



1 例 48 岁女性同时合并皮疹、肾脏肿块和自发性气胸

Ravi Kalhan, MD; Anjana V. Yeldandi, MD; and Manu Jain, MD, FCCP

1例48岁女性因进行性加重的气促和咳嗽到本院急诊科就诊。自诉发病初期仅在右侧卧位时才出现呼吸困难症状。1 wk后，症状加重以致不能整句说话。急诊时即予胸部CT扫描检查，提示右侧大量气胸，经胸腔细管抽吸后症状缓解，在逐渐恢复正常后转至呼吸科门诊进一步诊治。患者既往曾行躯干和面部痣切除术，否认有肝病、鼻窦症状和怀孕史。其母曾有3次自发性气胸发生。患者既往有吸烟史(5包-y)，但已戒烟20 y。否认存在HIV感染的危险因素，包括违禁药物的使用。

体格检查

身高、体重和生命体征均正常，面部和躯干有数个散在的丘疹。胸廓对称，前后径及横径比

例正常。听诊呼吸音正常，未闻及哮鸣音，吸呼比正常。其他体格检查均未及异常体征。

实验室和放射学检查

全血细胞计数、血清生化、肝脏和甲状腺检查均正常。抗核抗体和 α_1 -抗胰蛋白酶水平正常。高分辨率胸部CT扫描可见肺部有数个囊性小病灶(图1)。值得注意的是，在胸部CT扫描的腹部成像中可见肾脏有多个肿块。遂依次针对肾脏和盆腔进行CT三期扫描(图2)。2 wk后患者再次发生右侧自发性气胸，并立即接受了胸膜固定术和胸腔镜肺活检(图3)。

诊 断

对本例患者应进一步行肾活检、皮肤病变活检和Birt-Hogg-Dube (BHD) 综合征基因型分析。经一系列相关检查确诊本例患者为BHD综合征。

病 例 讨 论

BHD综合征是一种累及肺脏、皮肤和肾脏的罕

From the Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Drs. Kalhan and Jain) and the Department of Pathology (Dr. Yeldandi), Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL.

Correspondence to: Ravi Kalhan, MD, Division of Pulmonary/Critical Care, 240 E Huron, McGaw M-300, Chicago, IL 60611; e-mail: r-kalhan@northwestern.edu



图1 胸部CT扫描(初次自发性气胸缓解后)
可见肺部有散在小囊肿(箭头所示)。

见遗传疾病，可以并发自发性气胸。自发性气胸的更常见病因详见表1。1977年，BHD综合征被首次报道。在一家系研究中发现70名成员中有15人多发丘疹，直径为2~4mm，见于面部、颈部和躯干，表现为常染色体显性遗传。组织病理学检查证实这些丘疹是纤维卵泡瘤。后来的研究明确了BHD综合征与肾肿瘤、肺囊肿和(或)自发性气胸之间的关联。BHD综合征在皮肤病学和泌尿科学等领域得到广泛关注，但在肺科文献中却只有零星报道。

BHD综合征的遗传位点位于17号染色体的卵泡素(folliculin)基因，移码突变引起的截短蛋白功能缺失最终导致该综合征的发生。卵泡素的功能目前还不确定，可能在肿瘤抑制以及上皮-间充质细胞的相互作用中起一定的作用。卵泡素在包括皮肤、肺脏和肾脏等大多数发育成熟的正常组织中均有表达，并在鼠、果蝇和秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)等物种之间显示有序列保留，这表明卵泡素在进化过程中起到重要的作用。

BHD综合征患者发生肾癌和气胸的风险显著增加。在一项横断面分析98例BHD综合征患者的研究中(在对照样本中，13例为无皮损表现的BHD单

倍型携带者，112例为正常家庭成员)，结果显示，与正常家庭成员的对照组相比，BHD综合征患者的肾癌发病风险是对照组的6.9倍，气胸发病风险是对照组的50倍。21%的BHD综合征患者并发气胸，而BHD单倍型携带者中有4例(31%)并发气胸。在合并皮损表现的BHD综合征患者中，检出81例(83%)肺囊肿，而在正常家庭成员中仅检出11例(10%)。伴发自发性气胸的患者全部伴有肺囊肿。大多数囊肿位于胸膜下，囊壁光滑，界限清楚，注射造影剂并不能增强显影。吸烟与BHD综合征患者自发性气胸的关系目前还不明确。

BHD综合征患者并发自发性气胸和肺囊肿形成的确切发病机制目前还不清楚，我们推测可能的原因是基因突变引起卵泡素功能缺失，进而导致肺实质细胞外基质的改变。因为卵泡素在肺成纤维细胞和巨噬细胞中都有广泛表达，卵泡素突变会影响很多细胞因子和蛋白酶在细胞外基质中的重要表达。在无皮损表现的BHD单倍型携带患者中，其并发气胸的发生率高达31%，这表明卵泡素在维持肺部组织细胞外基质整合性方面可能发挥着更重要的作用(与其他器官相比)。

临床诊治过程

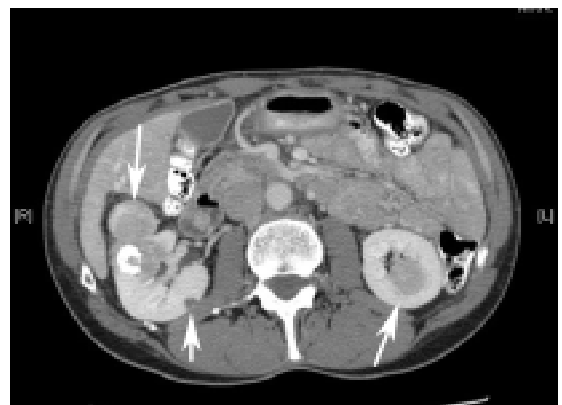


图2 腹部CT扫描
可见肾脏有多个不同密度影的病灶(箭头所示)。

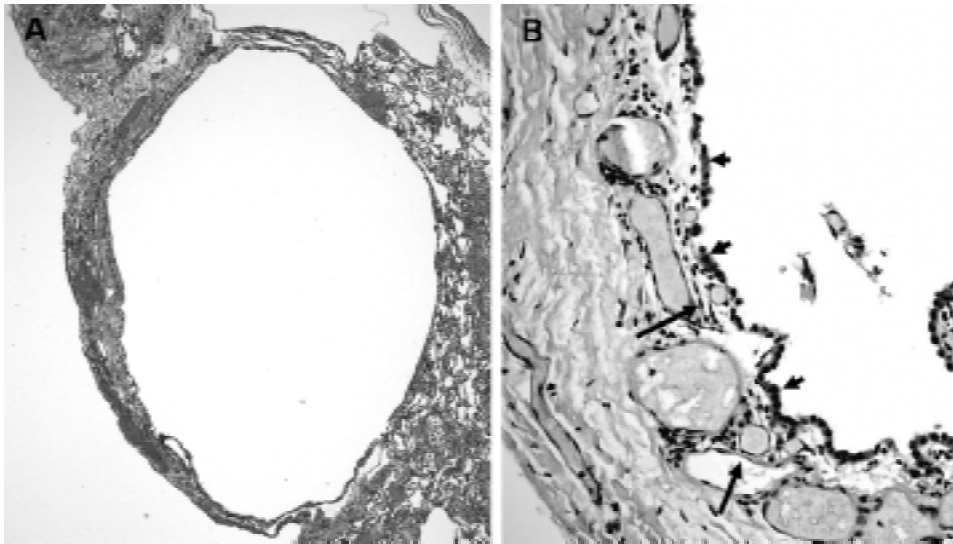


图3 外科肺活检标本的组织病理表现

A: 低倍镜下($\times 4$ 倍) HE 染色的囊肿组织。 B: 高倍镜下($\times 20$ 倍) 免疫染色的角蛋白标记物 AE-1 / AE-3。 囊肿衬里由立方上皮构成(如短箭头所示), 上皮下有毛细血管增生(如长箭头所示)。

对右肾肿块行经皮穿刺活检, 结果证实为透明细胞癌。 双肾部分切除, 同时发现肾肿瘤细胞不易染色。 患者左耳皮肤活检提示为纤维卵泡瘤。 基因型分析揭示患者BHD基因的外显子7剪切供体序列中有一个突变位点。 认为双肾部分切除可治愈肾恶性肿瘤, 但今后仍须细致的随访监测。 并对本例患者的同胞行纤维卵泡瘤相关检查, 并告之气胸的症状和体征。 肺囊肿留待以后处置。

临床小贴士

- 1 BHD综合征的三联征(皮肤纤维卵泡瘤、肺囊肿和肾肿瘤), 应在继发性自发性气胸的鉴别诊断中予以考虑。
- 2 对于自发性气胸患者, 应该详细了解是否有气胸家族史、头颈部皮肤病变和肾脏恶性肿瘤, 并要进行仔细的皮肤检查, 这样有助于发现纤

表1 自发性气胸的常见病因⁽¹⁾

病 因	临 床 状 况
原发性气胸	< 40岁、体型瘦高的患者; 男性多于女性; 吸烟者气胸风险加大(尤其是男性烟民); 大多数患者有胸膜下肺大泡
继发性气胸	
COPD	病情加重时气胸风险加大($FEV_1 < 1L$ 或 $FEV_1 / FVC < 40\%$ 预计值)
HIV 和 PCP	CD4 计数 < 200 的 HIV 感染患者; 80% 伴发气胸的 HIV 患者合并 PCP
肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症	CT 扫描可见肺囊肿或结节的吸烟患者; 25% 的患者并发气胸
淋巴管平滑肌瘤病	育龄期妇女; 肾血管肌脂瘤; 70% 的患者并发气胸
胸腔子宫内异位症	30 ~ 40 岁的妇女, 通常合并盆腔子宫内异位症; 右肺多于左肺, 气胸通常在月经出现的 48 ~ 72 h 内发生
囊性纤维化	合并其他严重疾病时发生气胸的风险加大

⁽¹⁾ PCP 为卡式肺孢子虫肺炎。

维卵泡瘤。

- 3 早期诊断BHD综合征，有必要适度筛查和妥善处理与BHD综合征相关的肾脏恶性肿瘤。

(叶盛开 译)

建议阅读

- 1 Birt AR, et al. Arch Dermatol 1977;113:1674-1677

- 2 Graham RB, et al. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:39-44
- 3 Nickerson ML, et al. Cancer Cell 2002;2:157-164
- 4 Painter JN, et al. Am J Hum Genet 2005;76:522-527
- 5 Ubogy-Rainey Z, et al. J Am Acad Dermatol 1987;16:452-457
- 6 Warren MB, et al. Mod Pathol 2004;17:998-1011
- 7 Zbar B, et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002;11:393-400

【英文原件请参阅 *CHEST 2007;131:624-627*】