

## 恶性腹膜间皮瘤误诊为结核性腹膜炎一例

张华<sup>1</sup>, 吕荟<sup>2</sup>, 陈雪融<sup>3</sup>

1. 红河州第一人民医院呼吸内科(云南蒙自 661199)

2. 四川大学华西医院全科医学科(成都 610041)

3. 四川大学华西医院呼吸与危重症医学科(成都 610041)

【关键词】 恶性腹膜间皮瘤; 误诊; 诊断性抗结核治疗

**病例介绍** 患者,男,49岁。因“反复腹痛、腹胀3个月,伴发热、盗汗1个月,呕吐1周”于2016年10月26日入院。患者入院前3个月无诱因出现腹痛,为持续性钝痛,能忍受,腹痛与进食、体位无关,伴腹胀、纳差,无发热、恶心、呕吐、腹泻。自服奥美拉唑、莫沙必利等药物治疗(具体不详),症状无缓解;1个月前开始出现发热,为持续低热,最高体温38.5℃,伴盗汗、乏力,为进一步诊治入当地某医院就诊,行腹部增强CT示:“腹膜广泛呈斑片状增厚、强化,腹腔少量积液。”拟诊为“结核性腹膜炎”,予HRZE方案(异烟肼0.3g,1次/d,利福平0.6g,1次/d,吡嗪酰胺0.75g,2次/d,乙胺丁醇0.75g,1次/d)诊断性抗结核治疗。1周前患者出现恶心、呕吐,呕吐物为胃内容物,3~5次/d不等,腹痛、腹胀、发热等症状进行性加重,为进一步诊治入四川大学华西医院。患者病程中体重下降10kg。既往:否认石棉等职业粉尘接触史。抽烟30年,20支/d。

**体格检查:**体温38.6℃,脉搏125次/min,呼吸22次/min,血压120/81 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),贫血貌,全身浅表淋巴结未触及肿大,心肺未见异常。腹部膨隆,腹壁静脉未见曲张,全腹软,散在压痛,右下腹明显,无反跳痛,腹部未触及包块,肝脾肋下未触及,移动性浊音(+),双下肢轻度凹陷性水肿。

**辅助检查:**血常规:血红蛋白浓度71 g/L,白细胞计数 $11.68 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞百分比71%;肝功能:总蛋白65.3 g/L,白蛋白29.3 g/L,乳酸脱氢酶108 U/L;血肿瘤标志物:癌抗原(cancer antigen, CA)-125 300.3 U/mL,甲胎蛋白、癌胚抗原、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、凝血、大小便常规正常。 $\gamma$ -干扰素释放试验阴性。腹腔B型超声(B超):腹腔包裹性积液。胸部增强CT:胸廓对称,双肺纹理增多,双下肺见条索及小斑片影,双侧胸腔未见积液。腹部增强CT:大网膜、肠系膜广泛增厚,腹盆腔积液,肠系膜区多枚淋巴结显示,双肾肾周筋膜增厚(图1)。腹水:黄色、透明,有核细胞 $11.68 \times 10^6/L$ ,间皮细胞24%,乳酸脱氢酶385 U/L,白蛋白16.2 g/L,腺苷脱氨酶9.8 U/L;腹水肿瘤标志物:CA-125 2 350.0 U/mL, CA153>1 000 U/mL,甲胎蛋白、癌胚抗原正常;腹水结核杆菌DNA(TB-DNA)阴性,腹水培养无致病菌生长。

继续HRZE方案诊断性抗结核治疗,期间曾使用头孢哌酮/舒巴坦2周抗感染,患者仍低热、血象高、贫血、腹水进行性增多,多次腹水脱落细胞查见增生间皮细胞及异形细胞。遂行B超引导下腹膜活检,第1次腹膜活检(左下腹腹膜)病理:查见少许游离上皮样细胞及巨细胞,广谱细胞角蛋白(pan-cytokeratin, PCK)(+)、上皮膜抗原(+),肾母细胞瘤蛋白(Wilms tumor-1, WT-1)(+)、钙结合蛋白(calretinin, CR)(+)、细胞角蛋白(cytokeratin, CK)5/6(+), CD117(-), Dog1(-), S100(-), 结蛋白(+少数), CD68PGM1(+), 考虑间皮瘤可能。第2次腹膜活检(右下腹腹膜):查见恶性间皮瘤(上皮样型), CR(+), PCK(+), 上皮膜抗原(+), WT-1(+), 癌胚抗原 M2A(D2-40)(+), E钙黏素(少数+), CK5/6(+), CD34(-), 癌胚抗原(-), S100(-), CDX2(-), 肌细胞生成蛋白(-), 结蛋白(+少数), Ki67(+, 5%~8%)。确诊为腹膜间皮瘤(上皮样型),患者于2016年12月14日自动出院。

**讨论** 恶性腹膜间皮瘤(malignant peritoneal mesothelioma, MPM)是起源于腹膜表面的间皮细胞的恶性肿瘤。1908年Miller首先报道MPM,其发病率明显低于恶性胸膜间皮瘤,约2.2/100万,在恶性间皮瘤中占7%~10%<sup>[1]</sup>。在美国每年确诊MPM病例不到300例,属于罕见病<sup>[2]</sup>;国内暂无确切统计数据。MPM多见于中老年人,男女比例2:1~3:2;其发病原因不清,目前国内外资料认为与石棉暴露,放射治疗, BAP1、NF2、CDKN2A 和 CUL1 等基因的缺失、突变及猿猴病毒感染等有关<sup>[3]</sup>。MPM

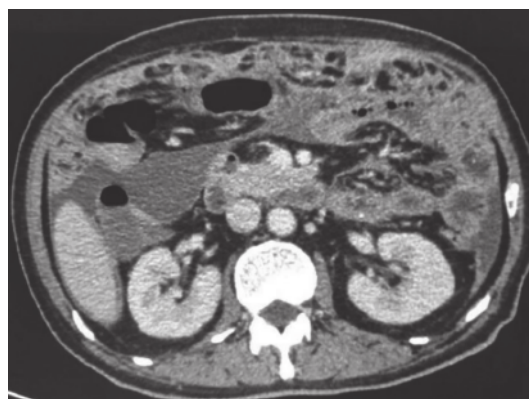


图1 2016年10月患者腹部增强CT像

DOI: 10.7507/1002-0179.201807090

通信作者: 陈雪融, Email: 384481688@qq.com

起病隐匿, 临床表现无特异性, 在疾病早期可无症状, 随疾病进展可出现腹痛、腹胀、腹部包块、腹水、恶性贫血、消瘦等症状。容易误诊为结核性腹膜炎等。

MPM 确诊依赖于病理诊断。按大体形态可分为局限型及弥漫型; 局限型恶性间皮瘤, 边界清楚, 带蒂或有包膜, 质地坚韧, 恶性程度较低; 弥漫型恶性间皮瘤, 受累腹膜弥漫性增厚, 表面呈乳头状、斑块状或结节状, 恶性程度高。按组织学类型可分为上皮样型、肉瘤/纤维型及双相型(混合型); 上皮样型是最常见的类型。MPM 病理诊断困难, 目前可通过腹水细胞学、闭式腹膜活检、腹腔镜下腹膜活检、剖腹探查等手段确定诊断。但细胞学检查阳性率低, 且通常无法确定具体病理类型。闭式腹膜活检为盲检, 其阳性率较细胞病理有所提高, 但常需要反复穿刺活检才能确定诊断。B 超或 CT 引导下腹膜活检可提高闭式腹膜活检的阳性率<sup>[4]</sup>。腹腔镜是目前最受欢迎的诊断方法, 对恶性间皮瘤的诊断敏感性和特异性均较前两者高, 但费用高且为有创检查, 间皮瘤容易沿腹腔镜套管针道种植性转移等, 使腹腔镜在临床应用中受到一定限制。本例患者一般情况差, 且为腹腔包裹性积液, 外科认为不宜行腹腔镜腹膜活检, 多次腹水细胞学提示为异型细胞, 未明确诊断。遂选择 B 超引导下腹膜活检, 第 2 次腹膜活检检出恶性间皮瘤细胞(上皮样型)。

影像学检查在 MPM 诊断、鉴别诊断、分期、治疗方案选择、预后判断等过程中起重要作用。腹部 CT 是评价 MPM 的首选影像检查方法。MPM 可表现为弥漫型腹膜增厚、大网膜增厚、腹水、腹腔淋巴结肿大等征象<sup>[5]</sup>。根据 CT 表现, MPM 分为 4 期, I 期肿瘤局限于腹膜, II 期肿瘤侵犯腹腔内淋巴结, III 期肿瘤向腹腔以外淋巴结转移, IV 期远处血行转移<sup>[6]</sup>。综合分析本患者所有检查资料应为 II 期。MRI 及正电子发射计算机断层显像虽不作为 MPM 的首选检查, 但在鉴别诊断及判断远处转移中有应用价值。

从本例腹膜间皮瘤患者临床特点看, 其发热、盗汗、腹痛腹胀的全身症状及消化系症状, 腹腔 CT 所提示腹腔积液、腹腔网膜肠系膜的增厚、包裹性腹腔积液, 以及渗出性腹水, 均与腹腔结核酷似, 故易于误诊为腹腔结核。但以下 3 点有助于排除结核: ①  $\gamma$ -干扰素释放试验阴性对于排除结核病的诊断价值较大; ② 患者中度贫血且白细胞高, 抗感染治疗后血象亦无改善(通常结核病患者为轻度贫血且白细胞不高); ③ 诊断性抗结核治疗 2 个月无效可进一步除外结核。最终诊断有赖于反复的腹膜活检, 通过免疫组织化学技术而确诊。患者因放弃治疗, 未能进一步行基因诊断以确定是否可行靶向治疗。

国内外文献显示: MPM 因起病隐匿, 恶性程度高, 临床表现缺乏特异性, 预后极差。其预后与分期、病理组织学类型相关, 而与大体类型无关; 上皮样型、I、II 期预后相对较好<sup>[7]</sup>。手术、化学治疗(化疗)、生物治疗等是目前可选择的治疗手段。确诊时, 仅不到 30% 的患者可行手术治

疗, 45% 的患者需行化疗, 一线方案选择铂类(卡铂或顺铂)+培美曲塞, 化疗可延长患者的总生存 5~7 个月<sup>[8]</sup>。国外文献报道: MPM 患者存在 *EGFR*、*ALK* 基因突变, 此类患者可从靶向治疗中获益, 但尚缺乏大样本的临床研究<sup>[9-10]</sup>。本患者确诊时, 已无手术指征, 一般情况较差, 化疗不一定能获益。

综上所述, MPM 为少见病, 起病隐匿, 临床表现无特异性, 就诊时已较晚, 且容易误诊, 确诊后治疗效果差, 总生存短。诊断中 MPM 一定要注意与腹腔结核鉴别, 诊断性抗结核治疗至多 2 个月需评估疗效, 并力求行有创检查取得病理学证据。

## 参考文献

- Mino JS, Monteiro R, Pigalarga R, *et al.* Diffuse malignant epithelioid mesothelioma in a background of benign multicystic peritonealmesothelioma: a case report and review of the literature. *BMJ Case Rep*, 2014; bcr201300212.
- Beebe-Dimmer JL, Fryzek JP, Yee CL, *et al.* Mesothelioma in the United States: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare investigation of treatment patterns and overall survival. *Clin Epidemiol*, 2016, 8: 743-750.
- Guo G, Chmielecki J, Goparaju C, *et al.* Whole-exome sequencing reveals frequent genetic alterations in *BAP1*, *NF2*, *CDKN2A*, and *CUL1* in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Res*, 2015, 75(2): 264-269.
- 黄渊金, 廖锦堂, 肖莹, 等. 超声引导下自动活检对腹膜病变的诊断价值. *湖南医科大学学报*, 2001, 26(1): 69-72.
- Kato K, Gemba K, Fujimoto N, *et al.* Computed tomographic features of malignant peritoneal mesothelioma. *Anticancer Res*, 2016, 36(3): 1067-1072.
- 王慧芳, 曾献军, 何来昌, 等. 恶性腹膜间皮瘤 CT 表现(附 9 例报告并文献复习). *实用放射学杂志*, 2016, 32(7): 1147-1149.
- 曾艳, 童瑞, 王翔耀, 等. 恶性腹膜间皮瘤 26 例临床特点及预后影响因素分析. *解放军医学院学报*, 2015(6): 559-562.
- Alexander HR Jr, Burke AP. Diagnosis and management of patients with malignant peritoneal mesothelioma. *J Gastrointest Oncol*, 2016, 7(1): 79-86.
- Foster JM, Radhakrishna U, Govindarajan V, *et al.* Predictive value of novel and existing activating *EGFR* mutations for improved survival in malignant peritoneal mesothelioma (MPM) and response to *EGFR*-TK inhibitors (*EGFR*-TKI). *J Clin Oncol*, 2009, 27(Suppl15): 11030.
- Loharamaweethong K, Puripat N, Aonjai N, *et al.* Anaplastic lymphoma kinase (*ALK*) translocation in paediatric malignant peritoneal mesothelioma: a case report of novel *ALK*-related tumour spectrum. *Histopathology*, 2016, 68(4): 603-607.

收稿日期: 2018-07-17 修回日期: 2018-08-03

本文编辑: 凌雪梅