

· 综述 ·

胎儿先天性肺囊腺瘤诊治进展

洪 淳¹ 综述 俞 钢¹ 马小燕² 审校

随着我国围产医学、产前诊断技术的不断发展,母胎医学已逐渐引起了人们的关注。2010 年 5 月作者成功实施我国第 1 例开放性胎儿手术,对妊娠 28⁺2 周孕妇进行了开放性胎儿先天性肺囊腺瘤样畸形 (Congenital cystic adenomatoid malformation, CCAM) 切除术,术后继续妊娠至足月顺利分娩。现就胎儿 CCAM 的诊断与治疗进展综述如下。

一、概述

1. 病因:胎儿肺脏发育是出生后能否存活的决定性因素之一,常见影响胎儿肺发育的疾病有 CCAM、肺隔离症 (Bronchopulmonary Sequestration, BPS)、先天性膈疝及胸腔积液等。胎儿 CCAM 的发病率约占先天性肺部病变的 25%^[1-2]。CCAM 是由于胎儿末端支气管过度生长,在肺实质内形成有明显界限的病变,常累及肺叶一部分或整个肺叶,可累及单侧或两侧肺实质,90% 可发生纵隔移位^[3]。

引起 CCAM 的病因目前尚不完全清楚,较为普遍的观点是 CCAM 为一种错构瘤样病变,即伴有一种或多种组织成分的过度发育异常。CCAM 可能是由于胎儿肺芽发育过程中受未知因素影响,局部肺发育受阻,继而导致已发育的肺组织过度生长所致^[4]。Chen HW^[5] 总结 16 例产前诊断胎儿肺部疾病,其中 8 例 (8/16) 为 CCAM,5 例 (5/16) 为 BPS 和 3 例 (3/16) CCAM 合并 BPS 的混合型病变,出现混合型病变提示 CCAM 和 BPS 可能有同一原始的胚基发育。Moerman 等^[6] 从 4 例 CCAM 的尸检中发现,每例均有节段性支气管缺如或闭锁,为支气管闭锁是 CCAM 发生的原发缺陷这一假说提供了更进一步的证据,并提出原发缺陷是在支气管肺发芽和分支过程中发育的受限、停止或缺损引起支气管闭锁,因闭锁而致支气管缺失。推测 CCAM 是肺发育过程中细胞增殖和凋亡失衡的结果。Fromont-Hankard 等^[8] 提出,神经胶质细胞衍生神经营养因子 (GDNF) 的异常表达导致肺发育停滞。也有研究表

明^[9],*Hoxb-5* 基因的表达增强与 CCAM 的发生有关。Kulwa^[10] 报道 1 例胎儿 CCAM,其母亲妊娠期间有酗酒史,提示酒精可能作为一种致畸原通过 P450 的介导及乙醇脱氢酶的抑制减少维甲酸 (RA) 的生成而导致 CCAM 发生。

2. 病理与分型:CCAM 的病理形态与其他类型肺囊肿截然不同,其特征性病理改变包括:囊肿壁缺乏软骨组织和支气管腺体;囊壁被覆单层、假复层、复层立方或柱状纤毛上皮及黏液上皮;过度产生的终末细支气管结构、无肺泡分化等。

依照病理改变,产前超声诊断 CCAM 分为三型:I 型为大囊肿型,胸腔内见囊性肿物,囊腔直径 >2 cm,无分隔,囊性肿物周边可见肺组织回声。II 型为微囊型,胸腔内见囊性肿物,表现为多个小囊肿,囊腔直径 <2 cm。III 型为混合型,又称多囊肺,是由较微小的囊肿与肺组织融合而成,表现为患侧胸腔内肺叶增大,回声增强、均匀,纵隔移向对侧。单纯的 CCAM I 型、II 型预后较好,但 III 型常易出现胎儿水肿,预后不良。CCAM 是由肺循环系统供血的,其病理生理学过程主要是:肿物的压迫致纵隔的移位,进而出现静脉回流障碍,导致胎儿水肿;又因肿物的占位致肺部受压,导致肺发育不良。

Davenport M 等^[11] 总结 1995 ~ 2001 年共 67 例产前诊断胎儿胸部肿块,平均胎龄 21 周 (19 ~ 28 周),其中右侧占 43%,左侧占 54%,双侧占 3%。大囊型占 40%,微囊型占 52%,混合型占 8%。而 Adzick NS^[12] 等在 22 例产前诊断胎儿 CCAM 病例回顾中提示微小病变 (<5 mm) 合并胎儿水肿提示预后不良;巨大病变 (单一或多个,≥5 mm),无合并胎儿水肿预后良好;4 例为巨大病变,并在随后的超声随访中完全消失 (18%)。

二、胎儿期诊断和评估

1. 产前诊断:产前超声检查是 CCAM 首选的检查方式。系列超声研究胎儿胸腔病变有助于明确这些病变的具体类型,确定其病理生理特征,预测临床结局,并基于预后形成处理意见。由于超声波对胎儿肺部肿块的敏感性,产前确诊并不困难,但需要与

BPS 作鉴别, 肿块的血液供应来源可作为主要的鉴别要点, 即 CCAM 血液供应为肺循环, 而 BPS 的血液供应为体循环^[13]。虽然超声仍然是胎儿检查的首选影像学方法, 但随着 MRI 技术的发展, 以及其无放射性损伤、多切面成像、广阔的视野及良好的软组织对比分辨率等优点, 日益成为超声诊断的重要补充^[14]。已有报道提出, 产前 MRI 对肺弛豫时间的分析评价及肺容积的测量, 提供更多关于正常与异常肺发育的信息, 更好地预测出生后胎儿的结果^[15]。MRI 的射频波长为数米, 能量仅为 7 ~ 10 eV, 为 CT 的 1/1 000, 对胎儿较安全。MRI 能提示胎儿先天性结构畸形的更多细节, MRI 在诊断胎儿胸部畸形, 尤其是对不典型病变, 或者合并多种复杂的畸形可以弥补超声诊断的不足^[16], 有助于产前对胎儿的全面评估以及娩出后治疗计划的制定。

2. 胎儿的评估: CCAM 最常发现在 18 ~ 26 周, 肿块的体积、肿块大小变化的速度以及是否引致胎儿水肿是胎儿预后评价的重要指标。文献报道 16 ~ 36 周胎儿三维超声测量肺体积的正常值范围, 了解各孕周胎儿肺的发育情况, 为评估胎儿肺部肿块体积及肺发育不良提供了有价值的参考标准^[17]。最常用的一种方法是超声测量算出头肺比值 (CVR), CVR 指的是肺部肿块的体积 (体积为宽 × 高 × 长 × 0.523) / 胎儿头围, 当 CVR 大于或小于 1.6, 其临床意义截然不同, CVR ≤ 1.6 者, 86% 没有出现水肿; > 1.6 者, 75% 出现水肿。而没有出现水肿的病例在 25 ~ 28 周后, 其肿块逐渐缩小。Llanaes S 等^[13]总结了产前超声提示胎儿胸部肿块共 48 例, 90% 为 CCAM, 10% 为 BPS, 追踪其转归: 22 例 (22/48) 肿块逐渐消失, 17 例 (17/48) 肿块无改变, 6 例 (6/48) 病情加重。Lerullo AM 等^[18]对 4 年的病例进行回顾, 34 例产前诊断胎儿 CCAM 中, 肺部肿块自然消失或缩小者占 76%, 总的胎儿存活率为 88%。Monni G 等^[19]报道 26 例产前诊断胎儿 CCAM, 3 例 (3/26) 病变完全消失。5 例 (5/26) 未行手术治疗。提示如胎儿无水肿或羊水过多, 保守治疗仍是合适的选择。

胎儿的胸腔占位性病变易压迫心脏, 影响循环而导致胎儿水肿、胸腔或腹腔积液。Gretzel 等^[20]总结了 15 年 294 例胸腔占位性病变及合并胎儿水肿的宫内干预经验, 不合并胎儿水肿者术后存活率 > 95%, 认为虽然合并胎儿水肿的原因尚不完全清楚, 但胎儿水肿的发生确与占位性病变的体积有关, 故超声定期监测胎儿非常必要。

3. 对于胎儿分娩的建议: 产前发现胎儿 CCAM, 如果无合并胎儿水肿, 继续妊娠是一个合理的选择。分娩一般是在 32 周之后。没有症状者均采用常规自然分娩方式; 如果出现纵隔移位、微囊型、可疑呼吸道梗阻者, 则建议采用剖腹产。妊娠 32 周后出现胎儿水肿或占位性病变过大、经阴道分娩困难时应紧急行剖宫产术, 并在生后急诊手术治疗。Antsaklis^[21]也认为妊娠 > 32 周, 应提前分娩, 并在生后手术, 而 < 32 周者宜在胎儿期干预。

三、治疗

1. 激素治疗: CCAM 激素治疗的适应证: ① CCAM 病例中属于高风险的微囊型; ② 出现胎儿水肿; ③ CVR > 1.6。激素治疗的可能机理在于解决 CCAM 中肺部不成熟的问题: 在 CCAM 病例的研究中, 发现 *Hoxb5* 基因的表达类似于早期的肺部组织^[22]; 肺组织的 CD34 染色检查同样类似于早期的肺部组织^[23]; 提示 CCAM 肺部发育存在先天不足。Curran PF 等^[24]对 16 例微囊型 CCAM 产前应用激素治疗。其中 13 例成活出生, 11/13 (84.6%) 成活直至出院。在用药治疗期间, 所有病例 CVR 均 > 1.6, 9 例 (69.2%) 还有非免疫性水肿, 在激素治疗病例中, CVR 有 8 例 (61.5%) 下降, 水肿有 7 例 (77.8%) 消除, 有 2 例水肿未能解除。

2. 分流穿刺术: 囊肿的引流 (分流穿刺术) 首先需要可视系统, 可以随时了解肿块以及穿刺的具体情况。应用胎儿镜在可视系统引导下将引流管置入胸腔囊肿与羊膜腔之间, 达到治疗目的。分流情况的评估: 利用可视系统了解术后肺部复张情况, 以及可能发现原先无法诊断的肺隔离症, 阻止水肿继续进展。引流液可以进行相关的实验室检查: ① 细胞学检查, 了解是否存在淋巴液的渗出; ② 感染指标; ③ 胎儿的核型检查。Wilson 等^[25]产前诊断 CCAM 的平均孕龄是 20 周, 平均置管孕龄是 23⁺¹ 周。CCAM 接受治疗后平均出生孕龄为 33⁺³ 周, 平均置管时间为 10⁺² 周, 出生后生存率为 70%。治疗指征包括胎儿出现水肿以及肺发育不良的表现。Schott S 等^[26]临床总结提示对巨大肺泡型的病例进行胸腔分流术, 有 70% 的成活率。

3. 产时子宫外胎儿手术: 产时子宫外胎儿手术 (ex-utero intrapartum therapy, EXIT) 是在胎儿出生时, 剖宫产胎儿娩出但未断脐, 先行 CCAM 瘤体切除, 再断脐让新生儿开始呼吸, 以减轻肿块对胸腔的压迫, 缓解呼吸窘迫。手术的原则: ① 出现严重的纵隔移位; ② 持续增高的 CVR 值 (> 1.6) 合并正常

肺组织受到明显压迫;③合并胎儿水肿。EXIT 手术需要周密的计划以及完整的团队合作,其中包括麻醉、心脏循环专科、新生儿科、护理、产科、小儿外科以及体外膜肺(ECMO)的支持治疗。EXIT 手术治疗肺部肿块的存活率为 86%~90%,手术时间为 27~100 min,平均 64 min。出生后可能出现的风险包括复发、气道瘘、出血、乳糜胸、败血症及胃食管反流等。EXIT 手术成功的必要因素是保证子宫胎盘的气体交换以及胎儿血液动力学的稳定。EXIT 手术使婴儿出生后得以迅速切除肺部肿块,消除了因为纵隔移位、空气潴留以及正常肺组织受压引起的急性呼吸衰竭^[27]。

4. 开放性胎儿手术:胎儿手术的原则:①恢复正常的解剖结构;②恢复正常的生理;③让肺能在出生之前得以生长发育。在胎儿期行开放性胎儿手术并没有明确的适应证,对于无症状或无水肿的 CCAM, $CVR < 1.6$ 者,可动态观察其变化。而肿块巨大, $CVR > 1.6$,且有明显压迫或纵隔移位,有水肿倾向或已有水肿以及羊水过多等,则需在胎儿期干预,包括行开放性胎儿手术。

5. 出生后的手术选择:CCAM 合并的其他先天性畸形较少,大多数病例可得以顺产出生而在出生后手术治疗,早期外科切除已经成为一个普遍接受的观点^[5]。但也有观点认为出生后并不需要进一步治疗(占产前诊断总数的 18%)^[11]。Llanaes S 等^[13]总结产前超声发现 CCAM 肿块,追踪检查至分娩前消失的病例中,产后行 CT 检查发现仍有 64% 的异常,有 67% 与术后的病理组织学诊断是一致的;这提示仅仅依靠超声影像诊断并进行手术治疗显然是不够的。因此,产前胎儿诊断出 CCAM 者,出生后还需要再次 CT 检查以明确诊断。出生后有明确症状者则需要急诊手术治疗;无症状者何时手术尚无明确标准。Adzick NS^[28]指出,出生后至少应选择 1 个月之后手术,因为,麻醉风险在婴儿 4 周时开始逐步降低。需要手术切除的相关因素有:出现明显的呼吸道症状、反复感染和肿块恶变的风险等;其他临床表现如咳血、血胸等。但有观点认为,最好是不要等到有症状再手术,那样对肺的整体发育有影响^[29]。而在没有出现合并症之前手术,手术后的远期效果与手术的时机选择并无明显相关性^[30]。

先天性肺部病变最常见的是 CCAM,对严重受累的胎儿(如水肿)进行干预可显著改变围产成活率。然而,对短期或长期的肺部发育和神经系统的发育的结果并没有更多的了解,少量病例显示先天

性肺部病变会增加新生儿期发病率,主要是早产和出生时呼吸窘迫。CCAM 无合并水肿时,预后较好,而有水肿的预后则较差。事实上,需要进行胎儿期干预治疗的还是少数。在胎儿期行开放性胎儿手术并没有明确的手术适应症,对于 $CVR > 1.6$ 、有明确的纵隔移位、胎儿有水肿倾向或已经有水肿者,需要早期干预甚至行胎儿开放性手术。

参考文献

- 1 Hubbard AM. Magnetic Resonance Imaging of Fetal Thoracic Abnormalities[J]. Top Magn Reson Imaging, 2001, 12(1): 18-24.
- 2 Levine D, Barnewolt CE, Mehta TS, et al. Fetal Thoracic Abnormalities; MR Imaging[J]. Radiology, 2003, 228(2): 379-388.
- 3 Roger T, pezzuti M, Rober J, et al. Antenatal ultrasound detection of cystic adenomatoid malformation of lung report of a case and review of the recent literature[J]. J Clin Ultrasound, 1983, 11: 6 342-346.
- 4 Berrocal T, Madrid C, Novo S, et al. Congenital anomalies of the tracheobronchial tree, lung, and mediastinum: embryology, radiology, and pathology[J]. Radiographics, 2004, 24(1): e17.
- 5 Chen HW, Hsu WM, Lu FL, et al. Management of congenital cystic adenomatoid malformation and bronchopulmonary sequestration in newborns[J]. Pediatr Neonatol. 2010 Jun; 51(3): 172-177.
- 6 Moerman P, Fryns JP, Vandenbergh K, et al. Pathogenesis of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung[J]. Histopathology, 1992, 21(4): 315-321.
- 7 Cass DL, Quinn TM, Yang EY, et al. Increased cell proliferation and decreased apoptosis characterize congenital cystic adenomatoid malformation of the lung[J]. J Pediatr Surg, 1998, 33(7): 1043-1046.
- 8 Fromont-Hankard G, Philippe-Chomette P, Delezoide AL, et al. Glial cell-derived neurotrophic factor expression in normal human lung and congenital cystic adenomatoid malformation[J]. Arch Pathol Lab Med, 2002, 126(4): 432-436.
- 9 Volpe MV, Pham L, Lessin M, et al. Expression of Hoxb-5 during human lung development and in congenital lung malformations[J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2003, 67(8): 550-556.
- 10 Kulwa E, Tharakan T, Baxi L. Congenital cystic adenomatoid malformation in the fetus: a hypothesis of its development[J]. Fetal Diagn Ther, 2005, 20(5): 472-474.
- 11 Davenport M, Warne SA, Cacciaguerra S, et al. Current outcome of antenally diagnosed cystic lung disease[J]. J Pedi-

- atr Surg, 2004, 39(4): 549-556.
- 12 Adzick NS, Harrison MR. Management of the fetus with a cystic adenomatoid malformation [J]. World J Surg, 1993, 17(3): 342-349.
 - 13 Lllanes S, Hunter A, Evans M, et al. Prenatal diagnosis of echogenic lung: evolution and outcome [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2005, 26(2): 145-149.
 - 14 张玉珍, 张忠阳, 高煜. FIRM 序列在胎儿异常诊断中的应用价值 [J]. 临床放射学杂志, 2008, 27(4): 489-492.
 - 15 Kelle T, Rake A, Michel S, et al. MR Assessment of Fetal Lung Development Using Lung Volumes and Signal Intensities [J]. EurRadiol, 2004, 14(6): 984-989.
 - 16 Matsuoka S, Takeuchi K, Yamanaka Y, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in the prenatal diagnosis of congenital thoracic abnormalities Fetal Diagn Ther. 2003 Nov-Dec; 18(6): 447-453.
 - 17 肖珍, 马小燕. 三维超声对胎儿肺体积的研究 [J]. 中华超声影像学杂志, 2009, 11: 963-965.
 - 18 Lerullo AM, Ganapathy R, Crowley S, et al. Thilaganathan B. Neonatal outcome of antenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid malformations [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2005, 26(2): 150-153.
 - 19 Monni G, Paladini D, Ibba RM, et al. Prenatal ultrasound diagnosis of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: a report of 26 cases and review of the literature [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2000, 16(2): 159-162.
 - 20 Grethel EJ, Wegner AJ, Clifton MS, et al. Fetal intervention for mass lesions and hys improves outcome: a 15-year experience [J]. J Pediatr Surg, 2007, 42: 117-121.
 - 21 Antsaklis A. Fetal surgery: new developments [J]. Ultrasound Rev Obstet Gynecol, 2004, 4: 245-249.
 - 22 Volpe MV, Pham L, Lessin M, et al. Expression of Hoxb-5 during human lung development and in congenital lung malformations [J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2003, 67(8): 550-556.
 - 23 Cangiarella J, Greco MA, Askin F, et al. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: insights into the pathogenesis utilizing quantitative analysis of vascular marker CD34 (QBEND-10) and cell proliferation marker MIB-1 [J]. Mod Pathol, 1995, 8(9): 913-918.
 - 24 Curran PF, Jelin EB, Rand L, et al. Prenatal steroids for microcystic congenital cystic adenomatoid malformations [J]. J Pediatr Surg, 2010, 45(1): 145-150.
 - 25 R. Douglas Wilson, Jason K. Baxter, Mark P. Johnson, Mary King, Stefanie Kasperski, Timothy M. Crombleholme, Alan W. Flake, Holly L. Hedrick, Lori J. Howell, N. Scott Adzick. Thoracoamniotic Shunts: Fetal Treatment of Pleural Effusions and Congenital Cystic Adenomatoid Malformations Fetal Diagn Ther, 2004, 19: 413-420.
 - 26 Schott S, Mackensen-Haen S, Wallwiener M, et al. Cystic adenomatoid malformation of the lung causing hydrops fetalis: case report and review of the literature [J]. Arch Gynecol Obstet, 2009, 280(2): 293-296.
 - 27 Hedrick HL, Flake AW, Crombleholme TM. The ex utero intrapartum therapy procedure for high-risk fetal lung lesions [J]. J Pediatr Surg, 2005, 40(6): 1038-1043.
 - 28 Adzick NS. Management of fetal lung lesions [J]. Clin Perinatol, 2003, 30(3): 481-492.
 - 29 Laberge JM, Puligandia P, Flageole H. Asymptomatic congenital lung malformations [J]. Semin Pediatr Surg, 2005, 14(1): 16-33.
 - 30 Encinas JL, Pederiva F, Luis A, et al. Congenital cystic adenomatoid malformation: prenatal diagnosis, Surgical treatment results and long-term follow-up [J]. Cir Pediatr, 2007, 20(2): 87-90.

(上接第 48 页)

淋巴瘤的 CT 表现特征, 对提高本病的正确诊断率, 进而有效指导临床治疗具有重要意义。

参考文献

- 1 Wang SL, Liao ZX, Liu XF, et al. Primary early-stage intestinal and colonic non-Hodgkin's lymphoma: clinical features, management, and outcome of 37 patients [J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(37): 5905-5909.
- 2 Kohno S, Ohshima K, Yoneda S, et al. Clinicopathological analysis of 143 primary malignant lymphomas in the small and large intestines based on the new WHO classification [J]. Histopathology, 2003, 43(2): 135-143.
- 3 季贵云, 马文, 房桂菊. 5 例起源于胃肠道之恶性淋巴瘤 [J]. 贵阳医学院学报, 2000, 25: 107-108.
- 4 Urban BA, Fishman EK, Russell HM. Renal lymphoma: CT patterns with emphasis on helical CT [J]. Radiographics J, 2000, 20: 197-212.
- 5 李玉华, 张永平, 朱铭, 等. 儿童非霍奇金淋巴瘤与白血病肾脏浸润的 CT 表现 [J]. 中国医学计算机成像杂志, 2001, 7: 339-341.
- 6 Yang ZG, Min PQ, Sone S, et al. Tuberculosis versus lymphomas in the abdominal lymph nodes: evaluation with contrast-enhanced CT [J]. AJR, 1999, 172(3): 619-623.
- 7 Buckley JA, Fishman EK. CT evaluation of small bowel neoplasms: spectrum of disease [J]. Radiographics, 1998, 18: 379-392.