



# 了解 复杂性淋巴管异常

## 患者及家人指南

# 什么是复杂性 淋巴管异常 (CLA)?

CLA 是一组罕见疾病，其特征是淋巴管生长异常，可能累及多个器官系统，包括肺、脾、软组织和骨。

CLA 包括：

- 戈勒姆-斯托特病 (GSD)、
- 泛发性淋巴管异常 (GLA)、
- 卡波西样淋巴管瘤病 (KLA) 和
- 中央传导性淋巴管异常 (CCLA)。

各种 CLA 疾病既有共同的特点，也有独特的特点。此外，各疾病会对患者造成不同的影响。即使是诊断相同的患者也可能会根据被累及的身体部位而出现不同的症状。

## 什么是淋巴管系统？

淋巴管系统是由淋巴管组成的网络。这些淋巴管从全身各处引流淋巴液，并将这些淋巴液输送回或注入胸部的大静脉中。

四肢的周围淋巴管很细小，而离心脏越近的淋巴管，管径越大。淋巴管有特化细胞（淋巴管内皮细胞）和瓣膜，能让淋巴液流向心脏。

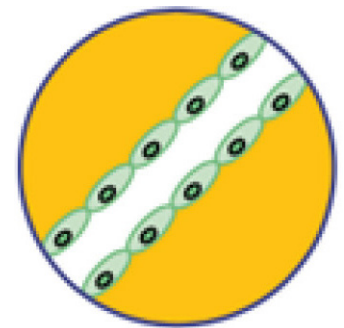
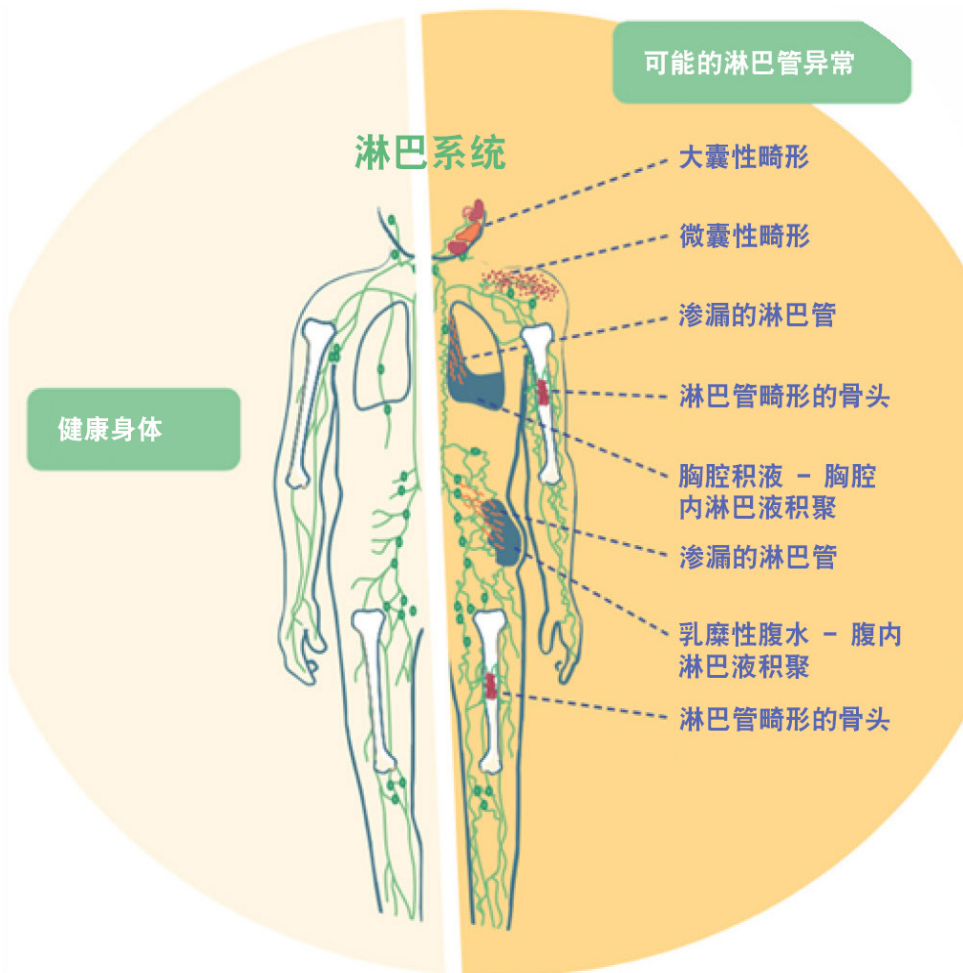
淋巴管系统的主要用途或作用是

- 维持体内的液体水平
- 从消化道吸收脂肪
- 帮助抵抗感染

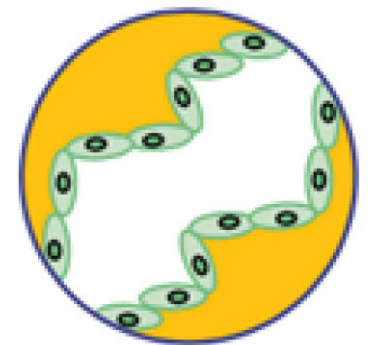
淋巴管系统的重要组成部分是：

- 淋巴液：含有白细胞的透明液体，帮助清除毒素和废物
- 淋巴管：将淋巴液输送到全身的细管道
- 淋巴管内皮细胞：这是一些特化细胞，衬覆于淋巴管表面以维持结构；衬覆于瓣膜表面以保持淋巴液向一个方向流动

[YouTube](#)上的一段有用的视频，描述了淋巴管系统。



正常淋巴管



淋巴管畸形

**淋巴管畸形是由淋巴管生长异常造成的**

# 遗传与 CLA 的关系如何？

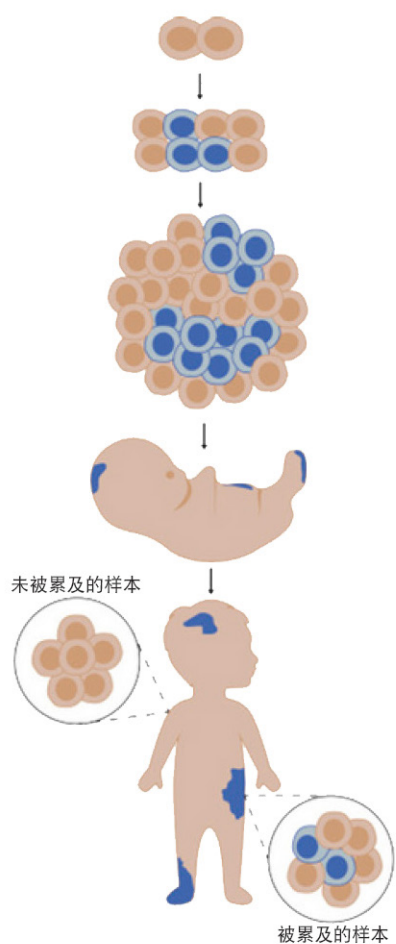
人们怀疑大多数的 CLA 都是由名为致病性变异（以前称为突变）的基因变化引起的。但是并非所有的患者都能够确定病因。这些致病性基因变异可以是体细胞变异（嵌合）或种系变异。

## 获得性体细胞变异或突变：

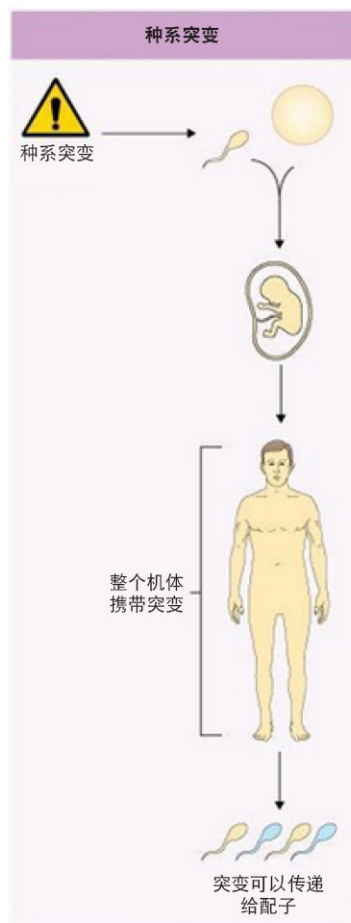
在受孕（卵子受精）之后发生的 DNA 变化。获得性致病性体细胞变异可以发生在任何身体细胞中，但生殖细胞（精子和卵子）除外，因此**不会遗传给子女**。

## 种系（或遗传性）变异或突变：

发生在人体生殖细胞（卵子或精子）中的基因变化，会融入所孕育后代体内每个细胞的 DNA 中。种系致病性变异**会从父母遗传给后代**。



获得性体细胞变异



种系突变

# 哪些疾病被视为 CLA ？

## 泛发性淋巴管异常 (GLA)

GLA 旧称为淋巴管瘤病，其特征是累及软组织、骨和器官（例如脾脏）的淋巴管畸形，且疾病存在于身体多个部位。

GLA 可能在出生时出现，但更常见于儿童期或青年期。GLA 可导致液体在心脏、肺脏或腹内异常积聚（分别称为心包积液、胸腔积液或腹腔积液）。它还可导致淋巴液从肠道流失（蛋白质丢失性肠病）以及抗感染细胞数量减少。

骨病较为常见，累及中轴（头部和躯干）和四肢（上下肢）骨骼的多处骨头。肋骨是 GLA 最常累及的部位，其次是脊柱。当 GLA 累及骨骼时通常不会涉及骨骼坚硬的外层（皮质骨），也很少导致渐进性骨消失。疾病引起骨折的情况并不常见。

*PIK3CA* 基因中的体细胞致病性变异被认为是造成 GLA 的原因。





## 戈勒姆-斯托特病 (GSD)

GSD 也称为消失性骨病，其特征是骨骼坚硬的外表面（皮质骨）渐进性流失。GSD 可快速进展，但也可自发稳定。它通常会蔓延至原发部位以外，累及附近的骨骼，而且更常见于头、颈、背部和胸部（中轴骨骼）。

GSD 引起的症状各不相同，取决于骨骼坚硬外层（皮质骨）流失的程度及其所在的身体部位。疾病引起的骨折（病理性骨折）、肋骨受累继发的的心脏和肺脏周围液体积聚（心包积液和胸腔积液）、颅骨受损导致的脑脊液 (CSF) 渗漏以及包括瘫痪在内的神经系统症状都曾被报道过。

*KRAS* 基因中的体细胞致病性变异被认为是造成 GSD 的原因。



## 卡波西样淋巴管瘤病 (KLA)

KLA 是一种复杂性淋巴管异常，其特点是不受控制的细胞生长（肿瘤）和畸形。KLA 被视为具有侵袭性的 GLA 亚型，而且具有与 GLA 和 CCLA 重叠的特征。KLA 独有的特点包括存在梭形细胞、快速且侵袭性的生长以及大量出血。

此外，在 KLA 中胸部受累要更为常见。帮助诊断 KLA 的标志物包括血液中的血管生成素 2 (Ang2) 水平升高。Ang2 是一种参与内皮细胞生长的蛋白质。

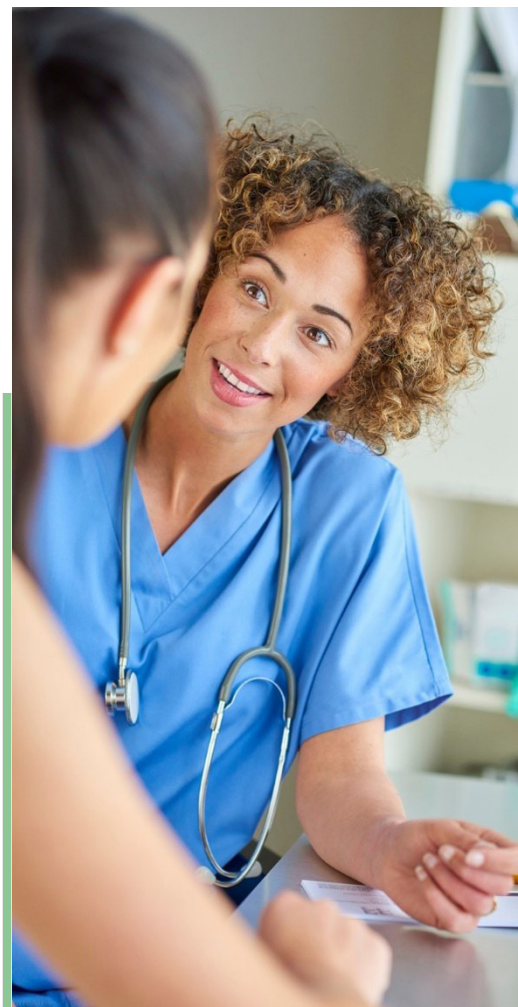
*NRAS*、*CBL* 或 *HRAS* 基因的体细胞致病性变异被认为是造成 KLA 的原因。

## 中央传导性淋巴管异常 (CCLA)

CCLA 的特征是躯干淋巴管扩张且功能障碍，导致淋巴液反流进入组织中。造成这种功能障碍的部分原因是大淋巴管中淋巴管瓣膜的形成异常。

患者经常出现肺周围淋巴液（乳糜性积液）、腹部液体过多（腹水）和淋巴液从肠道流失（蛋白质丢失性肠病）以及腿部和足部肿胀。

*EPHB4* 和 *MDFIC* 的种系致病性变异以及其他几个基因的体细胞致病性变异被认为是造成 CCLA 的原因。



下表概述了每种 CLA 疾病及其旧术语、突出特点和遗传相关性。

	<b>GLA</b>	<b>GSD</b>	<b>KLA</b>	<b>CCLA</b>
<b>旧术语</b>	淋巴管瘤病 弥漫性淋巴管畸形	消失性骨病	淋巴管瘤病	淋巴管扩张症 管道型淋巴管异常
<b>突出特点</b>	疾病累及身体多个部位	渐进性骨流失	梭形淋巴管内皮细胞、低血小板、出血、高 ang2	中央淋巴管结构和功能异常
<b>遗传性、致病性基因变异</b>	体细胞： <i>PIK3CA</i>	体细胞： <i>KRAS</i>	体细胞： <i>NRAS</i> 、 <i>CBL</i> 、 <i>HRAS</i>	体细胞： <i>ARAF</i> 、 <i>BRAF</i> 、 <i>KRAS</i>  种系： <i>PTPN11</i> 、 <i>RAF1</i> 、 <i>RIT1</i> 、 <i>SOS1</i> 、 <i>HRAS</i> 、 <i>BRAF</i> 、 <i>FOXC2</i> 、 <i>PIEZO1</i> 、 <i>GBA</i> <i>GBE</i> 、21 三体、22q11.2 缺失



# CLA 有哪些症状？

虽然症状因病症和个人而异，但下列是 CLA 患者最常声称的症状。这些症状可以在诊断时或者在疾病的整个进展过程中出现。

- 咳嗽、喘鸣、呼吸短促
- 受累部位附近疼痛
- 受累部位附近肿胀
- 骨折（自发性或轻微创伤之后）
- 反复感染或呼吸道疾病
- 腹部或盆腔疼痛
- 皮肤损伤
- 内出血

症状因受累的身体部位而异，并可导致独特且特定的困难，从而极大地影响生活质量。例子包括行动能力问题、骨畸形和神经系统问题。这些问题可成为永久性的问题，导致终身残疾。

# 如何得到诊断？

遗憾的是，通常来说诊断 CLA 并不是一个简单的过程，有些患者需要很多年才能确诊。部分原因是这些疾病非常罕见，同时它们还与其他疾病有重叠，要判定患者患有哪一种罕见的 CLA 尤为困难。

医务人员可能会建议以下一种或多种检测来帮助诊断和监测：

- 活检
- 骨扫描
- 支气管镜检查
- CT 扫描
- MRI
- 淋巴管造影
- 骨骼测量
- 超声
- X 光
- 验血
- 基因检测

## 成像

如果怀疑 CLA，建议对患处进行 MRI 和/或 CT 成像作为首次筛查成像检查。建议将骨骼测量或 X 光片作为第二次成像检查和长期监测方法。可能需要对中央淋巴管进行核磁共振动态增强淋巴管造影 (DCMRL) 成像。

## 化验评估

化验评估包括：

- 全血细胞计数 (CBC)、全套代谢功能检测组合 (CMP)、凝血检测和
- 可能需要进行免疫检测。



## 基因检测

需要对受累组织进行基因检测，以帮助确定潜在导致疾病的致病性基因变异并指导靶向治疗。务必要记住，

- 由于体细胞变异的性质（并非在所有细胞内都存在），必须对受累组织进行检测，而且
- 尽管受累组织必须经过基因检测，但可能携带致病性变异的细胞数量较少，这使得很难检测到致病变异。增加样本数量可能会提高基因检测结果呈阳性的可能性，而且
- 所有 CCLA 患者和所患 CLA 被认为属于某综合征的患者应该考虑进行种系检测。

# CLA 的治疗方法是什么？

CLA 没有标准治疗方法。治疗目的常常是减轻和缓解症状。强烈建议采用多学科团队的护理和治疗方法，这通常是很有必要的。

通常用于治疗 CLA 的药物包括：

- 西罗莫司
- 阿培利司
- 干扰素- $\alpha$  2a 或 2b
- 双膦酸盐类

接受西罗莫司治疗的 CLA 患者可能需要预防性地使用抗生素，以最大限度减少严重感染（肺孢子菌肺炎）。

其他可能有益的治疗包括硬化疗法或栓塞、手术和淋巴管静脉吻合术 (LVA)。

## 营养

- 有乳糜性（含有脂肪的淋巴液）积液的患者可能被要求采用低脂饮食。
- 接受西罗莫司或阿培利司治疗的患者可能被要求采用低碳水化合物饮食，因为这两种药物都趋向于提高血糖。





# RESOURCES

## 医疗中心

可以在我们的网站 [lgdalliance.org](http://lgdalliance.org) 上找到全球可能擅长治疗 CLA 的血管中心列表。

## 患者支持

如需患者资源列表，包括我们的患者登记名册和支持团体，请访问我们的网站 [lgdalliance.org](http://lgdalliance.org)

## 联系

LGDA: [www.lgdalliance.org](http://www.lgdalliance.org) 或 [info@lgdalliance.org](mailto:info@lgdalliance.org)

LGDA\_欧洲: [www.lgda.eu](http://www.lgda.eu) 或 [info@lgda.eu](mailto:info@lgda.eu)（欧洲相关的查询）

## 致谢

本患者指南的翻译是在 Robert & Toni Bader 慈善基金会的慷慨支持下完成的。