆思, E-mail: 13660611505@163.com

肺毛细血管瘤病(pulmonary capillary hemangio-matosis,PCH)与肺静脉闭塞症(pulmonary veno-occlusive disease,PVOD)是罕见且预后不良的肺血管疾病,以毛细血管增殖和(或)肺小静脉闭塞为主要特征,导致肺动脉压力增高和右心衰竭^[1]。PCH/PVOD与特发性肺动脉高压(idiopathic pulmonary artery hypertension,IPAH)具有相似的危险因素及临床特点,易被误诊为 IPAH,但给予 PAH 靶向药物治疗后存在肺水肿风险,故在第三届世界肺高血压会议(World Symposium on Pulmonary Hypertension,WSPH)将其列为 PAH 中一个单独的亚类^[2]。因 PCH/PVOD 罕见,国内外文献较少,多为个案报道,且国内文献未见对其 CT 征象及鉴别诊断进行总结分析,本文对 PCH 或 PVOD 患者资料共 6 例进行回顾性分析,总结其临床表现及 CT 征象特点,并复习相关文献对该病进行归纳分析,以期临床诊断提供参考。

材料与方法

1. 一般资料

回顾性分析广州医科大学附属第一医院 2013—2019 年经临床或病理确诊的 6 例 PCH 或 PVOD(其中经外科肺活检确诊 4 例,2 例经过临床及基因检测确诊)的病例资料,男 4 例,女 2 例,年龄 14~50 岁,平均(28.5±12.4)岁,其中 PCH 3 例,PVOD 3 例。6 例均行心脏彩超、右心导管及胸部 CT,4 例行肺功能检查。

2. 方法

回顾分析 6 例 PCH 或 PVOD 患者的资料,包括临床症状、肺功能、心脏彩超、右心导管及胸部 CT。胸部 CT 检查通过西门子 64 排 128 层 Definition AS+或 Perspective CT 机进行扫描及图像重建。扫描参数:管电压 120 kV,自动管电流 CARE Dose,视野(FOV)320 mm×320 mm,采集矩阵 512×512,转速 0.5 r/s,原始图像层厚 0.6 mm,重建层厚 1~2 mm。扫描范围从肺尖至肺底,采用标准算法重建纵隔窗和肺算法重建肺窗。由 2 名有经验的影像诊断医师分别阅片,意见分歧时由 2 名医师共同阅片协商确定。

3. 统计学处理

采用 SPSS 24.0 软件进行统计学数据处理。定量测量肺动脉主干及同层面升主动脉宽径,并计算其比值。年龄,超声测量右心房及右心室径线、肺动脉收缩压,右心导管测量肺动脉压力,CT 测量肺动脉主干及同层面升主动脉宽径等计量资料使用算术均数和标准差进行统计学描述。

结 果

1. 一般临床资料及辅助检查

本组资料共 6 例,PCH 和 PVOD 各 3 例,其中男 4 例,女 2 例,年龄 14~50 岁,平均年龄(28.5±12.4)岁。临床症状以胸闷、气促、干咳为主,其中 6 例均出现活动后气促,胸闷 5 例和咳嗽 4 例,无 1 例患者出现咳痰或咯血。4 例患者肺功能检查结果均为弥散功能重度下降,平均一氧化碳弥散量(diffusion capacity for carbon monoxide,DLCO)占预测值的百分比[DLCO(%Pred)]为 31.0%±7.3%。心脏彩超结果 6 例右心增大,平均右心房、右心室径线分别为(56.5±24.4)mm、(30.0±7.6)mm;5 例重度肺动脉高压,1 例中-重度肺动脉高压,平均肺动脉收缩压(pulmonary artery systolic pressure,PASP)估测值(89.5±13.8)mmHg。所有患者均行右心导管检查,结果均提示肺动脉高压,平均肺动脉压力(52.5±6.7)mmHg(表 1)。

2. CT 征象

所有患者均行胸部 CT 扫描,CT 征象为多发斑片磨玻璃影 5 例、多发磨玻璃小结节影 4 例、小叶间隔增厚 5 例、肺门及纵隔淋巴结肿大 5 例、肺动脉主干增宽及右心增大等肺动脉高压表现 6 例、少量心包积液 6 例,部分可有支气管动脉增粗(图 1)表现 4 例,胸腔积液 1 例;其中 PCH(图 2)以多发磨玻璃小结节影为主,呈小叶中央型分布,小叶间隔增厚、肺门及纵隔淋巴结肿大等表现较轻,而 PVOD(图 3)以多发斑片磨玻璃影为主,小叶间隔增厚、肺门及纵隔淋巴结肿大等表现较明显(表 2)。

表 1 一般临床资料及辅助检查

序号	诊断	性别	年龄 (岁)	临床症状				肺功能		心脏彩超		右心导管	
				活动后 气促	胸闷	干咳	咳痰或 咯血	弥散功 能下降	DLCO (%Pred)	右房 (mm)	右室 (mm)	PASP 估测值 (mmHg)	肺动脉压力 (mmHg)
1	PCH	女	20	+	+	-	-	重度	37%	40	31	81	57
2	PCH	男	33	+	+	+	-	重度	28%	37	26	114	50
3	PCH	女	28	+	+	+	-	/	/	68	38	88	46
4	PVOD	男	50	+	-	+	-	重度	22%	49	39	90	49
5	PVOD	男	26	+	+	+	-	重度	37%	44	27	91	64
6	PVOD	男	14	+	+	-	-	/	/	101	19	73	49
平均			28.5±12.4	/	/	/	/	/	31.0%±7.3%	56.5±24.4	30.0±7.6	89.5±13.8	52.5±6.7

表 2 胸部 CT 征象

序号	诊断	磨玻璃影	多发小结节	小叶间隔增厚	叶间胸膜增厚	肺门纵隔淋巴结增大	肺动脉增粗	主肺动脉宽径(mm)	同层面升主动脉宽径(mm)	支气管动脉增粗	右心房增大	右心室增大	心包积液	胸腔积液
1	PCH	—	+	+	—	+	+	33	24	+	+	+	少量	—
2	PCH	+	+	—	—	+	+	29	22	+	+	+	少量	—
3	PCH	+	+	+	—	+	+	34	28	+	+	+	少量	—
4	PVOD	+	—	+	—	+	+	37	33	—	+	+	少量	—
5	PVOD	+	—	+	+	+	+	32	23	—	+	+	少量	少量
6	PVOD	+	+	+	—	—	+	35	28	+	+	+	少量	—

讨 论

PCH 和 PVOD 临床罕见,活动后气促、呼吸困难为主要临床症状,易被误诊为 IPAH,当给予患者 PAH 靶向药物治疗效果不佳或病情进展需考虑 PCH/PVOD 可能,应及早行肺功能、胸部 CT、基因检测及肺活检等检查进行鉴别。当肺动脉高压患者胸部

CT 出现斑片磨玻璃影及小结节影、小叶间隔增厚、肺门及纵隔淋巴结肿大等征象时,需警惕 PCH 或 PVOD 可能。虽 IPAH 亦可出现磨玻璃影及小结节影,但病灶较少且边界多清晰,部分磨玻璃病灶考虑为灌注不均呈“马赛克样”改变,可与 PCH 或 PVOD 弥漫多发边界不清磨玻璃病灶相鉴别;且 IPAH 除合并左心衰外,较少出现肺门及纵隔淋巴结肿大。此外弥

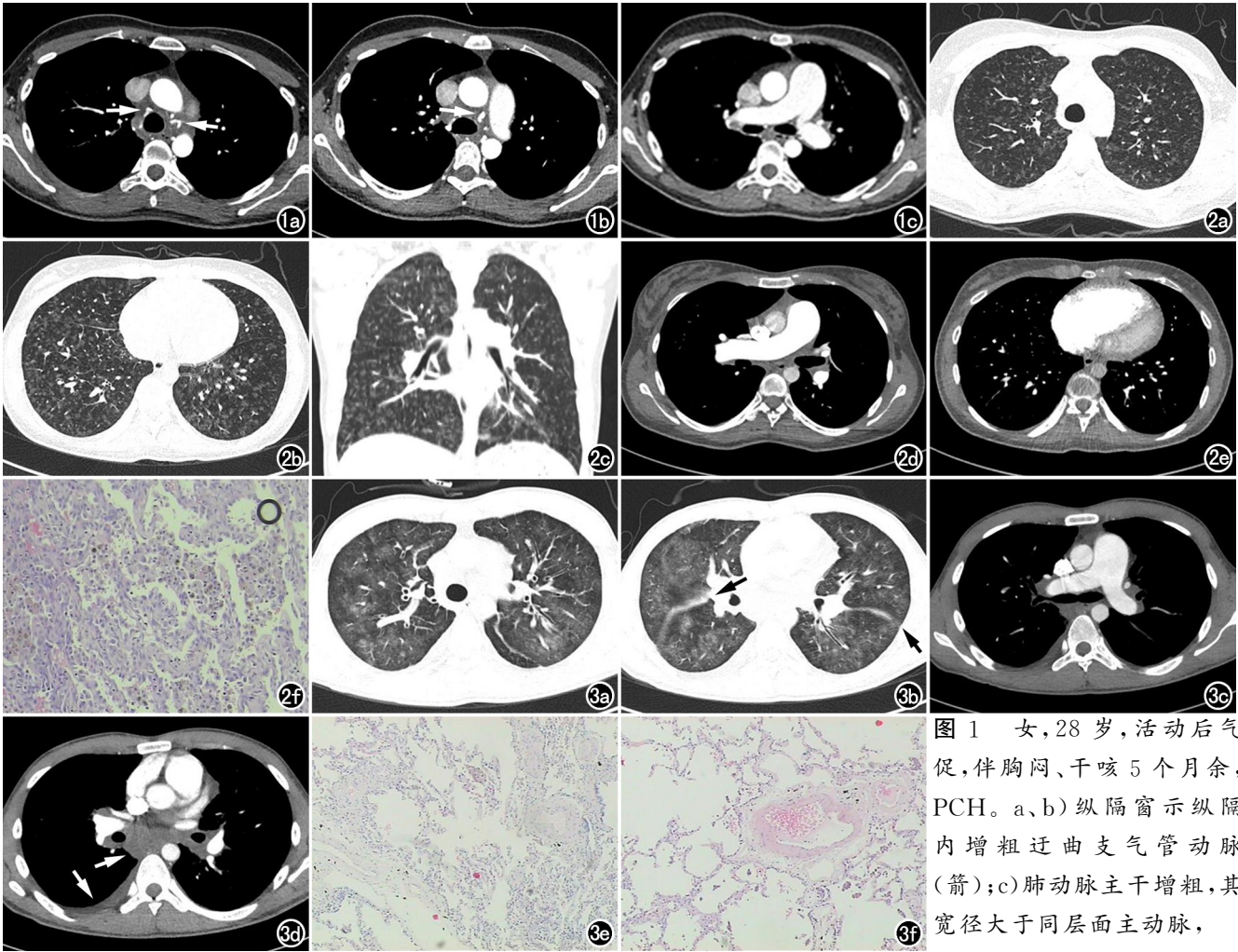


图 1 女,28 岁,活动后气促,伴胸闷、干咳 5 个月余, PCH。a、b)纵隔窗示纵隔内增粗迂曲支气管动脉(箭);c)肺动脉主干增粗,其宽径大于同层面主动脉,

管腔宽径比值为 34/28。图 2 女,20 岁,活动后气促、胸闷 1 年余,PCH。a~c)两肺弥漫小叶中央型分布磨玻璃小结节;d、e)肺动脉主干增粗,右心增大;f)镜下见血管增生似毛细血管样,管腔不规则,并可见平行排列的 2 条或 2 条以上的增生血管,邻近见中等大小的血管,管壁增厚,广泛玻璃样变(×100,HE)。图 3 男,26 岁,活动后气促,伴胸闷、干咳半个月余,PVOD。a、b)两肺多发斑片状磨玻璃影,小叶间隔增厚,并叶间裂胸膜增厚(箭);c)肺动脉主干增粗并宽径大于同层面主动脉,管腔宽径比值为 32:23;d)纵隔多发肿大淋巴结伴右侧少量胸腔积液(箭);e、f)镜下见小静脉管壁部分纤维组织增生、玻璃样变,部分管腔狭窄甚至闭塞(×100,HE)。

散功能检查是一个非常重要的鉴别诊断手段,文献报道,PCH 和 PVOD 患者肺功能检查结果多为通气功能正常,弥散功能严重下降^[3-5],考虑原因:①毛细血管增生充填肺泡间隔,破坏气体交换机制,从而 DLCO 降低;②与患者肺血管床减少及间质肺水肿所致弥散距离增加等因素有关。此可与 IPAH 弥散功能正常或轻中度下降相鉴别。即当 PCH/PVOD 患者临床表现及影像学检查与 IPAH 难以区分时,DLCO(%Pred)是一个非常重要的鉴别诊断指标,且 DLCO(%Pred)对于诊断 PCH/PVOD 的敏感度及特异度都非常高^[6]。本组行肺功能检查的病例均为弥散功能重度下降,平均 DLCO(%Pred)为 $(31.0 \pm 7.3)\%$ 。

PCH 在临床、组织形态学及影像上与 PVOD 相似且部分重叠,2008 年 WHO 在 Dana Point 制定的肺动脉高压临床分类中将两者归为一类^[1]。在组织形态学方面,PCH 主要表现为肺泡壁毛细血管增生,管腔增宽不明显,仅表现为肺泡壁增宽,内可见密集的血管内皮细胞;增生的毛细血管包绕和挤压静脉,导致血管内膜纤维化和继发性静脉阻塞。PVOD 主要累及肺静脉,可累及从小叶间静脉到毛细血管微静脉的各级静脉,累及静脉的数目因疾病进程不同而不同。血管改变以内膜纤维化为主,可导致静脉完全闭塞,静脉回流不畅导致肺泡壁毛细血管扩张。除此之外,PVOD 还存在小叶间隔水肿及其内淋巴管扩张^[7-9]。

既往肺活检是诊断 PCH/PVOD 的金标准。然而,2014 年 Eyries 等^[10]首次报道在遗传型 PVOD/PCH 中发现 EIF2AK4(编码真核生物翻译起始因子 2 α 激酶 4)常染色体隐性等位基因突变,之后多项研究有相同发现^[11-12],自此 EIF2AK4 双等位基因被认为可作为 PVOD 的确诊检查^[13]。Best 等^[11]在家族型及散发型 PCH 患者中亦发现了 EIF2AK4 突变。

胸部 CT 目前仍是 PCH 和 PVOD 较为重要的检查手段,两者表现为弥漫多发且边界不清斑片磨玻璃影、多发磨玻璃小结节影、小叶间隔增厚、肺门及纵隔淋巴结肿大、肺动脉主干增宽及右心增大等肺动脉高压表现等^[9,13-16]。本组病例均有以上典型 CT 征象,其中 PVOD 以多发斑片磨玻璃影为主,小叶间隔增厚、肺门及纵隔淋巴结肿大等表现较明显,其病理基础为不同级别、不同程度的静脉闭塞造成静脉回流不畅,引起小叶间隔水肿和淋巴管扩张所致,较为严重者甚至出现叶间胸膜增厚、积液,胸腔积液等 CT 征象。而 PCH 以多发磨玻璃小结节影为主,呈小叶中央型分布,小叶间隔增厚、肺门及纵隔淋巴结肿大等表现较轻,小叶中央型小结节考虑与增生的毛细血管有关,当增生的毛细血管挤压静脉时才导致继发性静脉阻塞,因此小叶间隔增厚、肺门及纵隔淋巴结肿大等静脉回

流受阻表现较轻。

文献报道,CT 检查以肺动脉直径/主动脉直径诊断肺动脉高压具有一定的临床应用价值,常以肺动脉直径/升主动脉直径 >1 或 ≥ 1 作为肺动脉高压的诊断标准^[17]。本组病例均存在肺动脉主干增宽及右心增大等肺动脉高压表现,肺动脉主干与同层面升主动脉腔宽径比值为 $1.121 \sim 1.391$ 。另有 4 例出现支气管动脉增粗的 CT 表现,以支气管动脉宽径大于 $1.5 \sim 2.0$ mm 定义为支气管动脉增粗,此 CT 征象未有报道,考虑原因为:肺静脉回流受阻及肺动脉压力增高导致支气管动脉代偿增粗。此外,支气管动脉增粗可能导致患者咯血^[18]。文献报道,约 1/3 PCH 患者出现咯血和血性胸腔积液,此为 PCH 较特异性的表现^[9,15];而 PVOD 因静脉受阻及毛细血管压增高,亦可出现肺出血。虽本组病例患者尚未出现咯血,但不排除潜在咯血风险。

PCH 和 PVOD 需与其他小叶中心型分布多发小结节疾病相鉴别:①呼吸性细支气管炎(respiratory bronchiolitis, RB),CT 表现为两肺多发小叶中心型分布小结节,以中上肺分布为著;因患者多有吸烟史,部分可伴有树芽征、小叶中心型肺气肿和/或胸膜下肺大泡。②特发性肺含铁血黄素沉着症(idiopathic pulmonary hemosiderosis, IPH),多见于儿童,其特征性表现为反复咯血或痰中带血、缺铁性贫血和胸部影像学表现为弥漫肺部浸润三联征^[19],CT 表现为两肺磨玻璃影及磨玻璃小结节影,部分可见网格影、实变影及充气支气管征。③过敏性肺炎(hypersensitivity pneumonitis, HP),存在可疑环境或职业暴露史,主要与亚急性 HP 鉴别,特征性 HRCT 表现包括双肺斑片状或弥漫性磨玻璃影,边界不清的小叶中心结节;此外,可有空气潴留呈“马赛克样”改变。

PCH 和 PVOD 与其他多发磨玻璃影和(或)小叶间隔增厚病变相鉴别:①心源性肺水肿,患者多有心脏功能不全,早期为间质性肺水肿,表现小叶间隔增厚,斑片状磨玻璃影,多分布于两下肺,常合并心脏增大、心包积液和胸腔积液。当病情继续进展,可发展为泡性肺水肿,或两者并存。病变出现及消散均迅速,抗心功能不全治疗后数小时可见病灶显著吸收、减少。②另还需与病毒性肺炎、间质性肺炎、肺泡蛋白沉积症等疾病鉴别。以上疾病均较少出现肺动脉高压,可结合临床进行鉴别。

PCH 和 PVOD 无明确有效的药物治疗方案且预后不良,临床上仅对症治疗以缓解症状,且使用前列环素、磷酸二酯酶抑制药及内皮素受体抑制药等血管扩张药需谨慎选择剂量并密切观察,以免肺水肿的发生。本组 6 例患者均予降肺动脉压、利尿、强心、改善循环

等对症支持治疗,治疗过程中暂无一例出现肺水肿,治疗后情况平稳或临床症状稍有缓解。肺移植是目前唯一确定有效的治疗手段。

综上所述,PCH 和 PVOD 是罕见的肺血管疾病,其对 PAH 靶向药物反应不佳,部分患者甚至病情加重出现肺水肿,因此必须警惕并与其他类型的 PAH 鉴别。根据临床表现,肺功能、超声、右心导管结果以及胸部 CT 表现,可提示诊断 PCH 或 PVOD,但确诊仍需结合临床、病理及基因检测等手段,一旦确诊应尽早实施肺移植治疗。

注:1 mmHg=0.133 kPa

参考文献:

- [1] Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(25): D34-D41.
- [2] Galie N, McLaughlin VV, Rubin LJ, et al. An overview of the 6th World Symposium on pulmonary hypertension[J]. Eur Respir J, 2019, 53(1): 1802148.
- [3] 蒋鑫, 陈发东, 何晶, 等. 肺静脉闭塞病患者的临床特点及预后分析[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(10): 896-900.
- [4] Hadinnapola C, Bleda M, Haimel M, et al. Phenotypic characterization of EIF2AK4 mutation carriers in a large cohort of patients diagnosed clinically with pulmonary arterial hypertension[J]. Circulation, 2017, 136(21): 2022-2033.
- [5] Godinas L, Amar D, Montani D, et al. Lung capillary blood volume and membrane diffusion in precapillary pulmonary hypertension[J]. J Heart Lung Transplant, 2016, 35(5): 647-656.
- [6] 曾绮娴, 杨航, 刘冰洋, 等. 肺静脉闭塞病的临床特征分析[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(9): 899-903.
- [7] Lantuéjoul S, Sheppard MN, Corrin B, et al. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: a clinicopathologic study of 35 cases[J]. Am J Surg Pathol, 2006, 30(7): 850-857.
- [8] Frazier AA, Franks TJ, Mohammed TL, et al. From the archives of the AFIP: pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis[J]. Radiographics, 2007, 27(3): 867-882.
- [9] Chaisson NF, Dodson MW, Elliott CG. Pulmonary capillary hemangiomatosis and pulmonary veno-occlusive disease[J]. Clin Chest Med, 2016, 37(3): 523-534.
- [10] Eyries M, Montani D, Girerd B, et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension[J]. Nat Genet, 2014, 46(1): 65-69.
- [11] Best DH, Sumner KL, Austin ED, et al. EIF2AK4 mutations in pulmonary capillary hemangiomatosis[J]. Chest, 2014, 145(2): 231-236.
- [12] Tenorio J, Navas P, Barrios E, et al. A founder EIF2AK4 mutation causes an aggressive form of pulmonary arterial hypertension in Iberian Gypsies[J]. Clin Genet, 2015, 88(6): 579-583.
- [13] Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)[J]. Eur Heart J, 2016, 37(1): 67-119.
- [14] Resten A, Maitre S, Humbert M, et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease[J]. AJR, 2004, 183(1): 65-70.
- [15] El-Gabaly M, Farver CF, Budev MA, et al. Pulmonary capillary hemangiomatosis imaging findings and literature update[J]. J Comput Assist Tomogr, 2007, 31(4): 608-610.
- [16] Almagro P, Julià J, Sanjaume M, et al. Pulmonary capillary hemangiomatosis associated with primary pulmonary hypertension: report of 2 new cases and review of 35 cases from the literature[J]. Medicine (Baltimore), 2002, 81(6): 417-424.
- [17] 陈晓飞, 俞万钧, 马坚. CT 诊断肺动脉高压 Meta 分析[J]. 中国医学影像技术, 2016, 32(3): 385-388.
- [18] 施珏倩, 于红, 肖湘生. 咯血患者支气管动脉改变及其 MSCT: 回顾与展望[J]. 放射学实践, 2013, 28(2): 216-217.
- [19] 蒋婷婷. 儿童特发性肺含铁血黄素沉着症研究进展[J]. 儿科药杂志, 2019, 25(9): 52-57.

(收稿日期: 2020-05-29 修回日期: 2020-08-30)